Univerzita Karlova v Praze

Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol

Význam peroperační fluorescenční angiografie pro hodnocení vitality anastomózy v kolorektální chirurgii

Habilitační práce

MUDr. Lubomír Martínek, Ph.D.

Praha 2017

Univerzita Karlova v Praze

Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol

Význam peroperační fluorescenční angiografie pro hodnocení vitality anastomózy v kolorektální chirurgii

Habilitační práce

MUDr. Lubomír Martínek, Ph.D.

Praha 2017

Poděkování

Na prvním místě bych rád poděkoval prof. MUDr. Jiřímu Hochovi, CSc. – přednostovi Chirurgické kliniky 2 LF UK a FN Motol za jeho neocenitelnou a trvalou podporu. Bez jeho pomoci včetně osobní účasti by tato studie nemohla být ve stávajícím rozsahu realizována. Moje poděkování mu patří zejména za čas, který mi věnoval při četných konzultacích, za cenné náměty, kritické připomínky i faktické korekce předkládané práce.

Kolegům z Chirurgické kliniky Chirurgické kliniky 2 LF UK a FN Motol děkuji za vstřícnost, spolupráci a pomoc při klinické realizaci studie.

Manželce Mirce děkuji hlavně za její nekonečnou trpělivost a podporu.

V Praze 4.7. 2017

1 Úvod

2 Přehled stavu problematiky

2.1 Anastomotický leak v kolorektální chirurgii

2.1.1 Definice, klasifikace leaku

2.1.2 Incidence

2.2 Časné důsledky anastomotického leaku

2.3 Pozdní komplikace anastomotického leaku

2.4 Stomie

2.5 Rizikové faktory hojení střevní anastomózy

2.5.1 Předoperační rizikové faktory

2.5.1.1 Pohlaví

2.5.1.2 Věk

2.5.1.3 Přidružená onemocnění

2.5.1.4 Klasifikace ASA (American Society of Anesthesiologists)

2.5.1.5 Medikace

2.5.1.6 Výživa

2.5.1.7 Obezita

2.5.1.8 Kouření

2.5.1.9 Alkohol

2.5.1.10 Anemie, leukocytóza, hyperbilirubinemie, uremie

2.5.1.11 Maligní nádor

2.5.1.12 Radioterapie/radiochemoterapie

2.5.1.13 Neodkladné operace

2.5.1.14 Předchozí operační výkony v dutině břišní

2.5.2 Peroperační rizikové faktory

2.5.2.1 Mechanická střevní příprava, antibiotická profylaxe

2.5.2.2 Anestézie

2.5.2.3 Krevní ztráta, transfuze

2.5.2.4 Pooperační analgetizace

2.5.3 Operační technika

2.5.3.1 Technika střevní anastomózy

2.5.3.2 Arteria mesenterica inferior

2.5.3.3 Lokální ochrana anastomózy

2.5.3.4 Drenáž

2.5.3.5 Peroperační komplikace, kontaminace

2.5.3.6 Protektivní stomie

2.5.3.7 Miniinvazivní operační technika

2.6 Predikce anastomotického leaku

2.7 Prevence anastomotického leaku

2.7.1 Technické principy

2.7.2 Vitalita anastomózy

2.7.2.1 Anatomie cévního zásobení kolorekta

2.7.2.2 Zásady cévní disekce

2.7.3 Peroperační kontrola anastomózy

2.7.3.1 Subjektivní hodnocení kvality střevní anastomózy

2.7.3.2 Mechanické posouzení integrity kolorektální anastomózy

2.7.3.3 Endoskopické techniky

2.7.3.4 Techniky hodnotící perfuzi

2.8 Fluorescenční angiografie

2.8.1 Fluorescence

2.8.2 Indocyaninová zeleň

2.8.3 Blízké infračervené záření

2.8.4 Technické vybavení

2.8.5 Zobrazení, hodnocení fluorescence

2.9 Fluorescence indocyaninové zeleně v chirurgii

2.10 Fluorescence a fluorescenční angiografie v kolorektální chirurgii

3 Cíl práce

4 Metodika

4.1 Výběr pacientů

4.2 Předoperační vyšetření a příprava

4.3 Operační technika

4.4 Peroperační fluorescenční angiografie

4.5 Pooperační péče

4.6 Sledované parametry

4.6.1 Charakteristiky souboru pacientů

4.6.2 Indikace

4.6.3 Operační výkon

4.6.4 Zobrazení perfuze

4.6.5 Pooperační průběh

4.7 Analýza dat

5 Soubor

5.1 Data pacientů

5.2 Operační data a peroperační komplikace

6 Výsledky

6.1 Peroperační fluorescenční angiografie

6.2 Efektivita vyšetření

7 Diskuze

8 Závěr

9 Souhrn

9.1 Strukturovaný souhrn

9.2 Structured abstract

10 Přílohy

11 Zkratky

12 Seznam použité literatury

1 Úvod

Dokonalá střevní anastomóza je jedním z klíčových momentů operačního výkonu v kolorektální chirurgii. Porucha jejího hojení patří mezi nejobávanější komplikace pooperačního průběhu zvyšující morbiditu a mortalitu, zhoršující prognózu pacienta a negativně ovlivňující jeho kvalitu života. Přes extenzivní výzkum soustředěný na problematiku hojení střevní anastomózy, snahu o identifikaci rizikových faktorů, zavedení moderních chirurgických technik a zlepšení perioperační péče, zůstává incidence této závažné komplikace v kolorektální chirurgii stále vysoká (1-16). Každé opatření s potenciálem snížení její četnosti proto přitahuje intenzivní pozornost.

Technickým předpokladem bezpečného hojení střevní anastomózy v kolorektální chirurgii je přesná adaptace tkání, biologickým je jejich vitalita. Oba zmíněné předpoklady jsou předmětem peroperační kontroly.

Historicky nejstarší metodou kontroly je prosté posouzení známek vitality tkání (barva, krvácení, pulzace cév) operujícím chirurgem. Spolehlivost tohoto subjektivního hodnocení je však podle literárních údajů relativně nízká (17,18,19). V 80. letech 20. století se rozšířily techniky mechanického testování integrity kolorektální anastomózy peroperační insuflací vzduchu nebo instilací tekutiny do střevního lumen. Zavedení endoskopie na operačních sálech otevřelo možnost peroperačního pohledu na nově vytvořenou střevní anastomózu. Oba postupy však zásadně nesnížily incidenci leaku v kolorektální chirurgii (20). Jako perspektivní metody peroperačního hodnocení vitality střevní anastomózy se začaly na přelomu století zkoumat metody založené na hodnocení cévní perfuze, měření tkáňové koncentrace kyslíku nebo na sledování pH ve střevní sliznici v oblasti anastomózy. Většina uvedených technik však nepřesáhla rámec experimentu.

Novým impulsem byl začátkem 90. let 20. století vstup miniinvazivních operačních technik následován nástupem robotické chirurgie. Nově vyvíjené technologie v oblasti zpracování a přenosu obrazu otevřely reálnou možnost peroperačního zobrazení cévního řečiště včetně perfuze střevní anastomózy. Z širokého spektra testovaných metod se jako nejslibnější aktuálně jeví techniky fluorescenční angiografie využívající fyzikálního jevu fluorescence indocyaninové zeleně ve spektru blízkého infračerveného záření. Poslední generace laparoskopických věží a robotických systémů již zahrnují technické vybavení schopné využitím tohoto principu zprostředkovat chirurgovi reálný obraz perfuze tkání.

Problematice peroperační fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení v NIR spektru pro hodnocení kvality a vitality střevních anastomóz je v současnosti věnována rostoucí pozornost. Primárně se zkoumá potenciál této techniky pro snížení incidence anastomotického leaku. Předmětem zájmu se však postupně stává i posouzení možností této metody omezit četnost zakládání protektivních ileostomií při průkazu vitální a dobře prokrvené kolorektální anastomózy. Zkušenosti jsou zatím limitované na několik pracovišť a většina publikovaných prací má charakter spíše pilotních studií s malými počty pacientů. Reálné místo této techniky v kolorektální chirurgii zatím není jednoznačně definováno.

2 Přehled stavu problematiky

Nekomplikované hojení střevní anastomózy po resekčním výkonu je základním předpokladem hladkého pooperačního průběhu. Faktory zasahující do tohoto procesu se navzájem liší svým významem v jednotlivých fázích hojení i možnostmi jejich cíleného ovlivnění.

Porucha hojení střevní anastomózy na tlustém střevu nebo konečníku je komplikací zcela zásadní. V časném pooperačním období vede k úniku infekčního střevního obsahu mimo střevní lumen. Bezprostředním následkem je vážné ohrožení pacienta včetně důsledků fatálních. Porucha hojení střevní anastomózy se však může nepříznivě projevit i v delším časovém odstupu a v případě maligního onemocnění může také znamenat riziko zhoršení přežití operovaného pacienta. Jiným pozdním rizikem u benigních i maligních onemocnění je vznik klinicky významných pozdních stenóz v místě anastomózy s nutností následných intervencí.

Závažné negativní důsledky anastomotického leaku jsou racionálním zdůvodněním maximální pozornosti věnované všem opatřením a postupům, které mohou efektivně snižovat incidenci této obávané komplikace. Pochopení patofyziologie hojení střevní anastomózy, identifikace rizikových faktorů zasahujících do těchto procesů a nalezení efektivních opatření snižujících četnost anastomotického leaku představují stále velmi aktuální problematiku. Chirurgická technika, spolehlivá kontrola integrity a vitality nově vytvořené anastomózy sehrávají v této oblasti roli zcela zásadní.

2.1 Anastomotický leak v kolorektální chirurgii

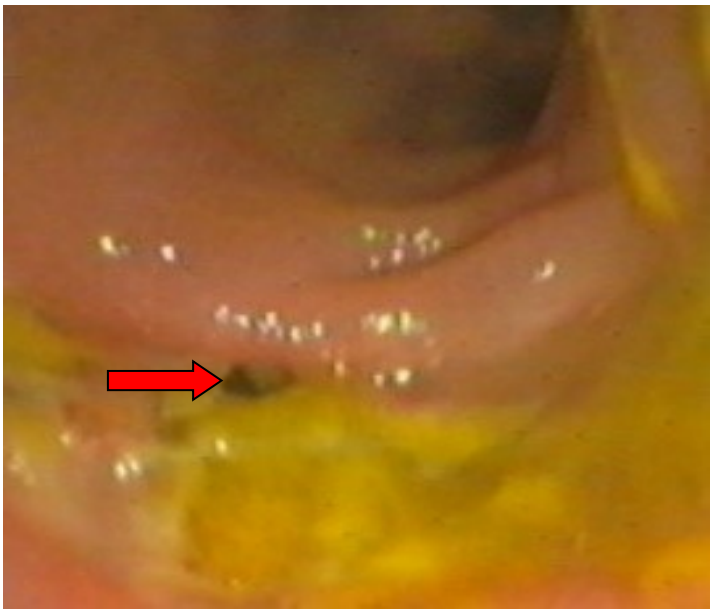
Význam anastomotického leaku v kolorektální chirurgii je dán zejména jeho incidencí a závažností důsledků.

2.1.1 Definice, klasifikace leaku

Termín anastomotický leak v odborném písemnictví zahrnuje široké spektrum situací různé klinické závažnosti od leaku bez systémových symptomů až po difuzní sterkorální

peritoneální kontaminaci s doprovodnou sepsí, orgánovým selháváním a rizikem smrti. V odborných textech bývá v této souvislosti používána řada pojmů jako nedostatečnost (insuficience) anastomózy, disrupce nebo selhání anastomózy, klinický, radiologický, časný, kontrolovaný nebo pozdní leak (13). V systematickém přehledu 97 publikací bylo autory Bruce a kol. nalezeno 56 rozdílných definicí anastomotického leaku, z nichž 29 souviselo s dolní částí zažívacího traktu (21). Ve snaze o sjednocení terminologie navrhla v roce 2010 mezinárodní pracovní skupina International Study Group of Rectal Cancer definovat anastomotický leak po přední resekci rekta jako defekt stěny střevní v místě anastomózy (včetně sutury či staplerové linie neorektálního rezervoáru) vedoucí ke komunikaci mezi intra a extraluminálním kompartmentem (22). Tato definice byla přijata většinou autorů. Endoskopický pohled na insuficientní kolorektální anastomózu ukazuje obr. 1.

