

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**OŠETŘENÍ PAHÝLU SLINIVKY BŘIŠNÍ
U LAPAROSKOPICKÉ LEVOSTRANNÉ
PANKREATEKTOMIE**

DIZERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Filip Čečka

2010

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program

Chirurgie

Dizertační práce

**OŠETŘENÍ PAHÝLU SLINIVKY BŘIŠNÍ
U LAPAROSKOPICKÉ LEVOSTRANNÉ
PANKREATEKTOMIE**

Management of pancreatic stump in laparoscopic distal pancreatectomy

MUDr. Filip Čečka

Školitel: doc. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.

Hradec Králové, 2010

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 28. 6. 2010

Poděkování

Děkuji profesoru MUDr. Alexandru Ferkovi, CSc. za výraznou pomoc při výběru tématu dizertační práce a za metodické vedení experimentální práce.

Děkuji svému školiteli docentu MUDr. RNDr. Milanu Kaškovi, Ph.D. za průběžné připomínky k celému projektu a za pomoc při zpracování dizertační práce.

Děkuji svým spolupracovníkům MUDr. Bohumilu Jonovi, CSc. a MUDr. Zdeňku Šubrtovi, Ph.D., dále personálu vivária FVZ UO a Pavle Vejběrové za pomoc při realizaci experimentálních prací. Děkuji MUDr. Věře Tyčové a MUDr. Dimitarovi Hadži Nikolovi, Ph.D. za zpracování a vyhodnocení mikroskopických preparátů.

V neposlední řadě děkuji své manželce a rodině za trpělivost, pochopení a podporu, které byly nezbytné při tvůrčí činnosti.

OBSAH

Seznam zkratk	6
Seznam tabulek	8
Seznam obrázků	8
1. Souhrn	10
2. Úvod do problematiky	14
2.1 Historie resekcí pankreatu	14
2.2 Pankreatická píštěl	16
2.2.1 Příčina a definice pankreatické píštěle	17
2.2.2 Rizikové faktory vzniku pankreatické píštěle	18
2.3 Možnosti prevence vzniku pankreatické píštěle	20
2.3.1 Farmakologické postupy	21
2.3.2 Technické modifikace ošetření zbytkového parenchymu pankreatu	25
2.3.3 Způsoby ošetření pahýlu pankreatu po DPE	25
2.3.4 Možnosti uzávěru pahýlu pankreatu u klasické LR pankreatu	26
2.3.5 Možnosti uzávěru pahýlu pankreatu u laparoskopické LR pankreatu	28
3. Cíle práce	30
4. Materiál a metody	31
4.1 Analýza vlastního souboru pacientů	31
4.2 Experimentální část	32
4.2.1 Pokusná zvířata a nástroje	32
4.2.2 Anestezie	33
4.2.3 Provedení experimentálních operačních výkonů	34
4.2.4 Sledovaná data a hodnocení výsledků	38
4.2.5 Statistické hodnocení dat	39
4.3 Zavedení laparoskopické techniky resekce pankreatu do klinické praxe	40
5. Výsledky	41
5.1 Vlastní soubor pacientů operovaných klasicky	41
5.2 Experimentální část	42
5.2.1 Operační výkon	42
5.2.2 Klinické hodnocení pooperačního průběhu	43

5.2.3	Makroskopické hodnocení hojení pahýlu pankreatu.....	43
5.2.4	Mikroskopické hodnocení hojení pahýlu pankreatu.....	45
5.3	Soubor pacientů operovaných laparoskopicky	48
6.	Diskuze.....	50
7.	Závěr.....	58
8.	Návrhy na další experimentální práce a aplikaci výsledků do klinické praxe	59
9.	Literatura	60

Seznam zkratek

BMI	Body mass index
CT	Počítačová tomografie
DGE	Zpomalené vyprazdňování žaludku (delayed gastric emptying)
DM	Diabetes mellitus
DPE	Cefalická duodenopankreatektomie
EKG	Elektrokardiogram
ERCP	Endoskopická retrográdní cholangio-pankreatikografie
ETCO ₂	Výdechová koncentrace oxidu uhličitého (end-tidal carbon dioxide)
FVZ UO	Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany
GIST	Gastrointestinální stromální tumor
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IPMN	Intraduktální papilární mucinózní neoplázie
ISGPF	Mezinárodní skupina pro studium pankreatické píštěle (International study group on pancreatic fistula)
LR	Levostranná resekce pankreatu
MCA	Mucinózní cystadenom
MRI	Zobrazení magnetickou rezonancí
PGA	Pankreatiko-gastro anastomóza
PJA	Pankreatiko-jejuno anastomóza
PF	Pankreatická píštěl (pancreatic fistula)
RFA	Radio-frekvenční ablace

SCA	Serózní cystický adenom
SPT	Solidní pseudopapilární tumor
TDPE	Totální duodenopankreatektomie
UZ	Ultrasonografické vyšetření
VMS	Horní mezenterická žíla (vena mesenterica superior)

Seznam tabulek

- Tabulka 1 Výsledky randomizovaných studií hodnotících význam oktreotidu u operací pankreatu
- Tabulka 2 Histologické nálezy v resekátech pacientů, kteří podstoupili levostrannou resekci pankreatu klasickým přístupem
- Tabulka 3 Souhrn výsledků experimentální práce

Seznam obrázků

- Obrázek 1 Dvousložkový těsnicí přípravek Pleuraseal připravený k použití při laparoskopické operaci.
- Obrázek 2 Postavení portů při laparoskopické levostranné resekcii pankreatu v experimentu na praseti domácím.
- Obrázek 3 Pohled do operačního pole. Laparoskopická levostranná resekce pankreatu v experimentu. Pankreas přerušován v krčku staplerem EndoGIA Universal, bílý náboj 30 mm.
- Obrázek 4 Pohled do operačního pole. Laparoskopická levostranná resekce pankreatu v experimentu. Pankreas přerušován v krčku nástrojem Ligasure.
- Obrázek 5 Pohled do operačního pole. Laparoskopická levostranná resekce pankreatu v experimentu. Na pahýl pankreatu je laparoskopicky aplikován přípravek Pleuraseal.
- Obrázek 6 Resekát těla a kaudy pankreatu.
- Obrázek 7 Detail na staplerovou linii resekatu pankreatu.
- Obrázek 8 Chirurgická revize 2 týdny po laparoskopické resekcii pankreatu. Makroskopicky normální nález bez poruchy hojení pahýlu pankreatu.

- Obrázek 9 Mikroskopické hodnocení resekční linie pahýlu pankreatu, barvení hematoxylinem a eozinem, zvětšení 4x. Je patrný normální pankreatický vývod bez dilatace.
- Obrázek 10 Mikroskopické hodnocení resekční linie pahýlu pankreatu, barvení hematoxylinem a eozinem, zvětšení 10x. Nejsou známky poruchy hojení pankreatu.
- Obrázek 11 Mikroskopické hodnocení resekční linie pahýlu pankreatu, barvení hematoxylinem a eozinem, zvětšení 4x. Je patrná dilatace hlavního pankreatického vývodu.
- Obrázek 12 Mikroskopické hodnocení abscesu v místě resekční linie pankreatu, barvení hematoxylinem a eozinem, zvětšení 4x. Stěna abscesu je ohraničená granulační tkání a vazivem, nesouvisí s tkání pankreatu.
- Obrázek 13 Mikroskopické hodnocení resekční linie pahýlu pankreatu, barvení hematoxylinem a eozinem, zvětšení 10x. Jsou patrné granulomy typu z cizích těles obsahující obrovské mnohobuněčné buňky.
- Obrázek 14 Srovnávací topografická anatomie pankreatu prasete a psa (podle Trutyho).

1. SOUHRN

Pankreatická píštěl po resekci pankreatu je závažným problémem, který může významně ovlivnit pooperační průběh a celkovou léčbu pacienta. Jedním z nejdůležitějších faktorů vzniku píštěle u levostranné pankreatektomie je technika ošetření pahýlu pankreatu. Při klasické operaci se jako nejvýhodnější ukazuje manuální přešití pahýlu pankreatu, tato technika není ovšem prakticky proveditelná při laparoskopické levostranné resekci pankreatu.

Cílem této práce je analyzovat četnost pankreatické píštěle na souboru pacientů, u kterých byla provedena levostranná resekce pankreatu klasickým přístupem. V experimentální části práce ověřit technickou proveditelnost nové metody ošetření pahýlu pankreatu při laparoskopické levostranné resekci pankreatu na velkém laboratorním zvířeti. Porovnat tuto novou metodu s metodou, která se rutinně používá – přerušением pankreatu lineárním endoskopickým staplerem. Dále zavést techniku laparoskopické resekce pankreatu do klinické praxe.

Experimentální část byla provedena na 10 jedincích prasete domácího. Prováděli jsme laparoskopickou levostrannou resekci pankreatu se zachováním sleziny a lienálních cév. Zvířata byla rozdělena do dvou skupin. V první skupině 5 zvířat byl pankreas přerušen standardním způsobem, endoskopickým lineárním staplerem EndoGIA Universal. Ve druhé skupině 5 zvířat byl pankreas přerušen laparoskopickým nástrojem Ligasure. Následně byl pahýl pankreatu ošetřen aplikací syntetického lepidla Pleuraseal. Proces hojení pankreatu byl hodnocen ve třech kategoriích: 1) klinický pooperační průběh, včetně změny hmotnosti, 2) makroskopický nález při chirurgické revizi 14 dní po operačním výkonu, 3) mikroskopický nález resekční linie pahýlu pankreatu.

Klinický pooperační průběh experimentálních zvířat v obou skupinách byl bez komplikací. Všechna zvířata nabírala na hmotnosti. Při chirurgické revizi 14 dní po operačním výkonu a při mikroskopickém hodnocení resekční linie jsme našli pouze drobné alterace od normálního procesu hojení pahýlu pankreatu. Neprokázali jsme statisticky významné rozdíly v obou skupinách.

Nová technika přerušení pankreatu pomocí nástroje Ligasure a aplikace tkáňového lepidla Pleuraseal na pahýl pankreatu je technicky proveditelná a bezpečná metoda, která je srovnatelná se standardním přerušáním pankreatu pomocí stapleru.

Na základě zkušeností s experimentální částí této práce jsme začali provádět levostranné resekce pankreatu laparoskopickým přístupem v klinické praxi. Jedná se o technicky náročný operační výkon, který vyžaduje bohaté zkušenosti s pokročilou laparoskopickou technikou i s operacemi pankreatu otevřeným přístupem.

Summary

Pancreatic fistula is a major postoperative complication after pancreatic resection, which may change considerably the postoperative course. One of the main risk factors of developing the pancreatic fistula after distal pancreatectomy is the method employed for the management of the pancreatic remnant. Manual suture of the pancreatic remnant has been shown to be superior over other techniques. However, this technique is not feasible in laparoscopic approach.

The aim of the work is to analyze the rate of pancreatic fistula in a group of patients with open distal pancreatectomy. In the experimental part of the work to test a novel method for reinforcing pancreatic remnant on a porcine model and to compare this novel method with method routinely used - transection of the pancreas with an endostapler. Then to introduce the laparoscopic distal pancreatic resections to human medicine.

In the experimental part, laparoscopic distal pancreatectomy with spleen and splenic vessels preservation was performed in ten female domestic pigs. The experimental animals were divided into two groups. In the first group, the pancreas was transected using a standard device, an EndoGIA Universal Stapler, whereas in the second group, the pancreas was transected using a Ligasure device and the pancreatic remnant was reinforced with hydrogel sealant Pleuraseal. The process of healing of the pancreatic remnant was evaluated in three categories: 1) clinical postoperative course, including weight change, 2) macroscopic findings at the surgical revision 14 days after the laparoscopic operation, 3) microscopic findings at the resection line of the pancreatic remnant.

Clinical postoperative course was uneventful in both groups, all animals gained weight. No differences were observed in pancreatic remnant healing between the groups, and only minor alterations of the healing process were found. The differences in results were not statistically significant in both groups.

The novel technique using Ligasure transection reinforced by the hydrogel sealant Pleuraseal is feasible and safe technique, which seems to be comparable with the standard transection technique using stapler.

Based on the experience with the experimental work, we introduced the laparoscopic distal pancreatectomy to the human medicine. It is technically very demanding procedure which requires advanced laparoscopic skills as well as experience with open pancreatic resections.

2. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Resekce pankreatu je stále nejdůležitější modalitou v léčbě chorob pankreatu. Nejčastější indikací k resekcí pankreatu jsou maligní nádory pankreatu a periampulární oblasti, chronická pankreatitida, nízké maligní a benigní nádory a sekundární nádory. Pro nádory v hlavě pankreatu je indikována cefalická duodenopankreatektomie (DPE), pro nádory v těle a kaudě pankreatu je indikována levostranná resekce (LR). Pro nádory zasahující více částí pankreatu je indikována totální duodenopankreatektomie (TDPE). Mezi atypické resekcce patří centrální pankreatektomie, kdy je resekováno tělo, ponechána hlava a kauda pankreatu. V některých případech, zejména u neuroendokrinních nádorů pankreatu, je možné provést jejich enukleaci.

2.1 Historie resekcí pankreatu

Cefalickou duodenopankreatektomii poprvé úspěšně provedl Kausch v roce 1912 [1], dále ji zpopularizoval Whipple, který v roce 1935 publikoval své zkušenosti s léčbou karcinomu Vaterovy papily [2]. V té době dosahovala pooperační letalita až 30 %, frekvence pankreatické píštěle (PF) byla okolo 20 % [3]. Vysoká letalita byla jedním z důvodů, proč resekcce pankreatu nebyly prováděny příliš často. Ještě v 70. letech dosahovala pooperační letalita až 25 % [4]. Dokonce se objevily práce, ve kterých byly upřednostňovány spojkové operace u karcinomu hlavy pankreatu namísto radikální resekcce [5].

LR poprvé provedl Billroth v roce 1884. Chirurgickou techniku podrobně popsal Finney v roce 1910 [6]. V roce 1934 popsal Gordon-Taylor úspěšnou resekcí nádoru v levé části pankreatu a tím povzbudil další chirurgy k resekcím nádorů v této lokalizaci [7]. Nicméně i LR měly vysokou morbiditu i letalitu, která vedla některé autory k názoru, že by se tyto operace neměly provádět. Hlavní indikací k LR v těchto dobách byla traumata, protože možnosti diagnostiky lézí v těle a kaudě pankreatu byly značně omezené. Proto

také byly resekce pankreatu poměrně málo častým výkonem až do většího rozšíření zobrazovacích metod (UZ, CT, MRI).

Až v 80. letech 20. století začala vznikat specializovaná centra, která se věnovala pankreatické chirurgii ve zvýšené míře. Letalita resekcí pankreatu postupně klesala [8] a v současné době se pohybuje do 5 %. Morbidita však zůstává vysoká i v těchto specializovaných centrech navzdory zlepšené chirurgické technice, lepší intenzivní péči a dokonalejší terapii pooperačních komplikací. Morbidita a frekvence vzniku pankreatické píštěle se v podstatě nezměnila od dob Whipplea [9, 10].

Dalším výrazným pokrokem bylo zavedení laparoskopické techniky do chirurgie pankreatu. První laparoskopickou DPE provedl Gagner v roce 1992 [11]. Dosud byly publikovány pouze jednotlivé kazuistiky a malé soubory pacientů. Laparoskopická DPE je prováděna nejen pro chronickou pankreatitidu, ale i pro periampulární maligní nádory. Byla popsána modifikovaná technika rukou asistované DPE [12]. Někteří autoři laparoskopicky provádějí resekční i rekonstrukční fázi [13], jiní autoři laparoskopicky provádějí pouze resekční fázi a rekonstrukci provedou přístupem přes malou horní střední laparotomii [14]. Dosažené výsledky laparoskopické DPE nejsou lepší než u otevřené operace, nebylo dosaženo nižších pooperačních komplikací, ani kratší rekonvalescence.

Přínos laparoskopické chirurgie závisí na poměru operačního traumatu břišní stěny při přístupu do dutiny břišní a traumatu výkonu v dutině břišní. Při DPE je přístupové trauma pouze malou částí celkového operačního traumatu při preparaci orgánů v retroperitoneu [15]. V současné době je laparoskopická DPE stále kontroverzní a její přínos oproti klasickému přístupu nebyl prokázán [16].

Laparoskopická LR je více rozšířená než DPE, protože preparační fáze je jednodušší a po resekční fázi nenásleduje fáze rekonstrukční. Od první laparoskopické LR publikované v roce 1996 [17] své operační výsledky publikovalo mnoho autorů, ve většině případů se jednalo pouze o malé soubory nebo jednotlivé kazuistiky. Přes veškerý pokrok morbidita těchto výkonů zůstává vysoká. Autoři udávají ve svých studiích různé frekvence pankreatických píštělí 13 % [18] až 27,5 % [19]. Letalita laparoskopické levostranné resekce pankreatu je ve většině souborů nulová, pouze Edwin ve své studii uvádí 2 pooperační úmrtí na souboru 24 pacientů – letalita 8,3 % [20].

Mezi hlavní indikace k laparoskopické LR patří benigní a nízcce maligní nádory pankreatu, jako např. intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN), serózní cystický adenom (SCA), mucinózní cystadenom (MCA), solidní pseudopapilární tumor pankreatu (SPT) a endokrinní nádory pankreatu. Na druhou stranu je indikace adenokarcinomu pankreatu k laparoskopickému resekčnímu výkonu velmi kontroverzní. Adenokarcinom pankreatu má velmi špatnou prognózu a dosud nejsou žádné relevantní informace o dlouhodobém přežití pacientů s adenokarcinomem pankreatu, kteří podstoupili laparoskopický resekční výkon [21].

Několik prací porovnávalo klinické výsledky laparoskopické a otevřené LR [18, 22-30]. Autoři těchto retrospektivních nerandomizovaných studií ukázali u laparoskopického přístupu kratší dobu hospitalizace, časnější zahájení perorálního příjmu, časnější návrat k denním aktivitám a delší operační čas. Frekvence pankreatické píštěle se však nesnížila.

2.2 Pankreatická píštěl

Resekce pankreatu jsou zatíženy vysokou pooperační morbiditou, která i ve specializovaných centrech dosahuje až 40 % [9, 10, 31]. Morbidita se v podstatě nezměnila od dob Whippla navzdory zlepšení chirurgické techniky, progresi v intenzivní péči a rozvoji miniinvazivních metod [32-34]. Nejčastější komplikace jsou pankreatická píštěl (PF), zpomalené vyprazdňování žaludku (DGE), infekce v ráně, intraabdominální absces a krvácení [35]. PF je nejzávažnější příčinou pooperační morbidity. Proto se pankreatiko-entero anastomóza považuje za Achillovu patu pankreatické chirurgie [35]. Ve většině případů není píštěl život ohrožující komplikace, nicméně PF prodlužuje dobu hospitalizace, zvyšuje náklady na léčbu a u maligních chorob oddaluje adjuvantní léčbu [36]. Frekvence PF po resekci pankreatu se udává nejčastěji v rozmezí od 10 % [37] do 30 % [9, 38]. Nicméně frekvence PF z velké části závisí na použité definici [39].

