

**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Historie, současnost a moderní trendy  
chirurgické léčby nádorů pankreatu**

**Habilitační práce**

**MUDr. Filip Čečka, Ph.D.**

**2016**



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

**Habilitační práce**

**Historie, současnost a moderní trendy  
chirurgické léčby nádorů pankreatu**

**MUDr. Filip Čečka, Ph.D.**

Hradec Králové 2016

## **Poděkování**

Děkuji profesoru MUDr. Alexandru Ferkovi, CSc., docentu MUDr. RNDr. Milanu Kaškovi, Ph.D., docentu MUDr. Zdeňku Šubrtovi, Ph.D. a docentu MUDr. Jiřímu Páralovi, Ph.D. MBA za inspiraci a podporu při vědecké práci.

Dále děkuji svému spolupracovníkovi MUDr. Bohumilu Jonovi, CSc. a za trvalou pomoc, rady, podporu při publikační činnosti a zřejměna za trpělivost při předávání klinických zkušeností.

Dále děkuji paní RNDr. Evě Čermákové za pomoc při statistickému zpracování výsledků klinické práce. V neposlední řadě děkuji rodině za trpělivost, pochopení a podporu, které jsou nezbytné při tvůrčí vědecké činnosti.

## OBSAH

Seznam zkratek.....	7
Seznam tabulek .....	9
Seznam grafů.....	10
Seznam obrázků .....	10
1. Úvod do problematiky.....	11
2. Historie poznatků o pankreatu.....	12
2.1. První poznatky o pankreatu.....	12
2.2. Johann Georg Wirsüng .....	13
2.3. Další objevy pankreatologie .....	15
2.4. Objev inzulínu .....	16
2.5. Počátky chirurgie pankreatu .....	17
2.6. Levostranná resekce pankreatu .....	19
2.7. Počátky resekce hlavy pankreatu .....	19
2.8. Walter Kausch.....	20
2.9. Další rozvoj duodenopankreatektomie .....	21
2.10. První duodenopankreatektomie v Československu .....	24
2.11. Specializovaná centra pankreatické chirurgie .....	24
2.12. Resekce pankreatu na Chirurgické klinice v Hradci Králové.....	25
3. Operační výkony prováděné pro tumory pankreatu.....	29
3.1. Parciální duodenopankreatektomie.....	29
3.1.1. Operační postup .....	30
3.1.2. Modifikace rekonstrukční fáze .....	33
3.2. Levostranná resekce pankreatu .....	47
3.3. Totální pankreatektomie .....	53
3.3.1. Indikace k provedení .....	53
3.3.2. Operační technika .....	55
3.3.3. Metabolické konsekvence totální pankreatektomie.....	56
3.4. Rozšířená pankreatektomie .....	58
3.4.1. Rozšířená lymfadenektomie .....	58
3.4.2. Resekce žilního systému.....	59
3.4.3. Resekce tepen .....	60
3.4.4. Multiviscerální resekce.....	61
3.5. Centrální resekce.....	62

3.6. Enukeace .....	63
4. Vlastní soubor I.....	64
4.1. Úvod .....	64
4.2. Metoda .....	65
4.3. Výsledky.....	67
4.4. Diskuze.....	71
5. Vlastní soubor II.....	74
5.1. Úvod do problematiky .....	74
5.2. Dosavadní znalosti o použití drénů v pankreatické chirurgii.....	75
5.2.1. Resekce pankreatu bez pojistných drénů.....	76
5.2.2. Časování odstranění břišních drénů .....	78
5.2.3. Výběr typu nitrobřišního drénu.....	79
5.3. Metoda .....	81
5.3.1. Úvod .....	81
5.3.2. Kritéria účasti ve studii .....	81
5.3.3. Kalkulace velikosti studované skupiny .....	82
5.3.4. Operační technika .....	82
5.3.5. Pooperační sledování dat .....	83
5.3.6. Registrace studie, schválení, bezpečnost .....	83
5.3.7. Způsob randomizace .....	85
5.4. Výsledky.....	85
5.5. Diskuze.....	90
6. Současná situace a moderní trendy pankreatické chirurgie .....	93
6.1. Úvod .....	93
6.2. Koncentrace výkonů do center.....	93
6.3. Fast-track.....	94
6.4. Laparoskopie v chirurgii pankreatu .....	95
6.5. Posun indikací od maligních k benigním nálezům.....	96
6.6. Hodnocení výsledků chirurgické léčby .....	97
7. Závěr .....	99
8. Literatura: .....	100

## Seznam zkratek

AGD	arteria gastroduodenalis
AHC	arteria hepatica communis
AHP	arteria hepatica propria
AMS	arteria mesenterica superior
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	body mass index
CI	confidence interval (interval spolehlivosti)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	computerová (počítačová) tomografie
DGE	delayed gastric emptying (zpomalené vyprazdňování žaludku)
DM	diabetes mellitus
DPE	duodenopankreatektomie
DRAPA	DRAins in PANcreatic surgery
EBM	evidence-based medicine (medicína založená na důkazech)
ERAS	enhanced recovery after surgery (zrychlená rekonvalescence po operaci)
EUS	endoskopická ultrasonografie
GIST	gastro-intestinální stromální tumor
ICHS	ischemická choroba srdeční
IPMN	intraduktální papilární mucinózní neoplázie
ISGPF	International Study Group for Pancreatic Fistula
ISGPS	International Study Group for Pancreatic Surgery
ISGLS	International Study Group for Liver Surgery
JIP	jednotka intenzivní péče
LDPE	laparoskopická duodenopankreatektomie

LLRP	laparoskopická levostranná resekce pankreatu
LR	levostranná resekce (pankreatu)
NA	not available (není dostupné)
NS	not significant (nevýznamné)
OR	odds ratio
PJA	pankreato-jejuno anastomóza
PGA	pankreato-gastro anastomóza
POPF	postoperative pancreatic fistula (pooperační pankreatická píštěl)
PPPD	pylorus-preserving (pylorus šetřící) duodenopankreatektomie
RCT	randomized controlled trial (randomizovaná kontrolovaná studie)
RR	relative risk (relativní riziko)
SPT	solidní pseudopapilární tumor
TP	totální pankreatektomie
VMS	vena mesenterica superior
vs.	versus



## Seznam tabulek

Tabulka 1	Charakteristika souboru pacientů za dvě sledovaná období
Tabulka 2	Výsledky randomizovaných studií, které porovnávaly klasickou resekci (Whipple) a pylorus-šetřící modifikaci (Traverso-Longmire)
Tabulka 3	Výsledky randomizovaných studií, které porovnávaly pankreato-jejunu a pankreato-gastro anastomózu
Tabulka 4	Výsledky randomizovaných studií, které porovnávaly použití stentů při konstrukci pankreatické anastomózy
Tabulka 5	Výsledky randomizovaných studií, které porovnávaly další techniky konstrukce pankreatické anastomózy
Tabulka 6	Výsledky randomizovaných studií, které porovnávaly různé techniky ošetření pahýlu pankreatu po levostranné resekci
Tabulka 7	Charakteristika diabetu po totální pankreatektomii
Tabulka 8	Klasifikace infiltrace horní mezenterické žíly tumorem
Tabulka 9	Klasifikace pooperačních komplikací podle Dindo-Claviena
Tabulka 10	Charakteristika vlastního souboru pacientů I
Tabulka 11a	Ekonomické důsledky pooperačních komplikací
Tabulka 11b	Post-hoc analýza pomocí Dunnova testu s Bonferonniho modifikací
Tabulka 12	Rizikové faktory zvýšených nákladů na léčbu
Tabulka 13	Zvýšení nákladů na léčbu v závislosti na typu komplikace
Tabulka 14	Studie analyzující resekci pankreatu bez pojistných drénů
Tabulka 15	Studie hodnotící časování odstranění drénů po resekci pankreatu
Tabulka 16	Studie hodnotící typ použitého drénu po resekci pankreatu
Tabulka 17	Charakteristika vlastního souboru pacientů II
Tabulka 18	Peroperační výsledky vlastního souboru pacientů II
Tabulka 19	Pooperační komplikace a intervence v souboru II

Tabulka 20 Analýza množství sekrece a koncentrace amyláz v drénech

## Seznam grafů

Graf 1	Počty resekčních výkonů na pankreatu na Chirurgické klinice FN Hradec Králové
Graf 2a	Histologické nálezy v resekátech v prvním sledovaném období 1996 – 2006
Graf 2b	Histologické nálezy v resekátech v druhém sledovaném období 2007 – 2015
Graf 3	Porovnání množství v sekretu v drénech A a B

## Seznam obrázků

Obrázek 1	Měděná destička s nákresem pankreatického vývodu
Obrázek 2	Allen Odlfather Whipple
Obrázek 3	Rekonstrukce po parciální duodenopankreatektomii podle Childa
Obrázek 4	Schéma zavedení zevního stentu a vnitřního stentu po parciální duodenopankreatektomii.
Obrázek 5	Vázací anastomóza podle Penga
Obrázek 6	Rekonstrukce po parciální duodenopankreatektomii na izolovanou kličku
Obrázek 7	Schéma průběhu randomizované studie podle pravidel CONSORT

# 1. Úvod do problematiky

Chirurgická léčba je stále dominující modalita terapie u nádorů pankreatu a jedná se o jedinou potenciálně kurabilní metodu. Duktální adenokarcinom představuje devadesát procent všech nádorů pankreatu. Ostatní histologické nálezy jsou méně časté, zahrnují cystické nádory, endokrinní nádory a další. Karcinom pankreatu je nejčastější malignita podjaterní oblasti, méně často nacházíme karcinom distálního choledochu, karcinom Vaterovy papily nebo karcinom duodena [1]. Karcinom pankreatu je devastující onemocnění, které vede k úmrtí většiny pacientů během jednoho roku. Celkově pouze 2 – 5 % pacientů přežívá 5 let [2]. Operace je rozhodující pro prognózu pacienta. Ostatní modalita terapie (chemoterapie, radioterapie, biologická léčba) prodlužují přežití a zlepšují kvalitu života, ale ne tak zásadně jako chirurgická resekce pankreatu [2].

Tato práce je rozdělena na čtyři hlavní části. První část je věnována historii poznatků o pankreatu a historii chirurgie pankreatu. Této části je věnována poměrně velká pozornost, protože chirurgická léčba nádorů pankreatu prošla zajímavým a mnohdy složitým vývojem. V minulosti byly operace pankreatu vnímány nepříznivě ze strany odborné i laické veřejnosti. Resekce pankreatu byla považována za operaci zatíženou mnoha komplikacemi, která nemá velký přínos pro pacienta. Na jejím vývoji se podílela celá řada významných chirurgů, kteří mají zásluhu na tom, že se v současné době jedná o rutinní zavedenou metodu prodlužující přežití pacientů [3].

Druhá část je věnována jednotlivým typům operačních výkonů a zejména shrnutí jednotlivých studií, které se zabývaly porovnáváním jednotlivých chirurgických technik a tím přispěly ke zlepšení výsledků chirurgické léčby.

Ve třetí části jsou uvedeny výsledky dvou vlastních souborů pacientů. V prvním souboru jsou analyzovány ekonomické důsledky pooperačních komplikací po resekcii pankreatu. Ve druhém z těchto souborů jsou uvedeny výsledky prospektivní randomizované studie, ve které jsme porovnávali dva různé typy drénů po resekcii pankreatu.

Závěrečná část této práce je věnována moderním trendům pankreatické chirurgie, které mají za cíl dále zlepšovat výsledky chirurgické práce.

## **2. Historie poznatků o pankreatu**

### **2.1. První poznatky o pankreatu**

Staří Egypťané se zabývali medicínou, pankreas však neznali. Neznal ho ani slavný starověký lékař Hippokrates (460-377 př. n. l.). Pankreas byl objeven až Herofilem (335-280 př.n.l.) řeckým anatomem a chirurgem. Ten se narodil v Chalcedonu na asijské straně Bosporu. Byl prvním, kdo prováděl veřejné pitvy lidských těl. Patřil mezi zakladatele starověké lékařské školy v Alexandrii. Existence pankreatu si povšiml, ale nepojmenoval jej a jeho funkci neznal. Je považován za „otce anatomie“ [4].

Rufus z Efezu se zmínil o pankreatu kolem roku 100 n. l. a považoval jej za část omenta. Jako první použil termín pankreas, tj. „všechno maso“ (pan – vše, kreas – maso). Pozdější lékaři (např. Galén) používali spíše termín „kalikreas“, tj. krásné maso [5].

Galen – Claudius Galenus (129-216 n. l.) se narodil v Pergamu v Malé Asii. Byl nejslavnějším lékařem své doby. Popsal pankreas již jako žlázu a identifikoval cévy jdoucí za ním. Galén považoval pankreas za jakousi podložku za žaludkem, která má chránit velké cévy. Původně byl lékařem gladiátorů, svým lékařským uměním dosáhl velkého významu a stal se osobním lékařem římského císaře Marka Aurelia. Vytvořil velký soubor prací, které se používaly jako lékařské učebnice pro dalších 1400 let. Po celý středověk se jeho díla citovala a opisovala, aniž byla zásadněji doplňována či přepisována. V jeho dílech se tedy opisovaly i chyby, které obsahovaly a celý vývoj medicíny včetně pankreatologie se zastavil až do nástupu renesance.

Až slavný anatom Andreas Vesalius (1515-1564), původem Belgičan působící v Padově, ilustroval pankreas i s jeho okolními velkými cévami. Nesouhlasil s Rufusem, že pankreas je pouze součást omenta [4]. Andreas Vesalius je autorem výpravné knihy o anatomii „De humani corporis fabrica libri septem“, která významně přispěla k rozvoji dalších znalostí medicíny.

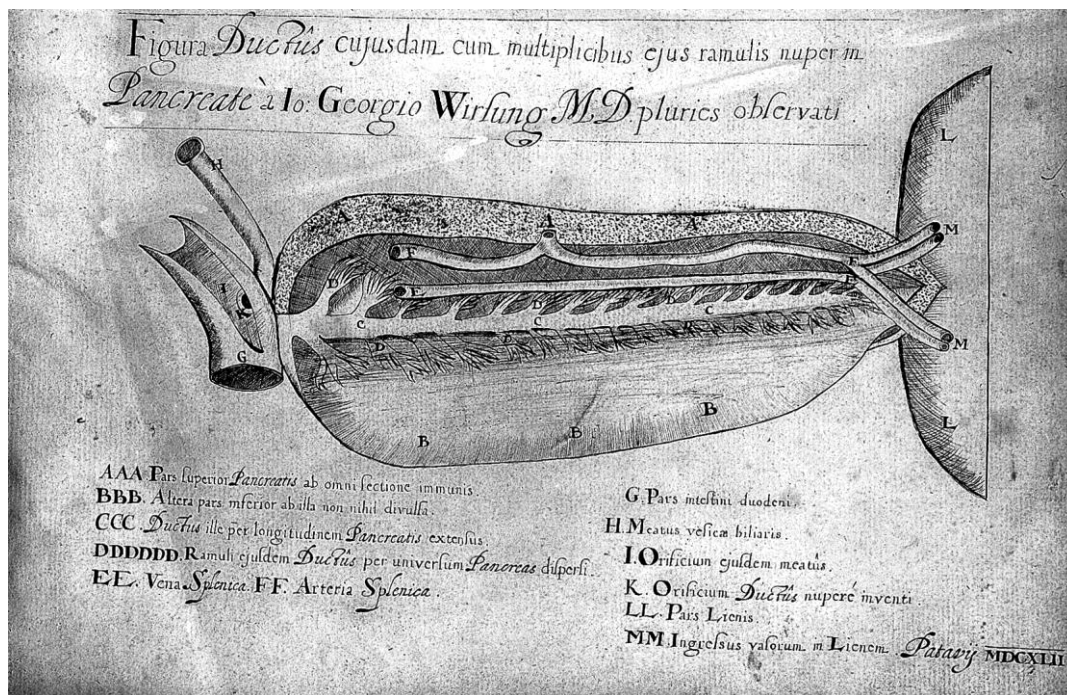
## **2.2. Johann Georg Wirsüng**

Za vznik pankreatologie se považuje rok 1642, kdy německý lékař Wirsüng působící v Padově popsal hlavní pankreatický vývod [4]. Johann Georg Wirsüng se narodil 3. 7. 1589 v Augsburgu v Německu. Studoval anatomii u profesora Jeana Riolana v Paříži a u prof. Kaspara Hoffmanna v Altdorfu. Následně se Wirsüng rozhodl přesídlit na prestižnější univerzitu v Padově, kde se zapsal 8. 11. 1629. V přihlášce snížil svůj věk, protože 40 let bylo příliš na studenta medicíny. Promoval 23. 3. 1630 a získal doktorát z filozofie a medicíny. Profesor Johann Wesling si Wirsunga vybral na místo prosektora, kde působil až do své smrti. Zajímavé jsou souvislosti významného objevu Wirsunga a předpoklady, které k němu vedly [6]. Padova v Itálii bylo významné centrum tehdejší vědy. Univerzita zde byla založena již roku 1222, existovala zde svoboda projevu a byl podporován nezávislý výzkum. Andreas Vesalius na této univerzitě revolučním způsobem zahájil výuku anatomie. Roku 1594 bylo postaveno slavné anatomické divadlo na Palazzo del Bo, které je zachováno až do současnosti. Není divu, že Univerzita v Padově přitahovala studenty i ze zahraničí a shromažďovali se zde nejvýznamnější vědci tehdejší doby.

Druhým předpokladem objevu byla zvýšená konzumace alkoholu v 17. století v Itálii. Středověký důraz na posmrtný život pomalu odezníval a zejména bohatší a vzdělanější vrstvy se spíše zajímaly o život pozemský. Ačkoliv byl alkohol stále považován za boží dar, který měl být užíván střídmě a opilost byla považována za hřích, konzumace vína byla relativně vysoká a dosahovala až 100 litrů na osobu za rok, což je více než konzumace vína v současné době (v současné Itálii dosahuje 40 litrů za rok na osobu).

Ačkoliv byla chronická pankreatitida poprvé popsána až o sto let později Morgagnim, není sporu, že mnoho pacientů jí trpělo již dříve. Obecně stačí ekvivalentní dávka 80 g alkoholu denně po dobu 6-12 let k rozvoji chronické pankreatitidy [7].

K samotnému objevu došlo 2. 3. 1642, kdy Wirsüng pitval třicetiletého muže popraveného předchozího dne oběšením. Při pitvě si povšiml, že v pankreatu je umístěn také vývod. Pitvy se účastnili dva studenti: Thomas Bartholin a Moritz Hoffmann. Wirsüng si poměrně rychle uvědomil důležitost svého objevu, ale nepublikoval jej. Namísto toho jej zaznamenal na měděnou destičku (Obr. 1). Kopie rozeslal sedmi významným anatomům v Evropě, odpovědi se však z různých důvodů nedočkal ani od jednoho z nich.



Obrázek 1: Měděná destička s nákresem pankreatického vývodu [4]

Život Wirsungu ukončil Jacques Cambier, též student medicíny, který jej 22. 8. 1643 zastřelil karabinou přede dveřmi jeho domu. Motiv vraždy zůstal dlouho nejasný. Spekulovalo se, že jej nechal zastřelit Moritz Hoffmann, který si nárokoval prvenství objevu pankreatického vývodu. Nicméně Morgagni toto roku 1715 vyvrátil. Uvedl, že za vraždou stály osobní spory [4].

Naší hypotézou je, že oběšený zločinec trpěl chronickou pankreatitidou etylické etiologie s dilatací hlavního pankreatického vývodu a tím umožnil tento důležitý objev [6]. Několik skutečností podporuje tuto hypotézu:

- Hlavní pankreatický vývod se u zdravého člověka často obtížně hledá, i když víme přesně, co hledáme. Chronická pankreatitida s dilatovaným pankreatickým vývodem mohla objev usnadnit. Dilatace hlavního pankreatického vývodu a kalcifikace bývají nejčastějším morfologickým nálezem.
- Chronická pankreatitida byla poprvé popsána až o století později, nicméně není pochyb, že mnoho pacientů jí trpělo i dříve.
- Konzumace vína v Itálii v 17. století bohatě přesahovala minimální množství alkoholu nutného k rozvoji chronické pankreatitidy.

- Liberální prostředí v Padově a svoboda slova podporovaly tehdejší výzkum a umožnily mnoho objevů té doby včetně objevu pankreatického vývodu.

### **2.3. Další objevy pankreatologie**

Další objevy, které následovaly, opět přispěly k dalšímu poznání a rozvoji znalostí v pankreatologii. V roce 1720 popsal německý anatom Abraham Vater (1684 – 1751) papilu v duodenu, kde se spojuje pankreatický vývod a žlučovod. Tato papila je od té doby nazývána papilou Vaterovou.

Giovanni Santorini (1681 – 1737), italský anatom, popsal přídatný pankreatický vývod v roce 1724. Tento vývod byl již dříve popsán jinými autory (Haller, Ruysch, Collins). Všichni jej však považovali za anomálii.

Giovanni Morgagni (1682 – 1771), slavný italský anatom, který pracoval na univerzitách v Padově a Bologni, popsal v roce 1769 jako první karcinom pankreatu, následně i první případ chronické pankreatitidy. Je všeobecně považován na „otce moderní patologické anatomie“.

Reigner de Graaf (1641 – 1673), dvaadvacetiletý student medicíny v Leidenu v Nizozemí dokázal v experimentu kanylovat pankreatický vývod u psa a vytvořil tak zevní pankreatickou píštěl. De Graaf tak zavedl experiment do lékařské praxe a lékařské poznání stavěl výše než dogma. Jeho jméno se stalo nesmrtelné díky objevu ovariálních folikulů. Zemřel ve věku 32 let na mor.

Johann Conrad Brunner (1653 – 1727) byl švýcarský anatom a fyziolog, který působil na univerzitě v Heidelbergu. Po vyjmutí pankreatu u psů si povšiml extrémní žízně a polyurie. Nebyl však schopen nalézt souvislost s diabetem.

Ke znalostem anatomie pankreatu a peripankreatické oblasti přispěl také český anatom Václav Treitz (1819 – 1872). Narodil se v Hostomicích pod Brdy, vystudoval lékařskou fakultu Karlovy univerzity v Praze a po promoci působil ve Vídni a v Krakově. V roce 1855 se vrátil do Prahy a stal se profesorem patologické anatomie. Známa je Treitzova fascie za hlavou pankreatu a Treitzův oblouk (plica paraduodenalis) – řasa peritonea v oblasti duodeno-jejunálního přechodu. Prof. Treitz spáchal sebevraždu ve svých 53 letech požitím kyanidu draselného.

Claude Bernard (1813 – 1878), francouzský lékař a fyziolog a jeden ze zakladatelů moderní experimentální medicíny, položil základy moderní fyziologie pankreatu. Zejména studoval vliv pankreatu na trávení a participoval na objevení pankreatických enzymů. Dále též rozvinul teorii vzniku diabetu. Bernard zemřel v 65 letech na pyelonefritidu a byl prvním francouzským vědcem, který měl státní pohřeb.

Svůj podíl na poznávání pankreatu měl též Paul Langerhans (1847 – 1888). Již jako student pracoval v Berlíně pod vedením věhlasného patologa Rudolfa Virchowa (1821 – 1902). Langerhans v parenchymu pankreatu popsal malé polygonální ostrůvky, které byly až koncem 19. století pojmenovány jako ostrůvky Langerhansovy. O funkci těchto ostrůvků však Langerhans neměl tušení. Zemřel ve věku 41 let na tuberkulózu.

V roce 1889 v experimentu prokázali Joseph von Mering (1849 – 1908) a Oskar Minkowski (1858 – 1931) ve Štrasburku, že jednou z funkcí pankreatu je produkce inzulínu. U psů provedli totální pankreatektomii a následně pozorovali glykosurii.

## **2.4. Objev inzulínu**

O zásadní objev nejen v pankreatologii, ale v celé moderní medicíně se zasloužili Frederick Banting (1891 – 1941) a Charles Best (1899 – 1978) v roce 1921 [4].

Banting působil v Dětské nemocnici (Sick Children's Hospital) v Torontu a zajímal se o fyziologii pankreatu. V rámci studia této problematiky navrhl experiment k objasnění souvislosti diabetu a produkce hormonů pankreatu. Se svojí myšlenkou se obrátil na profesora Johna MacLeoda (1876 – 1935), vedoucího Ústavu fyziologie na univerzitě v Torontu. Ten Bantinga vyslechl, ale odmítl jeho požadavky na laboratoř s vybavením. Po třech dalších prosbách nakonec MacLeod neochotně souhlasil a poskytl Bantingovi svoji laboratoř po dobu své dovolené ve Skotsku. Ke spolupráci doporučil jednoho studenta, který právě složil zkoušku z fyziologie, byl jím Charles Best. Banting a Best začali svoji práci 17. 5. 1921. U psů ligovali pankreatický vývod, po 6 týdnech došlo k atrofii exokrinní části pankreatu, následně provedli pankreatektomii a z reziduálních Langerhansových ostrůvků vytvořili surový extrakt. Tento extrakt poté aplikovali psům po pankreatektomii, kteří v té době dospěli do diabetického komatu. Po počátečních neúspěších došlo k zásadnímu obratu dne 27. 7. 1921. Po aplikaci extraktu se stav jednoho psa začal zlepšovat a glykémie klesat a po dalších aplikacích extraktu se pes zcela zotavil. Banting a Best si ihned uvědomili důležitost svého



objevu. Nicméně MacLeod měl po návratu ze své dovolené stále o významu tohoto výzkumu pochybnosti. Až po delší době byl přesvědčen a ve svém institutu přerušil všechny ostatní výzkumné projekty a zcela se soustředil na objev inzulínu. Purifikací extraktu byl pověřen chemik James Collip (1882 – 1965).

K první klinické aplikaci inzulínu došlo 11. 1. 1922 u 14letého chlapce, který měl *diabetes mellitus* I. typu a umíral na ketoacidózu při nekontrolovatelné hyperglykémii. Do té doby byl léčen pouze dietou a hladověním, což samozřejmě nemělo požadovaný efekt. Po aplikacích purifikovaného extraktu se začal stav mladého pacienta zlepšovat, glykémie klesla do normálních hodnot, glykosurie vymizela a z moči též vymizel aceton [8]. Zpráva o tomto objevu se rychle rozšířila a výzkumný tým byl zahlcen žádostmi o inzulín z celého světa. Bantingovi a MacLeodovi byla za tento objev udělena v roce 1923 Nobelova cena. Ihned se vyrojily spekulace, kdo měl na objevu větší či menší podíl a proč nebyla cena udělena také Bestovi. Charles Best pokračoval ve studii inzulínu a po odchodu MacLeoda do důchodu v roce 1928 se stal profesorem a vedoucím Ústavu fyziologie na Univerzitě v Torontu. V té době mu bylo pouhých 29 let!

V průběhu dvacátého století se uskutečnila řada dalších převratných objevů v pankreatologii. Z nich je nejznámější objev gastrinu v roce 1905 Johnem Edkinsem (1863 – 1940) a následně popis gastrinomu – nádoru, který produkuje gastrin a vyskytuje se často v pankreatu v roce 1955. Objev gastrinomu učinili Robert Zollinger (1903 – 1992) a Erwin Ellison (1918 – 1970).

Velký význam pro rozvoj pankreatické chirurgie u nemocných s obstrukčním ikterem mělo také objevení vitamínu K v roce 1929. Tento objev učinili Henrik Dam (1895 – 1976) a Edward Doisy (1893 – 1986), kteří za něj obdrželi Nobelovu cenu v roce 1943.

## **2.5. Počátky chirurgie pankreatu**

Historie chirurgické léčby onemocnění pankreatu je stejně zajímavá jako historie poznání orgánu samotného. Samozřejmě souvisí s objevy druhé poloviny devatenáctého století, které umožnily rozvoj chirurgie. Především se jednalo o rozvoj celkové anestezie, rozvoj zásad asepse a antiseptiky, umělé osvětlení na operačních sálech, objev krevních skupin a možnost podávat transfuze, možnost rentgenového vyšetření, použití nových materiálů a nástrojů, atd. Nicméně operační postupy chirurgie pankreatu se rozvíjely až později než operační postupy

jiných orgánů. To bylo dáno několika faktory: umístěním pankreatu v retroperitoneu, kam je obtížnější operační přístup, velkými cévami v okolí pankreatu hrozícími závažným krvácením, koagulopatií při obstrukčním ikteru, charakterem tkáně pankreatu a v neposlední řadě vysokým rizikem rozvoje pankreatické píštěle při poruše hojení pankreatu s hrozícími infekčními komplikacemi.

První operaci na pankreatu provedl dle dostupné literatury v roce 1841 Friedrich Wandesleben (1800 – 1868), praktický lékař v západní části Německa. Provedl ji u 28letého tesaře, který asi měsíc předtím utrpěl těžké poranění břicha a v epigastriu měl hmatnou rezistenci. Operace se uskutečnila v domě nemocného a Wandesleben provedl incizi a drenáž infikované pseudocysty. Přetrvávající pankreatická píštěl se postupně uzavřela.

Plánovanou operaci pankreatu (marsupializaci pseudocysty) provedl v Praze v roce 1882 profesor Carl Gussenbauer (1842 – 1903). Uskutečnila se u 40letého alkoholika, který prodělal akutní pankreatitidu. Šlo o operaci pseudocysty velikosti asi 20 cm, kterou Gussenbauer vyřešil její marsupializací, tj. otevřením lumina a vyšitím stěny k nástěnnému peritoneu. Operace trvala asi 1,5 hodiny. Následně se vytvořila zevní pankreatická píštěl, která se postupně zhojila a nemocný přežíval dlouhou dobu bez obtíží [3].

V roce 1887 provedl švýcarský chirurg Otto Kappeler (1842 – 1909) jako první cholecysto-jejuno anastomózu u nemocného s karcinomem hlavy pankreatu. Téměř ve stejné době realizoval stejnou operaci i ruský chirurg N. D. Monastyrski (1847 – 1888). Oba nemocní operaci přežili a ikterus ustoupil. Choledocho-duodeno anastomózu poprvé úspěšně provedl prof. Bernhard Riedel (1846 – 1916) v roce 1888 na chirurgické klinice v Jeně. První cholecysto-gastro anastomózu provedl v roce 1892 Robert Gersuny (1844 – 1924), který se narodil v Teplicích, vystudoval lékařskou fakultu v Praze a později působil ve Vídni jako asistent prof. Billrotha. V roce 1897 publikoval švýcarský chirurg César Roux (1857 – 1934) z Lausanne své zkušenosti s izolovanou kličkou jejunu, která byla vhodná k operacím žlučových cest a žaludku [4]. Prof. Roux byl žákem prof. Theodora Kochera (1841 – 1917) a prof. Theodora Billrotha (1829 – 1894).

Další technickou inovací a známý manévr popsal prof. Kocher v roce 1903, tj. mobilizaci duodena a hlavy pankreatu z retroperitonea. Původně byl tento manévr určen k usnadnění gastro-duodeno anastomózy jako součásti resekce žaludku typu Billroth I.

## **2.6. Levostranná resekce pankreatu**

První levostrannou resekci pankreatu provedl dne 16. 7. 1882 prof. Friedrich Trendelenburg (1844 – 1924) v Bonnu. Pacientkou byla 44letá žena s hmatnou rezistencí v levém horním břišním kvadrantu. Byla provedena resekce tumoru, který vycházel z kaudy pankreatu, spolu se splenektomií. Pahýl ponechaného pankreatu byl ošetřen stehem. Histologicky se jednalo o sarkom. Pooperační průběh byl komplikován rannou infekcí a malnutricí. Nemocná zemřela brzy po propuštění z nemocnice na respirační infekt.

Od roku 1882 do roku 1905 provedlo 21 chirurgů celkem 24 levostranných resekcí pankreatu. Výsledky jsou známé u 19 pacientů, z nich pouze 9 přežilo (pooperační letalita 53 %) [4].

## **2.7. Počátky resekce hlavy pankreatu**

Významným historickým datem v chirurgii pankreatu je nepochybně 9. únor 1898, kdy italský chirurg Alessandro Codivilla (1861 – 1912) provedl v italské Imole první parciální duodenopankreatektomii. Codivilla provedl resekci hlavy pankreatu s duodenem, kontinuitu trávícího traktu obnovil gastro-jejuno anastomózou, dále připojil cholecysto-jejuno anastomózu a pahýl pankreatu nijak neošetřil. Histologicky se jednalo o karcinom hlavy pankreatu. Nemocný zemřel 18 dní po operaci. Sám Codivilla další břišní operace již neprováděl. Stejný rok přesídlil do Bologni, kde získal místo přednosta na místní ortopedické klinice. Dále se věnoval pouze ortopedii a zejména vývoji trakcí. Je považován za zakladatele italské ortopedické školy.

Ve stejné době, 14. února 1898, provedl slavný americký chirurg William Haslsted (1852 – 1922) v Baltimore (Marylandu, USA) první resekci karcinomu Vaterské papily (ampulektomii). Uskutečnil transduodenální resekci nádoru a anastomózy pankreatického vývodu a žlučovodu s duodenem. Současně založil cholecystostomii. Pooperační průběh nebyl nekomplikovaný. Vyžádal si reoperaci 80. pooperační den, kdy byla provedena cholecysto-duodeno anastomóza. Pacientka byla propuštěna 4 měsíce po operaci, ale zemřela 9 měsíců po primární operaci na recidivu karcinomu [3].

Ampulektomii provádělo následně několik dalších chirurgů, ovšem s nevelkými úspěchy. V letech 1898 – 1925 bylo provedeno celkem 53 ampulektomií s pooperační letalitou 44 % [9].

Částečné úspěchy ampulektomie povzbudily další experimentální práci mnoha autorů v USA i v Evropě. Mezi nimi vynikal francouzský chirurg Abel Desjardins, který jako první v roce 1907 navrhl teleskopickou pankreato-jejuno anastomózu end-to-end. Další autoři postupně prací na kadaverech a zvířatech zdokonalovali chirurgickou techniku, ale žádný z nich neměl odvalu přenést své poznatky do klinické praxe. Jejich nápady a zkušenosti využil až Kausch.

## **2.8. Walter Kausch**

Walter Kausch (1867 – 1928) se narodil v Kalinigradu, ale vyrostl ve Štrasburku, kde také promoval na lékařské fakultě v roce 1891. Po promoci pracoval na interní klinice a věnoval se výzkumu diabetu. V rámci výzkumu se věnoval experimentální práci a provedl více než 80 pankreatektomií na zvířatech. Po zkušenostech s experimentální prací se začal více zajímat o chirurgii, přesídlil do Wroclavi, kde začal pracovat pod vedením známého chirurga Johanna von Mikulicz. V roce 1902 se oženil s Mikuliczovou 18letou dcerou a přesídlil do Berlína. Tam pokračoval v práci chirurga a v roce 1909 provedl první resekci hlavy pankreatu pro ampulom.

U většiny nemocných, stejně jako v dnešní době, byl dominujícím příznakem obstrukční ikterus. Kausch si dobře uvědomoval, že úskalím operace vedené v ikteru je koagulopatie, která znemožňovala provedení náročného resekcčního výkonu. Vitamín K, který se používá ke korekci koagulopatie, byl zaveden do klinické praxe až v roce 1939. Z toho vyplývala nutnost nejprve eliminovat obstrukční ikterus a tím normalizovat koagulaci. Řešením byla dvoudobá operace. V první fázi byla provedena biliodigestivní anastomóza a gastro-entero anastomóza, a ve druhé resekcce tumoru. Pacientkou byla 49letá žena s karcinomem Vaterovy papily. První fázi operace provedl Kausch 15. 6. 1909. Provedl cholecysto-jejuno anastomózu a *side-to-side* jejuno-jejuno anastomózu. Druhá fáze byla provedena po ústupu ikteru dne 21.8. Kausch oddělil duodenum proximálně v úrovni pyloru (distálně mezi D2 a D3) a supraduodenálně přerušil a ligoval žlučové cesty. Dále připojil teleskopickou pankreato-duodeno anastomózu. Kontinuitu trávicí trubice obnovil pomocí gastro-jejuno anastomózy, pylorus uzavřel suturou. Operace trvala 4 hodiny. Po zvládnutí pooperačních komplikací byla pacientka propuštěna

domů po 2 měsících. 9 měsíců po operaci se však vrátila se známkami akutní cholangitidy, která byla způsobena stenózou cholecysto-jejuno anastomózy a krátce poté zemřela.

Kausch operoval celkem 4 pacienty s karcinomem Vaterovy papily, z toho pouze jedna (výše zmíněná) pacientka přežila delší dobu. Kausch proto nebyl se svými výsledky spokojen a od dalších operací ustoupil [4]. Další resekce hlavy pankreatu provedl Georg Hirsch v roce 1914 v Heidelbergu a Ottorino Tenani v roce 1918 ve Florencii. Jednalo se však pouze o ojedinělé případy. Do roku 1935 nikdo další nepublikoval o provedených resekcích hlavy pankreatu.

## **2.9. Další rozvoj duodenopankreatektomie**

Až v roce 1935 prezentoval Allen Whipple svojí známou práci [10], ve které referoval o třech provedených duodenopankreatektomiích. Allen Oldfather Whipple (1881 – 1963) se narodil v Persii (dnešní Irán) v rodině amerického misionáře. V 15 letech se s rodiči vrátili do USA. Studoval na dvou věhlasných univerzitách: Princeton University a Columbia University v New Yorku, kde promoval v roce 1908. O třináct let později se stal profesorem v Presbyterian Hospital v New Yorku. Whipple se od začátku zajímal o chirurgii biliárního systému a portální hypertenze, později i o chirurgii pankreatu a je považován za zakladatele moderní pankreatické chirurgie.



Obrázek 2: Allen Oldfather Whipple

V letech 1934 – 1935 provedl parciální duodenopankreatektomii u třech pacientů. První pacientkou byla 60letá žena s progredujícím obstrukčním ikterem. Whipple postupoval ve dvou fázích. První fázi uskutečnil 16. 3. 1934, provedl choledocho-duodeno anastomózu a cholecystostomii. O sedm týdnů později po ústupu ikteru (7. 5. 1934) byla provedena druhá fáze operace, tj. resekce hlavy pankreatu s duodenem. Pahýl pankreatu byl implantován do duodena. Pacientka zemřela 30 hodin po operaci kvůli dehiscenci duodeno-pankreatické anastomózy, která byla šita catgutem. Stehy byly při pitvě natráveny. Při dalších operacích použil Whipple již hedvábné stehy.

