

**UNIVERZITA KARLOVA**

**Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**MUDr. Michal Balík**

**2023**

Doktorský studijní program

**Chirurgie**

# **Inovace minimálně invazivních postupů v urologii**

**Innovation of minimally invasive procedures in urology**

**MUDr. Michal Balík**

Školitel: doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.

Školitel konzultant: doc. MUDr. Filip Čečka, Ph.D.

Hradec Králové

2023

# Prohlášení autora

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

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

Hradec Králové

2023

MUDr. Michal Balík

# Poděkování

Velké poděkování patří doc. MUDr. Jaroslavu Pacovskému, Ph.D., prof. MUDr. Miloši Broďákovi, Ph.D. a doc. MUDr. Filipu Čečkovi, Ph.D. za vedení mé výzkumné práce. Bez jejich vstřícnosti a neutuchající motivace by tato práce nikdy nevznikla.

Velice děkuji Mgr. Ivě Selke Krulichové, Ph.D. za statistickou analýzu.

Děkuji kolektivu Urologické kliniky FNHK, zejména pak Bc. Lence Pásztorové a MUDr. Pavlovi Navrátilovi ml. za pomoc při provádění prospektivní dvojité zaslepené randomizované studie, která je stěžejním článkem mé disertační práce.

V neposlední řadě děkuji prof. MUDr. RNDr. Milanu Kaškovi, Ph.D., proděkanovi pro doktorské studijní programy za odborné vedení během mého postgraduálního studia a pomoc při přípravě disertační práce.

Tato práce vznikla za podpory grantu MH CZ – DRO (UHHK, 00179906) a projektu Cooperatio Surgery (207043).

# Obsah

<b>1.</b>	<b>Úvod do problematiky .....</b>	<b>17</b>
<b>1.1.</b>	<b>Historie minimálně invazivní operativy .....</b>	<b>17</b>
	Pečetící nástroje .....	20
	Jednostranně ostnité stehy .....	20
	3D obraz.....	21
	Robotika.....	21
<b>1.2.</b>	<b>Karcinom prostaty .....</b>	<b>25</b>
	Epidemiologie .....	25
	Celosvětově.....	25
	Situace v Česku.....	25
	Diagnostika .....	28
	Skrínink.....	28
	Klinické vyšetření .....	29
	Zobrazovací metody .....	30
	Terapie.....	32
<b>1.3.</b>	<b>Radikální prostatektomie .....</b>	<b>34</b>
<b>1.4.</b>	<b>Hemostyptika.....</b>	<b>37</b>
	Hemostatické látky .....	37
	Rekombinantní aktivovaný faktor VII (RVIIa – Novoseven®) ....	37
	Desmopresin .....	37
	Fibrinogen.....	37
	Antifibrinolytika.....	38
	Kyselina $\epsilon$ -amino-kapronová (EACA) .....	38
	Aprotinin.....	38
	Kyselina tranexamová .....	38
<b>2.</b>	<b>Výzkumná část – klinická studie .....</b>	<b>41</b>

<b>2.1.</b>	<b>Pilotní studie .....</b>	<b>41</b>
<b>2.2.</b>	<b>Cíle.....</b>	<b>46</b>
<b>2.3.</b>	<b>Metody.....</b>	<b>47</b>
	Design studie .....	47
	Soubor.....	47
	Registrace .....	48
	Přidělení studijní léčby .....	49
	Studijní léčba .....	50
	Bezpečnostní hlediska .....	52
	Sběr dat .....	52
	Monitorování dat .....	55
	Prevence zkreslení výsledků.....	57
	Analýza dat .....	58
<b>2.4.</b>	<b>Výsledky .....</b>	<b>59</b>
<b>2.5.</b>	<b>Diskuse .....</b>	<b>67</b>
	Kohorta .....	67
	Dávka.....	67
	Krvácení.....	68
	Onkologické a funkční výsledky .....	70
	Komplikace.....	70
<b>2.6.</b>	<b>Závěr.....</b>	<b>72</b>
<b>3.</b>	<b>Literatura.....</b>	<b>73</b>

## Seznam tabulek

Tabulka 1 – Pokles hemoglobinu u pacientů, kterým byl DVC ošetřen na začátku výkonu .....	43
Tabulka 2 – Stratifikace rizika tromboembolické příhody podle Caprinioho skóre .....	51
Tabulka 3 – Klinické parametry a pooperační komplikace pro analýzu .....	54
Tabulka 4 – Stupně komplikací podle Dindo-Clavienovy klasifikace .....	55
Tabulka 5 – Plán studijních činností podle doporučených postupů SPIRIT .....	57
Tabulka 6 – Důvody nezařazení do studie .....	59
Tabulka 7 – Porovnání vstupních charakteristik obou skupin.....	61
Tabulka 8 – Srovnání skupin dle perioperačních kritérií .....	62
Tabulka 9 – Srovnání poklesu hemoglobinu .....	62
Tabulka 10 – Srovnání procentuálního poklesu hemoglobinu .....	63
Tabulka 11 – Srovnání rozdílů mezi skutečnou a teoretickou hodnotou hemoglobinu .....	64
Tabulka 12 – Srovnání výskytu pozitivních chirurgických okrajů.....	64
Tabulka 13 – Srovnání změny Gleasonova skóre .....	65
Tabulka 14 – Srovnání hladiny PSA 3 měsíce po operaci .....	65
Tabulka 15 – Srovnání funkčních výsledků .....	65
Tabulka 16 – Srovnání komplikací podle klasifikace Clavien-Dindo.....	66

## Seznam grafů

Graf 1 – Vývoj incidence a mortality v ČR.....	26
Graf 2 – Vývoj prevalence v ČR .....	26
Graf 3 – Věková struktura karcinomu prostaty v ČR za období 2014–2018 .....	27
Graf 4 – Vývoj stádií v době diagnózy v ČR .....	28
Graf 5 – Srovnání skupin dle konzolového času a hmotnosti prostaty .....	61
Graf 6 – Rozdíly hladin hemoglobinu v jednotlivých měření .....	63

## Seznam obrázků

Obrázek 1 – Karel Pavlík.....	17
Obrázek 2 – Georg Kelling.....	18
Obrázek 3 – Kurt Semm .....	19
Obrázek 4 – da Vinci® Xi™ (Intuitive Surgical, Sunnyvale, USA).....	24
Obrázek 5 – Hugh H. Young .....	34
Obrázek 6 – Patrick Walsh .....	35
Obrázek 7 – Dr. Shosuke Okamoto a Dr. Utako Okamoto .....	38
Obrázek 8 – Schéma studie RARPEX dle doporučených postupů CONSORT .....	60



## Seznam zkratek

3D–CRT	3–dimensional conformal radiation therapy (trojrozměrná konformní radioterapie)
AESOP	Automated Endoscopic System for Optimal Positioning
ASA	American Society of Anesthesiologists physical status classification score (klasifikace stavu pacienta podle Americké anesteziologické společnosti)
AUA	American Urological Association
BHP	Benigní hyperplazie prostaty
BMI	Body Mass Index (index tělesné hmotnosti)
BRT	Brachyterapie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (konsolidované standardy pro vykazování studií)
CRF	Case Report Form (záznamový formulář pacienta)
CTCAE	NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (terminologická kritéria pro nežádoucí události)
ČR	Česká republika
dPSA	Definitivní hodnota PSA 3 měsíce po výkonu
DRE	Digitální rektální examinace
DVC	Dorsal vein complex (komplex dorzální žíly)
EACA	Kyselina $\epsilon$ -amino-kapronová
EAU	European Association of Urology
EBL	Estimated blood loss (odhadovaná krevní ztráta)
ED	Erektilní dysfunkce

ERAS	Early Recovery After Surgery
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice (správná klinická praxe)
IF	Impact factor
iGS	Vstupní hodnota Gleasonova skóre
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy (radioterapie s modulovanou intenzitou paprsku)
iPSA	Vstupní hodnota prostatického specifického antigenu
IRB	Institutional Review Board (institucionální revizní komise)
ITT	Intention to Treat (záměr léčit)
Kč	Koruna česká
LMWH	Low molecular weight heparin (nízkomolekulární heparin)
MRI	Magnetic resonance imaging (magnetická rezonance)
NASA	National Aeronautics and Space Administration
NCCN	National Comprehensive Cancer Network <sup>®</sup>
PI	Principal Investigator (hlavní zkoušející)
PET/CT	Pozitronová emisní tomografie
PI–RADS	Prostate Imaging–Reporting and Data System (jednotný systém hodnocení lézí prostaty na MRI)
POD	Postoperative day (pooperační den)
PSA	Prostatický specifický antigen
PSM	Positive surgical margins (pozitivní chirurgické okraje)
PSMA–PET	Pozitronovaná emisní tomografie značená prostatickým specifickým membránovým antigenem

RARP	Roboticky asistovaná radikální prostatektomie
RARPEX	Roboticky asistovaná radikální prostatektomie s tranexamovou kyselinou
SAE	Serious Adverse Event (závažná nežádoucí událost)
SUI	Stress urinary incontinence (stresová inkontinence moče)
SUSAR	Suspected Serious Adverse Reaction (podezřelá závažná nežádoucí událost)
TEN	Tromboembolická nemoc
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

# Souhrn

## Úvod

Profylaktické podávání kyseliny tranexamové snižuje krevní ztráty při zákrocích s vysokým rizikem perioperačního krvácení. Existuje pro to dostatek důkazů publikovaných v kardiochirurgii, ortopedii a gynekologii. V urologii však byly dosud publikovány práce s ambivalentními výsledky při transuretrální resekci prostaty, otevřené radikální prostatektomii nebo radikální cystektomii. Žádná studie dosud netestovala profylaktické podání kyseliny tranexamové na začátku roboticky asistované radikální prostatektomie.

## Metody

Na základě nadějných výsledků pilotní studie, která hodnotila účinek profylaktického podání kyseliny tranexamové při roboticky asistované radikální prostatektomii na perioperační krevní ztrátu a výskyt a závažnost komplikací, jsme provedli studii RARPEX – prospektivní, dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii. Naším cílem bylo potvrdit předběžné údaje na dostatečném souboru pacientů s více operatéry.

## Výsledky

Ve studii RARPEX jsme prokázali pozitivní vliv profylaktického podání kyseliny tranexamové při roboticky asistované radikální prostatektomii na pokles hemoglobinu ve všech měřeních. Rozdíl mezi skupinami námi stanovené hladiny klinické významnosti ale nedosáhl. Ve studijní skupině byla dále prokázána významně nižší incidence pooperačních hematomů v pánvi (3,3 % vs. 12,4 %). Trochu překvapivým, ale o to více klinicky významným zjištěním, byla nižší incidence a závažnost pooperační stresové inkontinence moče ve studijní skupině. Studie také přinesla data pro možnou úpravu zavedené praxe na našem pracovišti při sledování krevního obrazu v pooperačním období.

## Diskuse a závěr

Navzdory obrovskému rozvoji techniky roboticky asistované radikální prostatektomie, je stále třeba hledat možnosti zlepšení. Sotva se ale v blízké budoucnosti objeví podobný *game-changer*, jako bylo představení robotického systému. Proto je nutné se zaměřit na kombinaci drobných zlepšení, jako je tomu například u jednotlivých doporučení ERAS (Early Recovery After Surgery) protokolu. Byť profylaktické užití

kyseliny tranexamové u roboticky asistované radikální prostatektomie nepřináší zlepšení v tradičně sledovaných parametrech, jako je doba pobytu na JIP, doba hospitalizace, nutnost podání krevních transfúzí nebo nutnost rehospitalizace či počet reoperací, může být považováno za další kousek do mozaiky drobných zlepšení.

### **Registrace studie**

Etická komise FNHK – 201903 I90P

ClinicalTrials.gov – NCT04319614 – 25. března 2020

### **Klíčová slova**

kyselina tranexamová

roboticky asistovaná radikální prostatektomie

profylaxe krvácení

# Abstract

## Background

Prophylactic administration of tranexamic acid reduces blood loss in procedures with a high risk of perioperative bleeding. There is good evidence for this published in cardiac surgery, orthopedics, and gynecology. However, in urology, papers have been published so far with ambivalent results in transurethral resection of the prostate, open radical prostatectomy, or radical cystectomy. No study to date has tested prophylactic administration of tranexamic acid at the beginning of robotic-assisted radical prostatectomy.

## Methods

Based on the promising results of a pilot study that evaluated the effect of prophylactic tranexamic acid administration during robot-assisted radical prostatectomy on perioperative blood loss and the incidence and severity of complications, we performed the RARPEX study - a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Our aim was to confirm preliminary data in a sufficient cohort of patients with multiple surgeons.

## Results

In the RARPEX study, we demonstrated a positive effect of prophylactic tranexamic acid administration during robotic-assisted radical prostatectomy on hemoglobin decline in all measurements. However, the difference between the groups did not reach the level of clinical significance. In addition, the incidence of postoperative pelvic hematomas was significantly lower in the study group (3.3 % vs. 12.4 %). A somewhat surprising but even more clinically significant finding was the lower incidence and severity of postoperative stress urinary incontinence in the study group. The study also provided data for a possible modification of the established practice at our institution in monitoring blood counts in the postoperative period.

## Discussion and conclusion

Despite the tremendous advances in the technique of robot-assisted radical prostatectomy, there is still a need for improvement. However, it is unlikely that a game-changer like the introduction of the robotic system will occur in the near future. Therefore, it is necessary to focus on a combination of small improvements, such as the individual recommendations of the ERAS (Early Recovery After Surgery) protocol. Although the

prophylactic use of tranexamic acid in robot-assisted radical prostatectomy does not result in improvements in traditionally monitored parameters such as ICU length of stay, hospital length of stay, need for blood transfusions or need for rehospitalization, or number of reoperations, it can be considered another piece in the mosaic of small improvements.

### **Registrations**

Ethics committee University Hospital Hradec Králové – 201903 I90P

ClinicalTrials.gov – NCT04319614 – 25 March 2020

### **Keywords**

Tranexamic acid

Robotic-assisted radical prostatectomy

Bleeding prophylaxis

# 1. Úvod do problematiky

## 1.1. Historie minimálně invazivní operativy

První pokusy o vizuální vyšetření preformovaných tělesných dutin lze připisat Němci Philippu Bozzinimu z Mainzu, který v roce 1805 vynalezl primitivní endoskop k vyšetření ucha, nosní a ústní dutiny, mužské uretry, ženského močového měchýře, pochvy a konečníku. Jako zdroj světla využíval svíčku, což se, zejména u posledně zmíněného orgánu ukázalo jako ne zcela výhodné (1).

Trvalo téměř dalších 50 let, než byl v roce 1853 Francouz Antonin Jean Desormeaux schopen pomocí vylepšeného cystoskopu (jako zdroj světla využil terpentýnovou lampu) jednoduchého výkonu v močovém měchýři u žijícího pacienta (2).

První opravdu funkční cystoskop s tekutinovou irigací a elektrickou žárovkou představili Němci Maximilian Carl-Friedrich Nitze a Joseph Leiter v roce 1878 (3).

Výraznou českou stopu zanechal věhlasný gynekolog Karel Pavlík, který v roce 1886 jako první úspěšně nasondoval močovody. Co na tom, že místo něj byl kredit připsán Američanu Howardu Kellymu.

**Obrázek 1 – Karel Pavlík**



(zdroj [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))



Od rozvoje operativy v preformovaných dutinách pak byl už jen krůček k vytvoření „dutiny arteficiální“. Za otce laparoskopie je považován Němec Georg Kelling. Ten v roce 1901 vzduchem insufloval peritoneální dutinu u psa , do které pak zavedl cystoskop. Výkon nazval coelioskopií (4).

### **Obrázek 2 – Georg Kelling**



(zdroj [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))

První torakoskopii provedl v roce 1910 švédský internista Hans Christian Jacobeus a ve stejném roce publikoval práci, ve které hodnotil možnosti užití cystoskopu při vyšetření serózních dutin (5).

Dalším milníkem v historickém vývoji laparoskopie byl maďarský internista a pneumolog János Veress. Speciální jehlou s pružinovým mechanismem, kterou dříve představil Goetze, zakládal pneumothorax k léčbě tuberkulózy a jako první ji použil k vytvoření pneumoperitonea (6). Díky svému pružinovému mechanismu umožňuje insuflaci plynu s nízkou mírou komplikací – zejména snižuje riziko poranění vnitřních orgánů při zavádění přes břišní stěnu. Proto je Veressova jehla v laparoskopii hojně používaná i dnes.

Dlouhou dobu však byla laparoskopie považována za pouhou diagnostickou metodu a chirurgie byla zcela opomíjena. Jakékoliv pokusy o intervenci v rámci laparoskopie byly potírány a jejich autoři perzekvováni. Není proto divu, že trvalo více než 70 let, než

se podařilo německému gynekologovi Kurtu Semmovi 13. září 1980 provést první laparoskopickou appendektomií (7).

Jeho práce byla z počátku silně kritizována. První publikační pokusy skončily nezdarem, když například recenzenti American Journal of Obstetrics and Gynecology označili výkon za neetický. Předseda německé chirurgické společnosti dokonce požadoval vyloučení z medicínské obce. Semmův neutuchající entuziasmus a přesvědčení však dokázal pohnout ledy, a proto je právem považován za zakladatele moderní laparoskopie.

### Obrázek 3 – Kurt Semm



(zdroj [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))

Tradiční monokulární endoskop však tehdy neumožňoval chirurgovi sdílet svůj pohled s ostatními. Chirurg vedl optický přístroj sám a měl tak k dispozici pouze jednu ruku pro chirurgickou práci. Asistent chirurga neměl možnost sledovat operační pole, tedy ani asistovat. První pokusy o připojení videokamery k endoskopickému okuláru lze připsat gynekologovi Camran Nezhatovi z Buffala (NY, USA). Ten zavěšoval těžkopádnou kameru ke stropu pomocí lepicí pásky a společně s asistentem mžourali na obraz na monitoru s nízkým rozlišením. Nicméně uvolnění druhé ruky operátora a možnosti asistence byly tou pověstnou rozbuškou fenomenálního rozvoje terapeutických minimálně invazivních výkonů (8).

K boomu laparoskopických výkonů bezpochyby přispěly další technologické novinky, které výrazně usnadnily provedení těchto náročných výkonů.

## **Pečetící nástroje**

Jedna z věcí prodlužujících dobu laparoskopického výkonu je výměna nástroje v portu. Operatér si často složitě zjednává přehled v operačním poli a při výměně nástroje jej nezřídka opět ztrácí. Použití nástroje, který je schopen tkáň uchopit, koagulovat a přerušit tak významným způsobem dokáže ušetřit čas i nervy operatéra. Proto byly do běžné praxe uvedeny tzv. „pečetící nástroje“. Příkladem může být na našem pracovišti ve své době hojně používaný LigaSure™ Blunt Tip Open and Laparoscopic Sealer od firmy Medtronic (Dublin, Ireland). Jedná se o bipolární nástroj, který vyhodnocuje impedanci sevřené tkáň a v rámci jednoho cyklu aplikuje ideální množství energie ke koagulaci cév až do kalibru 7 mm. Uprostřed branží nástroje pak vyjíždí nůž, který tkáň přeruší v ideálním místě mezi dvěma koagulovanými konci. Minimalizuje tak riziko nedostatečně koagulované tkáň a snižuje perioperační krevní ztrátu. Nevýhodou je ale nutnost precizní preparace ošetřované tkáň. Systém totiž neumožňuje bezpečné přerušení koagulačního cyklu, které je výhodné zejména v nepřehledném terénu. Riziko představuje nerozpoznaná parciálně zachycená céva. Na podobném principu funguje i systém EnSeal PTC Tissue Sealing and Hemostasis System™ (SurgRx, Redwood City, CA).

Harmonický skalpel působí pomocí vysokofrekvenční vibrace jedné z branží rozpad vodíkové vazby a denaturaci bílkovin. Výsledkem je řez a současná koagulace tkání.

Kombinaci obou výše uvedených technologií v jednom nástroji představuje systém Thunderbeat™ Integrated Bipolar and Ultrasonic Forceps (Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japan)

## **Jednostranně ostnité stehy**

Mezi nejsložitější techniky při laparoskopické operativě patří uzlení. Kombinace 2D obrazu, téměř rovnoběžných nástrojů a zrcadlení pohybů v portech ve všech osách přivedla nejednoho začínajícího laparoskopistu při pokusu o vytvoření uzle na samotný okraj psychických sil. Proto představení jednostranně ostnitých stehů (anglicky „barbed sutures“) přineslo významnou úlevu. Tyto stehy díky své speciální povrchové úpravě zabraňují povolení již protaženého stehu tkáněmi. Umožňují tak operatérovi tkáň „zapošívát“ bez nutnosti uzlení. Při radikální prostatektomii je tak možné místo šesti jednotlivých stehů

provést uretro-vezikální anastomózu pokračujícím stehem bez nutnosti uzlení. Dva nejčastěji používané jsou V–Loc™ Wound Closure Device (Medtronic, Dublin, Ireland) a STRATAFIX™ Knotless Tissue Control Device (Ethicon, Somerville, NJ).