Obr. 1 Endoskopický pohled na insuficientní kolorektální anastomózu (šipka v místě defektu)



Vedle definice není v odborném písemnictví jednotná ani klasifikace leaku. Autoři Chambers a Mortensen v roce 2004 rozlišovali velký anastomotický leak s generalizovanou peritonitidou, anastomotický leak s lokalizovanou peritonitidou s formováním nebo bez formování abscesu a anastomotický leak se vznikem píštělí (23). Novější klasifikace navržená v roce 2010 výše uvedenou International Study Group of Rectal Cancer vychází z obdobných klinických principů a přihlíží i k eventuálnímu

terapeutickému přístupu. Anastomotickou komplikaci autoři dělí na leak nevyžadující žádnou aktivní chirurgickou nebo radiologickou intervenci, anastomotický leak vyžadující aktivní intervenci bez nutnosti relaparotomie a anastomotický leak vyžadující relaparotomii (22).

2.1.2 Incidence

I když historicky bylo v kolorektální chirurgii posledních dvou desetiletí zaznamenáno určité snížení relativní četnosti incidence anastomotického leaku (11), není tento pokles zásadní. Snížení incidence anastomotického leaku zdaleka nedosáhlo úrovně, která by mohla být vnímána jako uspokojivá (24). Svůj podíl na tom mají i některé další okolnosti. Indikace k chirurgickým výkonům v oblasti kolorekta jsou v současnosti dále rozšiřovány a resekční výkon s primární anastomózou stále častěji absolvují i nemocní dříve kontraindikovaní pro svůj věk, rizikovost či polymorbiditu.

Selhání anastomózy na tlustém střevu nebo konečníku bývá diagnostikováno v rozmezí 3-45 dnů po operaci (4,25). Trend zkracování délky hospitalizace u nemocných odráží skutečnost, že až ve 42 % je porucha hojení střevní anastomózy zachycena po propuštění pacienta. Téměř v 15 % je anastomotický leak potvrzen po více než 30 dnech od operace (24).

Incidence anastomotického leaku pro celou oblast kolorekta je v literatuře udávána v rozmezí 0,5-30 % (1-16) s průměrem mezi 7-11 % (18,24). Aborálním směrem četnost narůstá s nejvyššími hodnotami anastomotického leaku pro dolní třetinu rekta (8,13,16,27). Pro ileokolickou anastomózu je relativní četnost leaku 1-4 % (1,27,28), pro kolokolickou anastomózu 2-3 % (28,29), pro ileorektální anastomózu 3-7 % (1) a pro kolorektální či koloanální anastomózu 5-20 % (1,28,29,30,31).

Reálným trendem současné kolorektální chirurgie je navyšování počtu výkonů na rektu se zachováním svěračů. Společně s technikou totální mezorektální excize vedou tyto skutečnosti ke stále častějšímu založení anastomózy v rizikové oblasti dolního rekta (32,33). Přitom incidence anastomotického leaku v „kritickém“ dolním rektu je uváděna v odborné literatuře v rozmezí 10-35 % (13,34-37). Pokud zahrneme i asymptomatický leak prokázaný radiologicky, může zde incidence poruch hojení dosáhnout až 50 % (38). Konkrétní příčina nárůstu incidence insuficience střevní anastomózy směrem aborálním nebyla nikdy jednoznačně vysvětlena. Autoři se však víceméně shodují, že zejména

technická náročnost při konstrukci nízko uložených anastomóz, riziko mechanického tahu v anastomóze a poruchy cirkulace se nejvýznamněji podílí na komplikacích hojení. Opatření zaměřená na snížení incidence selhání anastomózy jsou proto často soustředěna zejména na tyto faktory a rizikovou oblast dolního rekta (11,15,39).

Široké rozpětí incidence anastomotického leaku v písemnictví odráží heterogenitu publikovaných studií. Prezentované výsledky vychází ze souborů pacientů často zásadně se lišících v demografických charakteristikách, v primární diagnóze, v lokalizaci a rozsahu onemocnění, v urgentnosti výkonu, v perioperační péči i použité chirurgické technice. Podstatné rozdíly jsou v designu a metodice studií a v neposlední řadě svou roli hraje již zmiňovaná definice anastomotického leaku rozdílně formulována různými autorskými kolektivy (21). Tato fakta jen potvrzují rizika potenciálního zkreslení při snaze o objektivní srovnání výsledků a při rozhodování o skutečné efektivitě a spolehlivosti konkrétních postupů.

2.2 Časné důsledky anastomotického leaku

Časná porucha hojení anastomózy v oblasti tlustého střeva nebo konečníku ohrožuje pacienta především septickými komplikacemi, představovanými intraabdominálním nebo pánevním abscesem či lokalizovanou nebo difuzní peritonitidou. Následný rozvoj sepse a multiorgánového selhávání může směřovat až k letálnímu konci.

Závažnost komplikací je v případě anastomotického leaku obvykle klinicky vyjádřena stupněm III a vyšším dle standardně v chirurgii používané pětistupňové klasifikace pooperačních komplikací autorů Clavien – Dindo (40). Reoperace je nezbytná u 81-95 % nemocných s leakem (6,17,41). V úvahu připadá pokus o novou anastomózu, což většinou není možné, uzávěr defektního místa, což lze jen výjimečně, nebo změna na jiný typ operace – proktektomie či Hartmannova resekce. Prakticky v každém případě je nezbytná derivace proximálně založenou stomií. Alternativním řešením časné anastomotické komplikace mohou být i opakované navigované drenáže (42,43).

Tyto skutečnosti znamenají ve svém důsledku signifikantní vzestup morbidity (39,42,44,45) i mortality (6,10,13,17,43,46,47), protože ani uvedená opatření nemusí stačit k úplné sanaci. Mortalita v důsledku anastomotického leaku je v literatuře udávána v rozmezí 2-27 % (6,13,17,18,19,25,41-51) a nejvyšších hodnot dosahuje pro resekčních

výkonech v dolní části rekta (6,13,17,47-49,52). Zásadní navýšení fatálních rizik pro pacienta s anastomotickým leakem demonstruje práce autorů Choi a kol. z roku 2006, kde v souboru 1 417 pacientů po resekčním výkonu v oblasti kolorekta dosáhla mortalita u pacientů s leakem až 32 % ve srovnání s mortalitou 4 % u pacientů bez leaku (41).

Vzestup morbidity prodlužuje hospitalizaci na jednotce intenzivní péče (44,45) i hospitalizaci celkovou na trojnásobek (10,17,18,33,41-46,53,54) až čtyřnásobek ve srovnání s pacienty bez anastomotického leaku (31,46). Ve svých důsledcích to také znamená navýšení nákladů na léčbu (15,18,33,42,44,45,54-56), které mohou dosahovat až pětinásobku proti nákladům při nekomplikovaném hojení kolorektální anastomózy (57).

Obavy z negativních důsledků anastomotického leaku vedou ke hledání účinných opatření minimalizující riziko této závažné komplikace. Děje se tak i za cenu některých „nepopulárních“ postupů, z nichž nejčastějším je založení protektivní stomie. Toto opatření je ve většině případů vnímáno pacientem jako významný zásah zhoršující jeho kvalitu života. Protektivní stomie navíc dle většiny autorů neznamená úplnou prevenci poruchy hojení anastomózy, ale pouze omezení potenciálně devastujících následků anastomotického leaku (24,58).

2.3 Pozdní komplikace anastomotického leaku

Pozdní důsledky poruch hojení kolorektální anastomózy představují heterogenní problematiku.

Horší prognózu onkologických pacientů s pooperačním leakem publikovala řada autorů (29,45,47,59). Ptok a kol. v roce 2007 uvádí v případě anastomotického leaku po resekci karcinomu rekta s reoperací signifikantní vzestup lokálních recidiv z 10,1 % na 17,5 % (60) a vzestup incidence lokálních recidiv potvrdili i další autoři (29,47,59,61). V literatuře je uváděno zhoršení přežití bez známek nemoci (10,59,62), zkrácení celkového přežití (10,59) i zkrácení přežití specifického pro karcinom (10,62). V systematickém přehledu a metaanalýze 21 studií zaměřených na resekci karcinomu rekta autoři Mirnezami a kol. potvrdili negativní vliv anastomotického leaku na incidenci lokálních recidiv a signifikantní zkrácení doby přežití specifické pro karcinom. Incidence vzdálených metastáz insuficiencí anastomózy ovlivněna nebyla (59).

Možným vysvětlením zhoršení prognózy operovaných onkologických pacientů je opoždění začátku adjuvantní terapie v důsledku diagnosticko-terapeutických opatření vyvolaných leakem (46,63). Biagi a kol. v roce 2011 uvádí, že již čtyřtýdenní opoždění adjuvantní chemoterapie signifikantně zhoršuje celkové přežití a přežití bez známek nemoci (64).

Existují však také studie, které nepotvrdily přímou souvislost mezi anastomotickým leakem a dlouhodobými onkologickými výsledky. Analýza dat téměř dvou tisíc pacientů národní databáze Norwegian Rectal Cancer Group, kteří podstoupili resekci rekta, dospěla k závěru, že anastomotický leak signifikantně neovlivnil četnost recidiv (12). Multicentrická studie Jannasche a kol. vycházející z výsledků 381 německých pracovišť za 10 let rovněž neprokázala negativní vliv anastomotického leaku na celkové přežití a přežití bez známek nemoci, pokud byli z analýzy vyloučeni pacienti s úmrtím v bezprostředním pooperačním průběhu (50). Obdobné výsledky publikované i dalšími autory (25,65-67) podporují názor, že u pacienta, který přežije bezprostřední následky komplikace anastomotického leaku, není diskreditováno celkové přežití ani přežití bez známek nemoci (50). Určitým „kompromisem“ mezi oběma názory je tvrzení, že leak negativně ovlivňuje přežití bez známek nemoci pouze v horizontu prvních pěti let (66). Problémem v této souvislosti zůstává nejasný podíl asymptomatického leaku a jeho vlivu na dlouhodobou prognózu nemocných s maligním nádorem (68).

Jiným potenciálně negativním důsledkem anastomotického leaku v dlouhodobém časovém horizontu je stenóza či striktura anastomózy. Incidence těchto komplikací v oblasti tlustého střeva a konečníku je v literatuře udávána v širokém rozmezí 2-30 % (69-71). Kromě leaku se však na vzniku této komplikace může podílet i řada dalších faktorů jako je radioterapie (72), ischemie v pooperačním období (73) či chirurgická technika konstrukce anastomózy (74). Kauzální souvislost pozdní stenózy v anastomóze a anastomotického leaku pak může být obtížné až nemožné spolehlivě prokázat.

Relativně malá pozornost je věnována riziku chronických zánětlivých změn v pánvi jako možný pozdní důsledek leaku. Vznikat mohou bez ohledu na přítomnost či absenci protektivní/derivační stomie (75) a projevují se variabilním obrazem řady anorektálních dysfunkcí (76,77). Pro pacienta představují často zdroj významných obtíží a lze je obvykle jen omezeně terapeuticky ovlivnit. Také v těchto případech nemusí být zejména po proběhlé radioterapii kauzální souvislost s insuficientní anastomózou jasně prokazatelná.

2.4 Stomie

Stomie představují specifickou problematiku těsně související buď s potenciálním nebo reálným anastomotickým leakem.

V prvním případě je smyslem založení stomie snaha předejít negativním důsledkům úniku střevního obsahu mimo lumen. Jde o předpokládanou součást primárního operačního výkonu a o stomii hovoříme jako o protektivní. Druhou situací je založení stomie při reoperaci pro anastomotickou komplikaci. V této situaci se jedná o opatření vynucené a stomie je označována jako derivační.

I když mohou být důvody pro založení stomie odlišné, rizika lokálních i celkových komplikací jsou shodné. Mezi lokální komplikace patří retrakce nebo prolaps stomie, iritace kůže, stenóza stomie nebo častá parastomální hernie. Místní komplikace jsou častěji popisovány u kolostomií. Celkové komplikace bývají nejčastěji spojené s významnou ztrátou tekutin ileostomií a pacienti jsou ohroženi metabolickým rozvratem, dehydratací a renálním selháním. Celkové komplikace ohrožují pacienta nejen v časném pooperačním období, ale zejména u polymorbidních a starých pacientů představují riziko dlouhodobé (78).