2.2.1 Příčina a definice pankreatické píštěle

Příčinou PF je exokrinní sekrece ze zbytkového parenchymu pankreatu. Proto se sekrece tekutiny bohaté na amylázy považuje za vymezující znak pro PF [40].

Je velmi obtížné porovnávat frekvence PF v jednotlivých studiích, protože jednotliví autoři používají různé definice PF. V první řadě je nutné používat jednotnou terminologii. V literatuře se objevují následující termíny: píštěl (patologické spojení jednoho epitelizovaného povrchu s jiným), leak (únik pankreatické šťávy), fokální pooperační pankreatitida, dehiscence pankreatiko-jejuno anastomózy nebo netěsnost anastomózy. Tyto výrazy jsou v podstatě zaměnitelné. V současné době většina autorů doporučuje používat termín pankreatická píštěl (PF) [41].

Většina definic pankreatické píštěle se opírá o množství sekretu z peroperačně uložených drénů a obsahu amyláz v tomto sekretu. Bassi v literatuře identifikoval 26 různých definic PF, které se lišily v množství sekretu, obsahu amyláz a časování (tj. kolikátý pooperační den píštěl vznikla a kolik dní trvala) [41]. Autoři poté na souboru 242 pacientů použili různé definice PF a frekvence PF se pohybovala v rozmezí 9,9 % až 28,5 % u identického souboru pacientů [41].

Kromě množství sekretu a koncentrace amyláz je další spornou otázkou klinický význam PF. Lowy byl mezi prvními, kdo použil výraz klinicky významná pankreatická píštěl, což definoval jako výdej tekutiny bohaté na amylázy ve spojení s leukocytózou, febriliemi, sepsí a nutností perkutánní drenáže tekutinových peripankreatických kolekcí. Biochemickou pankreatickou píštěl definoval jako sekreci z drénů s vyšším obsahem amyláz, která je asymptomatická a zpravidla ustane samovolně.

Až v roce 2005 vznikla a byla publikována jednotná definice PF podle ISGPF [42]. International Study Group for Pancreatic Fistula (ISGPF) tvořilo 37 světových expertů z 15 zemí, kteří společně provedli literární rešerši, diskutovali své zkušenosti s PF a následně vyvinuli novou, univerzálně použitelnou definici PF. Tato definice je v současné době široce akceptována a používána.

Pankreatická píštěl podle ISGPF je definována jako výdej jakéhokoliv měřitelného množství tekutiny peroperačně zavedenými drény (nebo drény perkutánně zavedenými

následně po operaci) po třetím pooperačním dnu, pokud je koncentrace amyláz v tekutině 3x vyšší než je normální sérová koncentrace. Zobrazovací metody nejsou k diagnóze pankreatické píštěle nutné. Dále se pankreatická píštěl dělí do 3 stupňů klinické závažnosti podle těchto faktorů: celkový stav pacienta, nutnost specifické léčby, výsledky zobrazovacích metod, nutnost ponechání drenáže déle než 3 týdny, známky infekce, nutnost další hospitalizace, sepse, reoperace a smrt v důsledku PF.

PF stupně A je také označována jako přechodná PF, nemá žádné klinické důsledky a nevyžaduje jinou než standardní pooperační péči. Jedná se o přechodnou zvýšenou koncentraci amyláz v drénech. Tato píštěl zpravidla spontánně regreduje.

PF stupně B vyžaduje změnu léčby pacienta, obvykle částečnou enterální nebo parenterální výživu, nemocní mají obvykle pouze čajovou dietu. Peroperačně zavedené drény jsou ponechány nebo jsou perkutánně zavedeny nové drény k drenáži peripankreatických tekutinových kolekcí. Nemocní jsou zpravidla hospitalizováni na standardním oddělení.

PF stupně C vyžaduje intenzivní péči. Pacienti mají totální enterální nebo parenterální výživu. Peripankreatické tekutinové kolekce musí být drénovány. Zhoršení stavu nemocných spolu se sepsí nebo selháním orgánů může vyžadovat reoperaci. Pooperační letalita v této skupině je vysoká.

Použití jednotné definice PF umožní porovnat výsledky operací pankreatu v jednotlivých centrech specializovaných na pankreatickou chirurgii. Definice PF podle ISGPF umožňuje vymezit a zhodnotit klinickou závažnost pankreatické píštěle.

2.2.2 Rizikové faktory vzniku pankreatické píštěle

Pro úspěšnou prevenci PF je nutné vyhodnotit rizikové faktory a určit pacienty, u kterých je vyšší riziko vzniku PF. Tyto faktory se dají rozdělit do tří základních kategorií: 1. související s onemocněním pankreatu, 2. související s pacientem, 3. související s operačním výkonem.

1. Faktory související s onemocněním pankreatu

Jedním z hlavních rizikových faktorů vzniku PF je struktura pankreatické tkáně. Křehká a měkká struktura pankreatu, tzv. „soft pancreas“ je predisponujícím faktorem vzniku PF. Lin et al. popsali vztah struktury pankreatické tkáně a vznikem PF u téměř 2000 pacientů po parciální duodenopankreatektomii. V této studii bylo riziko vzniku PF u „soft pancreas“ 22,6 % a bylo desetkrát vyšší než u pacientů se středním nebo tuhým pankreatem [43]. Také jiní autoři publikovali podobné výsledky vyšší incidence PF u pacientů se „soft pancreas“ [44, 45].

Dalším významným rizikovým faktorem je průměr pankreatického vývodu. Malý nedilatovaný pankreatický vývod (do 3 mm) je rizikovým faktorem pro vznik PF [46]. V jedné studii ve skupině pacientů s nedilatovaným vývodem se PF vyvinula u 22 % a ve skupině pacientů s dilatovaným pankreatickým vývodem pouze u 7 %.

Také některé diagnózy, pro které je resekce pankreatu prováděna, patří mezi rizikové faktory vzniku PF. Karcinomy Vaterské papily a distálního choledochu, IPMN, nádory duodena a benigní endokrinní nádory mají vyšší riziko vzniku PF [43, 47].

2. Faktory související s pacientem

Faktory související s pacientem mohou také být považovány za riziko zvýšené frekvence vzniku PF. Mezi tyto faktory patří věk, pohlaví, ICHS v anamnéze, ikterus a clearance kreatininu.

Matsusue prospektivně sledoval 100 pacientů, kteří podstoupili DPE. V této skupině pacientů byl jediný rizikový faktor vzniku PF - věk nad 70 let [48].

Několik studií určilo jako rizikový faktor mužské pohlaví [43, 49]. Lin ukázal v multivarietní analýze na souboru 1891 pacientů, že významný rizikový faktor vzniku PF je anamnéza ICHS. Pacienti s předchozí ICHS mají 4x vyšší riziko vzniku PF než pacienti bez předchozí anamnézy ICHS. Autoři uvádějí, že ICHS může zhoršovat hojení pankreatiko-jejuno anastomózy cestou snížení průtoku krve viscerálními tepnami. Yeh ukázal, že doba trvání obstrukčního ikteru a nikoliv absolutní hodnota bilirubinu, je rizikový faktor vzniku PF [50]. Ve stejné studii ukázal, že dalším rizikovým faktorem vzniku PF je snížená clearance kreatininu [50]. Autoři uvedli, že clearance kreatininu

snížená pod 50ml/min může následně způsobit akutní renální insuficienci a zhoršit tak hojení pankreatiko-jejuno anastomózy.

Obezita je dalším rizikovým faktorem souvisejícím s pacientem. Podle několika studií je BMI > 25 rizikovým faktorem pro vznik PF [51, 52].

DM také zvyšuje riziko intraabdominálních komplikací po resekcích pankreatu, včetně vzniku PF [53, 54].

3. Faktory související s léčbou

Do rizikových faktorů vzniku PF souvisejících s léčbou patří především technické modifikace operační techniky a farmakologické intervence, které budou diskutovány v další části. Dalším faktorem je neoadjuvantní chemoradioterapie. Cheng ukázal, že neoadjuvantní chemoradioterapie snižuje frekvenci PF [55]. To je pravděpodobně způsobeno snížením exokrinní funkce pankreatu po radioterapii.

Mezi další rizikové faktory vzniku PF patří především peroperační krevní ztráta [53]. Na několika retrospektivních studiích bylo prokázáno, že vyšší krevní ztráta souvisí s vyšším rizikem vzniku PF [37, 53]. Ovšem ani v jedné studii nebyla krevní ztráta nezávislý prognostický faktor pro vyšší četnost vzniku PF. Kleeff dále na souboru 302 pacientů s LR ukázal, že pacienti s multiviscerální resekci (resekce pankreatu a současně i jiného orgánu) mají vyšší riziko vzniku PF než pacienti, kteří podstoupili pouze resekci pankreatu [37].

2.3 Možnosti prevence vzniku pankreatické píštěle

Metody prevence vzniku PF jsou zvláště důležité, protože bylo prokázáno, že PF má nejen klinické důsledky (zvyšuje letalitu, prodlužuje hospitalizaci, vyžaduje použití dalších vyšetřovacích a léčebných postupů, může způsobit život ohrožující komplikace), ale rovněž ekonomické souvislosti (zvyšuje náklady na léčbu) [39]. Většinu rizikových faktorů vzniku PF nelze ovlivnit před operací ani během operace. Možnosti prevence vzniku PF jsou v zásadě dvě: farmakologická intervence a technické modifikace ošetření zbytkového parenchymu pankreatu.

2.3.1 Farmakologické postupy

Myšlenka farmakologické intervence k prevenci vzniku pooperační PF byla poprvé popsána v roce 1979. Klempa a kol. popsali snížení četnosti pooperačních komplikací při peroperačním podání infuze somatostatinu [56]. Somatostatin je hormon skládající se ze 14 aminokyselin. Jedná se o potentní inhibitor sekrece v celém gastrointestinálním traktu. Snižuje endokrinní i exokrinní sekreci pankreatu a prokrvení pankreatu. Dále redukuje motilitu gastrointestinálního traktu a sekreci žaludečních šťáv [57]. Podle původní teorie podání somatostatinu sníží objem exokrinní sekrece z pankreatu a navíc sníží obsah pankreatických enzymů v sekretu. Tímto mechanismem sníží riziko vzniku PF.

Nicméně biologický poločas somatostatinu je velmi krátký, pouze několik minut, proto je nutné podávat somatostatin v kontinuální infuzi. Syntetický analog somatostatinu oktreotid byl vyvinut tak, aby měl delší biologický poločas než původní nativní hormon. Biologický poločas oktreotidu je 90 až 120 minut a umožňuje frakcionované subkutánní podávání. Oktreotid má podobný mechanismus účinku a podobný klinický účinek jako somatostatin [58]. Další analogy somatostatinu (vapreotide a lanreotide) nebyly studovány tak podrobně a jejich klinický efekt na snížení sekrece pankreatických enzymů nebyl prokázán.

Klinický účinek oktreotidu byl studován v několika randomizovaných studiích [45, 59-65]. Nicméně výsledky těchto studií jsou nejednoznačné a často i protichůdné. To je způsobeno tím, že studie mají různou metodologii, byly do nich zařazeny různé operační výkony, pacienti s různými diagnózami, oktreotid byl podáván v různém dávkování, začátek podávání byl před operací, během operace nebo až po operaci, byly použity různé definice pooperačních komplikací a v neposlední řadě různé definice pankreatické píštěle. Proto je nutné pečlivě analyzovat a interpretovat dosažené výsledky, abychom dosáhli validních závěrů. V tabulce 1 jsou shrnuty výsledky randomizovaných studií s více než 50 pacienty, které studovaly účinek oktreotidu na prevenci vzniku PF po operacích na pankreatu.

Tabulka 1 Výsledky randomizovaných studií hodnotících význam oktreotidu u operací pankreatu

autor	rok	N	typ	typy operačních výkonů	dg.	pankreatická píštěl		morbidity		sledování	letalita		přínos
						oktreotid	kontrola	oktreotid	kontrola		oktreotid	kontrola	
Büchler	1992	246	MC	různé	M, CP	17,6	38	32	55,4	90-denní	3,2	5,8	ano
Pederzoli	1994	252	MC	různé	M, CP	9	18,5	15,6	29,2	90-denní	1,6	3,8	ano
Friess	1995	247	MC	různé	CP	9,8	22,4	16,4	29,6	90-denní	1,6	0,8	ano
Montorsi	1995	218	MC	resekce	M, CP	9	19,6	21,6	36,4	60-denní	8,1	5,6	ano
Lowy	1997	110	SC	DPE	M	28,1	20,8	29,8	24,5	30-denní	1,7	0	ne
Yeo	2000	211	SC	DPE	M	10,6	9,3	40,4	33,6	hospitalizační	1	0	ne
Suc	2004	230	MC	resekce	M, CP	17,2	18,5	22,1	32,4	neudána	12,3	7,4	částečný
Hesse	2005	105	SC	resekce	M, CP	8,9	8,2	10,7	12,2	30-denní	1,8	0	ne

M = malignita

CP = chronická pankreatitida

MC = multi-centrická studie

SC = studie z jednoho centra (single centre)

První čtyři randomizované studie byly multicentrické, publikovány německými a italskými autory [59, 60, 63, 64]. Tyto studie zahrnovaly různé typy chirurgických výkonů (DPE, LR, centrální resekce pankreatu, enukleace, duodenum šetřící resekce hlavy pankreatu pro chronickou pankreatitidu, drenážní operace pro chronickou pankreatitidu). Byly prováděny velkým množstvím chirurgů v mnoha nemocnicích, např. studie Montorsiho zahrnula 218 pacientů z 33 různých chirurgických oddělení operovaných během dvou let, tj. v průměru byli na každém oddělení operováni pouze 3 pacienti ročně! V těchto studiích bylo podáváno 100 µg oktreotidu po 8 hodinách. Začátek podání byl 1 hodinu před zahájením operace a oktreotid se podával celkem 7 až 8 dní. Montorsi a Friess prokázali významné snížení četnosti vzniku PF a všechny čtyři studie prokázaly snížení celkové morbiditity při podání oktreotidu.

Další dvě studie byly uspořádány ve specializovaných centrech a přinesly odlišné výsledky. Lowy publikoval první randomizovanou studii z jednoho centra [62]. Do studie zahrnul pouze pacienty s DPE, kteří byli operováni pro maligní onemocnění. Ale i tato studie měla jisté nedostatky. Za prvé studie nebyla dvojité zaslepená, kontrolní skupina nedostávala placebo. Za druhé část pacientů byla před operací léčena neoadjuvantní chemoradioterapií. Je známý fakt, že neoadjuvantní léčba u karcinomu pankreatu snižuje četnost PF [55].

Studie autorů Yeo a kol. byla kritizována pro vysoký počet pacientů, kteří odstoupili ze studie a nebyli zahrnuti do definitivního hodnocení [45]. Tato studie byla ukončena dříve, než byl randomizován původně předpokládaný počet pacientů. Sám autor v diskuzi uvedl, že očekával negativní výsledek studie již od samotného počátku.

Rozdílné výsledky evropských a amerických studií byly způsobeny rozdílným designem studií (multicentrické vs. z jednoho centra), různými operačními výkony, rozdílnou frekvencí operačních výkonů v jednotlivých centrech, rozdílným dávkováním oktreotidu a různou dobou zahájení terapie a v neposlední řadě různou definicí PF.

Další multicentrická studie byla provedena ve Francii a stratifikovala pacienty do kategorií podle nejdůležitějších rizikových faktorů. V závěrech autoři uvedli, že přínos oktreotidu je pouze částečný, tj. někde mezi dříve publikovanými evropskými a americkými studiemi [65]. Autoři v závěru doporučili používat oktreotid pouze u

rizikových pacientů, kteří mají tzv. „soft pancreas“ a u pacientů s průměrem Wirsungova vývodu méně než 3 mm.

Poslední randomizovaná studie autorů Hesse a kol., publikovaná v roce 2005, nepřinesla žádné nové poznatky [61].

Žádná z těchto studií nepřinesla snížení pooperační letality při aplikaci oktreotidu. To je způsobeno jednak tím, že pooperační letalita byla již nízká v kontrolních skupinách většiny studií. Dále proto, že tyto studie nebyly navrženy tak, aby ukázaly snížení pooperační letality při aplikaci oktreotidu.

Porovnávání uvedených randomizovaných studií je velmi problematické vzhledem k dříve uvedeným rozdílům. Navíc i metaanalýzy vycházející z těchto studií mají rozdílné výsledky. Proto je vhodnější dostupná data pečlivě analyzovat a interpretovat a použít deskriptivní statistické metody porovnání studií. Na základě dostupných informací z uvedených randomizovaných studií je možné dosáhnout validních závěrů.

Rutinní podání oktreotidu u všech operací pankreatu není doporučeno. Spíše je vhodné jeho selektivní podání v následujících případech, kdy je vyšší riziko vzniku PF.

Oktreotid může významně snížit četnost PF u DPE v centrech, kde se provádí menší počet těchto výkonů, zvláště pokud je četnost PF vyšší než 10 %.

Je doporučeno podání oktreotidu u pacientů s rizikovou pankreatickou žlázou, tzv. „soft pancreas“, a pokud je průměr Wirsungova vývodu menší než 3 mm. Na druhou stranu podání oktreotidu po operacích pro chronickou pankreatitidu nemá žádný přínos.

Je známé, že riziko vzniku PF je vyšší po LR, centrálních resekcích pankreatu a enukleacích pankreatu, proto je vhodné podávat oktreotid v těchto případech.

Žádná studie neprokázala, že začátek podávání oktreotidu 1 hodinu před zahájením operace přináší lepší výsledky, než když je oktreotid podán během operace nebo až po operaci. Nicméně někteří autoři doporučují zahájit jeho podávání již 1 hodinu před operací, aby se snížila sekrece pankreatických enzymů už během operace.

Žádná studie neprokázala, že podávání somatostatinu je výhodnější než podávání oktreotidu, ale léčba somatostatinem je mnohem nákladnější než podávání oktreotidu.

2.3.2 Technické modifikace ošetření zbytkového parenchymu pankreatu

Způsob ošetření zbytkového parenchymu pankreatické žlázy a jeho modifikace byly extenzivně studovány s cílem snížení četnosti PF. Tyto chirurgické postupy můžeme rozdělit na ošetření pahýlu pankreatu po DPE a uzávěr pahýlu pankreatu po LR.

2.3.3 Způsoby ošetření pahýlu pankreatu po DPE

Transekce pankreatu pomocí skalpelu se zdá výhodnější než transekce pomocí elektrokoagulace, harmonického skalpelu či stapleru [66]. Celkem bylo popsáno přibližně 80 různých modifikací pankreatiko-enterické anastomózy. Následující modifikace ošetření pahýlu pankreatu patří mezi nejčastěji diskutované. Dosud nebyl vysloven jednoznačný konsenzus, který způsob pankreatiko-enterické anastomózy je optimální.