### **3D obraz**

Velkou výzvou pro laparoskopické chirurgy je koordinace očí a rukou v trojrozměrné (3D) scéně pozorované na 2D displeji. Ztráta binokulárního vidění na 2D displeji způsobuje především ztrátu hloubkového vnímání. Nejvíce markantní je tento deficit při orientaci jehly v jehelci a jejím předávání mezi nástroji. Chirurg je tak odkázán na vnímání hloubky z pozice nástrojů vně pacienta. Významné zlepšení situace proto představuje přenos dvou obrazů z operačního pole posunutých o 12,5°. Původní systémy zobrazovacích jednotek pro každé oko zvlášť na hlavě operátéra byly opuštěny pro špatnou ergonomii (zejména pro namáhání krční páteře při delších výkonech a ztrátu přehledu mimo operační pole). Do popředí se tak dostala technologie 3D brýlí. Aktivní (clonové) brýle střídavě zakrývají jedno z očí tak, aby pro dané oko byl zobrazen pohled odpovídající kamery. Výhodou je zachování rozlišení obrazu. Nevýhodou je nutnost synchronizace brýlí se zobrazovací jednotkou a poloviční obnovovací frekvence, která u citlivých jedinců může vyvolat kinetózu. Pasivní (polarizační) polarizační brýle nepotřebují zdroj energie ani synchronizaci se zobrazovací jednotkou, nicméně cenou za to je poloviční rozlišení. Nejmodernější systémy používané v klinické praxi jsou Aesculap EinsteinVision® 3.0 (BBraun Medical, Melsungen, Germany) a ENDOEYE 3D™ (Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japan).

### **Robotika**

Zatím posledním velkým milníkem v minimálně invazivní operativě bylo představení robotických systémů.

Na začátku nelze opominout výraznou českou stopu. Byl to Karel Čapek, který ve své hře R.U.R. použil nové slovo robot pro autonomní systémy sloužící lidstvu k únavné a monotónní práci. Světovou premiéru uvedl vlastně nedopatřením 2. ledna 1921 tehdy

ochotnický soubor Václava Klimenta Klicpery v Hradci Králové. Původně totiž byla premiéra plánována pro Národní divadlo, ale její původní termín byl odložen.

V sedmdesátých letech experimentovala s telemanipulací nejprve armáda a následně i NASA. Obě organizace řešily naléhavý problém, jak dostat operátora na nebezpečná (bitevní pole) či těžko dostupná místa (vesmír). Pokusy armády skončily díky nedostatečné výpočetní síle tehdejších počítačů a NASA zase narazila na velkou latenci při přenosu signálu na velké vzdálenosti.

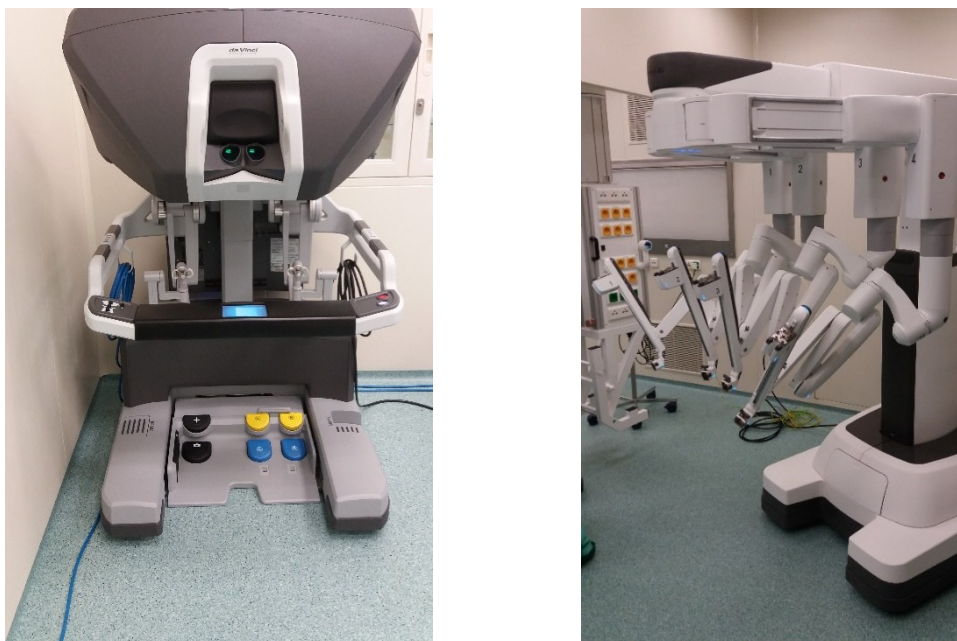
Osmdesátá léta se nesla ve znamení vysoce specializovaných systémů s předprogramovanými úkony. V roce 1985 byl k biopsii mozku použit systém PUMA 560, který redukoval třes rukou (9). V roce 1988 systém PROBOT provedl několik incizí během transuretrální resekce prostaty (10). Prvním systémem schváleným FDA pro klinickou praxi byl ROBODOC pro náhrady kyčlí (11). Jeho upravená varianta PAKY sloužila ke zjednodušení perkutánního přístupu k extrakci konkrementů z ledviny. Žádný z těchto systémů však nebyl navržen tak, aby zahrnoval nebo rozšiřoval laparoskopický přístup.

Ačkoli tyto systémy jasně ukázaly potenciál pro zlepšení chirurgických zákroků, hnací silou vývoje, který nakonec přetvořil laparoskopii, byl již zmíněná koncepce telemanipulace. Platforma Automated Endoscopic System for Optimal Positioning (AESOP) umožnila chirurgům hlasově ovládat laparoskopickou kameru (12). Později byla představena jeho o robotické nástroje vylepšená verze ZEUS. A přibližně ve stejné době uvedl předchůdce společnosti Intuitive Surgical na trh systém SRI Green Telepresence, který později prošel radikální přestavbou, než se proměnil v ranou verzi současného systému da Vinci<sup>®</sup>. Společně pak po desetiletí dominovali trhu. Platforma da Vinci<sup>®</sup> byla jako první použita k provedení cholecystektomie (13). V následujícím roce Carpentier (rovněž s použitím platformy da Vinci<sup>®</sup>) provedl náhradu mitrální chlopně, když poprvé významně využil inovativní Endo-Wrist<sup>®</sup> nástroje (14). V roce 2001 byla pomocí systému ZEUS provedena transatlantická cholecystektomie. Operující chirurg provedl zákrok v New Yorku, zatímco pacient se fyzicky nacházel ve Štrasburku ve Francii (15). Systémy ZEUS a da Vinci<sup>®</sup> byly fakticky sjednoceny po fúzi společností Computer Motion a Intuitive Surgical v roce 2003. V důsledku toho se další inovace a vylepšení soustředily na platformu da Vinci<sup>®</sup>, která od té doby dominuje světu robotické chirurgie.

V současné době je celosvětově nejpoužívanější systém da Vinci® Xi. Jak již bylo uvedeno, ve skutečnosti se jedná o telemanipulátor, který přenáší operátorovi pohyby joystickem na nástroje zavedené do těla pacienta. Tyto pohyby jsou v reálném čase převraceny ve všech osách, což umožňuje operátorovi pracovat, jako by se dotýkal tkání vlastníma rukama. Jedná se tedy o systém *master-slave* bez náznaku autonomie, kterou může vyvolávat trochu zavádějící název. Robotické nástroje mají oproti laparoskopickým jednu obrovskou výhodu – tzv. *Endo-Wrist*®. Je možné je ohnout v těle pacienta podobně jako zápěstí. Navíc lze při dosažení krajní pozice pohybu ovládní rozpojit, vrátit se a dokončit pohyb, který by fyziologicky nebyl možný. Nejmarkantnější rozdíl oproti laparoskopii můžeme pozorovat při manipulaci s jehlou – při předávání z nástroje do nástroje a orientaci jehly při procházení tkáněmi. Operátor při většině výkonů ovládá kameru a trojici robotických nástrojů, z nichž jsou aktivní vždy je dva. Odpadají tak problémy se suboptimálním pohledem na operační pole vlivem nezkušenosti či únavy kameramana. Nezanedbatelným a dle mého názoru i málo komentovaným faktem je ergonomická pozice operátora v sedě s opřenými lokty, kterou lze upravit podle jeho preference. Přináší nespornou výhodu zejména při komplexních výkonech v pánvi. Laparoskopista často balancuje na jedné noze, když druhou ovládá elektrokauterizaci bokem nakloněný nad tělem pacienta se zvednutými pažemi po mnoho hodin. Robotický systém tak umožňuje operátorům provádět složité úkony, které by s tradičním laparoskopickým instrumentáři nepřesahovaly jejich fyzické možnosti. A tak není divu, že robotická operativa postupně vytěsňuje otevřené a laparoskopické varianty výkonů na pracovištích disponujících tímto systémem.

Teprve v několika posledních letech se objevily novější technologické společnosti, které do tohoto rychle se rozvíjejícího oboru snad v brzké době vnesou významný prvek konkurence.

**Obrázek 4 – da Vinci® Xi™ (Intuitive Surgical, Sunnyvale, USA)**



(zdroj – archiv Urologické kliniky FNHK)

Urologové vždy patřili mezi pionýry minimálně invazivní operativy. Revoluční změny chirurgické léčby urologických onemocnění je možno demonstrovat na mnoha frontách – např. při léčbě urolitiázy, nádorů ledvin a zejména lokalizovaného karcinomu prostaty. Tyto změny byly způsobeny implementací fyzikálních principů (např. rázová vlna, optické rozlišení, telemanipulace atd.) využívaných v odvětvích mimo medicínu (16).

První laparoskopickou nefrektomií provedl v roce 1990 Ralph Clayman (17). Výkon u 82leté pacientky s 3 cm tumorem na dolním pólu ledviny trval 7 hodin. Nicméně pacientka byla propuštěna do domácího ošetřování již šestý pooperační den. V roce 1995 provedl první laparoskopickou resekci tumoru ledviny Winfield (18) a ve stejném roce Kavoussi dárčovskou nefrektomií při příbuzenské transplantaci (19).

O vývoji minimálně invazivní operativy prostaty je podrobně referováno v samostatné kapitole.

## 1.2. Karcinom prostaty

### Epidemiologie

#### Celosvětově

Karcinom prostaty je celosvětově druhým nejčastějším solidním nádorem u mužů za karcinomem plic. V roce 2020 bylo diagnostikováno 1,4 milionu nových případů. Předpokládá se, že do roku 2040 bude roční záchyt karcinomu prostaty více než dvojnásobný (20). Z epidemiologických dat vyplývá, že existují výrazné rozdíly v incidenci karcinomu prostaty v různých zemích. Nejvyšší je mezi afro-američany v USA, dále pak mezi bělochy, zejm. v Austrálii, Severní Americe a Skandinávii. Naopak nejnižší incidence byla zaznamenána v jihovýchodní Asii. Zajímavým faktem je, že Asiatů přestěhovaných do USA, se incidence karcinomu prostaty po několika letech upravila na místní úroveň. Lze tak usuzovat na významný vliv civilizačních faktorů. Incidence navíc stoupá s věkem. Maximum je ve věku nad 65 let, kdy je riziko postižení karcinomem prostaty téměř 60 %. V populaci do 50 let je karcinom prostaty diagnostikován u jednoho muže z 350, do 60 let i jednoho z 52. Celosvětově je karcinom prostaty třetí nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění (za bronchogenním a kolorektálním karcinomem) (20; 21).

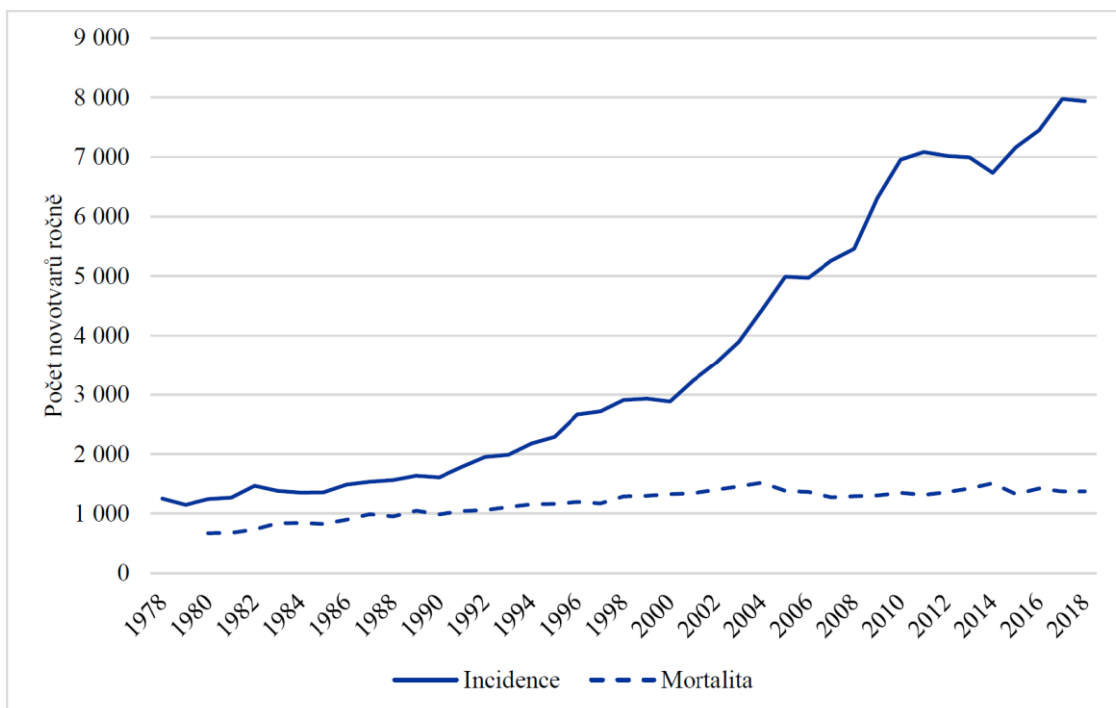
#### Situace v České republice

V České republice jsou aktuálně dostupná data z roku 2018. Karcinom prostaty byl v tomto roce diagnostikován u 7900 mužů, což představovalo 25 % všech nově diagnostikovaných zhoubných onemocnění. Pro srovnání bylo v témže roce nově diagnostikováno 7 700 zhoubných onemocnění tlustého střeva a konečníku, 7 200 zhoubných novotvarů prsu, a 6 600 zhoubných onemocnění plic. Incidence karcinomu prostaty v roce 2018 byla 151,8. Za posledních 20 let tak lze pozorovat více jak trojnásobný nárůst. Mortalita karcinomu prostaty v ČR je i přes výrazně rostoucí incidenci v dlouhodobém časovém trendu stabilní. V roce 2018 v ČR zemřelo na karcinom prostaty přibližně 1300 mužů, což odpovídá



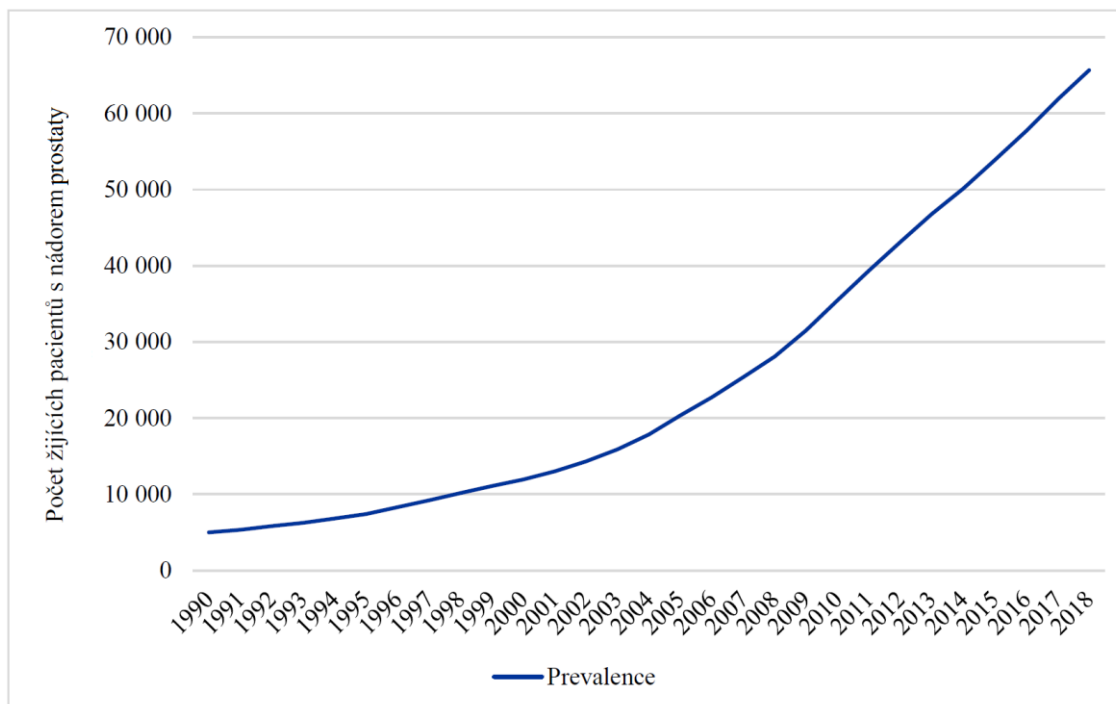
mortalitě 26,2 na 100 000 mužů. Karcinom prostaty byl tak v rámci onkologických diagnóz pátou nejčastější příčinou úmrtí celkově. V populaci mužů třetí.

**Graf 1 – Vývoj incidence a mortality v ČR**



(převzato z [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz))

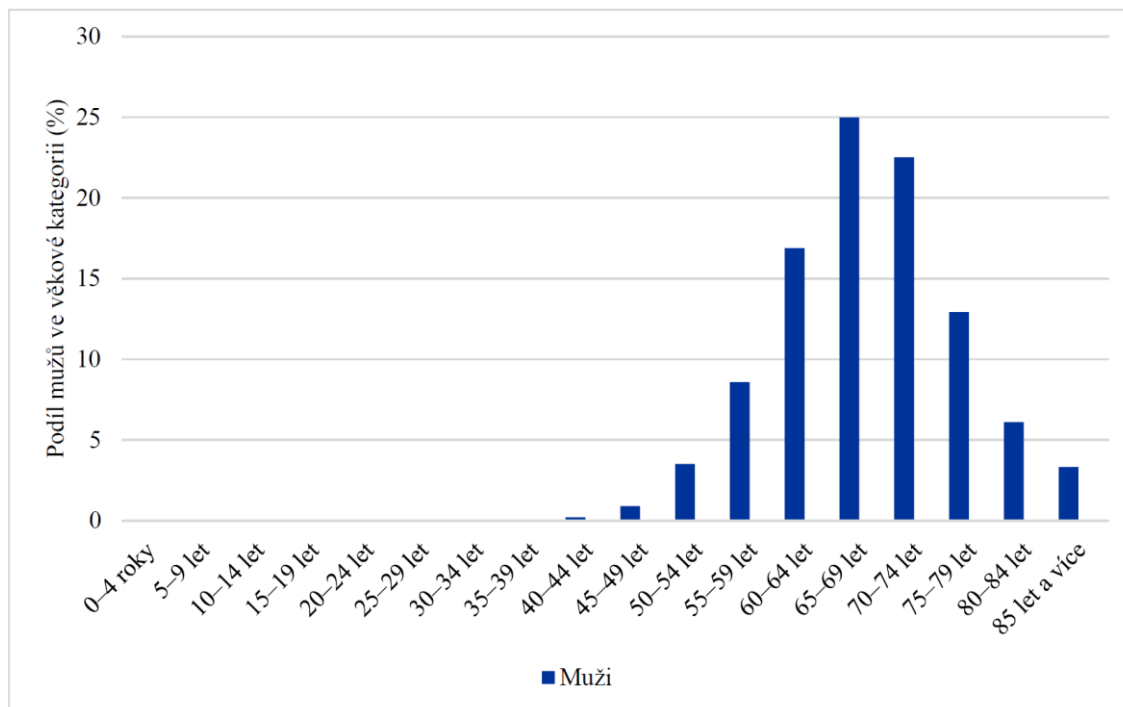
**Graf 3 – Vývoj prevalence v ČR**



(převzato z [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz))

**Prevalence** karcinomu prostaty vytrvale narůstá. Ke konci roku 2018 žilo v ČR téměř 66 000 mužů s karcinomem prostaty.