Druhého pacienta Whipple operoval 18. 7. 1934 a postupoval ve třech fázích. V první fázi provedl cholecysto-gastro anastomózu. Ve druhé fázi resekci hlavy pankreatu s duodenem a duodeno-duodeno anastomózu, pahýl pankreatu byl přešit a nebyl implantován. Třetí operace byla vynucena zpomaleným vyprazdňováním žaludku, byla provedena gastro-jejuno anastomóza s Braunovou spojkou. Pacient zemřel 8 měsíců po poslední operaci na cholangitidu při stenóze cholecysto-gastro anastomózy. Třetího pacienta operoval 25. 1. 1935, po druhé operaci se u něj vyvinula pankreatická píštěl. Tento pacient přežil 25 měsíců a zemřel až na recidivu tumoru [4].

Dalším chirurgem, který přispěl k rozvoji pankreatické chirurgie, byl Alexander Brunschwig (1901 – 1969). Brunschwig jako první provedl „anatomickou“ resekci hlavy pankreatu, kdy resekční linie byla vedena nad horní mezenterickou žílou. Všechny dosavadní resekce byly „neanatomické“, neboť byla odstraněna pouze část hlavy pankreatu. Operace byla provedena v únoru 1937 v Chicagu. Jednalo se o dvoudobou operaci, pahýl pankreatu nebyl implantován [11].

Až v roce 1940 provedl Whipple úspěšnou jednodobou duodenopankreatektomii. Pacientkou byla 33letá žena s bolestmi břicha a hubnutím. Předoperační diagnóza byla tumor antra žaludku. Až při operaci Whipple zjistil, že se jedná o tumor hlavy pankreatu infiltrující antrum žaludku. Po resekci distální části žaludku tedy pokračoval v resekci a odstranil hlavu pankreatu s duodenem. Rekonstrukce byla obvyklá, tj. gastro-jejuno anastomóza, choledocho-jejuno anastomóza, pahýl pankreatu opět nebyl implantován. Operaci přihlížela skupina evropských chirurgů, kteří měli v plánu shlédnout resekci žaludku v podání slavného chirurga. Ve skutečnosti byli svědky první úspěšné jednodobé resekce hlavy pankreatu s duodenem a antrem žaludku. Histologicky se jednalo o glukagonom. Pacientka zemřela za 9 let na mnohočetné jaterní metastázy.

Další chirurgové ho brzy následovali a začali provádět resekce hlavy pankreatu. Do roku 1940 bylo provedeno celkem 41 parciálních duodenopankreatektomií (8 z nich bylo provedeno jednodobě) s celkovou pooperační letalitou 34 %. Nejčastější příčinou úmrtí bylo vykrvácení. Po roce 1940 začala být duodenopankreatektomie častěji indikována. Za 5 let (1940 – 1944) bylo provedeno dalších 60 duodenopankreatektomií a pooperační letalita klesla na 22 %. Sám Whipple za svou kariéru provedl celkem 37 duodenopankreatektomií s pooperační letalitou 33 % [12].

Operační technika se postupně vyvíjela. Nejvíce komplikací (stejně jako v dnešní době) způsobovalo ošetření pahýlu pankreatu. Whipple nejprve pahýl pankreatu slepě uzavíral, ovšem tuto techniku brzy opustil, protože se ve většině případů vyvinula pankreatická píštěl. Další komplikací byla endokrinní insuficience při atrofii pahýlu pankreatu. Rekonstrukční fáze po resekcí hlavy pankreatu procházela různými obměnami, v současnosti je popsáno přibližně 80 různých modifikací rekonstrukce po duodenopankreatektomii [13].

Invaginační teleskopickou techniku zavedl Horsley a Hunt v roce 1941. Tato technika byla ovšem doprovázena častými komplikacemi, zejména vznikem pooperační pankreatické píštěle. Novou techniku, pankreatiko-jejuno anastomózu *duct-to-mucosa* našivanou koncem ke straně, zavedl v roce 1942 významný pankreatický chirurg Richard Cattell (1900 – 1964) v Lahey Clinic v Burlingtonu, Massachusetts, USA [14]. V roce 1946 Waugh a Clagett poprvé provedli implantaci pahýlu pankreatu do žaludku [15]. Pooperační pankreatická píštěl byla výrazným problémem již od počátků pankreatické chirurgie a tento problém přetrvává do současnosti [16]. Z tohoto důvodu stále pokračuje vývoj nových chirurgických technik a postupů, které mají vést ke snížení četnosti pooperačních komplikací [17].

Invaze do horní mezenterické a portální žíly byla považována za známku neresekability, a to až do padesátých let, kdy se rutinně začal používat cévní steh poprvé popsany Alexisem Carrellem již v roce 1902. V roce 1951 G. E. Moore zresekoval část horní mezenterické žíly při duodenopankreatektomii a provedl její anastomózu konec ke konci. První úspěšnou totální duodenopankreatektomii provedl James Priestly (1903 – 1979) 14. 6. 1942 na Mayo Clinic v Rochestru pro inzulinom. Pacientka žila 29 let po operaci [3].

Principy regionální pankreatektomie publikoval Fortner v 70. letech [18]. Prosazoval radikální výkony s cílem zlepšení přežití. Tyto výkony zahrnovaly totální duodenopankreatektomii s resekcí portální žíly, případně jaterní tepny nebo i tračníku a dalších okolních orgánů. Nicméně tento princip extrémní radikality se neosvědčil, zlepšení přežití nebylo dosaženo, jen se výrazně zvýšila pooperační morbidita a letalita. Mezi další

pokroky v operační technice patří pylorus-šetrřící resekce, kterou zavedli do praxe Traverso a Longmire v roce 1978 [19].

## **2.10. První duodenopankreatektomie v Československu**

První úspěšnou duodenopankreatektomií v Československu provedl v roce 1947 prof. MUDr. Emerich Polák (1901 – 1980), přednosta chirurgické kliniky na Královských Vinohradech v Praze. V roce 1949 referoval o 9 provedených operacích s pooperační letalitou 44 %. Některé duodenopankreatektomie prováděl dvoudobě, jiné jednodobě. Pahýl pankreatu byl slepě zašit, nebyl implantován. Biliodigestivní anastomózu provedl formou cholecysto-jejuno anastomózy nebo choledoch-jejuno anastomózy. Pahýl žaludku napojil na jejunum *end-to-end*. Prof. Polák zdůrazňoval nutnost šetrného operování a to zvláště při preparaci pankreatu v oblasti portální a horní mezenterické žíly.

## **2.11. Specializovaná centra pankreatické chirurgie**

Vysoká pooperační letalita byla příčinou, proč byly resekce pankreatu indikovány a prováděny poměrně zřídka. Sám Whipple za svou kariéru provedl celkem 37 duodenopankreatektomií s pooperační letalitou 33 %. Ještě v 60. letech byla pooperační letalita 25 – 35 % - prakticky stejná jako za dob Whippla [20]!

Dokonce se objevily práce, které resekce pro karcinom hlavy pankreatu nedoporučovaly. V těchto studiích je uvedeno, že při vysoké pooperační letalitě a nevelkém přínosu k přežití, je výhodnější provádět pouze paliativní spojkové operace. Pacienti nejsou zatíženi tak vysokým rizikem pooperačních komplikací a průměrné přežití u radikální operace není delší [21]. Při započítání pooperační letality bylo průměrné přežití po paliativní bypassové operaci dokonce delší než po radikální resekci (12 vs. 8,5 měsíce). Tato čísla ukazovala smutnou realitu pankreatické chirurgie ještě v 70. letech. Až pozdější snížení pooperační letality vyvrátilo tyto názory.

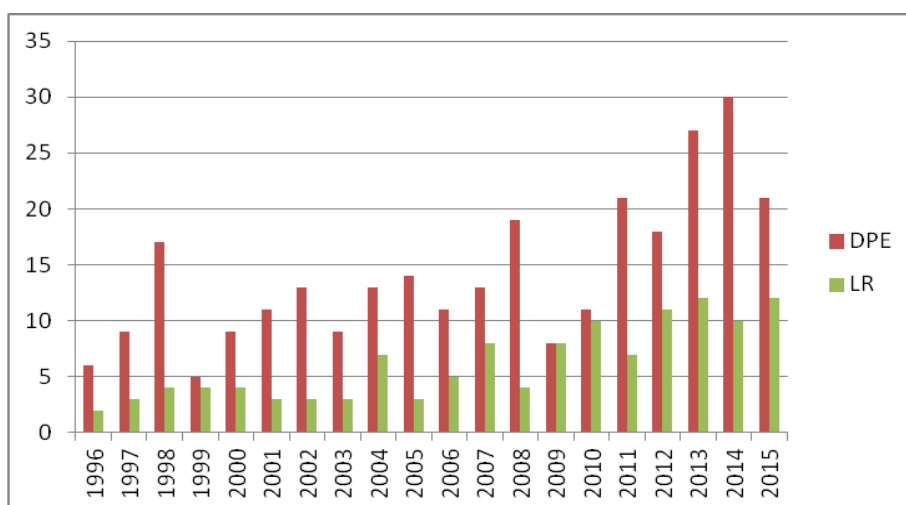
Až v 80. letech 20. století začala vznikat centra, která se na chirurgii pankreatu přímo specializovala. V těchto centrech se provádí více výkonů, zlepšila se operační technika, koncentrovaly se zkušenosti a s lepší pooperační péčí se postupně letalita snižovala. Velký



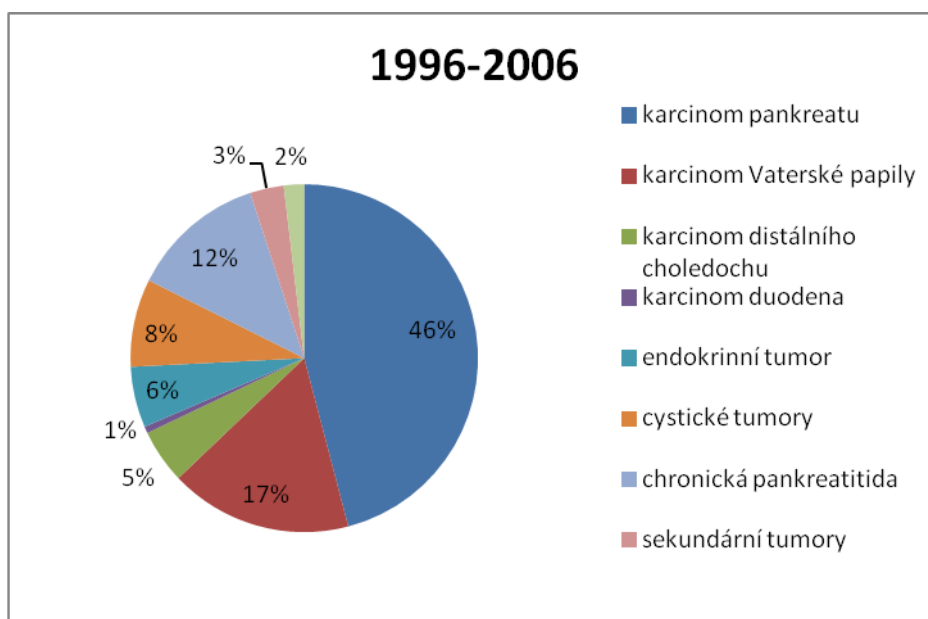
vliv na zlepšení výsledků měl rozvoj zobrazovacích metod a zejména rozvoj intervenční radiologie (perkutánní drenáž pod CT navigací, vazografická embolizace krvácejících tepen). Chirurgové v těchto specializovaných centrech publikovali své zkušenosti a snižující se letalitu. V roce 1968 publikoval Howard sérii 41 konsektivních duodenopankreatektomií bez úmrtí [22]. V roce 1990 publikoval Trede sérii již 118 pacientů bez úmrtí [23]. A v roce 1993 publikoval svoji sérii Cameron, kde popsal 145 konsektivních resekcí pankreatu bez úmrtí [24]. Souhrnnou práci, která dokumentuje rozvoj pankreatické chirurgie od 60. let dvacátého století, publikoval Cameron v roce 2006. Popisuje zde výsledky tisíce duodenopankreatektomií, které sám provedl. Během sledovaného období se zvyšoval počet resekcí za rok, postupně se snižovaly operační čas a krevní ztráta, dále se zkrátila doba hospitalizace a doba pobytu na JIP [25]. Významným aspektem velkého množství pacientů operovaných na jednom pracovišti je možnost provádění randomizovaných studií [26-30].

## 2.12. Resekce pankreatu na Chirurgické klinice v Hradci Králové

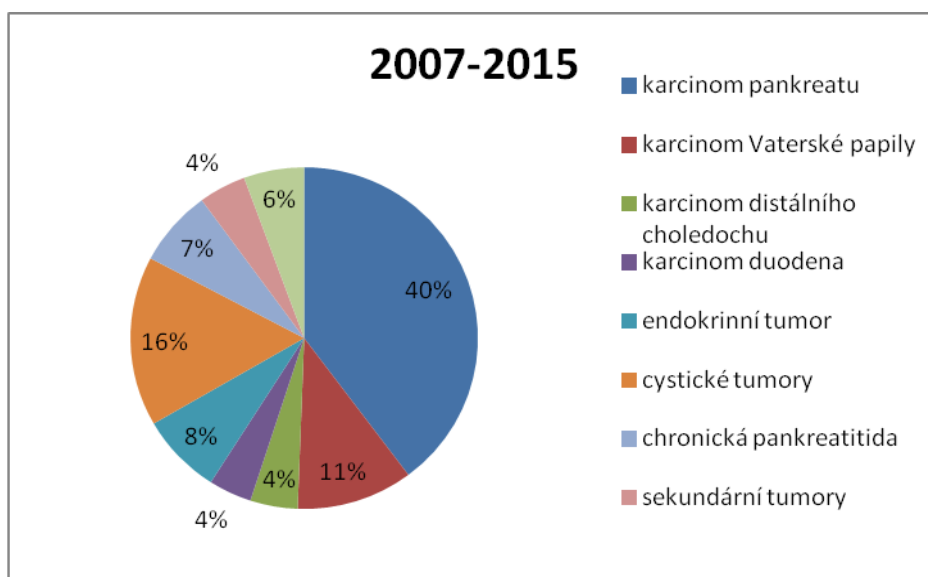
Resekce pankreatu na Chirurgické klinice v Hradci Králové se začaly častěji provádět v 70. letech minulého století, výkony byly ale pouze ojedinělé. Ve větší míře se chirurgie pankreatu začala provádět v 90. letech. Od té doby jsou systematicky hodnoceny a publikovány výsledky resekcí pankreatu [1]. Sledované období jsme rozdělili na dvě etapy: první etapa v letech 1996 – 2006 a druhá etapa v letech 2007 – 2015. Graf 1 ukazuje počty resekcí výkonů v jednotlivých letech, kdy je patrný pozvolný nárůst počtu výkonů.



Graf 1: Počty resekcí výkonů na pankreatu na Chirurgické klinice v Hradci Králové



Graf 2a: Histologické nálezy v resekátech v prvním sledovaném období



Graf 2b: Histologické nálezy v resekátech ve druhém sledovaném období

Grafy 2a a 2b ukazují histologické nálezy v resekátech a dokumentují patrnou tendenci ke změně indikace k resekcí pankreatu. Častěji jsou operace indikovány pro cystické tumory a ve druhé etapě dominuje výrazný nástup operací pro IPMN (intraduktální papilární mucinózní neoplázií). Tento trend je patrný i ve světové literatuře. Dalším faktorem je tendence operovat nádory benigní a hraničně maligní, které hrozí malignizací. Zejména je patrný nárůst levostranných resekcí pankreatu. Indikací k levostranné resekcí jsou častěji benigní nebo hraniční tumory. Mírně ustupují resekce pro duktální adenokarcinom pankreatu a chronickou pankreatitidu. Zajímavostí je také více operací pro karcinom duodena, ačkoliv je toto onemocnění poměrně málo časté. Častěji se provádějí resekce z dosud neobvyklých indikací - např. metastatické postižení pankreatu světlebuněčným karcinomem ledviny [31]. Nově byla resekce provedena i pro metastatické postižení kolorektálním karcinomem a melanomem. Mezi vzácné histologické nálezy patří např. GIST pankreatu [32] a Castlemanova choroba [33].

Tabulka 1 ukazuje charakteristiky obou souborů. Je patrné, že základní charakteristiky souborů jsou srovnatelné: jsou podobné operační časy, medián pobytu na JIP i celkové doby hospitalizace. Nicméně při další analýze zjistíme, že v současné době operujeme více rizikové pacienty s více komorbiditami, provádíme rozsáhlejší výkony u pokročilých tumorů, provádíme více multiviscerálních resekcí a dále resekce žilního porto-mezenterického komplexu. Úspěchem tedy je, že morbidita a letalita jsou srovnatelné. V současné době provádíme levostranné resekce pankreatu u vybraných pacientů laparoskopicky. Dále jsme u duodenopankreatektomie přešli na pylorus-šetřící modifikaci podle Traverso-Longmira. Dalším zásadním rozdílem je přesnější hodnocení pooperačních komplikací a pooperační pankreatické píštěle ve druhé etapě. K hodnocení komplikací jsme použili klasifikaci podle Dinda a její modifikaci pro operace pankreatu [34]. K hodnocení pooperační pankreatické píštěle definici podle ISGPF [35]. Soubor pacientů operovaných v druhé etapě je podrobněji analyzován dále.

Tabulka 1: Charakteristika souborů pacientů ve dvou sledovaných obdobích

		1996 – 2006	2007 – 2015
n		158	249
Duodenopankreatektomie n (% pylorus šetřící)		117 (0 %)	168 (64,3%)
Levostranná resekce		41	81
Věk (roky): průměr (SD)		61,2 (11,4)	63,7 (10,9)
muži/ženy		77 / 81	120 / 129
Operační čas: průměr (SD)	DPE	278 (45)	300 (56)
	LR	151 (40)	186 (59)
Krevní ztráta: průměr (SD)	DPE	NA	680 (420)
	LR	NA	520 (390)
Pobyt na JIP: medián	DPE	5	4
	LR	3	2
Hospitalizace: medián	DPE	17	14
	LR	12	11
Morbidita celková	(%)	NA	51,1
Morbidita Dindo 3 a více	(%)	13,9	17,3
POPF celková	(%)	NA	38,9
POPF stupeň C	(%)	9,5	4
Re-operace:	(%)	5	5,2
Letalita 30 dní	(%)	3,2	2

### **3. Operační výkony prováděné pro tumory pankreatu**

Mezi nejčastější indikace k resekci pankreatu patří tato onemocnění: karcinom pankreatu a periampulární oblasti (karcinom Vaterské papily, karcinom distálního choledochu, karcinom duodena), cystické nádory pankreatu (IPMN, mucinózní cystadenom, serózní cystický nádor, solidní pseudopapilární nádor), neuroendokrinní tumory, chronická pankreatitida, metastatické nádory pankreatu a ostatní méně časté nálezy. V některých případech je resekce pankreatu indikována pro karcinom okolních orgánů s infiltrací do pankreatu. Nejčastěji se jedná o karcinom žaludku s prorůstáním do těla nebo kaudy pankreatu. Typ a rozsah operačního výkonu závisí samozřejmě nejen na lokalizaci nádoru, ale také na typu nádoru.

Obvyklé typy operačních výkonů jsou:

- parciální (cefalická) duodenopankreatektomie,
- levostranná resekce pankreatu,
- totální pankreatektomie,
- multiviscerální resekce, resekce pankreatu s resekcí cév,
- centrální resekce,
- enukleace.

#### **3.1. Parciální duodenopankreatektomie**

Jedná se o operační výkon pro tumory hlavy pankreatu a periampulární oblasti. Parciální duodenopankreatektomie se obecně považuje za jednu z nejrozsáhlejších operací v dutině břišní. Tato operace prošla dlouhým vývojem. V dnešní době se však provádí rutinně na specializovaných pracovištích po celém světě. Samozřejmě není vhodné ji provádět na všech chirurgických odděleních. Naopak je efektivní zkušenosti koncentrovat do center, která se chirurgií pankreatu zabývají.

### 3.1.1. Operační postup

Tato operace má i v současné době nespočet modifikací, které spočívají zejména v rekonstrukční fázi. Méně modifikací je během resekční fáze. Hlavní modifikace a jejich porovnání budou zmíněny později. Na našem pracovišti nyní používáme techniku, která se skládá z následujících kroků:

#### 1/ Laparotomie, explorace

Možným přístupem jsou horní střední laparotomie nebo oboustranný subkostální řez. Výhodou prvního přístupu je rychlost při proniknutí do dutiny břišní, nevýhodou je naopak vyšší riziko dehiscence laparotomie [36]. Na našem pracovišti preferujeme oboustranný subkostální řez. Tento řez je vhodnější u pacientů s rozšířeným kostálním úhlem. Naopak u pacientů astenických s ostrým úhlem je vhodnější střední laparotomie. V úvahu je nutné vzít také předchozí incize.

Prvním krokem je explorace dutiny břišní k vyloučení metastáz, zejména do jater a vyloučení diseminace po peritoneu. Někteří autoři doporučují diagnostickou laparoskopii k vyloučení vzdálených metastáz. Nicméně diagnostická laparoskopie nesplnila očekávání, která do ní byla vkládána. Nieveen van Dijkum studoval efektivitu diagnostické laparoskopie u 297 pacientů a zjistil, že přínos tohoto postupu je menší než bylo očekáváno [37].

Preparace je zahájena Kocherovým manévrem, tj. otevření listu zadního peritonea laterálně od duodena a uvolnění duodena s hlavou pankreatu od retroperitonea. Důležité je odstranit veškerou tkáň před dolní dutou žílou. Takto postupujeme mediálně až k odstupu levé renální žíly. Někteří autoři v této fázi doporučovali provedení lymfadenektomie aorto-kaválního prostoru, ale tento postup není v současné době považován za standardní, protože nebyl prokázán benefit pro přežití [38].

#### 2/ Preparace VMS (*vena mesenterica superior*)

Druhým krokem je vytvoření přístupu do omentální burzy uvolněním omenta od tračníku nebo protnutím gastrokolického ligamenta. Je důležité ponechat intaktní *a. gastroepiploica dextra* tak, aby bylo zachováno tepenné zásobení pyloru. Pak se postupuje doprava laterálně uvolněním hepatální flexury tračníku. Dále je vypreparována dolní hrana pankreatu. Zde je nutné identifikovat VMS a posoudit její vztah k tumoru.

V poslední době je více propagován přístup, kdy je nejprve identifikována *a. mesenterica superior* (artery first approach). Tímto přístupem je možné zjistit infiltraci AMS dříve než jsou provedeny nevratné kroky operace, tj. přerušeni pankreatu v krčku [39]. Tento přístup je vhodný zejména u pacientů s hraničně resekovatelnými nádory po neoadjuvantní chemoterapii, kdy restangiové CT vyšetření není schopné přesně posoudit infiltraci cév nádorem [40].

### **3/ Preparace ligamentum hepatoduodenale**

Dalším krokem je preparace struktur v *ligamentum hepatoduodenale*. Je nutné identifikovat *arteria hepatica* a odstup *arteria gastroduodenalis* (AGD). Před přerušením AGD je nutné se ujistit, že pulzace na *arteria hepatica propria* (AHP) zůstává i po klampu AGD, aby nebylo porušeno cévní zásobení jater. Je též nutné identifikovat případné cévní anomálie. Nejčastější z nich je odstup pravostranné *arteria hepatica* z AMS [41]. Poměrně málo častou, ale o to závažnější anomálií, je stenóza *truncus coeliacus* [42]. V tomto případě jsou supramezokolické orgány dutiny břišní (játra, žaludek, duodenum, pankreas, slezina) zásobeny pouze kolaterálami z AMS, z nichž nejvýznamnější je AGD. Při přerušeni AGD by vznikla závažná a obtížně řešitelná ischemie jater a žaludku. Je vhodné všechny tepenné anomálie *truncus coeliacus* a AMS identifikovat ze vstupního CT a k disekci přistupovat s jejich znalostí, případně ještě před operací zvážit vazografickou intervenci, pokud je možná.

V *ligamentum hepatoduodenale* je dále identifikován *ductus hepatocholedochus* a *vena portae*. Žlučník je uvolněn z jaterního lůžka, je přerušena *arteria cystica*; *ductus cysticus* se nepřerušuje, aby žlučník byl odstraněn s preparátem en-block.

### **4/ Transekční fáze**

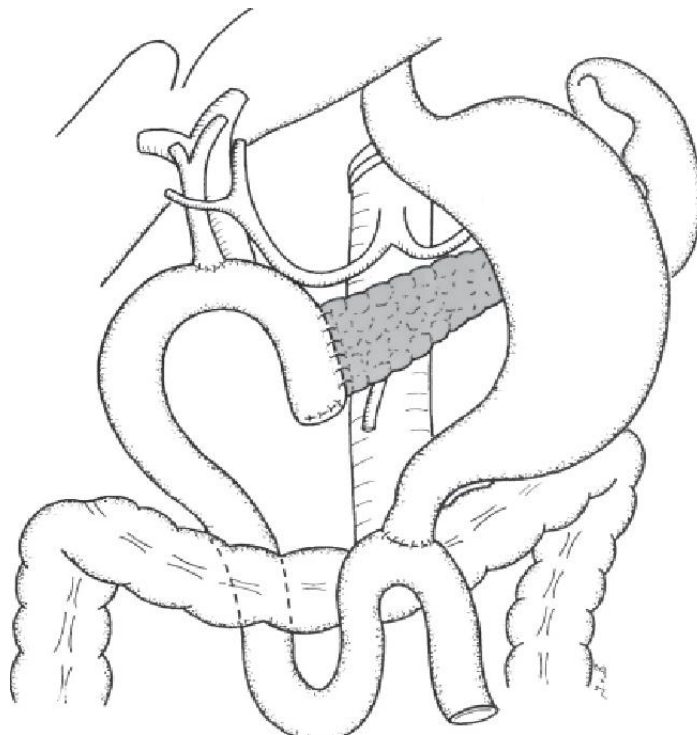
Následuje transekční fáze. Při ní uvolníme duodenum v rozsahu D1 a přerušíme jej asi 2 cm za pylorem. Následuje přerušeni pankreatu v úrovni krčku nad VMS. K transekci používáme ve většině případů skalpel nebo monopolární koagulaci. Je nutné pečlivě dbát na hemostázu a ošetřit krvácející tepny na pankreatu, používáme bipolární koagulaci nebo vstřebatelné ligatury. Dále přerušíme *ductus hepaticus communis* v úrovni nad odstupem cystiku. Resekční linie pankreatu a žlučových cest necháváme vyšetřit ve zmrazovacím preparátu k ověření radikality resekce. V případě nálezu dysplastických změn v resekčních liniích resekci nerozšiřujeme. V případě nálezu invazivního karcinomu na *ductus hepaticus* je možné posunout resekční linii až k junkci hepatiků. Ve výjimečných případech při pozitivitě okraje na jednom z lobárních žlučovodů je možné dále výkon rozšířit a provést hemihepatektomii. Jedná se ovšem o výjimečně indikované výkony, které jsou zatížené vysokou morbiditou a

letalitou. V případě nálezu invazivního karcinomu v resekční linii pankreatu je nutné rozšířit resekci nebo dokončit totální pankreatektomii [43].

Dále je přerušeno proximální jejunum asi 10 - 15 cm za Treitzovým vazem a provedena jeho skeletizace. Následně protáhneme proximální jejunum za mezenterickými cévami.

#### **5/ Uvolnění resekátu od VMS, event. resekce VMS**

Nyní je celý resekát fixován pouze k portální žile, VMS a AMS. Při tumorózní infiltraci žilních struktur je možné provést jejich resekci [44]. Při R0 resekci žíly je prognóza pacientů stejná jako u pacientů bez infiltrace žilního systému tumorem. Tyto výkony nejsou ve specializovaných centrech zatíženy vyšší morbiditou nebo letalitou [44]. Pokud žíla tumorem infiltrována není, oddělí se hlava pankreatu od těchto cévních struktur a tím je dokončena resekce.



Obrázek 3: Rekonstrukce po parciální duodenopancreatektomii podle Childa [100]



## **6/ Rekonstrukční fáze**

Po resekční fázi následuje fáze rekonstrukční. Modifikací rekonstrukční fáze bylo popsáno více než 80. Volba použité metody závisí většinou na zvyklostech pracoviště, zkušenostech chirurga, případně dalších faktorech. Metodou rekonstrukce, která se používá nejčastěji a kterou používáme i na našem pracovišti je rekonstrukce podle Childa (Obr. 3). Jsou našity tři anastomózy *end-to-side* v následujícím pořadí: pankreato-jejuno anastomóza, hepatiko-jejuno anastomóza a duodeno-jejuno anastomóza.

### **3.1.2. Modifikace rekonstrukční fáze**

Chirurgická technika je hlavním faktorem, který ovlivňuje výsledky operace. Technika provedení operačního výkonu se postupně vyvíjela. Bylo provedeno mnoho studií, které porovnávaly různé postupy a tak umožnily postupné zlepšení výsledků.

V následujícím přehledu jsou shrnuty výsledky nejdůležitějších studií, které porovnávaly hlavní modifikace parciální duodenopankreatektomie a zejména rekonstrukční fáze.

#### **3.1.2.1. Klasická duodenopankreatektomie sec. Whipple versus pylorus zachovná modifikace sec. Traverso-Longmire:**

Jednou z nejdiskutovanějších otázek posledních let je význam pyloru a jeho zachování při parciální duodenopankreatektomii. Klasická duodenopankreatektomie s resekcí antra žaludku podle Whippla má známé důsledky na nutrici pacientů: časný a pozdní dumping syndrom a ztráta hmotnosti v pooperačním období [45]. Duodenopankreatektomii se zachováním pyloru provedl poprvé Watson v roce 1944 [46]. Jeho práce ovšem unikla pozornosti odborné veřejnosti a tuto modifikaci zpopularizovali až Traverso a Longmire v roce 1978 [19]. Od té doby bylo provedeno mnoho studií, které porovnávaly uvedené postupy. Nejvýznamnější prospektivně vedené randomizované studie (RCT) jsou uvedené v tabulce 2. Jedná se o 7 RCT, které zahrnují 605 pacientů [47-53]. Výsledky těchto a některých dalších retrospektivních studií byly shrnuty ve třech metaanalýzách [45, 54-58].

**Karanicolas** [58] zahrnul do metaanalýzy 6 RCT [47-50, 52, 53]. V závěru autoři uvedli, že PPPD má kratší operační čas o 72,3 minut ( $p < 0,001$ , 95%, CI 52,9 – 91,8), menší krevní ztrátu o 283,7 ml ( $p < 0,001$ , 95% CI 176,0 – 391,4) a bylo podáno méně krevních transfúzí. U

PPPD byl patrný trend k delší době ponechání NG sondy o 2,36 dny ( $p= 0,28$ , 95%, CI -1,96 až 6,67) a zhoršenému vyprazdňování žaludku, ale tyto rozdíly nebyly statisticky signifikantní. V obou srovnávaných skupinách byly stejná morbidita, stejná letalita i četnost pankreatické píštěle a stejné přežití.

Tabulka 2: Výsledky randomizovaných studií, které porovnávaly klasickou resekci (Whipple) a pylorus-šetřící modifikaci (Traverso-Longmire)

autor	rok	n		Whipple	Traverso	p
<b>Paquet</b>	1998	40	operační čas (min)	381	316	<0,05
			krevní ztráta (ml)	1200	850	NS
			DGE (%)	4,3	35,3	NA
			POPF (%)	8,7	5,9	NS
<b>Bloechle</b>	1999	44	operační čas (min)	285	239	NS
			krevní ztráta (ml)	1250	1000	NS
			DGE (%)	9,5	34,8	NS
			letalita (%)	0	0	NS
			POPF (%)	NA	N/A	NA
<b>Wenger</b>	1999	48	operační čas (min)	306	206	0,01
			krevní ztráta (ml)	NA	NA	
			DGE (%)	NA	NA	
			letalita (%)	NA	NA	
			POPF (%)	12,5	0	0,01
<b>Tran</b>	2004	170	operační čas (min)	300	300	0,1
			krevní ztráta (ml)	2000	2000	0,7
			DGE (%)	23	22	0,8
			letalita (%)	7	3	0,27
			POPF (%)	14	13	0,528
<b>Lin</b>	2005	36	operační čas (min)	271	221	NS
			krevní ztráta (ml)	1212	446	NS
			DGE (%)	0	42,8	<0,05
			letalita (%)	0	7,1	NA
			POPF (%)	5,2	7,1	NS
<b>Seiler</b>	2005	240	operační čas (min)	449	382	0,001
			krevní ztráta (ml)	1500	1198	0,041
			DGE (%)	45	31	0,096
			letalita (%)	3	2	0,999
			POPF (%)	2	3	0,999
<b>Srinarmwong</b>	2008	27	operační čas (min)	316	303	0,17
			krevní ztráta (ml)	1946	1850	0,44
			DGE (%)	15,4	64,3	0,02
			letalita (%)	15,4	28,6	0,65
			POPF (%)	30,8	35,7	0,99

**Diener** [54] zahrnul do své metaanalýzy stejných 6 RCT [47-50, 52, 53]. Ve skupině pacientů, kteří podstoupili PPPD autoři zjistili operační čas kratší o 68,26 minut ( $p = 0,0004$ , 95% CI 30,8 – 105,7), krevní ztráty menší o 766 ml ( $p = 0,00001$ , 95% CI 566,74 – 965,26). Zpomalené vyprazdňování žaludku bylo v obou skupinách stejně časté, Whipple 24,4%, PPPD 29,0% (OR 2,35 95% CI 0,72 - 7,61,  $p = 0,16$ ). Bylo podáno stejné množství krevních transfúzí. Dále byla stejná doba hospitalizace, morbidita, letalita i četnost pankreatické píštěle.

V závěru autoři uvedli, že výsledky nejsou jednoznačné a je nutné je interpretovat obezřetně. Podle autorů většina studií nedosahovala dostatečné kvality a je potřeba dalších dobře vedených randomizovaných studií.

**Iqbal** [45] zahrnul nejen RCT, ale i retrospektivní studie, celkem 32 studií s 2822 pacienty. Z toho bylo 5 RCT [48-50, 52, 53]. V rámci metanalýzy zjistili autoři ve skupině pacientů s PPPD podobné výsledky jako v předchozích studiích, tj. kratší operační čas o 41,3 minut a méně podaných krevních transfúzí. Překvapivým zjištěním byly stejná krevní ztráta, délka pooperačního pobytu, doba zavedení NG sondy a četnost DGE. Dále autoři zjistili ve skupině s PPPD nižší letalitu (2,3% versus 4,34%,  $p=0,04$ ) a lepší přežití u PPPD. Autoři uvádějí, že lepší přežití může být dáno faktem, že u větších nádorů, které infiltrují pylorus a mají horší prognózu se PPPD ani nezvažuje a provádí se primárně klasický Whipple.

V současné době většina pracovišť preferuje pylorus zachovávající parciální duodenopankreatektomii.

### **3.1.2.2. Pankreato-jejuno anastomóza versus pankreato-gastro anastomóza**

Po parciální duodenopankreatektomii existují dvě hlavní možnosti implantace pahýlu pankreatu: do jejunu (pankreato-jejuno anastomóza) nebo do žaludku (pankreato-gastro anastomóza). Uzavření pahýlu pankreatu slepě zašitím se již nepoužívá, protože tato metoda měla horší výsledky [59]. Pankreato-jejuno anastomóza je oblíbenější mezi chirurgy a provádí se zhruba v 80 % případů. Ve světové literatuře bylo publikováno šest randomizovaných studií, které porovnávaly PJA versus PGA (Tabulka 3). Pět meta-analýz, které zahrnuly randomizované i retrospektivní nerandomizované studie, mají výsledky nejednoznačné.

**McKay** [60] zahrnul do své metaanalýzy 11 studií, z toho pouze jedna byla randomizovaná [30]. V závěru uvedl, že PGA je bezpečnější technika. PJA má vyšší riziko pankreatické

píštěle (RR 2,62, 95% CI 1,91 – 3,60), vyšší celkovou morbiditu (RR 1,43, 95% CI 1,26 – 1,61) a vyšší pooperační letalitu (RR 2,51, 95% CI 1,61 – 3,91). Nicméně většina pacientů této meta-analýzy byla rekrutována z retrospektivních observačních studií.

**Wente** [57] zahrnul do své metaanalýzy 3 randomizované studie [30, 61, 62] a 13 observačních kohortových studií. Zatímco randomizované studie neukázaly rozdíl mezi PGA a PJA, u observačních studií byl signifikantně lepší výsledek u PGA. Randomizované studie měly srovnatelný výskyt pankreatické píštěle (OR 0,85, 95% CI 0,50 – 1,44), stejnou pooperační morbiditu (OR 0,85, 95% CI 0,63 – 1,38) a stejnou pooperační letalitu (OR 1,1, 95% CI 0,42 – 2,93). Na druhou stranu výsledky observačních kohortových studií měly u PGA méně pankreatických píštělí (OR 0,22, 95% CI 0,12 – 0,40), méně nitrobršních kolekcí (OR 0,47, 95% CI 0,24 – 0,92) a nižší letalitu (OR 0,36, 95% CI 0,22 – 0,58). Dle autorů byly výsledky observačních studií ovlivněny dalšími vedlejšími faktory (preferenze jednotlivých chirurgů, jejich zkušenost, atd.).

Tabulka 3: Výsledky randomizovaných studií, které porovnávaly pankreato-jejuno a pankreato-gastro anastomózu

autor	rok	skupina	n	věk	POPF	morbidita	chirurgická technika
<b>Yeo</b>	1995	PJA	72	62,4 ± 1,4	11,1%	43,1%	end-to-side nebo end-to-end
		PGA	73	61,5 ± 1,7	12,3%	49,3%	ve dvou vrstvách
<b>Duffas</b>	2005	PJA	68	58,6 ± 12	20,6%	47,1%	není specifikováno
		PGA	81	58,2 ± 11	16,0%	45,7%	není specifikováno
<b>Bassi</b>	2005	PJA	82	55,5 (54,5 - 56,6)	15,8%	39,0%	duct-to-mucosa
		PGA	69	59,3 (58,2 - 60,4)	13,0%	29,0%	jednovrstevná jednotlivými stehy
<b>Fernandez-Cruz</b>	2008	PJA	55	63 ± 14	18,2%	43,6%	duct-to-mucosa ve dvou vrstvách
		PGA	53	63 ± 13	3,8%	22,6%	oddělený žaludeční lalok
<b>Wellner</b>	2012	PJA	57	64 ( 23-81 )	12%	NA	duct-to-mucosa ve dvou vrstvách
		PGA	59	67 ( 34-84 )	10%	NA	zdrhovací steh + jednotlivé stehy
<b>Figueras</b>	2013	PJA	58	65,5 ( 42 - 80 )	34,5%	65,5%	duct-to-mucosa ve dvou vrstvách
		PGA	65	67 ( 35 - 80 )	15,4%	63,1%	ve dvou vrstvách za pouzdro

Další metaanalýzu publikovali čínští autoři **Shen** et al. v roce 2012 [63] a zahrnuli do ní 4 randomizované studie [30, 61, 62, 64]. Při analýze výsledků autoři uvedli, že skupina pacientů s PGA měla méně nitrobršních komplikací (OR 0,34, 95% CI 0,23 – 0,49, p < 0,00001). V obou skupinách byla stejná četnost pankreatické píštěle (OR 0,69, 95% CI 0,42 – 1,12, p =

0,13) a stejná pooperační letalita (OR 1,09, 95% CI 0,42 – 2,83,  $p = 0,87$ ). Na základě těchto výsledků autoři uzavřeli, že PGA je vhodnější metoda k rekonstrukci než PJA.