1. Pankreatiko-gastro anastomóza vs. pankreatiko-jejuno anastomóza

Obnovit odvod pankreatické šťávy do jejunu po DPE je logický postup, protože jejunum má velmi dobré krevní zásobení a díky mobilnímu mezenteriu je možné zkonstruovat anastomózu bez napětí. Pankreatiko-gastro anastomóza se také ukazuje jako velmi vhodné řešení z několika důvodů. Za prvé bohaté krevní zásobení žaludku a silná stěna jsou vhodné pro našití anastomózy. Za druhé těsný anatomický vztah pankreatu a zadní stěny žaludku také umožňuje konstrukci anastomózy bez napětí. Za třetí, přítomnost žaludečních šťáv může částečně intaktivovat pankreatické šťávy a tím snižovat frekvenci PF [67, 68]. Nicméně pankreatiko-jejuno anastomóza je mezi chirurgy oblíbenější než pankreatiko-gastro anastomóza, a je prováděna asi v 80 % případů [66].

Metaanalýzu a systematický souhrný článek o výsledcích PJA versus PGA publikovala skupina z Heidelbergu v roce 2007 [69]. Autoři do metaanalýzy zahrnuli 3 randomizované studie [67, 70, 71] a 13 nerandomizovaných retrospektivních studií. Při metaanalýze pouze randomizovaných studií nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi PJA a PGA. Naopak při analýze nerandomizovaných studií byl zjištěn statisticky významný rozdíl ve

prospěch PGA, což autoři připisují nesprávné metodice uvedených studií. V závěru autoři uvádějí, že PJA a PGA přináší stejné výsledky a ani jedna z těchto metod rekonstrukce není výhodnější než druhá [69].

2. Technické modifikace pankreatiko-jejuno anastomózy

Byl publikován nespočet modifikací pankreatiko-jejuno anastomózy, např. modifikace end-to-end , end-to-side, teleskopická anastomóza, anastomóza na separátní Roux-Y kličku jejunu [72]. Nejčastěji diskutované typy anastomózy jsou muko-mukózní anastomóza a teleskopická anastomóza. Několik retrospektivních studií ukázalo, že muko-mukózní anastomóza je výhodnější a přináší nižší četnost vzniku PF [73-75]. Nicméně jediná prospektivní randomizovaná studie neukázala přínos muko-mukózní anastomózy [76].

3. Umístění stentu do anastomózy

Někteří chirurgové doporučují umístit plastový stent do PJA pro vnitřní nebo zevní drenáž exokrinní pankreatické sekrece. Tito autoři udávají, že je možné přesněji a snadněji umístit stehy při konstrukci PJA [77]. Dále že odklonění pankreatické šťávy od anastomózy sníží riziko PF [78], naopak jiné práce ukazují, že umístění stentu do anastomózy nemá žádný přínos a nesnižuje frekvenci PF [79]. Doposud není jednoznačný konsenzus, zda je vhodné zavádět stent do PJA, dvě dosud publikované randomizované studie měly odlišné výsledky [78, 79].

2.3.4 Možnosti uzávěru pahýlu pankreatu u klasické LR pankreatu

LR je výkon méně častý než DPE, protože léze v těle a kaudě pankreatu jsou méně časté než v hlavě, navíc maligní nádory v této lokalizaci bývají častěji lokálně pokročilé a inoperabilní [9]. Dosud největší soubory s vlastními výsledky LR publikovala skupina z Heidelbergu [37], Baltimoru [80] a Singapurů [38]. Kleeff shrnul výsledky LR u 302 pacientů za 12 let, Lillemoe publikoval výsledky u 235 pacientů za 4 roky a Goh 232

pacientů za 21 let. Chirurgická technika uzávěru pahýlu pankreatu je jedním z nejdůležitějších faktorů pro vznik pankreatické píštěle [37].

Mezi nejčastější dvě metody ošetření pahýlu pankreatu při klasické levostranné resekci patří ruční přešití pahýlu pankreatu po ostrém přerušení skalpelem a přerušení pankreatu staplerem. Bylo publikováno několik prací porovnávajících tyto dva způsoby.

Takeuchi ukázal snížení frekvence píštěle při použití stapleru ve srovnání s ručním přešitím pahýlu pankreatu na souboru 33 pacientů [81]. Stejného závěru dosáhl Fahy, který popsal ruční přešití pahýlu pankreatu jako rizikový faktor pro vznik píštěle na souboru 51 pacientů [82]. Opačný výsledek publikoval Sheehan, který zjistil, že ruční přešití je výhodnější než použití stapleru u 85 pacientů (frekvence vzniku píštěle 25 % u stapleru versus 14 % u ručního přešití) [83]. Žádný rozdíl u těchto dvou technik neukázal Bilimoria na souboru 126 pacientů, frekvence pankreatické píštěle 20 % u stapleru versus 22 % při ručním přešití [84].

Souhrnnou studii a metaanalýzu publikoval Knaebel et al. Autoři do metaanalýzy zahrnuli jednu randomizovanou klinickou studii a pět observačních kohortních studií, celkem byly hodnoceny výsledky 479 pacientů [81-86]. Autoři neprokázali nižší frekvenci PF ani u jedné z těchto metod [87]. Validita této metaanalýzy je však snížena nízkou heterogenitou uvedených studií, rozdíly v počtu pacientů, rozdílnou definicí pankreatické píštěle a faktem, že pouze jedna z nich byla prospektivní a randomizovaná.

Dosud největší studie byla publikována německými autory [37]. Kleeff publikoval sérii 302 pacientů za období 12 let operovaných klasicky. U 145 pacientů (48,0 %) byl k přerušení pankreatu použit stapler, u 97 pacientů (32,1 %) byl pahýl pankreatu ošetřen ručním přešitím a u 60 pacientů (19,9 %) byla použita jiná technika. Autoři udávají, že jako výhodnější technika se ukazuje ruční přešití Wirsungova vývodu, pokud je identifikován, a ruční přešití pouzdra pankreatu. Tento způsob se jeví jako výhodnější než přerušení pankreatu staplerem (stapler 15,9 % PF versus přešití 9,3 % PF) [37].

Kromě těchto dvou nejčastějších technik byly popsány i jiné, méně časté techniky, které měly vést ke snížení frekvence pankreatické píštěle. Jednou z dalších navrhovaných metod k uzávěru pahýlu pankreatu je pankreatiko-jejuno anastomóza [88]. Autoři prokázali snížení frekvence PF ve srovnání s prostým přešitím pahýlu pankreatu na skupině 43 pacientů.

Oláh použil k překrytí pahýlu pankreatu první kličku jejuna [89]. Při porovnání s transekcí pankreatu pomocí stapleru vedla tato technika ke snížení frekvence PF. Mezi další popisované techniky patří použití prolaminu k okluzi pankreatického vývodu [90], speciální sendvičová technika s aplikací fibrinového lepidla před adaptací pouzdra pankreatu [91] nebo použití ultrazvukového disektoru CUSA k přerušení pankreatu při porovnání s ostrým přerušením skalpelem [92].

2.3.5 Možnosti uzávěru pahýlu pankreatu u laparoskopické LR pankreatu

Laparoskopická LR pankreatu se považuje za technicky proveditelnou a bezpečnou metodu s nízkou letalitou a akceptovatelnou morbiditou [21]. Stejně jako u klasického přístupu, technika ošetření pahýlu pankreatu je nejdůležitější faktor vzniku PF. V laparoskopické chirurgii se nejčastěji používá k transekci pankreatu endoskopický lineární stapler [19, 93]. Ostatní techniky se používají méně často. Park popsal manuální přešití resekcční linie stapleru, aby zabezpečil uzávěr pankreatického vývodu [94]. Misawa použil k přerušení pankreatu stapler Endo SGIA, který na pahýlu pankreatu ponechá 3 a 3 řady svorek. Autoři použili uvedený způsob u 7 pacientů, 2 z nich měli pankreatickou píštěl stupně A. Nicméně tato technika nebyla porovnána s žádnou jinou technikou [95]. Matsumoto použil k přerušení pankreatu nůžky s elektrokoagulací u jednoho pacienta, pankreatický vývod selektivně zaklipoval. Pooperační průběh byl bez komplikací [96]. Sartori použil k přerušení pankreatu Ligasure u jednoho pacienta s dobrým pooperačním průběhem [97]. Někteří autoři používají k přerušení pankreatu harmonický skalpel [93, 98]. Další otázkou zůstává použití tkáňových lepidel, např. fibrinového lepidla. Dosud nebyl prokázán přínos této techniky, nicméně někteří autoři ji používají [93].

Biodegradabilní zesílení staplerové linie Gore Seamguard (Gore, Flagstaff, Arizona, USA) bylo vyvinuto ve snaze snížit frekvenci pankreatické píštěle. Nicméně výsledky jsou kontroverzní a nejednoznačné. Zatímco Yamamoto ukázal snížení frekvence pankreatické píštěle při použití Seamguardu ve srovnání se standardním staplerem (4 % vs. 26 %, $p = 0,01$) [99], Guzman na skupině 30 pacientů prokázal zvýšení frekvence pankreatické píštěle u Seamguardu ve srovnání se standardním staplerem (73 % vs. 20 %, $p = 0,005$) [100].

Ačkoliv je laparoskopická LR prováděna se vzrůstající frekvencí, dosud nebyla publikována studie, která by porovnávala různé způsoby uzávěru pahýlu pankreatu. Při nedostatečných klinických zkušenostech je vhodné nejprve provádět experimentální práce na velkých laboratorních zvířatech [101, 102].

3. CÍLE PRÁCE

1. Analyzovat výskyt poruchy hojení pankreatu u souboru pacientů s levostrannou resekcí pankreatu operovaných klasickým přístupem.

2. V experimentální části práce ověřit technickou proveditelnost nové metody ošetření pahýlu pankreatu po laparoskopické levostranné resekci pankreatu na velkém laboratorním zvířeti. Dále porovnat tuto novou metodu s metodou, která se rutinně používá – přerušení pankreatu lineárním endoskopickým staplerem.

3. Zavedení techniky laparoskopické resekce pankreatu do klinické praxe a analýza výsledků pacientů s levostrannou resekcí pankreatu operovaných laparoskopicky.

4. MATERIÁL A METODY

4.1 Analýza vlastního souboru pacientů

Retrospektivně jsme hodnotili soubor nemocných, u kterých byla na Chirurgické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové provedena LR pankreatu v letech 1996 až 2008. Sběr dat byl prováděn studiem dokumentace a vlastní kontrolou klinického stavu pacientů. Všechny operace byly prováděny klasickou otevřenou technikou z obloukovitého řezu v nadbřišku. Po vypreparování prostoru mezi krčkem pankreatu a horní mezenterickou žilou byl pankreas přerušován ostře skalpelem. Pokud byl identifikován ductus Wirsungi, byl selektivně přešit křížovým stehem. Dále bylo pouzdro pankreatu přešito několika křížovými stehy. Staplery jsme k transekcii pankreatu nepoužívali. Splenektomie byla provedena ve všech případech, kdy bylo podezření na maligní onemocnění pankreatu. Slezina byla zachována u benigních procesů podle anatomických poměrů a technických podmínek při operaci. Všichni pacienti po operaci dostávali Sandostatin (Octreotid, Novartis, Praha, Česká republika) v dávkování 100 µg oktreotidu po 8 hodinách po dobu 3 až 5 dní.

Sledovali jsme třicetidenní pooperační letalitu. Pooperační komplikace jsme hodnotili podle Dinda [103]. Pankreatickou píštěl jsme definovali podle ISGPF [42], přičemž jsme zaznamenávali pouze klinicky závažné PF, tedy stupně B a C. Dále jsme hodnotili operační čas, dobu pobytu na JIP a délku hospitalizace. Zvláště jsme zaznamenávali pooperační stavy vyžadující reoperace.

4.2 Experimentální část

4.2.1 Pokusná zvířata a nástroje

Experimentální studie byla provedena na velkém laboratorním zvířeti – samici prasete domácího (*Sus scrofa f. domestica*). Do studie bylo zařazeno 10 experimentálních zvířat o průměrné hmotnosti $41 \pm 1,6$ kg. Zvířata byla ustájena v klimatizovaných ustájovacích boxech ve stabilním teplotním prostředí s přístupem k potravě a napájení *ad libitum*.

Experiment byl schválen etickou komisí Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany (FVZ UO) v Hradci Králové ve smyslu zákona č. 246/92 Sb., na ochranu zvířat proti týrání v platném znění. Experimentální práce byly provedeny ve viváriu FVZ UO. Mikroskopické hodnocení vzorků bylo prováděno na Fingerlandově ústavu patologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Prováděli jsme laparoskopickou levostrannou resekci pankreatu se zachováním sleziny a lienálních cév. Experimentální zvířata byla rozdělena do 2 skupin. V první skupině (zvířata 1 – 5) byl pankreas přerušován standardním způsobem, endoskopickým lineárním staplerem EndoGIA Universal (Covidien Autosuture, Norwalk, Connecticut, USA) s bílým cévním nábojem 30 mm. Ve druhé skupině (zvířata 6 – 10) byl pankreas přerušován laparoskopickým nástrojem Ligasure (Ligasure Vessel Sealing System, Valleylab, Boulder, Colorado, USA). Následně byl pahýl pankreatu ošetřen aplikací syntetického lepidla Pleuraseal (Pleuraseal Lung Sealant System, Covidien, Mansfield, Massachusetts, USA).

Ligasure je chirurgický nástroj, který funguje na základě působení přesného dávkování bipolární koagulace a tlaku na přerušovanou tkáň. Tento nástroj umožňuje ošetřit cévy až do průměru 7 mm tak, že kolagen a elastin ve stěně cévy zformují jednotnou strukturu, obliterují lumen cévy a tím snižují riziko krvácení. Navíc tento nástroj umožňuje přesnou disekci tkání, snižuje krevní ztráty a zkracuje operační čas [104].

Pleuraseal je syntetické lepidlo na základě hydrogelu, které mechanicky lne ke tkáni, účinně brání úniku vzduchu a tekutin. Původně byl vyvinut pro použití v hrudní chirurgii, aby zabránil úniku vzduchu po resekcích plic. Je schopen uzavřít bronchioly až do průměru 1 mm. Pleuraseal je 100% syntetický, odbourá se během 4 – 8 týdnů a je vylučován ledvinami. Je prokázáno, že je bezpečný i ve vysokých dávkách. Pleuraseal se skládá ze dvou roztoků. Jedna dávka obsahuje 2,5 ml každého roztoku. Po smíchání obou roztoků vznikne tkáňové lepidlo, které se aplikuje na cílové místo. Na každý experiment byla použita jedna dávka přípravku (Obrázek 1).

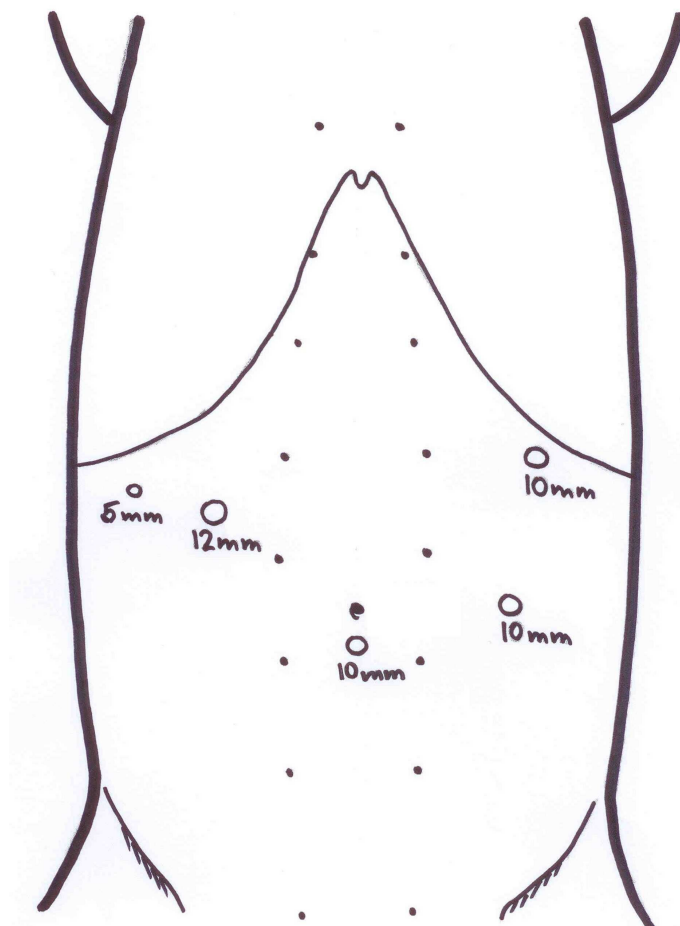


Obrázek 1 *Dvousložkový těsnicí přípravek Pleuraseal připravený k použití při laparoskopické operaci*

4.2.2 Anestezie

Experimentální zvířata lačnila 12 hodin před zahájením chirurgického zákroku. Nejprve byla zvířata intramuskulárně premedikována směsí ketaminu 15 mg/kg hmotnosti (Narkamon, Zentiva, Praha, Česká republika), azaperonu 1,0 mg/kg hmotnosti (Stresnil, Janssen, Beerse, Belgie), atropin 0,02 mg/kg hmotnosti (Atropin, Hoechst-Biotika, Martin, Slovensko). Dále byl zajištěn periferní žilní vstup. Dýchací cesty byly zajištěny orotracheální kanylou a experimentální zvířata byla uměle ventilována. Do žaludku byla vložena nazogastrická sonda k desufflaci žaludku a zjednodušení preparace v omentální burze. Během operace byly podávány krystaloidy (Infusio Hartmanni, Medicamenta,

Vysoké Mýto, Česká republika). Během celého operačního výkonu byly monitorovány vitální parametry, EKG, saturace O₂ a ETCO₂. Celková anestezie byla udržována inhalačními anestetiky.