Zanedbatelná nejsou ani rizika při plánované okluzi stomie a obnovení kontinuity zažívacího traktu. Chow a kol v analýze 48 studií a více než 6 000 pacientů, kteří podstoupili okluzi stomie udává morbiditu 17,3 % a mortalitu 0,4 % (79). A stejně tak mohou být rizikové i reoperace vynucené komplikacemi stomie (80).

Zásadním problémem je i skutečnost, že zdaleka ne všechny protektivní stomie jsou v dalším průběhu zrušeny v původně plánovaném časovém intervalu (80) a 19-40 % původně „dočasných“ stomií není uzavřeno nikdy (81-83). V případě derivační stomie založené při reoperaci se nemusí povést její navrácení až v 60 % (25,79). Z dočasné stomie se tak stává stomie trvalá, navíc často s nevýhodami ileostomie a se všemi nepříznivými důsledky včetně negativního ovlivnění kvality života svého nositele.

2.5 Rizikové faktory hojení střevní anastomózy

Do procesu hojení anastomózy v oblasti kolon nebo rekta vstupuje široké spektrum faktorů, které se v různém rozsahu mohou podílet na etiopatogenezi anastomotického

leaku. Ačkoliv byla prokázána celá řada konkrétních rizikových faktorů (5,6,15,84,85), naše znalosti jsou stále ještě neúplné a možnosti efektivního ovlivnění procesu hojení střevní anastomózy tak zůstávají omezené.

Rizikové faktory hojení v kolorektální chirurgii lze klasifikovat podle různých kritérií. Z pohledu klinického je praktické rozdělení rizik do tří oblastí. První skupinu představují rizika vázané na samotného pacienta, druhou skupinou jsou rizika spojená s onemocněním, které je indikací resekčního výkonu a třetí skupinu reprezentují rizikové faktory související s perioperační péčí včetně konkrétní techniky operačního výkonu. Systematičtějším dělením je rozlišení předoperačních, peroperačních a pooperačních rizikových faktorů zohledňující zároveň možnosti jejich léčebného ovlivnění. V popředí přirozeného zájmu chirurga stojí zejména peroperační možnosti a techniky podporující nekomplikované hojení.

2.5.1 Předoperační rizikové faktory

I když problematika předoperačních rizikových faktorů je v řadě bodů kontroverzní, umožňuje poznání a zohlednění prokazatelných předoperačních rizik zvýšit pacientovy šance na nekomplikovaný pooperační průběh. Praktickým důsledkem jsou „modifikace“ předoperační přípravy nemocného a rozvaha chirurga o technice a taktice výkonu.

2.5.1.1 Pohlaví

Mužské pohlaví jako rizikový faktor anastomotického leaku je v literatuře uváděno celou řadou autorů (13,18,26,41,48,86) a u všech typů kolorektálních anastomóz (12,26,28,87-94). Na základě multivariantní analýzy vyšší rizika leaku u mužů potvrdila recentní německá multicentrická studie zahrnující 38 nemocnic a celkem 17 867 pacientů s karcinomem rekta (50). Ke stejnému závěru dospěl i Qu a kol. v metaanalýze 4 580 pacientů, kteří podstoupili laparoskopickou resekci rekta (39). Vyšší rizikovost mužského pohlaví však nezůstává omezena pouze na anastomózy v oblasti rekta. V souboru téměř tisíce pacientů s kolo-kolickou anastomózou Danisch Colorectal Cancer Group autoři Krarup a kol. také potvrdili zvýšené riziko anastomotického leaku u mužů (95).

Souvislost mužského pohlaví a navýšení rizika anastomotického leaku se nejčastěji vysvětluje technickou náročností výkonů v anatomicky méně příznivé mužské pánvi, v obtížnější disekci a v problémech se správným naložením stapleru (88). V případě kolo-

kolických anastomóz existují pouze spekulace odvolávající se například na rozdíly ve střevní mikrocirkulaci na základě rozdílného hormonálního prostředí u mužů (96).

2.5.1.2 Věk

Věk samotný představuje spíše relativní rizikový faktor. Kalendářní věk obecně není podle řady studií kontraindikací operačního výkonu (26,97,98) a neznamená také automaticky zásadní navýšení rizik anastomotického leaku.

V literatuře existují práce, kde věk obecně (13,18,41,48,99-103) nebo konkrétně věk nad 60 let (46) představuje nezávislý rizikový faktor anastomotického leaku. Práce autorů Jung a kol. z roku 2008 analyzující data 1 391 pacientů, kteří podstoupili resekci v oblasti rekta, potvrdila, že věk nad 60 let je nezávislý rizikový faktor (hazard ratio 2,52) anastomotického leaku (93). Publikovány však byly i opačné zkušenosti. V randomizované studii autoři Fujii a kol. neprokázali souvislost mezi věkem a rizikem anastomotického leaku při resekcích kolorekta (104). V již dříve citované metaanalýze laparoskopických resekcí rekta autoři Qu a kol. dospěli ke stejnému závěru (39). Získané výsledky naopak podpořily tendenci využívat přednosti miniinvazivního přístupu v kolorektální chirurgii zejména u starších pacientů (105,106).

Lze tedy shrnout, že přes kontroverzní literární údaje nelze samotný kalendářní věk považovat za nezávislý rizikový faktor anastomotického leaku.

2.5.1.3 Přidružená onemocnění

Pro přidružená onemocnění jako nezávislý potenciálně rizikový faktor hojení střevní anastomózy existuje jen málo skutečně spolehlivých důkazů. V literatuře je obecně uváděno široké spektrum chorob, ale anastomotický leak nebyl z tohoto pohledu nikdy studován systematicky, prospektivně a dostatečně extenzivně. Hypertenze, diabetes mellitus, kardiovaskulární nemocnění a metabolické choroby jsou nejčastěji zmiňovaná onemocnění, která v menší či větší míře ovlivňují hojení střevní anastomózy (46,17,33,102,103). I když byl diabetes mellitus zmíněn jako možný rizikový faktor leaku hned v několika publikacích (8,30), jinými autory naopak potvrzen nebyl (26,39,107). Plicní onemocnění a vaskulární choroby byly rovněž uváděny jako možné rizikové faktory anastomotického leaku v oblasti rekta (108). Choroby ledvin a renální nedostatečnost v případě akutních výkonů mohou podle některých výsledků negativně ovlivnit hojení anastomózy (109,110) a perioperační dialyzační léčba by měla nutit chirurga k opatrností při rozhodování o primární anastomóze (109,111,112).

Metodickým nedostatkem při posuzování rizik jednotlivých onemocnění ve vztahu k anastomotickému leaku v oblasti kolon a rekta je obvykle použití univariantní analýzy při multifaktoriální etiologii leaku. Ve snaze eliminovat tuto chybu autoři Trencheva a kol. (26) analyzovali tři modifikace Charlsonova indexu komorbidity (CCI – Charlson Comorbidity Index), zohledňující průvodní onemocnění (113). Nominální hodnota CCI tři a více představovala podle multivariantní analýzy nezávislý rizikový faktor, navyšující pravděpodobnost leaku 3,5krát (26). Zajímavé bylo, že pokud byla přidružená onemocnění brána jako samostatné entity, nebyl jejich vliv na incidenci leaku prokazatelný. Vysvětlením je schopnost Charlsonova indexu komorbidity zohlednit nejen počet (kumulativní efekt) přidružených onemocnění, ale i jejich závažnost.

2.5.1.4 Klasifikace ASA (American Society of Anesthesiologists)

Předoperační klasifikace Americké společnosti anesteziologů (American Society of Anesthesiologists – ASA) zohledňuje věk pacienta, naléhavost výkonu a stav pacienta z pohledu přidružených onemocnění i jejich závažnosti (kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.2 – American Society of Anaesthesiologists (ASA) classification).

I když je klasifikace primárně používána anesteziology ke stanovení rizika operačního výkonu, byla také hledána souvislost mezi ASA klasifikací a incidencí poruch hojení střevní anastomózy. ASA II (114), ASA III (41,51) nebo ASA IV (87,115) byly v konkrétních studiích uvedeny jako nezávislé rizikové faktory anastomotického leaku. Již dříve zmíněná rozsáhlá německá multicentrická studie 38 nemocnic dospěla k závěru, že ASA klasifikace III a vyšší je signifikantní rizikový faktor anastomotického leaku (50). Ke stejnému závěru dospěli i autoři dalších prací včetně metaanalýzy laparoskopických resekcí rekta (39).

K zajímavému výsledku v této souvislosti dospěli v recentní práci autoři Bakker a kol. ASA klasifikace se u jejich souboru pacientů ukázala být přesnějším nástrojem predikce anastomotického leaku než již dříve zmíněný Charlson Comorbidity Index (115).

2.5.1.5 Medikace

Mezi potenciálně rizikovou medikaci pro hojení střevní anastomózy bývají nejčastěji zařazovány kortikosteroidy, imunosupresiva, selektivní nesteroidní antiflogistika a některé monoklonální protilátky.

Kortikosteroidy zejména při kombinaci s imunosupresivní terapií při prolongovaném používání hlavně u pacientů po transplantaci znamenají navýšení rizika anastomotického

leaku (116,117). Existují důkazy, že také mycophenolate mofetil (118), cyklosporin A (119), tacrolimus (120) a everolimus (121) zvyšují riziko selhání střevní anastomózy. Azathioprin podle jedné práce zvyšuje riziko leaku (122), jiní autoři tento výsledek nepotvrdili (123).

Medikace moderními chemoterapeutiky, antiangiogenními a antimitotickými preparáty se může rovněž podílet na zvýšení rizik poruch hojení střevní anastomózy (42).

Novou a počtem rychle narůstající skupinou se stávají pacienti léčení monoklonálními protilátkami. Infliximab, monoklonální protilátka proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF-α) sice nezvyšuje riziko anastomotického leaku, ale v kombinaci s dalšími imunomodulátory může zpomalovat hojení (124,125). V případě angiogenního inhibitoru bevacizumabu je naopak nutné odložit operaci minimálně o 28 dnů (126).

Chronickou medikaci zahrnující „rizikové" preparáty pro hojení střevní anastomózy lze obvykle jen s obtížemi měnit. Stejně tak je nereálná úprava současně probíhající onkologické adjuvantní/neoadjuvantní terapie v případě akutního operačního výkonu. V těchto situacích je proto nutné k těmto okolnostem přihlédnout volbou vhodné chirurgické techniky a optimálního operačního výkonu.

2.5.1.6 Výživa

Stav nutrice je opakovaně zdůrazňován jako důležitý faktor hojení střevní anastomózy. Termín „nutrice" je však v odborné literatuře různě definován a stejně tak existuje značná variabilita i v jednotlivých parametrech používaných pro hodnocení nutričního stavu.

Jako rizikový faktor bývá v literatuře uváděn obecně špatný stav výživy (13,33,41,48,102,103,127), váhový úbytek (33,128,129), hypoproteinemie (128), hypoalbuminemie (33,88,130,131). Na souboru více než 72 000 resekcí rekta autoři Kang a kol. ukázali, že předoperační váhový úbytek a malnutrice, společně s iontovou a tekutinovou dysbalancí vedou k signifikantnímu zvýšení rizika poruchy hojení střevní anastomózy (15). Výsledky však opět nejsou jednoznačné a například hypoalbuminemie pod 35 g/l kontroverzně nebyla signifikantním rizikovým faktorem anastomotického leaku v recentní metaanalýze laparoskopických resekcí rekta (39).

Přesto lze ve shodě s naprostou většinou odborné literatury shrnout, že předoperační zhodnocení nutrice a případná nutriční intervence včetně imunitu modulující enterální výživy (126) mohou hojení anastomózy na tlustém střevu nebo konečníku pozitivně ovlivnit a snížit tak incidenci anastomotického leaku. Výrazná malnutrice má chirurga

nutit k úvahám o upuštění od primární střevní anastomózy nebo o založení protektivní stomie.