Následující metaanalýza byla opět publikována čínskými autory **Ma** et al. [65]. Autoři zahrnuli 4 randomizované studie [30, 61, 62, 64] a dvě další prospektivní nerandomizované studie [66, 67]. V meta-analýze autoři zjistili méně pooperačních komplikací u PGA (OR 0,53, 95% CI 0,30 – 0,95,  $p = 0,03$ ), nižší četnost pankreatické píštěle (OR 0,47, 95% CI 0,22 – 0,97,  $p=0,04$ ). Pooperační letalita (OR 0,53, 95% CI 0,26 – 1,07,  $p = 0,18$ ) byla stejná v obou skupinách. Při subanalýze pouze čtyř randomizovaných studií dosáhli autoři podobných výsledků jako autoři předešlé studie [63], tj. méně nitrobřišních kolekcí u PGA, stejná četnost pankreatické píštěle, pooperačních komplikací, zpomaleného vyprazdňování žaludku i stejná letalita. Závěry autorů jsou nejednoznačné. Uvádějí, že PGA může být stejně vhodnou metodou jako PJA.

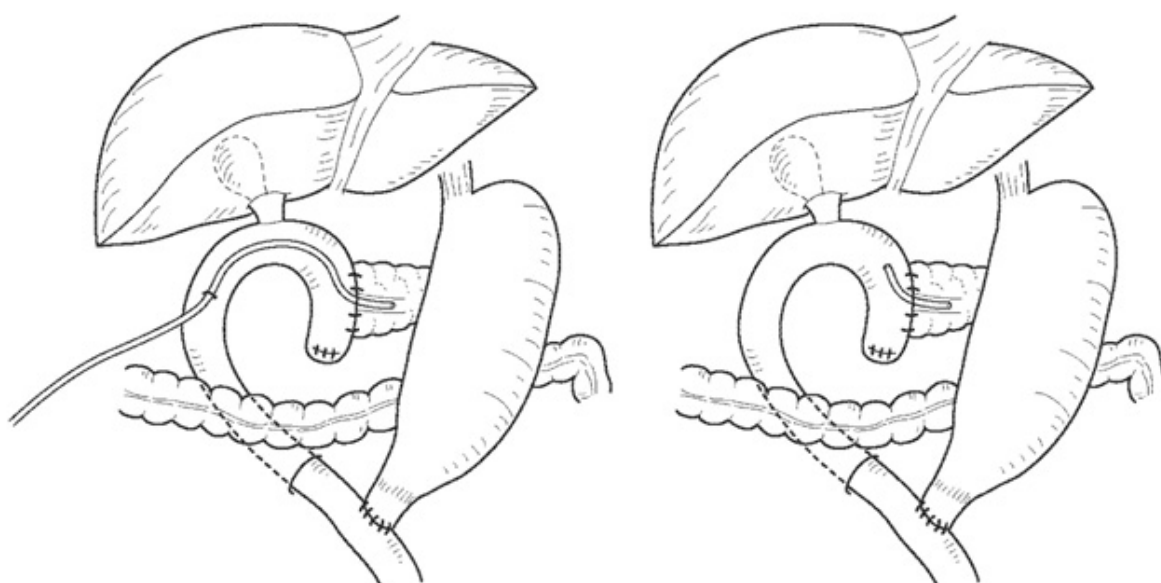
Poslední metaanalýza autorů **He** et al. opět pochází z Číny [68]. Autoři analyzovali opět 4 randomizované studie [30, 61, 62, 64] a dalších 22 nerandomizovaných studií. Při meta-analýze pouze nerandomizovaných studií zjistili autoři méně pankreatických píštělí, komplikací a nitrobřišních kolekcí a nižší letalitu u PGA. Při analýze pouze randomizovaných studií dosáhli autoři stejných výsledků jako autoři předešlých metaanalýz [63, 65]. V závěru autoři uvedli, že v současnosti nejsou dostupná data, která by dokázala, že PGA je lepší metoda než PJA.

Ve zmíněných metaanalýzách nebyly zahrnuty dvě poslední randomizované studie [69, 70]. Zatímco Wellner nezjistil rozdíly mezi PGA a PJA [70], Figueras zjistil lepší výsledky ve skupině PGA: nižší četnost pankreatické píštěle (15 % versus 34 %,  $p = 0,014$ ), nižší četnost klinicky závažné pankreatické píštěle stupně B/C (11 % versus 33 %,  $p = 0,006$ ) a méně rehospitalizací (6 % versus 24 %,  $p = 0,005$ ) [69]. Prozatím nebyla publikována metaanalýza, která by zahrnula všechny dosud provedené randomizované studie.

Výsledky metaanalýz jsou ovlivněny heterogenitou zahrnutých studií. Kromě toho, že v jednotlivých studiích jsou použity různé modifikace provedení PGA a PJA, autoři v nich používají nejednotné definice pooperační morbidity a zejména pooperační pankreatické píštěle. Je známým faktem, že definice píštěle zásadně ovlivňuje její četnost [71]. Získaná data ukazují, že ani jedna metoda není výrazně lepší než ta druhá. Ukazuje se, že pečlivá operační technika a zkušenost pracoviště jsou důležitější než zvolená metoda rekonstrukce pankreatu [72].

### 3.1.2.3. Použití stentů v pankreatické anastomóze

Další zásadní otázkou při konstrukci pankreatické anastomózy je použití stentů [73]. Obecně se mohou používat vnitřní stenty, které samovolně odejdou traktem pacienta po obnovení pasáže a zevní stenty, které jsou vyvedeny perkutánně mimo tělo pacienta. Tyto zevní stenty musí být odstraněny, většinou až pomine riziko vzniku pankreatické píštěle (Obr. 4).



Obrázek 4: Schéma zavedení zevního stentu (vlevo) a vnitřního stentu (vpravo) po parciální duodenopankreatektomii [73]

Cílem vkládání stentů do pankreatické anastomózy je umožnit lepší technické provedení anastomózy, zejména zabránit iatrogení okluzi pankreatického vývodu, odvodem pankreatické šťávy snížit četnost pooperační pankreatické píštěle a dále zlepšit dlouhodobou průchodnost pankreatické anastomózy. Na druhou stranu stenty mohou obturovat nebo se dislokovat a tím dokonce komplikaci pankreatické anastomózy způsobit. Dále mohou stenty migrovat a poranit anastomózu nebo střevo. Při odstraňování zevního stentu může dojít ke vzniku akutní pankreatitidy [73, 74]. V Tabulce 4 jsou shrnuty výsledky randomizovaných studií, které porovnávali různé možnosti použití vnitřních nebo zevních stentů.

Bylo publikováno několik metaanalýz shrnujících výsledky zmíněných RCT. Jejich výsledky jsou opět nejednotné, což je dáno heterogenitou studií stejně jako v předchozích případech. V otázce použití stentů je navíc nutné počítat s více možnostmi, tj. zevní stent versus žádný stent, vnitřní stent versus žádný stent, zevní stent versus vnitřní stent a dokonce podtlakový versus spádový zevní stent [75]. Následující metaanalýzy shrnuly výsledky zmíněných randomizovaných studií.

Tabulka 4: Výsledky randomizovaných studií, které porovnávaly použití stentů při konstrukci pankreatické anastomózy

autor	rok	porovnávané metody	n	věk	POPF	morbidita	lepší metoda
<b>Ohwada</b>	2002	zevní stent	37	62 ± 12	5,4%	35,1%	bez rozdílu
		vnitřní stent	37	63 ± 10	5,4%	32,4%	
<b>Winter</b>	2006	vnitřní stent	115	67 (33 - 88)	11,3%	57,4%	bez rozdílu
		žádný stent	119	63 (27 - 89)	7,6%	58,0%	
<b>Poon</b>	2007	zevní stent	60	61 ± 12	6,7%	31,7%	zevní stent
		žádný stent	60	62 ± 13	20,0%	38,3%	
<b>Kamoda</b>	2008	zevní stent	22	NA	36,4%	NA	bez rozdílu
		vnitřní stent	21	NA	33,3%	NA	
<b>Lee</b>	2009	zevní stent - podtlaková drenáž	55	61,3 ± 9,9	25,5%	52,7%	podtlaková drenáž
		zevní stent - spádová drenáž	55	64,8 ± 9,8	43,6%	63,6%	
		zevní stent	50	70 (44 - 87)	20,0%	54,0%	
<b>Tani</b>	2010	vnitřní stent	50	68 (35 - 84)	26,0%	40,0%	bez rozdílu
		zevní stent	77	60,8 ± 11,8	26,0%	41,5%	
<b>Pessaux</b>	2011	žádný stent	81	60,6 ± 11,8	42,0%	61,7%	zevní stent
		zevní stent	23	68,1 ± 11,2	34,8%	NA	
<b>Kuroki</b>	2011	žádný stent	22	68,2 ± 8,4	40,1%	NA	bez rozdílu
		zevní stent	47	66,0 (33 - 79)	14,9%	57,4%	
<b>Motoi</b>	2012	žádný stent	46	65,5 (32 - 80)	30,4%	58,7%	zevní stent
		zevní stent	46	65,5 (32 - 80)	30,4%	58,7%	

**Xiong** [76] zahrnul 3 RCT [27, 73, 77] a 11 observačních studií. Při analýze všech RCT nezjistil rozdílné výsledky, nicméně při analýze pouze dvou studií porovávajících zevní stent versus žádný stent, měla skupina pacientů se stentem nižší četnost pankreatické píštěle (OR 0,42, 95% CI 0,24 – 0,76, p = 0,004).

Další metaanalýza autorů **Su** et al. porovnávala použití vnitřního stentu [78]. Autoři do studie zařadili 1 randomizovanou [27] a 4 nerandomizované studie. Rozdíly mezi oběma skupinami nezjistili.

**Markar** et al. [79] zahrnuli do své metaanalýzy 6 převážně randomizovaných studií [27, 73, 77, 80]. Rozdíly mezi skupinami se stentem a bez stentu nezjistili (OR 0,65, 95% CI 0,37 –

1,13,  $p = 0,13$ ). Nicméně nevýhodou této metaanalýzy je, že autoři analyzovali studie porovávající zevní i vnitřní stenty dohromady.

Další dvě metaanalýzy publikovali čínští autoři **Zhou** et al. [81, 82]. Jejich první práce [82] analyzovala randomizované i observační studie, použití zevních i vnitřních stentů. Při porovnání použití zevní stentů a žádných stentů, měla skupina pacientů se stenty nižší četnost pankreatické píštěle (OR 0,47, 95% CI 0,31 – 0,71) a nižší morbiditu (OR 0,64, 95% CI 0,45 – 0,90). Při analýze studií s vnitřními stenty nebyly mezi skupinami nalezeny rozdíly, tj. stejná četnost pankreatické píštěle (OR 0,96, 95% CI 0,57 – 1,59) a stejná pooperační morbidita (OR 1,3, 95% CI 0,82 – 2,05). V závěru autoři uvedli, že při použití zevního stentu je tendence k lepším výsledkům, tj. nižší četnosti pankreatické píštěle a pooperačních komplikací [82].

Druhá práce těchto autorů analyzovala pouze randomizované i observační studie s vnitřními stenty [81]. Autoři dospěli ke stejným výsledkům jako v předchozí studii, tj. použití vnitřního stentu nevede k nižší četnosti pankreatické píštěle nebo pooperačních komplikací. Při analýze použití vnitřního stentu u křehké tkáně pankreatu byla dokonce tendence k vyšší četnosti pankreatické píštěle ve skupině se stentem [81]. Podle autorů vede použití vnitřního stentu u křehké tkáně pankreatu k iritaci pankreatu a vyšší exokrinní sekreci. Tím se může riziko pankreatické píštěle zvýšit [81].

Poslední dvě metaanalýzy zahrnuly pouze randomizované studie. **Wang** et al. [83] zahrnuli všechny dostupné randomizované studie [27, 73, 74, 77, 80, 84, 85] a **Hong** et al. [86] analyzovali pouze studie porovávající použití zevních stentů [73, 77, 80, 84]). Výsledky těchto metaanalýz odpovídali výsledkům těch předchozích.

#### **3.1.2.4. Další randomizované studie, které porovnávaly různé techniky ošetření pahýlu pankreatu**

Kromě výše zmíněných možností rekonstrukce byly studovány další metody a možnosti rekonstrukce po parciální duodenopankreatektomii. Tyto metody zahrnují slepý uzávěr pahýlu pankreatu bez konstrukce anastomózy, různé metody konstrukce pankreato-jejuno anastomózy, použití fibrinového lepidla při konstrukci anastomózy a další možnosti rekonstrukce. Dále jsou zmíněny randomizované studie, které tyto metody porovnávaly.



Jedna z těchto metod zahrnuje uzávěr hlavního pankreatického vývodu a přešití pahýlu pankreatu. K uzavřenému pahýlu pankreatu je přiložen drén, který odvádí tekutinu s vysokou koncentrací amyláz. V tomto případě vznikne tzv. kontrolovaná zevní pankreatická píštěl. Po snížení objemu tekutiny a koncentrace amyláz se drén odstraní. Z historického hlediska tuto metodu použil Whipple při svých prvních operacích. Byly publikovány dvě randomizované studie, které porovnávaly konstrukci pankreato-jejuno anastomózy a uzávěr pahýlu pankreatu.

První studie zahrnuje 35 pacientů operovaných v letech 1985 – 1993 [87]. Ve skupině s PJA autoři uvedli vyšší morbiditu (56 % versus 24 %), vyšší četnost nitrobrášínských abscesů (33 % versus 18 %) a vyšší letalitu (11 % versus 0 %). Průměrná doba do odstranění drénu byla ve skupině s kontrolovanou zevní píštělí 73 dnů, což je v dnešní době těžko akceptovatelné. Závěrem se autoři přiklánějí ke kontrolované pankreatické píštěli. Výsledky této studie je však nutné brát s rezervou vzhledem k velmi malému počtu pacientů a k nízké metodologické kvalitě studie.

Druhá studie zahrnuje celkem 169 pacientů operovaných na dvou významných pracovištích v letech 1994 – 1998 [59]. Krátkodobé výsledky (pooperační komplikace, dehiscence anastomózy, letalita) byly v obou skupinách srovnatelné. Při dlouhodobém sledování po 12 měsících bylo ve skupině s kontrolovanou zevní píštělí více pacientů s nově vzniklým diabetem (34 % versus 14 %,  $p = 0,001$ ).

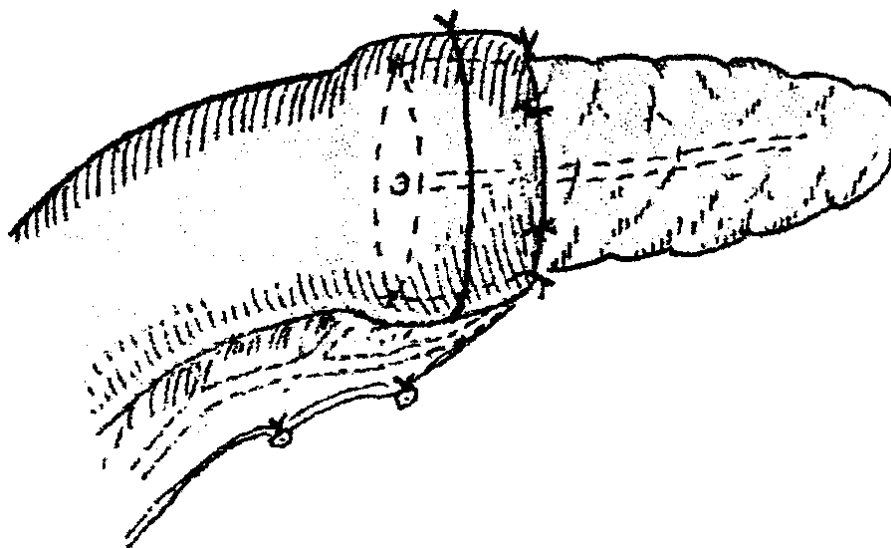
Kontrolovaná pankreatická píštěl po slepém uzávěru pahýlu pankreatu je pro pacienta méně nebezpečná než píštěl vznikající při dehiscenci pankreatické anastomózy. Její nevýhody však převyšují potenciální přínos. V dnešní době se nepovažuje uzávěr pahýlu pankreatu po parciální duodenopankreatektomii a kontrolovaná zevní píštěl za metodu volby [59, 72].

Tabulka 5: Výsledky randomizovaných studií, které porovnávaly další techniky konstrukce pankreatické anastomózy

autor	rok	porovnávané metody	n	věk	POPF	morbidity
<b>Chou</b>	1996	duct-to-mucosa + zevní stent	47	60 ± 11	4,3	21,3
		invaginace v jedné vrstvě	46	56 ± 12	15,2	32,6
<b>Bassi</b>	2003	duct-to-mucosa	72	62 ± 10	12,5	54,2
		end-to-side v jedné vrstvě	72	61 ± 12	15,3	52,8
<b>Langrehr</b>	2005	duct-to-mucosa + zevní stent	56	59 ( 28 - 86 )	3,6	41,2
		matracová technika s prošíáním pankreatu	57	60 ( 35 - 79 )	3,5	31,6
<b>Berger</b>	2009	duct-to-mucosa	97	68 ( 32 - 84 )	23,7	54,6
		invaginace ve dvou vrstvách end-to-side	100	68 ( 41 - 90 )	12,0	49,0

Následující studie porovnávaly možné způsoby provedení pankreato-jejuno anastomózy, jejich výsledky jsou uvedeny v Tabulce 5. **Chou** et al. [88] zjistili lepší výsledky u mukomukózní anastomózy se zevním stentem, ale statisticky nevýznamné (četnost pankreatické píštěle 4,3 % versus 15,2 %,  $p = 0,09$ ). **Berger** et al. [89] zjistili naopak lepší výsledky u invaginační anastomózy ve dvou vrstvách (četnost pankreatické píštěle 12 % versus 23,7 %,  $p < 0,05$ ). Další dvě studie (**Bassi** a **Langrehr**) nezjistily žádné rozdíly mezi studovanými metodami rekonstrukce [90, 91]. Ačkoliv byly publikovány dvě metaanalýzy těchto studií [92], je obtížné tyto studie porovnávat, protože jsou v nich použity odlišné metody – *end-to-end*, *end-to-side*, rekonstrukce v jedné vrstvě, ve dvou vrstvách, stent byl použit u všech pacientů nebo pouze výběrově.

Velmi zajímavou techniku publikovala skupina čínských autorů **Peng** et al. [93]. Jedná se o tzv. vázací anastomózu (*binding pancreaticojejunostomy*). Při této metodě se nejprve mobilizuje pahýl pankreatu v rozsahu až 3 cm. Následně se evertuje jejunum ve stejném rozsahu a sliznice na evertované části jejunum se odstraní (kyselinou karbolovou nebo elektrokoagulací). Poté se provede sutura pouzdra pankreatu za okraj sliznice jejunum (Obrázek 5). Autoři upozorňují, že je potřeba tyto stehy zabírat pouze za sliznici. Při dehiscenci této vrstvy k leaku anastomózy nedojde. Následuje repozice seromuskulární vrstvy jejunum přes pahýl pankreatu a konec jejunum je fixován několika stehy k pouzdru pankreatu. Samotná anastomóza spočívá v cirkulární ligatuře okolo jejunum asi 1 cm od jeho konce.



Obrázek 5: Vázací anastomóza podle Penga [93]

Autoři začali tuto techniku používat v lednu 1996. Nejprve publikovali retrospektivní série 105 pacientů [93], 150 pacientů [94] a 227 pacientů [95]. Autoři uvedli, že pankreatická píštěl se nevyvinula u žádného pacienta. Pankreatickou píštěl autoři definovali jako přetrvávající sekreci z drénů o objemu více než 50 ml za 24 hodin s koncentrací amyláz více než 1000 IU/l. Při nulové četnosti pankreatické píštěle udávají autoři v poslední sérii pooperační morbiditu 31,3 % a 30denní letalitu 2,2 % [95].

I přes tyto vynikající výsledky se stále jednalo pouze o retrospektivní série jedné metody bez porovnání s jinou metodou (EBM stupně 4). Proto autoři zahájili prospektivní randomizovanou studii [96] a tuto tzv. „vázací“ anastomózu porovnali se standardní muko-mukózní anastomózou ve skupině celkem 217 pacientů (106 pacientů – vázací technika versus 111 pacientů – standardní muko-mukózní technika). V této studii byla pankreatická píštěl definována jako sekrece z drénu po 3. pooperačním dni vyšší než 10 ml/d s koncentrací amyláz vyšší než trojnásobek normální sérové koncentrace. Opět byla u „vázací“ anastomózy dosažena nulová četnost pankreatické píštěle; rozdíl oproti kontrolní skupině byl statisticky významný (0 % vs. 7,2 %,  $p = 0,014$ ). Nižší byla také celková morbidita (24,5 % versus 36,9 %,  $p = 0,048$ ).

Je samozřejmé, že tato práce vzbudila ohlasy po celém světě. Pankreatická píštěl je považována za nejzávažnější komplikaci po resekci pankreatu již od dob Whipplea. Dle Pengových studií by mohl nový typ anastomózy tento závažný a letitý problém vyřešit. V poměrně krátké doby byly publikovány studie jiných autorů, které použily tento typ anastomózy. Maggiori publikoval studii s 22 pacienty, pankreatická píštěl se vyvinula u 8 z nich (36,4 %). Závažným problémem bylo pozdní pooperační krvácení, které se objevilo u 6 pacientů (27,3 %) [97]. Buc publikoval studii s 45 konsekutivními pacienty, všichni měli tzv. „*soft pancreas*“ (křehkou měkkou slinivku). Pankreatická píštěl se vyvinula u čtyř z nich (8,9 %), celková morbidita byla však poměrně vysoká (53,3 %). Na „*soft pancreas*“ se jedná o velmi dobrý výsledek, nicméně nulovou četnost pankreatické píštěle jako Peng autoři nedosáhli. Další studii publikoval Targarona, provedl Pengovu anastomózu u 30 pacientů; pankreatická píštěl se vyvinula u dvou z nich (6,7 %) a celková morbidita byla 36,7 % [98].

Dalším autorům, kteří používali Pengovu vázací anastomózu, se nikdy nepodařilo dosáhnout nulové úrovně pankreatické píštěle. I když v několika studiích byla četnost pankreatické píštěle nižší než v porovnávané skupině [98, 99], celková pooperační morbidita byla stejná jako ve skupině se standardní muko-mukózní anastomózou [97, 98]. V jedné studii bylo zásadní a závažnou komplikací pozdní pooperační krvácení, které se objevilo dokonce u

27,3 % pacientů. Navzdory velmi dobrým výsledkům, které publikoval Peng, jiní autoři tak dobrých výsledků nedosáhli. To může být způsobeno několika faktory: jedná se o technicky velmi náročnou anastomózu, která zahrnuje několik po sobě jdoucích kroků, ty je nutné velmi pečlivě dodržovat. Tento typ anastomózy vyžaduje proto poměrně dlouhou dobu na zacvičení. Další nevýhodou je, že ne ve všech případech je poměr velikostí pankreatu a jejunu vhodný k provedení anastomózy. V některých případech je pankreas příliš objemný a nelze provést konstrukci anastomózy *end-to-end* [99]. Z výše zmíněných důvodů se použití Pengovy vázací anastomózy příliš nerozšířilo.

Další modifikací pankreatiko-jejuno anastomózy, od které se očekávalo snížení četnosti pankreatické píštěle, je použití fibrinového lepidla při konstrukci anastomózy. Po několika retrospektivních studiích byla autory z nemocnice John Hopkins v Baltimoru publikována randomizovaná studie [26]. Celkem bylo do studie zařazeno 125 pacientů rozdělených do dvou ramen: s aplikací fibrinového lepidla (n= 59) a bez lepidla (n = 66). Do studie byli zařazeni pouze pacienti s vysokým rizikem vzniku pankreatické píštěle (*soft pancreas* a nedilatovaný pankreatický vývod). Četnost pankreatické píštěle byla v obou skupinách srovnatelná (26% versus 30%,  $p>0,05$ ) a stejně tak i morbidita (52% versus 61%). Autoři v této studii prokázali, že aplikace fibrinového lepidla nesníží četnost pankreatické píštěle po parciální duodenopankreatektomii [26].

### **3.1.2.5. Možnosti rekonstrukce na kličku jejunu**

Kromě různých možností a modifikací provedení samotné pankreatiko-jejuno anastomózy existují další modifikace rekonstrukce po parciální duodenopankreatektomii na kličku jejunu. Většina chirurgů používá klasickou metodu rekonstrukce podle Childa (Obr. 3), tj. na jednu kličku jejunu jsou postupně našívány pankreatiko-jejuno anastomóza, hepatiko-jejuno anastomóza a duodeno-jejuno anastomóza [100]. Ovšem i v této oblasti bylo popsáno velké množství možností a modifikací rekonstrukce. Nejvýznamnější modifikace jsou zmíněny v následující části.

Pankreatiko-jejuno anastomóza a hepatiko-jejuno anastomóza jsou konstruovány na kličku jejunu, která je protažena retrokolicky do podjaterní krajiny. Ovšem duodeno-jejuno anastomózu lze našívat buď retrokolicky nebo antekolicky.

Hlavním cílem je prevence tzv. zpomaleného vyprazdňování žaludku (DGE – *delayed gastric emptying*), které je poměrně častou komplikací po parciální duodenopankreatektomii. Byly publikovány 3 studie, které tyto modifikace porovnávaly.

**Tani** et al. plánovali do studie zahrnout celkem 116 pacientů, ovšem po předběžné analýze výsledků prvních 40 pacientů byl rozdíl mezi skupinami tak přesvědčivý, že autoři studii ukončili [101]. V antekolické skupině byla frekvence DGE 5 % oproti 50 % v retrokolické skupině,  $p = 0,0014$ . Průměrná doba ponechání nazogastrické sondy byla též kratší v antekolické skupině 4,2 dne oproti 18,9 dne v retrokolické skupině,  $p = 0,047$  [101].

Další studie byla publikována autory **Gangavathiker** et al. v roce 2011 [102]. Autoři provedli duodenopankreatektomii s antekolickou rekonstrukcí u 35 pacientů a s retrokolickou u 37 pacientů. V této studii nebyl zjištěn rozdíl v DGE mezi skupinami (34,4 % versus 27,8 %,  $p = 0,6$ ). Doba ponechání nazogastrické sondy byla též stejná ( $4,8 \pm 1,8$  dne versus  $4,4 \pm 1,6$  dne,  $p = 0,3$ ) [102].

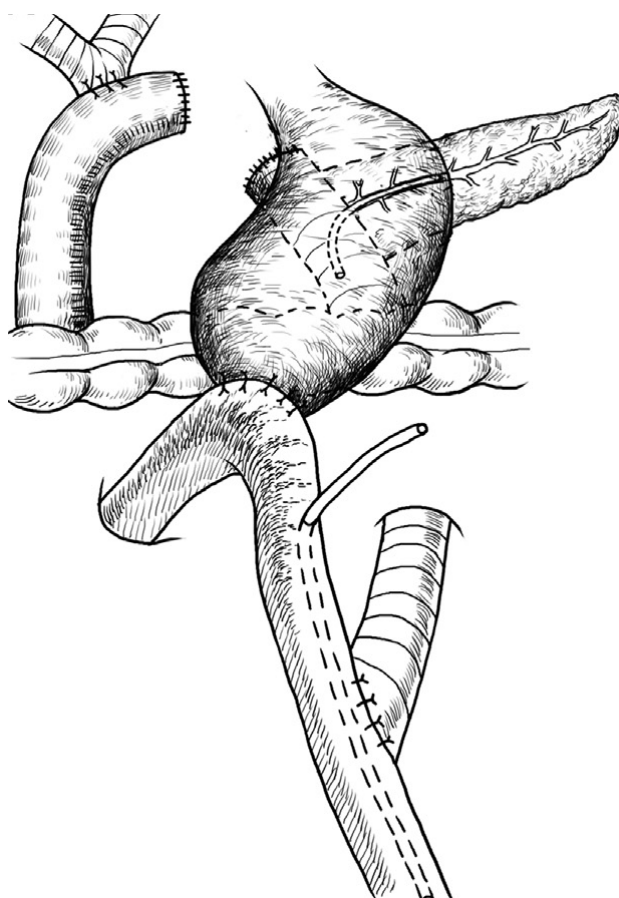
Další studie byla multicentrická z 10 *high-volume* center v Nizozemí [103]. Bylo porovnáno 121 pacientů v antekolické skupině a 125 pacientů v retrokolické skupině. Výskyt DGE byl srovnatelný v obou skupinách: 33,9% v antekolické skupině versus 36% v retrokolické skupině.

Pouze první studie zjistila statisticky významné rozdíly mezi skupinami [101]. Další dvě studie rozdílly nezjistily [102, 103]. Dle autorů je DGE závažným problémem po parciální duodenopankreatektomii. Ve většině případů je spojena s jinými nitrobršními komplikacemi. Bohužel jednoduché chirurgické řešení (antekolická rekonstrukce) nevede k prevenci DGE [103].

Další možností rekonstrukce po parciální duodenopankreatektomii, která měla vést k redukci pooperačních komplikací, je použití tzv. izolované kličky. To znamená že pankreatiko-jejuno anastomóza a hepatiko-jejuno anastomóza jsou na oddělených kličkách (Obr. 6).

Zastánci této metody uvádějí, že oddělení toku žluče od pankreatické šťávy snižuje aktivaci pankreatické šťávy a tím také snižuje riziko vzniku pankreatické píštěle [104]. Dalším argumentem je hypotéza, že pokud pankreatická píštěl vznikne, jedná se o tzv. „čistě“ pankreatickou píštěl a tato píštěl působí méně komplikací a rychleji se zahojí než tzv. „komplexní“ píštěl, při které se podílí žluč na dalších komplikacích. Byly publikovány dvě větší kohortové nerandomizované studie [104, 105], které porovnávaly techniku izolované kličky se standardní technikou. Obě studie ukázaly, že izolovaná klička má stejnou četnost

pankreatické píštěle a stejnou morbiditu jako standardní metoda [104, 105]. Autoři to vysvětlují tak, že aktivace pankreatické šťávy při leaku nezávisí pouze na přítomnosti žluči, podílí se na ni také enterokináza obsažená v jejunu. Jediným rozdílem mezi oběma metodami je delší operační čas u izolované kličky  $442 \pm 32$  minut versus  $370 \pm 38,5$  minut u standardní metody,  $p = 0,005$  [104] a  $7,25 \pm 1,14$  hodin versus  $6,07 \pm 1,12$  hodin,  $p < 0,05$  [105]. To je pochopitelné, protože konstrukce izolované kličky a našití jedné anastomózy navíc vyžaduje další čas.



Obrázek 6: Rekonstrukce po parciální duodenopankreatektomii na izolovanou kličku [104]

Randomizovanou studií porovnávající izolovanou kličku se standardní rekonstrukcí publikoval **Ke et al.** v roce 2013. 107 pacientů bylo zařazeno do skupiny s izolovanou kličkou a 109 pacientů do skupiny se standardní rekonstrukcí. Četnost pooperační pankreatické píštěle a celková pooperační morbidita byly srovnatelné v obou skupinách. Nicméně v závěru autoři uvádějí, že izolovaná klička může snížit klinickou závažnost pankreatické píštěle [106].

Vzhledem k nevýhodám (delší operační čas) a nepřesvědčivým výhodám byla technika izolované kličky opuštěna a v současné době se standardně nepoužívá.

Klasická rekonstrukce po duodenopankreatektomii podle Childa zahrnuje anastomózy v tomto pořadí: pankreatiko-jejuno anastomóza, hepatiko-jejuno anastomóza a duodeno-jejuno anastomóza. Tato modifikace se v současné době používá nejčastěji [100]. Mezi další navržené modifikace patří rekonstrukce podle Imanagy [107]. Tato modifikace zahrnuje anastomózy v tomto pořadí: duodeno-jejuno anastomóza, hepatiko-jejuno anastomóza a pankreatiko-jejuno anastomóza. Zastánci této metody tvrdí, že anastomózy nařité v tomto pořadí jsou více fyziologické z hlediska trávení, protože klička jejunu lépe napodobuje původní morfologický stav [108]. Nicméně poslední studie ukázaly, že rekonstrukce podle Imanagy přináší častěji zpomalené vyprazdňování žaludku, menší nárůst hmotnosti po operaci a horší dlouhodobé výsledky [109].

### **3.2. Levostranná resekce pankreatu**

Levostranná resekce pankreatu (LR) je indikována k odstranění tumorů nebo jiných patologií v těle a kaudě pankreatu, tj. vlevo od horní mezenterické žíly [55]. LR se provádějí méně často než DPE. To je dáno nižší incidencí tumorů v těle a kaudě pankreatu. Dále pak pozdní prezentací klinických symptomů tumorů v levé části pankreatu. Na rozdíl od tumorů v hlavě pankreatu, které způsobí obstrukční ikterus, nádory v levé části pankreatu se projeví až pozdními symptomy (např. kachexie, hubnutí, atd.). Tyto nádory jsou častěji lokálně pokročilé nebo dokonce diseminované a tedy neresekabilní. Na druhou stranu při častějším používání kvalitních zobrazovacích vyšetření z různých indikací, jsou v těle a kaudě pankreatu často zachycena asymptomatická ložiska endokrinních nebo cystických tumorů [55, 110].

Pooperační letalita LR se postupným vývojem snížila z původních 50 % a na velkých pracovištích je menší než 1 % nebo dokonce nulová stejně jako i na našem pracovišti [111]. Nejzávažnější pooperační komplikací je rovněž pooperační pankreatická píštěl [112, 113]. Ve většině případů není tato komplikace život ohrožující, nicméně prodlouží dobu pobytu v nemocnici, zvyšuje náklady na léčbu a u maligních onemocnění oddaluje adjuvantní léčbu [114]. Pankreatická píštěl po levostranné resekcii může být i častější než po DPE, ale je ve většině případů klinicky méně závažná [115]. To je dáno tím, že u pankreatické píštěle

pocházející z dehiscenční pankreatiko-enterické anastomózy dochází k aktivaci pankreatické šťávy enterokinázami. Z tohoto důvodu jsou pankreatické píštěle po resekci pankreatu vyžadující rekonstrukci na žaludek nebo tenké střevo (duodenopankreatektomie nebo centrální resekce) klinicky závažnější než po operacích pankreatu bez rekonstrukce (levostranná resekce, enukleace). Pacienti častěji vyžadují intenzivní péči a častěji u nich dochází k multiorgánovému selhání nebo sepsi. Na druhou stranu pankreatické píštěle po levostranné resekci častěji vyžadují dlouhotrvající drenáže kolekcí a častější jsou i rehospitalizace [116].

U levostranné resekce je méně technických modifikací než při parciální duodenopankreatektomii. Přístup do dutiny břišní je obdobný, provádí se oboustranný subkostální řez, střední laparotomie, případně jiné incize [117]. Po exploraci dutiny břišní a vyloučení vzdálených metastáz je zahájena disekce pankreatu. V minulosti se preferoval tzv. latero-mediální přístup. Tj. nejprve se uvolnila slezina, dále se postupovalo od kaudy pankreatu podél jeho horní a dolní hrany mediálním směrem a nakonec se pankreas přerušil vpravo od tumoru. Tento způsob je nevýhodný z několika důvodů: 1/ u tumorů v těle pankreatu, které dosahují k portální žile nebo truncus coeliacus není resekce často radikální, 2/ lymfadenektomie není dostačující, 3/ je obtížnější provést resekci pankreatu se zachováním lienálních cév, 4/ často dojde k rozdělení resekatu (např. slezina od pankreatu), což není z onkologického hlediska správné, zejména u tumorů kaudy pankreatu, které zasahují do hilu sleziny.

Z těchto důvodů se v současné době preferuje medio-laterální přístup [118, 119]. Po identifikaci tumoru je nejprve uvolněna dolní a horní hrana pankreatu, vypreparují se lienální žíla a tepna. Poté se pankreas přeruší, následně se přeruší lienální tepna a žíla co nejbliže od odstupu z truncus coeliacus a junkce s horní mezenterickou žilou. Dále se postupuje laterálně, uvolní se tumor a dokončí se resekce. V případě infiltrace okolních orgánů (žaludek, tračník, tenké střevo, levá ledvina a nadledvinka) se může provést i resekce těchto orgánů. Při předpokladu benigního tumoru pankreatu je možné provést resekci pankreatu se zachováním lienálních cév a sleziny. V tomto případě se přerušují jednotlivé cévní větve jdoucí do pankreatu a resekuje se pouze pankreas. Lienální cévy a slezina jsou zachovány, ale při této modifikaci není provedena lymfadenektomie, proto je kontraindikována u maligních onemocnění. V některých případech je možné provést resekci těla a kaudy pankreatu s resekci lienálních cév se zachováním sleziny podle Warshawa [120]. Tento způsob se provádí u benigních tumorů, kdy nemůže být pankreas od cév oddělen. Slezina je potom vyživována



z vasaе gastrices breves. Ve velké sérii 721 levostranných resekcí pankreatu byl tento způsob použit u 158 pacientů. Z toho pouze u 1,9 % pacientů došlo k ischemii sleziny s vynucenou reoperací [120].

Zásadní otázkou při levostranné resekcii pankreatu je způsob ošetření pahýlu pankreatu [112]. Chirurgická technika je zásadním faktorem, který ovlivňuje výskyt pooperačních komplikací a zejména pooperační pankreatické píštěle. V následujícím přehledu jsou shrnuty výsledky deseti dosud publikovaných randomizovaných studií, které porovnávaly různé techniky uzavěru pahýlu pankreatu po levostranné resekcii. Tři studie jsou multicentrické, jedna studie je ze dvou center, ostatní jsou z jednoho pracoviště. V těchto studiích byly použity různé definice pankreatické píštěle, proto nemůžou být výsledky četnosti pooperační pankreatické píštěle (POPF) v jednotlivých studiích porovnávány; četnost POPF je v širokém rozmezí 3,7% až 68,5%.