Obrázek 2 Postavení portů při laparoskopické levostranné resekcí pankreatu v experimentu na praseti domácím

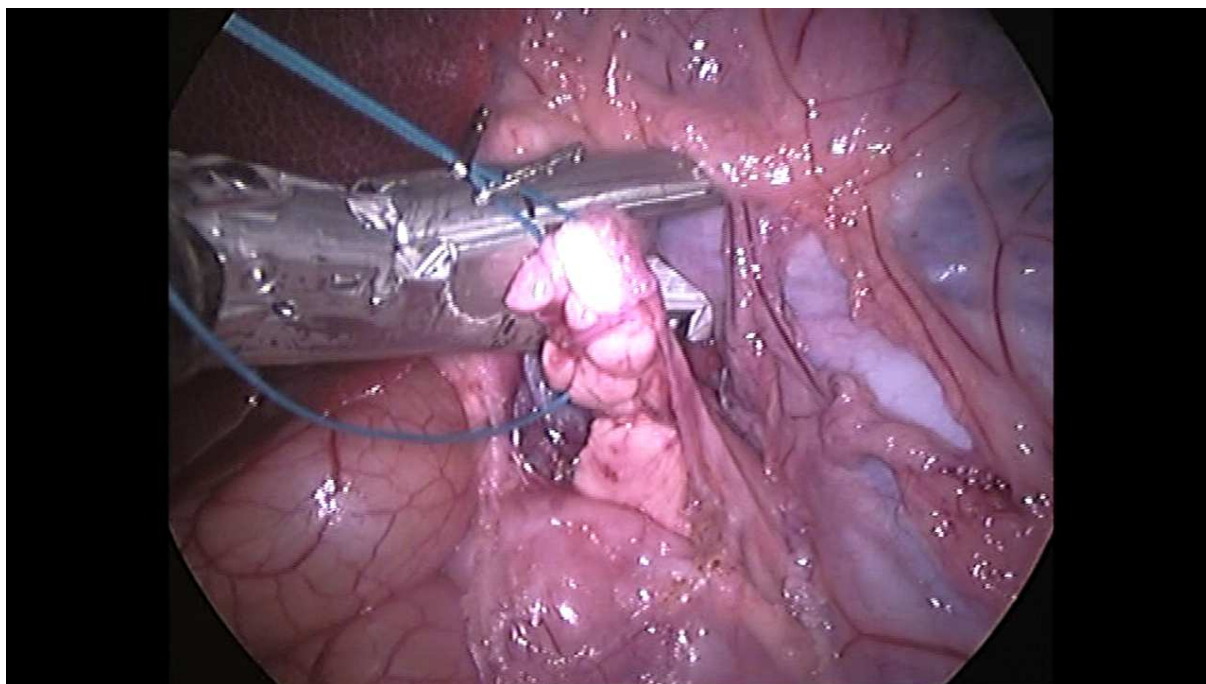
4.2.3 Provedení experimentálních operačních výkonů

Byla provedena incize pod pupkem experimentálního zvířete, cíleně byla vypreparována fascie a pod kontrolou zraku zaveden 10mm port. Poté bylo založeno

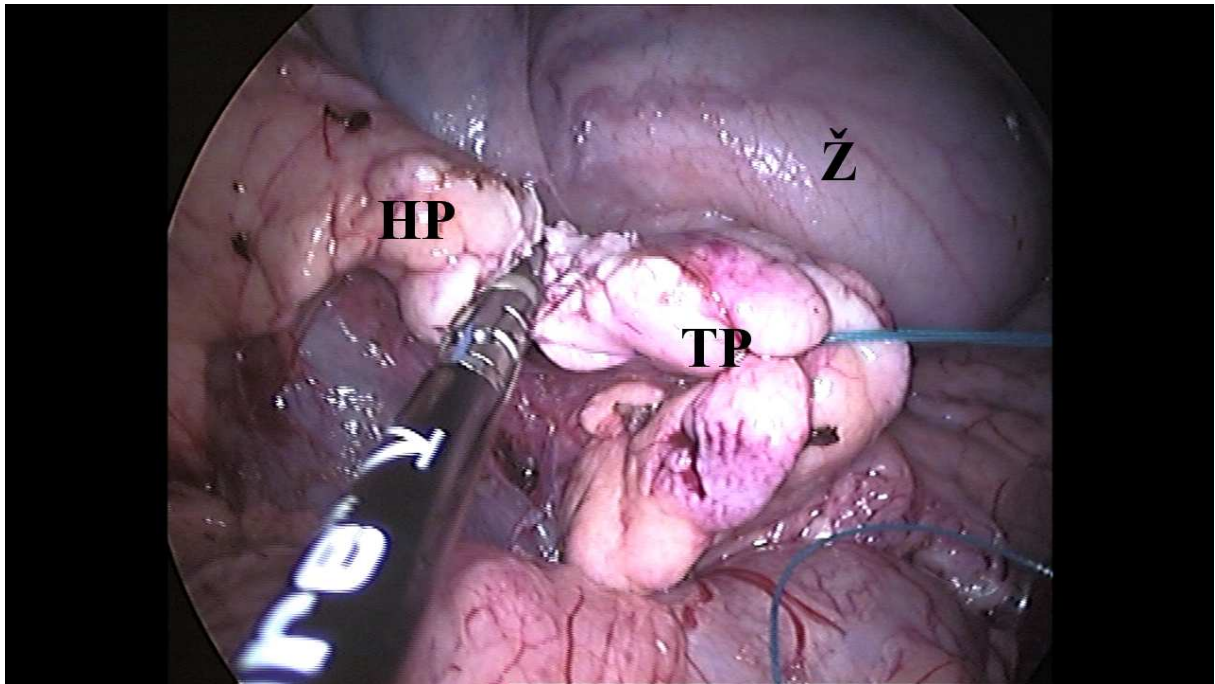
kapnoperitoneum, které bylo udržováno na 12 mm Hg během celé operace. Dále byly pod kontrolou zraku zavedeny pracovní porty: 5mm a 12mm porty v pravém mesogastriu a v subkostální oblasti, dva 10mm porty v levém mesogastriu a v levém subkostálním prostoru (Obrázek 2). Operatér a druhý asistent stáli po pravém boku experimentálního zvířete, první asistent po levém boku.

Preparační fáze operace byla zahájena přetětím gastrokolického ligamenta, po proniknutí do omentální burzy pokračovala disekce na dolní hraně pankreatu, kde byla identifikována horní mezenterická žíla (VMS). Další preparací byl vytvořen dostatečný prostor mezi VMS a pankreatem.

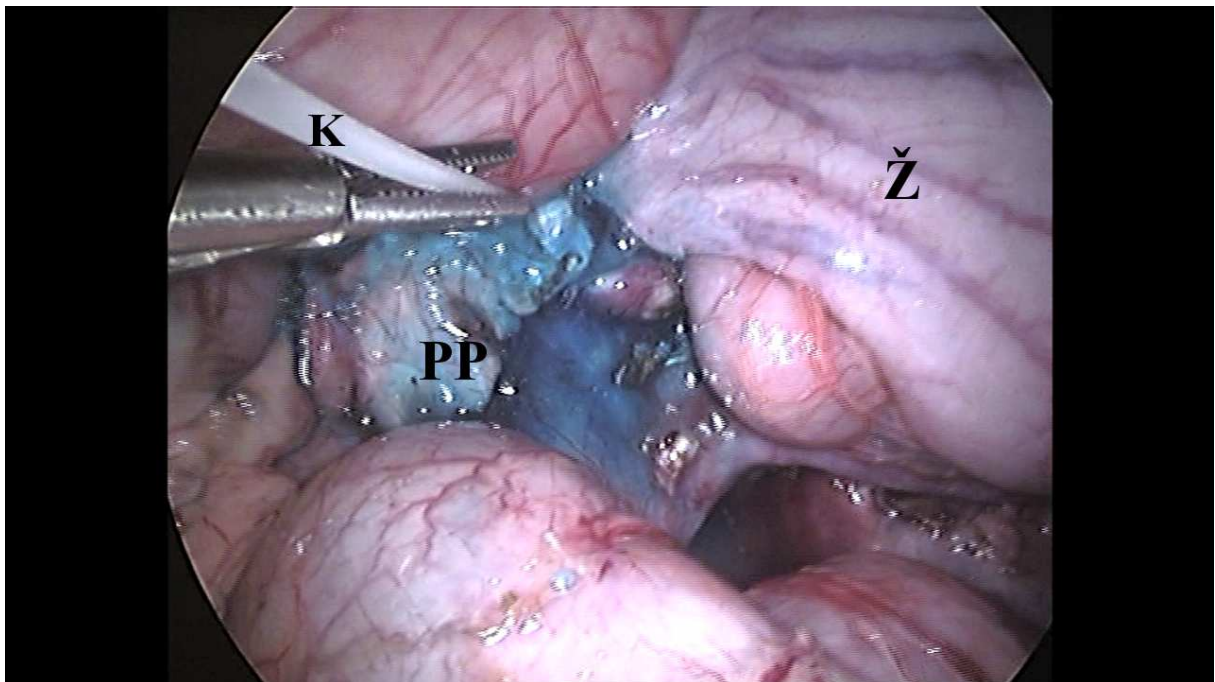
V první skupině experimentálních zvířat byl k přerušení pankreatu použit EndoGIA Universal stapler s bílým cévním nábojem 30 mm. Stapler byl umístěn na krček pankreatu nad VMS a pankreas byl přerušen (Obrázek 3). Dále byla dokončena disekce, pankreas oddělen od lienálních cév a od retroperitonea se zachováním sleziny.



Obrázek 3 Pohled do operačního pole. Laparoskopická levostranná resekce pankreatu v experimentu. Pankreas přerušován v krčku staplerem EndoGIA Universal, bílý náboj 30 mm.

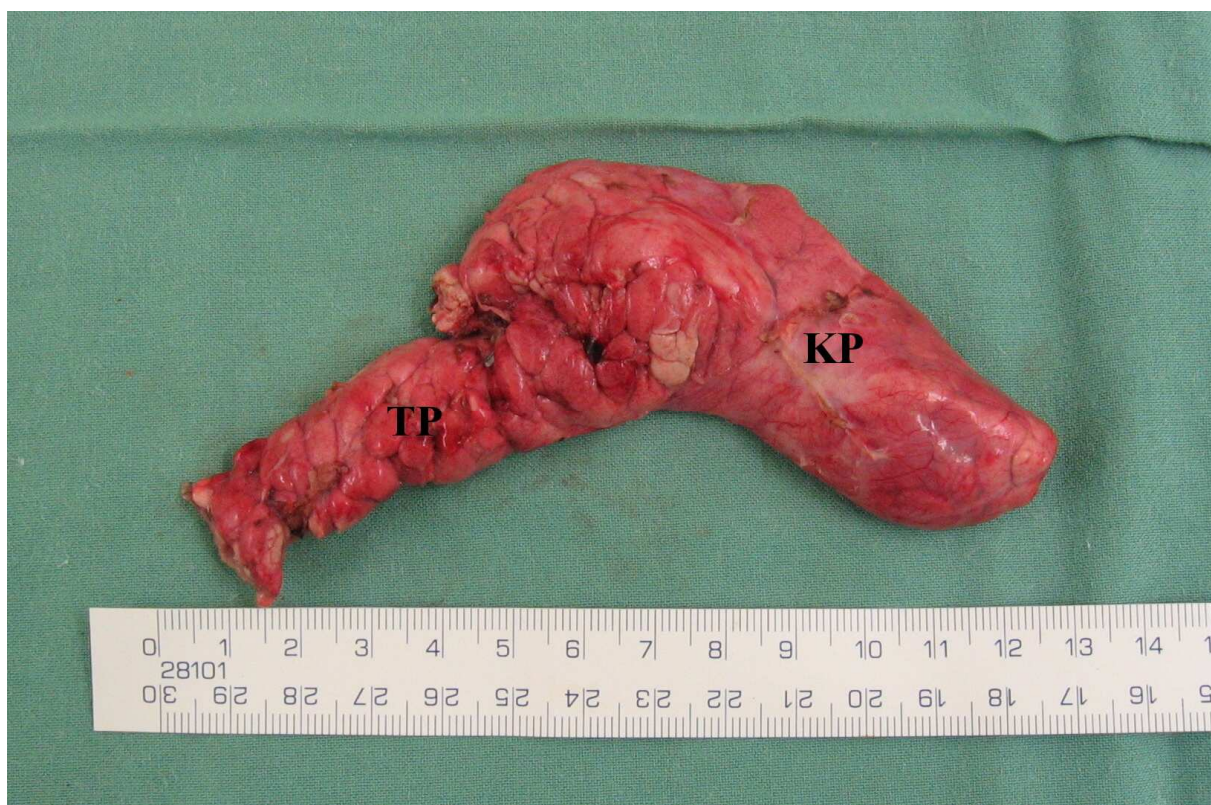


Obrázek 4 Pohled do operačního pole. Laparoskopická levostranná resekce pankreatu v experimentu. Pankreas přerušován v krčku nástrojem Ligasure. (HP - hlava pankreatu, TP - tělo pankreatu, Ž - žaludek)



Obrázek 5 Pohled do operačního pole. Laparoskopická levostranná resekce pankreatu v experimentu. Na pahýl pankreatu je laparoskopicky aplikován přípravek Pleuraseal. (PP - pahýl pankreatu, Ž - žaludek, K - kanyla aplikátoru přípravku Pleuraseal)

Ve druhé skupině experimentálních zvířat byl k přerušení pankreatu použit laparoskopický nástroj Ligasure (Obrázek 4). Po přerušení pankreatu byla opět dokončena disekce, pankreas oddělen od lienálních cév a od retroperitonea se zachováním sleziny. Následně byl pahýl pankreatu ošetřen přípravkem Pleuraseal, který byl aplikován na resekční linii pankreatu. Na každou operaci byla použita jedna dávka přípravku Pleuraseal, tj. 2,5 ml každého roztoku (Obrázek 5).



Obrázek 6 Resekát těla a kaudy pankreatu. (TP - tělo pankreatu, KP - kauda pankreatu)



Obrázek 7 Detail na staplerovou linii resekátu pankreatu

Resekát v obou skupinách jsme odstranili v plastickém sáčku minilaparotomií v pravém mezogastriu (Obrázek 6 a 7). Do dutiny břišní jsme nezaváděli žádné drény. Po operaci byla zvířata umístěna v pooperačním boxu do plného obnovení vědomí. Perorální příjem byl zahájen první pooperační den.

4.2.4 Sledovaná data a hodnocení výsledků

Proces hojení pankreatu byl hodnocen ve třech kategoriích:

- 1) klinický pooperační průběh,
- 2) makroskopický nález při chirurgické revizi 2 týdny po operačním výkonu,
- 3) mikroskopický nález resekční linie pahýlu pankreatu.

Klinicky byl hodnocen celkový pooperační průběh, pohybová aktivita, perorální příjem a změna hmotnosti experimentálních zvířat. Změna hmotnosti byla měřena v kilogramech za 14 dní od laparoskopické operace k chirurgické revizi.

Po 14 dnech byla provedena operační revize. Nejprve byla podána premedikace ve stejném složení jako před laparoskopickou operací. Zajištění experimentálního zvířete a vedení celkové anestezie bylo shodné jako při laparoskopické operaci.

Dutina břišní byla revidována ze střední laparotomie, makroskopicky bylo hodnoceno hojení pahýlu pankreatu stupni A - D. Stupeň A - pahýl pankreatu zhojen bez komplikací, stupeň B - ohraničená tekutinová kolekce nebo absces v resekční linii pankreatu, stupeň C - pankreatická píštěl, akutní pankreatitida, nebo difúzní peritonitida s alterací stavu zvířete, D - smrt zvířete způsobená poruchou hojení pahýlu pankreatu.

Pahýl pankreatu s částí duodena a přilehlým úsekem VMS byl odebrán na histologické vyšetření. Operační výkon byl ukončen utracením zvířete intravenózním podáním preparátu T61 v dávce 0,1 ml/kg (Hoechst, Frankfurt n.M., Německo). Odebraný vzorek byl fixován v 10% roztoku formalínu, zpracován standardní parafinovou metodou a obarven hematoxylinem a eozinem. Vyhotovená sklíčka prohlížel patolog pod světelným mikroskopem a hodnotil stupeň hojení pahýlu pankreatu. Znamky poruchy hojení pankreatické tkáně byly hodnoceny na základě přítomnosti těchto procesů: nekróza, flegmonózní zánět, absces, fibróza, granulomatóza, dilatace pankreatických vývodů. Podle těchto mikroskopických známek byl hodnocen stupeň hojení pankreatu ve 4 stupních: A – bez poruchy hojení pankreatu, B – funkční porucha hojení pankreatu (přítomnost mikroabscesů a granulomů, dilatace pankreatického vývodu), C – lehká porucha hojení pankreatu (přítomnost velkých abscesů nebo fibrózy), D – závažná porucha hojení pankreatu (zánět, nekróza pankreatické tkáně, jizvení tkání).

4.2.5 Statistické hodnocení dat

Ze statistických metod ke zjištění rozdílu mezi operačními časy a nárůstem hmotnosti experimentálních zvířat byl použit dvouvýběrový t-test. Hladina významnosti byla zvolena na $p = 0,05$. K porovnání známek hojení byl použit Fisherův přesný test shody dvou proporcí. Soubor je popsán pomocí metod deskriptivní statistiky, jednotlivé výsledky jsou udávány ve formátu průměr \pm směrodatná odchylka.

4.3 Zavedení laparoskopické techniky resekce pankreatu do klinické praxe

V roce 2009 jsme na Chirurgické klinice FN v Hradci Králové zavedli do klinické praxe laparoskopickou techniku levostranné resekce pankreatu. K laparoskopické resekcii pankreatu jsme indikovali pacienty s benigním, nízce maligním nebo sekundárním nádorem pankreatu. Při podezření na primární duktální adenokarcinom pankreatu jsme volili otevřený přístup.

Pacient byl polohován na zádech v tzv. „francouzské poloze“, tj. horní končetiny u těla a dolní končetiny od sebe. Operatér stál mezi dolními končetinami, první asistent po levém boku pacienta a druhý asistent ovládající kameru po pravém boku pacienta. Kamera byla umístěna vlevo od pupku nebo pod pupkem. Celkem jsme používali 4 nebo 5 portů podle přehledu operačního pole. Používali jsme 30° šikmou optiku, k disekci jsme používali nástroje Ligasure, harmonický skalpel a bipolární koagulaci.

Po založení kapnoperitonea a vložení pracovních nástrojů jsme operaci zahájili natnutím gastrokolického ligamenta. Dále jsme preparací na dolní hraně pankreatu identifikovali VMS, vytvořili jsme dostatečný prostor mezi pankreatem a VMS. Pankreas jsme přerušovali v krčku nad VMS pomocí stapleru. Dále jsme pankreas uvolnili z retroperitonea se zachováním nebo s resekcí sleziny a lienálních cév. Resekát jsme z dutiny břišní odstraňovali v endobagu rozšířenou incizí v levém mesogastriu (v případě zachování sleziny) nebo malou horní střední laparotomií (v případě LR se splenektomií).

Sledovali jsme třicetidenní pooperační letalitu. Pooperační komplikace jsme hodnotili podle Dinda [103]. Pankreatickou píštěl jsme definovali podle ISGPF [42]. Dále jsme hodnotili operační čas.