2.5.1.7 Obezita

V řadě studií uvádí autoři obezitu jako nezávislý rizikový faktor anastomotického leaku (132,133). Problémem je rozdílná definice obezity vyjadřovaná obvykle body mass indexem (BMI). Mäkelä a kol. uvádí BMI nad 27 jako rizikový faktor anastomotického leaku (33), Qu a kol. v metaanalýze laparoskopických resekcí rekta uvádí vyšší rizika selhání hojení anastomózy už při BMI přesahující 25 (39). Podle jiného názoru je měření viscerálního tuku citlivější než body mass index (134) a viscerální tuk více než obezita obecně představuje rizikový faktor anastomotického leaku (8).

Na rozdíl od jiných potenciálně rizikových faktorů představuje obezita rizikový faktor, který teoreticky lze za určitých okolností předoperačně alespoň částečně ovlivnit.

2.5.1.8 Kouření

Potenciálně negativní vliv kouření na hojení střevní anastomózy je v odborném písemnictví uváděn relativně často (50,102,103,135). Vyšší riziko anastomotického leaku mají nejen aktivní kuřáci (36,89,136-138), ale i intenzivní kouření v minulosti může být rizikovým faktorem zejména v případě krátkého časového odstupu od ukončení kouření (139). Před operací, pokud to plánovaný diagnosticko-terapeutický postup umožňuje, je doporučován minimální interval vyloučení kouření 4-8 týdnů (126).

2.5.1.9 Alkohol

Negativní vliv konzumace alkoholu na hojení střevní anastomózy je rovněž v literatuře zmiňován opakovaně. Výrazný příjem alkoholu je podle regresní analýzy autorů Sorensen a kol. spojen se signifikantním vzestupem anastomotického leaku (135). Aktuální závěry však nejsou jednoznačné (33), řada údajů je nespolehlivých a konkrétní hranice „rizikové“ konzumace alkoholu jsou spekulativní. V současnosti tak neexistují dostatečně validní údaje podporující zásadní vliv alkoholu na hojení střevní anastomózy (50).

2.5.1.10 Anemie, leukocytóza, hyperbilirubinemie, uremie

Jako potenciální rizikový faktor hojení střevní anastomózy byla mnohými autory zkoumána souvislost s některými předoperačními patologickými laboratorními hodnotami.

Předoperační anemie je v písemnictví nejčastěji uváděným rizikem (46). Problematika je však komplexnější. Pro hojení střevní anastomózy je důležitá transportní schopnost krve pro kyslík i rychlost krevního proudu (140). Změny mikrocirkulace ve střevě jsou totiž popsány také při vyšší koncentraci hemoglobinu změnou reologických vlastností krve s rizikem intrakapilární trombózy (141). Historicky v roce 1981 Tagart a kol. v prospektivní studii prokázali menší výskyt anastomotického leaku u operovaných, u kterých byla předoperačně provedena hemodiluce (141). Naopak porucha přenosu kyslíku, která nepoškozuje zdravé střevo, může být významná pro čerstvě založenou anastomózu. Recentní metaanalýza 14 studií zahrnujících 4 580 pacientů laparoskopicky operovaných pro karcinom rekta nepotvrdila anemii jako rizikový faktor leaku (39). Ke stejnému závěru dospěli ve své práci autoři Mäkelä a kol. a stejný autorský kolektiv nepotvrdil ani riziko poruchy hojení střevní anastomózy při patologických hodnotách bilirubinu či kreatininu (33). Leukocytóza naopak znamenala rizikový faktor anastomotického leaku v práci Alveze a kol (46). V současnosti je preferovaným přístupem spíše zdrženlivost při podávání krve i s ohledem na možný imunosupresivní účinek a potenciální infekční rizika (140).

Všechny uváděné závěry je ale nutno hodnotit velmi opatrně s ohledem na limitovaný počet prací, malé soubory pacientů a heterogenitu studií nepřihlížejících obvykle k multifaktoriální etiologii anastomotického leaku.

2.5.1.11 Maligní nádor

Nádorové onemocnění je obvykle indikací operačního výkonu. Souvislosti s anastomotickým leakem bývají hledány v samotné přítomnosti maligního onemocnění nebo v jeho charakteristikách.

Karcinom či diagnóza jiného maligního nádoru jsou jako samostatné nezávislé rizikové faktory leaku uváděny v literatuře spíše sporadicky (142).

Obdobně vzácně je ve vztahu k poruše hojení střevní anastomózy posuzována prostá velikost nádoru. Existují studie uvádějící velikost nad 3 cm (143) nebo nádory větší než 4 cm (87) jako nezávislý faktor zvyšující riziko anastomotického leaku.

Daleko častěji je zkoumán nádorový staging vyjádřený TNM klasifikací (144). Podle některých autorů už stádium III karcinomu rekta dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů (7. vydání) představuje samostatný rizikový faktor anastomotického leaku (110). V recentní německé multicentrické studii rizikových faktorů anastomotického leaku po resekcích rekta, na základě multivariantní analýzy dat téměř 18 000 pacientů,

představovalo stádium III signifikantní riziko anastomotického leaku (50). Pokročilé metastatické onemocnění, tedy stádium IV, je rovněž často uváděným nezávislým rizikovým faktorem leaku (10,85,110). Autoři Richards a kol. multivariantní analýzou souboru pacientů po přední resekcí rekta dospěli k závěru, že synchronní metastatické postižení (stádium IV) zvyšuje významně incidenci leaku v anastomóze (103). Závěry však nejsou jednoznačné, neboť další autoři dospěli k závěrům odlišným (14,66). Souvislost mezi TNM klasifikací, samostatným T stádiem nebo N stádiem či lymfatickou invazí na straně jedné a anastomotickým leakem na straně druhé nebyla také prokázána v recentní metaanalýze laparoskopicky provedených resekcí rekta autorů Qu a kol. u více než 4 500 pacientů (39).

Názorová shoda v literatuře naopak panuje ohledně souvislosti mezi rizikem anastomotického leaku a lokalizací nádoru, respektive anastomózy. Platí, že čím distálněji je lokalizovaná anastomóza, tím vyšší je riziko anastomotického leaku (6,8,10,17,33,86,88,89). Pro anastomózy v oblasti konečníku je vzdálenost od análního okraje akceptovaným nezávislým signifikantním rizikovým faktorem (21,30,31,36,85,87,90-93,110,144-148). Distálně lokalizované anastomózy na rektu jsou považovány za vysoce rizikové (13,14,17,18,26,48,99,110,143,147). Autoři Shogan a kol. pro anastomózy 5 cm od anu a méně uvádí navýšení rizika až 6,5x (24). Jednotliví autoři se však liší konkrétním údajem „kritické“ vzdálenosti (19,39).

Nárůst rizika leaku aborálním směrem je nejčastěji vysvětlován technickou náročnosti výkonů zejména v úzké mužské pánvi spolu s vyšší traumatizací tkání. Distálněji konstruovaná střevní spojení znamenají zvýšení rizika tenze na anastomózu a možné problémy s adekvátním prokrvením. Svoji roli sehrává také skutečnost, že pacienti s karcinomy v této lokalizaci daleko častěji podstupují předoperačně neoadjuvantní radiochemoterapii se všemi negativními důsledky. Robustní „etiologická“ data však chybí (24). Určitou výjimkou v těchto souvislostech jsou výsledky recentní německé multicentrické studie z 38 nemocnic zahrnující administrativní data téměř 18 000 pacientů. Zde byla paradoxně vyšší incidence leaku na středním rektu než na rektu distálním (50). Autoři to vysvětlují zkušeností chirurga, kdy nejrizikovější distální anastomózy byly prováděny nejzkušenějšími chirurgy.

Tato skupina potenciálně rizikových faktorů je předoperačně ovlivnitelná minimálně. Určitou spíše marginální roli zde nicméně může s ohledem na výši anastomózy a techniku výkonu sehrát regrese nádoru v rámci neoadjuvantní radio/chemoterapie (149).

2.5.1.12 Radioterapie/radiochemoterapie

Předpokladem nekomplikovaného hojení střevní anastomózy je zdravé střevo. Tato podmínka může být obtížně splnitelná po proběhlé radioterapii ať už jako součásti neoadjuvantní léčby nebo po předchozí radioterapii pánve například pro gynekologickou malignitu nebo pro karcinom prostaty. Dokladem negativního ovlivnění hojení v tomto terénu je vysoké procento leaku po resekcích kolorekta pro chronickou radiační enteritidu, dosahující podle starší práce autorů Smith a kol. až 36 % (150).

Neoadjuvantní radioterapie/radiochemoterapie je doporučeným postupem pro adenokarcinom středního a distálního rekta stádia T3 a vyššího nebo při uzlinovém postižení prokázaném zobrazovacími technikami bez ohledu na T stádium. Cílem je regrese nádoru, snížení četnosti lokálních recidiv a prodloužení přežití.

Předoperační radioterapie však přináší rizika možných negativních důsledků. Vede k poškození buněčných komponent, akcentaci apoptózy (151), mikrovaskulárním změnám, fibróze a alteraci růstových faktorů (152). To zasahuje nejen do procesu hojení tkání, ale ovlivňuje i technickou náročnost následného chirurgického výkonu. V řadě studií (18,41,46,48,86,91,99), univariantních či multivariantních analýz a metaanalýz (12,17,36,39,46,85,91,94) autoři potvrdili negativní vliv předoperační radioterapie na hojení střevní anastomózy. Souvislost časového odstupu od proběhlé radio/chemoterapie a incidence anastomotického leaku nebyla potvrzena (153).

Existují však i práce vycházející z velkých souborů pacientů, které rizika předoperační radio/chemoterapie pro hojení střevní anastomózy zpochybňují (87,137,154). V randomizované studii The Medical Research Council (MRC) CR07 nebyl prokázán rozdíl v incidenci anastomotického leaku v souvislosti s předoperační radioterapii srovnáním se selektivní pooperační radiochemoterapii (155). Obdobně holandská studie totální mezorektální excize u karcinomu rekta nepopisuje rozdíl v incidenci leaku mezi pacienty, kteří před výkonem podstoupili (11 %) či nepodstoupili (12 %) radioterapii (156).

Aktuálně tak kromě zkušenosti řady chirurgů zatím neexistuje jednoznačný spolehlivý důkaz negativního vlivu předoperační radio/chemoterapie na hojení kolorektální anastomózy.

2.5.1.13 Neodkladné operace

Neodkladná operace podle některých autorů může být také nezávislým rizikovým faktorem anastomotického leaku, zejména v přítomnosti peritonitidy nebo střevní obstrukce (8). Kumuluje se nicméně s ostatními rizikovými faktory pacienta a založení

protektivní stomie nebo kompletní upuštění od anastomózy může být v akutní situaci bezpečnou a smysluplnou variantou (8).

2.5.1.14 Předchozí operační výkony v dutině břišní

Dřívější chirurgické intervence v dutině břišní se sice mohou odrazit na operačních časech, nicméně samy o sobě nejsou považovány za rizikový faktor anastomotického leaku (39). Určitou výjimku mohou představovat výkony na břišní aortě eventuálně další intervence, které ve svých důsledcích ovlivňují střevní cirkulaci. Restrikce prokrvení může ohrozit perfuzi střevní anastomózy a zhoršit podmínky hojení (157). Možnosti předoperačního ovlivnění jsou v této situaci minimální.

2.5.2 Peroperační rizikové faktory

Peroperační rizikové faktory zahrnují předoperační přípravu pacienta, operační výkon a pooperační péčí. Většinu z těchto rizikových faktorů je možné sledovat, poměrně přesně charakterizovat a více či méně ovlivňovat.

2.5.2.1 Mechanická střevní příprava, antibiotická profylaxe

V současnosti neexistují dostatečně kvalitní a spolehlivé důkazy o vlivu střevní přípravy nebo antibiotické profylaxe na incidenci anastomotického leaku (33). Někteří autoři ve svých studiích uvádí, že vynechání předoperační mechanické střevní přípravy nevede v kolorektální chirurgii ke zvýšení incidence anastomotického leaku (53,158-160). V systematickém přehledu zahrnujícím více než 5 000 pacientů autoři Guenaga a kol. nepotvrdili prospěšnost mechanické střevní přípravy podané orálně nebo formou nálevu (161). Mechanická střevní příprava však nepochybně má své místo v případě nutnosti peroperační endoskopie nebo u předpokládané protektivní ileostomie před problematickou anastomózou na rektu.