Tabulka 6: Výsledky randomizovaných studií, které porovnávaly různé techniky ošetření pahýlu pankreatu po levostranné resekcii

autor	rok	studované techniky	počet	letalita	morbidita	POPF	p
<b>Suzuki</b>	1995	fibrinové lepidlo	26	1,6	NA	15,4	0,04
		kontrolní skupina	30		NA	40,0	
<b>Suzuki</b>	1999	CUSA	27	NA	NA	3,7	0,02
		kontrolní skupina	31	NA	NA	25,8	
<b>Bassi</b>	1999	manuální sutura	15	0,0	NA	33,3	NA
		manuální sutura + fibrinové lepidlo	11	0,0	NA	27,3	
		manuální sutura + polypropylenová síťka	15	0,0	NA	13,3	
		pankreatiko-jejuno anastomóza	14	0,0	NA	7,1	
		staplerová sutura	14	0,0	NA	14,3	
<b>Suc</b>	2003	fibrinové lepidlo	22	0,0	27,2	18,2	NS
		kontrolní skupina	19	5,3	26,3	15,8	
<b>Olah</b>	2009	stapler + seromusculární záplata	35	0,0	11,4	8,6	0,428
		stapler	35	2,8	31,4	20,0	
<b>Diener</b>	2011	stapler	150	<1	49,2	35,6	0,84
		manuální sutura	146	1,0	40,0	36,6	
<b>Frozanpor</b>	2012	kontrolní skupina	27	0,0	100,0	37,0	0,122
		stent do pankreatického vývodu	26	0,0	100,0	50,0	
<b>Hamilton</b>	2012	stapler	46	0,0	60,9	56,5	0,001
		stapler + zesílení síťkou	54	0,0	40,7	38,9	
<b>Montorsi</b>	2012	Tachosil	145	0,0	24,8	62,1	0,267
		kontrolní skupina	130	0,0	23,8	68,5	
<b>Carter</b>	2013	záplata z ligamentum falciforme + lepidlo	50	0,0	NA	20,0	1
		stapler	51	0,0	NA	20,0	

**Suzuki** et al. v první randomizované studii porovnávali použití fibrinového lepidla s kontrolní skupinou bez lepidla [121]. Do této malé studie bylo zařazeno pouze 56 pacientů. U 26 pacientů bylo na linii sutury proximálního pahýlu aplikováno fibrinové lepidlo, u kontrolní skupiny byla použita stejná chirurgická technika bez fibrinového lepidla. Pankreatická píštěl byla ve skupině s fibrinovým lepidlem méně častá. Nicméně validita výsledků je diskutabilní z několika důvodů: 1/ malý počet pacientů zařazených do studie, 2/ nevhodný výběr pacientů – u 75 % pacientů byla provedena operace primárně pro nádor žaludku a resekce pankreatu byla připojena pro prorůstání nádoru, 3/ ve studii nejsou uvedeny výsledky pooperačních komplikací.

Druhá studie byla publikována stejnými autory [122]. Tentokrát byla testována technika přerušení pankreatu ultrazvukovým skalpelem ve skupině 58 pacientů. V testované skupině byl pankreas přerušen pomocí ultrazvukového skalpelu, jednotlivé pankreatické vývody byly identifikovány a ligovány. V kontrolní skupině byl pankreas přerušen standardním způsobem. Nevýhodou této techniky je nutnost ošetřit jednotlivě všechny přerušované pankreatické vývody. U každého pacienta bylo takto ošetřeno přibližně 20 – 30 tubulárních struktur včetně drobných cév. Z toho vyplýval také delší čas přerušení pankreatu (23 minut versus 9 minut v kontrolní skupině,  $p = 0,039$ ). I výsledky této studie jsou diskutabilní vzhledem k použité metodice: malý počet pacientů, 86 % z nich bylo operováno primárně pro nádor žaludku, nejsou data týkající se pooperačních komplikací. Navíc autoři nevysvětlili, proč v kontrolní skupině nepoužili fibrinové lepidlo, které mělo v předchozí studii lepší výsledky než prosté ošetření pahýlu pankreatu suturou.

Další studie byla publikována autory z Verony v Itálii [123]. Do této pilotní studie bylo zařazeno 69 pacientů randomizovaných do 5 skupin: prostá sutura, sutura + aplikace fibrinového lepidla, sutura + aplikace polypropylenové sítě, pankreatiko-jejuno anastomóza, přerušení pankreatu staplerem. Četnost pankreatické píštěle se pohybovala v rozmezí 7,1 % až 33,3 %. Rozdíly výsledků nebyly statisticky signifikantní, což bylo způsobeno malým počtem pacientů zařazených do jednotlivých skupin. Autoři v této práci ukázali přehled technik, které mohou být použity při ošetření pahýlu pankreatu po levostranné resekcii. Jedná se však pouze o pilotní studii s malými počty pacientů v jednotlivých skupinách.

Následující studie byla multicentrická. Bylo do ní zařazeno celkem 182 pacientů z 15 center, z toho u 41 pacientů byla provedena levostranná resekce [124]. V této studii bylo použito velké množství chirurgických technik: prostá sutura, pankreato-jejuno anastomóza a omentoplastika. Pacienti byli randomizováni do dvou skupin. V testované skupině byl

proveden uzávěr pankreatického vývodu pomocí fibrinového lepidla, v kontrolní skupině fibrinové lepidlo použito nebylo. Ani v této studii nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl četnosti pooperační pankreatické píštěle, což bylo opět dáno malým počtem pacientů v souboru. Navíc široké spektrum chirurgických technik a multicentrické provedení studie s tak malým počtem pacientů snižuje význam výsledků.

**Óláh** a kol. publikovali studii, ve které porovnávali zajímavou techniku ošetření pahýlu pankreatu [125]. K pahýlu pankreatu byla fixována stěna kličky jejunu navíc ke staplerové sutuře. A tento způsob byl porovnáván s prostou staplerovou suturou. Celková pooperační morbidita související s pankreatem (pooperační pankreatická píštěl, nitrobrášní peripankreatické kolekce) byla nižší ve skupině s novou testovanou technikou. Nicméně četnost klinicky závažné POPF (stupeň B/C) byla stejná v obou skupinách. V závěru autoři uvedli, že fixace kličky jejunu ke staplerové linii snižuje četnost celkových pooperačních komplikací, ale neovlivní klinicky relevantní výsledky.

Rozsáhlá multicentrická studie porovnávající manuální přešíání pahýlu pankreatu a ošetření pahýlu staplerem byla publikována v roce 2011 [113]. Tato studie byla velmi dobře a pečlivě vedena. Celkem bylo zapojeno 21 center, 450 pacientů bylo randomizováno a 296 analyzováno. Primárním cílem studie bylo porovnat POPF a pooperační letalitu do 7. pooperačního dne. Autoři sami ve studii uvedli, že doba hodnocení 7 dnů je poměrně krátká. Při hodnocení se ukázalo, že obě metody jsou rovnocenné ve smyslu četnosti POPF, pooperační letality a morbidit, stejně jako doby hospitalizace. Operační čas při použití obou metod byl srovnatelný, použití stapleru tedy nepřinese úsporu času.

**Frozanpor** a kol. studovali vliv použití profylaktického stentu do pankreatického vývodu [126]. Testovaná metoda spočívala v zavedení pankreatického stentu při ERCP, které bylo prováděno peroperačně a tato skupina byla porovnávána s kontrolní skupinou bez stentu. Ačkoliv bylo do studie zahrnuto pouze 53 pacientů, nebyla zjištěna ani mírná tendence ke snížení četnosti pooperačních komplikací u testované skupiny. Dokonce dle autorů může být dokonce profylaktické zavedení stentu pro pacienta škodlivé.

**Hamilton** a kol. v další randomizované studii ukázali, že zesílení staplerové linie pomocí sítky snižuje četnost klinicky závažné pankreatické píštěle (stupeň B/C) a také celkovou četnost píštěle [127]. Bohužel v této jinak dobře vedené studii autoři nepoužili standardní definici pankreatické píštěle podle ISGPF.

V další multicentrické studii autoři testovali použití biologické adhezivní substance (Tachosil) na pahýl pankreatu po jeho standardním ošetření manuální suturou nebo staplerem [128]. Jednalo se o poměrně heterogenní skupiny, autoři do studie zahrnuli laparoskopické i otevřené výkony. K ošetření pahýlu pankreatu byl použit stapler i manuální sutura a dále autoři nerozlišovali případy se zachováním sleziny nebo bez ní. V testované skupině nedošlo ke snížení četnosti pooperačních komplikací nebo pankreatické píštěle. Pouze při analýze amyláz v tekutině z drénů 1. pooperační den byla koncentrace amyláz nižší ve skupině s Tachosilem. Podle autorů to ukazuje, že Tachosil může mít dobrý efekt v zakrytí pahýlu pankreatu v bezprostředním pooperačním období.

Další studie byla provedena ve dvou centrech, autoři testovali metodu aplikace ligamentum falciforme hepatis a fibrinového lepidla na pahýl pankreatu [129]. Četnost pooperačních komplikací byla stejná v obou skupinách, proto byla studie předčasně ukončena (52,5 % plánovaných pacientů).

Tento přehled deseti dosud publikovaných randomizovaných studií zahrnuje různé chirurgické techniky od těch nejčastěji používaných (prostá manuální sutura, stapler) až po méně časté (ultrazvuková transekcce pankreatu, reinforcement pomocí seromuscularis jejuna, polypropylénová síťka). Fibrinové lepidlo bylo použito několika způsoby: prostá aplikace lepidla na suturu, uzávěr hlavního pankreatického vývodu fibrinovým lepidlem a fixace ligamentum falciforme pomocí fibrinového lepidla. Kvůli heterogenitě uvedených technik a různým použitým definicím pooperační morbidit a pankreatické píštěle není možné jednotlivé techniky mezi sebou porovnat. Je obtížné z těchto studií udělat závěr, která technika ošetření pahýlu pankreatu po levostranné resekci je optimální. Dosud nebyla ustanovena jediná technika, která by byla všeobecně akceptována jako metoda volby [112].

V současné době probíhají další randomizované studie, které mají za cíl najít novou metodu, která by snížila četnost pooperační pankreatické píštěle. Jedna ze studií porovnává přerušení pankreatu pomocí nástroje pracujícího na principu radiofrekvenční ablace (Tissuelink) a stapleru. Další multicentrická studie z Japonska porovnává pankreatiko-jejuno anastomózu s prostým ošetřením pankreatu pomocí stapleru. Další studie z Koreje porovnává Tachocomb a PGA. Tachocomb je hemostatický přípravek, který se skládá z kolagenu pokrytého lidským fibrinogenem, bovinním trombinem a aprotininem. PGA (polyglykolid) je biodegradabilní termoplastický polymer a polyester. V této studii budou obě experimentální ramena porovnávána s kontrolní skupinou.

### **3.3. Totální pankreatektomie**

Totální pankreatektomie (TP) se provádí v rámci léčby různých maligních i benigních onemocnění pankreatu, které postihují pankreas ve větším rozsahu, a kdy není možné provést pouze parciální resekci pankreatu. V minulosti byla indikace TP limitována vzhledem k obavám z kompletní endokrinní i exokrinní insuficience u většiny pacientů. Díky pokrokům v operační technice, pooperační péči a novým formám dlouhodobě působícího inzulínu se TP provádí v současné době častěji.

První případ TP se datuje z roku 1884 a byl publikován Billrothem. Tento údaj však nemusí být zcela validní, protože se jednalo o období před objevem inzulínu. Spíše se jednalo o rozšířenou levostrannou resekci pankreatu. V moderní historii provedl totální pankreatektomii poprvé Rockey v roce 1943 [130], nicméně pacient zemřel v pooperačním období na komplikace způsobené únikem žluči (biliárním leakem). V dalším období byly publikovány případy dlouhodobých komplikací po totální pankreatektomii a proto nebyl tento operační výkon příliš často doporučován [131].

#### **3.3.1. Indikace k provedení**

##### **1/ Algická forma chronické pankreatitidy**

Warren poprvé provedl TP u pacienta s chronickou pankreatitidou pro nesnesitelné bolesti v roce 1966 [132]. Jeho hypotéza byla, že pokud bolesti při chronické pankreatitidě vycházejí ze stenózy pankreatického vývodu a městnání pankreatické šťávy a dále při fibrózní reakci peri-pankreatických tkání, pak by totální pankreatektomie měla bolesti odstranit. Prvotní výsledky nepotvrdily tuto teorii, pouze 30 – 60 % pacientů mělo po operaci ústup bolestí a naprostá většina měla komplikace způsobené sekundárním diabetem. Až pokroky v autologní transplantaci Langerhansových ostrůvků obnovily zájem o TP [133]. V současné době je TP s autotransplantací Langerhansových ostrůvků indikována u vybraných pacientů s nesnesitelnými bolestmi, které nejsou řešitelné jiným způsobem [134].

##### **2/ Náhodně vzniklý (sporadický) adenokarcinom**

V minulosti byla TP u karcinomu propagována z těchto důvodů: 1/ odpadá možnost rozvoje pankreatické píštěle, 2/ nutný radikální výkon u multicentrických nádorů pankreatu, 3/ snaha o dosažení radikálního výkonu a zvýšení počtu odstraněných lymfatických uzlin.

Ačkoliv pankreatická píštěl stále zůstává významným problémem v pankreatické chirurgii, její léčba je ve většině případů konzervativní a při správné léčbě je klinický dopad na pacienta méně závažný.

Dřívější publikace udávaly, že až 34 % pacientů s karcinomem pankreatu má multicentrickou lokalizaci tumoru [135]. Současné práce využívající diagnostiku pomocí imunohistochemie a PCR ukazují, že multicentrické tumory jsou méně časté - vyskytují se v 0 – 6 % případů. Dřívější vysoká četnost multicentrických nádorů byla zřejmě způsobena špatným výběrem pacientů, nesprávným zhodnocením stavu pacienta a rozsahu nádoru chirurgem a špatné diagnostice kontinuálně pokračujících rozsáhlých nádorů [131].

Dalším důvodem k provedení TP byla snaha o radikálnější výkon a rozsáhlejší lymfadenektomii. Nicméně několik retrospektivních studií neukázalo jejich větší přínos v přežití [136]. Naopak pacienti s totální pankreatektomií měli vyšší pooperační letalitu (8 % vs. 1,5 %,  $p=0.0007$ ) a pooperační morbiditu (69,0 % vs. 38,6 %,  $p < 0.0001$ ) [137]. Je to dáno především tím, že TP je rozsáhlejší výkon než DPE a ačkoliv u TP nehrozí pooperační pankreatická píštěl, další pooperační komplikace mohou být ještě závažnější [137].

Jedinou indikací k TP u adenokarcinomu je situace, kdy je z rychlé biopsie resekcí okraj pankreatu mikroskopicky pozitivní na maligní buňky. V některých případech je možné ještě resekcí linii posunout a dosáhnout tak radikálního výkonu, většinou je však nutné provedení TP [137].

### 3/ Familiární karcinom pankreatu

V rodinách s familiárním karcinomem pankreatu mají pacienti s třemi a více postiženými příbuznými až 57 násobně zvýšené riziko vzniku karcinomu pankreatu. Náchylnost ke karcinomu pankreatu se dědí autozomálně dominantně [138]. U těchto jedinců se doporučuje screeningové vyšetření pomocí endosonografie. Načasování zahájení sledování je diskutabilní, doporučuje se 5 – 10 let před dosažením věku, kdy u nejmladšího postiženého příbuzného byl diagnostikován karcinom pankreatu, nejpozději ve věku 40 – 50 let, nebo při objevení se prvních obtíží (např. vznik diabetu, náhlá ztráta hmotnosti) [139].

Je jednoznačné, že sledování pacientů a provedení totální pankreatektomie jsou jedinými možnými postupy, které mohou odvrátit vznik invazivního adenokarcinomu pankreatu a tak zlepšit prognózu pacientů.

#### 4/ Neuroendokrinní tumor

Neuroendokrinní tumory pankreatu mají zvyšující se incidenci. Hormonálně neaktivní nádory mají nejasný maligní potenciál. Bylo prokázáno, že chirurgická léčba zajistí lepší přežití pacientů [140]. U malých nádorů do 2 cm je možné provést prostou enukleaci. U nádorů větších než 2 cm nebo pokud jejich lokalizace není vhodná k enukleaci, se provádí klasická resekce. TP je indikována u multifokálních neuroendokrinních tumorů [140].

MEN-1 syndrom je dědičné onemocnění, které zahrnuje více endokrinních a non-endokrinních nádorů, mezi nejčastěji zastoupené patří pankreatické neuroendokrinní tumory. Neuroendokrinní tumory vzniklé v rámci MEN-1 syndromu se liší od sporadicky vzniklých neuroendokrinních tumorů v těchto ohledech: 1/ časnější vznik nádoru, 2/ agresivnější chování, 3/ častější multifokální lokalizace nádoru, 4/ variabilní exprese hormonů [141]. U těchto pacientů se doporučuje přísná dispenzarizace – nejčastěji pomocí EUS [131]. U některých pacientů je doporučena totální pankreatektomie jako definitivní metoda léčby [141].

#### 5/ IPMN (Intraduktální papilární mucinózní neoplázie)

Intraduktální papilární mucinózní neoplázie byla poprvé popsána v roce 1982. Nejprve byla považována za indolentní onemocnění pankreatu, nyní se považuje za prekancerózu. V době stanovení diagnózy má 30 – 72 % pacientů již invazivní formu onemocnění [142]. Rozlišuje se forma postihující hlavní pankreatický vývod (main-duct type) a forma postihující vedlejší pankreatické vývody (branch-duct type). Během resekčního výkonu lokalizovaného IPMN musí být resekční linie odeslána na peroperační biopsii. Pokud do resekční linie dosahuje dysplastická nebo dokonce invazivní forma IPMN, musí být resekce rozšířena. V některých případech až na totální pankreatektomii [143]. V některých případech difúzní formy IPMN je indikována totální pankreatektomie, aby se minimalizovalo riziko rozvoje invazivní formy IPMN [142, 144].

### 3.3.2. Operační technika

Operační technika totální pankreatektomie se liší u pacientů, u kterých byla v minulosti provedena předchozí resekce pankreatu, v tom případě se jedná o dokončení pankreatektomie. U pacientů, kteří v minulosti resekci pankreatu nepodstoupili, začíná operační výkon natnutím

gastrokolického ligamenta a přístupem do omentální burzy, dále se mobilizuje hepatální i lienální flexura tračnicku. Následuje Kocherův manévr k uvolnění duodena a hlavy pankreatu z retroperitonea. Na dolní hraně pankreatu se vypreparuje horní mezenterická žíla, pankreas se nad ní podejde a zavěsí. Preparace dále pokračuje v ligamentum hepatoduodenale, kde se vypreparují a. hepatica, vena portae a ductus hepaticus. Dále je vypreparována a přerušena a. gastroduodenalis. Následuje preparace a přerušeni a. a v. lienales, přerušeni spleno-renálního ligamenta a levá část pankreatu se slezinou je mobilizována mediálně. Dále se uvolní a přeruší duodenum asi 2 cm za pylorem. Žlučové cesty se přeruší nad odstupem ductus cysticus. Následuje mobilizace a skeletizace duodeno-jejunálního přechodu. Jejunum je přerušeno asi 15 cm za tímto přechodem a protaženo za mezenterickými cévami. Resekce je dokončena uvolněním hlavy pankreatu od portální žíly, horní mezenterické žíly a tepny. Po resekční fázi následuje rekonstrukce, která zahrnuje dvě anastomózy: hepatiko-jejuno anastomózu a duodeno-jejuno anastomózu. Obě jsou šity způsobem *end-to-side* [131].

### 3.3.3. Metabolické konsekvence totální pankreatektomie

#### Endokrinní insuficience

*Diabetes mellitus* po provedené totální pankreatektomii je charakterizován kompletní insuficiencí inzulínu, to je potvrzené absencí C-peptidu u pacientů, dále absencí glukagonu. Dávky inzulínu u těchto pacientů jsou typicky nižší než u pacientů s DM I. typu. To je způsobeno poruchou glukoneogeneze při absenci glukagonu a přetrvávající dobrou senzitivitou tkání k inzulínu. V Tabulce 7 je uvedeno porovnání diabetu I. typu a stavu po totální pankreatektomii.

Tabulka 7: Charakteristika diabetu po totální pankreatektomii

důsledek	DM typu I.	stp. totální pankreatektomii
<b>nestabilita glykemií</b>	xx	xxx
<b>potřeba inzulínu</b>	xxx	x
<b>četnost hypoglykemií</b>	xx	xxx
<b>ketoacidóza</b>	xxx	x
<b>cévní komplikace</b>	xxx	x



Dále to znamená, že terapeutické rozmezí inzulinoterapie je mnohem užší a proto mají pacienti častější postprandiální hypoglykémie po podání inzulínu [131]. Pacienti s chronickou hypoglykemií mají up-regulované endoteliální transporty glukózy v mozku, které jsou zodpovědné za autonomní reakci na hypoglykémii. Proto tito pacienti nejsou schopni dobře vnímat stavy hypoglykémie. Terapie DM se u nich zjednodušila po zavedení dlouhodobě působícího přípravku obsahujícího glargin. Inzulín glargin je rekombinantně připravený inzulínový analog. Záměna asparaginu za glycin a přidání dvou molekul argininu do molekulární struktury vedlo k vytvoření stabilní molekuly. Tím bylo dosaženo dlouhodobého systémového vstřebávání bez výrazných výkyvů po dobu 24 hodin, a proto se může tento preparát dávkovat jednou nebo dvakrát denně.

### **Exokrinní insuficience**

Také exokrinní insuficience komplikuje pooperační průběh pacientů po totální pankreatektomii. I přes abundantní substituci pankreatických enzymů mohou pacienti mít steatoreu, která způsobuje malabsorpci glukózy a další komplikace léčby diabetu. Po totální pankreatektomii je nutná vysoce-kalorická dieta (až 5000 kcal denně) se zvýšenou dávkou komplexních cukrů, dále suplementace vitamínů a kalcia tak, aby se předešlo ztrátě hmotnosti, atakám postprandiální hypoglykémie a osteoporóze.

### **Další důsledky a kvalita života**

Dalším metabolickým důsledkem totální pankreatektomie je vznik steatohepatitidy s progresivním jaterním selháním. Předpokládá se, že absence glukagonu způsobí zvýšené ukládání tuků v jaterní tkáni [131].

O kvalitě života po totální pankreatektomii není v literatuře mnoho údajů. Největší soubor publikovala skupina z Mayo Clinic. Z 99 pacientů s provedenou totální pankreatektomií byl 34 pacientům rozdán dotazník kvality života (SF-36). Z výsledků studie vyplynulo, že pacienti mají nižší kvalitu života po totální pankreatektomii než před operací. Nicméně jejich kvalita života je stejná jako v kontrolní skupině diabetiků II. typu. Autoři uvedli, že totální

pankreatektomie je vhodný typ operace v indikovaných případech u vybrané skupiny pacientů [43].

### **3.4. Rozšířená pankreatektomie**

Parciální (cefalická) duodenopankreatektomie je standardní operační výkon indikovaný při karcinomu hlavy pankreatu. Nicméně i při radikálně provedené operaci (R0) je přežití pacientů více než tristní [145]. Z tohoto důvodu se někteří chirurgové pokoušeli zlepšit prognózu pacientů provedením tzv. rozšířené pankreatektomie. Tuto myšlenku začal prosazovat Fortner v 70. letech prováděním tzv. regionální pankreatektomie [18]. Tento výkon zahrnoval totální pankreatektomii se splenektomií, subtotální gastrektomií, resekci části VMS a portální žíly přilehlé k pankreatu, dále resekci *mesocolon* včetně *a. colica media* a také rozšířenou lymfadenektomii retroperitonea od bránice k odstupu AMI [18]. V některých případech resekoval i tr. coeliacus s a. hepatica nebo AMS. U těchto rozsáhlých resekčních výkonů byla velmi vysoká pooperační morbidita (až 82 %) a letalita (8,9 %) při stejných onkologických výsledcích. Proto sám Fortner od těchto rozsáhlých resekcí později ustoupil [146].

V současné době je rozšířená pankreatektomie [147] definována jako: 1/ totální pankreatektomie (zmíněná výše), 2/ rozšířená lymfadenektomie, 3/ resekce portomezenterického žilního systému. Další možností je provedení multiviscerální resekce, tj. pankreatektomie a resekce dalšího orgánu při přímém prorůstání nádoru nebo při nálezu dvou nádorů (duplicita) a současném resekčním výkonu v jedné době.

#### **3.4.1. Rozšířená lymfadenektomie**

Standardní lymfadenektomie zahrnuje odstranění uzlin z okolí hlavy pankreatu a duodena, dále z pravé strany *lig. hepatoduodenale* a vpravo od AMS. Rozšířená lymfadenektomie znamená odstranění uzlin z dalších oblastí. Její rozsah se může lišit v jednotlivých studiích. Ale obecně zahrnuje odstranění uzlin kolem a. hepatica, tr. coeliacus, proximální části a. lienalis, dále vlevo od AMS, v retroperitoneu, kolem aorty a dolní duté žíly od bránice až k odstupu AMI a laterálně z obou ledvinných hilů [148]. Důvod k provádění rozšířené

lymfadenektomie je snaha o lepší onkologickou radikalitu při častém metastazování karcinomu pankreatu do uzlin a perineurálním šíření.

První randomizovaná studie porovnávající standardní a rozšířenou lymfadenektomii byla provedena v Itálii. Jednalo se o multicentrickou studii, která zahrnovala 81 pacientů [149]. Až při zpětné analýze výsledků (která nebyla plánována před zahájením studie) autoři zjistili lepší přežití pacientů s pozitivními uzlinami po rozšířené lymfadenektomii. Přežití pacientů s negativními uzlinami bylo stejné v obou skupinách pacientů. Nicméně studie byla kritizována pro malý počet pacientů, krátkodobé celkové přežití (22% po 2 letech), nepodávání adjuvantní terapie, malý rozdíl v počtu odstraněných uzlin mezi skupinami a zejména pro statistickou metodiku analýzy výsledků.

Další randomizovaná studie pochází z nemocnice John Hopkins, Baltimore, USA. Probíhala v letech 1996 – 2001 [28, 38]. Celkem bylo randomizováno 299 pacientů. V analýze po skončení studie a v další analýze 5letého přežití autoři nezjistili rozdíl mezi přežitím pacientů v obou skupinách. V závěru autoři uvedli, že standardní parciální duodenopankreatektomie bez rozšířené lymfadenektomie je metodou volby [38].

Ani v poslední randomizované studii z Mayo Clinic zahrnující 79 pacientů nebyl zjištěn rozdíl v přežití pacientů mezi skupinami [150]. Dostupné údaje byly shrnuty ve dvou metaanalýzách a obě měly podobné výsledky [56, 151]. Rozšířená lymfadenektomie nezlepšuje přežití pacientů s karcinomem pankreatu. Nevýhodou tohoto výkonu je naopak vyšší pooperační morbidita a dále funkční obtíže zažívacího traktu (především přetrvávající průjmy) a proto není v současné době rozšířená lymfadenektomie doporučena.

### **3.4.2. Resekce žilního systému**

Resekce porto-mezenterického žilního systému byla zmíněná výše. Infiltrace portální žíly nebo horní mezenterické žíly (VMS) není u karcinomu hlavy pankreatu vzácná. První zmínka resekce pankreatu s resekci VMS pochází z roku 1951 [152].

Je několik klasifikací hodnotících rozsah invaze do žilních struktur. Klasifikace dle Loyera hodnotící konvexitu obrysu tumoru ve vztahu k žíle je uvedena v Tabulce 8 [153]. Dále je možné posuzovat podélný rozsah infiltrace žíly tumorem (0 mm, do 5 mm, nad 5 mm) a cirkumferenci její infiltrace (0°, 0 – 90°, 90 – 180°, nad 180°) [154]. Důležité je také hodnotit,

zda infiltrace tumorem dosahuje až do větvení VMS. V takovémto případě je žilní rekonstrukce většinou nemožná.

Tabulka 8: Klasifikace infiltrace horní mezenterické žíly tumorem

<b>stupeň A</b>	tukový proužek mezi tumorem a žílou
<b>stupeň B</b>	normální pankreatická tkáň mezi tumorem a žílou
<b>stupeň C</b>	tumor v kontaktu se žílou konvexním obrysem
<b>stupeň D</b>	tumor v kontaktu se žílou konkávním obrysem
<b>stupeň E</b>	tumor infiltruje žílu v celé cirkumferenci
<b>stupeň F</b>	tumor zcela uzavírá žílu

Pokud tumor infiltruje stěnu žíly do 1/3 cirkumference, je možné provést resekci stěny žíly a přímou suturu. Pokud tumor infiltruje více než 1/3 cirkumference, je možné provést rekonstrukci pomocí žilní záplaty, tak aby nebyla žíla příliš zúžená. K rekonstrukci se používají *v. jugularis interna*, *v. saphena magna* nebo *v. mesenterica inferior*. Při infiltraci více než poloviny cirkumference se provádí resekce úseku celé žíly. Rekonstrukce je možná ve většině případů pomocí přímé anastomózy end-to-end. Pokud není možné provést anastomózu bez napětí, použije se k rekonstrukci žilní interponát. V případě nutnosti rozsáhlé resekce žilního systému, který by byl následně nerekonstruovatelný, je resekce kontraindikována.

Postupně bylo publikováno značné množství studií s výsledky resekce žilního komplexu. Jedna z nejrozsáhlejších z roku 2008 zahrnula 136 pacientů [44]. Při porovnání skupin bez resekce s resekci žilního komplexu nebyl rozdíl v morbiditě (39,7 % vs. 40,3 %), letalitě (4,0 % vs. 3,7 %), ani v přežití (medián 15 měsíců vs. 16 měsíců,  $p = 0,86$ , dvouleté přežití 36 % vs. 34 %,  $p = 0,9$ ). Zajímavostí je, že ze 100 pacientů s potvrzeným karcinomem pankreatu po resekci žilního komplexu se infiltrace žíly potvrdila pouze u 77 z nich. U dalších 23 pacientů se jednalo pouze o peritumorózní zánětlivou reakci, která napodobovala nádorovou infiltraci [44]. V současné době se infiltrace žilního komplexu nepovažuje za kontraindikaci resekce. Resekci a rekonstrukci žil při resekci pankreatu je možné provádět k dosažení radikality (R0 resekce) s podobnou pooperační morbiditou a letalitou.

### 3.4.3. Resekce tepen

Na rozdíl od žilní resekce je resekce pankreatu spojená s resekci tepny málo častá a stále se jedná o kontroverzní téma. Nejčastěji se resekuje AMS, AHC nebo truncus coeliacus.

Infiltrace tepen je považována za známku lokálně-pokročilého nádoru, proto tito pacienti většinou podstupují neoadjuvantní terapii [155]. Při pokročilém karcinomu hlavy pankreatu může být provedena resekce tumoru s resekcí AHC nebo AMS, většinou také se žilní resekcí [44]. Při pokročilém tumoru těla pankreatu infiltrujícím truncus coeliacus může být provedena modifikovaná Applebyho operace, tj. levostranná resekce pankreatu se splenektomií a resekcí truncus coeliacus [156]. AHC je reimplantována, v některých případech je však kolaterální zásobení přes AGD dostačující a reimplantace nemusí být provedena. Tomu se může napomoci předoperační vazografickou embolizací AHC [157].

Nicméně infiltrace tepen je stále považována za známku lokálně pokročilého nádoru. Přežití pacientů po resekcí pankreatu s resekcí tepny je ve většině studií významně nižší než po resekcí pankreatu samotné i při R0 resekcí [158]. Navíc resekce pankreatu s resekcí tepny je spojena s vysokou pooperační morbiditou (až 100%) i letalitou a to i ve specializovaných centrech. Z těchto důvodů není resekce tepny v současné době považována za standardní postup [158].

#### **3.4.4. Multiviscerální resekce**

Standardní resekce hlavy pankreatu je prováděna spolu s resekcí duodena, distální části žlučových cest, žlučníku, proximálního jejunu a případně antra žaludku. Resekce těla a kaudy pankreatu může být doplněna splenektomií. Resekce dalších přilehlých orgánů je považována za multiviscerální resekci, tj. výkon doplněný resekcí části žaludku nebo i totální gastrektomií, nefrektomií, adrenalektomií, resekcí tračnicku, části tenkého střeva nebo jater [159]. Cílem multiviscerální resekce je dosáhnout R0 resekci při infiltraci okolních orgánů karcinomem pankreatu [160] nebo provedení resekce pankreatu a jiného orgánu při dvou samostatných nádorech [161]. Ve většině studií měla multiviscerální resekce vyšší pooperační morbiditu než provedení standardní resekce [55, 159, 160], pouze v jedné studii byly výsledky porovnatelné [161]. Dále je zřejmé, že ve většině studií je multiviscerální resekce spojena s delším operačním časem, vyšší krevní ztrátou, větším počtem podaných transfuzních jednotek, delším pobytem na JIP i s delší celkovou hospitalizací [159, 160]. V současné době je multiviscerální resekce doporučena k dosažení R0 resekce, ovšem pouze u vybrané skupiny pacientů operovaných ve specializovaných centrech [162].

### **3.5. Centrální resekce**

Centrální resekce pankreatu je také známá jako střední resekce, segmentární resekce a znamená odstranění krčku a proximální části těla pankreatu se zachováním hlavy a kaudy, alternativou by byla rozšířená levostranná resekce nebo rozšířená duodenopankreatektomie [163]. Je možné ji provést, pokud je ložisko vlevo od a. gastroduodenalis a zbývá dostatečně dlouhý pahýl levé části pankreatu [164]. První elektivní centrální resekce pro tumor byla provedena v roce 1984. Od té doby byla publikována celá řada souborů pacientů se zaměřením na krátkodobé i dlouhodobé výsledky [115, 163-167]. Do roku 2010 byly publikovány výsledky u přibližně 1000 pacientů s provedenou centrální resekcí [166]. Tento výkon je indikován u malých benigních nebo hraničně maligních nádorů, u kterých nemusí být provedena řádná lymfadenektomie, tj. u endokrinních tumorů, mucinózních cystadenomů, IPMN, SPT, serózních cystických tumorů, atd. [163]. V současné době narůstá počet těchto případů, což je dáno zejména častějším používáním zobrazovacích vyšetření a častějším náhodným nálezem asymptomatických benigních nádorů pankreatu. Důvodem provedení centrální pankreatektomie je snaha o zachování endokrinní a exokrinní funkce pankreatu, gastrointestinálního a biliárního traktu a zejména zachování dobré kvality života po operaci. K tomu přispívá i skutečnost, že centrální resekce je indikována zejména u benigních nádorů, čili lze u pacientů předpokládat dlouhodobé přežití [167].

Hlavním problémem centrální resekce je skutečnost, že po resekcí zůstávají dvě řezné plochy pankreatu a to znamená vyšší riziko rozvoje pooperační pankreatické píštěle, které dosahuje až 100 % [116, 167]. Proximální řezná plocha se ošetřuje stejně jako při LR, tj. slepým uzávěrem. Je možné použít různé metody jako při LR [112]. Distální řezná plocha se ošetří stejně jako při parciální duodenopankreatektomii, tj. provedením anastomózy. Stejně jako při duodenopankreatektomii je možné provést pankreatiko-jejuno nebo pankreatiko-gastro anastomózu. Pokud vznikne POPF, tak ve většině případů není jasné, zda pochází z proximálního nebo distálního pahýlu. Píštěle vzniklé z proximálního pahýlu jsou však častěji méně klinicky závažné než píštěle vzniklé z anastomózy stejně jako u standardních resekcí pankreatu [115].

Při porovnání s rozšířenou levostrannou resekcí má centrální resekce vyšší incidenci POPF, vyšší pooperační morbiditu, ale nižší incidenci sekundárního diabetu po operaci. V současné době je možné centrální resekce indikovat u selektované skupiny pacientů po zvážení všech výhod a rizik této operace [115, 163-167].

### **3.6. Enukleace**

Některé benigní nádory pankreatu, zejména neuroendokrinní nádory a některé cystické nádory nevyžadují rozsáhlou standardní resekci pankreatu, v některých případech je dostačujícím výkonem enukleace [168]. Důvodem provedení enukleace je podobně jako při centrální pankreatektomii snaha o zachování endokrinní a exokrinní funkce pankreatu [169]. Tato snaha je zejména patrná u mladších pacientů s benigními nádory, u kterých se předpokládá delší přežití [170]. Těchto nálezů v poslední době přibývá, protože se častěji provádějí zobrazovací vyšetření z různých jiných indikací [170]. Při indikaci a provedení enukleace je vhodné se řídit těmito pravidly:

1/ Tumor by měl mít velikost maximálně 3 cm. Při enukleaci většího tumoru je vyšší riziko pooperačních komplikací

2/ Vzdálenost tumoru od hlavního pankreatického vývodu by měla být nejméně 3 mm, aby se snížilo riziko POPF. Velikost, lokalizaci tumoru a jeho vzdálenost od hlavního pankreatického vývodu je možné posoudit při endosonografii (EUS) a CT [171, 172].

3/ Při maligním vzhledu tumoru nebo infiltraci okolních tkání by enukleace neměla být provedena. V tomto případě by se měla provést standardní resekce. Definitivní rozhodnutí k provedení enukleace by mělo být provedeno až peroperačně podle operačního nálezu [169].

Nejčastější indikací k enukleaci jsou tyto tumory: neuroendokrinní (nefunkční, inzulinomy), mucinózní cystadenomy, branch-duct IPMN a serózní cystické adenomy [170, 173]. Ostatní typy tumorů jsou k enukleaci méně vhodné až nevhodné. Při srovnání se standardní resekci lze dosáhnout při enukleaci zpravidla kratší operační čas, menší krevní ztrátu, rychlejší rekonvalescenci a zejména lepší zachování exokrinní i endokrinní funkce pankreatu [173]. Nevýhodou je vyšší výskyt pooperační pankreatické píštěle [168, 171]. Její incidence po enukleaci se udává v rozmezí 20 až 100 % [116, 168].

## 4. Vlastní soubor I

### 4.1. Úvod

Náklady na zdravotní péči v současné době prudce stoupají a to včetně chirurgických oborů. Jedním z důvodů jsou nové chirurgické pomůcky a nástroje. Nicméně hlavní příčinou zvýšených nákladů na zdravotní péči v chirurgických oborech je léčba komplikací chirurgických zákroků [174]. Pacienti, u kterých se vyvine pooperační komplikace, spotřebují výrazně větší část prostředků [175]. Navíc pooperační morbidita nejen že zvyšuje přímé náklady na péči, ale může také vést k delší pracovní neschopnosti nebo dokonce k trvalé invaliditě. Plátcí zdravotní péče by měli vědět, jak pooperační komplikace ovlivňují celkové náklady na zdravotní péči v chirurgických oborech.