**Graf 5 – Věková struktura karcinomu prostaty v ČR za období 2014–2018**

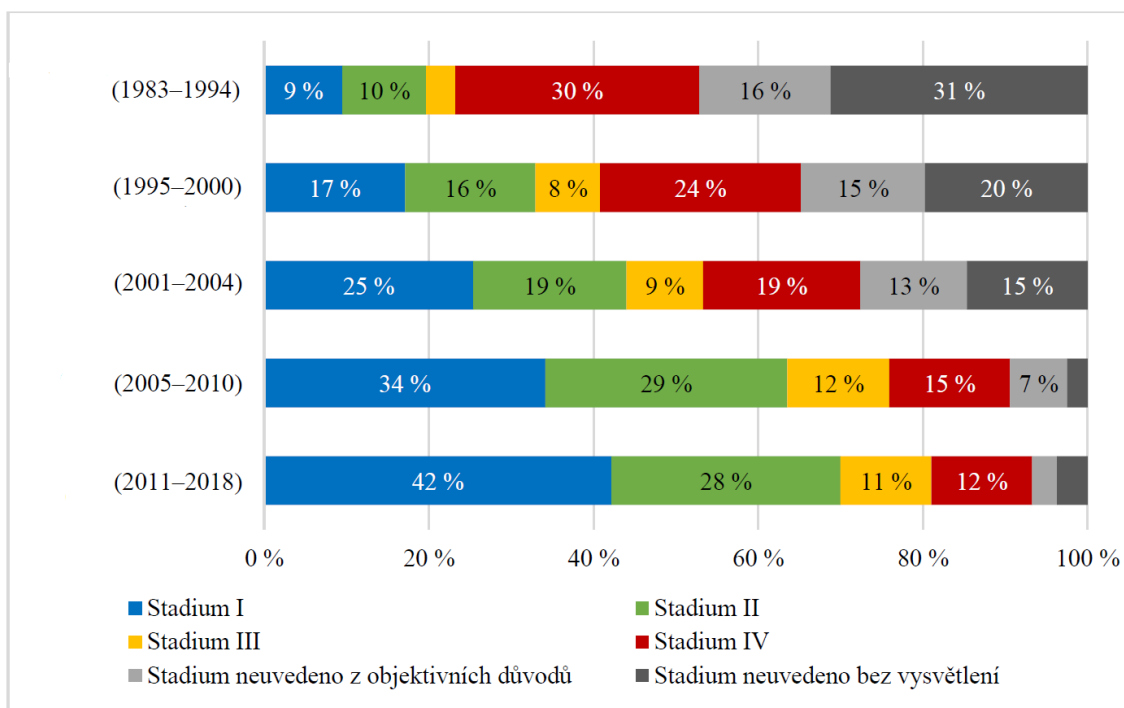


(převzato z [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz))

Obdobně výrazný posun pozorujeme i směrem k nižším klinickým stádiím a nižšímu věku pacienta v době stanovení diagnózy.

Tato „migrace stadií“ časově odpovídá zlepšení diagnostických metod, zejména zavedení skríninku pomocí PSA a cílené fúzní biopsie s využitím magnetické rezonance spolu s efektem „oblíbené diagnózy“ (22).

**Graf 7 – Vývoj stádií v době diagnózy v ČR**



(převzato z [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz))

### **Diagnostika**

Diagnostika karcinomu prostaty i přes veškerý pokrok zůstává poměrně obtížnou disciplínou. Situaci neusnadňuje fakt, že karcinom prostaty vykazuje poměrně široké spektrum biologického chování. Na jedné straně jsou (častěji ve vyšším věku) diagnostikovány tzv. „indolentní“ karcinomy, které pacientovi nezkrátí život ani nepřivodí nepříjemné projevy onemocnění. Na druhou stranu ale (častěji v mladším věku) existují vysoce rizikové karcinomy prostaty, které mají potenciál výrazně změnit kvalitu života, případně jej významným způsobem zkrátit.

Naší snahou je proto včas zachytit potenciálně rizikový karcinom, ale zároveň neriskovat nežádoucí účinky aktivní léčby v případě karcinomu nízcě rizikového.

### **Skrínink**

Skrínink karcinomu prostaty je široce diskutovaným tématem v odborných kruzích. Doposud nedisponujeme dostatečně přesnou metodou k odlišení indolentního od klinicky signifikantního karcinomu. Panuje proto obava z nadměrné detekce, morbiditý léčby

a omezeného přínosu pro mortalitu z krátkodobého hlediska. Původní práce totiž sice prokázaly vyšší záchyt lokalizovaného, méně pokročilého onemocnění, ale vliv na karcinom specifické ani celkové přežívání prokázán nebyl (23). Proto byl v roce 2012 v USA na základě doporučení US Preventive Services Task Force (USPSTF) skríningový program ukončen (24). V následujících pěti letech ale vzrostl počet nově diagnostikovaných metastatických karcinomů prostaty o 39 % (25). Recentní výsledky dlouhodobé evropské studie ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), která byla zahájena na počátku 90. let a zahrnula více než 180 000 mužů ukázaly, že zavedení skríninku vedlo snížení mortality u karcinomu prostaty z 29 na 21 % (26). Počet pacientů, které je nutno zařadit do skríninku k odhalení jednoho karcinomu prostaty je dokonce ještě nižší než u karcinomu prsu (27). O prospěšnosti skríninku karcinomu prsu přitom nikdo nepochybuje.

V současnosti je tedy doporučován skrínink karcinomu prostaty u motivovaných mužů starších 50 let s předpokládaným přežitím > 10 let. U rizikové skupiny (pacienti s pozitivní rodinnou anamnézou a černoši) v 45 letech, v případě prokázané BRCA mutace od 40 let věku.

### **Klinické vyšetření**

Karcinom prostaty se v počátečních stádiích onemocnění projevuje minimálně. Klinická manifestace v podobě dysurie až retence moči, hematurie nebo skeletových bolestí je příznakem pokročilé choroby.

Dříve je možné vyslovit podezření na přítomnost karcinomu prostaty pomocí digitální rektální examinace (DRE) a vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA).

Zavedení stanovení hladiny PSA do klinické praxe způsobilo revoluci v diagnostice karcinomu prostaty (28). Nicméně až 18 % nově diagnostikovaných karcinomů prostaty bylo k biopsii prostaty indikováno pouze pro palpační nález na prostatě bez ohledu na výši PSA (29). Kombinace suspektního nálezu při DRE a současně zvýšená hladina PSA zvyšuje pravděpodobnost záchytu karcinomu prostaty dvojnásobně (48.6% vs. 22.4%) (30). Prostatický specifický antigen je orgánově specifický, ale ne nádorově specifický marker. Proto může být zvýšen kromě karcinomu prostaty také u benigní hypertrofie prostaty (BHP) nebo jakoukoliv destrukcí parenchymu prostaty (prostatitidy, po jízdě na kole,

či po ejakulaci) (31). Snížení hladiny PSA na polovinu může být způsobeno užíváním inhibitorů 5 $\alpha$ -reduktázy při léčbě BHP (32).

Postupně byla představena celá řada zpřesňujících kritérií více či méně užívaných v klinické praxi. Můžeme zmínit například PSA denzitu – poměr PSA k velikosti prostaty, která zohledňuje vyšší bazální hladinu PSA u větších prostat. Dále PSA velocita – vývoj hladiny PSA v čase, kdy je pro karcinom typický její exponenciální nárůst. Poměr volného a celkového PSA v šedé zóně hladiny PSA 4–10 ng/ml, kdy je pro karcinom signifikantní poměr nižší než 18 %. A prostate health index (PHI) kombinující volné a celkové PSA s jeho izoformou [-2]proPSA, kdy při hodnotě nad 55 je pravděpodobnost karcinomu prostaty 50 %.

Obecně se ale dá říci, že jakýkoliv tuhý uzel či nerovnost povrchu prostaty a přetrvávající či progredující elevace PSA > 3,5 ng/ml je indikací k biopsii prostaty.

### **Zobrazovací metody**

Zobrazovací metody bohužel v diagnostice karcinomu prostaty zatím selhávají. Je to dáno principiálně nehomogenní povahou prostatické tkáně (dilatované vývody žláz, prostatolity, uzly adenomů při benigní hyperplazii prostaty) a ambivalentním vzezřením karcinomu prostaty na zobrazovacích metodách. Například na ultrazvukovém vyšetření může být karcinom prostaty hyper – i hypoechogenní. Díky pomalému růstu a nízké vaskularizaci uniká karcinom prostaty diagnostice na CT s kontrastní látkou nebo běžném PET/CT značeném fluoro-deoxy-glukózou (FDG). Mírně lepší záchyt vykazuje cholinové a nyní nově PSMA–PET/CT (značené prostatickým specifickým membránovým antigenem). Nicméně omezená dostupnost (složitě připravované radiofarmakum s omezenou životností) a vysoká cena v řádu vyšších desítek tisíc Kč obě vyšetření vyřazuje z rutinní primární diagnostiky karcinomu prostaty. Nejlepší zobrazovací metodou pro karcinom prostaty proto stále zůstává multiparametrická magnetická rezonance provedená nejlépe na 3T přístroji. I přes nízkou senzitivitu a specificitu (obojí lehce nad 50 %) dokáže zvýšit pravděpodobnost záchytu klinicky signifikantního karcinomu prostaty při tzv. fúzní biopsii o 20 %.

### *Biopsie prostaty*

Odběr vzorků prostaty i ve 21. století stále zůstává nejlepší diagnostickou metodou pro karcinom prostaty.

Výkon se většinou provádí v lokální anestézii v antibiotickém krytí transrektálně pod ultrazvukovou kontrolou, aby byl zajištěn systematický odběr vzorků. Odebírá se většinou 12 vzorků (5 z každého laloku a 2 z apexu), případně další 2–3 z palpačně suspektní léze. Vyšší počet spíše zvyšuje riziko komplikací než pravděpodobnost záchytu karcinomu (33). Biopsii je možné provést i transperineálně pomocí speciální šablony. Výhodou je lepší záchyt zejména ventrálně uložených tumorů a o 7 % nižší výskyt infekčních komplikací po výkonu (34). Vyžaduje ale analgosedaci a nákladné instrumentarium.

Jak již bylo zmíněno pravděpodobnost záchytu klinicky signifikantního karcinomu prostaty lze zvýšit pomocí fúzní biopsie. Výkon může provést zkušený pracovník pomocí „kognitivní“ fúze, kdy k fúzi obrazu MRI dochází v mozku při vyhodnocování živého obrazu na ultrazvuku. Častěji se ale využívá nákladný software. Kvalitní fúzní biopsie prostaty vyžaduje extrémní erudici celého týmu, který se podílí na jejím provedení. Na počátku je indikující lékař, který zhodnotí přínosy a rizika výkonu pro daného pacienta včetně stratifikace rizikovosti případného karcinomu prostaty. Nemá smysl nákladně diagnostikovat karcinom, který nebudeme aktivně léčit. Dalším důležitým členem týmu je zkušený rentgenolog, který vyhodnotí suspektní léze na MRI podle PI–RADS (Prostate Imaging–Reporting and Data System) kritérií a v lepším případě je zakreslí pomocí speciálního software. Lékař provádějící fúzní biopsii takto upravené snímky z MRI naklívá do živého ultrazvukového obrazu. Systém pak dokáže pomocí generátoru magnetického pole a detektoru připojeného na ultrazvukovou sondu identifikovat pozici a směr bioptické jehly. V reálném čase tak dokáže upravovat naklívovaný obraz podle pohybů sondy.

## Terapie

Pacient s lokalizovaným nízké rizikovým karcinomem prostaty a předpokladem dožití > 10 let má v podstatě tři možnosti léčby – operační, radiační a odloženou.

Odloženou léčbou (deferred treatment) ve variantě aktivního sledování (active surveillance) se snažíme odlišit indolentní karcinom od klinicky signifikantního. Sledujeme vývoj PSA v tříměsíčních intervalech a změny histologie při opakovaných biopsiích, případně nález na MRI minimálně 1x ročně. Aktivní léčbu zahajujeme až v případě progresu některého z parametrů. Tímto způsobem zabráníme nebo případně oddálíme nežádoucí účinky aktivní léčby. Na druhou stranu ale v situaci, kdy máme pouze hrubou představu o stádiu a agresivitě onemocnění, riskujeme promeškání potenciálně kurabilního onemocnění (35).

Radioterapii indikujeme u pacientů, kteří volí aktivní léčbu a dali přednost ozáření před radikální prostatektomií nebo je u nich operace kontraindikovaná. Onkologické výsledky přímo souvisí s velikostí aplikované dávky. Pro kontrolu onemocnění by měla být vyšší než 70 Gy. Tato dávka je ale při konvenční radioterapii spojena s vysokou genitourinární a gastrointestinální toxicitou. Představuje také vyšší riziko vzniku sekundární malignity. Relativní riziko vzniku karcinomu močového měchýře po zevním ozáření prostaty je 1,88 oproti běžné populaci, u karcinomu rekta 1,26 (36). Technika zevního ozáření proto v uplynulých dvou desetiletích prodělala obrovský pokrok. Od konvenčních technik, přes trojrozměrnou konformní radioterapii (3D CRT), která umožňuje navýšit aplikovanou dávku na 76 Gy, až k radioterapii s modulovanou intenzitou paprsku (IMRT), u které se dávka na prostatu běžně pohybuje nad 80 Gy. Navýšení dávky se daří bez neúměrného zvýšení toxicity pro okolní tkáň. Prudký vývoj zaznamenala i brachyterapie (BRT). Je možné ji kombinovat s konformní radioterapií, což umožní zvýšení dávky v cílovém objemu až přes hranici 100 Gy. Samostatně se dnes brachyterapie lokalizovaného karcinomu prostaty používá ve formě *low dose rate* (LDR), kdy se permanentně implantují palladiová ( $\text{Pd}^{103}$ ) nebo jodová zrna ( $\text{I}^{125}$ ) (37), nebo jako *high dose rate* (HDR), kdy se dočasně aplikují zrna iridiová ( $\text{Ir}^{192}$ ) (38).

Nelze v této souvislosti nezmínit protonovou léčbu. Teoreticky měla být perspektivnější, protože proton ve srovnání s fotonem při interakci s tkání předává více energie na kratší vzdálenosti – hovoříme o tzv. Braggově peaku. Měl by se tak dát lépe

zacílit. Doposud publikované práce ale neprokázaly superioritu z hlediska onkologických ani nežádoucích účinků (39), spíše naopak (40). A tak dochází ke vzácné shodě mezi urologickými (EAU a AUA) a onkologickými (NCCN) společnostmi, které protonovou léčbu karcinomu prostaty nedoporučují.

Filozofií našeho pracoviště je, že pacient, který má na to, aby byl operovaný, by měl podstoupit radikální prostatektomii nejlépe roboticky asistovaně. Kromě toho, že má tento přístup vysokou pravděpodobnost kurability sám o sobě, přináší nejpřesnější informaci o agresivitě a klinickém stádiu onemocnění. Jak již bylo zmíněno, zobrazovací metody v tomto případě selhávají. Je také známo, a výsledky naší studie to potvrzují, že definitivní histologie po radikální prostatektomie se až ve 2/3 liší od výsledků z transrektální biopsie prostaty. Navíc přináší informaci o eventuálně přítomném pozitivním chirurgickém okraji nebo invazi tumoru do okolních tkání, která je nutná k přesnému určení klinického stádia. Asi nejsilnější argument pro indikaci radikální prostatektomie v první linii léčby je, že pakliže selže (a pravděpodobnost selhání první linie léčby karcinomu prostaty je stejná, ať se pacient vydá cestou radioterapie či radikální prostatektomie), dá se lůžko po prostatektomii kurativně ozářit. Opačný postup většinou pro vysokou toxicitu není indikován. Snížená kvalita tkání pro radioterapii totiž komplikuje technické provedení výkonu a zejména pooperační hojení uretero–vezikální anastomózy. O radikální prostatektomii bude podrobně referováno v následující kapitole.

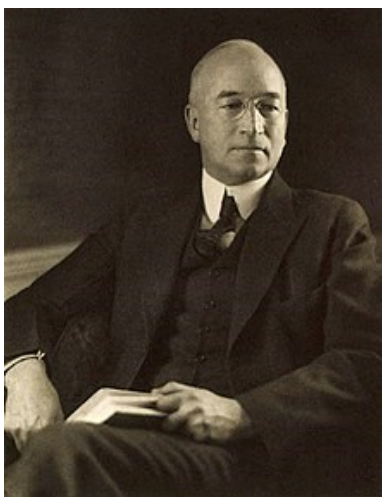


### 1.3. Radikální prostatektomie

Základ operační léčby karcinomu prostaty položil věhlasný vídeňský chirurg Theodore Billroth. Ten se v roce 1867 odvážně pustil do neznámé oblasti, když se pokusil o první radikální prostatektomii z perineálního přístupu.

Byl to ale Hugh Hampton Young z John Hopkinsovy univerzity – přezdíváný "otec americké urologie" – kdo tuto metodu etabloval pro léčbu karcinomu prostaty. Young, pohnut svým úspěchem s perineální prostatektomií při léčbě benigní hyperplazie prostaty, uvěřil možnosti, že rakovinu lze vyléčit, pokud prostatu vyoperuje celou i s jejím pouzdrém. A v roce 1905 publikoval práci popisující prvních 40 výkonů (41).

**Obrázek 5 – Hugh H. Young**



(zdroj [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))

Transperineální přístup přinesl nejlepší přehled při uretro-vezikální anastomóze, nicméně neumožňoval provedení pánevní lymfadenektomie u více rizikových karcinomů. Proto o více než 40 let později (v roce 1945) provedl Millin radikální prostatektomii retropubickým přístupem (42). Při něm z řezu v podbřišku (z dolní střední laparotomie, či Pfannenstielova řezu) operatér proniká extraperitoneálně do Retziova prostoru. Je tak přístupná oblast regionálních lymfatických uzlin (oblast společných ilických cév a obturatorní fossy) i oblast prostaty. Nicméně uložení prostaty hluboko v kostěné pánvi a bohatá vaskularizace v jejím okolí představovaly nezanedbatelné riziko závažného krvácení v peri – a pooperačním období. Dále v té době panovala představa, že nervově-cévní svazky rozhodující o kontinenci a erekci prochází skrz prostatu. Mylně se proto

předpokládalo, že při odstraňování prostaty musí nevyhnutelně dojít k jejich přerušení. Pacienti s rakovinou prostaty tak měli nezáviděníhodnou volbu: a) buď podstoupit chirurgické odstranění žlázy a riskovat inkontinenci a impotenci, nebo b) zvolit léčbu, která sice ušetří komplikace, ale nemusí nutně zcela odstranit onemocnění – radioterapii. Není proto s podivem, že se v té době pro radikální prostatektomii rozhodlo pouze sedm procent nemocných.

Zásadním průlomem ve zlepšení funkčních výsledků byla práce Patricka Walshe (43). Walsh popsal význam dorzo-laterálních svazků při zajišťování potence a kontinence moče. Snížení incidence nežádoucích účinků bez kompromitace onkologických výsledků vedlo k enormnímu nárůstu počtu výkonů. V 90. letech pak volila celosvětově nervy-šetřící radikální prostatektomii již více jak třetina nemocných. Tento postup se na řadu let stal zlatým standardem operační léčby lokalizovaného karcinomu prostaty.

#### **Obrázek 6 – Patrick Walsh**



(zdroj [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))

V roce 1991 publikoval Schuessler práci o stagingové laparoskopické lymfadenektomii před otevřenou radikální prostatektomií (44). Ve stejném roce pak provedl první laparoskopickou radikální prostatektomii. Nicméně soubor prvních 9 výkonů publikoval až v roce 1997. Sám nebyl přesvědčen o výhodách laparoskopického přístupu oproti otevřené variantě, protože nezaznamenal signifikantní rozdíly v době hospitalizace ani rychlosti návratu kontinence. Limity laparoskopie v této indikaci spatřoval zejména v extrémní technické náročnosti spojené s extrémní délkou výkonu (v průměru kolem 9 h) (45). V témže roce prezentoval Raboy zkušenosti s extraperitoneálním přístupem. Na rozdíl od Schuesslera ale s výsledky nové metody spokojený byl (46).

Iniciativu pak převzala francouzská skupina kolem Bertranda Guilloneau, která vypracovala tzv. Montsouris techniku. Uretro-vezikální anastomóza byla prováděna šesti jednotlivými vstřebatelnými stehy (47). Během dvou let provedli 260 výkonů, při který průměrná doba výkonu klesla na 3 hodiny a krevní ztráta na 250 ml. Pacienti byli propuštěni třetí pooperační den, kdy byl extrahován permanentní močový katetr. Laparoskopická radikální prostatektomie se pak stala v následujících letech široce užívanou minimálně invazivní variantou výkonu. V roce 2001 bylo zejména v Evropě provedeno přes 1200 těchto výkonů. Čím dál více pracovišť zařazovalo tento výkon do svého armamentária tak, že jej například v Německu v roce 2002 provádělo již 35 % pracovišť (48).