Minimálně prozkoumanou oblastí je v této souvislosti možný vliv bakterií na hojení anastomózy v oblasti kolorekta (24). Zkušenosti několika pracovišť používajících selektivní střevní dekontaminaci potvrzují signifikantní snížení četnosti anastomotického leaku (162-164). V metaanalýze osmi randomizovaných studií srovnávajících selektivní dekontaminaci zažívacího traktu a systémovou antibiotickou terapii autoři dokázali při

střevní dekontaminaci signifikantní pokles incidence anastomotického leaku (163). Přes tyto pozitivní výsledky však nedosáhla selektivní střevní dekontaminace většího rozšíření.

O pokračujícím zájmu o tuto problematiku svědčí i recentní studie využívající národní program NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program) Společnosti amerických chirurgů. Opírá se o standardizovanou metodiku a kvalitní data více než 8 000 pacientů. Kombinované použití perorálně podaných antibiotik a mechanické střevní přípravy srovnávané s mechanickou střevní přípravou a intravenózně podanými antibiotiky nebo bez mechanické střevní přípravy vedlo k významné redukci chirurgických komplikací včetně anastomotického leaku (165). Skupina pouze s perorálním podáním antibiotik bez mechanické střevní přípravy však byla příliš malá pro validní statistickou analýzu. Tyto výsledky podporují názory o možném pozitivním vlivu perorálně podaných antibiotik a mechanické střevní přípravy na hojení střevní anastomózy. Spolehlivé závěry však zatím k dispozici nejsou.

2.5.2.2 Anestézie

Anesteziologická péče v průběhu operačního výkonu se dotýká řady faktorů, potenciálně souvisejících s anastomotickým leakem.

S rozšiřováním protokolu akcelerované pooperační rehabilitace (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery), jehož součástí je analgetizace cestou epidurálního katétru, je diskutováno ovlivnění motility střevní a možný vliv na riziko anastomotického leaku. Současné názory nejsou jednotné. V metaanalýze 12 menších randomizovaných studií autorů Holte a kol. je epidurální analgezie uvedena jako potenciální riziko hojení střevní anastomózy (166). Naopak data ze švédského administrativního registru karcinomu rekta (116), systematický přehled s metaanalýzou autorů Popping a kol. (167) a recentní analýza 4 000 pacientů autorů Halabi a kol. (168) souvislost mezi epidurální analgezii a anastomotickým leakem nepotvrdily.

Peroperační restrikce tekutin je další součástí protokolu akcelerované pooperační péče (169). Moderní techniky cílené (goal-directed) objemové terapie využívající měření srdečního výdeje a optimalizující individuální dávku tekutin se mohou podílet na snížení rizik pooperačních komplikací (170,171). Jednoznačná souvislost mezi restriktivním či „liberálnějším“ přístupem k peroperační náhradě tekutin a anastomotickým leakem však prokázána nebyla (8,172-175).

Důležitým momentem v tomto kontextu je také skutečnost, že peroperační či pooperační hypotenze, oligurie a zejména peroperačně podané vazoaktivní látky mohou

představovat nezávislé riziko poruchy hojení střevní anastomózy (17). Použití ionotropních látek peroperačně znamená navýšení rizika leaku 3x a riziko je dále akcentováno použitím více preparátů a délkou ionotropní podpory bez ohledu na předoperační klinický stav (176). Při aplikací ionotropní podpory v průběhu výkonu by proto měla být vždy zvažována alternativa protektivní stomie nebo upuštění od primární anastomózy (8).

Hypotermie v průběhu operace může indukovat vazokonstrikci (177) a pokles saturace tkání kyslíkem včetně rizikové oblasti anastomózy. Neexistují však zatím spolehlivé důkazy o podílu peroperační hypotermie na vzniku pooperační anastomotické komplikace. Naopak vyšší frakce kyslíku perioperačně teoreticky může vést ke snížení četnosti leaku, což například potvrdili v metaanalýze z roku 2011 autoři Brar a kol. (178).

2.5.2.3 Krevní ztráta, transfuze

Významná krevní ztráta (39,179) a vícečetné transfuze (33,36,46,50,110) jsou často uváděny jako nezávislé rizikové faktory anastomotického leaku. Není nicméně jasné, zda v případě peroperačního podání krve je rizikem samotné podání krve (180,181) nebo se jedná o signál obtížnosti výkonu spojený s navýšením rizika komplikací včetně hojení anastomózy (8). Otevřená zůstává i otázka rizika leaku ve vztahu k množství peroperačně či pooperačně podané krve (110).

2.5.2.4 Pooperační analgetizace

Současný trend akcelerované pooperační rehabilitace prosazuje účinnou analgetizaci s vyloučením opiátů. V této souvislosti se v literatuře objevily práce, spojující incidenci poruch hojení anastomózy s častější pooperační analgetizací nesteroidními antiflogistiky či neselektivními inhibitory coklooxygenázy 2 (182-184). Výsledky jsou nejednoznačné a metaanalýza šesti randomizovaných studií autorů Burtona a kol. nepotvrdila vliv těchto preparátů na riziko anastomotického leaku (185).

2.5.3 Operační technika

Precizní chirurgická operační technika je považována za klíčový předpoklad nekomplikovaného zhojení anastomózy. Zahrnuje řadu kroků a opatření směřujících k minimalizaci riziko časného anastomotického leaku i pozdních komplikací.

2.5.3.1 Technika střevní anastomózy

Při konstrukci střevní anastomózy jsou používány různé chirurgické techniky. Konkrétní provedení obvykle odpovídá preferencím chirurga na základě jeho individuálních zkušeností.

Základními typy jsou anastomóza šitá ručně, anastomóza mechanická vytvořená pomocí stapleru a kombinace obou technik. Zvláštní variantu mechanické anastomózy představuje bezstehová kompresivní anastomóza, v současnosti však používaná jen vzácně.

Ručně šitá anastomóza se může lišit počtem vrstev stehů (jednovrstevná, vícevrstevná) a vedením stehu (pokračující steh, jednotlivé stehy). Pro konstrukci mechanické anastomózy jsou používány lineární nebo cirkulární staplery.

Podle způsobu napojení střev mohou být anastomózy koncem ke konci, koncem ke straně, stranou ke konci nebo stranou ke straně. Specifickou skupinou jsou anastomózy s použitím rezervoáru (pouch) napojeného na konec nebo stranu. Podle pozice okrajů střev se rozlišují anastomózy invertované a evertované.

V písemnictví existují desítky systematických přehledů srovnávajících jednotlivé chirurgické techniky anastomóz v různých lokalizacích. Pro resekční výkony na pravé polovině kolon studie z roku 2011, publikována v Cochrane Database of Systematic Reviews, zahrnula 7 studií se 441 staplerovými a 684 ručně šitými ileokolickými anastomózami (186). Ačkoliv v žádné z jednotlivých zařazených studií nebyly nalezeny signifikantní rozdíly ve srovnávaných technikách, metaanalýza vyzněla lépe pro použití stapleru s incidencí anastomotického leaku 2,5 % proti 6,1 % u ručně šité ileokolické anastomózy (186). Pro kolorektální anastomózu v systematickém přehledu Cochrane Database of Systematic Reviews z roku 2012 vycházející z 8 studií zahrnujících 1 231 pacientů nebyl autory potvrzen signifikantní rozdíl mezi ručně šitou anastomózou a anastomózou provedenou pomocí staplerů (187). V případě ručně šité kolorektální anastomózy nebyla prokázána redukce rizika anastomotického leaku v závislosti na způsobu sutury, technice a umístění stehu či počtu vrstev stehů anastomózy (188). Pro kolorektální anastomózu nebyla také nalezena žádná souvislost mezi incidencí leaku a konfigurací anastomózy – koncem ke konci, stranou ke konci, koncem ke straně, pouch (33,188). Četnost anastomotického leaku neovlivnila ani technika provedení staplerové anastomózy včetně velikosti (průměru) cirkulárního stapleru (33,39). Incidenci poruch hojení anastomózy také nesnížilo zavedení dnes již málo používané kompresní, bezstehové anastomózy (188).

2.5.3.2 Arteria mesenterica inferior

S rizikem leaku přímo souvisí prokrvení a vitalita tkání nově vytvořené střevní anastomózy. Pro chirurgickou techniku to prakticky znamená mimo jiné rozhodnutí o úrovni přerušení příslušných cévních kmenů.

Nejčastěji diskutovanou situací v kolorektální chirurgii je posouzení úrovně podvazu dolní mezenterické tepny. Trencheva a kol. na základě multivariantní analýzy uvádí vysoký podvaz arteria mesenterica inferior (AMI) před odstupem arteria colica media jako nezávislý faktor zvyšující riziko anastomotického leaku téměř čtyřikrát (26). Naopak v systematickém přehledu 8 666 pacientů autoři Cirocchi a kol. neshledali rozdíl v četnosti pooperačních komplikací mezi vysokým a nízkým podvazem AMI včetně incidence anastomotického leaku (189). Výše podvazu v této práci také neovlivnila pětileté přežití ani výskyt recidiv (189).

Důsledky podvazu cévních kmenů včetně kritické oblasti dolní mezenterické arterie mohou být navíc modifikovány dalšími faktory, jako jsou anatomické variace cévního řečiště nebo cévní onemocnění představované aterosklerózou či onemocněním charakteru vaskulitidy či kolagenoz.

I když je nesporné, že onkologická radikalita by měla být maximálně respektována, jednotná a závazná doporučení ohledně výše podvazu cévních kmenů na základě dostupných dat zatím k dispozici nejsou.

2.5.3.3 Lokální ochrana anastomózy

Technické opatření, které mělo přispět k nekomplikovanému hojení anastomózy na tlustém střevu nebo konečníku, představovala omentoplastika, doplňující další vrstvu kolem anastomózy. V randomizované studii autoři Agnifili a kol. na 126 pacientech s anastomózou v oblasti rekta udávali redukci leaku u anastomózy s omentoplastikou z 21,9 % na 6,4 % (190). Obdobný výsledek publikovali autoři Tocchi a kol. (191). Tyto závěry však nebyly v dalších randomizovaných studiích včetně metaanalýz potvrzeny (192,193).

Obdobným technickým opatřením „chránícím“ střevní anastomózu je použití tkáňového nebo akrylátového lepidla k posílení linie střevního spojení. Jinou možností je posílení staplerové linie speciálními materiály kryjícími svorky zásobníku či endoluminální protekce nové vytvořené anastomózy. Použitím těchto modifikací však také nevedlo k signifikantnímu snížení incidence anastomotického leaku (126).

2.5.3.4 Drenáž

Názory na používání drenáže se vyvíjely od doporučení drénovat vždy k současné tendenci drénovat co nejméně. Minimalizovat použití drénů je také součástí již dříve zmíněné koncepce akcelerované pooperační rehabilitace (ERAS).

Smyslem drenáže v kolorektální chirurgii je prevence kumulace kolekce v dutině břišní jako potenciálního media pro baktérie (195). Toto opatření sice může snížit následky leaku (194), ovlivnění incidence této komplikace je však sporné. V systematickém přehledu z roku 2006, který zahrnoval šest randomizovaných studií s celkem 1 140 pacienty, autoři Karliczek a kol. nepotvrdili souvislost mezi incidencí poruch hojení anastomózy kolon nebo rekta a peroperační drenáží (195). V recentní metaanalýze resekcí rekta z roku 2014 však významná redukce anastomotického leaku při drenáži pánve prokázána byla s OR (odds ratio) 0,51 (196). Obdobný výsledek podporující drenáž pánve při laparoskopických kolorektálních resekcích uvádí i metaanalýza autorů Qu a kol. (39). Existují však i opačné výsledky. Autoři Morse a kol. na souboru 682 pacientů prokázali logistickou regresí, že drén může být rizikovým faktorem anastomotického leaku (197) a podobný výsledek uvádí i Alves a kol. na základě multivariantní analýzy 707 pacientů (46).

Jinou formu drenáže představuje transanální drén. Nejedná se zde o standardní drenáž, ale o opatření ke snížení intraluminálního tlaku s cílem chránit zejména „kritickou“ nízkou kolorektální anastomózu při obnově střevních funkcí. Výsledky publikované v literatuře nejsou jednoznačné. Výsledky metatanalýzy 4 studií z roku 2016 zahrnujících 909 pacientů autorů Shigeta a kol. podporují efektivitu transanální drenáže průkazem poklesu incidence anastomotického leaku (odds ratio 0,30, p = 0,001) a snížením počtu reoperací (198).