Několik studií již ukázalo, že POPF je nejzávažnější komplikací po resekci pankreatu, zvyšuje náklady na léčbu a má další závažné klinické konsekvence [114, 176, 177]. Nicméně POPF není jedinou komplikací. Časté jsou i další komplikace, např. kardiovaskulární, infekční, respirační, neurologické, atd. Poslední studie ukázaly, že není možné jednotlivé komplikace oddělovat, je nutné je hodnotit celkově [174].

Existuje několik skórovacích systémů pooperačních komplikací [178-181], které umožňují analyzovat náklady na léčbu operací na základě závažnosti pooperačních komplikací. Nejčastěji používanou klasifikací je hodnocení podle Dinda, která rozděluje komplikace do 5 stupňů na základě jejich závažnosti a terapie [182]. Tato klasifikace byla později také validována pro pankreatickou chirurgii [34].

Zajímavou analýzu nákladů velkých chirurgických operací publikoval Vonlanthen v roce 2011 [174]. Tato studie zahrnovala 1200 pacientů, kteří podstoupili elektivní operace jater, pankreatu, kolorekta a dále *Roux-en-Y* gastrický bypass v průběhu 4 let. Autoři v ní hodnotili náklady na léčbu u jednotlivých operací rozdělených podle komplikací v rámci pooperačního průběhu. Tato studie ukázala, že operace pankreatu jsou odlišné od ostatních operací. Náklady na operace pankreatu byly vyšší než u ostatních operací a tyto rozdíly byly ještě výraznější v případě pooperačních komplikací [174]. Na základě výsledků této studie jsme se rozhodli analyzovat finanční důsledky komplikací po operacích pankreatu podrobněji. Hlavním cílem naší práce bylo zjistit vliv pooperačních komplikací na klinické a ekonomické aspekty



v pankreatické chirurgii. Druhým cílem bylo ověřit klasifikaci komplikací ve vztahu k ekonomickým a klinickým důsledkům. Třetím cílem bylo vyhodnotit rizikové faktory zvýšených nákladů při operaci pankreatu.

## **4.2. Metoda**

Z naší prospektivně vedené databáze jsme vybrali záznamy pacientů, kteří podstoupili elektivní resekci pankreatu na našem pracovišti v období od ledna 2007 do června 2013. Celkem bylo v uvedeném období provedeno 161 plánovaných operací pankreatu.

Perioperační a pooperační péče o pacienty byla standardizována. Všem pacientům byla před operací podána profylaktická dávka antibiotika. Během operace bylo zahájeno podávání Sandostatínu, který byl dále podáván po 8 hodinách po 5 dní. Po operaci byl pravidelně měřen výdej sekretu do pojistných drénů a v této tekutině byla měřena koncentrace amyláz každý druhý den od 3. pooperačního dne. Drény byly odstraněny na základě množství sekrece a koncentrace amyláz. V rámci pooperačního sledování bylo u všech pacientů provedeno kontrolní UZ vyšetření. V případě nálezu kolekcí bylo provedeno CT vyšetření a nedrénované symptomatrické kolekce byly drénovány perkutánně pod CT navigací.

Při hodnocení pooperačního průběhu byly použity standardní definice. Pankreatická píštěl byla definována podle ISGPF jako výdej jakéhokoliv měřitelného množství tekutiny pooperačně zavedenými drény (nebo drény perkutánně zavedenými po operaci) po třetím pooperačním dnu, pokud byla koncentrace amyláz v tekutině 3x vyšší než je jejich normální sérová koncentrace [35]. Zobrazovací metody nejsou k diagnóze pankreatické píštěle nutné. Dále se POPF 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 POPF.

POPF stupně A je také označována jako přechodná POPF, nemá žádné klinické důsledky a nevyžaduje jinou než standardní pooperační péči. Jedná se o přechodné zvýšení koncentrace amyláz v drénech. Tato píštěl samovolně odezní nejpozději do 3 týdnů.

POPF 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.

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

Stupeň POPF je možné určit až po dokončení léčby. Použití jednotné definice POPF umožní porovnat výsledky operací pankreatu v jednotlivých centrech specializovaných na pankreatickou chirurgii. Definice POPF podle ISGPF umožňuje také vymežit a zhodnotit jejich klinickou závažnost [35]. Pooperační komplikace celkově byly klasifikovány podle Dinda Claviena (Tab. 9) [182].

Tabulka 9: Klasifikace pooperačních komplikací podle Dinda a Claviena

<b>Stupeň</b>	<b>Definice</b>
I	Jakákoliv odchylka od normálního pooperačního průběhu bez nutnosti farmakologické, chirurgické, endoskopické nebo radiologické intervence
II	Vyžaduje farmakologickou léčbu, včetně např. transfuze
III	Vyžaduje chirurgickou, endoskopickou nebo radiologickou léčbu
III a	Výkon bez celkové anestezie
III b	Výkon v celkové anestezii
IV	Život ohrožující komplikace vyžadující intenzivní péči
IV a	Selhání jednoho orgánu
IV b	Selhání více orgánů
V	Smrt pacienta

Všechna data byla prospektivně zadávána do naší databáze. Předoperační parametry zahrnovaly demografické údaje pacientů: věk, pohlaví, komorbiditu, ASA, BMI. Z peroperačních parametrů jsme hodnotili operační čas a krevní ztrátu. V pooperačním průběhu jsme hodnotili typ a závažnost pooperační komplikace, dobu pobytu pacienta na JIP, celkovou dobu hospitalizace, pooperační reintervence včetně reoperací a 30denní letalitu.

Ekonomické konsekvence byly hodnoceny na základě nákladů na léčbu během hospitalizace a během ambulantního sledování až do úplného vyřešení komplikace a zhojení pacienta.

Náklady na léčbu zahrnovaly náklady na provoz operačního sálu, léky včetně antibiotik, infuzní terapii a nutriční podporu, radiologická vyšetření včetně intervencí, transfúzní přípravky, laboratorní vyšetření, atd. Všechny náklady jsou v českých korunách. Výsledky jsou udávány v mediánu s interkvartilovým rozmezím.

K popisu výsledků souboru jsme použili metody deskriptivní statistiky. Vzhledem k nenormálnímu rozdělení dat jsme použili při prezentaci výsledků medián a interkvartilové rozmezí. Regresní modely nákladů na léčbu vedly k narušení předpokladu normální distribuce dat, proto jsme použili k dalším výpočtům přirozený logaritmus nákladů na léčbu. Podobnou metodu použil také Vonlanthen [174]. K analýze komplikací jsme použili chí kvadrát test a Fisherův přesný test. Neparametrická Kruskal-Wallisova analýza rozptylu byla použita k hodnocení nákladů na léčbu. Další porovnání nákladů pro jednotlivé komplikace bylo provedeno pomocí Dunnova testu s Bonferonniho modifikací. Pomocí vícenásobné lineární regrese jsme určili, které parametry jsou rizikové pro zvýšené náklady na léčbu. Dále jsme pomocí neparametrických testů Mann-Whitneyho a Kolmogorova-Smirnova hodnotili, který typ komplikace zvyšuje náklady na léčbu nejvýrazněji.

### **4.3. Výsledky**

Základní demografické a perioperační údaje souboru pacientů jsou uvedeny v Tabulce 10. Celkem mělo jednu nebo více pooperačních komplikací 86 pacientů a pooperační morbidita byla 53,4 %. Šedesát pacientů mělo pankreatickou píštěl (37,3 %), 23 pacientů mělo POPF stupně A (14,3 %), 29 pacientů mělo POPF stupně B (18,0 %) a 8 pacientů mělo píštěl stupně C (5 %). Celková hospitalizační letalita byla 3,7 % (6 pacientů). Perkutánní drenáž peripankreatických kolekcí pod CT navigací byla provedena u 12 pacientů (7,5 %) a angiografie s embolizací krvácející tepny u tří pacientů (1,9 %). Reoperace byla provedena u 8 pacientů (5 %), z toho pětkrát kvůli POPF stupně C a třikrát pro časné pooperační krvácení. Pacienti s komplikacemi měli delší dobu pobytu na JIP (medián 3 dny bez komplikace a 5 dní s komplikací,  $p < 0,05$ ) a delší celkovou dobu hospitalizace (medián 11 dní bez komplikace a 19,5 dne s komplikací,  $p < 0,05$ ).

Tabulka 10: Charakteristika vlastního souboru pacientů

	bez komplikací n=75	s komplikacemi n=86	p
věk - průměr (SD)	60,8 ± 11,7	64,8 ± 10,1	0,024
Pohlaví (muži / ženy)	30 / 45	44 / 42	0,156
ASA skóre			0,002
I	7 (9,3 %)	3 (3,5 %)	
II	52 (69,3 %)	42 (48,8 %)	
III	16 (21,4 %)	56 (64,5 %)	
IV	0 (0 %)	1 (1,2 %)	
BMI - průměr (SD)	26,7 ± 4,3	26,8 ± 4,3	0,708
BMI < 25	33 (44 %)	38 (44,2 %)	
BMI 26 - 30	29 (38,7 %)	32 (37,2 %)	0,971
BMI > 31	13 (17,3 %)	16 (18,6 %)	
DM před operací	14 (18,7 %)	20 (23,3 %)	0,477
ICHS před operací	8 (10,7 %)	15 (17,4 %)	0,22
<b>Histologické nálezy</b>			<0,001
karcinom pankreatu	35 (46,7 %)	27 (31,4 %)	
cystické tumory	12 (16 %)	14 (16,3 %)	
karcinom Vaterské papily	7 (9,3 %)	15 (17,4 %)	
karcinom distálního choledochu	1 (1,3 %)	6 (7 %)	
endokrinní tumory	10 (13,4 %)	3 (3,5 %)	
chronická pankreatitida	4 (5,3 %)	8 (9,3 %)	
ostatní nálezy	6 (8 %)	13 (15,1 %)	
<b>duodenopankreatektomie</b>	n=42	n=66	
Whipple/Traverso-Longmire	16 / 26	34 / 32	0,173
operační čas (min.)	305 (275 - 338)	305 (270 - 340)	0,744
krevní ztráta (ml)	600 (500 - 1000)	600 (500 - 800)	0,649
doba hospitalizace (dny)	12 (11 - 14)	20,5 (15 - 33)	<0,001
pobyt na JIP (dny)	3,5 (2 - 4)	5,5 (4 - 11)	<0,001
<b>Levostranná resekce</b>	n=33	n=20	
se / bez splenektomie	11 / 22	7 / 13	0,901
operační čas (min.)	185 (145 - 213)	220 (196 - 276)	0,008
krevní ztráta (ml)	500 (325 - 600)	500 (400 - 600)	0,642
doba hospitalizace (dny)	10 (8,5 - 13,5)	16 (11 - 39)	0,002
pobyt na JIP (dny)	2 (1 - 3,5)	4 (2 - 6)	0,022

Medián celkových nákladů na léčbu jednoho pacienta v této studii byl 128.012 Kč (interkvartilové rozmezí 97.740 – 170.944). U pacientů bez komplikace byl medián 102.822 Kč (interkvartilové rozmezí 75.219 – 124.769) a u pacientů s komplikací 165.243 Kč (interkvartilové rozmezí 128.405 – 226.804), tento rozdíl byl statisticky signifikantní ( $p < 0,01$ ). Dále jsme analyzovali vliv závažnosti komplikací. Komplikace stupně 1 znamenala

zvýšení nákladů na léčbu o 15.800 Kč ve srovnání s pacienty bez komplikace. Komplikace stupně 4 znamenala již zvýšení o 741.182 Kč.

Tabulka 11a: Ekonomické důsledky pooperačních komplikací

Celkové náklady na léčbu uvedené v tis. Kč: medián (interkvartilové rozpětí) u jednotlivých komplikací. Jsou uvedeny celkově, dále pak rozděleny u duodenopankreatektomie a levostranné resekce pankreatu.

	celkem	hospitalizace	DPE	LR
0	103 (75 - 125)	11 (9 - 14)	114 (99 - 134)	76 (66 - 103)
I	119 (87 - 149)	14 (12 - 16)	135 (99 - 165)	73 (59 - 119)
II	161 (135 - 216)	20 (15 - 25)	156 (134 - 216)	169 (144 - 220)
III	199 (154 - 294)	27.5 (16 - 56)	186 (159 - 249)	213 (115 - 312)
IV	844 (580 - 1 129)	63.5 (52 - 78)	871 (533 - 1 195)	817
V	910 (666 - 1 537)	46.5 (23 - 78)	910 (666 - 1 537)	-----

Tabulka 11b: Post-hoc analýza pomocí Dunnova testu s Bonferonniho modifikací

Komplikace	0	I	II	III	IV	V
0	0	(NS)	(p<0,001)	(p<0,001)	(p<0,001)	(p<0,001)
I		0	(p<0,05)	(p<0,01)	(p<0,001)	(p<0,001)
II			0	(NS)	(p<0,05)	(<0,005)
III				0	(NS)	(NS)
IV					0	(NS)
V						0

Ekonomické důsledky komplikací jsou uvedeny v tabulkách 11a a 11b. Při porovnání nákladů na léčbu u pacientů bez komplikace se ukazuje, že náklady u duodenopankreatektomie jsou vyšší než u levostranné resekce pankreatu (113.609 versus 75.695 Kč,  $p < 0,001$ ). Nicméně při srovnání pacientů s komplikací stupně 2 a vyšších jsou náklady již stejné u obou typů operací ( $p=0,604$ ). Proto jsme dále analyzovali náklady na léčbu u pacientů s komplikacemi pro oba typy operace dohromady. Medián nákladů se zvyšoval podle závažnosti komplikace. Dunnův test s Bonferonniho modifikací ukazuje srovnání nákladů pro jednotlivé stupně komplikace v tabulce 11b. Z tabulky je patrná silná statistická závislost nákladů na závažnosti komplikací.

Dále jsme analyzovali, které faktory jsou rizikové pro zvýšené náklady. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 12. Pro tuto analýzu jsme použili univariantní i multivariantní lineární regresní model. Byly použity přirozené logaritmy nákladů jako závislé proměné. Při

univariantní analýze byly jako statisticky signifikantní zjištěny tyto faktory: věk nad 70 let, ASA 3 a více, mužské pohlaví, délka operace 300 minut a více, krevní ztráta více než 1000 ml, ischemická choroba srdeční, multiviscerální resekce a pooperační komplikace. Při multivariantní analýze byly statisticky signifikantní pouze ASA 3 a více, multiviscerální resekce a pooperační komplikace.

Tabulka 12: Rizikové faktory zvýšených nákladů na léčbu

hodnota	univariantní analýza standardizovaná		multivariantní analýza standardizovaná	
	beta	p	beta	p
<b>věk &gt; 70 let</b>	0,1905	0,016	-0,0292	0,647
<b>ASA ≥ 3</b>	0,3697	<0,001	0,1984	0,006
<b>BMI &gt; 30</b>	-0,123	0,12	-0,1063	0,083
<b>pohlaví (žena ref.)</b>	0,2026	0,01	-0,0097	0,876
<b>operační čas &gt; 300 min</b>	0,3136	<0,001	0,0854	0,216
<b>krevní ztráta &gt; 1000 ml</b>	0,1704	0,031	0,1148	0,064
<b>DM před operací</b>	0,1234	0,119	0,0086	0,885
<b>ICHS</b>	0,2012	0,011	0,067	0,303
<b>multiviscerální resekce</b>	0,2797	<0,001	0,3274	<0,001
<b>Komplikace 1-5 (0 ref)</b>	0,503	<0,001	0,3437	<0,001

Dále jsme analyzovali vliv typu komplikace na zvýšení nákladů na léčbu pomocí Mann-Whitneyho a Kolmogorov-Smirnova testu. Zjistili jsme, že největší vliv na zvýšení nákladů na léčbu mají kardiovaskulární komplikace, dále pooperační krvácení a pneumonie. Pouze infekce močového ústrojí nemají statisticky signifikantní vliv na zvýšení nákladů ( $p=0,305$ ) (Tabulka 13).

Tabulka 13: Zvýšení nákladů na léčbu v závislosti na typu komplikace. Výsledky jsou uvedeny v tis. Kč. ve formátu medián (interkvartilové rozpětí).

komplikace	n	komplikace	bez komplikace	p
pankreatická píštěl	60	167 (118 - 245)	112 (82 - 139)	<0,001
DGE	16	386 (172 - 829)	121 (92 - 158)	<0,001
pooperační krvácení	17	582 (168 - 854)	122 (92 - 156)	<0,001
infekce v ráně	14	224 (142 - 377)	124 (96 - 167)	0,003
bronchopneumonie	10	533 (203 - 1 162)	123 (96 - 167)	<0,001
intra-abdominální absces	22	223 (141 - 647)	121 (91 - 156)	<0,001
infekce močových cest	8	181 (104 - 295)	127 (97 - 168)	0,305
kardiovaskulární	12	827 (250 - 1 044)	122 (94 - 162)	<0,001
neurologická	9	164 (136 - 414)	125 (96 - 169)	0,018

#### **4.4. Diskuze**

S postupným zlepšováním chirurgické techniky a zaváděním miniinvazivních metod (intervenční radiologie, endoskopie, vazografie, atd.) se snížila letalita operací pankreatu, morbidita však zůstává vysoká. Tento soubor pacientů potvrzuje současný stav pankreatické chirurgie – vysoká morbidita dosahující 50 % a poměrně nízká letalita (hospitalizační letalita v našem souboru činí 3,7 %). Četnost POPF závisí především na definici POPF [71]. Při široké definici je četnost POPF nižší, naopak při přísné definici je četnost POPF vyšší [71]. Stejně tak i četnost pooperačních komplikací závisí na jejich definici [34, 175, 182].

V minulosti byly pooperační komplikace označovány jako „závažné“ a „nezávažné“ nebo jako „chirurgické“ a „nechirurgické“ [183]. V současné době však toto rozdělení již není správné. Mělo by být používáno specifické stupňování komplikací, např. jak bylo navrženo Dindem a Clavienem tak, aby výsledky chirurgické léčby mohly být porovnávány u různých metod, v různých časových obdobích a také mezi jednotlivými institucemi [182]. Přesný a úplný popis výsledků chirurgické práce je nezbytným podkladem pro hodnocení její kvality.

Definice POPF podle ISGPF je dobře zavedená, opakovaně citovaná a opakovaně validovaná v jiných studiích [114, 176, 177, 184]. Ale i tato definice má své nevýhody. Stupeň závažnosti POPF může být určen až po úplném zhojení píštěle [35]. Definice podle ISGPF nemůže být použita prospektivně jako pomůcka při rozhodování o možnostech terapie píštěle. Dále nemůže být použita k predikci, která píštěl se při jejím vzniku stane klinicky závažnou a která ne [185]. Někteří autoři udávají, že definice POPF dle ISGPF zahrnuje více subjektivních kritérií, která jsou závislá na subjektivním hodnocení ošetřujících lékařů. A dále, že je samozřejmě nemožné tuto definici použít při hodnocení jiných komplikací [34]. I přes všechny své nevýhody je tato definice v současné době široce akceptována [184, 186] a je používána ve většině publikovaných sérií resekcí pankreatu [112]. Z těchto důvodů jsme v našem souboru také použili tuto definici POPF. Ostatní komplikace jsme hodnotili podle Dinda a Claviena.

Tento soubor pacientů také ověřil platnost definice pooperačních komplikací podle Dindo-Claviena na klinické a ekonomické důsledky komplikací [34, 182]. Pooperační komplikace jsou spojeny s vyššími náklady na léčbu, delším pobytem na JIP a celkovou dobou hospitalizace. Zvýšené náklady mají spojitost se závažností komplikací; čím je komplikace závažnější, tím jsou náklady vyšší. Dva nejčastější typy resekcí pankreatu (duodenopankreatektomie a levostranná resekce pankreatu) jsou odlišné pouze v případě

nekomplikovaného pooperačního průběhu, kdy jsou náklady na léčbu u duodenopankreatektomie vyšší. Ovšem v případě pooperačních komplikací stupně 2 a více mají oba typy operace náklady srovnatelné. To může být vysvětleno tím, že léčba komplikací v obou případech vyžaduje další chirurgické, miniinvazivní a diagnostické intervence (reoperace, endoskopie, intervenční radiologie, atd.) a především intenzivní péči. Náklady na léčbu závažných komplikací jsou tedy v obou případech srovnatelné. Při analýze typu komplikací jsme zjistili, že největší závažnost mají komplikace kardiovaskulární, pooperační krvácení a pneumonie. Tyto typy komplikací častěji vyžadují pobyt na JIP a mohou být spojeny s multiorgánovým selháním a smrtí (komplikace stupně 4 a 5).

Podobné analýzy publikovali například Lang et al. [175] a Volanthen et al. [174]. Lang et al. studovali využití finančních zdrojů v chirurgii gastrointestinálního traktu. Do studie bylo zahrnuto 235 pacientů, ale pouze 14 z nich podstoupilo resekci pankreatu. V této studii nebyl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl mezi pacienty bez komplikace (6678 euro) a pacienty s komplikací (9168 euro),  $p = 0,156$ . to bylo zřejmě způsobeno malým počtem pacientů zařazených do studie. Dále autoři v této studii nepoužili standardní definici pooperačních komplikací [175].

Další studie publikovaná autory Vonlanthen et al. analyzovala náklady na léčbu u 1200 pacientů. Z nich pouze 110 podstoupilo resekci pankreatu [174]. Při srovnání s ostatními typy operací (resekce jater, kolorektální operace, gastrický bypass) byly náklady na léčbu u resekce pankreatu nejvyšší. V této studii, stejně jako v našem souboru pacientů, byly náklady na léčbu u pacientů s komplikacemi signifikantně vyšší než u nekomplikovaného průběhu (31 809 US dolarů versus 82 576 US dolarů). I tato studie měla několik slabých stránek. Autoři neupřesnili, jaké typy resekcí pankreatu zahrnuli do studie, dále neuvedli četnost POPF a v neposlední řadě byla v této studii uvedena velmi vysoká pooperační morbidita (74,6 %). Autoři ale nevysvětlili příčinu tak vysoké četnosti pooperačních komplikací.

Mnoho autorů doporučuje prevenci pooperačních komplikací [187]. Nicméně i při použití nejnovějších chirurgických metod, technik a pomůcek je četnost komplikací po resekci pankreatu stále kolem 50 % [34] nebo dokonce ještě vyšší [174]. To může být způsobeno také tím, že při zmíněném pokroku v chirurgii je tendence operovat pacienty stále starší, s výraznými komorbiditami a s lokálně pokročilými tumory, které vyžadují cévní resekce nebo multi-viscerální resekce [159, 188, 189]. Je velmi důležité znát rizikové faktory pooperačních komplikací, zvláště POPF [190, 191] již ve chvíli, kdy pacientovi doporučujeme operaci pankreatu, tak abychom mohli podat komplexní informace a pacient se



mohl na jejich základě k operaci rozhodnout. V současné době jsou velmi dobře známy rizikové faktory POPF [191], pooperačních komplikací [190] a pooperační letality [192, 193]. Žádná práce se však dosud nezabývala rizikovými faktory zvýšených nákladů na léčbu.

Závěrem je nutné uvést, že pooperační komplikace jsou spojeny se zvýšenými náklady na léčbu, delší dobou hospitalizace a také zvýšenou letalitou. Moderní chirurgická léčba je finančně nákladná, ale významně vyšší část zdrojů spotřebovávají pacienti s komplikacemi. Tento soubor ukazuje, že náklady dále stoupají se závažností komplikací.

## 5. Vlastní soubor II

### 5.1. Úvod do problematiky

Pojistné peroperačně zavedené nitrobřišní drény a jejich manipulace v pooperačním období se v poslední době jeví jako jedna z nejdůležitějších strategií vedoucích ke snížení pooperační morbidity a mortality [194-197]. Použití pojistných drénů se stalo součástí rutinní chirurgické praxe již na konci 19. století. Důvodem pro zavádění pojistných drénů po operaci byla snaha, aby drény odváděly krev, žluč, pankreatickou šťávu a jiné tekutiny, které by se mohly hromadit v dutině břišní v pooperačním období [195]. V pankreatické chirurgii měly drény také za cíl časnou identifikaci pooperačních komplikací jako například časně pooperační krvácení, pankreatickou nebo biliární píštěl či dehiscenci anastomózy. Navíc může být delší ponechání břišního drénu součástí konzervativní léčby pankreatické píštěle, tzv. vytvoření kontrolované zevní pankreatické píštěle. Drén se ponechá až do úplného zhojení píštěle a žádná další intervence již není nutná [195-199].

Nicméně názory na použití drénů v akutní i plánované chirurgii nejsou zcela jednoznačné. V poslední době mnoho studií ukázalo, že použití drénů po některých operacích nepřináší žádný benefit (např. po apendektomii, cholecystektomii, resekci jater, tračníku, nebo žaludku) [200-204]. Ve skutečnosti může být použití drénů v některých případech i škodlivé, protože drény po operaci zhoršují bolesti, zpomalují rekonvalescenci a obnovu pasáže gastrointestinálním traktem, odvádějí elektrolyty a tekutiny z těla, zhoršují zánětlivou reakci na drén jako na cizí těleso v dutině břišní a v konečném důsledku mohou prodloužit pooperační pobyt pacientů v nemocnici [197]. Dále mohou drény dokonce způsobit pooperační komplikace: např. retrográdní nitrobřišní infekce nebo dokonce perforace dutých orgánů [197, 204]. Standardní použití drénů je také v rozporu s principy ERAS (enhanced recovery after surgery), tedy programem, který podporuje zrychlené hojení a rekonvalescenci po operaci [205].

Pankreatická chirurgie je v mnoha ohledech odlišná od chirurgie trávicí trubice [197]. Na rozdíl od dehiscence střevní anastomózy, která se často projeví pneumoperitoneem nebo difúzní peritonitidou [206], je dehiscence pankreatické anastomózy častější, ale její klinický průběh nemusí být dramatický [207]. Dehiscence pankreatické anastomózy nebo pankreatická píštěl mohou být snadno diagnostikovány vyšetřením koncentrace amyláz v tekutině

odvedené břišními drény [208]. Nicméně koncentrace amyláz v drénech bývá první pooperační den zvýšená u většiny pacientů, dokonce i u těch, u kterých se později pankreatická píštěl nevyvine [208].

Molinari et al. z Verony analyzovali soubor 137 pacientů po resekci pankreatu a ukázali, že elevace koncentrace amyláz v drénu první pooperační den nad 83  $\mu\text{kat/l}$  je prediktorem vzniku pankreatické píštěle [208]. Podobnou studii provedla skupina autorů ze Stockholmu. Ukázali, že kombinace elevace amyláz v tekutině v drénu nad trojnásobek normy v séru a CRP nad 202 mg/l třetí pooperační den spolehlivě predikuje vznik pooperační pankreatické píštěle [209]. To ukazuje, že pankreatická anastomóza nebo sutura pankreatu nemusí být absolutně „vodotěsná“. V tomto ohledu tedy ve velké míře záleží na pooperační péči a mimo jiné také manipulaci s drény, aby se z drobného pankreatického leaku nevyvinula symptomatická pankreatická píštěl [210].

Manipulace s nitrobřišními pojistnými drény se stala důležitou otázkou v moderní pankreatické chirurgii, protože několik recentních studií ukázalo, že tato manipulace může ovlivnit četnost pooperačních komplikací [186, 195, 197, 211, 212]. Několik systematických přehledových článků a meta-analýz z poslední doby se soustředilo na otázku rutinního nebo selektivního použití drénů po plánované resekci pankreatu [197-199, 213]. Ale při manipulaci s drény je více otázek, na které se hledá odpověď, např. načasování odstranění pojistných drénů nebo výběr jejich určitých typů [210].

## **5.2. Dosavadní znalosti o použití drénů v pankreatické chirurgii**

Při studiu významu drénů v pankreatické chirurgii lze tedy položit tři zásadní otázky [210]:

- 1/ Zda drény vůbec používat?
- 2/ Kdy pojistné břišní drény odstraňovat?
- 3/ Jaký typ drénu je vhodnější?

## 5.2.1. Resekce pankreatu bez pojistných drénů

Pojistné drény se tradičně používají v chirurgických oborech. Podle tradičních postupů a zkušeností výhody drénů ve většině případů převažovaly nad jejich nevýhodami. Hlavní význam drénů spočívá v prevenci vzniku nitrobršních tekutinových kolekcí a abscesů, jak bylo uvedeno dříve.

Tabulka 14: Studie analyzující resekci pankreatu bez pojistných drénů

autor	rok	typ studie	typ resekce n	typy drénů	skupiny n	POPF n (%)	morbidity n (%)	doba hospitalizace (dny)
Jeekel	1992	pilotní	DPE 22	NA	bez drénu n = 22	NA	5 (23)	NA
Heslin	1998	retrospektivní	DPE 89	uzavřený odsavný	drén n = 51 bez drénu n = 38	3 (6) 1 (3)	23 (45) 15 (39)	12±1 * 12±1 *
Conlon	2001	RCT	DPE 139 / LR 40	uzavřený odsavný (Jackson-Pratt)	drén n = 88 bez drénu n = 91	11 (13) 0 (0)	55 (63) 52 (57)	9 + 9 +
Fischer	2011	časová kohorta	DPE 153, LR 73	uzavřený odsavný	drén n = 179 bez drénu n = 47	79 (44) 5 (11)	117 (65) 22 (47)	7 (7 - 10)*** 7 (6 - 8)***
Paulus	2012	retrospektivní	LR 69	uzavřený odsavný (Jackson-Pratt nebo Blake)	drén n = 39 bez drénu n = 30	6 (15) 0 (0)	15 (50) 20 (51)	9 (7 - 17)** 6,5 (5 - 8)**
Lim	2013	selektivní	DPE 54	vícekanálový otevřený silikonový	drén n = 27 bez drénu n = 27	6 (22) 0 (0)	19 (70) 15 (56)	15 (11 - 56)** 10 (8 - 26)**
Mehta	2013	retrospektivní	DPE 709	uzavřený odsavný (Jackson-Pratt nebo Blake)	drén n = 251 bez drénu n = 458	61 (24) 48 (10)	171 (68) 248 (54)	13,8 **** 11,3 ****
Adham	2013	retrospektivní	DPE 148, LR 66, CR 20	uzavřený odsavný (Shirley)	drén n = 130 bez drénu n = 112	21 (16) 14 (13)	83 (64) 45 (67)	16 (2-98) ** 18 (7-131) **
Correa-Gallego	2013	retrospektivní	DPE 739, LR 350, CR 31	uzavřený odsavný (Jackson-Pratt)	drén DPE n = 386 drén LR n = 154 bez drénu DPE n = 353 bez drénu LR n = 196	149 (27) 102 (18)	301 (54) 272 (48)	8 (7-11) *** 7 (6-9) *** 7 (6-10) *** 5 (5-7) ***
Behrman	2014	srovnávací kohorty	LR 232	N/A	drén n = 116 bez drénu n = 116	25 (22) 8 (7)	50 (43) 35 (30)	6+ 6+
Kunstman	2014	rutinně bez drénů	DPE 265	NA	drén n = 6 bez drénu n = 259	21 (8)	220 (83)	6 (3 - 8) ***
Van Buren	2014	RCT	DPE 137	uzavřený odsavný	drén n = 68 bez drénu n = 69	21 (31) 14 (20)	50 (74) 52 (75)	7 (6 - 9) *** 8 (7 - 14) ***

\* průměr ± směrodatná odchylka, \*\* medián (rozmezí), \*\*\* medián (interkvartilové rozmezí), \*\*\*\* průměr, + medián

Otázka použití nebo nepoužití pojistných drénů v pankreatické chirurgii byla poprvé nastolena v roce 1992, kdy byla publikována první pilotní studie. V ní bylo analyzováno 22 pacientů, kteří podstoupili parciální duodenopankreatektomii bez pojistného břišního drénu [214]. Tabulka 14 zahrnuje dosud publikované studie analyzující výsledky resekce pankreatu bez pojistných drénů [184, 194, 214-223].

Mezi zastánce pankreatické chirurgie bez použití drénů patří zejména autoři z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) v New Yorku [216, 217, 219] a z DeBakey Department of Surgery v Houstonu, USA [184, 218]. Autoři z prvního zmíněného pracoviště publikovali retrospektivní studii v roce 1998 [219]. Výsledky ve skupině s drény i bez nich byly srovnatelné (stejná četnost pankreatické píštěle, morbidita, doba hospitalizace). Stejná skupina autorů publikovala randomizovanou studii o několik let později [216]. V této studii autoři zaznamenali ve skupině pacientů s drénem vyšší četnost nitrobřišních abscesů, tekutinových kolekcí a pankreatické píštěle. Třetí práce z tohoto pracoviště byla publikována v roce 2013 [217]. V této retrospektivní studii bylo 1122 pacientů rozděleno do třech skupin podle operujících chirurgů: 1/ rutinní použití drenáže, 2/ selektivní použití drenáže a 3/ rutinní nepoužití drenáže po resekci pankreatu. Skupina pacientů s drény měla vyšší četnost pankreatické píštěle ( $p < 0,001$ ) a vyšší celkovou morbiditu ( $p = 0,03$ ). Nicméně pacienti ve skupině s drény měli významně vyšší krevní ztrátu ( $p < 0,001$ ) a delší operační časy ( $p < 0,001$ ). To může znamenat, že ve skupině bez drénů se jednalo o méně náročné, technicky jednodušší operace s hladkým průběhem. Nejdůležitějším nálezem však byla třikrát vyšší letalita ve skupině bez drénu (3 % vs. 1 %,  $p = 0,02$ ). Dalším závažným faktem, který vyplývá z této studie, je skutečnost, že ačkoliv na tomto pracovišti byl o 12 let dříve prokázán v randomizované studii benefit resekce pankreatu bez drénů, stále byla drenáž u poloviny pacientů použita.

Také autoři na pracovišti v Houstonu nejprve publikovali své výsledky resekce pankreatu bez drénu v rámci retrospektivní studie v roce 2011 [218]. Autoři ukázali, že ve skupině pacientů s drénem byla vyšší morbidita ( $p = 0,02$ ) a vyšší četnost zpomaleného vyprazdňování žaludku ( $p = 0,02$ ), ale na druhou stranu také nižší četnost rehospitalizací ( $p = 0,007$ ) a nižší četnost CT-navigované drenáže nitrobřišních kolekcí ( $p = 0,001$ ). Pankreatická píštěl byla častější ve skupině s drénem, ale v naprosté většině případů se jednalo pouze o klinicky nezávažnou píštěl stupně A. Klinicky závažné píštěle stupně B a C byly stejně časté v obou skupinách [218].

Na základě této studie byla v roce 2011 zahájena prospektivní randomizovaná multicentrická studie, která měla za cíl porovnat výsledky resekce pankreatu s drénem a bez drénu. Do studie mělo být zahrnuto celkem 570 pacientů [184]. Nicméně tato studie byla předčasně ukončena po zásahu etické komise, protože ve skupině bez drénu byla neúnosně vysoká pooperační letalita (12% versus 3%,  $p=0,097$ ) i při nižší četnosti pankreatické píštěle (20% versus 31%). I v této studii byla naprostá většina případů pankreatické píštěle ve skupině s drénem stupně A, tedy klinicky nevýznamná [184].

Tato poslední studie je v rozporu s výsledky předchozích studií. Na úrovni EBM 1 (evidence-based medicine) ukazuje, že je vhodnější břišní drén po resekci pankreatu použít. Na většině významných světových pracovištích se nitrobřišní drén stále používá [224].

Vyšší četnost pooperační pankreatické píštěle ve skupinách s drénem byla způsobena tím, že se do celkového počtu píštělí započítávaly také píštěle stupně A, tj. biochemická píštěl, která nemá žádný klinický ani jiný dopad [184, 194, 218]. Další nevýhodou uvedených studií je skutečnost, že byly prováděny ve specializovaných „*high-volume*“ centrech, které mají zpravidla lepší výsledky. Nicméně z tohoto důvodu výsledky těchto studií nelze obecně přenést na všechna pracoviště, kde se resekce pankreatu provádí. Četnost pankreatické píštěle nelze také porovnávat mezi jednotlivými uvedenými studiemi, protože byly použity různé definice pankreatické píštěle [71].

Situaci v České republice jsme zkoumali pomocí dotazníku, oslovili jsme 29 pracovištích, která se zabývají chirurgií pankreatu. Součástí dotazníku byla i tato otázka: Používáte pojistné břišní drény po resekci pankreatu. Dotazníky byly navráceny z 22 pracovištích (76%) a všichni respondenti uvedli, že pojistné břišní drény používají vždy.

## 5.2.2. Časování odstranění břišních drénů

Tabulka 15: Studie hodnotící časování odstranění drénů

autor	rok	typ studie	typ resekce n	typ drénu	skupiny n	trvání drenáže (dny)	POPF n (%)	morbidita n (%)	doba hospitalizace (dny)	
<b>Balzano</b>	2005	retrospektivní	LR 123	otevřený silikonový	28 CH	123	36±17 ++	42 (34)	60 (49)	11,8±6,1 *
<b>Kawai</b>	2006	časová kohorta	DPE 104	10-mm Penrosův (silikonový plochý)	52 časný	POD 4	2 (4)	19 (37)	42±13 *	
					52 pozdní	POD 8	12 (23)	35 (67)	35±25 *	
<b>Bassi</b>	2010	RCT	DPE 75, LR 39	plochý Penrosův drén 12 mm	57 časný	POD 3	1 (2)	22 (39)	8,7 ±4 *	
					57 pozdní	po 5. POD	15 (26)	35 (61)	10,8 ± 6,9 *	

\* průměr ± směrodatná odchylka, \*\* medián (rozmezí), ++ pouze pacienti s POPF

Studie, které se věnovaly otázce, kdy je vhodné nitrobřišní drény odstranit, jsou shrnuty v Tabulce 15.

Balzano et al. [225] publikoval studii se 123 pacienty, kteří podstoupili levostrannou resekci pankreatu. Autoři v této práci preferovali tzv. opatrný přístup, tj. ponechávali drény, dokud sekrece neklesla pod 5 ml za 24 hodin. 39 ze 42 pacientů s pankreatickou píštělí bylo propuštěno domů s drénem, který byl ponechán v průměru 36 dní.

Retrospektivní studii publikoval Kawai et al. [212]. V prvním časovém období byl drén odstraněn 8. pooperační den a ve druhém období již 4. den. Ve druhé skupině byl signifikantně nižší výskyt pankreatické píštěle ( $p = 0,0038$ ), nitrobřišních infekcí ( $p = 0,0003$ ) a nitrobřišních kolekcí ( $p = 0,0079$ ). Podle autorů této studie byl výrazně vyšší výskyt infekce sekretu z drénů po 7. pooperačním dni.