5. VÝSLEDKY

5.1 Vlastní soubor pacientů operovaných klasicky

Za sledované období v letech 1996 až 2008 jsme na Chirurgické klinice FN Hradec Králové provedli 51 levostranných resekcí pankreatu. V našem souboru převažovaly ženy, kterých bylo 30 (58,8 %), mužů bylo operováno 21 (41,2 %). Průměrný věk pacientů byl 55,5 let (v intervalu 16 až 79 let). Levostranná resekce pankreatu se splenektomií byla provedena ve 40 případech (79 %), slezina byla zachována v 11 případech (21 %). Ve všech případech, kdy byla zachována slezina, se jednalo o benigní onemocnění pankreatu.

Operační čas byl v průměru 158 minut (v intervalu 90 až 280 minut). U levostranných resekcí se splenektomií byl průměrný operační čas 157 minut, bez splenektomie 167 minut, statisticky nevýznamný rozdíl.

Závažné pooperační komplikace (III. - V. stupeň dle Dinda) jsme zaznamenali u 5 pacientů (9,8 %). Klinicky závažnou PF jsme zaznamenali u 2 pacientů (3,9 %). V jednom případě se jednalo o stupeň B a v jednom případě o stupeň C dle ISGPF [42]. PF stupně A jsme nemohli hodnotit, protože ne u všech pacientů jsme analyzovali koncentraci amyláz v sekretu z drénů. Časně reoperace pro pooperační komplikace jsme provedli u dvou pacientů (3,9 %). V jednom případě se u pacienta rozvinula klinicky závažná PF. Pacient byl 19. pooperační den revidován, byla provedena laváž dutiny břišní a drenáž. Další pooperační průběh byl již bez komplikací a pacient byl propuštěn do domácího ošetřování 34. den po resekcii. U druhé pacientky jsme provedli operační revizi 10. pooperační den pro celkové horšení stavu a nejasný nález na zobrazovacích metodách (UZ, CT). Při operaci nebyla nalezena příčina zhoršení stavu. Dalším vyšetřováním jsme zjistili, že příčinou byla zřejmě plicní embolizace, pacientka byla dále léčena konzervativně a do domácího ošetřování propuštěna 93. den po resekcii.

Třicetidenní pooperační letalita byla nulová. Doba hospitalizace byla v průměru 15 dní (v intervalu 8 až 93 dní, medián 12 dní). Doba pobytu na JIP byla v průměru 3,4 dne (v intervalu 1 až 15 dní, medián 3 dny).

V histologických nálezech z resektátů převažovala benigní onemocnění, nálezy jsou shrnuty v tabulce 2. Benigní a nízké maligní nádory zahrnovaly mucinózní cystadenom v 5 případech, solidní pseudopapilární tumor pankreatu ve 3 případech, serózní mikrocystický adenom ve 2 případech a intraduktální papilární mucinózní neoplázii též ve 2 případech. Do ostatních histologických nálezů byl zařazen GIST, sarkom a lymfom po jednom případě.

Tabulka 2 *Histologické nálezy v resektátech*

	počet	%
Chronická pankreatitida	13	25,4 %
Benigní a nízké maligní tumory	12	23,5 %
Endokrinní tumory	9	17,6 %
Adenokarcinom	10	19,6 %
Metastázy Grawitzova tumoru	4	7,8 %
Ostatní	3	5,9 %
Celkem	51	100 %

5.2 Experimentální část

5.2.1 Operační výkon

U devíti experimentálních zvířat z deseti se podařilo dokončit levostrannou resekcí pankreatu laparoskopicky. V jednom případě (experimentální zvíře číslo 3 - přerušení pankreatu staplerem) jsme museli operaci konvertovat na otevřený výkon pro krvácení, které bylo způsobeno poraněním lienální žíly. Laparoskopicky nebylo možné krvácení ošetřit ani nástrojem Ligasure. Po konverzi na otevřený způsob bylo krvácení bezpečně ošetřeno opichem. Ve všech případech jsme zachovali slezinu a lienální cévy. Slezina zůstala po operačním výkonu vitální u všech experimentálních zvířat.

Průměrný operační čas u všech experimentálních zvířat byl 100 minut. V první skupině (přerušení pankreatu staplerem) byl průměrný čas operace 113 ± 16 minut (rozmezí 90 – 130 minut). Ve druhé skupině (přerušení pankreatu nástrojem Ligasure) byl průměrný čas operace 89 ± 14 minut (rozmezí 70 – 105 minut). Ve druhé skupině byly

operační časy signifikantně kratší ($p=0,04$). To bylo způsobeno dvěma faktory: 1. operace jsme postupně prováděli rychleji při větších zkušenostech, které jsme postupně získávali, 2. přerušeni pankreatu pomocí nástroje Ligasure je jednodušší a rychlejší než manipulace a přerušeni pankreatu pomocí stapleru, zvláště v omezeném prostoru v oblasti krčku pankreatu. Pro stapler je nutné vypreparovat větší prostor mezi krčkem pankreatu a VMS.

5.2.2 Klinické hodnocení pooperačního průběhu

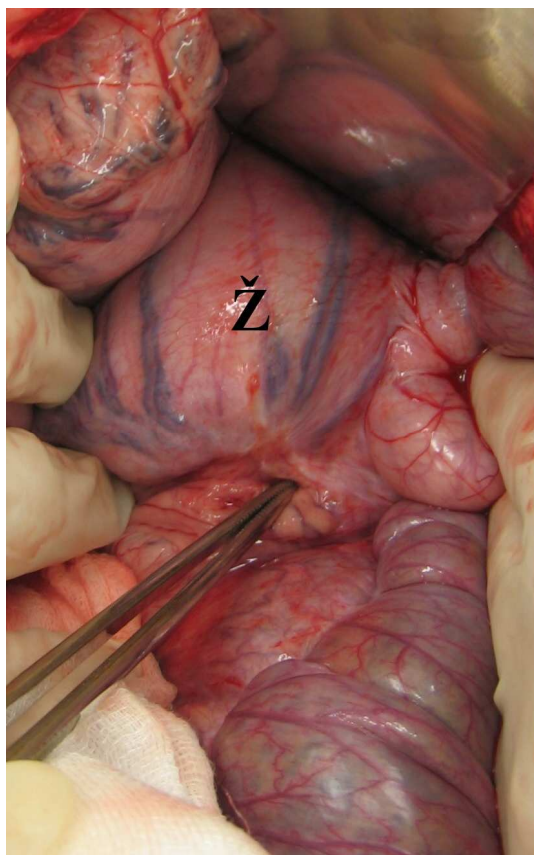
Při hodnocení klinického stavu experimentálních zvířat jsme nezjistili žádné pooperační komplikace. Všechna zvířata se pohybovala zcela normálně a přijímala potravu od prvního pooperačního dne. Klinický pooperační průběh byl zcela normální u všech zvířat. Pooperační letalita byla nulová.

Hmotnost experimentálních zvířat v době operace byla $41 \pm 1,6$ kg (v intervalu 38 až 45 kg). V období 14 dní od operace k revizi přibrala všechna zvířata na hmotnosti, z čehož jsme usoudili, že dobře prospívala. Nárůst hmotnosti v první skupině byl $2,2 \pm 0,8$ kg (v intervalu 1 až 3 kg), ve druhé skupině $5,2 \pm 0,8$ kg (v intervalu 4 až 6 kg). Rozdíl nárůstu hmotnosti v obou skupinách byl statisticky signifikantní ($p < 0,05$). Nenašli jsme žádné zdůvodnění, které by mohlo vysvětlit tento rozdíl v nárůstu hmotnosti. Pooperační režim u obou skupin zvířat byl totožný.

5.2.3 Makroskopické hodnocení hojení pahýlu pankreatu

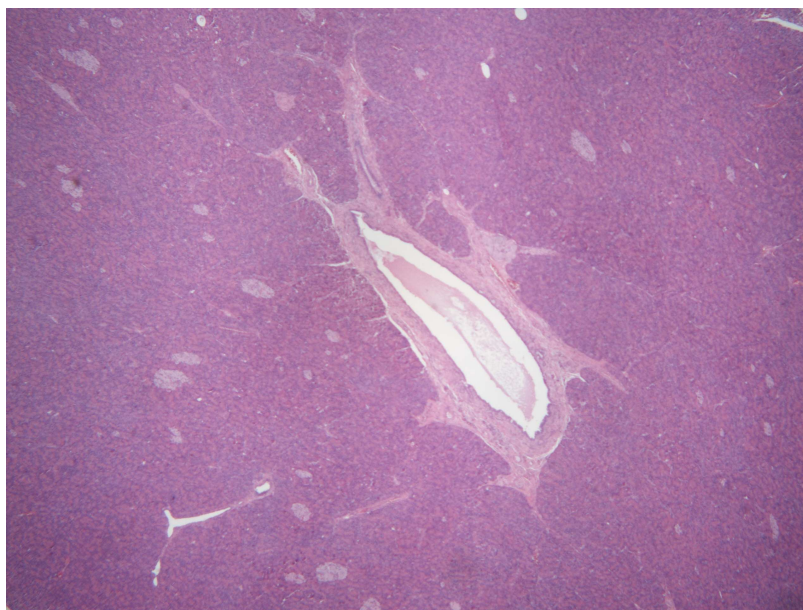
Makroskopicky jsme dutinu břišní revidovali po 14 dnech ze střední laparotomie. V první skupině se všechna zvířata zhojila bez komplikací (Obrázek 8). Při revizi dutiny břišní po 14 dnech nebyly známky leaku z pahýlu pankreatu, nebyly známky akutní probíhající pankreatitidy. Ve druhé skupině jsme makroskopicky v jednom případě našli ohraničenou tekutinovou kolekci o průměru 2 cm charakteru abscesu v oblasti pahýlu pankreatu (experimentální zvíře č. 8). Tento nález však byl zcela asymptomatický. U tří zvířat ve druhé skupině jsme našli v oblasti pahýlu pankreatu zbytky přípravku Pleuraseal, nebyly však žádné makroskopické známky infekce či leaku z pahýlu pankreatu.

Pleuraseal se dle výrobce vstřebává 4 – 8 týdnů, proto není překvapivé že po dvou týdnech byly zbytky Pleurasealu v dutině břišní nalezeny. U ostatních experimentálních zvířat nebyly zjištěny v dutině břišní jiné patologické nálezy.

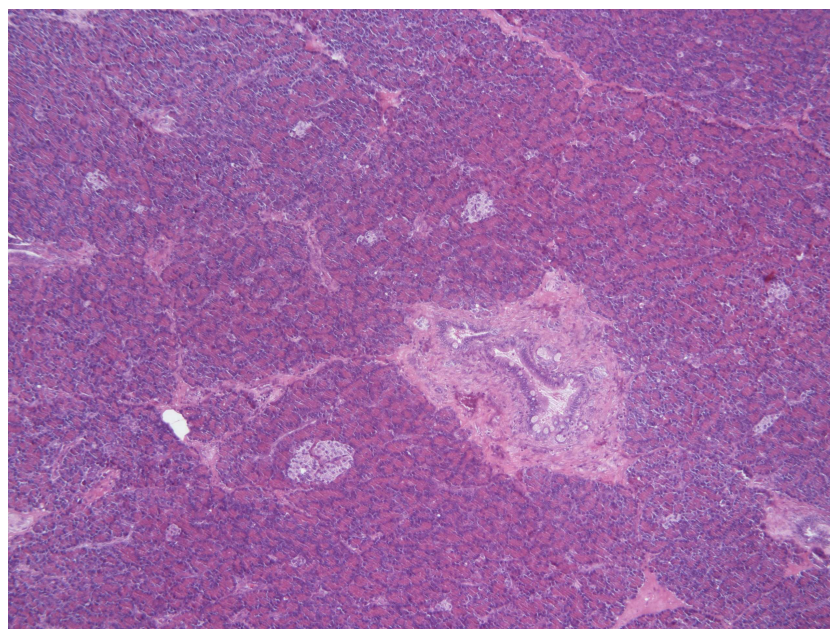


Obrázek 8 Chirurgická revize 2 týdny po laparoskopické resekci pankreatu. Makroskopicky normální nález bez poruchy hojení pahýlu pankreatu. Pinzeta ukazuje na resekční linii. (Ž - žaludek)

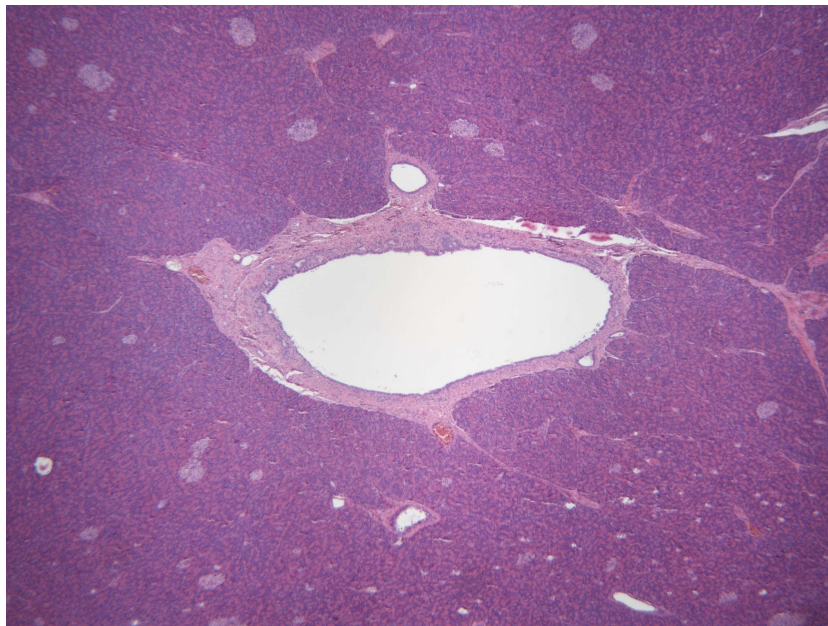
5.2.4 Mikroskopické hodnocení hojení pahýlu pankreatu



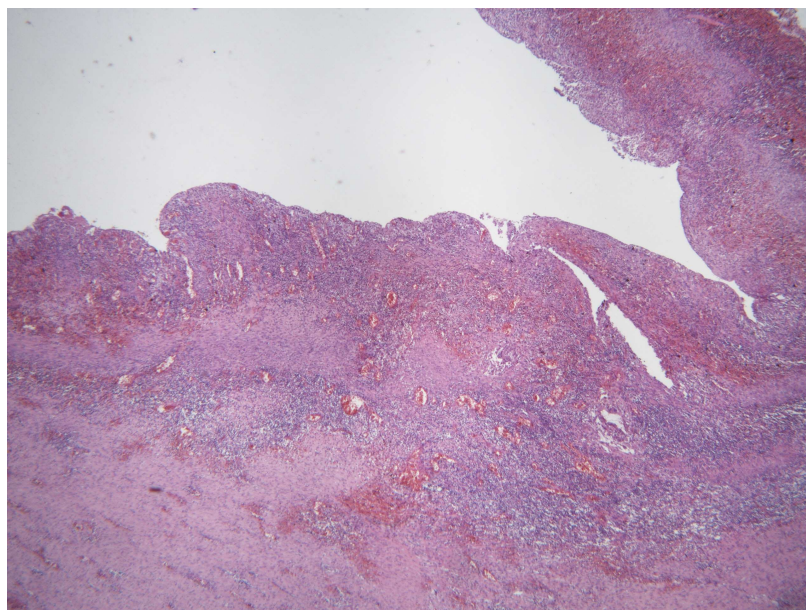
Obrázek 9 Mikroskopické hodnocení resekční linie pahýlu pankreatu, barvení hematoxylinem a eozinem, zvětšení 4x. Je patrný normální pankreatický vývod bez dilatace.



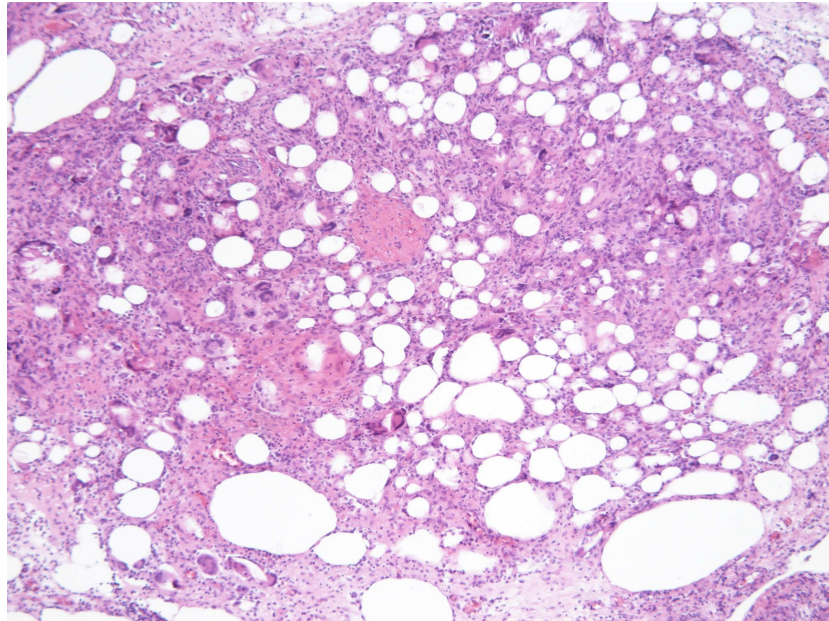
Obrázek 10 Mikroskopické hodnocení resekční linie pahýlu pankreatu, barvení hematoxylinem a eozinem, zvětšení 10x. Nejsou známky poruchy hojení pankreatu.



Obrázek 11 Mikroskopické hodnocení resekční linie pahýlu pankreatu, barvení hematoxylinem a eozinem, zvětšení 4x. Je patrná dilatace hlavního pankreatického vývodu.



Obrázek 12 Mikroskopické hodnocení abscesu v místě resekční linie pankreatu (experimentální zvíře č. 8), barvení hematoxylinem a eozinem, zvětšení 4x. Stěna abscesu je ohraničená granulační tkání a vazivem, nesouvisí s tkání pankreatu.



Obr. č. 13: Mikroskopické hodnocení resekční linie pahýlu pankreatu, barvení hematoxylinem a eozinem, zvětšení 10x. Jsou patrné granulomy typu z cizích těles obsahující obrovské mnohojaderné buňky.

Při mikroskopickém hodnocení pahýlů pankreatu jsme v první skupině v jednom případě našli dilatovaný vývod a granulomy (experimentální zvíře číslo 3, Obrázky 11 a 13), proces hojení jsme hodnotili stupněm B. Ve druhé skupině jsme ve dvou případech našli drobné abscesy v pahýlu pankreatu, bez přítomnosti dalších patologických známek (experimentální zvířata číslo 6 a 10). Hodnotili jsme je stupněm B. U experimentálního zvířete číslo 8, kde jsme makroskopicky našli absces, jsme při mikroskopickém vyšetření zjistili, že absces vůbec nesouvisí s pankreatickou tkání (Obrázek 12). Pankreatická tkáň byla zcela intaktní. Absces nebyl tedy důsledkem poruchy hojení pankreatu. Mikroskopické známky hojení jsme hodnotili stupněm A. Ostatní zvířata byla též hodnocena stupněm A (Obrázky 9 a 10). Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce (Tabulka 3). Mezi oběma způsoby ošetření pahýlu pankreatu jsme nezjistili statisticky významný rozdíl ($p = 0,29$).