Souhrnně lze uzavřít, že v současnosti není objektivní důvod pro paušální drenáž u anastomóz na tlustém střevu (33). V případě kolorektálních anastomóz je situace méně jasná (8) a obecně platné doporučení zatím k dispozici není. Transanální drenáž může přispět k nekomplikovanému hojení nízké kolorektální nebo koloanální anastomózy (198).

2.5.3.5 Peroperační komplikace, kontaminace

Peroperační kontaminace a komplikace v průběhu chirurgického výkonu jsou často spojovány s navýšením rizika anastomotického leaku (2,18,26,33,41,42,46,48,85,99,199). Mezi peroperačními komplikacemi jsou nejčastěji uváděny poranění okolních orgánů či

střev, poranění cév, krvácení nebo komplikace celkové anestézie (hypotenze, kardiální komplikace, pokles kyslíkové saturace, acidóza).

Specifickou problematikou se stávají peroperační komplikace spojené se stále častějším používáním staplerů. Neopatrná manipulace zejména při obtížném zavádění může vést ke zhmoždění okolních tkání s rizikem nepoznaného poranění stěny střevní. Komplikaci může způsobit nevhodný průměr cirkulárního stapleru a jeho přílišné nebo naopak nedostatečné „dotažení“. Nedodržení časové prodlevy pro adaptaci tkání před odpálením stapleru stejně jako volba špatného zásobníku s ohledem na sílu tkáně může vést k selhání svorek a pooperačním anastomotickým komplikacím. Riziko leaku rovněž stoupá prodlužováním resekční linie opakovaným nakládáním lineárního stapleru při transsekci střeva (39).

V souvislosti s operační technikou je nutno zmínit i délku operačního výkonu jako potenciální nezávislý rizikový faktor (6,17,33,199) leaku. I když zde jistě sehrává zásadní roli operační nález a zkušenost chirurga, vedou delší operační časy ve svém důsledku k prodloužení rizika bakteriální expozice, k větší traumatizaci tkání a k výraznější zánětlivé reakci se všemi potenciálními riziky pro anastomózu (30,33).

2.5.3.6 Protektivní stomie

Cílem protektivní stomie je odklonit proud stolice od místa vytvořené anastomózy, zajistit ji tak funkční klid a zlepšit podmínky pro její nekomplikované hojení.

Podle některých autorů protektivní stomie významně snižuje frekvenci anastomotického leaku (13,50,200,201), jiní však s tímto tvrzením nesouhlasí (12,202). Matthiessen a kol. v randomizované studii 234 pacientů s resekcí rekta demonstroval symptomatický leak 10,3 % a signifikantně nižší počet reoperací ve skupině s protektivní stomií proti 28 % symptomatického leaku u pacientů bez protektivní ileo nebo kolostomie (13). Podobné výsledky byly publikovány v randomizované studii 256 pacientů autorů Chude a kol. Incidence anastomotického leaku 2,3 % ve skupině s protektivní ileostomií byla signifikantně nižší proti 9,3 % u skupiny bez protektivní ileostomie a žádný pacient ve skupině s protektivní ileostomií nevyžadoval chirurgickou reintervenci (200). Recentní randomizovaná studie autorů Ulrich a kol. byla dokonce ukončena předčasně, když incidence anastomotického leaku ve skupině s protektivní ileostomií byla 5,5 %, ale ve skupině bez stomie dosáhla nepřijatelných 37,5 % (201). Opakovaně citovaná německá multicentrická studie z 38 nemocnic zahrnující 17 867 pacientů potvrdila absenci protektivní stomie jako nezávislý rizikový faktor anastomotického leaku (50).

K částečně odlišnému závěru dospěl systematický přehled a metaanalýza autorů Hüser a kol. (203). Incidence leaku se podle jejich metaanalýzy založením protektivní stomie nemění, jejím efektem je snížení klinických důsledků úniku střevního obsahu mimo střevní lumen a redukce incidence pánevní sepse (203). K obdobnému závěru dospěli v metaanalýze autoři Tan a kol. (204), kdy snížení incidence klinicky významného leaku doprovázel pokles mortality a snížení počtu reoperací (204).

Tyto výsledky, potvrzující efektivitu protektivní stomie (205), se ve svém praktickém důsledku odrazily v doporučených chirurgických postupech řady zemí. V současnosti, při poměrně nespolehlivé predikci leaku (33) a zásadním riziku devastujících následků, je protektivní ileostomie zejména při výkonech na dolním rektu prováděna často paušálně (206-207). Není však obvykle chápána jako prevence anastomotického leaku, ale jako prostředek minimalizace jeho závažných důsledků (8).

Axiální ileostomie je nejčastěji užívanou variantou protektivní stomie, axiální kolostomie je používána méně častěji. Důvodem je menší výskyt chirurgických komplikací ileostomie (stenóza, prolaps, parastomální hernie…) a technicky snazší obnovení kontinuity střevní (208). Srovnání protektivní ileostomie a kolostomie bylo předmětem mnohých studií. Jedna z posledních metaanalýz z roku 2013 autorů Chen a kol. zahrnující 5 randomizovaných a 7 nerandomizovaných studií s celkem 1 687 pacienty mírně upřednostňuje protektivní ileostomii bez průkazu souvislosti s incidencí anastomotického leaku (209).

Snížení závažnosti důsledků leaku a podle některých příznivé ovlivnění jeho incidence je vykoupeno riziky lokálních i celkových komplikací spojených se stomií, nutností další operace a negativním ovlivněním kvality života pacienta (80). Významná je i skutečnost, že až u 40 % pacientů zůstává původně dočasná protektivní stomie jako trvalá (38,83). Za této situace je ileostomie horší než kolostomie a úvaha o primárně amputačním výkonu před resekčním z pohledu následné kvality života pacienta má v některých situacích své plné oprávnění.

Souhrn uvedených rizik vede ke snaze o individuální (selektivní) zakládání protektivních stomií. Užitečným nástrojem pro rozhodování může být validní stanovení rizika anastomotického leaku spolu se spolehlivým peroperačním zhodnocením integrity a vitality anastomózy (19,210-212).

2.5.3.7 Miniinvazivní operační technika

Principem miniinvazivní chirurgie obecně je snížení peroperační traumatizace tkání vedoucí zejména k příznivějšímu pooperačnímu průběhu, což bylo potvrzeno i pro kolorektální chirurgii (213-216). Technicky lze miniinvazivní operace provést čistě laparoskopicky, laparoskopicky asistovaně, manuálně asistovanou laparoskopickou technikou a roboticky. Otevřená zůstává otázka racionální selekce pacientů.

V problematice anastomotického leaku většina prací analyzuje rizika leaku u pacientů operovaných otevřeně. Možné souvislosti miniinvazivní operační techniky a hojení střevní anastomózy se do popředí zájmu dostávají spíše výjimečně (31,39,217,218) a to i přes skutečnost, že technika používaná při miniinvazivních výkonech je v některých bodech odlišná od chirurgie otevřené.

U laparoskopických nebo laparoskopicky asistovaných výkonů je taktilní vjem chirurga omezen a u robotických operací je vyloučen úplně. Problémem proto může být neadekvátní trakce a arteficiální traumatizace tkání. Laparoskopický/robotický lineární stapler poskytuje pouze omezenou angulaci. Prakticky to znamená, že při laparoskopické operaci je při transsekci střeva častěji použito větší množství zásobníků (219), což nese riziko drobných defektů mezi řadami svorek, riziko překrývání svorek a extenzivní, dlouhou resekční linii v neadekvátním úhlu (39). Tyto skutečnosti mohou být zdrojem rozdílů v incidenci anastomotického leaku mezi laparoskopickými a otevřenými resekcemi (39).

Již ve starší metaanalýze laparoskopického a otevřeného přístupu u resekcí rekta autorů Breukink a kol. uvedené v Cochrane Database of Systematic Reviews v roce 2006 autoři neprokázali vliv miniinvazivní operační techniky na incidenci časného anastomotického leaku (220) a ke stejnému závěru dospěli i autoři Hua a kol. v aktuálnější metaanalýze z roku 2014 zaměřené primárně na karcinom rekta a totální mezorektální excizi (221). Obdobné výsledky získali autoři randomizovaných multicentrických studií srovnávající laparoskopickou a otevřenou operační techniku v kolorektální chirurgii (215,216,222,223). Ve studii CLASICC (MRC Conventional versus Laparoscopic – Assisted Surgery in patients with Colorectal Cancer) u pacientů operovaných pro karcinom v oblasti kolorekta dosáhla incidence leaku 3 % pro otevřenou techniku a 4 % pro laparoskopický přístup (223). Pro podskupinu pacientů s karcinomem rekta v téže studii byla incidence leaku 7 % pro otevřenou techniku a 8 % pro laparoskopický přístup bez signifikantního rozdílu (223). V multicentrické studii COLOR II (COlon carcinoma Laparoscopic or Open Resection II), zaměřené výhradně na karcinom rekta, uvádějí autoři

obdobné výsledky. Rozdíl v incidenci anastomotického leaku mezi laparoskopickým přístupem (13 %) a otevřenými operacemi (10 %) nedosáhl statistické významnosti (215). Signifikantní rozdíly nebyly nalezeny ani při zohlednění neoadjuvantní radiochemoterapie u karcinomu rekta (215,222).

Qu a kol. v recentní metaanalýze 14 studií laparoskopických resekcí rekta v souboru 4 580 pacientů prokázal jako nezávislé rizikové faktory anastomotického leaku mužské pohlaví, BMI ≥ 25, ASA> II, velikost tumoru nad 5 cm, předoperační chemoterapii, delší operační čas mezi 200–300 min, použití tří a více zásobníků lineárního stapleru při transsekci rekta, peroperačně podanou transfuzi, krevní ztrátu větší než 100 ml a anastomózu ve vzdálenosti do 5 cm od análního okraje. Drenáž pánve byla v této metaanalýze naopak spojena s nižším výskytem anastomotického leaku a trend k nižší incidenci leaku byl i v případě transanálně založené drenáže. Jako nesignifikantní s ohledem na výskyt anastomotického leaku se v metaanalýze ukázala výše podvazu dolní mezenterické tepny, založení protektivní stomie, délka prvního zásobníku lineárního stapleru a průměr cirkulárního stapleru (39). Souhrnně lze uvést, že všechny výše uvedené rizikové faktory více či méně kopírují rizika uváděné literaturou pro chirurgii otevřenou. Samotná laparoskopická operační technika není nezávislým rizikovým faktorem a nezvyšuje, ale ani nesnižuje incidenci anastomotického leaku (26).

Obdobné závěry vyjadřující se k možné souvislosti mezi operační technikou a anastomotickým leakem vyplývají i z publikací zaměřených na robotickou kolorektální chirurgii (225). Vychází však z menšího počtu prací a méně početných souborů pacientů. V americké národní databázi srovnávající výsledky laparoskopické a robotické kolorektální chirurgie, zahrnující 11 477 pacientů, autoři neprokázali mezi oběma technikami signifikantní rozdíl v incidenci anastomotického leaku v oblasti tlustého střeva nebo konečníku (225).

V současnosti tedy neexistují žádné validní důkazy o tom, že by miniinvazivní operační technika v negativním či v pozitivním smyslu ovlivňovala proces hojení střevní anastomózy a snižovala či naopak zvyšovala rizika anastomotického leaku.

2.6 Predikce anastomotického leaku

Objektivní hodnocení rizik je základním předpokladem racionálního rozhodování o nejvhodnějším terapeutickém postupu. Současně je i zdrojem validní informace vyžadované často pacientem a příbuznými před operací. V kolorektální chirurgii se predikce rizik týká zejména posouzení ohrožení bezpečného hojení střevní anastomózy. Prakticky jde o zásadní rozhodnutí chirurga, zda provést primární anastomózu, zda ji „zajistit" protektivní stomií, anebo od provedení anastomózy ustoupit. Pomocným nástrojem podobně jako v jiných oblastech klinické medicíny mohou být skórovací systémy založené na spolehlivých a nezávislých rizikových faktorech.

Existuje několik typů skórovacích systémů umožňujících predikci rizika pooperačních komplikací (226,227). Obvykle jsou však zaměřeny na obecnou predikci morbidity a mortality. Pouze výjimečně je cílem skórovacího systému objektivizovat míru konkrétního rizika komplikací hojení střevní anastomózy.