Randomizovanou studii, která srovnávala časně odstranění pojistného nitrobřišního drénu (3. pooperační den) s pozdním odstraněním drénu (po 5. pooperačním dni) u pacientů s nízkým rizikem pankreatické píštěle publikovali Bassi et al. [186]. Pacienti s vysokým rizikem vzniku pooperační pankreatické píštěle byli ze studie vyloučeni. Ve skupině s časným odstraněním drénu byl zjištěn nižší výskyt pankreatické píštěle ( $p = 0,007$ ), nitrobřišních komplikací ( $p = 0,002$ ) a plicních komplikací ( $p = 0,007$ ). V této skupině byl také kratší pobyt v nemocnici ( $p = 0,018$ ) [186].

### **5.2.3. Výběr typu nitrobřišního drénu**

Otázkou, který typ drénu je vhodnější po resekci pankreatu, se zabývaly pouze 4 studie, žádná z nich není randomizovaná. Jejich výsledky jsou shrnuty v tabulce 16. Výsledky těchto studií jsou však nejednoznačné a do jisté míry také zavádějící. První studie autorů Aimoto et al. zahrnuje pouze malý počet pacientů [211]. Ve dvou dalších byli pacienti sledováni velmi dlouhou dobu (Schmidt et al. 17 let a Yoshikawa et al. 22 let), porovnání drénů bylo pouze okrajovou otázkou [226, 227]. A v poslední zmíněné studii autorů Yui et al. byla se změnou drénu také změněna operační technika, takže nebylo možné určit samostatný vliv drénu [228]. Cíleně se dosud nikdo nezabýval otázkou, zda může typ drénu ovlivnit četnost pooperační pankreatické píštěle [229]. V souhrnné práci autorů z Heidelbergu bylo konstatováno, že vliv typu drénu na četnost pooperační pankreatické píštěle a další výsledky je nejasný [195].

Tabulka 16: Studie hodnotící typ drénu po resekci pankreatu

autor	rok	typ studie	typ resekce	typ drénu	morbidity	POPF
			n		n (%)	n (%)
<b>Aimoto</b>	2008	časová kohorta	33 DPE	spádový drén (n=14)	10 (71)	14 (100)
				Blakeův drain (n=19)	2 (11)	19 (100)
<b>Schmidt</b>	2009	retrospektivní	510 DPE	Penrosův drén (n=241)	241 (47)	8 (3)
				uzavřený odsavný (n=269)	269 (53)	38 (14)
<b>Yoshikawa</b>	2011	časová kohorta	97 LR	Penrosův drén (n=56)	56 (58)	40 (71)
				uzavřený odsavný (n=41)	41 (42)	26 (63)
<b>Yui</b>	2014	časová kohorta	109 LR	Penrosův drén (n=52)	28 (54)	22 (42)
				uzavřený odsavný (n=57)	25 (44)	15 (26)

V principu existují dva typy uzavřených drenážních systémů: 1/ systém pasivní gravitační a 2/ systém aktivní odsavný. Většina autorů preferuje různé modifikace uzavřeného odsavného drénu (Jackson-Pratt, Blake, Shirley), protože tento systém je účinnější [184, 194, 216-219, 222, 223]. Nicméně někteří autoři se obávají, že podtlak může zvyšovat riziko pooperačních komplikací, zejména zvýšit četnost POPF, způsobit pooperační krvácení nebo dokonce perforaci dutých orgánů [199]. Z tohoto důvodu je na některých pracovištích preferován uzavřený spádový drenážní systém [221, 225].

Různé typy drénů byly studovány retrospektivně v krční chirurgii [230] a v jaterní chirurgii [231]. Randomizované studie porovnávající různé typy drénů byly provedeny v kardiochirurgii [232] a v případě cholecystektomie [233]. V pankreatické chirurgii je situace odlišná, protože anastomóza na pankreas není ve všech případech „vodotěsná“, což dokazuje elevace koncentrace amyláz v tekutině v pojistných drénech 1. pooperační den [208, 234, 235]. Z tohoto důvodu musí být pojistným drénům, jejich výběru a manipulaci s nimi věnována zvýšená pozornost, aby se zabránilo vzniku klinicky závažných POPF typu B a C [210]. Na základě těchto výsledků jsme se rozhodli zahájit prospektivní randomizovanou studii, která má za cíl porovnávat typy drénů po resekci pankreatu.



## **5.3. Metoda**

### **5.3.1. Úvod**

Cílem studie DRAPA (DRAins in PANcreatic surgery) bylo porovnat dva typy pojistných nitrobřišních drénů po resekci pankreatu a jejich vliv na vznik POPF a pooperačních komplikací [236]. Porovnávali jsme uzavřený pasivní spádový drén a uzavřený odsavný drén. Testovali jsme tyto hypotézy:

H0: riziko vzniku POPF a pooperačních komplikací je stejné v obou skupinách

H1: riziko vzniku POPF a pooperačních komplikací je různé v obou skupinách

### **5.3.2. Kritéria účasti ve studii**

Studie DRAPA probíhala ve dvou centrech: na Chirurgické klinice FN Hradec Králové a na I. chirurgické klinice FN Olomouc. Účast ve studii byla nabídnuta všem pacientům, u kterých byla plánována resekce pankreatu. Do studie byli zařazeni pacienti, u kterých byla provedena parciální duodenopankreatektomie nebo levostranná resekce pankreatu. Pacienti s ostatními výkonu na pankreatu byli ze studie vyřazeni. Také pacienti, u kterých byl proveden výkon s vyšším rizikem vzniku pooperačních komplikací, byli ze studie vyřazeni.

Zařazovací kritéria:

- pacienti s plánovanou parciální duodenopankreatektomií nebo levostrannou resekcí pankreatu,
- věk 18 let a více,
- podpis informovaného souhlasu s účastí ve studii.

Vylučovací kritéria:

- resekce pankreatu neprovedena při neresekabilním nálezu,
- totální pankreatektomie, centrální pankreatektomie, enukleace,
- multiviscerální resekce,
- laparoskopický výkon,

- resekce portální žíly a rekonstrukce pomocí graftu,
- nepodepsání informovaného souhlasu a odmítnutí pacienta s účastí ve studii.

### 5.3.3. Kalkulace velikosti studované skupiny

Doposud nebyla k dispozici žádná data porovnávající spádový a odsavný drenážní systém v chirurgii pankreatu, proto jsme kalkulaci studované skupiny provedli na základě našich předchozích zkušeností. Četnost POPF ve skupině s uzavřeným spádovým drénem jsme očekávali 35 % [113, 114]. Četnost POPF ve skupině s odsavným drénem jsme očekávali poloviční, tj. 17,5 %. Kalkulace velikosti studované skupiny je provedena analýzou síly testu pro dvě nezávislé proporce. Při kalkulaci  $\alpha=5\%$ ,  $\beta=20\%$ , vychází nutnost zařadit do každé skupiny 97 pacientů. Při předpokladu, že ze studie vyřadíme 15 %, je nutné zařadit celkově 223 pacientů [236].

### 5.3.4. Operační technika

Operační technika byla standardizována v obou participujících centrech. Při parciální duodenopankreatektomii po resekci se standardní lymfadenektomií byla rekonstrukce provedena na kličku jejuny vytaženou retrokolicky do podjaterní krajiny. Pankreatiko-jejuno anastomóza byla vytvořena technikou koncem ke straně „*end-to-side*“. Asi 15 cm za touto anastomóza byla vytvořena hepatiko-jejuno anastomóza také *end-to-side*. Duodeno-jejuno anastomóza byla vytvořena na další kličce jejuny antekolicky. Do anastomóz nebyly vkládány žádné stenty. Žádné další pomůcky nebo prvky, např. fibrinové lepidlo nebo sítky nebyly použity. Při levostranné resekci pankreatu bylo postupováno medio-laterálně. Transekce pankreatu byla provedena ostře skalpelem. Splenektomie byla nebo nebyla provedena podle předpokládané histologické charakteristiky nádoru. Pahýl pankreatu byl ošetřen manuální suturou. U duodenopankreatektomie byly vloženy dva drény – před a za pankreatickou anastomózu. U levostranné resekce pankreatu byl vložen drén k pahýlu pankreatu, v případě provedení splenektomie byl vložen další drén do levého subfrenia.

U pacientů ve skupině A byl použit pasivní spádový drén (PFM Medical, Kolín nad Rýnem, Německo). U pacientů ve skupině B byl použit uzavřený odsavný drén, tzv. Blakeův drén

(Ethicon, Endo-Surgery, Cincinnati, OH, USA). Drény byly vyvedeny mimo operační ránu a fixovány ke kůži. Množství sekretu v drénech bylo měřeno každých 24 hodin.

### **5.3.5. Pooperační sledování dat**

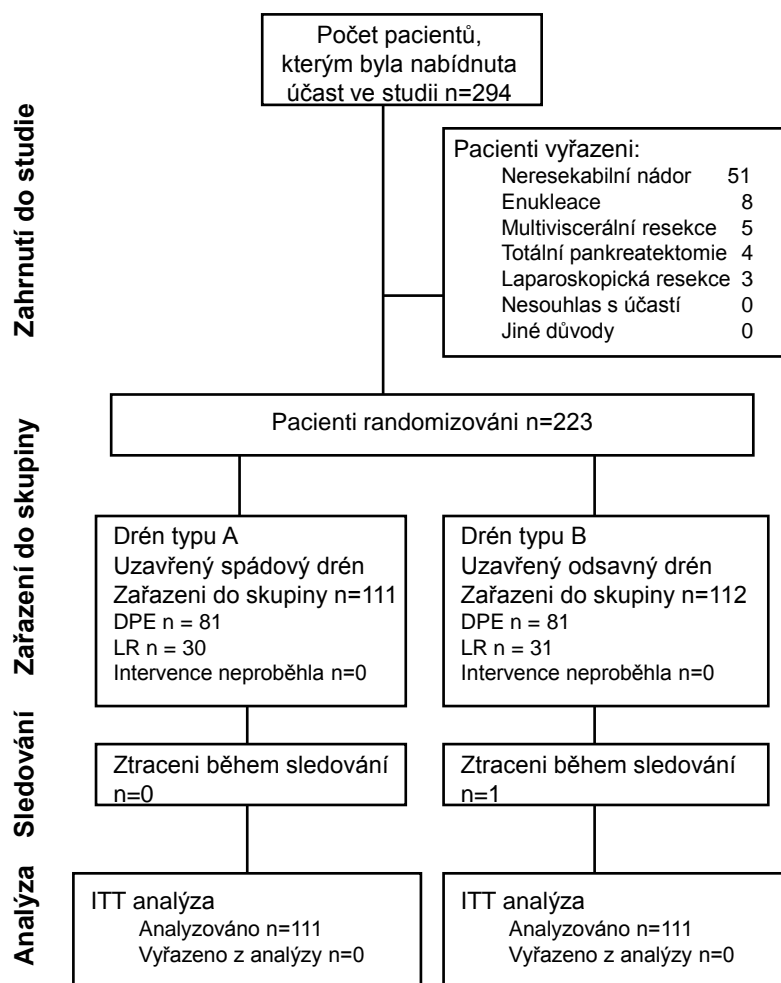
Všechny údaje pacienty byly zaznamenávány do speciálního formuláře. Demografická data zahrnovala věk, pohlaví, BMI, ASA skóre, přítomnost ICHS a diabetu. Peroperační data zahrnovala operační čas, krevní ztrátu, charakter tkáně pankreatu, průměr pankreatického vývodu. Pooperační data zahrnovala množství sekrece v drénech, koncentraci amyláz v drénech od 3. pooperačního dne dále obden, dobu ponechání drénů. Laboratorní vyšetření byla prováděna 3. a 7. pooperační den a jednalo se o počet leukocytů, sérové koncentrace C-reaktivního proteinu, amyláz a bilirubinu. Dále jsme sledovali dobu hospitalizace po operaci, jednotlivé komplikace, zejména POPF, ty jsou zmíněny v tabulce 17. Také jsme sledovali další intervence (reoperace, drenáž pod CT navigací, endoskopie, angiografické intervence) a rehospitalizace. Po propuštění byl každý pacient vyšetřen ambulantně 6 týdnů a 3 měsíce po operaci.

Primárním cílem bylo sledování POPF, která byla definována podle ISGPF a je zmíněna dále. Sekundárním cílem bylo sledování morbidit. Klinická závažnost pooperačních komplikací je zmíněna v tabulce 9. Definice jednotlivých komplikací jsou uvedeny v tabulce 17.

### **5.3.6. Registrace studie, schválení, bezpečnost**

Tato studie byla schválena nezávislou etickou studií v obou participujících centrech: ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (pod registračním číslem 201308 S27P), ve Fakultní nemocnici Olomouc (pod registračním číslem 129/13) a je registrována v databázi ClinicalTrials.gov pod registračním číslem NCT01988519.

Účast ve studii byla nabídnuta všem pacientům, u kterých byla plánována resekce pankreatu v participujících centrech. Od každého účastníka byl získán informovaný souhlas s účastí ve studii. Smysl studie, její rizika, přínosy a způsob uchování dat byl vysvětlen každému pacientovi, než byl požádán o účast ve studii.



Obrázek 7: Průběh randomizace, sledování a vyhodnocení výsledků podle pravidel CONSORT

Resekce pankreatu je rozsáhlý technicky náročný operační výkon. Zkušenosti chirurgové s velkými počty výkonů mají lepší výsledky než chirurgové s menšími zkušenostmi [237]. Abychom zamezili ovlivnění výsledků malou zkušeností chirurgů, tak každý operační výkon byl proveden nebo byl dohlížen chirurgem, který provedl alespoň 50 resekci pankreatu. Vložení obou typů drénů během operace je běžný a jednoduchý úkon, který se standardně provádí. Žádné zaškolení tohoto úkonu není potřeba a žádné komplikace se neočekávaly.

### 5.3.7. Způsob randomizace

Pacienti byli randomizováni do skupin během operačního výkonu po potvrzení resekability nádoru. Randomizace byla provedena pomocí vyvážených permutačních bloků vygenerováním náhodných čísel, tak aby se dosáhlo homogenity skupin. Pacienti s plánovanou duodenopankreatektomií a levostrannou resekci pankreatu byli randomizováni zvlášť, protože se jedná o dva odlišné operační výkony s odlišným rizikem a průběhem POPF [116, 184]. K randomizaci byly připraveny neprůhledné zalepené obálky, na kterých bylo uvedeno randomizační číslo a obsahovaly lístek s typem určeného drénu. Obálky byly vytahovány v pořadí od nejmenšího čísla. Je zřejmé, že chirurg, ošetřující lékař ani střední zdravotní personál nemohli být zaslepeni, protože drény jsou odlišné na první pohled. Způsob randomizace byl proveden podle pravidel CONSORT (Consolidated Standard of Reporting Trials) [238]. Průběh randomizace je znázorněn v obrázku 7.

## 5.4. Výsledky

Resekce pankreatu byla na dvou spolupracujících pracovištích (Chirurgická klinika FN Hradec Králové a I. Chirurgická klinika FN Olomouc) ve sledovaném období od listopadu 2013 do dubna 2016 plánována u 294 pacientů. Z tohoto počtu nebyla resekce provedena u 51 pacientů pro peroperační nález neresekabilního nádoru. U dalších 20 pacientů byl proveden výkon nesplňující kritéria zařazení do studie. Celkem bylo randomizováno 223 pacientů, 111 do skupiny A (spádový drén) a 112 do skupiny B (odsavný drén). Jeden pacient ze skupiny B byl ztracen ze sledování. Závěrečná analýza (ITT – „*intention to treat*“) byla provedena u 222 pacientů.

Základní demografické údaje pacientů jsou uvedeny v Tabulce 17. Obě skupiny byly homogenní, nelišily se statisticky významně v těchto parametrech: věk, pohlaví, ASA, počet obézních pacientů ( $BMI > 30$ ), výskyt DM a ICHS před operací. Signifikantní rozdíl byl zjištěn pouze u průměrného BMI, který byl vyšší ve skupině B.

Tabulka 17: Charakteristika vlastního souboru pacientů II

	drén typu A (n=111)	drén typu B (n=111)	celkem (n=222)	p
věk - průměr (SD)	64,5 (10,3)	63,5 (12,3)	64,0 (11,4)	0,937
pohlaví: muži / ženy	57 / 54	52 / 59	109 / 113	0,502
ASA skóre				0,494
I	6 (5,41%)	10 (9,01%)	16 (7,21%)	
II	80 (72,07%)	73 (65,77%)	153 (68,92%)	
III	25 (22,52%)	27 (24,32%)	52 (23,42%)	
IV	0	1 (0,90%)	1 (0,45%)	
BMI - průměr (SD)	25,8 (4,4)	26,9 (4,2)	26,3 (4,4)	0,028
BMI > 30	16 (14,41%)	23 (20,72%)	39 (17,57%)	0,217
DM před operací	16 (14,41%)	23 (20,72%)	39 (17,57%)	0,217
ICHS před operací	12 (10,81%)	14 (12,61%)	26 (11,71%)	0,676

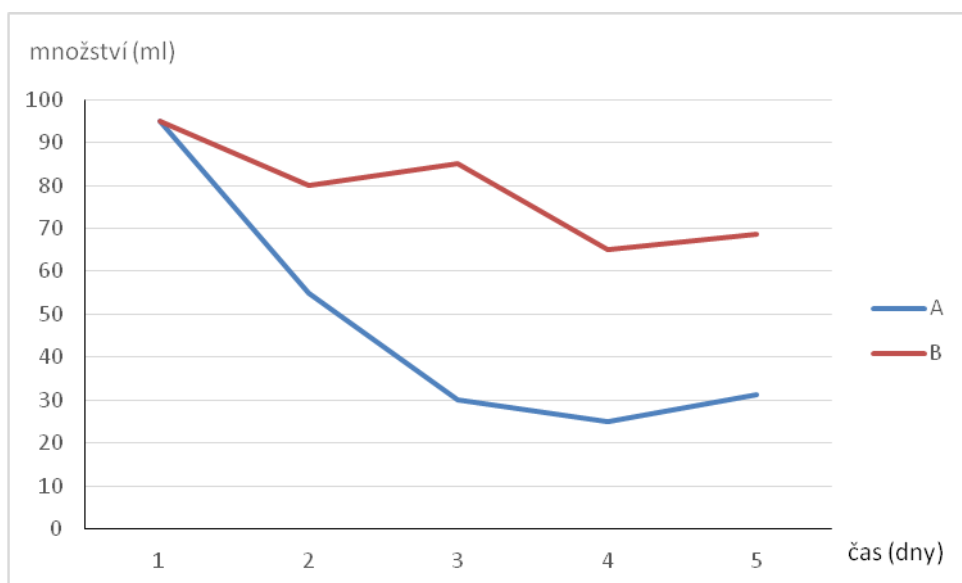
Pooperační údaje jsou uvedeny v Tabulce 18. U parciální duodenopankreatektomie jsou obě skupiny srovnatelné při hodnocení operačního času, krevní ztráty, charakteru tkáně pankreatu (měkký, střední, tvrdý), průměru pankreatického vývodu a histologických nálezů. Pylorus šetřící modifikace byla provedena v 137 případech (85,1 %) a klasická resekce dle Whippla v 24 případech (14,9 %). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi skupinami. U levostranné resekce bylo ve skupině B více případů měkké tkáně pankreatu a též průměr pankreatického vývodu byl menší. Při hodnocení histologických nálezů byly opět obě skupiny srovnatelné. Ačkoliv byl ve skupině B zaznamenán vyšší počet případů s rizikovým pankreatem, byl výskyt POPF v obou skupinách srovnatelný. Výkonů se zachováním sleziny bylo provedeno 14 (22,9 %), četnost zachování sleziny byla srovnatelná v obou skupinách. Resekce portální žíly nebo horní mezenterické žíly byla provedena u 16 pacientů (7,2 %).

Pooperační komplikace jsou uvedeny v Tabulce 19. Celková pooperační morbidita u všech pacientů byla 45,9 %, což je údaj srovnatelný s ostatními studiemi. Morbidita byla mírně vyšší ve skupině B, ale statisticky nevýznamně. Při hodnocení klinicky významné morbidity (Dindo 3 a více) byla opět mírně vyšší četnost ve skupině B, bez statistické významnosti.

Celkový výskyt POPF byl 40,1 %, což je opět údaj srovnatelný s výsledky publikovanými z jiných pracovišť. Počet POPF byl mírně vyšší ve skupině B, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný. Ostatní komplikace byla také stejně časté v obou skupinách. V rámci řešení pooperačních komplikací jsme sledovali další intervence, tj. reoperace, drenáž pod CT kontrolou, endoskopické, vazografické a jiné výkony, opět jsme nenalezli rozdíl mezi skupinami.

Tabulka 18: Peroperační výsledky

	drén typu A	drén typu B	p
<b>duodenopankreatektomie (n)</b>	81	80	
operační čas (min)	286 (54)	296 (48)	0,231
krevní ztráta (ml)	557 (299)	562 (375)	0,547
charakter pankreatu	29 / 41 / 11	36 / 33 / 11	0,446
průměr wirsungu (mm)	3,67 (1,5)	3,49 (1,18)	0,652
<b>Histologie n (%)</b>			
karcinom pankreatu	44 (54,32%)	46 (57,50%)	
karcinom Vaterské papily	8 (9,88%)	7 (8,75%)	
karcinom distálního choledochu	5 (6,17%)	5 (6,25%)	0,909
chronická pankreatitida	6 (7,41%)	6 (7,50%)	
endokrinní tumor	2 (2,47%)	2 (2,5%)	
cystický tumor	7 (8,64%)	8 (10%)	
ostatní	9 (11,11%)	6 (7,5%)	
<b>Levostranná resekce (n)</b>	30	31	
operační čas (min)	178 (51)	147 (31)	0,076
krevní ztráta (ml)	469 (391)	325 (249)	0,594
charakter pankreatu	25 / 5 / 0	31 / 0 / 0	0,024
průměr wirsungu (mm)	2,27 (1,01)	1,77 (1,65)	0,014
<b>Histologie n (%)</b>			
karcinom pankreatu	15 (50,0%)	12 (38,71%)	
karcinom Vaterské papily	0	0	
karcinom distálního choledochu	0	0	0,483
chronická pankreatitida	2 (6,67%)	1 (3,23%)	
endokrinní tumor	3 (10%)	4 (12,90%)	
cystický tumor	7 (23,33%)	12 (38,71%)	
ostatní	3 (10%)	2 (6,45%)	



Graf 3: Porovnání množství v sekretu v drénech A a B

Tabulka 19: Pooperační komplikace

	drén typu A (n=111)	drén typu B (n=111)	celkem (n=222)	p
morbidita	45 (40,54%)	57 (51,35%)	102 (45,95%)	0,43
závažná morbidita (Dindo 3 a více)	14 (12,61%)	21 (18,92%)	35 (15,77%)	0,197
30-denní letalita	3 (2,70%)	3 (2,70%)	6 (2,70%)	1
<b>POPF</b>				
A	30 (27,03%)	38 (34,23%)	68 (30,63%)	0,47
B	8 (7,21%)	5 (4,50%)	13 (5,86%)	
C	3 (2,70%)	5 (4,50%)	8 (3,60%)	
<b>DGE</b>				
A	15 (13,51%)	7 (6,31%)	22 (9,91%)	0,125
B	2 (1,80%)	7 (6,31%)	9 (4,05%)	
C	3 (2,70%)	3 (2,70%)	6 (2,70%)	
ranná infekce	9 (8,11%)	9 (8,11%)	18 (8,11%)	1
infekce močových cest	1 (0,90%)	4 (3,60%)	5 (2,25%)	0,369
pneumonie	6 (5,41%)	4 (3,60%)	10 (4,50%)	0,748
hluboká infekce	15 (13,51%)	21 (18,92%)	36 (16,22%)	0,275
kardiální	3 (2,70%)	4 (3,60%)	7 (3,15%)	1
neurologická	0	3 (2,70%)	3 (1,35%)	0,247
krvácení	10 (9,01%)	18 (16,22%)	28 (12,61%)	0,106
rehospitalizace	9 (8,11%)	5 (4,50%)	14 (6,31%)	0,269
<b>re-intervence</b>				
reoperace	7 (6,31%)	10 (9,01%)	17 (7,66%)	0,449
drenáž pod CT	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)	1
endoskopie	2 (1,8%)	4 (3,6%)	6 (2,7%)	0,683
vazografie	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)	1
jiné	3 (2,70%)	7 (6,31%)	10 (4,50%)	0,332

Doba hospitalizace byla v obou skupinách srovnatelná: ve skupině A medián 11 dní (interkvartilové rozmezí 10 – 14 dní) a ve skupině B medián také 11 dní (interkvartilové rozmezí 10 – 15 dní),  $p = 0,682$ .

Analýza sekrece tekutiny v drénech je uvedena v Tabulce 20. Při porovnání množství tekutiny odvedené drény je patrné, že ve skupině A (drén uzavřený spádový) množství tekutiny postupně klesá do 5. dne, poté opět mírně stoupá. Ve skupině B (drén uzavřený odsavný) tato tendence není patrná. Při porovnání množství mezi skupinami A a B jsme zjistili, že drén B odvádí signifikantně větší množství tekutiny od 2. POD do 5. POD. Množství sekretu v drénech je znázorněno v grafu 3. Dále jsme hodnotili množství sekrece do drénu 24 hodin před jeho odstraněním nezávisle na dni odstranění. Opět je sekrece ve skupině B signifikantně zvýšená ( $p = 0,0055$ ), což potvrzuje předchozí analýzu.



Tabulka 20: Množství sekrece v drénech a koncentrace amyláz

	<b>drén typu A</b>	<b>drén typu B</b>	<b>p</b>
<b>množství v drénu (ml)</b>			
1. den	95 (43 - 150)	95 (60 - 140)	0,108
2. den	55 (25 - 133)	80 (45 - 153)	0,011
3. den	30 (15 - 75)	85 (40 - 180)	0,000007
4. den	25 (8 - 75)	65 (30 - 160)	0,00008
5. den	31 (7 - 98)	69 (20 - 138)	0,046
6. den	46 (7 - 125)	60 (25 - 155)	0,078
7. den	50 (11 - 155)	63 (13 - 175)	0,589
sekrece při odstranění (ml)	25 (5 - 56)	50 (18 - 121)	0,0055
<b>koncentrace amyláz (ukat/l)</b>			
3. den	1,34 (0,29 - 11,1)	2,43 (0,41 - 11,16)	0,199
5. den	0,44 (0,18 - 1,36)	0,55 (0,21 - 3,2)	0,157
7. den	4,13 (0,24 - 77,16)	3,22 (0,24 - 21,46)	0,861
<b>odstranění drénu (den)</b>	5 (4 - 7)	6 (4 - 7,5)	0,047

Výsledky jsou prezentovány jako medián a interkvartilové rozpětí

Při hodnocení koncentrace amyláz v tekutině v drénech jsme nezjistili signifikantní rozdíly ani v jednom dni. Tento výsledek vyvrací obavy, že by drén typu B (uzavřený odsavný) mohl prostřednictvím podtlaku „nasávat“ tekutinu bohatou na amylázy skrz anastomózu nebou suturu pankreatu a tím POPF způsobovat.

Tabulka 21: Univariátní logistická regrese analýza rizikových faktorů vzniku POPF

<b>faktor</b>	<b>odds ratio (95% CI)</b>	<b>p</b>
věk nad 70	0,78 (0,44 - 1,39)	0,4
ASA 3 a více	0,97 (0,52 - 1,83)	0,94
pohlaví muž (vs. žena)	0,65 (0,38 - 1,12)	0,12
drén typu B (vs. drén typu A)	1,3 (0,76 - 2,23)	0,34
DM	0,7 (0,34 - 1,46)	0,34
ICHS	0,63 (0,26 - 1,52)	0,3
BMI nad 30	0,81 (0,39 - 1,65)	0,55
wirsung do 3 mm	3,38 (1,8 - 6,34)	0,00007
měkký pankreas (vs. střední a tvrdý)	5,92 (3,2 - 10,97)	0,00001
operace nad 300 minut	0,67 (0,36 - 1,25)	0,21
krevní ztráta nad 1000 ml	1,35 (0,47 - 3,87)	0,58

Pomocí logistické regrese jsme hodnotili rizikové faktory vzniku pankreatické píštěle, výsledky jsou uvedeny v Tabulce 21. Jako rizikové byly vyhodnoceny průměr pankreatického vývodu do 3 mm (vs. nad 3 mm) a charakter tkáně pankreatu (měkký vs. střední a tvrdý pankreas). To jsou všeobecně známé a opakovaně potvrzené rizikové faktory vzniku POPF. Typ drénu B nebyl vyhodnocen jako rizikový pro vznik POPF (p= 0,34).

## 5.5. Diskuze

Použití drénů v pankreatické chirurgii se v poslední době intenzivně studuje. I přesto, že několik studií ukázalo dobré pooperační výsledky resekce pankreatu i bez použití pojistných drénů, poslední prospektivní randomizovaná studie prokázala, že v pankreatické chirurgii rutinní nepoužívání drénů přináší horší výsledky [184]. Z uvedených studií je patrné, že pankreatická anastomóza nebo sutura resekční linie pankreatu není „vodotěsná“. Zásadní otázkou pooperační péče po resekci pankreatu je, aby se tato netěsnost pankreatické anastomózy nezměnila na klinicky závažnou POPF stupně B nebo C. Ukazuje se, že manipulace s pojistnými drény má v této otázce zásadní úlohu [210]. Z předchozích studií je patrné, že časně odstranění pojistných drénů přináší lepší výsledky [186, 212]. Otázkou typu drénu při resekci pankreatu se dosud nikdo cíleně nezabýval [195, 210]. Bylo provedeno mnoho studií analyzujících použití drénů v pankreatické chirurgii, v těchto studiích byly však použity různé typy drénů a jejich vliv na četnost POPF byl neznámý [186]. V minulosti bylo publikováno několik studií, které porovnávali různé drény při resekci pankreatu, jejich přehled je uveden v Tabulce 16.

Aimoto et al. do retrospektivní studie zařadili 33 pacientů s měkkým pankreatem, u kterých byl pooperační průběh komplikován POPF stupně B a C [211]. Autoři v prvním období (leden 1996 – listopad 2000) používali spádový drén a ve druhém období (prosinec 2000 – březen 2007) používali odsavný Blakeův drén. Ve výsledcích udávají, že Blakeův drén byl vhodnější pro konzervativní terapii píštěle, lépe odváděl tekutinu bohatou na amylázy a další intervence nebyly potřebné. Ve skupině se spádovým drénem bylo nutné provést reoperaci u 5 pacientů (36 %) a perkutánní drenáž u 4 pacientů (29 %). Autoři však neuvedli výsledky celkového souboru pacientů, tj. i těch bez píštěle.

Další studii publikovali Schmidt et al. v roce 2009 [226]. Cílem studie bylo analyzovat, jak různé klinické faktory ovlivňují vznik POPF. Do studie bylo zařazeno celkem 510 pacientů od ledna 1980 do června 2002. Během celé doby trvání studie byly používány dva drény: Penrosův drén a uzavřený odsavný drén (obvykle Jackson-Pratt). Autoři udávají, že u odsavného drénu byla signifikantně vyšší četnost POPF než u Penrosova drénu (14 % vs. 3 %,  $p < 0,001$ ). Relativní četnost POPF je v této studii poměrně nízká. Výsledky jsou také ovlivněny tím, že během trvání studie byla několikrát změněna definice POPF.

Yoshikawa et al. zařadili do své studie 120 pacientů, kteří podstoupili levostrannou resekci pankreatu od října 1992 do září 2009 [227]. Během trvání studie autoři postupně měnili svoji

techniku. Od roku 2004 začali k transekcii pankreatu používat lineární stapler a od roku 2006 začali používat místo původního Penrosova drénu nově uzavřený spádový drén. Autoři udávají nižší četnost POPF v posledním období, nicméně skupiny nejsou srovnatelné. Během trvání studie se zkrátil operační čas, doba hospitalizace, snížila se krevní ztráta a zvýšil se věk pacientů.

Poslední studii publikovali Yoi et al. [228] Bylo do ní zařazeno 109 pacientů s levostrannou resekci pankreatu od ledna 2000 do června 2010. V roce 2006 autoři změnili operační techniku, začali k transekcii pankreatu používat harmonický skalpel a původní Penrosův drén nahradili uzavřeným odsavným drénem. Pojistný drén v druhém období byl odstraňován 3. den místo 8. dne v prvním období. Autoři nezjistili významný rozdíl v POPF. Ve druhé skupině byl však výrazně nižší výskyt nitrobřišních abscesů (19 % vs. 4 %,  $p = 0,012$ ). Vzhledem k tomu, že bylo provedeno více změn najednou, nelze určit vliv změny typu drénu na vznik pooperačních komplikací.

Proces randomizace je velmi důležitý při odstranění vedlejších faktorů, které mohou ovlivnit výsledky studií. Při retrospektivních studiích může být zařazení pacienta do jedné či druhé skupiny ovlivněno dalšími faktory a tím pak dochází k ovlivnění výsledků celé studie. Výsledky studií trvajících příliš dlouhou dobu jsou také ovlivněny vývojem chirurgické techniky a zlepšením zkušeností individuálního chirurga i celého oddělení [184]. Tento faktor je také důležitý ve studiích s časovými kohortami [211, 227, 228].

Toto je první prospektivní randomizovaná studie hodnotící typ drénu v pankreatické chirurgii. Studie si dala za cíl odpovědět na otázku, zda typ pojistného drénu může ovlivnit vznik pooperační pankreatické píštěle a pooperační morbiditu. Porovnávali jsme uzavřený spádový versus uzavřený odsavný drenážní systém. Studie probíhala ve dvou centrech v období od listopadu 2013 do dubna 2016, bylo analyzováno celkem 222 pacientů. Původní hypotéza, že uzavřený odsavný drén sníží četnost POPF a četnost pooperačních komplikací, se nepotvrdila. POPF a morbidita byly v obou skupinách stejné. Při analýze jednotlivých komplikací jsme také nezjistili rozdíl mezi skupinami. Jednotlivé reintervence (reoperace, drenáž pod CT navigací, endoskopie, vazografická intervence) byly stejně časté v obou skupinách. Nepotvrdil se tedy předpoklad, že použití jednoho typu drénu je méně účinné a vede k nutnosti častějších reintervencí při řešení pooperačních komplikací.

Důležitým faktorem při použití uzavřených odsavných drénů je obava, že mírný podtlak může „nasávat“ pankreatickou šťávu skrz anastomózu nebo suturu pankreatu a tak přispět ke vzniku pankreatické píštěle [199, 239]. V rámci této studie jsme hodnotili koncentraci amyláz

v tekutině v drénech v obou skupinách a nezjistili jsme statisticky významné rozdíly v žádném dni pooperačního sledování a uvedenou obavu jsme tedy vyvrátili.

Zajímavá je analýza měření množství sekretu v drénech. 1. pooperační den je množství sekretu v obou typech drénu stejné. Již od 2. dne však sekrece ve spádovém drénu klesá, zatímco v odsavném drénu je stále srovnatelná. Ve spádovém drénu je sekrece od 2. do 5. pooperačního dne signifikantně nižší. To je zřejmě dáno tím, že drén typu A se častěji ucpává, přestává odvádět a následně je odstraněn. Drény, které tekutinu bohatou na amylázy odvádějí, jsou ponechány a proto je průměrné množství sekretu opět zvýšeno od 6. pooperačního dne. U odsavného drénu typu B jsme tuto tendenci k ucpávání nezjistili.

Při analýze rizikových faktorů vzniku POPF byl potvrzen průměr pankreatického vývodu do 3 mm a měkká tkáň pankreatu. Toto jsou známé rizikové faktory vzniku POPF [240]. Ostatní faktory, které jsou v jiných studiích označeny jako rizikové (věk nad 70 let, ASA 3 a více, mužské pohlaví, ICHS, DM, delší operace, vyšší krevní ztráta) jsme nepotvrdili. Drén typu B nebyl v naší studii také potvrzen jako rizikový pro vznik POPF.

Závěrem v této prospektivní randomizované studii jsme nezjistili, že typ drénu může ovlivnit vznik pooperační pankreatické píštěle nebo pooperačních komplikací celkově. Vyvrátili jsme i obavu, že odsavný drén může mírným podtlakem přispět ke vzniku pankreatické píštěle. Naopak jsme zjistili, že odsavné drény jsou účinnější a déle si udržují svoji průchodnost.

## **6. Současná situace a moderní trendy pankreatické chirurgie**

### **6.1. Úvod**

Chirurgická technika se postupnými malými kroky zlepšila natolik, že je možné poměrně bezpečně resekce pankreatu provádět [205]. Postupně byla zlepšena chirurgická technika, především konstrukce pankreatiko-jejuno anastomózy [13], používají se nové materiály a nástroje [241] a došlo k výraznému zlepšení pooperační péče. V minulosti byla resekce pankreatu považována za rizikovou operaci s vysokou morbiditou a letalitou a také s malým benefitem pro pacienta. V současné době se resekce pankreatu standardně provádějí s dobrými onkologickými výsledky, přijatelnou morbiditou a nízkou letalitou. Mezi standardní postupy patří resekce pankreatu se standardní lymfadenektomií, v případě potřeby se standardně provádějí resekce portální žíly a/nebo horní mezenterické žíly. Dále se provádějí multiviscerální resekce s cílem dosažení radikální resekce (R0). Arteriální resekce a resekce jater pro metastatické postižení při karcinomu pankreatu nepatří v současné době ke standardnímu výkonu. V současnosti dominují v pankreatické chirurgii trendy, které jsou zmíněny v následující části.

### **6.2. Koncentrace výkonů do center**

Mezi nejvýznamnější pokrok nejen v pankreatické chirurgii, ale v chirurgii obecně, je soustředění výkonů do specializovaných center. V centrech, kde se koncentrují zkušenosti, je možné operace provádět bezpečněji a s nižší letalitou [242]. Bylo prokázáno, že v centrech s velkou zkušeností „*high-volume centrech*“ je dosahováno nižších peroperačních krevních ztrát a kratší doby hospitalizace. Dále je v *high-volume* centrech možné radikálně operovat i pacienty, u kterých by v *low-volume* pracovišti byla resekce neradikální nebo by nebyla provedena vůbec [243]. Z literatury vyplývá, že pracoviště, které se chce zabývat chirurgií pankreatu, by mělo provést minimálně 10 parciálních duodenopankreatektomií za rok. Za *high-volume* centrum se považuje pracoviště, kde se provede minimálně 20-25 duodenopankreatektomií za rok [237, 244-246]. Ve světě existují samozřejmě i vysoce specializovaná pracoviště, na kterých se provede i více než 100 parciálních

duodenopankreatektomií ročně [44, 186, 217]. V současné době se za světově nejvýznamnější pracoviště považuje Chirurgická klinika v Heidelbergu v Německu, kde se provádí 500 – 700 duodenopankreatektomií za rok [247].