První roboticky asistovanou radikální prostatektomií publikovali Abbou (49) a Binder (50). Mani Menon poté definoval nový standard – tzv. techniku prostatektomie podle Vattikuti Institute. Přepřacoval laparoskopickou Montsouris techniky s přihlédnutím na výhody robotického systému. Po prvních 250 výkonech se jejich průměrná krevní ztráta pohybovala kolem 150 ml, doba výkonu klesla na 2,5 hodiny, pacienti byli po výkonu propouštěni po necelých 24 hodinách a průměrná doba ponechání močového katetru byla 4,2 dne (51). Velmi rychle se výkon etabloval zejména ve spojených státech, kde je v současnosti přes 90 % radikálních prostatektomií prováděno roboticky. Zbytek světa včetně Evropy je následoval s lehkým časovým odstupem.

## 1.4. Hemostyptika

Snahy ovlivnit perioperační a pooperační krevní ztráty farmakologicky jsou staré snad jako operování samotné. Během let byla představena celá řada preparátů.

### Hemostatické látky

#### **Rekombinantní aktivovaný faktor VII (RVIIa – Novoseven®)**

Koagulační faktor VII syntetizovaný v játrech je závislý na vitaminu K. Sám je aktivován po vazbě na tkáňový faktor nejrůznějšími proteázami. Dále pak aktivuje faktor X a IX koagulační kaskády. Rekombinantní aktivovaný faktor VII (RVIIa – Novoseven®) byl původně vyvinut pro nekontrolované krvácení u hemofilických pacientů. *Off label* byl použit v kardiochirurgii, neurochirurgii, hepatální chirurgii a při otevřené radikální prostatektomii. Jeho užití však bylo spojeno s vyšším rizikem arteriální tromboembolické příhody, zejména u starších jedinců. Proto by neměl být užíván profylakticky k redukcí krevních ztrát. Jeho vysoká cena (kolem patnácti tisíc Kč za dávku) ho diskvalifikuje z rutinního užívání k profylaxi krvácení při urologických výkonech (52; 53).

#### **Desmopresin**

Desmopresin je analog vazopresinu, který zvyšuje hladiny koagulačního faktoru VIII a von Willebrandova faktoru. Zároveň ale mírně zvyšuje i fibrinolytickou aktivitu uvolněním tkáňového aktivátoru plasminogenu. V několika studiích nebyl prokázán efekt na snížení počtu podaných krevních transfuzí ani počtu reoperací. Sice nebylo prokázáno zvýšené riziko komplikací v souvislosti s podáním desmopresinu, nicméně pozitivní efekt na redukcí perioperační krevní ztráty byl přinejmenším diskutabilní (54). Cena za profylaxi se pohybuje do 100 Kč. Vyšší efekt byl prokázán u primárních poruch hemostázy.

#### **Fibrinogen**

V kardiochirurgii byl prokázán pozitivní efekt profylaktického podání fibrinogenu v prospektivních randomizovaných studiích (55; 56). Došlo k redukcí pooperačního krvácení o 32 % bez zvýšení rizika pooperačních komplikací. Cena okolo osmi tisíc Kč za jeden gram látky jej, podobně jako rekombinantní aktivovaný faktor VII, diskvalifikuje z rutinní profylaxe krvácení při urologických výkonech.

## Antifibrinolytika

### **Kyselina $\epsilon$ -amino-kapronová (EACA)**

Kyselina  $\epsilon$ -aminocaproová (EACA) je syntetický inhibitor plasminu. Její použití je spojeno s hypotenzí, srdeční arytmií, myopatií a rabdomyolýzou. Na našem trhu není registrována.

### **Aprotinin**

Aprotinin je širokospektrý inhibitor serinových proteáz, tedy i těch v koagulační kaskádě. Byl prokázán lepší efekt na prevenci per – a pooperačního krvácení než u kyseliny tranexamové (57). Nicméně v roce 2008 byl stažen z trhu pro masivní nežádoucí účinky (těžké anafylaktické reakce a selhání funkce ledvin). Včetně zvýšení perioperační mortality při komplexních kardiochirurgických výkonech.

### **Kyselina tranexamová**

Kyselinu tranexamovou představili v roce 1947 japonští vědci pod vedením manželů Šosukeho a Utako Okamotoových. Vyvrcholila tak dlouholetá snaha o vytvoření antifibrinolytika ke zmírnění krvácení. Od té doby se stala běžným a levným prostředkem zachraňujícím životy po celém světě.

**Obrázek 7 – Dr. Shosuke Okamoto a Dr. Utako Okamoto**



(zdroj – [www.okamoto.th-project.org](http://www.okamoto.th-project.org))

Po perorálním podání dosahuje kyselina tranexamová v plazmě maximální koncentrace za 2 hodiny (po intravenózním téměř okamžitě) a již za 6 hodin není v plazmě detekovatelná. Za 12 hodin je vyloučeno 90 % podané dávky v nezměněné formě ledvinami (glomerulární exkrece bez tubulární reabsorbce). V plazmě se kyselina tranexamová váže na volný plasminogen (dokonce s vyšší afinitou než tkáňový aktivátor plasminogenu). Kompetitivní inhibicí brání konverzi plasminogenu na plazmin, který je způsobuje degradaci fibrinových polymerů. Vyšší stabilita fibrinové zátky v místě krvácení je pak zodpovědná za nižší krevní ztráty (58; 59; 60).

Užití kyseliny tranexamové v průběhu nebo po skončení náhrady kyčelního kloubu podle Benoniho nepřináší zlepšení výsledků na rozdíl od podání před výkonem. Biologickým vysvětlením může být, že pokud se kyselina tranexamová naváže na plasminogen ještě před začátkem fibrinolytické kaskády (tedy před vytvořením trombu, redukuje aktivitu tkáňového aktivátoru plasminogenu až o 80 % (61). Při urologických operacích (zejména prostaty a ledviny) často dochází k tzv. hyperfibrinolýze, kterou lze diagnostikovat rotační tromboelastometrií (ROTEM). Na zvýšené konverzi plasminogenu se totiž podílí dva mechanismy. Jedním je vyplavování tkáňového aktivátoru plasminogenu z destruované tkáně a druhým pak urokináza přítomná v moči (62).

V urologii bylo dosud publikováno jen málo prací hodnotících užití antifibrinolytika. Původní práce pozitivní efekt na snížení perioperačních a pooperačních krevních ztrát u transuretrální resekce prostaty nepotvrdily (63; 64). Rostoucí síla důkazů o prospěšnosti užití kyseliny tranexamové v kardiochirurgii (57; 65), neurochirurgii (66; 67) a ortopedii (68) vedla k oprášení této myšlenky v urologii. Novější práce přinesly slibné výsledky u transuretrální resekce prostaty (69; 70), otevřené radikální prostatektomie (71) a radikální cystektomie (72), včetně nedávných metaanalýz (73; 74; 75).

Vzhledem k omezenému počtu doposud provedených studií a vysoké heterogenitě jejich výsledků je proto třeba provést další (76; 77).

I přes pětasedmdesátileté zkušenosti s užíváním kyseliny tranexamové v profylaxi a léčbě krvácení je proto stále třeba hledat řešení následujících problémů: stále hledáme optimální dávku a dávkovací schéma u konkrétních výkonů a není přesně definováno riziko tromboembolické příhody v souvislosti s profylaktickým podáváním kyseliny tranexamové.

V urologii nejsou stanovena rizika generalizovaných křečí, které byly pozorovány u vysokých dávek ( $\geq 100$  mg/kg) v kardiouchirurgii (78; 79).

## 2. Výzkumná část – klinická studie

### 2.1. Pilotní studie

Vzhledem k nejednoznačnosti výsledků doposud publikovaných prací hodnotících efekt profylaktického užití kyseliny tranexamové v urologii, které kontrastují s jednoznačně pozitivním efektem v kardiochirurgii, neurochirurgii a ortopedii, jsme se rozhodli provést na našem pracovišti prospektivní randomizovanou dvojitě zaslepenou studii. Její výsledky byly publikovány v recenzovaném časopise (80).

Design studie byl schválen etickou komisí fakultní nemocnice Hradec Králové pod číslem 201704S06P. Mezi dubnem 2017 a lednem 2018 byla na našem pracovišti provedeno celkem 144 radikálních prostatektomií. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří nepodepsali informovaný souhlas (n = 18) nebo u nich byla plánována pánevní lymfadenektomie (n = 15). Předpokládali jsme, že provedení pánevní lymfadenektomie zkreslí výsledky prodloužením operačního času a zvýšenými odpady do odsavače a drénu. Dalším vylučujícím kritériem byla porucha koagulace. Jak vrozená (např. Leidenská mutace nebo trombofilie), tak i iatrogenní v důsledku chronického užívání antiagregancií nebo antikoagulancií. Vyloučili jsme také pacienty, kteří měli tromboembolickou, mozkovou nebo akutní koronární příhodu v posledních 6 měsících před prostatektomií (n = 9). Žádný z pacientů neměl prokázanou alergickou reakci na kyselinu tranexamovou, což bylo posledním vylučujícím kritériem. Celkem bylo tedy do pilotní studie zařazeno 100 pacientů.

Před zahájením studie rozdělil nezávislý pracovník pomocí softwaru na adrese [www.randomizer.org](http://www.randomizer.org) náhodně čísla od 0 do 100 do dvou skupin (studijní a kontrolní) po 50. Informace o zařazení do jedné ze skupin byly vloženy do zapečetěných obálek označených studijním číslem. Nově zařazovaným pacientům byla postupně přidělována studijní čísla se vzrůstající hodnotou.

U všech zařazených pacientů byl zaznamenán věk, BMI a vstupní hodnota PSA.

V den výkonu připravila nezaslepená sestra infúzi podle informací v zapečetěné obálce se studijním číslem pacienta. Pacientům v kontrolní skupině připravila pouze 100 ml fyziologického roztoku. Pacientům ve studijní skupině do něj přidala 1,5 g kyseliny tranexamové. Studijní medikaci pak vložila do zapečetěné obálky a odeslala s pacientem na sál, aby nemohlo dojít k její úpravě do jejího podání. Po úvodu do anestézie a připojení



robotického systému podal anesteziolog připravenou studijní medikaci intravenózně během 5 minut.

Antibiotická profylaxe byla zajištěna jednorázovou dávkou potencovaného aminopenicilinu podle doporučení antibiotického střediska (n = 98). Fluorochinolon byl podán u pacientů s alergií na aminopenicilin (n = 2).

Profylaktická dávka nízkomolekulárního heparinu (LMWH) byla podávána každému pacientovi večer po dobu minimálně 7 dní, počínaje dnem před zákrokem.

Všichni pacienti podstoupili RARP bez pánevní lymfadenektomie. Celkem čtyři chirurgové prováděli zákrok téměř stejnou technikou. Jediným rozdílem bylo ošetření komplexu dorzálních žil (DVC). Jeden chirurg sešíval DVC na začátku zákroku dvěma otáčkami resorbovatelného monofilamentního stehu (n = 38). Ostatní ošetřili DVC několika otáčkami jednostranně ostnitého stehu V-LoC™ až po dokončení prostatektomie (n = 62). K urychlení návratu kontinence byl proveden u všech pacientů modifikovaný Rocco steh. Anastomóza byla provedena dvěma V-LoC™ stehy, jejichž konce byly zauzleny.

Během zákroku jsme sledovali dobu otevření močových cest (od otevření močového měchýře do dokončení uretro-vezikální anastomózy), konzolový čas, množství tekutiny v sání, hmotnost prostaty a množství podaných intravenózních infúzí.

Hodnocení perioperačních krevních ztrát u RARP má několik úskalí. Množství aspirované tekutiny během výkonu je zkresleno lymfatickou sekrecí operované tkáně, irigační tekutinou při oplachování operačního pole a únikem moče z otevřených močových cest. Vzhledem k nemožnosti přesně měřit aktuální diurézu, byla hodinová diuréza u všech pacientů stanovena arbitrárně na 50 ml za hodinu. Množství vyprodukované moči bylo vypočteno na základě doby otevření močových cest. Měření objemu odsáté tekutiny bylo provedeno na konci výkonu s přesností na 25 ml. Od změřeného objemu bylo odečteno množství použité irigační tekutiny a teoretické množství moči uniklé z otevřených močových cest. Výsledná hodnota byla považována za perioperační krevní ztrátu. Pouze u tří pacientů došlo k úniku moči z anastomózy, který byl zpočátku zjištěn biochemicky (hladina kreatininu nad 500  $\mu\text{mol/l}$ ) v drénu a následně cystograficky. U dalších dvou pacientů byla zjištěna zvýšená lymfatická sekrece z drénu. Tito pacienti byli z hodnocení krevních ztrát vyloučeni (n = 5).

Jako vstupní hodnota krevního obrazu sloužila hodnota stanovená v rámci předoperačního vyšetření

Krevní obraz byl odebírán před zákrokem, 3 hodiny po zákroku, následující den v 6:00 ráno. První a druhý pooperační den bylo zaznamenáno množství tekutiny v drénu a pokud se nevyskytly komplikace, byl břišní drén extrahován. Permanentní močový katétr byl extrahován sedmý pooperační den.

Po dokončení sběru dat u 100 pacientů byla provedena statistická analýza. Teprve poté došlo k odslepení výsledků.

## Výsledky

Při srovnání obecných charakteristik souboru (věku, BMI, hmotnosti preparátu a iPSA), objemu infúzí podaných během zákroku, ani odhadované perioperační krevní ztrátě jsme statisticky významné rozdíly mezi studijní a kontrolní skupinou nenalezli.

Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ani v absolutních hodnotách poklesu hemoglobinu za 3 hodiny a den po operaci. Při vztažení poklesu hemoglobinu na gram operované prostaty se rozdíly staly signifikantní. Nejvýraznější rozdíly mezi skupinami však byly pozorovány u pacientů, kterým byl DVC ošetřen na začátku výkonu (Tab. 1). Naopak žádný rozdíl nebyl zaznamenán při ošetření DVC na konci výkonu.

	3h (g/l)		3h / g		24h		24h / g	
	Studijní (n=17)	Kontrolní (n=19)	Studijní (n=17)	Kontrolní (n=19)	Studijní (n=17)	Kontrolní (n=19)	Studijní (n=17)	Kontrolní (n=19)
Medián	10	17	0,16	0,3	18	26	0,31	0,53
Q1	5,5	13	0,09	0,24	11,5	21	0,18	0,34
Q3	15	23	0,27	0,42	22,5	32	0,41	0,65
P-hodnota	p = 0,00633		p = 0,00435		p = 0,00351		p = 0,000621	

**Tabulka 1 – Pokles hemoglobinu u pacientů, kterým byl DVC ošetřen na začátku výkonu**

(3h – pokles 3h po výkonu; 3h / g – pokles 3h po výkonu na gram prostaty; 24h – pokles po 24h od výkonu; 24h / g – pokles po 24h od výkonu na gram operované prostaty; hodnoceno pomocí Mannova-Whitneyova U testu)

Statisticky významný rozdíl mezi studijní a kontrolní skupinou jsme našli ještě při srovnání odpadů do drénu (50 vs. 80 ml;  $p = 0,048$ ). Nicméně průměrný rozdíl 30 ml nepovažujeme za klinicky významný.

Komplikace se vyskytly u 10 % pacientů bez zásadního rozdílu mezi skupinami. Ve studijní skupině byla u jednoho pacienta prokázána prolongovaná lymfatická sekrece (Grade I), u druhého urinózní leak (Grade I). Dva pacienti podstoupili operační revizi – jeden pro sterkorální peritonitidu při střevní perforaci (Grade IV) a jeden pro hemoperitoneum (Grade IV). U kontrolní skupiny jsme zaznamenali 3 málo závažné komplikace (Grade I) – jednou prolongovaná lymfatická sekrece a dvakrát urinózní leak. U jednoho pacienta jsme prokázali trombózu brachiální tepny (Grade II), jeden měl objemný hematom v pánvi bez nutnosti podání krevní transfúze či operační revize (Grade II) a poslední měl prolongovaný paralytický ileus zvládnutý konzervativně (Grade II).

## **Závěr**

Pilotní studie ukázala, jak obtížně se určuje perioperační krevní ztráta při roboticky asistované radikální prostatektomii. Výsledky mohly být zkreslené zvolenou výchozí hodnotou hemoglobinu z předoperačního vyšetření. Vyšetření bylo často provedeno v jiné laboratoři a s odstupem až 3 týdnů. Dalším zkreslujícím faktorem byla různá lymfatická sekrece při různé míře destrukce operovaných tkání nebo různá délka otevření močových cest při výkonu. Oba tyto faktory se nám nepodařilo dostatečně eliminovat. Další možné zkreslení představovaly dvě různé varianty výkonu. Zajímavý a hodný dalšího zkoumání se zdál efekt kyseliny tranexamové při ošetření DVC na začátku výkonu.

V pilotní studii jsme dostatečně nezohlednili dávku, protože všem pacientům bylo podáno 1,5 g kyseliny tranexamové. Plazmatická koncentrace tedy kolísala od 10 do 20 mg/kg podle hmotnosti pacienta.

Jako nevýznamné se ukázalo sledování pooperačních odpadů do drénu, doba otevření močových cest nebo objem infúzí podaných během výkonu.

I přes absenci rozdílu ve sledovaných parametrech se operatéri shodovali, že i bez znalosti přiřazení pacienta k jedné ze skupin, bylo z průběhu operace poznat, jestli

byla podána kyselina tranexamová. Jako vhodné téma dalšího zkoumání bylo zaměřit se na další parametry, které by mohly souviset s lepším přehledem v operačním poli (např. na výskyt pozitivních chirurgických okrajů – PSM, četnosti a závažnosti stresové inkontinence moče – SUI nebo erektilní dysfunkce – ED).

S výhodou by také bylo stanovení optimálního schématu laboratorních kontrol. Na jedné straně je třeba včas odhalit případné krvácení, ale zároveň bychom chtěli snížit počet, a tedy i cenu vyšetření na straně druhé.

## 2.2. Cíle

Na základě dat z pilotní studie se nám podařilo lépe specifikovat vstupní a vylučující kritéria pro zařazení do studie k zajištění homogenity souboru. Dále se podařilo optimalizovat sledované parametry a cíle navazující studie RARPEX.

Hlavním cílem bylo prozkoumat účinek kyseliny tranexamové na perioperační a pooperační krevní ztráty (snížení hladiny hemoglobinu) do sedmého dne po operaci u roboticky asistované radikální prostatektomie při ošetření komplexu dorzální žíly na začátku výkonu v randomizované prospektivní dvojité zaslepené studii. Byla proto stanovena nulová hypotéza  $H_0$ : Podání kyseliny tranexamové na začátku roboticky asistované radikální prostatektomie nemá vliv na pokles hladiny hemoglobinu v pooperačním období. Alternativní hypotéza  $H_A$ : Podání kyseliny tranexamové na začátku roboticky asistované radikální prostatektomie má vliv na pokles hladiny hemoglobinu v pooperačním období. Klinicky významný rozdíl mezi skupinami byl stanoven na 10 g/l, což odpovídá změně sérové hladiny hemoglobinu po podání jedné krevní transfúze. Pro toto nastavení byla vypočtena velikost vzorku na podkladě dat z naší pilotní studie (80).

Dalším cílem studie RARPEX byla analýza vlivu kyseliny tranexamové na výskyt a závažnosti pooperačních komplikací. Plánovali jsme je mimo jiné sledovat opakovanými krevními odběry a zobrazovacími metodami, abychom zabránili nedostatečné detekci těchto příhod. Jsme si však vědomi, že výskyt komplikací po roboticky asistované radikální prostatektomii je nízký. V našem pilotním souboru se vyskytly komplikace u 10 % pacientů. Abychom tedy mohli učinit definitivní závěr o bezpečnosti intervence, bylo by nutné zařadit řádově několik tisíc účastníků studie. V našich podmínkách ale není možné zajistit takto dostatečně robustní soubor.

## 2.3. Metody

### Design studie

Studie RARPEX byla koncipována jako monocentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná a dvojitě zaslepená studie superiority se dvěma paralelními skupinami. K randomizaci byla použita bloková randomizace s poměrem 1:1. Design studie byl publikován v impaktovaném časopise (81).

### Soubor

Ve snaze zajistit co možná nejhomogennější soubor jsme nabídli zařazení do studie všem pacientům, kteří splnili kritéria způsobilosti:

#### *Kritéria pro zařazení*

1. pacient indikovaný k radikální prostatektomii bez pánevní lymfadenektomie,
2. podepsaný informovaný souhlas pacienta,
3. BMI  $\leq 35$ ,
4. věk pacienta  $\leq 75$  let,
5. operatér se zkušeností  $> 100$  výkonů.

#### *Kritéria pro nezařazení*

1. plánován nestandardní výkon (například kombinace s inguinální hernioplastikou),
2. BMI  $> 35$ ,
3. věk pacienta  $> 75$  let,
4. pacient s koagulační poruchou (vrozenou či iatrogenní),
5. tromboembolická, mozková či koronární příhoda v předcházejících 6 měsících,
6. chronická renální insuficience (arbitrární cut off hladina kreatininu 200  $\mu\text{mol/l}$ ),
7. alergie na kyselinu tranexamovou,
8. operatér se zkušeností  $\leq 100$  výkonů.