Nejjednodušší predikce v oblasti anastomotického leaku je postavena na nezávislých rizikových faktorech. Historicky Morgenstern a kol. už v roce 1972 navrhli schéma pomáhající chirurgovi peroperačně zhodnotit riziko ohrožení hojení střevní anastomózy a rozhodnout se o protektivní stomii (228). Rizikovými faktory byly věk, obezita, malnutrice, koagulopatie, užívání steroidů, uremie, diabetes, sepse, technické obtíže v průběhu operace a kontaminace, bez stanovení jejich individuální závažnosti. V principiálně obdobné práci autoři Alves a kol. multivariantní analýzou 707 pacientů stanovili jako nezávislé rizikové faktory anastomotického leaku předoperační leukocytózu, peroperační kontaminaci, obtíže při konstrukci anastomózy, kolokolickou anastomózu a pooperačně podanou transfuzi. Přítomnost jednoho rizikového faktoru znamenala pravděpodobnost leaku 12-30 %, u dvou rizikových faktorů riziko stouplo na hodnoty kolem 38 % a při třech rizikových faktorech pravděpodobnost leaku dosáhla až 50 % (43). Podobně Mäkelä a kol. pomocí logistické regresní analýzy definovali šest nezávislých rizikových faktorů anastomotického leaku – malnutrice, váhový úbytek, alkohol, peroperační kontaminace, prodloužení operačního času a vícečetné transfuze. Tři rizikové faktory znamenaly téměř 76 % riziko leaku a u těchto pacientů by měla být založena protektivní stomie. Pět rizikových faktorů představovalo téměř 100 % jistotu anastomotického leaku (33). Je zřejmé, že vyšší počet rizikových faktorů vede ke zvýšení

rizika leaku (17,33,43). Nárůst však není a ani nemůže být s ohledem na variabilitu rizikových faktorů lineární.

Odlišný přístup k predikci časného anastomotického leaku představili v roce 2010 autoři Dekker a kol. (229) vypracováním metodiky Colon Leakage Score (CLS). CLS je výhradně zaměřené na predikci rizika poruchy hojení anastomózy na levé polovině tlustého střeva a v oblasti konečníku. Jedná se o heuristickou kombinaci 11 předoperačních a peroperačních rizikových faktorů s přiřazeným koeficientem rizika. Maximální hodnota skóre může dosáhnout 43. Za hraniční je považována hodnota 11, spojená podle autorů s 3 % rizikem anastomotického leaku (230). Metodologicky obdobnou prací, postavenou ale na robustnější metodice, je publikace autorů Frasson a kol. (230). Na základě národní studie 3 193 pacientů po resekci tlustého střeva pro karcinom z 52 nemocnic bylo analyzováno 42 potenciálních předoperačních a peroperačních rizik anastomotického leaku. Univariantní a multivariantní analýzou byly jako nezávislé rizikové faktory leaku identifikovány obezita, nízká předoperační hladina celkové bílkoviny, mužské pohlaví, antikoagulační léčba, komplikace v průběhu operačního výkonu a počet lůžek příslušného zařízení. Současně autoři vypracovali praktický nomogram umožňující predikci rizika anastomotického leaku u konkrétního pacienta (230).

V současnosti je pravděpodobně nejsofistikovanějším modelem predikce leaku kolorektální anastomózy Prognostic Colorectal Lekage (PROCOLE) index (231). Autoři Rojas-Machado a kol. na základě systematického přehledu a metaanalýzy dostupné literatury dospěli z 54 potenciálních k 27 skutečně signifikantním rizikovým faktorům anastomotického leaku (231). Na tomto podkladu byl vytvořen software, který chirurgovi poskytoval možnost odhadnout u konkrétního pacienta riziko poruchy hojení anastomózy na tlustém střevu nebo rektu. Hraniční hodnota stanovena na 4,83 představuje riziko leaku vyšší než 33 % a pro tuto situaci (a vyšší hodnoty) je doporučována protektivní stomie (231).

I když se spolehlivost predikce anastomotického leaku díky stále sofistikovanějšímu matematickému modelování neustále zpřesňuje, konkrétní výsledky pro individuálního pacientka jsou zatím limitované a praktické klinické využití proto omezené (24). Zásadním důvodem, proč predikce poměrně často selhává, je stále ještě neúplné porozumění etiopatogenezi této obávané komplikace.

2.7 Prevence anastomotického leaku

Faktory, které může chirurg ovlivnit při snižování incidence zejména časných poruch hojení anastomózy na tlustém střevu nebo konečníku lze systematicky rozdělit do tří oblastí.

První jsou rizika a opatření související s předoperační přípravou a optimalizací stavu pacienta. Jedná se zejména o korekci malnutrice, terapii přidružených onemocnění, zákaz kouření, abstinenci, úpravu anemie a vnitřního prostředí včetně parametrů koagulace, antibiotickou profylaxi.

Druhou představují opatření zaměřené na operační techniku. Cílem je spolehlivá a vitální střevní anastomóza bez kontaminace operačního pole, s minimálními peroperačními krevními ztrátami a bez zbytečného prodloužení operačního výkonu.

Třetí je pooperační péče, vycházející z principů akcelerované pooperační rekonvalescence, se snahou o optimalizaci pooperační péče a minimalizaci komplikací včetně poruch hojení anastomózy.

Následující kapitoly se s odkazem na specializaci autora a zaměření práce soustřeďují hlavně na konkrétní aspekty operační techniky. Nové poznatky a technický pokrok v této oblasti aktuálně nabízí slibné možnosti vylepšit zatím neuspokojivé výsledky týkající se anastomotického leaku v moderní kolorektální chirurgii.

2.7.1 Technické principy

Klíčovými technickými principy pro vytvoření bezpečné střevní anastomózy je spojení bez mechanického namáhání a s přesnou apozicí dostatečně vitálních tkání.

I když je vyloučení mechanického namáhání anastomózy uváděno většinou autorů (17,232-234), spolehlivý experimentální důkaz v literatuře neexistuje (24). Obdobně mobilizace lienální flexury ke snížení mechanického tahu na anastomózu neznamená automaticky snížení incidence anastomotického leaku (26). Přes absenci randomizovaných studií jsou však tyto principy v klinické praxi všeobecně akceptované a doporučované.

V otázce ideální techniky sutury anastomózy (jednovrstevná nebo dvouvrstevná anastomóza, kontinuální nebo jednotlivé stehy, ručně šitá, mechanická nebo kompresní – bezstehová anastomóza), jak již bylo uvedeno podrobněji v předchozím textu, nebyl

prokázán zásadní rozdíl v incidenci anastomotického leaku (33,186-188). Zlepšení zejména krátkodobých pooperačních výsledků zavedením miniinvazivních postupů (214,216,221,222) se přes některé slibné výsledky v poklesu incidence leaku neprojevilo (39) a nelze jej ani očekávat (235).

Souhrnně lze uzavřít, že v současnosti není žádná konkrétní chirurgická technika konstrukce anastomózy prokazatelně lepší než technika alternativní. Žádný standardně používaný šicí materiál či stapler nepřevyšuje významně srovnatelné materiály či staplery konkurenční.

Přes nesporný význam chirurgické zkušenosti z uvedeného vyplývá, že problém anastomotického leaku nelze omezovat striktně na chirurgickou techniku. Zaváděním moderních šicích materiálů a sofistikovaných staplerů všeobecně došlo ke zlepšení výsledků, leak však jako závažný problém zůstal. Pozornost se proto zaměřuje na další opatření a nástroje, umožňující peroperačně zhodnotit kvalitu nově vytvořené střevní anastomózy a její předpoklady pro nekomplikované hojení.

2.7.2 Vitalita anastomózy

Adekvátní prokrvení anastomózy je jeden z rozhodujících faktorů a základní podmínka nekomplikovaného hojení (12,42,233,236-241). Odráží se to na chirurgické technice usilující o zachování adekvátní perfuze v místě střevní sutury s cílem redukce rizika časných poruch hojení (18,242) i možných pozdních komplikací (242).

Zachování adekvátního prokrvení střevní anastomózy je sice cíl jasně definovaný, ale jeho naplnění je v chirurgické praxi komplikovanější. Neexistuje totiž striktně stanovená (v procentech, absolutních číslech apod.) reálná hranice adekvátní nebo „ještě dostatečné“ perfuze, zaručující bezpečné hojení. Studií řešících tuto problematiku je v písemnictví jen omezený počet a často mají spíše experimentální charakter. Výsledky lze proto obtížně přenášet do běžné chirurgické praxe. V experimentální práci autorů Kashiwagi a kol. bylo na zvířecím modelu zjištěno, že redukce krevního průtoku v místě anastomózy na tlustém střevu až na pouhých 30 % může ještě dostačovat pro bezpečné hojení bez leaku (243). V roce 2000 autoři Boyle a kol. pomocí dopplerometrického hodnocení průtoku popsali po střevní mobilizaci signifikantní pokles perfuze v místě anastomózy s překvapivě vysokým mediánem 57 %, avšak bez důsledků v podobě leaku (236).

Pro chirurgickou praxi existuje souvislost mezi rozsahem cévní disekce před konstrukcí anastomózy a jejím hojením. Respektování principů onkologické radikality

v případě maligních onemocnění musí zároveň zohledňovat i aktuální stav cévního řečiště, na kterém bude hojení anastomózy záviset.

2.7.2.1 Anatomie cévního zásobení kolorekta

Anatomové všeobecně popisují cévní strukturu nazývanou arteria marginalis coli (Drummondi), která vytváří arkádu kolem celého tlustého střeva (244,245). Cévy odstupující z této arkády – vasa recta – už obvykle nemají spojky (244) a intramurální plexus nemusí být vždy jako kolaterální řečiště dostatečný. Tato arkáda má proto zcela zásadní význam, neboť z hlediska krevního zásobení rozhoduje o vitalitě a hojení střevní anastomózy.

Cévní řečiště tlustého střeva a konečníku je však velmi variabilní v anatomickém uspořádání i v „kalibrech" cévních kmenů. Pro operujícího chirurga je důležitá informace, že u 5 % populace mohou Drummondovy arkády spojující horní a dolní mezenterické řečiště chybět a až ve 43 % chybí funkční spojení v Griffithově bodě (anastomóza mezi vzestupnou větví arteria colica sinistra a Drummondovou arkádou – marginální větví arteria colica media, zásobující slezinné ohbí kolon). Tato situace znamená riziko ischemie v oblasti slezinného ohbí (246). Při nízkých resekcí rekta s vysokým podvazem arteria mesenterica inferior (AMI) a mobilizací slezinného ohbí cévní zásobení orálního úseku tlustého střeva zcela závisí právě na funkční Drummondově arkádě, tedy marginální cévě větví arteria colica media. Podle řady autorů představují právě tito operovaní z pohledu rizik leaku významně ohroženou skupinu (13,17,18,26,41, 48,99,110,147,247,248). V oblasti kolon sigmoideum může zmíněná arteria marginalis coli chybět dokonce až v 66 % (244). Důvodem je, jak uvádí již počátkem 20. století Drummond (249), absence kolaterál mezi koncovými sigmoideálními arteriemi (Toupet´s point). Watanabe a kol. peroperačně prokázali, že anastomózy nemusí být přítomny ani mezi marginálními arteriemi v Sudeckově bodu (69), tedy v místě, kde se propojuje řečiště arteria rectalis superior a sigmoideálních větví.

Na druhé straně je pro zachování objektivity nutno z klinické praxe doplnit, že dolní mezenterickou tepnu historicky podvazovali už v roce 1908 W.E. Miles a v roce 1921 H.A. Hartmann (250,251). I v literatuře často zmiňovaný Sudeckův bod není akceptován bez výhrad a některými anatomy je naopak odmítán (244). Jedním z možných vysvětlení jsou poznatky získané studiem střevní mikrocirkulace. Při chybění makroskopicky patrné arteria marginalis coli se rozhodujícím místem stávají masivní intramurální plexy a anastomozující arterie rectae poskytují dostatečné kolaterální zásobení (244). Klinický

důsledek těchto nálezů však oslabuje skutečnost, že tento typ kolaterálního oběhu lze předpokládat spíše u zdravých jedinců.