Kromě bezpečnějšího provedení operačního výkonu je výhodou koncentrace operací do center také standardizovaná pooperační péče a zejména lepší možnosti řešení pooperačních komplikací. Morbidita u resekce pankreatu je poměrně vysoká a dosahuje až 50 % i ve velkých centrech [177]. Pro řešení komplikací se nyní preferují miniinvazivní metody, jako je např. endoskopické ošetření krvácení do zažívacího traktu, perkutánní drenáž nitrobřišních abscesů metodou interveční radiologie, nebo ošetření krvácení viscerálních tepen metodami interveční angiografie. Z tohoto důvodu musejí být na pracovištích, která se zabývají chirurgií pankreatu, tyto metody stále dostupné, a to není na menších pracovištích s malými počty výkonů vždy možné [245].

Další nespornou výhodou koncentrace pacientů do center, kromě lepších léčebných výsledků, je také možnost realizace klinického výzkumu, především provádění randomizovaných studií. Jedná se především o testování nových operačních technik [13, 112], dále např. manipulace s pojistnými drény [17, 186], podávání sandostatinu ke snížení rizika vzniku pankreatické píštěle [248], zatěžování stravou po operaci [249] atd. Výsledky randomizovaných studií jsou neprůkaznější v rámci „*evidence-based medicine*“ (EBM) a určují nové trendy léčebných strategií. Randomizované studie v operačních oborech mají svá specifika při srovnání s ne-intervenčními obory. Jedná se o tyto problémy: 1/ metodologie – obtížná standardizace operačních výkonů, aby byly rovnocenné u různých operatérů a také na různých pracovištích. Je obtížné řádně zaslepit chirurgický výkon, protože operující chirurg nemůže být zaslepen. 2/ etické problémy – správné časování RCT, získání rovnocenných dostatečně velkých skupin, otázka „placebo“ chirurgického výkonu. 3/ samotná osoba chirurga – skepse chirurgů k účasti na RCT, málo zkušeností s RCT, neznalost metodologie, neochota věnovat čas provádění RCT. 4/ problémy s náběry pacientů – preference mini-invazivních postupů, neochota nechat se randomizovat mezi různé chirurgické postupy [250, 251].

### **6.3. Fast-track**

V rámci pooperační péče je v současné době hojně diskutovanou problematikou tzv. „*fast-track*“ nebo také ERAS (*enhanced recovery after surgery*). ERAS zahrnuje multimodální

postupy na základě EBM, které mají za cíl optimalizovat pooperační průběh pacientů zmírněním pooperační stresové reakce související s operačním traumatem [252]. V současné době jsou principy ERAS dobře propracované např. v kolorektální chirurgii [253]. V pankreatické chirurgii bylo zavedení principů ERAS pomalejší vzhledem k vyšší náročnosti operačního výkonu pro pacienty, očekávané vyšší morbiditě a menšímu počtu studií, které se touto problematikou zabývají [205]. I v současnosti, kdy jsou principy ERAS plně rozvinuté a dobře definované, se ale podaří dodržovat její principy pouze u 38 - 66 % pacientů [254]. Principy ERAS zahrnují: časnou extubaci, časné odstranění nazogastrické sondy, časné zatížení dietou, rychlejší mobilizaci z lůžka, dostatečnou analgézii s použitím epidurálního katetru a časné odstranění pojistných břišních drénů, močového katetru a žilní kanyly. Cílem použití metody ERAS je časný překlad pacienta na standardní oddělení, časná obnova funkce gastro-intestinálního traktu (perorální příjem a obnova pasáže) a časná celková mobilizace [205]. To přináší také kratší dobu hospitalizace a nižší náklady na zdravotní péči.

V pankreatické chirurgii přináší tento program i své problémy. Resekce pankreatu je náročný operační výkon vyžadující rozsáhlou laparotomii a excesivní preparaci v retroperitoneu, proto jsou potřebné i vyšší dávkování analgetik do epidurálního katetru v pooperačním období, což může v některých případech způsobit močovou retenci. Z tohoto důvodu je nutné počítat s nutností znovuzavedení močového katetru u predisponovaných pacientů [205]. Poměrně častou komplikací po duodenopankreatektomii je tzv. zpomalené vyprazdňování žaludku (DGE – *delayed gastric emptying*), zvláště u pylorus-šetřící modifikace. U pacientů s touto komplikací je častější nutnost znovu zavedení nazogastrické sondy [255, 256]. I když tato komplikace nenastane, přesto asi polovina pacientů netoleruje perorální příjem od prvního pooperačního dne, jak je plánováno [254].

#### **6.4. Laparoskopie v chirurgii pankreatu**

Laparoskopické resekce pankreatu se provádějí v současné době stále častěji. První zprávy byly publikovány v první polovině 90. let [257-259]. Na přelomu tisíciletí se poté začaly objevovat soubory s větším počtem pacientů [260-262]. Obecně řečeno, přínos laparoskopické chirurgie je dán poměrem operačního traumatu břišní stěny při přístupu do dutiny břišní a traumatu samotného výkonu v dutině břišní. Z tohoto důvodu se tak rychle rozšířila např. laparoskopická cholecystektomie. Samotný výkon v dutině břišní je zpravidla

poměrně jednoduchý a přináší malé operační trauma na rozdíl od laparoskopické resekce pankreatu [263].

Laparoskopická levostranná resekce pankreatu (LLRP) je v současné době poměrně dobře zavedená metoda na mnoha pracovištích, která se chirurgii pankreatu věnují [264]. Mezi hlavní indikace patří benigní nebo hraničně maligní cystické a endokrinní nádory pankreatu. Laparoskopický přístup při resekci pankreatu pro adenokarcinom je stále sporný [265, 266]. Obavy jsou z nedostatečné radikality resekce, zejména při mediálních okraji a dorzálním okraji a také z neadekvátní lymfadenektomie [267]. Navíc laparoskopický přístup nesníží četnost pooperační pankreatické píštěle, která je nejzávažnější komplikací a u malignit oddaluje adjuvantní onkologickou léčbu [268]. Zásadní otázkou je ošetření pahýlu pankreatu. Nejčastěji se používají staplery, ale jednoznačné doporučující stanovisko dosud nebylo formulováno [269].

Laparoskopická duodenopankreatektomie (LDPE) přináší obvyklé benefity miniinvazivních operací: kratší dobu hospitalizace, menší bolestivost, rychlejší rekonvalescenci, atd. Nicméně LDPE se nerozšířila tak rychle. V současné době se i na specializovaných pracovištích, která se věnují laparoskopickým operacím pankreatu, se takto provádí pouze okolo 5 % všech DPE [270, 271]. Tento fakt má několik příčin: 1/ benefit laparoskopické oproti otevřené DPE není tak výrazný, protože DPE zahrnuje rozsáhlou preparaci tkání v retroperitoneu, která způsobuje mnohem větší operační trauma než samotná laparotomie [260], 2/ LDPE vyžaduje pokročilé laparoskopické dovednosti a dlouhou křivku učení [263], 3/ Operační čas u LDPE je mnohem delší než u otevřené DPE [263] a v některých studiích má také vyšší morbiditu [271] a 4/ Nejsou dosud jasné dlouhodobé výsledky a zejména není ověřená onkologická radikalita na větších souborech pacientů [263]. Dalším důvodem je, že LLRP je technicky jednodušší než LDPE, dále u LLRP není potřebná žádná rekonstrukce po resekční fázi. Zatímco laparoskopická levostranná resekce je již standardní zavedená metoda na specializovaných pracovištích, LDPE se neprovádí v podstatě téměř vůbec [263].

## **6.5. Posun indikací od maligních k benigním nálezům**

V současné době se resekce pankreatu provádí u stále rizikovějších pacientů. Dále se provádějí extenzivnější výkony s resekci cév a multiviscerální resekce. Nicméně z onkologického hlediska je jasné, že karcinom pankreatu je závažné onemocnění



s nepříznivou prognózou i po provedené radikální operaci. Samotné zlepšení chirurgické terapie k dalšímu výraznějšímu pokroku zlepšení prognózy pacientů nepovede. Nicméně při zlepšené chirurgické technice můžeme poměrně bezpečně k operaci podle určených kritérií indikovat i pacienty s benigními a hraničně maligními nádory ještě před jejich možnou malignizací a tím zlepšit jejich prognózu, protože ke vzniku karcinomu vůbec nedojde [272]. Posun indikací k resekci pankreatu je také patrný z výsledků našeho souboru, které jsou uvedeny v tabulce 1. V minulosti byla resekce pankreatu považována za velmi rizikový operační výkon a o indikaci u benigního nálezu nebylo vůbec uvažováno. Na druhou stranu větší část pacientů s benigními nádory znamená také větší proporcii pacientů s měkkou slinivkou a nedilatovaným pankreatickým vývodem. S tím také souvisí vyšší riziko vzniku pankreatické píštěle a také nutnost její prevence a případně adekvátní terapie [77]. Z tohoto důvodu je nutné pokračovat v klinickém výzkumu v chirurgii a dále postupně zlepšovat operační techniku a pooperační péči tak, abychom mohli bezpečně rozšiřovat indikace k resekci pankreatu.

## **6.6. Hodnocení výsledků chirurgické léčby**

Z dalších moderních postupů a trendů je nutné jmenovat přesnější hodnocení výsledků chirurgické léčby, a to zejména hodnocení komplikací. Je zřejmé, že celková morbidita i četnost jednotlivých komplikací závisí zejména na jejich definici. Čím je definice liberálnější, tím je komplikací méně a obráceně. Bassi et al. na souboru 242 pacientů ukázali, že četnost pankreatické píštěle se může výrazně lišit podle použité definice [71]. U identického souboru pacientů byla četnost píštěle od 9,9 do 28,5 % při různých definicích. Z toho vyplývá, že je nutné přesně definovat celkovou morbiditu i jednotlivé komplikace tak, aby se mohly mezi sebou porovnávat jednotlivé metody nebo chirurgické techniky, dále výsledky na jednom pracovišti v různých obdobích a v neposlední řadě také výsledky mezi jednotlivými pracovišti [112].

V současné době se k hodnocení pooperačních komplikací plánovaných chirurgických operací používá klasifikace dle Claviena a Dinda [182], která je uvedena v Tabulce 9. Tuto klasifikaci pro pankreatickou chirurgii později validovali DeOliveira et al. [34].

Skupina ISGPS (International Study Group for Pancreatic Surgery) postupně vytvořila řadu definicí jednotlivých komplikací, které jsou v pankreatické chirurgii nejčastější. První z nich

byla definice pankreatické píštěle, která byla publikovaná v roce 2005 [35]. Než byla tato jednotná definice vytvořena, bylo ve světové literatuře známo přibližně 26 různých definic pankreatické píštěle [71]. Samozřejmě nebylo tedy možné porovnávat výsledky jednotlivých pracovišť.

International Study Group for Pancreatic Fistula (ISGPF) tvořilo 37 světových expertů z 15 zemí, kteří na základě svých znalostí a zkušeností určili novou, univerzálně použitelnou definici POPF. Tato definice je v současné době široce akceptována a používána [114, 177]. Použití jednotné definice POPF umožní porovnat výsledky operací pankreatu v jednotlivých centrech specializovaných na pankreatickou chirurgii. Definice POPF podle ISGPF umožňuje také vymežit a zhodnotit klinickou závažnost [114, 177]. Další klasifikace se používá pro zpomalené vyprazdňování žaludku (DGE) [273]. DGE je jedna z nejčastějších komplikací po resekci pankreatu. Je to neschopnost tolerovat pevnou stravu po operaci nebo nutnost znovu zavést nazogastrickou sondu. Opět se dělí do třech stupňů podle klinické závažnosti [273].

Další klasifikace se používá pro hodnocení pooperačního krvácení [274]. To je definováno třemi parametry: začátek krvácení (do 24 hodin po operaci nebo více než 24 hodin po operaci), jeho lokalizace (intraluminální nebo extraluminální) a klinická závažnost. Opět jsou určeny tři stupně: A, B, C [274].

Dále skupina ISGPS definovala hraničně resektabilní karcinom pankreatu (BRPC - borderline resectable pancreatic carcinoma) [275], extenzivní pankreatektomii u lokálně pokročilých karcinomů [162], standardní lymfadenektomii [148], kdy provést resekci pankreatu bez bioptické verifikace [276] a různé techniky provedení rekonstrukce pahýlu pankreatu [277].

Skupina ISGLS (International Study Group for Liver Surgery) ještě definovala biliární leak, opět rozdělený do tří stupňů podle klinické závažnosti. Tuto klasifikaci je možné použít v jaterní i pankreatické chirurgii [278].

## **7. Závěr**

Resekce pankreatu se postupně vyvinula v relativně bezpečnou operaci s nízkou letalitou a přijatelnou morbiditou a postupně se rozšířily i indikace k provedení resekce pankreatu. V současné době se operují pacienti, kteří by byli před několika dekádami hodnoceni jako příliš rizikovní nebo nevhodní k operaci a resekují se pokročilé nádory, které by byly dříve hodnoceny jako neresekabilní. Dále pokračuje klinický výzkum v pankreatické chirurgii: retrospektivní analýzy souborů operovaných pacientů, porovnávání různých operačních technik a strategií pooperační péče a zejména organizování prospektivních randomizovaných studií, které mohou dále příznivě ovlivnit výsledky chirurgické léčby. Chirurgická léčba však sama o sobě nemůže dále zlepšit prognózu pacientů s karcinomem pankreatu.

## 8. Literatura:

1. JON B., ČEČKA F., FERKO A., ŠUBRT Z. Naše zkušenosti s resekčními výkony na pankreatu. Retrospektivní analýza. *Rozhl Chir.* 2008; 87 (4): 195-199.
2. GILLEN S., SCHUSTER T., MEYER ZUM BÜSCHENFELDE C., FRIESS H., KLEEFF J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Medicine.* 2010; 7 (4): 267.
3. SCHNELLDORFER T., ADAMS D.B., WARSHAW A.L., LILLEMOR K.D., SARR M.G. Forgotten pioneers of pancreatic surgery: beyond the favorite few. *Ann Surg.* 2008; 247 (1): 191-202.
4. HOWARD J.M., HESS W., *History of the Pancreas. Mysteries of a Hidden Organ.* 2002, New York: Kluwer Academic.
5. TSUCHIYA R., FUJISAWA N. On the etymology of "pancreas". *Int J Pancreatol.* 1997; 21 (3): 269-272.
6. ČEČKA F., JON B., KAŠKA M. Was the Wirsung duct discovery facilitated by imtemperate alcohol consumption in 17th century Italy? . *Pancreatology.* 2013; 13 (3S): 542.
7. BROCK C., NIELSEN L.M., LELIC D., DREWES A.M. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (42): 7231-7240.
8. BANTING F.G., BEST C.H., COLLIP J.B., CAMPBELL W.R., FLETCHER A.A. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J.* 1922; 12 (3): 141-146.
9. COHEN I., COLP R. Cancer of the periampullary region of the duodenum. *Surg Gynecol Obstet.* 1927; 45: 332-336.
10. WHIPPLE A.O., PARSONS W.B., MULLINS C.R. Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935; 102 (4): 763-779.
11. BRUNSCHWIG A. Cancer of the pancreas. *Ill Med J.* 1947; 92 (2): 82-85.
12. WHIPPLE A.O. The Rationale of Radical Surgery for Cancer of the Pancreas and Ampullary Region. *Ann Surg.* 1941; 114 (4): 612-615.
13. SHRIKHANDE S.V., QURESHI S.S., RAJNEESH N., SHUKLA P.J. Pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy: do we need further studies? *World J Surg.* 2005; 29 (12): 1642-1649.
14. CATTELL R.B. Anastomosis of the duct of Wirsung; its use in palliative operations for cancer of the head of the pancreas. *Surg Clin North Am.* 1947; 27 (3): 636-643.
15. WAUGH J.M., CLAGETT O.T. Resection of the duodenum and head of the pancreas for carcinoma; an analysis of thirty cases. *Surgery.* 1946; 20: 224-232.
16. ČEČKA F., JON B., ŠUBRT Z., FERKO A. Pankreatická píštěl - definice, rizikové faktory a možnosti léčby. *Rozhl Chir.* 2013; 92 (2): 77-84.
17. ČEČKA F., LOVEČEK M., JON B., SKALICKÝ P., ŠUBRT Z., FERKO A. DRAPA trial - closed-suction drains versus closed gravity drains in pancreatic surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015; 16: 207.
18. FORTNER J.G., KIM D.K., CUBILLA A., TURNBULL A., PAHNKE L.D., SHILS M.E. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg.* 1977; 186 (1): 42-50.

19. TRAVERSO L.W., LONGMIRE W.P., JR. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978; 146 (6): 959-962.
20. HERMANN R.E. Current approaches to Surgery for pancreatic cancer (panel discussion). *Am J Surg.* 1978; 135 (2): 188-189.
21. CRILE G., JR. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet.* 1970; 130 (6): 1049-1053.
22. HOWARD J.M. Pancreatico-duodenectomy: forty-one consecutive Whipple resections without an operative mortality. *Ann Surg.* 1968; 168 (4): 629-640.
23. TREDE M., SCHWALL G., SAEGER H.D. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg.* 1990; 211 (4): 447-458.
24. CAMERON J.L., PITT H.A., YEO C.J., LILLEMOR K.D., KAUFMAN H.S., COLEMAN J. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg.* 1993; 217 (5): 430-435; discussion 435-438.
25. CAMERON J.L., RIAL T.S., COLEMAN J., BELCHER K.A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2006; 244 (1): 10-15.
26. LILLEMOR K.D., CAMERON J.L., KIM M.P., CAMPBELL K.A., SAUTER P.K., COLEMAN J.A., YEO C.J. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8 (7): 766-772; discussion 772-764.
27. WINTER J.M., CAMERON J.L., CAMPBELL K.A., CHANG D.C., RIAL 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. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10 (9): 1280-1290; discussion 1290.
28. YEO C., CAMERON J.L., LILLEMOR K.D., SOHN T.A., CAMPBELL K.A., SAUTER P.K. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2. *Ann Surg.* 2002; 236 (3): 355-368.
29. 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. *Ann Surg.* 2000; 232 (3): 419-429.
30. YEO C.J., CAMERON J.L., MAHER M.M., SAUTER P.K., ZAHURAK M.L., TALAMINI M.A., LILLEMOR K.D., PITT H.A. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1995; 222 (4): 580-588; discussion 588-592.
31. ČEČKA F., JON B., HÁTLOVÁ J., TYČOVÁ V., NEORAL C., FERKO A., MELICHAR B. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: a single center experience. *Hepatogastroenterology.* 2009; 56 (94-95): 1529-1532.
32. ČEČKA F., JON B., FERKO A., ŠUBRT Z., NIKOLOV D.H., TYČOVÁ V. Long-term survival of a patient after resection of a gastrointestinal stromal tumor arising from the pancreas. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011; 10 (3): 330-332.
33. ČEČKA F., FERKO A., JON B., ŠUBRT Z., KAŠPAROVÁ P., REPÁK R. Pancreatic Castleman disease treated with laparoscopic distal pancreatectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013; 12 (3): 332-334.

34. 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. *Ann Surg.* 2006; 244 (6): 931-937; discussion 937-939.
35. 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; 138 (1): 8-13.
36. SEILER C.M., DECKERT A., DIENER M.K., KNAEBEL H.P., WEIGAND M.A., VICTOR N., BUCHLER M.W. Midline versus transverse incision in major abdominal surgery: a randomized, double-blind equivalence trial (POVATI: ISRCTN60734227). *Ann Surg.* 2009; 249 (6): 913-920.
37. NIEVEEN VAN DIJKUM E.J., ROMIJN M.G., TERWEE C.B., DE WIT L.T., VAN DER MEULEN J.H., LAMERIS H.S., RAUWS E.A., OBERTOP H., VAN EYCK C.H., BOSSUYT P.M., GOUMA D.J. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 2003; 237 (1): 66-73.
38. RIAL T.S., CAMERON J.L., LILLEMOR K.D., CAMPBELL K.A., SAUTER P.K., COLEMAN J., ABRAMS R.A., LAHERU D., HRUBAN R.H., YEO C.J. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma--part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9 (9): 1191-1204; discussion 1204-1196.
39. SANJAY P., TAKAORI K., GOVIL S., SHRIKHANDE S.V., WINDSOR J.A. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy. *Br J Surg.* 2012; 99 (8): 1027-1035.
40. CALLERY M.P., CHANG K.J., FISHMAN E.K., TALAMONTI M.S., WILLIAM TRAVERSO L., LINEHAN D.C. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16 (7): 1727-1733.
41. PERWAIZ A., SINGH A., SINGH T., CHAUDHARY A. Incidence and management of arterial anomalies in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Jop.* 2010; 11 (1): 25-30.
42. ČEČKA F., JON B., HAVEL E., LOJÍK M., RAUPACH J., BĚLOBRÁDEK Z., NEORAL C., ŠUBRT Z., FERKO A. Stenóza truncus coeliacus při duodenopankreatektomii. *Rozhl Chir.* 2009; 88 (4): 192-195.
43. BILLINGS B.J., CHRISTEIN J.D., HARMSSEN W.S., HARRINGTON J.R., CHARI S.T., QUE F.G., FARNELL M.B., NAGORNEY D.M., SARR M.G. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? *J Gastrointest Surg.* 2005; 9 (8): 1059-1066; discussion 1066-1057.
44. YEKEBAS E.F., BOGOEVSKI D., CATALDEGIRMEN G., KUNZE C., MARX A., VASHIST Y.K., SCHURR P.G., LIEBL L., THIELTGES S., GAWAD K.A., SCHNEIDER C., IZBICKI J.R. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg.* 2008; 247 (2): 300-309.
45. IQBAL N., LOVEGROVE R.E., TILNEY H.S., ABRAHAM A.T., BHATTACHARYA S., TEKKIS P.P., KOCHER H.M. A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 2822 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34 (11): 1237-1245.
46. WATSON K. CARCINOMA OF AMPULLA OF VATER SUCCESSFUL RADICAL RESECTION. *Br J Surg.* 1944; 31: 368-373.

47. BLOECHLE C., BROERING D.C., LATUSKE C., LATUSKE M., VON SCHRENCK T., IZBICKI J.R. Prospective randomized study to evaluate quality of life after partial pancreatoduodenectomy according to Whipple versus pylorus preserving pancreatoduodenectomy according to Longmire-Traverso for periampullary carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 1999; 384 (Suppl 1): 661-664.
48. LIN P.W., LIN Y.J. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 1999; 86 (5): 603-607.
49. PAQUET K.J. Comparison of Whipple's pancreaticoduodenectomy with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy - a prospectively controlled, randomized long-term trial. *Chir Gastroenterol.* 1998; 14: 54-58.
50. SEILER C.A., WAGNER M., BACHMANN T., REDAELLI C.A., SCHMIED B., UHL W., FRIESS H., BUCHLER M.W. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg.* 2005; 92 (5): 547-556.
51. SRINARMWONG C., LUECHAKIETTISAK P., PRASITVILAI W. Standard whipple's operation versus pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial study. *J Med Assoc Thai.* 2008; 91 (5): 693-698.
52. TRAN K.T., SMEENK H.G., VAN EIJCK C.H., KAZEMIER G., HOP W.C., GREVE J.W., TERPSTRA O.T., ZIJLSTRA J.A., KLINKERT P., JEEKEL H. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg.* 2004; 240 (5): 738-745.
53. WENGER F.A., JACOBI C.A., HAUBOLD K., ZIEREN H.U., MULLER J.M. Gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic carcinoma. Preliminary results of a prospective randomized study: pancreatoduodenectomy or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Chirurg.* 1999; 70 (12): 1454-1459.
54. DIENER M.K., KNAEBEL H.P., HEUKAUFER C., ANTES G., BUCHLER M.W., SEILER C.M. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 2007; 245 (2): 187-200.
55. 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. *Ann Surg.* 2007; 245 (4): 573-582.
56. MICHALSKI C.W., KLEEFF J., WENTE M.N., DIENER M.K., BUCHLER M.W., FRIESS H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2007; 94 (3): 265-273.
57. 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. *Am J Surg.* 2007; 193 (2): 171-183.
58. KARANICOLAS P.J., DAVIES E., KUNZ R., BRIEL M., KOKA H.P., PAYNE D.M., SMITH S.E., HSU H.P., LIN P.W., BLOECHLE C., PAQUET K.J., GUYATT G.H. The pylorus: take it or leave it? Systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (6): 1825-1834.
59. TRAN K., VAN EIJCK C., DI CARLO V., HOP W.C., ZERBI A., BALZANO G., JEEKEL H. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2002; 236 (4): 422-428; discussion 428.

60. MCKAY A., MACKENZIE S., SUTHERLAND F.R., BATHE O.F., DOIG C., DORT J., VOLLMER C.M., JR., DIXON E. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2006; 93 (8): 929-936.
61. 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. *Ann Surg.* 2005; 242 (6): 767-771, discussion 771-763.
62. 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. *Am J Surg.* 2005; 189 (6): 720-729.
63. SHEN Y., JIN W. Reconstruction by Pancreaticogastrostomy versus Pancreaticojejunostomy following Pancreaticoduodenectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012: 627095.
64. FERNANDEZ-CRUZ L., COSA R., BLANCO L., LOPEZ-BOADO M.A., ASTUDILLO E. Pancreatogastrostomy with gastric partition after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy versus conventional pancreatojejunostomy: a prospective randomized study. *Ann Surg.* 2008; 248 (6): 930-938.
65. MA J.P., PENG L., QIN T., LIN J.W., CHEN C.Q., CAI S.R., WANG L., HE Y.L. Meta-analysis of pancreaticoduodenectomy prospective controlled trials: pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy reconstruction. *Chin Med J (Engl).* 2012; 125 (21): 3891-3897.
66. ARNAUD J.P., TUECH J.J., CERVI C., BERGAMASCHI R. Pancreaticogastrostomy compared with pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Eur J Surg.* 1999; 165 (4): 357-362.
67. TAKANO S., ITO Y., WATANABE Y., YOKOYAMA T., KUBOTA N., IWAI S. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2000; 87 (4): 423-427.
68. HE T., ZHAO Y., CHEN Q., WANG X., LIN H., HAN W. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg.* 2013; 30 (1): 56-69.
69. FIGUERAS J., SABATER L., PLANELLAS P., MUNOZ-FORNER E., LOPEZ-BEN S., FALGUERAS L., SALA-PALAU C., ALBIOL M., ORTEGA-SERRANO J., CASTRO-GUTIERREZ E. Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2013; 100 (12): 1597-1605.
70. WELLNER U.F., SICK O., OLSCHESKI M., ADAM U., HOPT U.T., KECK T. Randomized controlled single-center trial comparing pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after partial pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16 (9): 1686-1695.
71. 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. *Dig Surg.* 2004; 21 (1): 54-59.
72. HASHIMOTO D., CHIKAMOTO A., OHMURAYA M., HIROTA M., BABA H. Pancreaticodigestive anastomosis and the postoperative management strategies to prevent postoperative pancreatic fistula formation after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today.* 2013; 44 (7): 1207-1213.
73. 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



- pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2007; 246 (3): 425-433; discussion 433-425.
74. KAMODA Y., FUJINO Y., MATSUMOTO I., SHINZEKI M., SAKAI T., KURODA Y. Usefulness of performing a pancreaticojejunostomy with an internal stent after a pancreatoduodenectomy. *Surg Today.* 2008; 38 (6): 524-528.
  75. KIM Z., KIM J., MIN J.K., HUR K.Y., CHOI D., SEO D., KIM J.H., LEE K.J., NAKAO A. Negative pressure external drainage of the pancreatic duct in pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2010; 57 (99-100): 625-630.
  76. XIONG J.J., ALTAF K., MUKHERJEE R., HUANG W., HU W.M., LI A., KE N.W., LIU X.B. Systematic review and meta-analysis of outcomes after intraoperative pancreatic duct stent placement during pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2012; 99 (8): 1050-1061.
  77. PESSAUX P., SAUVANET A., MARIETTE C., PAYE F., MUSCARI F., CUNHA A.S., SASTRE B., ARNAUD J.P. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg.* 2011; 253 (5): 879-885.
  78. SU A.P., CAO S.S., ZHANG Y., FU L., ZHANG Z.D., HU W.M., LI Q.S., TIAN B.L. Does internal stenting for pancreaticojejunostomy decrease the rate of pancreatic fistula following pancreatic resections? A meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60 (121): 191-196.
  79. MARKAR S.R., VYAS S., KARTHIKESALINGAM A., IMBER C., MALAGO M. The impact of pancreatic duct drainage following pancreaticojejunostomy on clinical outcome. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16 (8): 1610-1617.
  80. MOTOI F., EGAWA S., RIKIYAMA T., KATAYOSE Y., UNNO M. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Br J Surg.* 2012; 99 (4): 524-531.
  81. ZHOU Y., ZHOU Q., LI Z., CHEN R. Internal pancreatic duct stent does not decrease pancreatic fistula rate after pancreatic resection: a meta-analysis. *Am J Surg.* 2013; 205 (6): 718-725.
  82. ZHOU Y., ZHOU Q., LI Z., LIN Q., GONG Y., CHEN R. The impact of internal or external transanastomotic pancreatic duct stents following pancreaticojejunostomy. Which one is better? A meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16 (12): 2322-2335.
  83. WANG Q., HE X.R., TIAN J.H., YANG K.H. Pancreatic duct stents at pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Dig Surg.* 2013; 30 (4-6): 415-424.
  84. KUROKI T., TAJIMA Y., KITASATO A., ADACHI T., KANEMATSU T. Stenting versus non-stenting in pancreaticojejunostomy: a prospective study limited to a normal pancreas without fibrosis sorted by using dynamic MRI. *Pancreas.* 2011; 40 (1): 25-29.
  85. TANI M., KAWAI M., HIRONO S., INA S., MIYAZAWA M., SHIMIZU A., YAMAUE H. A prospective randomized controlled trial of internal versus external drainage with pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2010; 199 (6): 759-764.
  86. HONG S., WANG H., YANG S., YANG K. External stent versus no stent for pancreaticojejunostomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg.* 2013; 17 (8): 1516-1525.
  87. REISSMAN P., PERRY Y., CUENCA A., BLOOM A., EID A., SHILONI E., RIVKIND A., DURST A. Pancreaticojejunostomy versus controlled pancreaticocutaneous fistula in pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma. *Am J Surg.* 1995; 169 (6): 585-588.

88. CHOU F.F., SHEEN-CHEN S.M., CHEN Y.S., CHEN M.C., CHEN C.L. Postoperative morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer. *Eur J Surg.* 1996; 162 (6): 477-481.
89. BERGER A.C., HOWARD T.J., KENNEDY E.P., SAUTER P.K., BOWER-CHERRY M., DUTKEVITCH S., HYSLOP T., SCHMIDT C.M., ROSATO E.L., LAVU H., NAKEEB A., PITT H.A., LILLEMOR K.D., YEO C.J. Does type of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy decrease rate of pancreatic fistula? A randomized, prospective, dual-institution trial. *J Am Coll Surg.* 2009; 208 (5): 738-747; discussion 747-739.
90. BASSI C., FALCONI M., MOLINARI E., MANTOVANI W., BUTTURINI G., GUMBS A.A., SALVIA R., PEDERZOLI P. Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. *Surgery.* 2003; 134 (5): 766-771.
91. LANGREHR J.M., BAHRA M., JACOB D., GLANEMANN M., NEUHAUS P. Prospective randomized comparison between a new mattress technique and Cattell (duct-to-mucosa) pancreaticojejunostomy for pancreatic resection. *World J Surg.* 2005; 29 (9): 1111-1119, discussion 1120-1111.
92. BAI X.L., ZHANG Q., MASOOD N., MASOOD W., GAO S.L., ZHANG Y., SHAHED S., LIANG T.B. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126 (22): 4340-4347.
93. PENG S., MOU Y., CAI X., PENG C. Binding pancreaticojejunostomy is a new technique to minimize leakage. *Am J Surg.* 2002; 183 (3): 283-285.
94. PENG S.Y., MOU Y.P., LIU Y.B., SU Y., PENG C.H., CAI X.J., WU Y.L., ZHOU L.H. Binding pancreaticojejunostomy: 150 consecutive cases without leakage. *J Gastrointest Surg.* 2003; 7 (7): 898-900.
95. PENG S.Y., WANG J.W., LI J.T., MOU Y.P., LIU Y.B., CAI X.J. Binding pancreaticojejunostomy--a safe and reliable anastomosis procedure. *HPB (Oxford).* 2004; 6 (3): 154-160.
96. PENG S.Y., WANG J.W., LAU W.Y., CAI X.J., MOU Y.P., LIU Y.B., LI J.T. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2007; 245 (5): 692-698.
97. MAGGIORI L., SAUVANET A., NAGARAJAN G., DOKMAK S., AUSSILHOU B., BELGHITI J. Binding versus conventional pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a case-matched study. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14 (9): 1395-1400.
98. TARGARONA J., BARREDA L., PANDO E., BARREDA C. Is Peng's pancreaticojejunal anastomosis more effective than mucosa-mucosa anastomosis in duodenopancreatectomy for pancreatic and peri-ampullary tumours? *Cir Esp.* 2013; 91 (3): 163-168.
99. BUC E., FLAMEIN R., GOLFFIER C., DUBOIS A., NAGARAJAN G., FUTIER E., PEZET D. Peng's binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a French prospective study. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14 (4): 705-710.
100. CHILD C.G. Pancreaticojejunostomy and Other Problems Associated With the Surgical Management of Carcinoma Involving the Head of the Pancreas: Report of Five Additional Cases of Radical Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1944; 119 (6): 845-855.
101. TANI M., TERASAWA H., KAWAI M., INA S., HIRONO S., UCHIYAMA K., YAMAUE H. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving

- pancreaticoduodenectomy: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg.* 2006; 243 (3): 316-320.
102. GANGAVATIKER R., PAL S., JAVED A., DASH N.R., SAHNI P., CHATTOPADHYAY T.K. Effect of antecolic or retrocolic reconstruction of the gastro/duodenojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15 (5): 843-852.
  103. ESHUIS W.J., VAN EIJCK C.H., GERHARDS M.F., COENE P.P., DE HINGH I.H., KARSTEN T.M., BONSING B.A., GERRITSEN J.J., BOSSCHA K., SPILLENAAR BILGEN E.J., HAVERKAMP J.A., BUSCH O.R., VAN GULIK T.M., REITSMA J.B., GOUMA D.J. Antecolic versus retrocolic route of the gastroenteric anastomosis after pancreatoduodenectomy: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2014; 259 (1): 45-51.
  104. PERWAIZ A., SINGHAL D., SINGH A., CHAUDHARY A. Is isolated Roux loop pancreaticojejunostomy superior to conventional reconstruction in pancreaticoduodenectomy? *HPB (Oxford).* 2009; 11 (4): 326-331.
  105. KAMAN L., SANYAL S., BEHERA A., SINGH R., KATARIYA R.N. Isolated roux loop pancreaticojejunostomy vs single loop pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg.* 2008; 6 (4): 306-310.
  106. KE S., DING X.M., GAO J., ZHAO A.M., DENG G.Y., MA R.L., XIN Z.H., NING C.M., SUN W.B. A prospective, randomized trial of Roux-en-Y reconstruction with isolated pancreatic drainage versus conventional loop reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2013; 153 (6): 743-752.
  107. IMANAGA H. A new method of pancreaticoduodenectomy designed to preserve liver and pancreatic function. *Surgery.* 1960; 47: 577-586.
  108. HISHINUMA S., OGATA Y., MATSUI J., OZAWA I. Evaluation of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy with the Imanaga reconstruction by hepatobiliary and gastrointestinal dual scintigraphy. *Br J Surg.* 1999; 86 (10): 1306-1311.
  109. DOI R., FUJIMOTO K., KOBAYASHI H., IMAMURA M. Impact of reconstruction methods on outcome of pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer patients. *World J Surg.* 2005; 29 (4): 500-504.
  110. FERRONE C.R., WARSHAW A.L., RATTNER D.W., BERGER D., ZHENG H., RAWAL B., RODRIGUEZ R., THAYER S.P., FERNANDEZ-DEL CASTILLO C. Pancreatic fistula rates after 462 distal pancreatectomies: staplers do not decrease fistula rates. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12 (10): 1691-1697; discussion 1697-1698.
  111. ČEČKA F., JON B., FERKO A., ŠUBRT Z. Levostranné resekce pankreatu: indikace, chirurgická technika a komplikace. *Rozhl Chir.* 2009; 88 (7): 364-367.
  112. ČEČKA F., JON B., ŠUBRT Z., FERKO A. Surgical technique in distal pancreatectomy: a systematic review of randomized trials. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 482906.
  113. DIENER M.K., SEILER C.M., ROSSION I., KLEEFF J., GLANEMANN M., BUTTURINI G., TOMAZIC A., BRUNS C.J., BUSCH O.R., FARKAS S., BELYAEV O., NEOPTOLEMOS J.P., HALLORAN C., KECK T., NIEDERGETHMANN M., GELLERT K., WITZIGMANN H., KOLLMAR O., LANGER P., STEGER U., NEUDECKER J., BERREVOET F., GANZERA S., HEISS M.M., LUNTZ S.P., BRUCKNER T., KIESER M., BUCHLER M.W. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet.* 2011; 377 (9776): 1514-1522.