Pacienty, kteří nesplnili kritéria pro zařazení nebo naopak splnili kritéria pro nezařazení jsme ze studie vyřadili. Důvod tohoto vyřazení byl zaznamenán.

### ***Kritérium pro ukončení***

Účastník studie mohl svou účast ve studii RARPEX kdykoliv ukončit, pokud to bylo jeho přání nebo to zkoušející považoval za nezbytné z některého z následujících důvodů:

1. odvolání informovaného souhlasu,
2. odmítnutí nebo nedodržení protokolu pacientem,
3. výskyt neočekávaného závažného nežádoucího účinku,
4. nestandardní postup (neošetření komplexu dorzální žíly na začátku výkonu, poranění střeva nebo močovodu),
5. použití jiného hemostyptika nebo materiálu během nebo po výkonu.

### ***Kalkulace velikosti souboru***

Výpočet velikosti souboru je založen na údajích z naší pilotní studie (80). Použili jsme výpočet pro dvouvýběrový T test s korekcí pro neshodné rozptyly s ohledem na primární cíl studie, což je rozdíl v poklesu hladiny hemoglobinu první pooperační den (POD1). Hladina klinické významnosti byla stanovena na 10g. Při  $\alpha = 1\%$  a síle testu 90 % bylo nutno zařadit alespoň 60 pacientů pro každou skupinu, aby bylo možné zjistit statisticky významný rozdíl. Při očekávaném výpadku více než 33 % jsme zařadili do studie 200 pacientů. K výpočtu byl použit PASS 14 Power Analysis and Sample Size Software (2015). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, [ncss.com/software/pass](http://ncss.com/software/pass).

### **Registrace**

Studie RARPEX byla schválena nezávislou etickou komisí ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (číslo registrace 201903 I90P). Byla prováděna podle principů správné klinické praxe (GCP) a v souladu s Helsinskou deklarací. Studie je registrována na ClinicalTrials.gov pod registračním číslem NCT04319614. Všichni pacienti, kteří byli plánováni k roboticky asistované radikální prostatektomii na našem pracovišti byli prověřeni z hlediska způsobilosti zařazení do studie. Byli poučeni o studijních úkonech, přínosech, rizicích, správě získávaných dat a zejména o faktu, že může kdykoliv svůj souhlas odvolat nebo dobrovolně ukončit účast ve studii z jakéhokoli důvodu a bez jakýchkoliv následků. Teprve poté byl získán informovaný souhlas od každého účastníka studie v písemné podobě.

## **Přidělení studijní léčby**

### *Alokace*

#### *Generování sekvence*

Účastníci byli náhodně přiřazeni do jedné ze skupin (skupina 1 nebo skupina 2) před chirurgickým výkonem po splnění kritérií způsobilosti v poměru 1:1. Randomizace byla provedena systémem náhodné velikosti bloků bez stratifikace (blokovou randomizací) pomocí statistického softwaru schváleného pro tento účel na webu [www.randomization.com](http://www.randomization.com). Cílem bylo získat homogenní rozdělení do obou skupin. Klíč k přiřazení jednotlivé skupiny ke studijní či kontrolní určila náhodně nezaslepená sestra a byl po celou dobu studie tajný.

#### *Mechanismus utajení*

Do neprůhledných, zapečetěných obálek označených číslem s posloupností od 1 do 200 byl vložen kód k přiřazení do jedné ze skupin podle randomizačního klíče. Tyto randomizační obálky byly postupně používány v pořadí za sebou pro nově zařazené účastníky studie. Základní charakteristiky pacienta a den randomizace byly zaznamenány tak, aby bylo možné zpětně zkontrolovat schéma randomizace. Pro zachování dvojitého zaslepení bylo placebo i účinná látka identického vzhledu. Po přípravě studijní medikace nezaslepenou sestrou byl kód přidělený účastníkovi znovu zapečetěn. Pro případ, že by bylo nutné odslepení (např. při výskytu závažné nežádoucí události), byl uchován v samostatné obálce, aby nedošlo ke znehodnocení zbylých dat. Pokud by došlo k vyřazení pacienta ze studie, jeho přiřazené zkušební číslo by již nebylo znovu použito. K definitivnímu systematickému odslepení došlo až po dokončení statistické analýzy.

#### *Implementace*

V den výkonu nezaslepená sestra připravovala studijní medikaci podle informací v zapečetěné obálce se studijním číslem pacienta. U pacientů ve studijní skupině do 100 ml fyziologického roztoku přidala kyselinu tranexamovou v dávce odpovídající 20 mg/kg. U pacientů v kontrolní skupině bylo použito pouze 100 ml fyziologického roztoku. Infúze byla vložena do zapečetěné obálky a odeslána s pacientem na operační sál tak, aby nemohlo dojít k její úpravě. Studijní medikace byla podána anesteziologem po ukončení připojení robotického systému během 5 minut.



## ***Zaslepení***

Dvojitě zaslepené randomizované experimentální schéma studie umožňuje omezit statistickou chybu i chybu intervence. Přiřazení ke studijní (s kyselinou tranexamovou) nebo kontrolní skupině (placebo) probíhalo zaslepeně: pacient, operující chirurgové, ošetřující personál, ani hodnotitelé výsledků neznali přidělenou léčbu. Kromě toho prezentace a balení studijní medikace bylo pro obě skupiny identické.

## ***Odslepení***

Systematické odslepení bylo provedeno na konci studie po statistické analýze. Členové studijního týmu ani poskytovatelé zdravotní péče neměli přístup ke kódu přidělené léčby. Nouzové odslepení bylo plánováno pouze v případě nutnosti použít medikaci neslučitelnou s kyselinou tranexamovou či výskytu neočekávané závažné nežádoucí události.

## **Studijní léčba**

Na základě literárních údajů (58; 59; 60) a naší pilotní studie (80) jsme se rozhodli podat všem pacientům ve studijní skupině jednu dávku kyseliny tranexamové, odpovídající 20 mg/kg ve 100 ml fyziologického roztoku na začátku zákroku. V kontrolní skupině jsme podali pouze 100 ml fyziologického roztoku jako placebo.

K prevenci tromboembolické příhody jsme podle pravidel našeho pracoviště používali kombinaci mechanické komprese (kompresní punčochy) a nízkomolekulárního heparinu (LMWH) v obou skupinách. Profylaktická dávka LMWH byla podána večer před zákrokem, další nejméně 8 h po zákroku a poté každý večer nejméně do sedmého pooperačního dne. Délka podávání nízkomolekulárního heparinu byla určena podle Caprinioho skóre (82), které stratifikuje riziko výskytu tromboembolické příhody (Tab. 2).

Antibiotická profylaxe byla zajištěna podle doporučení antibiotickým střediskem jednorázovou dávkou potencovaného aminopenicilinu. V případě alergie na aminopenicilin fluorochinolonom.

Caprini skóre	Kategorie rizika	Procento *	Doporučená doba trvání profylaxe **
0	nejnižší	minimální	po dobu hospitalizace
1–2	nízká	minimální	po dobu hospitalizace
3–4	střední	0,7 %	po dobu hospitalizace
5–6	vysoké	1,8 %	7–10 dní celkem
7–8	velmi vysoké	4 %	7–10 dní celkem
≥ 9	nejvyšší	10,7 %	30 dní celkem

**Tabulka 2 – Stratifikace rizika tromboembolické příhody podle Capriniho skóre**

\* procentuální riziko dle Pannucciho (83); \*\* doporučená doba trvání profylaxe dle Bahla (84)

Chirurgická technika je standardizovaná a byla popsána již dříve (85). Všichni operátoři prováděli standardní roboticky asistovanou radikální prostatektomii bez pánevní lymfadenektomie pomocí operačního systému da Vinci® Xi. Komplex dorzální žíly byl ošetřen na začátku výkonu (před zahájením preparace hrdla, pediklů a apexu prostaty) dvěma otáčkami resorbovatelného monofilamentního stehu. Pro urychlení návratu kontinence byla u všech pacientů provedena modifikace Rocco stehu. Anastomóza byla prováděna dvěma svázanými stehy V-loc™. Žádné další manipulace (jako je např. užití fibrinového lepidla nebo vkládání celulózových sítěk) nebyly povoleny. Pacienty s poraněním konečníku nebo střeva během zákroku jsme plánovali z hodnocení vyřadit.

Po dobu 3 hodin po zákroku byli pacienti obou skupin sledováni na dospávací jednotce. Po návratu na standardní oddělení jim byly odebrány vzorky krve. Od následujícího dne zahájili všichni pacienti mobilizaci z lůžka a příjem pevné stravy. Byl hodnocen objem tekutin v drénu, a pokud nepřesáhl 200 ml za 24 h, byl drén extrahován. Při vyšších odpadech do drénu jsme plánovali provést vyšetření tekutiny z drénu na hladinu kreatininu. Urinózní leak by byl verifikován buď hladinou kreatininu v drénu > 500 µmol/l (86) nebo cystograficky. Takové pacienty jsme také plánovali z hodnocení vyřadit.

Druhý pooperační den byli pacienti propuštěni do domácího ošetřování se zavedeným permanentním močovým katetrem.

K ambulantní extrakci katetru, kožních stehů, ultrazvukovému vyšetření podbřišku k vyloučení pooperačního hematomu v pánvi a studijním odběrům krve se pacienti dostavili sedmý pooperační den.

Tři měsíce po zákroku se proběhla kontrolní návštěva, při které se hodnotila aktuální hladina prostatického specifického antigenu (PSA), úroveň kontinence moče, erektilní dysfunkce a případný výskyt a závažnosti komplikací v pooperačním období.

Po dokončení všech studijních úkonů u 200 pacientů byla provedena statistická analýza a soubor byl odslepen.

### **Bezpečnostní hlediska**

Roboticky asistovaná radikální prostatektomie je vysoce technicky náročná operace. Bylo prokázáno, že chirurgové s velkým počtem výkonů mají lepší výsledky než chirurgové s menšími zkušenostmi (87). Abychom zabránili zkreslení vlivem nezkušenosti operujících chirurgů, plánovali jsme do studie zařadit pouze pacienty, které operoval chirurg se zkušeností z minimálně 100 roboticky asistovaných radikálních prostatektomií.

Podávání kyseliny tranexamové na začátku zákroku anesteziologem je jednoduchý běžný úkon, který nevyžaduje speciální zácvik, a proto jsme z tohoto důvodu neočekávali žádné komplikace.

### **Sběr dat**

Pacienti zařazení do studie byli každý den vyšetřováni pověřeným lékařem a byly prováděny úkony dle protokolu studie. Získaná data byla zaznamenávána do záznamového formuláře pacienta (CRF – Case Report Form).

Identifikace pacienta na CRF probíhala prostřednictvím jedinečného identifikátoru, který mu byl přidělen při zařazení do studie. CRF podléhal přímé kontrole hlavního zkoušejícího (PI – Principal Investigator) a institucionální revizní komise (IRB – Institutional Review Board).

Předoperační údaje zahrnovaly věk pacienta, index tělesné hmotnosti (BMI), skóre klasifikace fyzického stavu dle Americké anesteziologické společnosti (ASA) a komorbiditu

pacienta. Mezi shromažďované perioperační údaje patřila doba trvání operace, tzv. „konzolový čas“ (délka aktivity operátora na konzoli) a hmotnost prostaty.

Laboratorní testy zahrnovaly hladinu hemoglobinu a kreatininu a hematokrit na začátku operace, 3-6 hodin po zákroku, první, druhý a sedmý pooperační den ráno. Byly zaznamenávány rozdíly mezi hladinami hemoglobinu v jednotlivých měřeních, případně vztažené na gram operované prostaty či k hladině kreatininu.

Objem tekutiny v drénu byl měřen první pooperační den ráno, a pokud objem nepřekročil 200 ml, byl drén extrahován. Pokud by objem přesáhl zmiňovaných 200 ml, bylo plánováno vyšetření tekutiny na hladinu kreatininu. Hladina kreatininu přesahující 500  $\mu\text{mol/l}$  (86) nebo prokázaný únik kontrastní látky při cystografii byl považován za potvrzení netěsnosti uretro-vezikální anastomózy a takové pacienty jsme plánovali z dalšího sledování vyřadit.

Sběr dat v pooperačním období zahrnoval délku pobytu na dospávací jednotce (případně na JIP), celkovou dobu hospitalizace. Poslední studijní návštěva probíhala 3 měsíce po operaci, kdy se hodnotil výskyt (Tab. 3) a závažnost (Tab. 4) pooperačních komplikací podle Dindo-Clavienovy klasifikace (88), případné rehospitalizace a další nutné intervence (reoperace, endoskopické a radiologické intervenční zákroky), počet podaných transfúzí, výsledek definitivní histologie a aktuální hodnota prostatické specifického antigenu (PSA).

Všechny informace týkající se studie byly bezpečně uloženy na našem pracovišti. Všechny informace o účastnících byly uloženy v uzamčených kartotékách v prostorách s omezeným přístupem. Všechny zprávy, sběry dat, hodnocení a administrativní záznamy byly označeny pouze kódovaným identifikačním číslem pacienta tak, aby byla zachována důvěrnost informací o účastnících. Všechny záznamy, které obsahovali jména nebo jiné osobní identifikátory, byly uchovávány odděleně od záznamů o studii identifikovaných číslem.

Stupeň	Definice
Doba hospitalizace	Doba od přijetí do propuštění včetně rehospitalizací
Konzolový čas	Doba aktivity operátora za konzolí (minuty)
Pooperační krvácení	Přítomnost krve v tekutině z drénu nebo hematom na UZ
Urinózní leak	Hladina kreatininu v tekutině v drénu > 500 $\mu\text{mol/l}$ , cystograficky
Lymforrhea	Hladina kreatininu < 500 $\mu\text{mol/l}$ při výdeji z drénu > 200 ml
Tekutinová kolekce	Ultrazvukově potvrzená $\geq 3$ cm a > 5 cm
Symptomatický fluidotorax	Tekutina v pleurální dutině s pojená s dušností
Infarkt myokardu	Zvýšení CK–MB a troponinu v séru a změny na EKG
Pneumonie	Změny na RTG plic a systémová známky zánětu
Akutní selhání ledvin	Sérová hladina kreatinin > 300 $\mu\text{mol/l}$ a / nebo nutnost hemodialýzy
Ranná infekce	Infekční komplikace při hojení po operaci
Močová infekce	Zánětlivý nález v moči vyžadující antibiotickou léčbu

**Tabulka 3 – Klinické parametry a pooperační komplikace pro analýzu**

(CK–MB – myokardiální izoenzym kreatin kinázy; EKG – elektrokardiogram; RTG – rentgenové vyšetření).

<b>Grade</b>	<b>Definice</b>
<b>Grade I</b>	Odchylka od normálního pooperačního průběhu bez nutnosti intervence
<b>Grade II</b>	Komplikace vyžadující farmakologickou intervenci
<b>Grade III</b>	Komplikace vyžadující chirurgickou, endoskopickou nebo radiologickou intervenci
	Grade IIIa bez celkové anestézie
	Grade IIIb v celkové anestézii
<b>Grade IV</b>	Život ohrožující komplikace vyžadující pobyt na JIP
	Grade IVa Selhání funkce jednoho orgánu
	Grade IVb Multiorgánová dysfunkce
<b>Grade V</b>	Smrt pacienta

**Tabulka 4 – Stupně komplikací podle Dindo-Clavienovy klasifikace**

### **Monitorování dat**

Studie byla monitorována hlavním zkoušejícím (PI) a institucionální revizní komisí (IRB) bez dalšího monitorování nezávislým bezpečnostním dohledem nebo komisí pro monitorování bezpečnosti údajů. CRF pacienta byl předmětem kontroly ze strany PI a IRB. Integrita údajů a důvěryhodnost studie závisí na faktorech, jako je zajištění dodržování protokolu a používání opatření pro kontrolu kvality. Cílem bylo stanovit a udržovat vysoký standard kvality shromažďovaných údajů, aby byly přesné, úplné a spolehlivé. PI poskytl pracovníkům pracoviště školení o protokolu studie. Údaje byly validovány a o případných nesrovnalostech (jako jsou hodnoty mimo rozsah nebo nesrovnalosti nebo odchylky od protokolu studie) byly vytvářeny záznamy. PI se aktivně podílel na kontrole pokroku každého účastníka v rámci protokolu a hlásil IRB nežádoucí události a neočekávané problémy, které mohly ovlivnit rozhodnutí IRB povolit pokračování studie v souladu s pravidly IRB. IRB byla svolávána k provádění revize dat v pravidelných intervalech třech měsíců během studie. Míra vyřazení ze studie se očekávala kolem 33 %.

K odhalení vzorců chybějících dat byly použity standardní postupy. Monitorovací činnost a změny studie vyplývající z monitorovacích činností byly popsány ve výroční zprávě o pokroku každé 3 měsíce.

#### *Hlášení nežádoucích událostí*

Nežádoucí události jsme plánovali zaznamenávat a hodnotit podle NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). V případě výskytu nežádoucí události v průběhu studie jsme plánovali zaznamenat všechny podrobnosti uvést v CRF (čas výskytu, klinické příznaky, stupeň závažnosti, trvání a příčinná souvislost s léčbou). V případě výskytu závažné nežádoucí události (serious adverse event – SAE) měl zkoušející informovat PI nejpozději do 2 h po zjištění. Zkoušející mohl okamžitě zastavit léčbu, pokud by to bylo považováno za nejlepší zájem zkoušeného. Musela být stanovena případná přičitatelnost SAE experimentálnímu léčivému přípravku. SAE s pochybným, pravděpodobným nebo vysoce pravděpodobným důsledkem v souvislosti s podáním kyseliny tranexamové byla považována za s ním spojenou. V případě výskytu neočekávané SAE měla být považována za podezřelou závažnou nežádoucí událost (suspected serious adverse reaction – SUSAR) a v takovém případě ji PI musel oznámit etické komisi a IRB nejpozději do 15 dnů od zjištění. V případě smrti nebo nebezpečí z prodlení byla stanovená lhůta zkrácena na 7 dní s dodatečnými 8 dny na dokončení zprávy. Jednou ročně vytvořil PI zprávu s kompletním seznamem SAE, které mohly souviset s experimentální medikací, včetně očekávaných i neočekávaných událostí a přesnou analýzou bezpečnosti účastníků zařazených do studie.

IRB se scházela nejpozději každých 12 měsíců rozhodovala, zda bude ve studii pokračovat, nebo ne.

#### *Dodatečná a po studijní péče*

Po ukončení účasti ve studii jsme pokračovali v poskytování standardní péče všem účastníkům. Všechny nežádoucí události jsme plánovali sledovat a řešit do jejich stabilizace nebo vyřešení.

#### *Průběžná analýza*

Průběžná analýza dat v této studii nebyla plánována.

## Prevence zkreslení výsledků

### Prevence systematických chyb

Účastníci byli náhodně zařazeni do jedné ze skupin před chirurgickým zákrokem po splnění kritérií způsobilosti v poměru 1:1. Pacient, operatér, ošetřující lékaři, ošetřovatelský personál a hodnotitelé výsledků byli zaslepení. Protokol studie byl vypracován s využitím doporučených postupů CONSORT (89) a SPIRIT (90) (Tab. 5).

	STUDIJNÍ OBDOBÍ							
	Screening	Zařazení	Studijní léčba	Sledování				
ČASOVÝ ÚDAJ	t <sub>-2</sub>	t <sub>-1</sub>	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>	t <sub>4</sub>	t <sub>5</sub>
<b>ZAŘAZENÍ</b>								
Anamnéza (včetně farmakologické)	x							
Kritéria způsobilosti	x							
Informování pacienta o protokolu studie	x							
Podpis informovaného souhlasu	x							
<b>PŘÍRAZENÍ KE SKUPINĚ</b>		x						
<b>INTERVENCE</b>								
Skupina 1			x					
Skupina 2			x					
<b>VYŠETŘENÍ</b>								
Fyzikální vyšetření	x			x	x	x	x	x
Laboratorní testy								
- Hb a kreatinin			x	x	x	x	x	
- PSA								x
Množství tekutiny v drénu					x	x		
Ultrazvuk břicha							x	
Kontrola nežádoucího účinku			x	x	x	x	x	x
Kontrola výskytu komplikace			x	x	x	x	x	x
Kontrola compliance				x	x	x	x	x
Kontrola kritérií pro vyřazení ze studie			x	x	x	x	x	x

**Tabulka 5 – Plán studijních činností podle doporučených postupů SPIRIT**

(t<sub>-2</sub> – období 14–1 den před výkonem; t<sub>-1</sub> – jeden den před výkonem; t<sub>0</sub> – začátek operace; t<sub>1</sub> – 3–6 h po výkonu; t<sub>2</sub> – první pooperační den; t<sub>3</sub> – druhý pooperační den; t<sub>4</sub> – sedmý pooperační den; t<sub>5</sub> – tři měsíce po výkonu)

### Prevence intervenčních chyb

Podání kyseliny tranexamové na začátku výkonu anesteziologem je jednoduchým běžným postupem, který se provádí rutinně a nevyžaduje speciální zácvek. Všichni pacienti podstoupili roboticky asistovanou radikální prostatektomií bez pánevní lymfadenektomie stejnou technikou. Všichni chirurgové účastníci se studie byli s tímto postupem obeznámeni. Ošetření komplexu dorzální žíly (DVC) bylo plánováno na začátek výkonu.