číslo	klinický průběh	původní hmotnost (kg)	nárůst hmotnosti (kg)	makroskopický nález	mikroskopický nález	operační čas (min)
1	bez komplikací	38	2	A	A	120
2	bez komplikací	39	3	A	A	130
3	bez komplikací	39	1	A	B	90
4	bez komplikací	42	2	A	A	105
5	bez komplikací	38	3	A	A	120
6	bez komplikací	44	5	A	B	105
7	bez komplikací	43	5	A	A	90
8	bez komplikací	45	4	B	A	100
9	bez komplikací	42	6	A	A	80
10	bez komplikací	41	6	A	B	70

Tabulka 3 Souhrn výsledků experimentální práce. Skupina 1 (zvířata 1 - 5), pankreas přerušen v krčku staplerem EndoGIA Universal. Skupina 2 (zvířata 6 - 10), pankreas přerušen v krčku nástrojem Ligasure, pahýl pankreatu ošetřen přípravkem Pleuraseal

5.3 Soubor pacientů operovaných laparoskopicky

Laparoskopické resekce pankreatu jsme na Chirurgické klinice v Hradci Králové začali provádět v roce 2009. Za rok 2009 jsme operovali celkem 6 pacientů, z nichž byli 3 muži a 3 ženy. Průměrný věk pacientů byl 63,3 let (v intervalu 48 – 69 let). Provedli jsme 2x levostrannou resekci pankreatu se splenektomií, 1x levostrannou resekci pankreatu se splenektomií a levostrannou nefrektomií a 3x levostrannou resekci se zachováním sleziny a lienálních cév. Operační čas byl v průměru 225 minut (rozmezí 205 – 280 minut).

Histologicky jsme v resekátech zjistili 3x intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN), 1x serózní cystadenom, 1x metastatické postižení pankreatu kolorektálním karcinomem a 1x GIST. U pacientky se serózním cystadenomem se podle předoperační biopsie mělo jednat o mucinózní cystadenom, proto jsme indikovali resekční výkon. Ovšem definitivní histologické vyšetření resekátu prokázalo benigní serózní cystadenom.

Všechny operace jsme dokončili laparoskopicky, konvertovat jsme nemuseli v žádném případě.

Pooperační komplikace jsme hodnotili dle Dinda. V souboru pacientů měli pooperační komplikace celkem 4 pacienti, 2x Dindo II, 1x Dindo III, a 1x Dindo IV.

Pankreatickou píštěl jsme definovali podle ISGPF. V souboru měli pankreatickou píštěl 3 pacienti, 2x se jednalo o pankreatickou píštěl stupně A. Jednalo se o asymptomatické tekutinové kolekce, které se upravily bez terapie. U jednoho pacienta se jednalo o pankreatickou píštěl stupně B, stav vyžadoval perkutánní drenáž pod CT kontrolou, pacient byl dále léčen ambulantně.

6. DISKUZE

Nejzávažnější komplikací resekci pankreatu je pankreatická píštěl (PF). Její frekvence po resekci pankreatu se udává nejčastěji v rozmezí od 10 % [37] do 30 % [9, 38]. Různá frekvence je mimo jiné způsobena i různými definicemi PF, které autoři používají. Až skupina ISGPF v roce 2005 publikovala univerzální definici PF, která se nyní všeobecně používá [42].

PF u LR je způsobena poruchou hojení pankreatického pahýlu, nedokonalým uzávěrem pankreatického vývodu a agresivitou pankreatické šťávy. Bylo prokázáno, že technika uzávěru pahýlu pankreatu při levostranné resekci je hlavním faktorem ovlivňujícím vznik pankreatické píštěle [37].

Laparoskopie v chirurgii pankreatu je moderní metoda, která se vyvíjela pomaleji než v ostatních oblastech abdominální chirurgie a to zejména z těchto důvodů: 1. vysoká technická náročnost resekce pankreatu vzhledem k anatomickému uložení v retroperitoneu a přítomnosti cévních struktur v jeho okolí, 2. nemožnost palpačního vyšetření pankreatu během laparoskopické operace, 3. doposud nejednotná metodika ošetření pahýlu pankreatu, která by byla obecně akceptovaná, 4. obavy o dosažení negativního okraje nádoru a 5. relativně malá frekvence operačních výkonů a dlouhá křivka učení laparoskopické pankreatektomie [105].

Bylo publikováno několik studií, které porovnávaly výsledky otevřené a laparoskopické resekce pankreatu [18, 22-29]. Tyto retrospektivní nerandomizované studie u laparoskopické operace ukázaly nižší bolesti pacientů v pooperačním období, rychlejší obnovu pasáže, kratší dobu hospitalizace, rychlejší rekonvalescenci k běžným denním aktivitám a lepší kosmetické výsledky. Nicméně frekvence PF není při laparoskopickém přístupu nižší než při otevřené operaci [106]. Největší srovnávací studii otevřených a laparoskopických resekci pankreatu publikoval Kim a spol. Autoři porovnávali výsledky 93 pacientů, kteří podstoupili laparoskopickou resekci pankreatu a 35 pacientů operovaných klasicky [24]. Studie byla nerandomizovaná, pacienti si sami mohli vybrat, do jaké skupiny chtějí být zařazeni. Četnost PF u laparoskopicky operovaných byla 11,8 % versus 17,2 % u operovaných klasicky, statisticky nebyl zjištěn významný rozdíl.

Tyto výsledky bude nutné ověřit v prospektivní randomizované studii. Jak již bylo řečeno, hlavním faktorem při vzniku PF je technika ošetření pahýlu pankreatu. Při laparoskopické levostranné resekci je pankreas nejčastěji přerušován endoskopickým lineárním staplerem [19, 93]. Pokud je tkáň pankreatu v místě přerušování tuhá a fibrotická, může destrukce žlázy staplerem způsobit vznik PF.

Mezi další techniky ošetření pahýlu pankreatu patří manuální přešití staplerové linie, přerušování pankreatu harmonickým skalpelem, nůžkami s elektrokoagulací nebo přerušování pankreatu pomocí nástroje Ligasure [94-98]. Tyto techniky se však neujaly v širším měřítku.

Cílem naší práce bylo vyvinout a v experimentu otestovat novou techniku ošetření pahýlu pankreatu při laparoskopické levostranné pankreatektomii, která by mohla vést ke snížení frekvence PF. K přerušování pankreatu jsme použili nástroj Ligasure. Tento nástroj je schopný uzavřít cévy až do průměru 7 mm a zajistit tak dobrou hemostázu. V průběhu experimentu jsme neměli problémy s krvácením z pahýlu pankreatu u žádného zvířete, u kterého jsme pankreas přerušili tímto nástrojem. Uspokojivá hemostáza byla dosažena ve všech případech.

Hlavním problémem při resekcích pankreatu je vznik PF. K ošetření pahýlu jsme použili tkáňové lepidlo Pleuraseal. To bylo původně vyvinuto pro použití v hrudní chirurgii k prevenci úniku vzduchu po resekcích plic. Pleuraseal je schopný uzavřít bronchioly až do průměru 1 mm. Naším předpokladem bylo, že Pleuraseal uzavře pankreatický vývod a zabrání tak vzniku PF.

Ve studii jsme použili 10 experimentálních zvířat, která jsme rozdělili do dvou skupin. V první skupině 5 zvířat jsme pankreas přerušili standardním způsobem, který se nejčastěji používá v laparoskopické levostranné pankreatektomii. Použili jsme EndoGIA Universal stapler s bílým cévním nábojem 30 mm. Ve druhé skupině 5 zvířat jsme použili nový způsob ošetření pahýlu pankreatu. Laparoskopická levostranná resekce pankreatu byla dobře tolerovaná všemi experimentálními zvířaty. Pooperační letalita byla nulová. Mezi oběma způsoby ošetření pahýlu pankreatu jsme nezjistili statisticky významné rozdíly ($p = 0,29$).

Tato experimentální studie má své limitace:

1. U experimentálních zvířat nebylo možné do dutiny břišní vložit pojistné břišní drény, protože prase domácí by tyto drény netolerovalo. Nebylo tedy možné měřit koncentraci amyláz v sekretu z těchto drénů a tím diagnostikovat pankreatickou píštěl stupně A dle ISGPF [42], která je dočasná a sekrece v krátké době samovolně ustane.

2. Disekce pankreatu a peripankreatických tkání na modelu prasete je jednodušší než u člověka, což znamená kratší operační čas a menší krevní ztráty. Kleeff ve své studii ukázal, že kratší operační čas a menší krevní ztráty u levostranné resekce pankreatu znamená nižší frekvenci PF [37].

3. Časový interval od laparoskopické operace k revizi jsme určili na 14 dní. Pokud se v humánní medicíně PF po resekcí pankreatu vyvine, tak je to v naprosté většině případů dříve než za 14 dní. Ostatní autoři experimentálních prací použili interval 7 dní až 3-5 týdnů. Ovšem z těchto údajů není zřejmé, za jak dlouho se PF po resekcí může vyvinout u prasete domácího.

Naopak počet experimentálních zvířat ve studii nelze považovat za nevýhodu. Deset experimentálních zvířat je považováno za dostatečný počet i v jiných experimentálních studiích [107]. Ve smyslu zákona č. 246/92 Sb. na ochranu zvířat proti týrání v platném znění je nutno k experimentu použít minimální možný počet zvířat. V této experimentální práci by vyšší počet zvířat nepřinesl žádné další poznatky.

V literatuře jsme našli další práce, které se zabývaly resekcemi pankreatu a testováním různých technik uzávěru pahýlu pankreatu v experimentu na velkém laboratorním zvířeti.

Takao publikoval výsledky experimentální a klinické studie v roce 2000 [98]. V experimentální části provedli autoři transekcí pankreatu pomocí elektrokoagulace a harmonického skalpelu celkem u 5 psů o hmotnosti $12,5 \pm 2,0$ kg. Makroskopicky hodnotili hemostázu podle závažnosti krvácení po transekcí pankreatu. Dále světelným mikroskopem hodnotili závažnost poškození okolní tkáně. Autoři zjistili, že pomocí harmonického skalpelu dosáhli lepší hemostázy a menšího poškození okolní tkáně.

Výsledky experimentální studie na psech publikovala také skupina z Bostonu [107]. Autoři provedli levostrannou otevřenou resekcí pankreatu u 10 psů, které rozdělili do dvou

skupin. Pankreas přerušili ostře skalpelem. Poté zajistili hemostázu opichy krvácejících cév. V experimentální skupině pahýl pankreatu ošetřili tkáňovým lepidlem na bázi hydrogelu Focalseal-L (Focal, Inc., Lexington, MA, USA). Tento přípravek funguje na stejném principu jako Pleuraseal. Kontrolní skupina nebyla hydrogelem ošetřena. Do dutiny břišní byl u všech zvířat vložen drén Jackson-Pratt připojený na aktivní sání. Hladina amyláz byla vyšetřována ve výpotku z drénů. Za 14 dní od operace byla provedena chirurgická revize dutiny břišní a zvíře bylo utraceno. Autoři zjistili, že hladina amyláz v tekutině z drénů je výrazně nižší v experimentální skupině. V závěru uvedli, že použití hydrogelu je bezpečnou metodou k ošetření pankreatu u psů a snižuje četnost pankreatických píštělí.

Truty a kol. provedli otevřenou LR u 40 prasat [108]. Transekci pankreatu v krčku provedl pomocí elektrokoagulace. Poté experimentální zvířata randomizoval. V kontrolní skupině 20 zvířat byl pahýl pankreatu přešit jednotlivými stehy. V experimentální skupině 20 zvířat autoři ošetřili pahýl pankreatu pomocí nástroje TissueLink (TissueLink Medical Inc., Dover, NH, USA). Tento nástroj pracuje na principu RFA s chlazením cílové tkáně fyziologickým roztokem a používá se např. k transekci parenchymu jater nebo při parciální resekci ledviny. Peroperačně byl do dutiny břišní zaveden drén. U poloviny zvířat v každé skupině byla provedena pitva za 3 až 5 týdnů od operace. V experimentální skupině byla frekvence pooperačních komplikací nebo pankreatické píštěle 5,5 %. V kontrolní skupině byla 42 %, statisticky byl zjištěn signifikantní rozdíl ($p=0,01$). Autoři udávají, že pankreatický leak může být důsledkem nedokonalého uzávěru drobných vývodů na resekční ploše pankreatu, i když je hlavní pankreatický vývod spolehlivě uzavřen. Dle autorů je nástroj TissueLink schopný tyto drobné vývody uzavřít a zabránit tak vzniku PF.

Chamberlain porovnával výsledky transekce pankreatu pomocí elektrokoagulace a harmonického skalpelu u 7 prasat [109]. V kontrolní skupině 3 zvířat autoři provedli transekci pankreatu pomocí monopolární elektrokoagulace, resekční linii ošetřili suturou. V experimentální skupině 4 zvířat provedli transekci pomocí harmonického skalpelu bez dalšího ošetření resekční plochy. Zvířata byla utracena 7 až 8 dní po operaci. Autoři hodnotili výsledky na základě klinického stavu zvířat, biochemického vyšetření séra před operací a před utracením a histologického vyšetření resekční linie. Jedno zvíře v experimentální skupině mělo klinicky významnou pankreatickou píštěl. Ostatní zvířata se zhojila bez komplikací. Autoři v závěru uvedli, že transekce pankreatu pomocí

harmonického skalpelu je technicky proveditelná, ale je nutné další testování této chirurgické techniky.

Další experimentální práci provedli autoři z Heidelbergu. Testovali použití nástroje Ligasure u otevřené LR [101] na skupině 22 prasat. V kontrolní skupině autoři pankreas transekovali ostře skalpelem a následně ošetřili resekční plochu suturou jednotlivými stehy. V experimentální skupině autoři použili k transekcii pankreatu nástroj Ligasure bez dalšího ošetření. K pahýlu pankreatu umístili drén. Experimentální zvířata byla utracena 7. pooperační den. Výsledky byly hodnoceny na základě klinického pooperačního průběhu, biochemického vyšetření séra před operací a před utracením, výdeje z drénů, makroskopického nálezu při revizi dutiny břišní a histologického nálezu pahýlu pankreatu. Pooperační průběh u jednoho zvířete z každé skupiny byl komplikován invaginací na tenkém střevě a zvířata byla utracena 5. pooperační den. V kontrolní skupině autoři zjistili signifikantně vyšší koncentraci amyláz a lipáz v tekutině z drénů. Další nálezy byly v obou skupinách shodné. V závěru autoři uvádějí, že nástroj Ligasure je vhodná a bezpečná alternativa k manuálnímu přešití pahýlu pankreatu u LR.

Ideální experimentální model pro resekční chirurgii pankreatu by byl primát, protože je prakticky identický s člověkem z anatomického i fyziologického hlediska [102]. Nicméně vzhledem k finanční náročnosti a měnícím se etickým pravidlům je tento model nepoužitelný. V současné době se nejčastěji používá psí nebo prasečí model. Při porovnání se psem má prasečí model několik výhod [102]:

1. Prasečí pankreas je více podobný lidskému z anatomického i fyziologického hlediska. Má podobnou barvu, strukturu, velikost i topografické umístění. Na rozdíl od psího pankreatu má prasečí pankreas pouzdro, proto je výhodnější pro chirurgické experimentální studie. Psí pankreas je složen z mnoha křehkých lalůček bez pouzdra. Z hlediska topografické anatomie je psí pankreas odlišný od lidského a prasečího, skládá se ze dvou laloků ve tvaru V (Obrázek 14) [102].

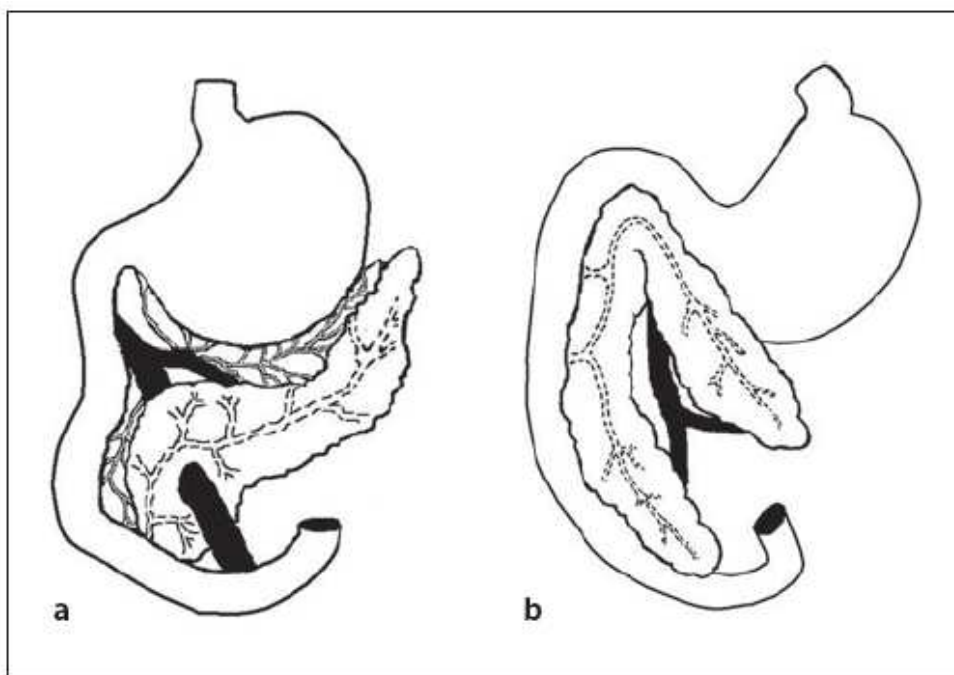
2. Manipulace a ošetřování prasete je jednodušší. Zvláště výhodné jsou samice, které jsou méně agresivní, menší a lehčí [110].

3. U prasete domácího je snadné zajistit žilní vstup retroaurikulární žílou a je jednoduchá intravenózní aplikace léčiv [111].

4. V neposlední řadě je cena prasečího modelu nižší než psího [112].

5. Jednou z nevýhod může být vysoká frekvence ranných infekcí, protože operační rána se snadno kontaminuje. Tato nevýhoda je ovšem eliminována u laparoskopického přístupu.

Na základě těchto faktů se ukazuje, že prase je nejlepší možný model k testování různých technik uzávěru pahýlu pankreatu u LR [102]. Ve výše zmíněných experimentálních studiích autoři prováděli otevřenou resekci pankreatu na modelu velkého laboratorního zvířete. Dosud nebyla publikována studie, která by v experimentu porovnávala různé způsoby ošetření pahýlu pankreatu při laparoskopické pankreatektomii. Také v rámci klinických studií v humánní medicíně dosud nebyla publikována práce, která by porovnávala různé způsoby ošetření pahýlu pankreatu při laparoskopické levostranné pankreatektomii.