114. ČEČKA F., JON B., ŠUBRT Z., FERKO A. Clinical and economic consequences of pancreatic fistula after elective pancreatic resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013; 12 (5): 533-539.
115. SAUVANET A., PARTENSKY C., SASTRE B., GIGOT J.F., FAGNIEZ P.L., TUECH J.J., MILLAT B., BERDAH S., DOUSSET B., JAECK D., LE TREUT Y.P., LETOUBLON C. Medial pancreatectomy: a multi-institutional retrospective study of 53 patients by the French Pancreas Club. *Surgery.* 2002; 132 (5): 836-843.
116. PRATT W., MAITHEL S.K., VANOUNOU T., CALLERY M.P., VOLLMER C.M., JR. Postoperative pancreatic fistulas are not equivalent after proximal, distal, and central pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10 (9): 1264-1278; discussion 1278-1269.
117. BRUNS H., RAHBARI N.N., LOFFLER T., DIENER M.K., SEILER C.M., GLANEMANN M., BUTTURINI G., SCHUHMACHER C., ROSSION I., BUCHLER M.W., JUNGHANS T. Perioperative management in distal pancreatectomy: results of a survey in 23 European participating centres of the DISPACT trial and a review of literature. *Trials.* 2009; 10: 58.
118. STRASBERG S.M., LINEHAN D.C., HAWKINS W.G. Radical antegrade modular pancreateosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *J Am Coll Surg.* 2007; 204 (2): 244-249.
119. YANG Y., GE C.L., GUO K.J., GUO R.X., TIAN Y.L. Application of retrograde distal pancreatectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008; 7 (3): 318-321.
120. FERRONE C.R., KONSTANTINIDIS I.T., SAHANI D.V., WARGO J.A., FERNANDEZ-DEL CASTILLO C., WARSHAW A.L. Twenty-three years of the Warsaw operation for distal pancreatectomy with preservation of the spleen. *Ann Surg.* 2011; 253 (6): 1136-1139.
121. 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. *Arch Surg.* 1995; 130 (9): 952-955.
122. 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. *Br J Surg.* 1999; 86 (5): 608-611.
123. 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; 1: 203-207.
124. SUC B., MSIKA S., FINGERHUT A., FOURTANIER G., HAY J.M., HOLMIERES F., SASTRE B., FAGNIEZ P.L. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2003; 237 (1): 57-65.
125. OLAH A., ISSEKUTZ A., BELAGYI T., HAJDU N., ROMICS L., JR. Randomized clinical trial of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2009; 96 (6): 602-607.
126. FROZANPOR F., LUNDELL L., SEGERSVARD R., ARNELO U. The effect of prophylactic transpapillary pancreatic stent insertion on clinically significant leak rate following distal pancreatectomy: results of a prospective controlled clinical trial. *Ann Surg.* 2012; 255 (6): 1032-1036.
127. HAMILTON N.A., POREMBKA M.R., JOHNSTON F.M., GAO F., STRASBERG S.M., LINEHAN D.C., HAWKINS W.G. Mesh reinforcement of pancreatic

- transection decreases incidence of pancreatic occlusion failure for left pancreatectomy: a single-blinded, randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2012; 255 (6): 1037-1042.
128. MONTORSI M., ZERBI A., BASSI C., CAPUSSOTTI L., COPPOLA R., SACCHI M. Efficacy of an absorbable fibrin sealant patch (TachoSil) after distal pancreatectomy: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg.* 2012; 256 (5): 853-859; discussion 859-860.
  129. CARTER T.I., FONG Z.V., HYSLOP T., LAVU H., TAN W.P., HARDACRE J., SAUTER P.K., KENNEDY E.P., YEO C.J., ROSATO E.L. A dual-institution randomized controlled trial of remnant closure after distal pancreatectomy: does the addition of a falciform patch and fibrin glue improve outcomes? *J Gastrointest Surg.* 2013; 17 (1): 102-109.
  130. ROCKEY E.W. Total Pancreatectomy for Carcinoma : Case Report. *Ann Surg.* 1943; 118 (4): 603-611.
  131. HEIDT D.G., BURANT C., SIMEONE D.M. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11 (2): 209-216.
  132. WARREN K.W., POULANTZAS J.K., KUNE G.A. Life after total pancreatectomy for chronic pancreatitis: clinical study of eight cases. *Ann Surg.* 1966; 164 (5): 830-834.
  133. MORGAN K., OWCZARSKI S.M., BORCKARDT J., MADAN A., NISHIMURA M., ADAMS D.B. Pain control and quality of life after pancreatectomy with islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16 (1): 129-133; discussion 133-124.
  134. DORLON M., OWCZARSKI S., WANG H., ADAMS D., MORGAN K. Increase in postoperative insulin requirements does not lead to decreased quality of life after total pancreatectomy with islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis. *Am Surg.* 2013; 79 (7): 676-680.
  135. COLLINS J.J., JR., CRAIGHEAD J.E., BROOKS J.R. Rationale for total pancreatectomy for carcinoma of the pancreatic head. *N Engl J Med.* 1966; 274 (11): 599-602.
  136. IHSE I., ANDERSON H., ANDREN S. Total pancreatectomy for cancer of the pancreas: is it appropriate? *World J Surg.* 1996; 20 (3): 288-293; discussion 294.
  137. REDDY S., WOLFGANG C.L., CAMERON J.L., ECKHAUSER F., CHOTI M.A., SCHULICK R.D., EDIL B.H., PAWLIK T.M. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg.* 2009; 250 (2): 282-287.
  138. BARTSCH D.K. Familial pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2003; 90 (4): 386-387.
  139. BRETNALL T.A. Cancer surveillance of patients from familial pancreatic cancer kindreds. *Med Clin North Am.* 2000; 84 (3): 707-718.
  140. GRATIAN L., PURA J., DINAN M., ROMAN S., REED S., SOSA J.A. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (11): 3515-3521.
  141. MACHADO M.C. Surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo).* 2012; 67 Suppl 1: 145-148.
  142. JAMIL L.H., CHINDRIS A.M., GILL K.R., SCIMECA D., STAUFFER J.A., HECKMAN M.G., MEEK S.E., NGUYEN J.H., ASBUN H.J., RAIMONDO M., WOODWARD T.A., WALLACE M.B. Glycemic control after total pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm: an exploratory study. *HPB Surg.* 2012; 2012: 381328.

143. PAINI M., CRIPPA S., SCOPELLITI F., BALDONI A., MANZONI A., BELFIORI G., PARTELLI S., FALCONI M. Extent of Surgery and Implications of Transection Margin Status after Resection of IPMNs. *Gastroenterol Res Pract.* 2014; 2014: 269803.
144. ALMOND M., ROBERTS K.J., HODSON J., SUTCLIFFE R., MARUDANAYAGAM R., ISAAC J., MUIESAN P., MIRZA D. Changing indications for a total pancreatectomy: perspectives over a quarter of a century. *HPB (Oxford).* 2014; 17 (5): 416-421.
145. ČEČKA F., JON B., DVOŘÁK J., REPÁK R., ŠUBRT Z., FERKO A. Paliativní chirurgická léčba nádorů pankreatu a periampulární oblasti. *Klin Onkol.* 2012; 25 (2): 117-123.
146. FORTNER J.G., KLIMSTRA D.S., SENIE R.T., MACLEAN B.J. Tumor size is the primary prognosticator for pancreatic cancer after regional pancreatectomy. *Ann Surg.* 1996; 223 (2): 147-153.
147. REDDY S.K., TYLER D.S., PAPPAS T.N., CLARY B.M. Extended resection for pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist.* 2007; 12 (6): 654-663.
148. TOL J.A., GOUMA D.J., BASSI C., DERVENIS C., MONTORSI M., ADHAM M., ANDREN-SANDBERG A., ASBUN H.J., BOCKHORN M., BUCHLER M.W., CONLON K.C., FERNANDEZ-CRUZ L., FINGERHUT A., FRIESS H., HARTWIG W., IZBICKI J.R., LILLEMoe K.D., MILICEVIC M.N., NEOPTOLEMOS J.P., SHRIKHANDE S.V., VOLLMER C.M., YEO C.J., CHARNLEY R.M. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014; 156 (3): 591-600.
149. PEDRAZZOLI S., DICARLO V., DIONIGI R., MOSCA F., PEDERZOLI P., PASQUALI C., KLOPPEL G., DHAENE K., MICHELASSI F. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg.* 1998; 228 (4): 508-517.
150. FARNELL M.B., PEARSON R.K., SARR M.G., DIMAGNO E.P., BURGART L.J., DAHL T.R., FOSTER N., SARGENT D.J. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery.* 2005; 138 (4): 618-628; discussion 628-630.
151. IQBAL N., LOVEGROVE R.E., TILNEY H.S., ABRAHAM A.T., BHATTACHARYA S., TEKKIS P.P., KOCHER H.M. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35 (1): 79-86.
152. MOORE G.E., SAKO Y., THOMAS L.B. Radical pancreatoduodenectomy with resection and reanastomosis of the superior mesenteric vein. *Surgery.* 1951; 30 (3): 550-553.
153. LOYER E.M., DAVID C.L., DUBROW R.A., EVANS D.B., CHARNSANGAVEJ C. Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin-section CT. *Abdom Imaging.* 1996; 21 (3): 202-206.
154. PHOA S.S., REEDERS J.W., STOKER J., RAUWS E.A., GOUMA D.J., LAMERIS J.S. CT criteria for venous invasion in patients with pancreatic head carcinoma. *Br J Radiol.* 2000; 73 (875): 1159-1164.
155. AMANO R., KIMURA K., NAKATA B., YAMAZOE S., MOTOMURA H., YAMAMOTO A., TANAKA S., HIRAKAWA K. Pancreatectomy with major arterial

- resection after neoadjuvant chemoradiotherapy gemcitabine and S-1 and concurrent radiotherapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Surgery*. 2015; 158 (1): 191-200.
156. GAGANDEEP S., ARTINYAN A., JABBOUR N., MATEO R., MATSUOKA L., SHER L., GENYK Y., SELBY R. Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis: the modified Appleby operation. *Am J Surg*. 2006; 192 (3): 330-335.
  157. HIRANO S., KONDO S., HARA T., AMBO Y., TANAKA E., SHICHINOHE T., SUZUKI O., HAZAMA K. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg*. 2007; 246 (1): 46-51.
  158. NENTWICH M.F., KONIG A., IZBICKI J.R. Limits of surgery for pancreatic cancer. *Rozhl Chir*. 2014; 93 (9): 445-449.
  159. BURDELSKI C.M., REEH M., BOGOEVSKI D., GEBAUER F., TACHEZY M., VASHIST Y.K., CATALDEGIRMEN G., YEKEBAS E., IZBICKI J.R., BOCKHORN M. Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors. *World J Surg*. 2011; 35 (12): 2756-2763.
  160. HARTWIG W., HACKERT T., HINZ U., HASSENPFUG M., STROBEL O., BUCHLER M.W., WERNER J. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Ann Surg*. 2009; 250 (1): 81-87.
  161. NIKFARJAM M., SEHMBEY M., KIMCHI E.T., GUSANI N.J., SHEREEF S., AVELLA D.M., STAVELEY-O'CARROLL K.F. Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13 (5): 915-921.
  162. HARTWIG W., VOLLMER C.M., FINGERHUT A., YEO C.J., NEOPTOLEMOS J.P., ADHAM M., ANDREN-SANDBERG A., ASBUN H.J., BASSI C., BOCKHORN M., CHARNLEY R., CONLON K.C., DERVENIS C., FERNANDEZ-CRUZ L., FRIESS H., GOUMA D.J., IMRIE C.W., LILLEMOR K.D., MILICEVIC M.N., MONTORSI M., SHRIKHANDE S.V., VASHIST Y.K., IZBICKI J.R., BUCHLER M.W. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014; 156 (1): 1-14.
  163. CRIPPA S., BASSI C., WARSHAW A.L., FALCONI M., PARTELLI S., THAYER S.P., PEDERZOLI P., FERNANDEZ-DEL CASTILLO C. Middle pancreatectomy: indications, short- and long-term operative outcomes. *Ann Surg*. 2007; 246 (1): 69-76.
  164. GOUDARD Y., GAUJOUX S., DOKMAK S., CROS J., COUVELARD A., PALAZZO M., RONO M., VULLIERME M.P., RUSZNIEWSKI P., BELGHITI J., SAUVANET A. Reappraisal of central pancreatectomy a 12-year single-center experience. *JAMA Surg*. 2014; 149 (4): 356-363.
  165. IACONO C., BORTOLASI L., SERIO G. Is there a place for central pancreatectomy in pancreatic surgery? *J Gastrointest Surg*. 1998; 2 (6): 509-516; discussion 516-507.
  166. IACONO C., VERLATO G., RUZZENENTE A., CAMPAGNARO T., BACCHELLI C., VALDEGAMBERI A., BORTOLASI L., GUGLIELMI A. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. *Br J Surg*. 2013; 100 (7): 873-885.
  167. KANG C.M., LEE J.H., LEE W.J. Minimally invasive central pancreatectomy: current status and future directions. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014; 21 (12): 831-840.
  168. HACKERT T., HINZ U., FRITZ S., STROBEL O., SCHNEIDER L., HARTWIG W., BUCHLER M.W., WERNER J. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbecks Arch Surg*. 2011; 396 (8): 1197-1203.

169. ZHANG T., XU J., WANG T., LIAO Q., DAI M., ZHAO Y. Enucleation of pancreatic lesions: indications, outcomes, and risk factors for clinical pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg.* 2013; 17 (12): 2099-2104.
170. HEEGER K., FALCONI M., PARTELLI S., WALDMANN J., CRIPPA S., FENDRICH V., BARTSCH D.K. Increased rate of clinically relevant pancreatic fistula after deep enucleation of small pancreatic tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2014; 399 (3): 315-321.
171. BRIENT C., REGENET N., SULPICE L., BRUNAUD L., MUCCI-HENNEKINE S., CARRERE N., MILIN J., AYAV A., PRADERE B., HAMY A., BRESLER L., MEUNIER B., MIRALLIE E. Risk factors for postoperative pancreatic fistulization subsequent to enucleation. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16 (10): 1883-1887.
172. CRIPPA S., BASSI C., SALVIA R., FALCONI M., BUTTURINI G., PEDERZOLI P. Enucleation of pancreatic neoplasms. *Br J Surg.* 2007; 94 (10): 1254-1259.
173. GE C., LUO X., CHEN X., GUO K. Enucleation of pancreatic cystadenomas. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14 (1): 141-147.
174. VONLANTHEN R., SLANKAMENAC K., BREITENSTEIN S., PUHAN M.A., MULLER M.K., HAHNLOSER D., HAURI D., GRAF R., CLAVIEN P.A. The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. *Ann Surg.* 2011; 254 (6): 907-913.
175. LANG M., NISKANEN M., MIETTINEN P., ALHAVA E., TAKALA J. Outcome and resource utilization in gastroenterological surgery. *Br J Surg.* 2001; 88 (7): 1006-1014.
176. DASKALAKI D., BUTTURINI G., MOLINARI E., CRIPPA S., PEDERZOLI P., BASSI C. A grading system can predict clinical and economic outcomes of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: results in 755 consecutive patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396 (1): 91-98.
177. 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. *Ann Surg.* 2007; 245 (3): 443-451.
178. CLAVIEN P.A., SANABRIA J.R., STRASBERG S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992; 111 (5): 518-526.
179. GAWANDE A.A., THOMAS E.J., ZINNER M.J., BRENNAN T.A. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992. *Surgery.* 1999; 126 (1): 66-75.
180. POMPOSELLI J.J., GUPTA S.K., ZACHAROULIS D.C., LANDA R., MILLER A., NANDA R. Surgical complication outcome (SCOUT) score: a new method to evaluate quality of care in vascular surgery. *J Vasc Surg.* 1997; 25 (6): 1007-1014; discussion 1014-1005.
181. VEEN M.R., LARDENOYE J.W., KASTELEIN G.W., BRESLAU P.J. Recording and classification of complications in a surgical practice. *Eur J Surg.* 1999; 165 (5): 421-424; discussion 425.
182. 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. *Ann Surg.* 2004; 240 (2): 205-213.
183. DIMICK J.B., CHEN S.L., TAHERI P.A., HENDERSON W.G., KHURI S.F., CAMPBELL D.A., JR. Hospital costs associated with surgical complications: a report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg.* 2004; 199 (4): 531-537.



184. VAN BUREN G., 2ND, BLOOMSTON M., HUGHES S.J., WINTER J., BEHRMAN S.W., ZYROMSKI N.J., VOLLMER C., VELANOVICH V., RIAL T., MUSCARELLA P., TREVINO J., NAKEEB A., SCHMIDT C.M., BEHRNS K., ELLISON E.C., BARAKAT O., PERRY K.A., DREBIN J., HOUSE M., ABDEL-MISIH S., SILBERFEIN E.J., GOLDIN S., BROWN K., MOHAMMED S., HODGES S.E., MCELHANY A., ISSAZADEH M., JO E., MO Q., FISHER W.E. A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage. *Ann Surg.* 2014; 259 (4): 605-612.
185. GEBAUER F., KLOTH K., TACHEZY M., VASHIST Y.K., CATALDEGIRMEN G., IZBICKI J.R., BOCKHORN M. Options and limitations in applying the fistula classification by the International Study Group for Pancreatic Fistula. *Ann Surg.* 2012; 256 (1): 130-138.
186. BASSI C., MOLINARI E., MALLEO G., CRIPPA S., BUTTURINI G., SALVIA R., TALAMINI G., PEDERZOLI P. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2010; 252 (2): 207-214.
187. PRONOVOST P., GARRETT E., DORMAN T., JENCKES M., WEBB I.T., BRESLOW M., ROSENFELD B., BASS E. Variations in complication rates and opportunities for improvement in quality of care for patients having abdominal aortic surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2001; 386 (4): 249-256.
188. HARTWIG W., WERNER J., JAGER D., DEBUS J., BUCHLER M.W. Improvement of surgical results for pancreatic cancer. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (11): e476-485.
189. NENTWICH M.F., BOCKHORN M., KONIG A., IZBICKI J.R., CATALDEGIRMEN G. Surgery for advanced and metastatic pancreatic cancer--current state and trends. *Anticancer Res.* 2012; 32 (5): 1999-2002.
190. BRAGA M., CAPRETTI G., PECORELLI N., BALZANO G., DOGLIONI C., ARIOTTI R., DI CARLO V. A prognostic score to predict major complications after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2011; 254 (5): 702-707; discussion 707-708.
191. CALLERY M.P., PRATT W.B., KENT T.S., CHAIKOF E.L., VOLLMER C.M., JR. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2013; 216 (1): 1-14.
192. HILL J.S., ZHOU Z., SIMONS J.P., NG S.C., MCDADE T.P., WHALEN G.F., TSENG J.F. A simple risk score to predict in-hospital mortality after pancreatic resection for cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17 (7): 1802-1807.
193. KIMURA W., MIYATA H., GOTOH M., HIRAI I., KENJO A., KITAGAWA Y., SHIMADA M., BABA H., TOMITA N., NAKAGOE T., SUGIHARA K., MORI M. A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: the 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2014; 259 (4): 773-780.
194. ADHAM M., CHOPIN-LALY X., LEPILLIEZ V., GINCUL R., VALETTE P.J., PONCHON T. Pancreatic resection: drain or no drain? *Surgery.* 2013; 154 (5): 1069-1077.
195. DIENER M.K., TADJALLI-MEHR K., WENTE M.N., KIESER M., BUCHLER M.W., SEILER C.M. Risk-benefit assessment of closed intra-abdominal drains after pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis assessing the current state of evidence. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396 (1): 41-52.
196. KAMINSKY P.M., MEZHIR J.J. Intraperitoneal drainage after pancreatic resection: a review of the evidence. *J Surg Res.* 2013; 184 (2): 925-930.

197. NITSCHKE U., MULLER T.C., SPATH C., CRESSWELL L., WILHELM D., FRIESS H., MICHALSKI C.W., KLEEFF J. The evidence based dilemma of intraperitoneal drainage for pancreatic resection - a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg.* 2014; 14: 76.
198. VAN DER WILT A.A., COOLSEN M.M., DE HINGH I.H., VAN DER WILT G.J., GROENEWOUD H., DEJONG C.H., VAN DAM R.M. To drain or not to drain: a cumulative meta-analysis of the use of routine abdominal drains after pancreatic resection. *HPB (Oxford)*. 2013; 15 (5): 337-344.
199. WANG Q., JIANG Y.J., LI J., YANG F., DI Y., YAO L., JIN C., FU D.L. Is routine drainage necessary after pancreaticoduodenectomy? *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (25): 8110-8118.
200. BELGHITI J., KABBEJ M., SAUVANET A., VILGRAIN V., PANIS Y., FEKETE F. Drainage after elective hepatic resection. A randomized trial. *Ann Surg.* 1993; 218 (6): 748-753.
201. KIM J., LEE J., HYUNG W.J., CHEONG J.H., CHEN J., CHOI S.H., NOH S.H. Gastric cancer surgery without drains: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8 (6): 727-732.
202. LEWIS R.T., GOODALL R.G., MARIEN B., PARK M., LLOYD-SMITH W., WIEGAND F.M. Simple elective cholecystectomy: to drain or not. *Am J Surg.* 1990; 159 (2): 241-245.
203. MERAD F., HAY J.M., FINGERHUT A., YAHCHOUCHE E., LABORDE Y., PELISSIER E., MSAKA S., FLAMANT Y. Is prophylactic pelvic drainage useful after elective rectal or anal anastomosis? A multicenter controlled randomized trial. *French Association for Surgical Research. Surgery.* 1999; 125 (5): 529-535.
204. PETROWSKY H., DEMARTINES N., ROUSSON V., CLAVIEN P.A. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. *Ann Surg.* 2004; 240 (6): 1074-1084; discussion 1084-1075.
205. BERBERAT P.O., INGOLD H., GULBINAS A., KLEEFF J., MULLER M.W., GUTT C., WEIGAND M., FRIESS H., BUCHLER M.W. Fast track--different implications in pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11 (7): 880-887.
206. ČEČKA F., ŠUBRT Z., SOTONA O. How to distinguish between surgical and non-surgical pneumoperitoneum? *Signa Vitae.* 2014; 9 (1): 9-15.
207. BUTTURINI G., DASKALAKI D., MOLINARI E., SCOPELLITI F., CASAROTTO A., BASSI C. Pancreatic fistula: definition and current problems. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008; 15 (3): 247-251.
208. MOLINARI E., BASSI C., SALVIA R., BUTTURINI G., CRIPPA S., TALAMINI G., FALCONI M., PEDERZOLI P. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Ann Surg.* 2007; 246 (2): 281-287.
209. ANSORGE C., NORDIN J.Z., LUNDELL L., STROMMER L., RANGELOVA E., BLOMBERG J., DEL CHIARO M., SEGERSVARD R. Diagnostic value of abdominal drainage in individual risk assessment of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2014; 101 (2): 100-108.
210. ČEČKA F., LOVEČEK M., JON B., SKALICKÝ P., ŠUBRT Z., NEORAL C., FERKO A. Intra-abdominal drainage following pancreatic resection: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (40): 11458-11468.
211. AIMOTO T., UCHIDA E., NAKAMURA Y., MATSUSHITA A., KATSUNO A., CHOU K., KAWAMOTO M., TANIAI N., YOSHIDA H., TAJIRI T. Efficacy of a Blake drain on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55 (86-87): 1796-1800.

212. KAWAI M., TANI M., TERASAWA H., INA S., HIRONO S., NISHIOKA R., MIYAZAWA M., UCHIYAMA K., YAMAUE H. Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Ann Surg.* 2006; 244 (1): 1-7.
213. RONDELLI F., DESIO M., VEDOVATI M.C., BALZAROTTI CANGER R.C., SANGUINETTI A., AVENIA N., BUGIANTELLA W. Intra-abdominal drainage after pancreatic resection: is it really necessary? A meta-analysis of short-term outcomes. *Int J Surg.* 2014; 12 Suppl 1: S40-47.
214. JEEKEL J. No abdominal drainage after Whipple's procedure. *Br J Surg.* 1992; 79 (2): 182.
215. BEHRMAN S.W., ZARZAUR B.L., PARMAR A., RIAL T.S., HALL B.L., PITT H.A. Routine drainage of the operative bed following elective distal pancreatectomy does not reduce the occurrence of complications. *J Gastrointest Surg.* 2014; 19 (1): 72-79; discussion 79.
216. CONLON K.C., LABOW D., LEUNG D., SMITH A., JARNAGIN W., COIT D.G., MERCHANT N., BRENNAN M.F. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg.* 2001; 234 (4): 487-493; discussion 493-484.
217. CORREA-GALLEGO C., BRENNAN M.F., D'ANGELICA M., FONG Y., DEMATTEO R.P., KINGHAM T.P., JARNAGIN W.R., ALLEN P.J. Operative drainage following pancreatic resection: analysis of 1122 patients resected over 5 years at a single institution. *Ann Surg.* 2013; 258 (6): 1051-1058.
218. FISHER W.E., HODGES S.E., SILBERFEIN E.J., ARTINYAN A., AHERN C.H., JO E., BRUNICARDI F.C. Pancreatic resection without routine intraperitoneal drainage. *HPB (Oxford).* 2011; 13 (7): 503-510.
219. HESLIN M.J., HARRISON L.E., BROOKS A.D., HOCHWALD S.N., COIT D.G., BRENNAN M.F. Is intra-abdominal drainage necessary after pancreaticoduodenectomy? *J Gastrointest Surg.* 1998; 2 (4): 373-378.
220. KUNSTMAN J.W., KUO E., FONSECA A.L., SALEM R.R. Evaluation of a recently described risk classification scheme for pancreatic fistulae development after pancreaticoduodenectomy without routine post-operative drainage. *HPB (Oxford).* 2014; 16 (11): 987-993.
221. LIM C., DOKMAK S., CAUCHY F., AUSSILHOU B., BELGHITI J., SAUVANET A. Selective policy of no drain after pancreaticoduodenectomy is a valid option in patients at low risk of pancreatic fistula: a case-control analysis. *World J Surg.* 2013; 37 (5): 1021-1027.
222. MEHTA V.V., FISHER S.B., MAITHEL S.K., SARMIENTO J.M., STALEY C.A., KOOBY D.A. Is it time to abandon routine operative drain use? A single institution assessment of 709 consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg.* 2013; 216 (4): 635-642; discussion 642-634.
223. PAULUS E.M., ZARZAUR B.L., BEHRMAN S.W. Routine peritoneal drainage of the surgical bed after elective distal pancreatectomy: is it necessary? *Am J Surg.* 2012; 204 (4): 422-427.
224. BUCHLER M.W., FRIESS H. Evidence forward, drainage on retreat: still we ignore and drain!? *Ann Surg.* 2006; 244 (1): 8-9.
225. BALZANO G., ZERBI A., CRISTALLO M., DI CARLO V. The unsolved problem of fistula after left pancreatectomy: the benefit of cautious drain management. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9 (6): 837-842.

226. SCHMIDT C.M., CHOI J., POWELL E.S., YIANNOUTSOS C.T., ZYROMSKI N.J., NAKEEB A., PITT H.A., WIEBKE E.A., MADURA J.A., LILLEMoe K.D. Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: clinical predictors and patient outcomes. *HPB Surg.* 2009; 2009: 404520.
227. YOSHIKAWA K., KONISHI M., TAKAHASHI S., GOTOHDA N., KATO Y., KINOSHITA T. Surgical management for the reduction of postoperative hospital stay following distal pancreatectomy. *Hepatogastroenterology.* 2011; 58 (109): 1389-1393.
228. YUI R., SATOI S., TOYOKAWA H., YANAGIMOTO H., YAMAMOTO T., HIROOKA S., YAMAKI S., RYOTA H., MICHIIURA T., INOUE K., MATSUI Y., KWON A.H. Less morbidity after introduction of a new departmental policy for patients who undergo open distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21 (1): 72-77.
229. STROBEL O., BUCHLER M.W. Drainage after pancreaticoduodenectomy: controversy revitalized. *Ann Surg.* 2014; 259 (4): 613-615.
230. BATSTONE M.D., LOWE D., SHAW R.J., BROWN J.S., VAUGHAN E.D., ROGERS S.N. Passive versus active drainage following neck dissection: a non-randomised prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266 (1): 121-124.
231. TANAKA K., KUMAMOTO T., NOJIRI K., TAKEDA K., ENDO I. The effectiveness and appropriate management of abdominal drains in patients undergoing elective liver resection: a retrospective analysis and prospective case series. *Surg Today.* 2013; 43 (4): 372-380.
232. ROBERTS N., BOEHM M., BATES M., BRAIDLEY P.C., COOPER G.J., SPYT T.J. Two-center prospective randomized controlled trial of Blake versus Portex drains after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132 (5): 1042-1046.
233. SARR M.G., PARIKH K.J., MINKEN S.L., ZUIDEMA G.D., CAMERON J.L. Closed-suction versus Penrose drainage after cholecystectomy. A prospective, randomized evaluation. *Am J Surg.* 1987; 153 (4): 394-398.
234. CLOYD J.M., KASTENBERG Z.J., VISSER B.C., POULTSIDES G.A., NORTON J.A. Postoperative serum amylase predicts pancreatic fistula formation following pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2014; 18 (2): 348-353.
235. SUTCLIFFE R.P., BATTULA N., HAQUE A., ALI A., SRINIVASAN P., ATKINSON S.W., RELA M., HEATON N.D., PRACHALIAS A.A. Utility of drain fluid amylase measurement on the first postoperative day after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg.* 2012; 36 (4): 879-883.
236. ČEČKA F., LOVEČEK M., JON B., SKALICKÝ P., ŠUBRT Z., FERKO A. DRAPA trial--closed-suction drains versus closed gravity drains in pancreatic surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015; 16: 207.
237. SCHMIDT C.M., TURRINI O., PARIKH P., HOUSE M.G., ZYROMSKI N.J., NAKEEB A., HOWARD T.J., PITT H.A., LILLEMoe K.D. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. *Arch Surg.* 2010; 145 (7): 634-640.
238. MOHER D., SCHULZ K.F., ALTMAN D.G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol.* 2001; 1: 2.
239. GROBMYER S.R., GRAHAM D., BRENNAN M.F., COIT D. High-pressure gradients generated by closed-suction surgical drainage systems. *Surg Infect (Larchmt).* 2002; 3 (3): 245-249.
240. CALLERY M.P., PRATT W.B., VOLLMER C.M., JR. Prevention and management of pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13 (1): 163-173.

241. 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 J Surg.* 2010.
242. YOSHIOKA R., YASUNAGA H., HASEGAWA K., HORIGUCHI H., FUSHIMI K., AOKI T., SAKAMOTO Y., SUGAWARA Y., KOKUDO N. Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2014; 101 (5): 523-529.
243. SOHN T.A., LILLEMOE K.D., CAMERON J.L., PITT H.A., HUANG J.J., HRUBAN R.H., YEO C.J. Reexploration for periampullary carcinoma: resectability, perioperative results, pathology, and long-term outcome. *Ann Surg.* 1999; 229 (3): 393-400.
244. 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. *Ann Surg.* 2000; 232 (6): 786-795.
245. IHSE I. The association between higher volume and better outcome for pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2001; 3 (2): 153-155.
246. VAN HEEK N.T., KUHLMANN K.F., SCHOLTEN R.J., DE CASTRO S.M., BUSCH O.R., VAN GULIK T.M., OBERTOP H., GOUMA D.J. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg.* 2005; 242 (6): 781-788, discussion 788-790.
247. STROBEL O., HINZ U., GLUTH A., HANK T., HACKERT T., BERGMANN F., WERNER J., BUCHLER M.W. Pancreatic adenocarcinoma: number of positive nodes allows to distinguish several N categories. *Ann Surg.* 2015; 261 (5): 961-969.
248. ČEČKA F., JON B., ŠUBRT Z., FERKO A. The effect of somatostatin and its analogs in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic surgery. *Eur Surg.* 2012; 44 (2): 99-108.
249. LASSEN K., KJAEVE J., FETVEIT T., TRANO G., SIGURDSSON H.K., HORN A., REVHAUG A. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2008; 247 (5): 721-729.
250. DOERR-HARIM C., BRUCKNER T., DIENER M.K., KNEBEL P. Insights into surgical trials: methodological challenges and solutions. *Langenbecks Arch Surg.* 2014; 399 (3): 273-278.
251. FARROKHAYAR F., KARANICOLAS P.J., THOMA A., SIMUNOVIC M., BHANDARI M., DEVEREAUX P.J., ANVARI M., ADILI A., GUYATT G. Randomized controlled trials of surgical interventions. *Ann Surg.* 2010; 251 (3): 409-416.
252. WILLIAMSSON C., KARLSSON N., STURESSON C., LINDELL G., ANDERSSON R., TINGSTEDT B. Impact of a fast-track surgery programme for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2015; 102 (9): 1133-1141.
253. SCHWENK W., RAUE W., HAASE O., JUNGHANS T., MULLER J.M. "Fast-track" colonic surgery-first experience with a clinical procedure for accelerating postoperative recovery. *Chirurg.* 2004; 75 (5): 508-514.
254. BRAGA M., PECORELLI N., ARIOTTI R., CAPRETTI G., GRECO M., BALZANO G., CASTOLDI R., BERETTA L. Enhanced recovery after surgery pathway in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Surg.* 2014; 38 (11): 2960-2966.

255. FISHER W.E., HODGES S.E., CRUZ G., ARTINYAN A., SILBERFEIN E.J., AHERN C.H., JO E., BRUNICARDI F.C. Routine nasogastric suction may be unnecessary after a pancreatic resection. *HPB (Oxford)*. 2011; 13 (11): 792-796.
256. ROLAND C.L., MANSOUR J.C., SCHWARZ R.E. Routine nasogastric decompression is unnecessary after pancreatic resections. *Arch Surg*. 2012; 147 (3): 287-289.
257. CUSCHIERI A. Laparoscopic surgery of the pancreas. *J R Coll Surg Edinb*. 1994; 39 (3): 178-184.
258. GAGNER M., POMP A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc*. 1994; 8 (5): 408-410.
259. SUSSMAN L.A., CHRISTIE R., WHITTLE D.E. Laparoscopic excision of distal pancreas including insulinoma. *Aust N Z J Surg*. 1996; 66 (6): 414-416.
260. FERNANDEZ-CRUZ L., SAENZ A., ASTUDILLO E., MARTINEZ I., HOYOS S., PANTOJA J.P., NAVARRO S. Outcome of laparoscopic pancreatic surgery: endocrine and nonendocrine tumors. *World J Surg*. 2002; 26 (8): 1057-1065.
261. PARK A.E., HENIFORD B.T. Therapeutic laparoscopy of the pancreas. *Ann Surg*. 2002; 236 (2): 149-158.
262. PATTERSON E.J., GAGNER M., SALKY B., INABNET W.B., BROWER S., EDYE M., GURLAND B., REINER M., PERTSEMLIDES D. Laparoscopic pancreatic resection: single-institution experience of 19 patients. *J Am Coll Surg*. 2001; 193 (3): 281-287.
263. LIANG S., HAMEED U., JAYARAMAN S. Laparoscopic pancreatectomy: indications and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (39): 14246-14254.
264. ČEČKA F., FERKO A., JON B., ŠUBRT Z. Laparoskopická resekce pankreatu v experimentu a klinické praxi. *Rozhl Chir*. 2011; 90 (3): 194-199.
265. MERCHANT N.B., PARIKH A.A., KOOBY D.A. Should all distal pancreatectomies be performed laparoscopically? *Adv Surg*. 2009; 43: 283-300.
266. NAKAMURA Y., UCHIDA E., AIMOTO T., MATSUMOTO S., YOSHIDA H., TAJIRI T. Clinical outcome of laparoscopic distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009; 16 (1): 35-41.
267. 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; 146 (4): 635-643; discussion 643-635.
268. JUSOH A.C., AMMORI B.J. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a systematic review of comparative studies. *Surg Endosc*. 2011.
269. ČEČKA F., JON B., ŠUBRT Z., FERKO A. Ošetření pahýlu pankreatu u laparoskopické levostranné resekce. *Rozhl Chir*. 2012; 91 (2): 96-100.
270. SONG K.B., KIM S.C., HWANG D.W., LEE J.H., LEE D.J., LEE J.W., PARK K.M., LEE Y.J. Matched Case-Control Analysis Comparing Laparoscopic and Open Pylorus-preserving Pancreaticoduodenectomy in Patients With Periampullary Tumors. *Ann Surg*. 2015; 262 (1): 146-155.
271. TRAN T.B., DUA M.M., WORHUNSKY D.J., POULTSIDES G.A., NORTON J.A., VISSER B.C. The First Decade of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy in the United States: Costs and Outcomes Using the Nationwide Inpatient Sample. *Surg Endosc*. 2015.
272. MATTHAEI H., NORRIS A.L., TSIATIS A.C., OLINO K., HONG S.M., DAL MOLIN M., GOGGINS M.G., CANTO M., HORTON K.M., JACKSON K.D., CAPELLI P., ZAMBONI G., BORTESI L., FURUKAWA T., EGAWA S., ISHIDA M., OTTOMO S., UNNO M., MOTOI F., WOLFGANG C.L., EDIL B.H., CAMERON J.L., ESHLEMAN J.R., SCHULICK R.D., MAITRA A., HRUBAN R.H.

- Clinicopathological characteristics and molecular analyses of multifocal intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg.* 2012; 255 (2): 326-333.
273. WENTE M.N., BASSI C., DERVENIS C., FINGERHUT A., GOUMA D.J., IZBICKI J.R., NEOPTOLEMOS J.P., PADBURY R.T., SARR M.G., TRAVERSO L.W., YEO C.J., BUCHLER M.W. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2007; 142 (5): 761-768.
274. WENTE M.N., VEIT J.A., BASSI C., DERVENIS C., FINGERHUT A., GOUMA D.J., IZBICKI J.R., NEOPTOLEMOS J.P., PADBURY R.T., SARR M.G., YEO C.J., BUCHLER M.W. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery.* 2007; 142 (1): 20-25.
275. BOCKHORN M., UZUNOGLU F.G., ADHAM M., IMRIE C., MILICEVIC M., SANDBERG A.A., ASBUN H.J., BASSI C., BUCHLER M., CHARNLEY R.M., CONLON K., CRUZ L.F., DERVENIS C., FINGERHUT A., FRIESS H., GOUMA D.J., HARTWIG W., LILLEMoe K.D., MONTORSI M., NEOPTOLEMOS J.P., SHRIKHANDE S.V., TAKAORI K., TRAVERSO W., VASHIST Y.K., VOLLMER C., YEO C.J., IZBICKI J.R. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014; 155 (6): 977-988.
276. ASBUN H.J., CONLON K., FERNANDEZ-CRUZ L., FRIESS H., SHRIKHANDE S.V., ADHAM M., BASSI C., BOCKHORN M., BUCHLER M., CHARNLEY R.M., DERVENIS C., FINGERHUT A., GOUMA D.J., HARTWIG W., IMRIE C., IZBICKI J.R., LILLEMoe K.D., MILICEVIC M., MONTORSI M., NEOPTOLEMOS J.P., SANDBERG A.A., SARR M., VOLLMER C., YEO C.J., TRAVERSO L.W. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery.* 2014; 155 (5): 887-892.
277. SHUKLA P.J., BARRETO S.G., FINGERHUT A., BASSI C., BUCHLER M.W., DERVENIS C., GOUMA D., IZBICKI J.R., NEOPTOLEMOS J., PADBURY R., SARR M.G., TRAVERSO W., YEO C.J., WENTE M.N. Toward improving uniformity and standardization in the reporting of pancreatic anastomoses: a new classification system by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2010; 147 (1): 144-153.
278. KOCH M., GARDEN O.J., PADBURY R., RAHBARI N.N., ADAM R., CAPUSSOTTI L., FAN S.T., YOKOYAMA Y., CRAWFORD M., MAKUUCHI M., CHRISTOPHI C., BANTING S., BROOKE-SMITH M., USATOFF V., NAGINO M., MADDERN G., HUGH T.J., VAUTHEY J.N., GREIG P., REES M., NIMURA Y., FIGUERAS J., DEMATTEO R.P., BUCHLER M.W., WEITZ J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery.* 2011; 149 (5): 680-688.