### *Prevence chyb měření*

Měření poklesu hladiny hemoglobinu a výskyt pooperačních komplikací byl zaznamenáván ve formuláři pacienta. Pacient a pověřený pracovník byli zaslepeni.

### *Změny protokolu*

Všechny úpravy vyžadující podstatné změny měly být projednány v rámci IRB a s etickou komisí. Změny musely být těmito instancemi přijaty. Po jejich přijetí měly být změny oznámeny v registrech a dokumentech studie. Pacienti zařazení do studie měli být informováni o důležitých úpravách protokolu, pokud by se jich osobně týkaly.

### **Analýza dat**

Zařazení každého pacienta do analyzované skupiny bylo definováno a zdokumentováno před statistickou analýzou. Pacienti byli analyzováni jako randomizovaní podle principu intention-to-treat (ITT). Zásada intention-to-treat znamená, že analýza zahrnuje všechny randomizované pacienty. Odchytky od protokolu byly hodnoceny jako závažné nebo méně závažné. Pacienti se závažnými odchylkami byli z analýzy vyloučeni. Nulová hypotéza předpokládá, že neexistuje žádný rozdíl v poklesu hladiny hemoglobinu po léčbě v obou skupinách. Ke statistické analýze rozdílu v poklesu hemoglobinu v absolutních hodnotách, procentuálně i vztahené k hodnotám kreatininu jsme použili Mann-Whitneyův pořadový test. Pomocí Chí-kvadrát testu jsme hodnotili vstupní Gleasonovo skóre (iGS) jako indikátor agresivity karcinomu. Pro hodnocení hmotnosti prostaty, konzolového času a vstupní hodnoty PSA (iPSA) jako indikátoru pokročilosti onemocnění jsme použili Mann-Whitneyův pořadový test. Pro hodnocení BMI pak dvou výběrový t-test, který připouští nerovnoměrný rozptyl. Pozitivní chirurgické okraje, definitivní Gleasonovo skóre, změna Gleasonova skóre oproti vstupní hodnotě, hodnota PSA po 3 měsících od výkonu a erektilní dysfunkce byla hodnocena pomocí Fisherova exaktního testu, stupně inkontinence moče po výkonu pomocí rozšířeného Fisherova testu. P-hodnota  $< 0,05$  byla považována za statisticky významnou. Statistické analýzy byly provedeny pomocí PASS 14 Power Analysis and Sample Size Software (2015). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, [ncss.com/software/pass](http://ncss.com/software/pass).

## 2.4. Výsledky

Během sledovaného období (únor 2021 – duben 2022) bylo na našem pracovišti provedeno 458 roboticky asistovaných radikálních prostatektomií. U všech těchto pacientů byl proveden skrínink pro zařazení do studie. U 258 z nich nebyla splněna vstupní kritéria a nebyli proto zařazeni do studie (Tab. 6).

Důvod nezařazení do studie	Počet
Operatér s < 100 provedenými výkony	97
Plánována pánevní lymfadenektomie	74
Pacient neudělil souhlas se zařazením	35
Závažné komorbidity	24
BMI > 35	20
Plánována nestandardní procedura	5
Věk > 75 let	3
Celkem	258

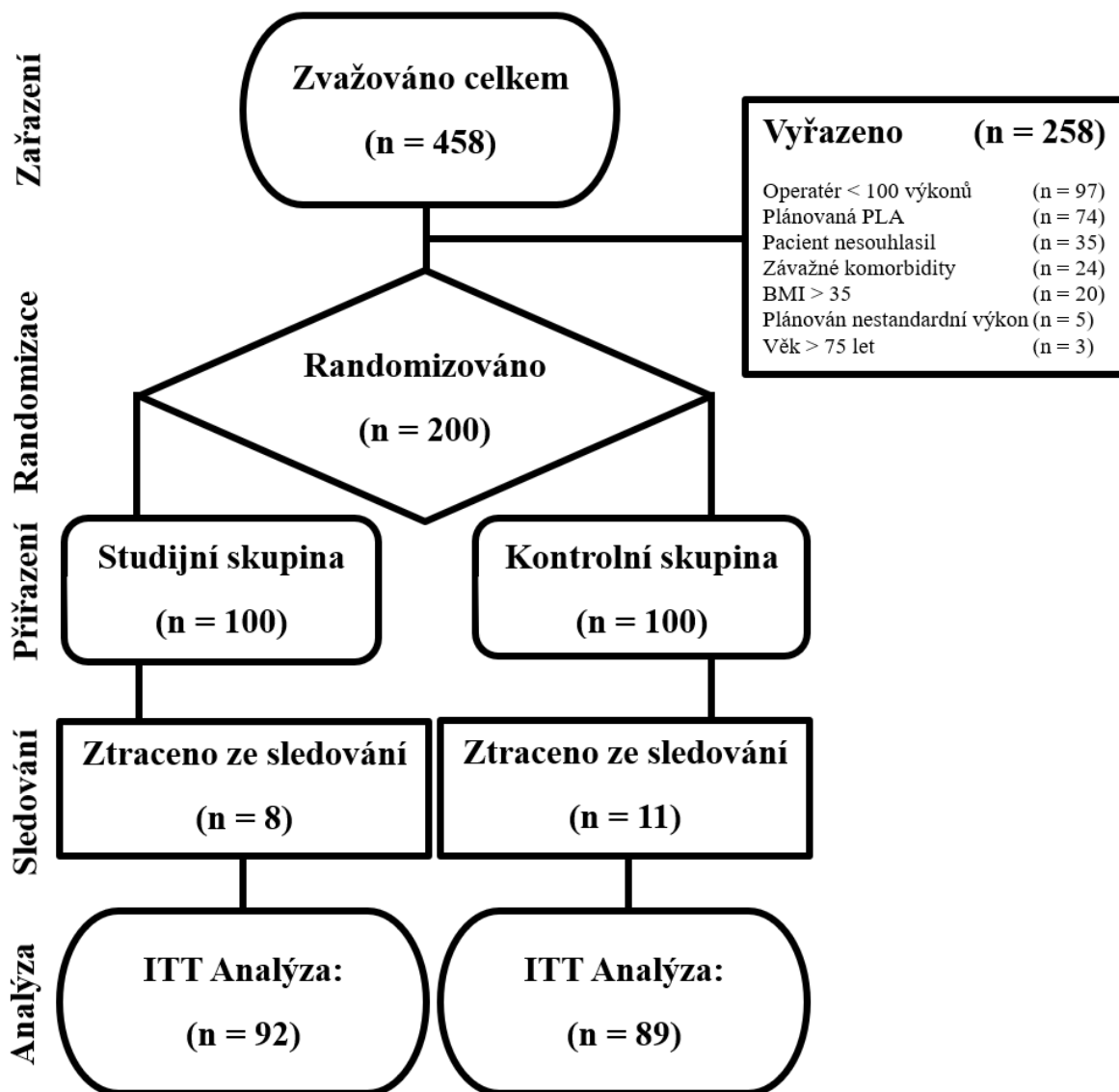
**Tabulka 6 – Důvody nezařazení do studie**

Do studie jsme postupně zařadili plánovaných 200 pacientů, kteří byli následně podle randomizačního klíče zaslepeně rozděleni do dvou skupin (studijní a kontrolní) v poměru 1 : 1 (Obr. 17).

Při výkonu byli z dalšího hodnocení vyřazeni dva pacienti ze studijní skupiny (jeden pro neošetření komplexu dorzální žíly na začátku výkonu pro špatné anatomické poměry a druhý pro poranění tenké střešní kličky při rozplétání adhezí po předchozím výkonu) a jeden pacient z kontrolní skupiny pro neošetření komplexu dorzální žíly na začátku výkonu a aplikaci hemostatické sítě z oxidované celulózy pro chirurgicky neošetřitelné krvácení z ranné plochy.

V průběhu sledování pak bylo pro závažné odchylky od protokolu vyřazeno dalších 6 pacientů ze studijní a 10 pacientů z kontrolní skupiny pro nekompletní výsledky (většinou chybějící odběr krve sedmý pooperační den).

Do závěrečného hodnocení tedy bylo celkem zařazeno 92 pacientů ze studijní skupiny a 89 pacientů z kontrolní skupiny (Obr. 8) (89).



Obrázek 8 – Schéma studie RARPEX dle doporučených postupů CONSORT

Při hodnocení obecných vstupních charakteristik obou skupin jsme nenalezli statisticky významné rozdíly u vstupního Gleasonova skóre, vstupní hodnoty PSA ani BMI pacientů (Tab. 7). U věku pacienta statisticky významný rozdíl nalezen byl. U obou skupin však byla horní hranice věku 75 let. Do této věkové hranice je riziko tromboembolické příhody vzhledem k věku srovnatelné. Z tohoto titulu rozdíl mezi skupinami nepovažujeme za klinicky významný.

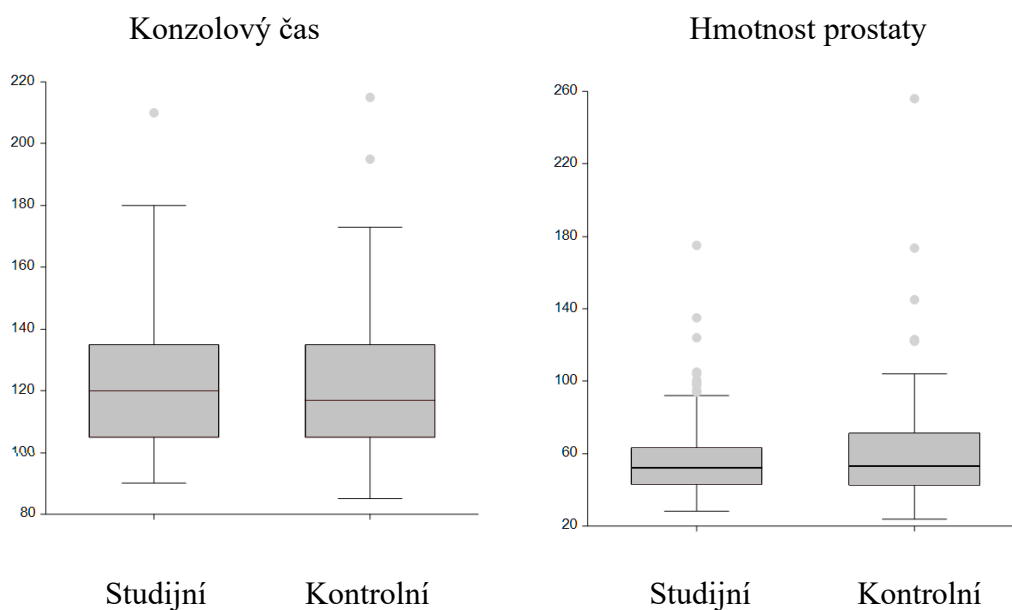
	Studijní skupina	Kontrolní skupina	Statistický test
	n (%)	n (%)	p-hodnota
<b>iGS 6</b>	54 (59)	49 (55)	0.769 <sup>†</sup>
<b>iGS 7a</b>	33 (36)	33 (37)	
<b>iGS 7b</b>	5 (5)	7 (8)	
	medián (min. - max.)	medián (min. - max.)	
<b>iPSA (ng/ml)</b>	6.5 (2.9–23)	9.5 (2.5–15.7)	0.613 <sup>††</sup>
<b>BMI</b>	27.8 (21–34.9)	27.8 (22.9–34.1)	0.935 <sup>†††</sup>
<b>Věk (roky)</b>	63 (45–74)	66 (45–74)	0.021 <sup>††</sup>

**Tabulka 7 – Porovnání vstupních charakteristik obou skupin**

(<sup>†</sup>  $\chi^2$  test; <sup>††</sup> Mannův-Whitneyův pořadový test; <sup>†††</sup> dvou výběrový t-test)

Mezi oběma skupinami jsme nezjistili statisticky významný rozdíl ani v konzolovém čase, či hmotnosti operované prostaty (Tab. 8; Graf 5).

**Graf 9 – Srovnání skupin dle konzolového času a hmotnosti prostaty**



	<b>Studijní skupina</b> Medián (min. – max.)	<b>Kontrolní sk.</b> Medián (min. – max.)	<b>Statistická signifikance</b> p hodnota
<b>Konzolový čas (min)</b>	122 (90–210)	122 (85–215)	0,545
<b>Hmotnost prostaty (g)</b>	58,4 (28–175)	61,2 (24–256)	0,694
<b>Odhad krevní ztráty (ml)</b>	100 (20–750)	100 (20–1000)	0,467
<b>Odhad na gram (ml/g)</b>	2,0 (0,4–10,9)	1,9 (0,3–12,8)	0,450

### Tabulka 8 – Srovnání skupin dle perioperačních kritérií

(Mannův-Whitneyův U test)

U jednotlivých operátorů nebyly prokázány rozdíly mezi skupinami v odhadovaných perioperačních krevních ztrátách ani v odhadovaných perioperačních ztrátách vztažených na gram odstraněné prostaty. Ani rozdělení pacientů mezi operátory se v obou skupinách významně nelišilo.

Při srovnávání poklesu hemoglobinu mezi skupinami byl nalezen statisticky významný rozdíl ve všech provedených měřeních s maximem druhý pooperační den. V absolutních číslech (Tab. 9; Graf 6) i procentuálně (Tab. 10).

	<b>Studijní skupina</b> (g/l) Medián (min.; max.)	<b>Kontrolní skupina</b> (g/l) Medián (min.; max.)	<b>Statistická signifikance</b> p hodnota
<b>D1</b> (Hb <sub>t1</sub> – Hb <sub>t0</sub> )	11,5 (-1; 32)	15 (0; 47)	0,000011
<b>D2</b> (Hb <sub>t2</sub> – Hb <sub>t0</sub> )	16 (-4; 35)	20 (-2; 45)	0,000088
<b>D3</b> (Hb <sub>t3</sub> – Hb <sub>t0</sub> )	13 (-9; 37)	19 (-1; 50)	0,000001
<b>D4</b> (Hb <sub>t4</sub> – Hb <sub>t0</sub> )	6,5 (-10; 36)	11 (-9; 43)	0,002421

### Tabulka 9 – Srovnání poklesu hemoglobinu

(v jednotlivých časech t<sub>1</sub>, t<sub>2</sub>, t<sub>3</sub>, t<sub>4</sub>, oproti vstupní hodnotě t<sub>0</sub> pomocí Mannova-Whitneyova U testu)

	Studijní skupina	Kontrolní skupina	Statistická signifikance
	Průměr (Standardní odchylka)		p hodnota
<b>D1</b>	7,8 (4,5)	11,7 (5,4)	0,000004
<b>D2</b>	10,2 (5,1)	13,9 (5,9)	0,00006
<b>D3</b>	7,9 (5,7)	13,2 (7,0)	0,000001
<b>D4</b>	5,0 (5,8)	8,3 (7,2)	0,002371

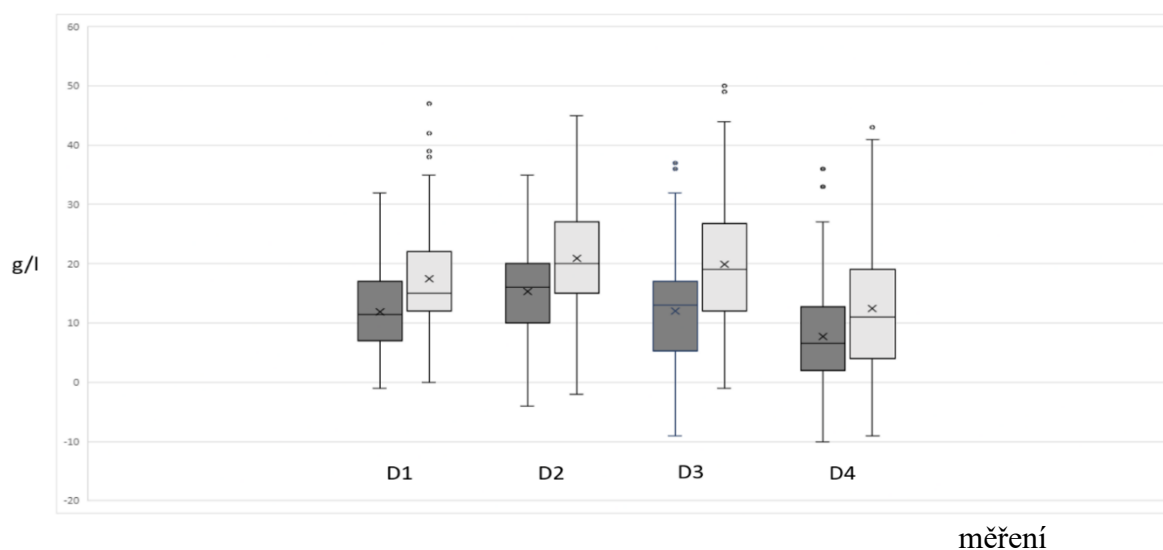
**Tabulka 10 – Srovnání procentuálního poklesu hemoglobinu**

v časech  $t_1$  (D1),  $t_2$  (D2),  $t_3$  (D3),  $t_4$  (D4) pomocí Mannova-Whitneyova U testu

**Graf 11 – Rozdíly hladin hemoglobinu v jednotlivých měření**

(tmavě – studijní skupina; světle – kontrolní skupina)

hemoglobin



K vyloučení zkreslení hladiny hemoglobinu vlivem nestejného příjmu a výdeje tekutin v předoperačním perioperačním a pooperačním období byly stanovovány hladiny kreatininu v jednotlivých časech. Předpokládali jsme, že poměr hladiny hemoglobinu ku hladině kreatininu by měl být teoreticky stejný ve všech měřeních. Podle poměru hladin kreatininu v daných časech byla vypočtena teoretická hodnota hemoglobinu a rozdíl mezi skutečnou a teoretickou hodnotou byl porovnáván mezi skupinami. Statisticky signifikantní rozdíl však nalezen nebyl (Tab. 11).

	Studijní skupina (g/l)	Kontrolní skupina (g/l)	Statistická signifikance
	Medián (min. – max.)		p hodnota
<b>D1</b>	23,5 (19,9 – 26,8)	19,9 (14,6 – 23,9)	0,073
<b>D2</b>	20,7 (16,1 – 24,8)	18,4 (14,8 – 25,5)	0,749
<b>D3</b>	19,1 (15,8 – 25,7)	20,1 (16,1 – 27)	0,767
<b>D4</b>	17,8 (14,1 – 21,3)	17,1 (13,2 – 22,1)	0,6

**Tabulka 11 – Srovnání rozdílů mezi skutečnou a teoretickou hodnotou hemoglobinu**

(v čase  $t_2$  (D1),  $t_3$  (D2),  $t_4$  (D3),  $t_5$  (D4) pomocí Mannova-Whitneyova U testu)

U žádného pacienta zařazeného do studie nebyl zaznamenán urinózní leak v bezprostředním pooperačním období (do sedmého pooperačního dne).

Při hodnocení onkologických výsledků nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami. Hodnotili jsme výskyt pozitivních chirurgických okrajů (PSM), jednotlivých stupňů Gleasonova skóre (Tab. 12), jeho vývoj oproti vstupní hodnotě (Tab. 13) a hodnotu PSA 3 měsíce po operaci (Tab. 14).