Obrázek 14 Srovnávací topografická anatomie pankreatu prasete (a) a psa (b) (podle Trutyho) [102].

Největší multicentrickou studii s popisem různých technik ošetření pahýlu pankreatu při laparoskopické operaci publikoval Mabrut et al. [93]. Laparoskopickou resekci pankreatu podstoupilo celkem 127 pacientů, z toho levostranná resekce pankreatu byla

provedena v 82 případech. Transekce pankreatu byla provedena pomocí stapleru v 90 % případů, pomocí harmonického skalpelu v 9 % případů a pomocí monopolární koagulace v 1 %. Selektivní přešití pankreatického vývodu bylo provedeno ve 4 % případů a přešití resekcí linie ve 20 % případů. Fibrinové lepidlo bylo použito v 16 % případů. Autoři však neuvedli výsledky dosažené různými metodami, nelze tedy zmiňované metody porovnat mezi sebou.

Při otevřené levostranné resekcí pankreatu se ukazuje, že manuální přešití pahýlu pankreatu je výhodnější než přerušení pankreatu staplerem [37]. Nicméně v laparoskopické chirurgii je manuální přešití technicky i časově náročnější, proto se ve většině případů preferuje přerušení pankreatu staplerem [93]. Ukazuje se, že transekce pankreatu staplerem bez selektivního uzavření pankreatického vývodu není optimální technika [93]. Aplikace tkáňových lepidel by mohla: a) nahradit manuální přešití pahýlu pankreatu, b) lépe uzavřít pankreatický vývod než samotné použití stapleru a c) vést ke snížení rizika vzniku PF.

V pankreatické chirurgii bylo testováno několik tkáňových lepidel. Cyanoakrylátý byly testovány jako jedny z prvních v experimentu i klinických studiích [113, 114]. Fibrinové lepidlo bylo testováno na několika větších souborech pacientů [115, 116]. Zajímavou techniku uzávěru pahýlu pankreatu po levostranné resekcí pankreatu publikoval Ohwada [91]. Autoři testovali novou metodu, kdy nejprve založili stehy, poté aplikovali fibrinové lepidlo na resekcí plochu a následně stehy zauzlili. Tuto metodu porovnávali se standardní metodou, kde nejprve přešli resekcí plochu pahýlu pankreatu a následně aplikovali fibrinové lepidlo. Ve skupině pacientů operovaných novou metodou byla výrazně nižší frekvence PF.

Další popsanou technikou je uzávěr pankreatického vývodu po levostranné resekcí pankreatu pomocí prolaminu [90]. Autoři na souboru 51 pacientů nejprve aplikovali prolamin do pankreatického vývodu, poté resekcí plochu pankreatu přešli. Autoři udávají, že nezaznamenali žádnou PF.

PF zůstává signifikantním problémem u LR. Bylo publikováno mnoho prací, které porovnávaly různé způsoby ošetření pahýlu pankreatu u otevřené LR. Nicméně u laparoskopické LR dosud podobné práce chybí a nejčastěji se k transekci pankreatu používá stapler, který není optimální. V experimentu byly publikovány práce, které porovnávaly různé způsoby ošetření pahýlu pankreatu u otevřené LR na velkém

laboratorním zvířeti, nicméně některé z těchto technik by bylo možné snadno použít při laparoskopickém přístupu.

Na Chirurgické klinice v Hradci Králové jsme na základě zkušeností s touto experimentální prací zahájili laparoskopické operování na pankreatu v klinické praxi v roce 2009. Za první rok jsme provedli 6 laparoskopických levostranných resekcí pankreatu. V současné době k laparoskopické LR indikujeme všechny pacienty s benigními nebo nízcí maligními tumory pankreatu, pokud nejsou kontraindikace. U pacientů s podezřením na adenokarcinom pankreatu volíme primárně otevřený přístup.

7. ZÁVĚRY

V experimentální části práce jsme prokázali, že námi testovaná metoda ošetření pahýlu pankreatu po laparoskopické levostranné resekci pankreatu je technicky proveditelná a bezpečná. Výrobce přípravku Pleuraseal jej nedoporučuje používat v dutině břišní z důvodu tvorby adhezí, nicméně my jsme žádné adheze u experimentálních zvířat nezaznamenali. Námi testovaná nová technika je srovnatelná se standardní metodou přerušení pankreatu staplerem.

Na základě zkušeností s touto experimentální prací jsme zahájili laparoskopické levostranné resekce pankreatu v klinické praxi. Jedná se o technicky náročný operační výkon, který vyžaduje bohaté zkušenosti s pokročilou laparoskopickou technikou a s klasickými operacemi pankreatu.

8. NÁVRHY NA DALŠÍ EXPERIMENTÁLNÍ PRÁCE A APLIKACI VÝSLEDKŮ DO KLINICKÉ PRAXE

Dosažené výsledky potvrzují technickou proveditelnost, jednoduchost a bezpečnost testované metody uzávěru pahýlu pankreatu pomocí syntetického lepidla na bázi hydrogelu. Tato nová metoda je srovnatelná se standardní metodou přerušení pankreatu pomocí stapleru. Výsledky této práce mohou sloužit jako podklad pro pokračování experimentálních prací a klinického testování v této problematice.

Další experimentální práce by bylo vhodné zaměřit na testování jiných přípravků, např. cyanoakrylátů a fibrinového lepidla při uzávěru pahýlu pankreatu při laparoskopické levostranné pankreatektomii. Bude vhodné testovat bezpečnost a technickou proveditelnost aplikace těchto přípravků v laparoskopické chirurgii.

Další oblastí, kde by bylo vhodné tyto nové techniky testovat, je pankreatiko-jejuno anastomóza při cefalické duodenopankreatektomii, která je rovněž zatížena vysokou morbiditou a vysokou frekvencí vzniku pankreatické píštěle. Ukazuje se, že při konstrukci pankreatiko-jejuno anastomózy hraje velkou roli charakter pankreatické tkáně. Vznik pankreatické píštěle je častější, pokud je parenchym pankreatu měkký a křehký - tzv. „soft pancreas“.

Výsledky experimentálních prací mohou být podkladem pro klinické testování těchto technik u laparoskopické levostranné pankreatektomie. Laparoskopická resekce pankreatu při srovnání s otevřenou operací přináší: a) kratší dobu hospitalizace, b) rychlejší obnovu pasáže, c) rychlejší rekonvalescenci, d) menší spotřebu analgetik, ale e) delší operační čas a f) vyšší finanční náklady. Nicméně morbidita a zejména frekvence pankreatické píštěle po laparoskopických operacích není nižší než u otevřených operací.

9. LITERATURA

1. KAUSCH, W. Das Karzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beiträge zur klinischen Chirurgie*, 1912, vol. 78, s. 439-451.
2. WHIPPLE, A. O., PARSONS, W. B., MULLINS, C. R. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Annals of Surgery*, 1935, vol. 102, no. 4, s. 763-779.
3. WHIPPLE, A. O. The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Annals of Surgery*, 1941, vol. 114, no. 4, s. 612-615.
4. NAKASE, A., MATSUMOTO, Y., UCHIDA, K., HONJO, I. Surgical treatment of cancer of the pancreas and the periampullary region: cumulative results in 57 institutions in Japan. *Annals of Surgery*, 1977, vol. 185, no. 1, s. 52-57.
5. SHAPIRO, T. M. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs. Whipple resection in good risk patients. *Annals of Surgery*, 1975, vol. 182, no. 6, s. 715-721.
6. FINNEY, J. M. Resection of the pancreas: Report of a case. *Annals of Surgery*, 1910, vol. 51, no. 6, s. 818-829.
7. GORDON-TAYLOR, G. The radical surgery of cancer of the pancreas. *Annals of Surgery*, 1934, vol. 100, no. 1, s. 206-214.
8. CRIST, D. W., SITZMANN, J. V., CAMERON, J. L. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Annals of Surgery*, 1987, vol. 206, no. 3, s. 358-365.
9. BALCOM, J. H. T., RATTNER, D. W., WARSHAW, A. L., CHANG, Y., FERNANDEZ-DEL CASTILLO, C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Archives of Surgery*, 2001, vol. 136, no. 4, s. 391-398.
10. WINTER, J. M., CAMERON, J. L., CAMPBELL, K. A., ARNOLD, M. A., CHANG, D. C., COLEMAN, J., HODGIN, M. B., SAUTER, P. K., HRUBAN, R. H., RIAL, T. S., SCHULICK, R. D., CHOTI, M. A., LILLEMÖE, K. D., YEO, C.

- J. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2006, vol. 10, no. 9, s. 1199-1210.
11. GAGNER, M., POMP, A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surgical Endoscopy*, 1994, vol. 8, no. 5, s. 408-410.
 12. GAGNER, M., GENTILESCHI, P. Hand-assisted laparoscopic pancreatic resection. *Seminars in Laparoscopic Surgery*, 2001, vol. 8, no. 2, s. 114-125.
 13. DULUCQ, J. L., WINTRINGER, P., STABILINI, C., FERYN, T., PERISSAT, J., MAHAJNA, A. Are major laparoscopic pancreatic resections worthwhile? A prospective study of 32 patients in a single institution. *Surgical Endoscopy*, 2005, vol. 19, no. 8, s. 1028-1034.
 14. STAUDACHER, C., ORSENIGO, E., BACCARI, P., DI PALO, S., CRIPPA, S. Laparoscopic assisted duodenopancreatectomy. *Surgical Endoscopy*, 2005, vol. 19, no. 3, s. 352-356.
 15. CUSCHIERI, S. A., JAKIMOWICZ, J. J. Laparoscopic pancreatic resections. *Seminars in Laparoscopic Surgery*, 1998, vol. 5, no. 3, s. 168-179.
 16. FERNANDEZ-CRUZ, L., CESAR-BORGES, G., LOPEZ-BOADO, M. A., ORDUNA, D., NAVARRO, S. Minimally invasive surgery of the pancreas in progress. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2005, vol. 390, no. 4, s. 342-354.
 17. SUSSMAN, L. A., CHRISTIE, R., WHITTLE, D. E. Laparoscopic excision of distal pancreas including insulinoma. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 1996, vol. 66, no. 6, s. 414-416.
 18. SA CUNHA, A., BEAU, C., RAULT, A., CATARGI, B., COLLET, D., MASSON, B. Laparoscopic versus open approach for solitary insulinoma. *Surgical Endoscopy*, 2007, vol. 21, no. 1, s. 103-108.
 19. MELOTTI, G., BUTTURINI, G., PICCOLI, M., CASETTI, L., BASSI, C., MULLINERIS, B., LAZZARETTI, M. G., PEDERZOLI, P. Laparoscopic distal pancreatectomy: results on a consecutive series of 58 patients. *Annals of Surgery*, 2007, vol. 246, no. 1, s. 77-82.

20. EDWIN, B., MALA, T., MATHISEN, O., GLADHAUG, I., BUANES, T., LUNDE, O. C., SOREIDE, O., BERGAN, A., FOSSE, E. Laparoscopic resection of the pancreas: a feasibility study of the short-term outcome. *Surgical Endoscopy*, 2004, vol. 18, no. 3, s. 407-411.
21. MERCHANT, N. B., PARIKH, A. A., KOOBY, D. A. Should all distal pancreatectomies be performed laparoscopically? *Advances in Surgery*, 2009, vol. 43, no., s. 283-300.
22. BRUZONI, M., SASSON, A. R. Open and laparoscopic spleen-preserving, splenic vessel-preserving distal pancreatectomy: indications and outcomes. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2008, vol. 12, no. 7, s. 1202-1206.
23. EOM, B. W., JANG, J. Y., LEE, S. E., HAN, H. S., YOON, Y. S., KIM, S. W. Clinical outcomes compared between laparoscopic and open distal pancreatectomy. *Surgical Endoscopy*, 2008, vol. 22, no. 5, s. 1334-1338.
24. KIM, S. C., PARK, K. T., HWANG, J. W., SHIN, H. C., LEE, S. S., SEO, D. W., LEE, S. K., KIM, M. H., HAN, D. J. Comparative analysis of clinical outcomes for laparoscopic distal pancreatic resection and open distal pancreatic resection at a single institution. *Surgical Endoscopy*, 2008, vol. 22, no. 10, s. 2261-2268.
25. MATSUMOTO, T., SHIBATA, K., OHTA, M., IWAKI, K., UCHIDA, H., YADA, K., MORI, M., KITANO, S. Laparoscopic distal pancreatectomy and open distal pancreatectomy: a nonrandomized comparative study. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 2008, vol. 18, no. 4, s. 340-343.
26. TANG, C. N., TSUI, K. K., HA, J. P., WONG, D. C., LI, M. K. Laparoscopic distal pancreatectomy: a comparative study. *Hepato-Gastroenterology*, 2007, vol. 54, no. 73, s. 265-271.
27. TEH, S. H., TSENG, D., SHEPPARD, B. C. Laparoscopic and open distal pancreatic resection for benign pancreatic disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2007, vol. 11, no. 9, s. 1120-1125.
28. VELANOVICH, V. Case-control comparison of laparoscopic versus open distal pancreatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2006, vol. 10, no. 1, s. 95-98.

29. FINAN, K. R., CANNON, E. E., KIM, E. J., WESLEY, M. M., ARNOLETTI, P. J., HESLIN, M. J., CHRISTEIN, J. D. Laparoscopic and open distal pancreatectomy: a comparison of outcomes. *American Surgeon*, 2009, vol. 75, no. 8, s. 671-679.
30. BAKER, M. S., BENTREM, D. J., UJIKI, M. B., STOCKER, S., TALAMONTI, M. S. A prospective single institution comparison of peri-operative outcomes for laparoscopic and open distal pancreatectomy. *Surgery*, 2009, vol. 146, no. 4, s. 635-643.
31. YEO, C. J., CAMERON, J. L., SOHN, T. A., LILLEMOR, K. D., PITT, H. A., TALAMINI, M. A., HRUBAN, R. H., ORD, S. E., SAUTER, P. K., COLEMAN, J., ZAHURAK, M. L., GROCHOW, L. B., ABRAMS, R. A. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Annals of Surgery*, 1997, vol. 226, no. 3, s. 248-257.
32. BUCHLER, M. W., WAGNER, M., SCHMIED, B. M., UHL, W., FRIESS, H., Z'GRAGGEN, K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Archives of Surgery*, 2003, vol. 138, no. 12, s. 1310-1314.
33. DEOLIVEIRA, M. L., WINTER, J. M., SCHAFER, M., CUNNINGHAM, S. C., CAMERON, J. L., YEO, C. J., CLAVIEN, P. A. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery*, 2006, vol. 244, no. 6, s. 931-937.
34. VIN, Y., SIMA, C. S., GETRAJDMAN, G. I., BROWN, K. T., COVEY, A., BRENNAN, M. F., ALLEN, P. J. Management and outcomes of postpancreatectomy fistula, leak, and abscess: results of 908 patients resected at a single institution between 2000 and 2005. *Journal of the American College of Surgeons*, 2008, vol. 207, no. 4, s. 490-498.
35. KLEESPIES, A., ALBERTSMEIER, M., OBEIDAT, F., SEELIGER, H., JAUCH, K. W., BRUNS, C. J. The challenge of pancreatic anastomosis. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2008, vol. 393, no. 4, s. 459-471.

36. HOLBROOK, R. F., HARGRAVE, K., TRAVERSO, L. W. A prospective cost analysis of pancreatoduodenectomy. *American Journal of Surgery*, 1996, vol. 171, no. 5, s. 508-511.
37. KLEEFF, J., DIENER, M. K., Z'GRAGGEN, K., HINZ, U., WAGNER, M., BACHMANN, J., ZEHETNER, J., MULLER, M. W., FRIESS, H., BUCHLER, M. W. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Annals of Surgery*, 2007, vol. 245, no. 4, s. 573-582.
38. GOH, B. K., TAN, Y. M., CHUNG, Y. F., CHEOW, P. C., ONG, H. S., CHAN, W. H., CHOW, P. K., SOO, K. C., WONG, W. K., OOI, L. L. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. *Archives of Surgery*, 2008, vol. 143, no. 10, s. 956-965.
39. PRATT, W. B., MAITHEL, S. K., VANOUNOU, T., HUANG, Z. S., CALLERY, M. P., VOLLMER, C. M., JR. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Annals of Surgery*, 2007, vol. 245, no. 3, s. 443-451.
40. CALLERY, M. P., PRATT, W. B., VOLLMER, C. M., JR. Prevention and management of pancreatic fistula. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2009, vol. 13, no. 1, s. 163-173.
41. BASSI, C., BUTTURINI, G., MOLINARI, E., MASCETTA, G., SALVIA, R., FALCONI, M., GUMBS, A., PEDERZOLI, P. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Digestive Surgery*, 2004, vol. 21, no. 1, s. 54-59.
42. BASSI, C., DERVENIS, C., BUTTURINI, G., FINGERHUT, A., YEO, C., IZBICKI, J., NEOPTOLEMOS, J., SARR, M., TRAVERSO, W., BUCHLER, M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, 2005, vol. 138, no. 1, s. 8-13.
43. LIN, J. W., CAMERON, J. L., YEO, C. J., RIAL, T. S., LILLEMOR, K. D. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2004, vol. 8, no. 8, s. 951-959.

44. GOUMA, D. J., VAN GEENEN, R. C., VAN GULIK, T. M., DE HAAN, R. J., DE WIT, L. T., BUSCH, O. R., OBERTOP, H. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: Risk factors and the impact of hospital volume. *Annals of Surgery*, 2000, vol. 232, no. 6, s. 786-795.
45. YEO, C. J., CAMERON, J. L., LILLEMOR, K. D., SAUTER, P. K., COLEMAN, J., SOHN, T. A., CAMPBELL, K. A., CHOTI, M. A. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Annals of Surgery*, 2000, vol. 232, no. 3, s. 419-429.
46. VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., DE WIT, L. T., VAN GULIK, T. M., OBERTOP, H., GOUMA, D. J. Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: Drainage versus resection of the pancreatic remnant. *Journal of the American College of Surgeons*, 1997, vol. 185, no. 1, s. 18-24.
47. POON, R. T., LO, S. H., FONG, D., FAN, S. T., WONG, J. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *American Journal of Surgery*, 2002, vol. 183, no. 1, s. 42-52.
48. MATSUSUE, S., TAKEDA, H., NAKAMURA, Y., NISHIMURA, S., KOIZUMI, S. A prospective analysis of the factors influencing pancreaticojejunostomy performed using a single method, in 100 consecutive pancreaticoduodenectomies. *Surgery Today*, 1998, vol. 28, no. 7, s. 719-726.
49. MARCUS, S. G., COHEN, H., RANSON, J. H. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery*, 1995, vol. 221, no. 6, s. 635-645.
50. YEH, T. S., JAN, Y. Y., JENG, L. B., HWANG, T. L., WANG, C. S., CHEN, S. C., CHAO, T. C., CHEN, M. F. Pancreaticojejunal anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy--multivariate analysis of perioperative risk factors. *Journal of Surgical Research*, 1997, vol. 67, no. 2, s. 119-125.
51. GAUJOUX, S., CORTES, A., COUVELARD, A., NOULLET, S., CLAVEL, L., REBOURS, V., LEVY, P., SAUVANET, A., RUSZNIEWSKI, P., BELGHITI, J.

- Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*, 2010, vol. 148, no. 1, s. 15-23.
52. ROSSO, E., CASNEDI, S., PESSAUX, P., OUSSOULTZOGLOU, E., PANARO, F., MAHFUD, M., JAECK, D., BACHELLIER, P. The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2009, vol. 13, no. 10, s. 1845-1851.
53. CHENG, Q., ZHANG, B., ZHANG, Y., JIANG, X., ZHANG, B., YI, B., LUO, X., WU, M. Predictive factors for complications after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Surgical Research*, 2007, vol. 139, no. 1, s. 22-29.
54. CHU, C. K., MAZO, A. E., SARMIENTO, J. M., STALEY, C. A., ADSAY, N. V., UMPIERREZ, G. E., KOOBY, D. A. Impact of diabetes mellitus on perioperative outcomes after resection for pancreatic adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*, 2010, vol. 210, no. 4, s. 463-473.
55. CHENG, T. Y., SHETH, K., WHITE, R. R., UENO, T., HUNG, C. F., CLARY, B. M., PAPPAS, T. N., TYLER, D. S. Effect of neoadjuvant chemoradiation on operative mortality and morbidity for pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery Oncol*, 2006, vol. 13, no. 1, s. 66-74.
56. KLEMPA, I., SCHWEDES, U., USADEL, K. H. Prevention of postoperative pancreatic complications following duodenopancreatectomy using somatostatin. *Chirurg*, 1979, vol. 50, no. 7, s. 427-431.
57. RAPTIS, S., SCHLEGEL, W., LEHMANN, E., DOLLINGER, H. C., ZOUPAS, C. Effects of somatostatin on the exocrine pancreas and the release of duodenal hormones. *Metabolism*, 1978, vol. 27, no. 9 Suppl 1, s. 1321-1328.
58. LAMBERTS, S. W., VAN DER LELY, A. J., DE HERDER, W. W., HOFLAND, L. J. Octreotide. *New England Journal of Medicine*, 1996, vol. 334, no. 4, s. 246-254.
59. BUCHLER, M., FRIESS, H., KLEMPA, I., HERMANEK, P., SULKOWSKI, U., BECKER, H., SCHAFMAYER, A., BACA, I., LORENZ, D., MEISTER, R. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *American Journal of Surgery*, 1992, vol. 163, no. 1, s. 125-130.

60. FRIESS, H., BEGER, H. G., SULKOWSKI, U., BECKER, H., HOFBAUER, B., DENNLER, H. J., BUCHLER, M. W. Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *British Journal of Surgery*, 1995, vol. 82, no. 9, s. 1270-1273.
61. HESSE, U. J., DE DECKER, C., HOUTMEYERS, P., DEMETTER, P., CEELLEN, W., PATTYN, P., TROISI, R., DE HEMPTINNE, B. Prospectively randomized trial using perioperative low dose octreotide to prevent organ related and general complications following pancreatic surgery and pancreatico-jejunostomy. *Acta Chirurgica Belgica*, 2005, vol. 105, no. 4, s. 383-387.
62. LOWY, A. M., LEE, J. E., PISTERS, P. W., DAVIDSON, B. S., FENOGLIO, C. J., STANFORD, P., JINNAH, R., EVANS, D. B. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Annals of Surgery*, 1997, vol. 226, no. 5, s. 632-641.
63. MONTORSI, M., ZAGO, M., MOSCA, F., CAPUSSOTTI, L., ZOTTI, E., RIBOTTA, G., FEGIZ, G., FISSI, S., ROVIARO, G., PERACCHIA, A. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery*, 1995, vol. 117, no. 1, s. 26-31.
64. PEDERZOLI, P., BASSI, C., FALCONI, M., CAMBONI, M. G. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group. *British Journal of Surgery*, 1994, vol. 81, no. 2, s. 265-269.
65. SUC, B., MSIKA, S., PICCININI, M., FOURTANIER, G., HAY, J. M., FLAMANT, Y., FINGERHUT, A., FAGNIEZ, P. L., CHIPPONI, J. Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Archives of Surgery*, 2004, vol. 139, no. 3, s. 288-294; discussion 295.
66. WATANABE, M., USUI, S., KAJIWARA, H., NAKAMURA, M., SUMIYAMA, Y., TAKADA, T., NAGAKAWA, T. Current pancreatogastrointestinal anastomotic methods: results of a Japanese survey of 3109 patients. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 2004, vol. 11, no. 1, s. 25-33.

67. YEO, C. J., CAMERON, J. L., MAHER, M. M., SAUTER, P. K., ZAHURAK, M. L., TALAMINI, M. A., LILLEMOE, K. D., PITT, H. A. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery*, 1995, vol. 222, no. 4, s. 580-588.
68. MASON, G. R. Pancreatogastrostomy as reconstruction for pancreatoduodenectomy: review. *World Journal of Surgery*, 1999, vol. 23, no. 3, s. 221-226.
69. WENTE, M. N., SHRIKHANDE, S. V., MULLER, M. W., DIENER, M. K., SEILER, C. M., FRIESS, H., BUCHLER, M. W. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Surgery*, 2007, vol. 193, no. 2, s. 171-183.
70. BASSI, C., FALCONI, M., MOLINARI, E., SALVIA, R., BUTTURINI, G., SARTORI, N., MANTOVANI, W., PEDERZOLI, P. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Annals of Surgery*, 2005, vol. 242, no. 6, s. 767-771.
71. DUFFAS, J. P., SUC, B., MSIKA, S., FOURTANIER, G., MUSCARI, F., HAY, J. M., FINGERHUT, A., MILLAT, B., RADOVANOWIC, A., FAGNIEZ, P. L. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *American Journal of Surgery*, 2005, vol. 189, no. 6, s. 720-729.
72. SUTTON, C. D., GARCEA, G., WHITE, S. A., O'LEARY, E., MARSHALL, L. J., BERRY, D. P., DENNISON, A. R. Isolated Roux-loop pancreaticojejunostomy: a series of 61 patients with zero postoperative pancreaticoenteric leaks. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2004, vol. 8, no. 6, s. 701-705.
73. HOSOTANI, R., DOI, R., IMAMURA, M. Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *World Journal of Surgery*, 2002, vol. 26, no. 1, s. 99-104.
74. MURAKAMI, Y., UEMURA, K., HAYASHIDANI, Y., SUDO, T., HASHIMOTO, Y., NAKAGAWA, N., OHGE, H., SUEDA, T. No mortality after 150 consecutive pancreatoduodenectomies with duct-to-mucosa

- pancreaticogastrostomy. *Journal of Surgical Oncology*, 2008, vol. 97, no. 3, s. 205-209.
75. BATIGNANI, G., FRATINI, G., ZUCKERMANN, M., BIANCHINI, E., TONELLI, F. Comparison of Wirsung-jejunal duct-to-mucosa and dunking technique for pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2005, vol. 4, no. 3, s. 450-455.
76. BASSI, C., FALCONI, M., MOLINARI, E., MANTOVANI, W., BUTTURINI, G., GUMBS, A. A., SALVIA, R., PEDERZOLI, P. Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreatojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. *Surgery*, 2003, vol. 134, no. 5, s. 766-771.
77. RODER, J. D., STEIN, H. J., BOTTCHEK, K. A., BUSCH, R., HEIDECHE, C. D., SIEWERT, J. R. Stented versus nonstented pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy: a prospective study. *Annals of Surgery*, 1999, vol. 229, no. 1, s. 41-48.
78. POON, R. T., FAN, S. T., LO, C. M., NG, K. K., YUEN, W. K., YEUNG, C., WONG, J. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreatojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Annals of Surgery*, 2007, vol. 246, no. 3, s. 425-433.
79. WINTER, J. M., CAMERON, J. L., CAMPBELL, K. A., CHANG, D. C., RIALI, T. S., SCHULICK, R. D., CHOTI, M. A., COLEMAN, J., HODGIN, M. B., SAUTER, P. K., SONNENDAY, C. J., WOLFGANG, C. L., MAROHN, M. R., YEO, C. J. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2006, vol. 10, no. 9, s. 1280-1290.
80. LILLEMOR, K. D., KAUSHAL, S., CAMERON, J. L., SOHN, T. A., PITT, H. A., YEO, C. J. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Annals of Surgery*, 1999, vol. 229, no. 5, s. 693-698.
81. TAKEUCHI, K., TSUZUKI, Y., ANDO, T., SEKIHARA, M., HARA, T., KORI, T., NAKAJIMA, H., KUWANO, H. Distal pancreatectomy: is staple closure

- beneficial? *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 2003, vol. 73, no. 11, s. 922-925.
82. FAHY, B. N., FREY, C. F., HO, H. S., BECKETT, L., BOLD, R. J. Morbidity, mortality, and technical factors of distal pancreatectomy. *American Journal of Surgery*, 2002, vol. 183, no. 3, s. 237-241.
83. SHEEHAN, M. K., BECK, K., CREECH, S., PICKLEMAN, J., ARANHA, G. V. Distal pancreatectomy: does the method of closure influence fistula formation? *American Surgeon*, 2002, vol. 68, no. 3, s. 264-267.
84. BILIMORIA, M. M., CORMIER, J. N., MUN, Y., LEE, J. E., EVANS, D. B., PISTERS, P. W. Pancreatic leak after left pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation. *British Journal of Surgery*, 2003, vol. 90, no. 2, s. 190-196.
85. BASSI, C., BUTTURINI G., FALCONI M., SALVIA R., SARTORI N., CALDIRON E. Prospective randomised pilot study of management of the pancreatic stump following distal resection. *HPB*, 1999, vol. 1, no., s. 203-207.
86. KAJIYAMA, Y., TSURUMARU, M., UDAGAWA, H., TSUTSUMI, K., KINOSHITA, Y., AKIYAMA, H. Quick and simple distal pancreatectomy using the GIA stapler: report of 35 cases. *British Journal of Surgery*, 1996, vol. 83, no. 12, s. 1711.
87. KNAEBEL, H. P., DIENER, M. K., WENTE, M. N., BUCHLER, M. W., SEILER, C. M. Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *British Journal of Surgery*, 2005, vol. 92, no. 5, s. 539-546.
88. WAGNER, M., GLOOR, B., AMBUHL, M., WORN, M., LUTZ, J. A., ANGST, E., CANDINAS, D. Roux-en-Y drainage of the pancreatic stump decreases pancreatic fistula after distal pancreatic resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2007, vol. 11, no. 3, s. 303-308.
89. OLAH, A., ISSEKUTZ, A., BELAGYI, T., HAJDU, N., ROMICS, L. Randomized clinical trial of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy. *British Journal of Surgery*, 2009, vol. 96, no. 6, s. 602-607.

90. KONISHI, T., HIRAISHI, M., KUBOTA, K., BANDAI, Y., MAKUUCHI, M., IDEZUKI, Y. Segmental occlusion of the pancreatic duct with prolamine to prevent fistula formation after distal pancreatectomy. *Annals of Surgery*, 1995, vol. 221, no. 2, s. 165-170.
91. OHWADA, S., OGAWA, T., TANAHASHI, Y., NAKAMURA, S., TAKEYOSHI, I., OHYA, T., IKEYA, T., KAWASHIMA, K., KAWASHIMA, Y., MORISHITA, Y. Fibrin glue sandwich prevents pancreatic fistula following distal pancreatectomy. *World Journal of Surgery*, 1998, vol. 22, no. 5, s. 494-498.
92. SUZUKI, Y., FUJINO, Y., TANIOKA, Y., HORI, Y., UEDA, T., TAKEYAMA, Y., TOMINAGA, M., KU, Y., YAMAMOTO, Y. M., KURODA, Y. Randomized clinical trial of ultrasonic dissector or conventional division in distal pancreatectomy for non-fibrotic pancreas. *British Journal of Surgery*, 1999, vol. 86, no. 5, s. 608-611.
93. MABRUT, J. Y., FERNANDEZ-CRUZ, L., AZAGRA, J. S., BASSI, C., DELVAUX, G., WEERTS, J., FABRE, J. M., BOULEZ, J., BAULIEUX, J., PEIX, J. L., GIGOT, J. F. Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery*, 2005, vol. 137, no. 6, s. 597-605.
94. PARK, A. E., HENIFORD, B. T. Therapeutic laparoscopy of the pancreas. *Annals of Surgery*, 2002, vol. 236, no. 2, s. 149-158.
95. MISAWA, T., SHIBA, H., USUBA, T., NOJIRI, T., UWAGAWA, T., ISHIDA, Y., ISHII, Y., YANAGA, K. Safe and quick distal pancreatectomy using a staggered six-row stapler. *American Journal of Surgery*, 2008, vol. 195, no. 1, s. 115-118.
96. MATSUMOTO, T., KITANO, S., YOSHIDA, T., BANDO, T., KAKISAKO, K., NINOMIYA, K., TSUBOI, S., BAATAR, D. Laparoscopic resection of a pancreatic mucinous cystadenoma using laparoscopic coagulating shears. *Surgical Endoscopy*, 1999, vol. 13, no. 2, s. 172-173.
97. SARTORI, C. A., BAIOCCHI, G. L. Transecting the pancreas neck with electrothermal bipolar vessel sealer (LigaSure) in laparoscopic left pancreatectomy:

- case report. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 2009, vol. 19, no. 5, s. e175-176.
98. TAKAO, S., SHINCHI, H., MAEMURA, K., AIKOU, T. Ultrasonically activated scalpel is an effective tool for cutting the pancreas in biliary-pancreatic surgery: experimental and clinical studies. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 2000, vol. 7, no. 1, s. 58-62.
99. YAMAMOTO, M., HAYASHI, M. S., NGUYEN, N. T., NGUYEN, T. D., MCCLOUD, S., IMAGAWA, D. K. Use of Seamguard to prevent pancreatic leak following distal pancreatectomy. *Archives of Surgery*, 2009, vol. 144, no. 10, s. 894-899.
100. GUZMAN, E. A., NELSON, R. A., KIM, J., PIGAZZI, A., TRISAL, V., PAZ, B., DI ELLENHORN, J. Increased incidence of pancreatic fistulas after the introduction of a bioabsorbable staple line reinforcement in distal pancreatic resections. *American Surgeon*, 2009, vol. 75, no. 10, s. 954-957.
101. HARTWIG, W., DUCKHEIM, M., STROBEL, O., DOVZHANSKIY, D., BERGMANN, F., HACKERT, T., BUCHLER, M. W., WERNER, J. Ligasure for pancreatic sealing during distal pancreatectomy. *World Journal of Surgery*, 2010, vol. 34, no. 5, s. 1066-1070.
102. TRUTY, M. J., SMOOT, R. L. Animal models in pancreatic surgery: a plea for pork. *Pancreatology*, 2008, vol. 8, no. 6, s. 546-550.
103. DINDO, D., DEMARTINES, N., CLAVIEN, P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*, 2004, vol. 240, no. 2, s. 205-213.
104. BELLI, G., FANTINI, C., CICILIANO, F., D'AGOSTINO, A., BARBERIO, M. Pancreaticoduodenectomy in portal hypertension: use of the Ligasure. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 2003, vol. 10, no. 3, s. 215-217.
105. PIERCE, R. A., SPITLER, J. A., HAWKINS, W. G., STRASBERG, S. M., LINEHAN, D. C., HALPIN, V. J., EAGON, J. C., BRUNT, L. M., FRISELLA, M. M., MATTHEWS, B. D. Outcomes analysis of laparoscopic resection of pancreatic neoplasms. *Surgical Endoscopy*, 2007, vol. 21, no. 4, s. 579-586.

106. TAKAORI, K., TANIGAWA, N. Laparoscopic pancreatic resection: the past, present, and future. *Surgery Today*, 2007, vol. 37, no. 7, s. 535-545.
107. BALCOM, J. H. T., KECK, T., WARSHAW, A. L., GRAEME-COOK, F., FERNANDEZ-DEL CASTILLO, C. Prevention of pancreatic fistula with a new synthetic, absorbable sealant: evaluation in a dog model. *Journal of the American College of Surgeons*, 2002, vol. 195, no. 4, s. 490-496.
108. TRUTY, M. J., SAWYER, M. D., QUE, F. G. Decreasing pancreatic leak after distal pancreatectomy: saline-coupled radiofrequency ablation in a porcine model. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2007, vol. 11, no. 8, s. 998-1007.
109. CHAMBERLAIN, R. S., KORVICK, D., MOOTOO, M., STORY, S., DUBIEL, B., SHARPNACK, D. Can harmonic focus curved shear effectively seal the pancreatic ducts and prevent pancreatic leak? Feasibility evaluation and testing in ex vivo and in vivo porcine models. *Journal of Surgical Research*, 2009, vol. 157, no. 2, s. 279-283.
110. BOHM, B., MILSOM, J. W. Animal models as educational tools in laparoscopic colorectal surgery. *Surgical Endoscopy*, 1994, vol. 8, no. 6, s. 707-713.
111. SWINDLE, M. M., SMITH, A. C., HEPBURN, B. J. Swine as models in experimental surgery. *Journal of Investigative Surgery*, 1988, vol. 1, no. 1, s. 65-79.
112. SCHRODER, T., RAMO, O. J., JOFFE, S. N. Laser pancreatectomy. A comparison between dog and pig. *Research in Experimental Medicine*, 1988, vol. 188, no. 3, s. 227-233.
113. HARMON, H. C., DOAN, T. B., PATE, J. W. Cyanoacrylate sealing of pancreatic biopsy sites in dogs. *American Surgeon*, 1977, vol. 43, no. 12, s. 807-810.
114. MARCZELL, A. P., STIERER, M. Partial pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure) for pancreatic malignancy: occlusion of a non-anastomosed pancreatic stump with fibrin sealant. *HPB Surgery*, 1992, vol. 5, no. 4, s. 251-259.
115. D'ANDREA, A. A., COSTANTINO, V., SPERTI, C., PEDRAZZOLI, S. Human fibrin sealant in pancreatic surgery: it is useful in preventing fistulas? A prospective

randomized study. *Italian Journal of Gastroenterology*, 1994, vol. 26, no. 6, s. 283-286.

116. SUZUKI, Y., KURODA, Y., MORITA, A., FUJINO, Y., TANIOKA, Y., KAWAMURA, T., SAITOH, Y. Fibrin glue sealing for the prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy. *Archives of Surgery*, 1995, vol. 130, no. 9, s. 952-955.