	Studijní skupina n (%)	Kontrolní skupina n (%)	Statistická signifikance p hodnota
<b>PSM</b>	43 (46,7)	38 (42,7)	0,654 <sup>†</sup>
<b>dGS</b>			0,189 <sup>††</sup>
6	21 (21,7)	25 (28,1)	
7a	51 (55,4)	42 (47,2)	
7b	12 (13)	18 (20,2)	
8	6 (6,5)	1 (1,1)	
9	3 (3,3)	3 (3,4)	

**Tabulka 12 – Srovnání výskytu pozitivních chirurgických okrajů**

(PSM – positive surgical margins pomocí Fisherova exaktního testu<sup>†</sup> a jednotlivých stupňů definitivního Gleasonova skóre (dGS) pomocí rozšířeného Fisherova exaktního testu<sup>††</sup>)

	Studijní skupina n (%)	Kontrolní skupina n (%)	Statistická signifikance p hodnota
<b>GS</b>			0,583
- stejné	39 (42,4)	43 (48,3)	
- horší	49 (53,3)	39 (43,8)	
- lepší	4 (4,3)	7 (7,9)	

**Tabulka 13 – Srovnání změny Gleasonova skóre**

(mezi vstupním a definitivním histologickým nálezem pomocí rozšířeného Fisherova testu)

	Studijní skupina n (%)	Kontrolní skupina n (%)	Statistická signifikance p hodnota
<b>dPSA</b>			0,095
- neměřitelné	67 (72,8)	76 (85,4)	
- nesignifikantní zvýšení	11 (11,9)	8 (8,9)	
- signifikantní zvýšení	14 (15,2)	5 (5,6)	

**Tabulka 14 – Srovnání hladiny PSA 3 měsíce po operaci**

(z hlediska klinické signifikance pomocí rozšířeného exaktního Fisherova testu)

	Studijní skupina n (%)	Kontrolní skupina n (%)	Statistická signifikance p hodnota
<b>Zachovaná erekce</b>	12 (13)	18 (20,2)	0,232 <sup>†</sup>
<b>Inkontinence</b>			0,001 <sup>††</sup>
0–1 vložky / 24h	67 (72,8)	41 (46,1)	
2–3 vložky / 24h	15 (16,3)	33 (37,1)	
4–5 vložek / 24h	10 (5,5)	14 (15,7)	
> 5 vložek / 24h	0	1 (1,1)	

**Tabulka 15 – Srovnání funkčních výsledků**

(Zachovalé erekce pomocí Fisherova exaktního testu<sup>†</sup> a stresové inkontinence moče pomocí rozšířeného Fisherova exaktního testu<sup>††</sup>)



Při srovnání funkčních výsledků nebyl nalezen významný rozdíl při hodnocení zachování erekce po výkonu. Při hodnocení kontinence moče ale vykazovali pacienti ze studijní skupiny významně lepší výsledky (Tab. 15).

Všichni pacienti byli sledováni minimálně 3 měsíce po zákroku. Pooperační komplikace byly zaznamenány a hodnoceny podle závažnosti v souladu s klasifikací podle Clavien-Dindo (Tab. 16) (88). U žádného pacienta zařazeného do studie nebyla podána krevní transfuze. Nebyla zaznamenána žádná ischemická nebo tromboembolická příhoda, pneumonie nebo akutní selhání ledvin. Neprokázali jsme ani urinózní leak v bezprostředním pooperačním období (do sedmého pooperačního dne). Pouze u jednoho pacienta ze studijní skupiny bylo třeba zavést ureterální stent pro drobnou lézi distálního močovodu zjištěnou 6 týdnů po operaci.

		Studijní skupina	Kontrolní skupina	Statistická signifikance	
		n (%)	n (%)	p hodnota	
<b>GI</b>	hematom < 5cm	3 (3,3)	7 (7,9)		
<b>GII</b>	celkem	9 (9,8)	7 (7,9)		
	hematom > 5cm	0	4 (4,5)		
	tromboembolie	0	1 (1,1)		
	močový infekce	5 (5,4)	1 (1,1)		
	ranná infekce	2 (2,2)	1 (1,1)		
	retence moče	2 (2,2)	0		
<b>GIII</b>	léze močovodu	1 (1,1)	0		
Celkem		13 (14,1)	14 (15,7)		0,763

**Tabulka 16 – Srovnání komplikací podle klasifikace Clavien-Dindo**  
(pomocí Chí-kvadrát testu)

## 2.5. Diskuse

Kyselina tranexamová byla poprvé patentovaná v roce 1947. Od té doby je celosvětově podávána intravenózně, lokálně i perorálně ke zklidnění krvácení z gastrointestinálního a urogenitálního traktu, při traumatech nebo po operacích. Čím dál větší oblibě se těší profylaktické užití při operacích spojených s větší krevní ztrátou v traumatologii, kardiochirurgii, gynekologii a porodnictví. V urologii však byly doposud publikovány práce s ambivalentními výsledky. Proto jsme se po nadějných výsledcích naší pilotní studie (viz) rozhodli uspořádat navazující studii na větším souboru pacientů.

### Kohorta

Naší snahou byla co největší homogenita souboru, abychom odlišili efekt kyseliny tranexamové od zkreslujících vlivů. Ze studie jsme vyloučili pacienty s vyšším rizikem tromboembolické příhody (věk > 75 let. BMI > 35, historie TEN), potenciální poruchou eliminace kyseliny tranexamové (chronická renální insuficience), případně poruchou hematoencefalické bariéry (věk > 75 let).

Po splnění vstupních kritérií byli pacienti přiřazováni do skupin náhodně. Horní věková hranice byla pro obě skupiny stanovena stejně. Při srovnání věku však mezi skupinami byl nalezen statisticky významný rozdíl (v průměru 2 roky). Z hlediska rizika výskytu tromboembolické příhody považujeme tento rozdíl za klinicky nevýznamný. Nelze však vyloučit podíl na rychlosti návratu kontinence (viz níže).

### Dávka

Stále se diskutuje o optimálním načasování (*single shot* před výkonem, kontinuální nebo intermitentní pokračující režim) a dávce profylaktického užití kyseliny tranexamové. V gynekologii byl prokázán lepší efekt dávky 15 mg/kg oproti dávce 10 mg/kg (91). Nevýhodou opakovaných dávek je nestejněměrná hladina kyseliny tranexamové v krvi, což vede k nepředvídatelné koagulopatii (92). U vyšších koncentrací bylo popsáno vyšší riziko epileptického záchvatu (93). V pilotní studii byla podávána stejná dávka pro různé BMI. Nestejná plazmatická koncentrace (10–20 mg/kg) mohla výsledky zkreslit. Proto jsme se rozhodli upravit dávku pro pacienta tak, aby odpovídala plazmatické koncentraci léku 20 mg/kg.

## Krvácení

Krvácení je jednou z nejzávažnějších komplikací a hlavní příčina úmrtí u pacientů po operaci. Nejinak je tomu i u robotické radikální prostatektomie. Na druhou stranu je ale u pacientů operovaných po nádorové onemocnění zvýšené riziko tromboembolické příhody. V této situaci je třeba hledat možnosti efektivního, ale i zároveň bezpečného snížení rizika krvácení. Robotem asistovaný přístup sám o sobě tento požadavek splňuje. Přesto je třeba dále hledat nové možnosti.

Vizuální hodnocení je nejčastější, ale zároveň nejméně spolehlivá metoda odhadu perioperační krevní ztráty. Chirurg má většinou tendenci odhadovanou krevní ztrátu (EBL – estimated blood loss) podceňovat, kdežto anesteziolog ji naopak často EBL nadhodnocuje (94; 95). Objem tekutiny v odsavači je v případě roboticky asistované radikální prostatektomie ovlivněn močí, která vytéká z otevřených močových cest v průběhu výkonu v různé intenzitě (podle aktuální diurézy) a po různě dlouhou dobu. Další příčinou zkreslení může být různá lymfatická sekrece díky různé míře poškození tkání.

Proto jsme se zaměřili na pokles hladiny hemoglobinu. Pooperační anémie je spojena s významným zvýšením morbidit, 30denní letality a delší dobou hospitalizace (96; 97; 98). Hlavní zdrojem krevních ztrát při roboticky asistované radikální prostatektomii je komplex dorzální žíly. Nezanedbatelně ale může krvácet i oblast hrdla močového měchýře, okolí semenných váčků a pediklů prostaty. Podle naší představy kolující kyselina tranexamová v kombinaci s primárním ošetřením komplexu dorzální žíly na začátku výkonu vytvoří pevnější koagulum v této oblasti. Při preparaci apexu prostaty od komplexu dorzální žíly pak tato oblast méně krvácí. Sníží se tak riziko krvácení hlavního, nikoliv však jediného zdroje.

Snažili jsme se také eliminovat potenciální vliv nestejné hydratace u jednotlivých pacientů. Vypočítali jsme teoretické hodnoty hemoglobinu podle změny hladiny kreatininu v jednotlivých měřeních a tyto pak porovnávali s námi naměřenými hodnotami. Statisticky významný rozdíl mezi skupinami jsme však nenalezli. Vysvětlením může být fakt, že hladiny kreatininu sledovaly spíše opačný trend, než tomu bylo u hladin hemoglobinu. Zdá se tak, že náš předpoklad o fixním poměru mezi hladinou hemoglobinu a kreatininu nenaplnil, a proto tyto výpočty pro výše uvedený účel použít nelze.

V pilotní studii jsme zaznamenali rozdíl v poklesu hemoglobinu po výkonu mezi studijní (n = 17) a kontrolní skupinou (n = 19) pouze u jednoho operátora, který ošetřoval DVC na začátku výkonu (80). V navazující studii jsme prokázali pozitivní vliv profylaktického podání kyseliny tranexamové na pokles hemoglobinu po roboticky asistované radikální prostatektomii na dostatečném souboru pacientů operovaných více operátory. Chesnut a kol. ve svém retrospektivním hodnocení 3631 pacientů po roboticky asistované radikální prostatektomii zjistil medián poklesu hemoglobinu 4 hodiny po zákroku o 11 g/l a 14 hodin po zákroku o 20 g/l. Nicméně má podle něj samotná hladina hemoglobinu malý vliv na nutnost podání krevních transfuzí (99). V našem souboru byl pokles hemoglobinu významně menší u pacientů ve studijní skupině. Medián poklesu 4 a 14 h po výkonu byl u studijní 11,5 a 16 g/l, u kontrolní skupiny 15 a 20 g/l. V dalších měřeních docházelo k rychlejšímu návratu hladiny hemoglobinu k původním hodnotám u studijní skupiny. Dosavadní běžnou praxí na našem pracovišti je kontrola krevních odběrů po návratu pacienta po výkonu z dospávací jednotky (3 h po výkonu) a následující den ráno. Z námi získaných prospektivních dat vyplývá, že k největším změnám hemoglobinu dochází první pooperační den ráno. Proto se zdát být bezpečné provádět odběry pouze následující den ráno po výkonu. Při množství prováděných výkonů to může znamenat nezanedbatelnou úlevu pro personál i rozpočet.

Snížení hladiny hemoglobinu o 30 % nebo 40 g/l nebo nutnost transfuze krve se v literatuře uvádí jako klinicky významná ztráta krve (100). Z tohoto pohledu se může zdát rozdíl 5 g/l nedostatečný. Na druhé straně však byla podobná změna hladiny hemoglobinu zjištěna po transfúzi poloviny jednotky červených krvinek. Přestože krevní transfuze může zachránit život, stále představuje pro pacienta významné riziko, včetně inkompatibility, akutních transfuzních reakcí, koagulopatie a rizika sekundárního hojení rány (101; 102). Perioperační podání krevní transfuze u pacientů podstupujících operaci pro onkologickou diagnózu je navíc spojeno s horšími onkologickými výsledky – kratší dobou celkového přežití i přežití bez onemocnění (103; 104; 105). Předpokládá se, že je to způsobeno vlivem podané krevní transfuze na imunitní systém. Dochází k potlačení aktivity cytotoxických buněk a monocytů, uvolňování imunosupresivních prostaglandinů a zvýšení aktivity supresorových T-buněk (106).

## **Onkologické a funkční výsledky**

Feng ve své práci prokázal nejrychlejší návrat kontinence při ošetření DVC na začátku výkonu při porovnání s ošetřením pomocí stapleru nebo na konci výkonu (107). V našem souboru jsme ošetřovali DVC na začátku výkonu. Po podání kyseliny tranexamové vykazovali pacienti významně nižší stupně stresové inkontinence moče ve srovnání s kontrolní skupinou. Lepší stabilita koagula v oblasti DVC znamená menší krvácení při preparaci apexu prostaty od komplexu dorzální žíly. Lepší přehled pak snižuje riziko poranění svěrače a delší pahýl uretry, které jsou pro rychlost návratu kontinence klíčové. Nelze však zcela vyloučit fakt, že se na těchto výsledcích může částečně podílet i nižší věk pacientů ve studijní skupině.

Onkologické výsledky (výskyt pozitivních chirurgických okrajů a hodnota PSA po 3 měsících od operace) a výskyt erektilní dysfunkce byl v obou skupinách srovnatelný. Tento fakt lze vysvětlit tím, že většina nádorů prostaty se vyskytuje v periferní zóně dorzálně a laterálně a nervy zajišťující erekci probíhají v dorzolaterálních svazcích. V těchto oblastech není efekt kyseliny tranexamové potencován primárním ošetřením potenciálně krvácejících cév, jako je tomu u DVC.

## **Komplikace**

Ve studii jsme nezaznamenali významný rozdíl v počtu (14,1 % vs. 15,7 %) a závažnosti pooperačních komplikací. Většinou se jednalo o méně závažné komplikace, což dokumentuje, jak bezpečným výkonem se robotická radikální prostatektomie stala.

Liu publikoval práci, ve které prokázal nižší tendenci k tvorbě hematomu v případě užití kyseliny tranexamové při operaci ramene (108). Každému pacientovi ve studii bylo proto provedeno ultrazvukové vyšetření pánve k odhalení i klinicky němých hematomů. Naše výsledky potvrdily protektivní efekt profylaktického užití kyseliny tranexamové na tvorbu hematomů v pánvi po roboticky asistované radikální prostatektomii, protože jsme zaznamenali významně nižší incidenci pooperačního hematomu v pánvi ve studijní skupině (3,3 %) oproti skupině kontrolní (12,4 %).

V kardiokirurgii byla zaznamenána zvýšená incidence (3,5 % vs. 1,2 %) závažných epileptických stavů při podání vyšších dávek kyseliny tranexamové (30mg/kg jako bolus během 30 minut, dále v kontinuální infuzi 16 ml/kg/h) (109). Nicméně jako potencující

rizikový faktor byla odhalena renální insuficience, další komorbidity a vyšší věk pacientů související s poruchami hemato-encefalické bariery (93). V našem souboru jsme nezaznamenali ani jediný případ pooperačních křečí v souvislosti s podáním kyseliny tranexamové. Lze předpokládat, že vysvětlením je nižší dávka (20mg/kg) podávána pouze bolusově a vyloučení pacientů vyššího věku (> 75 let) a s renální insuficiencí. Nicméně vzhledem k nízké incidenci epilepsie v pooperačním období není náš soubor dostatečně robustní, abychom mohli učinit obecný závěr o bezpečnosti podání kyseliny tranexamové z hlediska výskytu epilepsie.

Díky antifibrinolytickému účinku kyseliny tranexamové panuje největší obava z potenciálního zvýšení rizika rozvoje tromboembolické příhody. Nicméně množství doposud provedených randomizovaných studií na desítkách tisíc pacientů v traumatologii CRASH-2 and CRASH-3 (110; 111), porodnictví (112; 113) a operační gynekologii (114) toto riziko vyloučily. Tato studie byla ale prováděna na pacientech s karcinomem prostaty. Malignita sama o sobě zvyšuje riziko tromboembolické příhody 5–7 krát (115; 116; 117; 118). Operace pro malignitu vykazují oproti výkonům pro benigní diagnózu dvakrát vyšší riziko tromboembolické příhody a třikrát vyšší riziko fatální plicní embolie (119). Nejinak je tomu u radikální prostatektomie. Otevřená varianta má významně vyšší riziko tromboembolických příhod (1,0–15,7 %) ve srovnání s robotickým (0,2–3,7 %) a laparoskopickým přístupem (0,4–6,0 %) (120). V naší studii jsme zaznamenali v průběhu tří měsíců po operaci pouze jediný případ hluboké žilní trombózy v kontrolní skupině (0,55 %). Při tak nízké incidenci není náš soubor dostatečně robustní. Výsledky byly navíc oproti běžné populaci nepochybně ovlivněny faktem, že jsme ze studie vyloučili pacienty s vysokým rizikem tromboembolické příhody (BMI > 35, věk > 75 let, anamnéza TEN v posledních 6 měsících). Proto není možné učinit obecný závěr ohledně bezpečnosti profylaktického užití kyseliny tranexamové při robotické radikální prostatektomii.

## 2.6. Závěr

Ve studii RARPEX jsme prokázali pozitivní vliv profylaktického podání kyseliny tranexamové při roboticky asistované radikální prostatektomii na pokles hemoglobinu (byť nedosáhla námi stanovené hladiny klinické významnosti), rozvoj hematomu v pánvi v pooperačním období a rychlost návratu kontinence. Studie také přinesla data pro možnou úpravu zavedené praxe na našem pracovišti při sledování krevního obrazu v pooperačním období.

Navzdory obrovskému rozvoji techniky roboticky asistované radikální prostatektomie za posledních 25 let, je stále třeba hledat možnosti zlepšení. Sotva se ale v blízké budoucnosti objeví podobný *game-changer*, jako bylo představení robotického systému. Proto je nutné se zaměřit na kombinaci drobných zlepšení, jako je tomu například u jednotlivých doporučení ERAS (Early Recovery After Surgery) protokolu (121). Každé z původních 22 doporučení (např. předoperační nutriční screening a příprava, příprava střeva, doba lačnění, prevence tromboembolických příhod, antibiotická profylaxe, dekolonizace, minimálně invazivní přístup, prevence hypotermie, střevní prokinetika a další) samo o sobě pooperační výsledky významně nezlepšuje. Dohromady (při dostatečné adherenci > 80 %) ale přináší hmatatelný benefit v podobě poklesu počtu a závažnosti komplikací, zkrácení doby pobytu na JIP a celkové doby hospitalizace. Profylaktické užití kyseliny tranexamové na začátku roboticky asistované prostatektomie by mohlo být dalším střípkem této mozaiky. Tato strategie malých změn by mohla mít ze systémového pohledu velký význam, protože ji lze poskytnout snadno, při nízkých nákladech a na populační úrovni (122).

### 3. Literatura

1. Ramai D, Zakhia K, Etienne D, Reddy M. Philipp Bozzini (1773–1809): The earliest description of endoscopy. *Journal of Medical Biography*. 2018;vol. 26(issue 2):137-141.
2. Léger P. Antonin Jean Desormeaux. *Progrès en Urologie*. 2004;14(6):1231-8.
3. SPANER S, WARNOCK G. A Brief History of Endoscopy, Laparoscopy, and Laparoscopic Surgery. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 1997;vol. 7(issue 6):369-373.
4. Kelling G. Die Tamponade der Bauchhöhle mit Luft zur Stillung lebensgefährlicher Intestinalblutungen. *Münch Med Wochenschr*. 1901;48(1):1480–1483; 1535-1538.
5. Jacobeus H. Zur die Möglichkeitdie Zystoskopie bei Untersuchung seroser Hohlungen anzuwenden. *Münch Med Wochenschr*. 1910;57(1):2090-2092.
6. Veress J. Neues Instrument zur Ausführung von Brust- oder Bauch Punktionen und Pneumothoraxbehandlung. *Dtsch Med Wochenschr*. 1938;64(1):1480-1481.
7. Semm K. Endoscopic Appendectomy. *Endoscopy*[Internet]. 1983;vol. 15(issue 02):59-64.
8. Nezhat C. Surgical treatment of endometriosis via laser laparoscopy and videolaseroscopy. *Contrib Gynecol Obstet*. 1987;1987(16):303-12.
9. Kwoh Y, Reed I, Chen J, Shao H, Truong T. A new computerized tomographic aided robotic stereotactic system. *Robot. Age*. 1985;1985(7):17-21.
10. Davies B, Hibberd R, Ng W, Timoney A, Wickham J. The Development of a Surgeon Robot for Prostatectomies. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 1991;vol. 205(issue 1):35-38.



11. Paul H, Bargar W, Middlestadt B, Musits B, Taylor R, Kazanzides P, Zuhars J, Williamson B, Hanson W. Development of a surgical robot for cementless total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;1992(285):57-66.
12. Begin E, Gagner M, Hurteau R, de Santis S, Pomp A. A robotic camera for laparoscopic surgery: conception and experimental results. *Surg Laparosc Endosc.* 1995;5(1):6-11.
13. Himpens J, Leman G, Cadiere G. Telesurgical laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 1998;12(8):1991-1992.
14. Carpentier A, Loulmet D, Aupècle B, Kieffer J, Tournay D, Guibourt P, Fiemeyer A, Méléard D, Richomme P, Cardon C. Chirurgie à cœur ouvert assistée par ordinateur. Premier cas opéré avec succès. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie.* 1998;vol. 321(issue 5):437-442.
15. Gottlieb S. Surgeons perform transatlantic operation using fibreoptics. *BMJ.* 2001;2001(323):713-715.
16. Rassweiler J, Rassweiler M, Kenngott H, Frede T, Michel M, Alken P, Clayman R. The past, present and future of minimally invasive therapy in urology: A review and speculative outlook. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies.* 2013;vol. 22(issue 4):200-209.
17. Clayman R, Kavoussi L, Soper N, Dierks S, Merety K, Darcy M, Long S, Roemer F, Pingleton E, Thomson P. Laparoscopic nephrectomy. *N Engl J Med.* 1991;1991(9):1370-1371.
18. Winfield H, Donovan J, Lund G, Kreder K, Stanley K, Brown B, Loening S, Clayman R. Laparoscopic Partial Nephrectomy: Initial Experience and Comparison to the Open Surgical Approach. *Journal of Urology.* 1995;vol. 153(issue 5):1409-1414.
19. Ratner L, Ciseck L, Moore R, Cigarroa F, Kaufman H, Kavoussi L. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation.* 1995;60(9):1047-1049.

20. Ferlay J, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I. Global cancer observatory: cancer tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.
21. Culp M, Soerjomataram I, Efstathiou J, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology*. 2020;vol. 77(issue 1):38-52.
22. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2018. Novotvary. Praha: ÚZIS; 2018.
23. Hayes J, Barry M. Screening for Prostate Cancer With the Prostate-Specific Antigen Test. *JAMA*. 2014;vol. 311(issue 11):338-345.
24. Moyer V. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2012;vol. 157(issue 2):458-469.
25. Etzioni R, Gulati R. Recent Trends in PSA Testing and Prostate Cancer Incidence. *JAMA Oncology*. 2016;vol. 2(issue 7):552-560.
26. Hugosson J, Roobol M, Månsson M, Tammela T, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Carlsson S, Talala K, Lilja H, Denis L, Recker F, Paez A, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Kilpeläinen T, Stenman U, Godtman R, Stinesen Kollberg K, Moss S, Kujala P, Taari K, Huber A, van der Kwast T, Heijnsdijk E, Bangma C, De Koning H, Schröder F, Auvinen A. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *European Urology*. 2019;vol. 76(issue 1):43-51.
27. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet*. 2012;vol. 380(issue 9855):1778-1786.
28. Stamey T, Yang N, Hay A, McNeal J, Freiha F, Redwine E. Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *New England Journal of Medicine*. 1987;vol. 317(issue 15):909-916.

29. Carvalhal G, Smith D, Mager D, Ramos C, Catalona W. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol.* 1999;161(3):835-839.
30. Gosselaar C, Roobol M, Roemeling S, Schröder F. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *European Urology.* 2008;vol. 54(issue 3):581-588.
31. Merriel S, Pocock L, Gilbert E, Creavin S, Walter F, Spencer A, Hamilton W. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Medicine.* 2022;vol. 20(issue 1):456-464.
32. Habib F, Ross M, Tate R, Chisholm G. Differential effect of finasteride on the tissue androgen concentrations in benign prostatic hyperplasia. *Clinical Endocrinology.* 1997;vol. 46(issue 2):137-144.
33. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann L, Kleijnen J. Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Journal of Urology.* 2006;vol. 175(issue 5):1605-1612.
34. BENNETT H, ROBERTS M, DOI S, GARDINER R. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiology and Infection.* 2016;vol. 144(issue 8):1784-1791.
35. Bruinsma S, Roobol M, Carroll P, Klotz L, Pickles T, Moore C, Gnanapragasam V, Villers A, Rannikko A, Valdagni R, Frydenberg M, Kakehi Y, Filson C, Bangma C. Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer — results of a modified Delphi consensus procedure. *Nature Reviews Urology.* 2017;vol. 14(issue 5):312-322.
36. Nieder A, Porter M, Soloway M. Radiation Therapy for Prostate Cancer Increases Subsequent Risk of Bladder and Rectal Cancer: A Population Based Cohort Study. *Journal of Urology.* 2008;vol. 180(issue 5):2005-2010.

37. McLaughlin P, Narayana V. Progress in Low Dose Rate Brachytherapy for Prostate Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 2020;vol. 30(issue 1):39-48.
38. Strouthos I, Karagiannis E, Zamboglou N, Ferentinos K. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Rationale, current applications, and clinical outcome. *Cancer Reports*. 2022;vol. 5(issue 1):241-253.
39. Gray P, Paly J, Yeap B, Sanda M, Sandler H, Michalski J, Talcott J, Coen J, Hamstra D, Shipley W, Hahn S, Zietman A, Bekelman J, Efstathiou J. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2013;vol. 119(issue 9):1729-1735.
40. Goldin G. Intensity-Modulated Radiation Therapy, Proton Therapy, or Conformal Radiation Therapy and Morbidity and Disease Control in Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2012;vol. 307(issue 15):1453-1466.
41. Young H. The Early Diagnosis and Radical Cure of Carcinoma of the Prostate: Being a Study of 40 Cases and Presentation of a Radical Operation which was Carried Out in Four Cases. *Journal of Urology*. 2002;vol. 168(issue 3):914-921.
42. Millin T. RETROPUBIC PROSTATECTOMY A NEW EXTRAVESICAL TECHNIQUE. *The Lancet*. 1945;vol. 246(issue 6379):693-696.
43. Walsh P, Donker P. Impotence Following Radical Prostatectomy: Insight Into Etiology and Prevention. *Journal of Urology*. 1982;vol. 128(issue 3):492-497.
44. Schuessler W, Vancaillie T, Reich H, Griffith D. Transperitoneal Endosurgical Lymphadenectomy in Patients with Localized Prostate Cancer. *Journal of Urology*. 1991;vol. 145(issue 5):988-991.
45. Schuessler W, Schulam P, Clayman R, Kavoussi L. Laparoscopic radical prostatectomy: Initial short-term experience. *Urology*. 1997;vol. 50(issue 6):854-857.

46. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 1997;vol. 50(issue 6):849-853.
47. GUILLONNEAU B, VALLANCIEN G. LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY: THE MONTSOURIS TECHNIQUE. *Journal of Urology*. 2000;vol. 163(issue 6):1643-1649.
48. Vögeli T, Burchardt M, Fornara P, Rassweiler J, Sulser T. Current Laparoscopic Practice Patterns in Urology: Results of a Survey among Urologists in Germany and Switzerland. *European Urology*. 2002;vol. 42(issue 5):441-446.
49. ABBOU C, HOZNEK A, SALOMON L, OLSSON L, LOBONTIU A, SAINT F, CICCIO A, ANTIPHON P, CHOPIN D. LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY WITH A REMOTE CONTROLLED ROBOT. *The Journal of Urology*. 2001;6(165):1964-1966.
50. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU International*. 2001;vol. 87(issue 4):408-410.
51. MENON M, TEWARI A, PEABODY J. Vattikuti Institute Prostatectomy: Technique. *Journal of Urology*. 2003;vol. 169(issue 6):2289-2292.
52. Levi M, Levy J, Andersen H, Truloff D. Safety of Recombinant Activated Factor VII in Randomized Clinical Trials. *New England Journal of Medicine*. 2010;vol. 363(issue 19):1791-1800.
53. Schulman S. Pharmacologic tools to reduce bleeding in surgery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012(1):517-521.
54. Carless P, Henry D, Moxey A, O'Connell D, McClelland B, Henderson K, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(1):111-124.
55. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, Jeppsson A. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;vol. 102(issue 07):1137-144.

56. Sadeghi M, Atefyekta R, Azimaraghi O, Marashi S, Aghajani Y, Ghadimi F, Spahn D, Movafegh A. A randomized, double blind trial of prophylactic fibrinogen to reduce bleeding in cardiac surgery. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. 2014;vol. 64(issue 4):253-257.
57. Fergusson D, Hébert P, Mazer C, Frenes S, MacAdams C, Murkin J, Teoh K, Duke P, Arellano R, Blajchman M, Bussi eres J, C ot e D, Karski J, Martineau R, Robblee J, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2008;vol. 358(issue 22):2319-2331.
58. Erstad B. Systemic Hemostatic Medications for Reducing Surgical Blood Loss. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001;vol. 35(7-8):925-934.
59. Dunn C, Goa K. Tranexamic Acid. *Drugs*. 1999;vol. 57(issue 6):1005-1032.
60. McCormack P. Tranexamic Acid. *Drugs*. 2012;vol. 72(issue 5):585-617.
61. Benoni G, Lethagen S, Nilsson P, Fredin H. Tranexamic acid, given at the end of the operation, does not reduce postoperative blood loss in hip arthroplasty. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2009;vol. 71(issue 3):250-254.
62. NIELSEN J, GRAM J, FABRIN K, HOLM-NIELSEN A, JESPERSEN J. Lack of correlation between blood fibrinolysis and the immediate or post-operative blood loss in transurethral resection of the prostate. *BJU International*. 1997;vol. 80(issue 1):105-110.
63. Madsen P, Strauch A. The effect of aminocaproic acid on bleeding following transurethral prostatectomy. *J Urol*. 1966;1966(96):255-256.
64. Sharifi R, Lee M, Ray P, Millner S, Dupont P. Safety and efficacy of intravesical aminocaproic acid for bleeding after transurethral resection of prostate. *Urology*. 1986;vol. 27(issue 3):214-219.

65. Casati V, Guzzon D, Oppizzi M, Cossolini M, Torri G, Calori G, Alfieri O. Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and  $\epsilon$ -aminocaproic acid in primary cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999;vol. 68(issue 6):2252-2256.
66. Wong J, El Beheiry H, Rampersaud Y, Lewis S, Ahn H, De Silva Y, Abrishami A, Baig N, McBroom R, Chung F. Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss in Adult Patients Having Spinal Fusion Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;vol. 107(issue 5):1479-1486.
67. Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamal E, Zakaria A, Turkistani A, El-Dawlatly A. Efficacy and Safety of Prophylactic Large Dose of Tranexamic Acid in Spine Surgery. *Spine*. 2008;vol. 33(issue 24):2577-2580.
68. Claeys M, Vermeersch N, Haentjens P. Reduction of Blood Loss with Tranexamic Acid in Primary Total Hip Replacement Surgery. *Acta Chirurgica Belgica*. 2016;vol. 107(issue 4):397-401.
69. Rannikko A, Pétaş A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology*. 2004;vol. 64(issue 5):955-958.
70. Kumsar Ş, Dirim A, Toksöz S, Sağlam H, Adsan Ö. BPH Tranexamic acid decreases blood loss during transurethral resection of the prostate (TUR-P). *Central European Journal of Urology*. 2011;vol. 64:156-158.
71. Crescenti A, Borghi G, Bignami E, Bertarelli G, Landoni G, Casiraghi G, Briganti A, Montorsi F, Rigatti P, Zangrillo A. Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*. 2011;vol. 343:5701-5721.
72. Zaid H, Yang D, Tollefson M, Frank I, Winters J, Thapa P, Parker W, Thompson R, Karnes R, Boorjian S. Efficacy and Safety of Intraoperative Tranexamic Acid Infusion for Reducing Blood Transfusion During Open Radical Cystectomy. *Urology*. 2016;vol. 92:57-62.
73. Montroy J, Fergusson N, Hutton B, Lavallée L, Morash C, Cagiannos I, Cnossen S, Fergusson D, Breau R. The Safety and Efficacy of Lysine Analogues in Cancer

- Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfusion Medicine Reviews*. 2017;vol. 31(issue 3):141-148.
74. Longo M, Cavaleiro B, de Oliveira Filho G. Systematic review and meta-analyses of tranexamic acid use for bleeding reduction in prostate surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2018;vol. 48:32-38.
75. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *British Journal of Surgery*. 2013;vol. 100(issue 10):1271-1279.
76. Henry D, Carles P, Moxey A, O'Connell D, Stokes B, Fergusson D, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*: 2011 Mar 16. 2011;2011(3):1886-1892.
77. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;vol. 129(9-10):303-316.
78. Murkin J, Falter F, Granton J, Young B, Burt C, Chu M. High-Dose Tranexamic Acid Is Associated with Nonischemic Clinical Seizures in Cardiac Surgical Patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;vol. 110(issue 2):350-353.
79. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, Dionne S, Dagenais F. High-Dose Tranexamic Acid Is an Independent Predictor of Early Seizure After Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;vol. 93(issue 1):148-154.
80. Balík M, Košina J, Hušek P, Broďák M, Čečka F. Safety and Efficacy of Using Tranexamic Acid at the Beginning of Robotic-Assisted Radical Prostatectomy in a Double-Blind Prospective Randomized Pilot Study. *Acta Med*. 2020;2020(64):176-182.
81. Balik M, Kosina J, Husek P, Pacovsky J, Brodak M, Cecka F. Can the prophylactic administration of tranexamic acid reduce the blood loss after robotic-assisted radical prostatectomy? *Robotic Assisted Radical Prostatectomy with tranEXamic acid*



- (RARPEX): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022;vol. 23(issue 1):354-372.
82. Caprini J, Arcelus J, Hasty J, Tamhane A, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1999;17(3):304-312.
  83. Pannucci C, Swistun L, MacDonald J, Henke P, Brooke B. Individualized Venous Thromboembolism Risk Stratification Using the 2005 Caprini Score to Identify the Benefits and Harms of Chemoprophylaxis in Surgical Patients. *Annals of Surgery*. 2017;vol. 265(issue 6):1094-1103.
  84. Bahl V, Hu H, Henke P, Wakefield T, Campbell D, Caprini J. A Validation Study of a Retrospective Venous Thromboembolism Risk Scoring Method. *Annals of Surgery*. 2010;vol. 251(issue 2):344-350.
  85. Martini A, Tewari A. Anatomic robotic prostatectomy: current best practice. *Therapeutic Advances in Urology*. 2019;vol. 11:352-362.
  86. Pacovský J, Hušek P, Balík M, Louda M, Košina J, Navrátil P. Biochemic evidence of the presence of urine in a drain following surgery. *Rozhl Chir*. 2011;2011(90):478-81.
  87. Dias Neto J, Dall'oglio M, Colombo Jr. J, Coelho R, Nahas W. The influence of previous robotic experience in the initial learning curve of laparoscopic radical prostatectomy. *International braz j urol*. 2017;vol. 43(issue 5):871-879.
  88. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*. 2004;vol. 240(issue 2):205-213.
  89. Schulz K, Altman D, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;vol. 340:332-334.
  90. Chan A, Tetzlaff J, Gøtzsche P, Altman D, Mann H, Berlin J, Dickersin K, Hrobjartsson A, Schulz K, Parulekar W, Krleža-Jeric K, Laupacis A, Moher D.

- SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;vol. 346:7586-7592.
91. Goswami U, Sarangi S, Gupta S, Babbar S. Comparative evaluation of two doses of tranexamic acid used prophylactically in anemic parturients for lower segment cesarean section: A double-blind randomized case control prospective trial. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2013;vol. 7(issue 4):132-140.
  92. Prasad R, Patki A, Padhy S, Ramchandran G. Single intravenous bolus versus perioperative continuous infusion of tranexamic acid to reduce blood loss in abdominal oncosurgical procedures: A prospective randomized double-blind clinical study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2018;vol. 34(issue 4):1652-1658.
  93. Montes F, Pardo D, Carreño M, Arciniegas C, Dennis R, Umaña J. Risk factors associated with postoperative seizures in patients undergoing cardiac surgery who received tranexamic acid: A case-control study. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2012;vol. 15(issue 1):1120-1132.
  94. Rothermel L, Lipman J. Estimation of blood loss is inaccurate and unreliable. *Surgery*. 2016;vol. 160(issue 4):946-953.
  95. Saoud F, Stone A, Nutter A, Hankins G, Saade G, Saad A. Validation of a new method to assess estimated blood loss in the obstetric population undergoing cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;vol. 221(issue 3):267-272.
  96. Musallam K, Tamim H, Richards T, Spahn D, Rosendaal F, Habbal A, Khreiss M, Dahdaleh F, Khavandi K, Sfeir P, Soweid A, Hoballah J, Taher A, Jamali F. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2011;vol. 378(issue 9800):1396-1407.
  97. Simões C, Carmona M, Hajjar L, Vincent J, Landoni G, Belletti A, Vieira J, de Almeida J, de Almeida E, Ribeiro U, Kauling A, Tutyia C, Tamaoki L, Fukushima

- J, Auler J. Predictors of major complications after elective abdominal surgery in cancer patients. *BMC Anesthesiology*. 2018;vol. 18(issue 1):2563-2573.
98. Miles L, Larsen T, Bailey M, Burbury K, Story D, Bellomo R. Borderline anaemia and postoperative outcome in women undergoing major abdominal surgery: a retrospective cohort study. *Anaesthesia*. 2020;vol. 75(issue 2):210-217.
  99. Chesnut G, Benfante N, Barham D, Dean L, Tin A, Sjoberg D, Scardino P, Eastham J, Ehdaie B, Coleman J, Donahue T, Touijer K, Laudone V. Routine Postoperative Hemoglobin Assessment Poorly Predicts Transfusion Requirement among Patients Undergoing Minimally Invasive Radical Prostatectomy. *Urology Practice*. 2020;vol. 7(issue 4):299-304.
  100. Dean L, Tin A, Chesnut G, Assel M, LaDuke E, Fromkin J, Vargas H, Ehdaie B, Coleman J, Touijer K, Eastham J, Laudone V. Contemporary Management of Hemorrhage After Minimally Invasive Radical Prostatectomy. *Urology*. 2019;vol. 130:120-125.
  101. Weber R, Jabbour N, Martin R. Anemia and Transfusions in Patients Undergoing Surgery for Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;vol. 15(issue 1):34-45.
  102. Goodnough L, Brecher M, Kanter M, AuBuchon J. Transfusion Medicine — Blood Transfusion. *New England Journal of Medicine*. 1999;vol. 340(issue 6):438-447.
  103. Wu H, Tai Y, Lin S, Chan M, Chen H, Chang K. The Impact of Blood Transfusion on Recurrence and Mortality Following Colorectal Cancer Resection: A Propensity Score Analysis of 4,030 Patients. *Scientific Reports*. 2018;vol. 8(issue 1):256-272.
  104. De Oliveira G, Schink J, Buoy C, Ahmad S, Fitzgerald P, McCarthy R. The association between allogeneic perioperative blood transfusion on tumour recurrence and survival in patients with advanced ovarian cancer. *Transfusion Medicine*. 2012 ;vol. 22(issue 2):97-103.
  105. Pang Q, An R, Liu H. Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019;vol. 17(issue 1):2563-2571.

106. Cata J, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler D. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;vol. 110(issue 5):690-701.
107. Feng T, Heulitt G, Lee J, Liao M, Li H, Porter J. Randomised comparison of techniques for control of the dorsal venous complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU International*. 2020;vol. 126(issue 5):586-594.
108. Liu Y, Hong C, Hsu K, Kuan F, Chen Y, Yeh M, Su W. Intravenous Administration of Tranexamic Acid Significantly Improved Clarity of the Visual Field in Arthroscopic Shoulder Surgery. A Prospective, Double-Blind, and Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2020;vol. 36(issue 3):640-647.
109. Myles P, Smith J, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, Cooper D, Marasco S, McNeil J, Bussi eres J, McGuinness S, Byrne K, Chan M, Landoni G, Wallace S. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2017;vol. 376(issue 2):136-148.
110. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;vol. 376(issue 9734):23-32.
111. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;vol. 394(issue 10210):1713-1723.
112. Shakur H, Beaumont D, Pavord S, Gayet-Ageron A, Ker K, Mousa H. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;vol. 2018(issue 2):123-132.
113. Sentilhes L, Daniel V, Deneux-Tharaux C. TRAAP2 - TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a multicenter

- randomized, doubleblind, placebo- controlled trial – a study protocol. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;vol. 20(issue 1):1452-1463.
114. Topsoe M, Settnes A, Ottesen B, Bergholt T. A systematic review and meta-analysis of the effect of prophylactic tranexamic acid treatment in major benign uterine surgery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017;vol. 136(issue 2):120-127.
  115. AGNELLI G, VERSO M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;vol. 9:316-324.
  116. Blom J. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005;vol. 293(issue 6):524-536.
  117. Khorana A, Connolly G. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;vol. 27(issue 29):4839-4847.
  118. Horsted F, West J, Grainge M, Cannegieter S. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*. 2012;vol. 9(issue 7):125-131.
  119. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa R, Tonelli F, Bonizzoni E, Moia M, Parazzini F, Rossi R, Sonaglia F, Valarani B, Bianchini C, Gussoni G. A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery. *Annals of Surgery*. 2006;vol. 243(issue 1):89-95.
  120. Tikkinen K, Craigie S, Agarwal A, Violette P, Novara G, Cartwright R, Naspro R, Siemieniuk R, Ali B, Eryuzlu L, Geraci J, Winkup J, Yoo D, Gould M, Sandset P, Guyatt G. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. 2018;vol. 73(issue 2):242-251.
  121. Ljungqvist O, Scott M, Fearon K. Enhanced Recovery After Surgery. *JAMA Surgery*. 2017;vol. 152(issue 3):2530-2541.

122. Wolfenden L, Foy R, Presseau J, Grimshaw J, Ivers N, Powell B, Taljaard M, Wiggers J, Sutherland R, Nathan N, Williams C, Kingsland M, Milat A, Hodder R, Yoong S. Designing and undertaking randomised implementation trials: guide for researchers. *BMJ*. 2021;vol. 73(issue 1): 3321-3330.