V klinické situaci se navíc stále častěji setkáváme s dalšími riziky alterace kvality prokrvení místa plánované střevní anastomózy. Může se jednat o důsledky doprovodných chorob (ateroskleróza, trombóza nebo embolie viscerálního řečiště, vaskulitida, kolagenózy), o změny cévního řečiště po předchozích operacích nebo o vliv peroperační či pooperační hypotenze. Výsledný efekt všech těchto faktorů na průběh hojení střevní anastomózy lze jen obtížně předpovědět, a ještě obtížněji ovlivnit.

2.7.2.2 Zásady cévní disekce

V chirurgické praxi je značná pozornost věnována, jak už bylo zmíněno dříve v kapitole „Operační technika“, otázce výše přerušení dolní mezenterické tepny (arteria mesenterica inferior – AMI). Setkávají se zde snahy o zajištění vitality nové střevní anastomózy s onkochirurgickými principy radikality ovlivňující dlouhodobou prognózu pacienta. V mnohých nerandomizovaných studiích autoři nepotvrdili vysoký podvaz dolní mezenterické arterie (při odstupu z břišní aorty) jako rizikový faktor pro anastomotický leak (26,252,253). V metaanalýze čtyř studií se 400 pacienty byla ve skupině s nízkým podvazem AMI (za odstupem levé kolické tepny) nesignifikantně nižší incidence anastomotického leaku ve srovnání se skupinou s vysokým podvazem AMI (189). Obdobně v recentním systematickém přehledu autoři Hida a kol. nenalezli souvislost mezi výší přerušení dolní mezenterické tepny a incidenci anastomotického leaku při resekčních výkonech pro karcinom rekta (254). Stejný závěr publikovali v systematickém přehledu 8 666 pacientů také autoři Cirocchi a kol. (189). Naopak Trencheva a kol. uvádí vysoký podvaz AMI jako nezávislý rizikový faktor anastomotického leaku (26). Jednoznačná korelace mezi poklesem krevního průtoku v anastomóze při vysokém podvazu cév a výskytem anastomotického leaku však zatím spolehlivě potvrzena nebyla (255,256). K obdobnému závěru došli i autoři Hall a kol. sledující saturaci tkání kyslíkem. Ve své studii neprokázali signifikantní pokles saturace tkání kyslíkem v souvislosti s výší podvazu AMI ani vztah k perfuzi anastomózy (257).

Dworkin a Alen-Mersh (255) popsali, že v prvních pěti pooperačních dnech nedojde ke zlepšení suboptimálního prokrvení proximálního kolon po podvazu AMI cestou distálních marginálních arterií. Dostatečné prokrvení musí být tedy zajištěno již v průběhu operace.

Otevřeným problémem zůstává i prokrvením pahýlu rekta ve vztahu k riziku anastomotického leaku. Kolon je po podvazu AMI zásobeno marginálními tepnami,

rektum pouze dolní a variabilní střední rektální tepnou. Podle některých autorů není vyloučeno, že pro hojení kolorektální anastomózy je perfuze pahýlu rekta důležitější než prokrvení kolon (84) a v této souvislosti se stává problematika cévního zásobení pahýlu rekta zásadní. Podle části autorů v dnes již historických pracích je nutné zachovat cévní síť arteria rectalis media (258), jiní považují dolní rektální tepnu za dostatečný zdroj zajišťující potřebné prokrvení (259). Ponechání dlouhého pahýlu rekta ale může znamenat problém s jeho vitalitou (244). Krevní zásobení rekta není navíc distribuováno rovnoměrně. Horní a střední třetina rekta jsou více vaskularizované než dolní třetina, kde je podle některých autorů vulnerabilní zejména zadní obvod rekta (84). Fakt, že dolní rektum nemá tak bohatou síť intramurálních kolaterál ve srovnání se středním a horním rektem, potvrzují angiografické nálezy. Klinickým důsledkem potvrzeným chirurgickou praxí je navýšení četnosti anastomotického leaku aborálním směrem zejména při zadním obvodu anastomózy (84).

Klinické subjektivní hodnocení vitality kolorektální anastomózy zejména v této kritické oblasti je značně neefektivní (17,84). Sofistikované metody a postupy umožňující objektivizovat kvalitu, perfuzi a vitalitu střevní anastomózy se v této souvislosti jeví jako maximálně žádoucí.

2.7.3 Peroperační kontrola anastomózy

Peroperační hodnocení kvality střevní anastomózy zahrnuje posouzení dvou základních předpokladů pro nekomplikované hojení – integrity a vitality. Ideální metoda kontroly by měla být dostatečně spolehlivá (senzitivní) a snadno proveditelná. Neměla by vyžadovat komplikované vybavení ani specializovaný personál a výsledky by měly být jednoduše interpretovatelné. Výsledkem by mělo být snížení incidence anastomotického leaku, popřípadě i redukce četnosti protektivních stomií.

Integritu střevní anastomózy lze peroperačně posoudit relativně snadno vizuální kontrolou a jednoduchými mechanickými testy, které jsou standardně používány. Hodnocení vitality anastomózy už představuje komplikovanější problematiku. Rozdílné přístupy a metodiky, nutnost dodatečného technického vybavení a zatím jen limitované praktické využití byly dlouho hlavními omezeními pro rozšíření těchto postupů do chirurgické praxe.

Aktuálně lze postupy zaměřené na peroperační posouzení kvality anastomózy na tlustém střevu a konečníku rozdělit do čtyř kategorií:

1. subjektivní hodnocení kvality anastomózy na tlustém střevu nebo konečníku
2. mechanické posouzení integrity anastomózy na tlustém střevu nebo konečníku
3. endoskopické metody posouzení integrity a vitality anastomózy na tlustém střevu nebo konečníku
4. techniky hodnotící perfuzi

Objektivních údajů o klinické efektivitě a spolehlivosti jednotlivých postupů je však v literatuře zatím poměrně málo (260).

2.7.3.1 Subjektivní hodnocení kvality střevní anastomózy

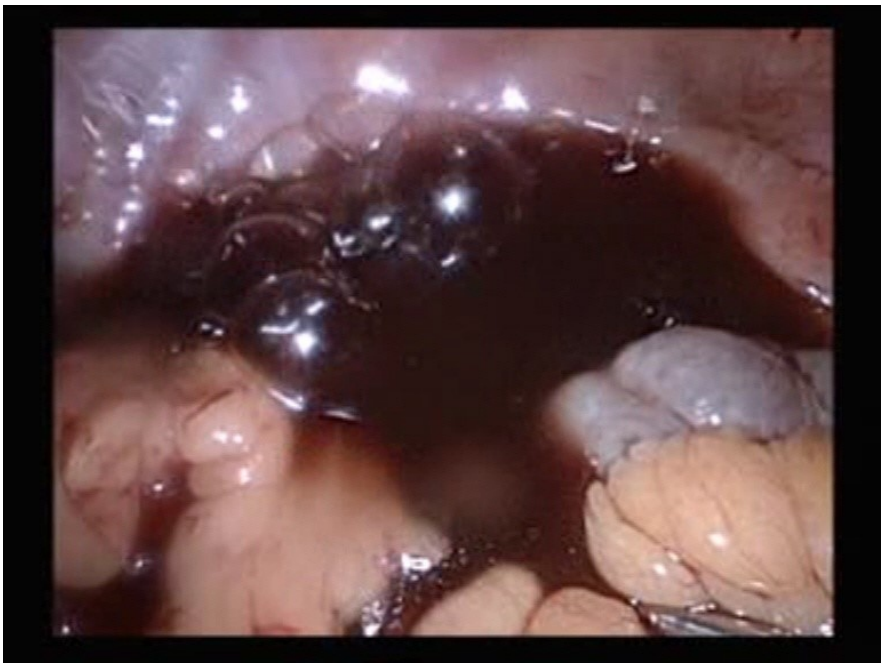
Subjektivní peroperační posouzení střevní anastomózy se opírá hlavně o hodnocení zbarvení střeva, posouzení krvácení z resekčních okrajů a průkaz pulzace ve střevním závěsu v místě anastomózy. V roce 2009 byla publikována opakovaně citovaná holandská studie autorů Karliczek a kol., zaměřená právě na spolehlivost subjektivního hodnocení „kvality“ anastomózy operujícím chirurgem. Na 191 pacientech s použitím vizuální analogové stupnice (VAS – Visual Analoque Scale) a srovnáním s reálným výskytem leaku, dosáhla senzitivita pro vysokou a nízkou anastomózu 38 %, respektive 62 % a specifita 46 %, respektive 52 % (17). Autoři dospěli k závěru, že subjektivní hodnocení má jen velmi limitovanou prediktivní hodnotu a podceňuje rizika leaku (17). Doporučují proto hledat pro posuzování kvality anastomózy na tlustém střevu nebo konečníku objektivnější a spolehlivější testy. Jako nejperspektivnější autoři považují metody založené na hodnocení mikrocirkulace (17). K obdobným závěrům o nespolehlivosti subjektivního posuzování dospěli i autoři dalších recentních prací, ve kterých byly vybrané metodiky hodnocení perfuze srovnávány se subjektivním odhadem (18,19,262).

2.7.3.2 Mechanické posouzení integrity kolorektální anastomózy

Mechanické posouzení integrity kolorektální anastomózy je v současné praxi nejrozšířenějším postupem. Technicky se obvykle provádí transrektální aplikací vzduchu („air leak“ test, Jacuzzi) nebo transrektálním podáním tekutiny („fluid leak“ test) při kompresi střeva orálně od místa anastomózy. Mechanický test integrity kolorektální anastomózy je jednoduchou a nenáročnou zkouškou pro otevřenou i laparoskopickou operační techniku. Jeho spolehlivost je však omezena skutečností, že test hodnotí pouze

přítomnost či nepřítomnost úniku v oblasti anastomózy (Obr. 2), tedy mechanickou integritu. Vitalitu anastomózy touto technikou nelze objektivně posoudit.

Obr. 2 Bubliny vzduchu v laváţním roztoku při pozitivním air leak testu – peroperační pohled



Spolehlivost a efektivitu mechanického posouzení integrity kolorektální anastomózy hodnotily dvě randomizované, kontrolované studie (262,263). Autoři zde potvrdili pokles incidence anastomotického leaku ve skupině s peroperačním mechanickým testováním (262,263). Ke stejnému závěru dospěli Ricciardi a kol. v recentnější nerandomizované studii, uvádějící signifikantní pokles anastomotického leaku z 8,1 % na 4,1 % (264). V systematickém přehledu publikovaném v roce 2014 Nachiappanem a kol. (20), zaměřeném na srovnání mechanicky testovaných a netestovaných kolorektálních anastomóz, dospěli autoři na základě analýzy 13 studií k závěru, že časné pooperační komplikace hojení anastomózy v oblasti kolorekta lze signifikantně peroperačním mechanickým testováním snížit (20). Mechanická zkouška integrity anastomózy je v současnosti na základě těchto dat všeobecně doporučována (260). Pro úplnost je třeba ještě uvést skutečnost, že prvotním potvrzením integrity kolorektální anastomózy od doby, kdy se začala používat staplerová technika, jsou také intaktní a celistvé kroužky cirkulárního stapleru.

2.7.3.3 Endoskopické techniky

Endoskopické techniky se pro hodnocení střevní anastomózy začaly uplatňovat díky rozšíření endoskopického instrumentária na operačních sálech. Zásadní potenciální výhodou proti prostému mechanickému testování je možnost přímé vizualizace mukózy střeva, která je na ischémii citlivější než střevní seróza. Kromě vizuální kontroly vitality střevní sliznice a zhodnocení úplnosti anastomotického prstence, umožňují endoskopické techniky i diagnostiku s eventuální intervencí při viditelném krvácení v místě anastomózy. Endoskopickému hodnocení nicméně uniká riziko poruch hojení způsobené nedostatečným prokrvením.

Efektivita endoskopických technik z pohledu medicíny založené na důkazech však i v současnosti zůstává sporná. Podle autorů Daams a kol. není endoskopická kontrola anastomózy lepší než mechanické testování (265) a paušální provádění není přínosem ve srovnání se jejím selektivním použitím (266,267). V již dříve citovaném recentním systematickém přehledu Nachiappana a kol. autoři neprokázali signifikantní rozdíly ve výskytu anastomotických komplikací mezi endoskopicky testovanými a netestovanými pacienty (20). Nutno ale doplnit, že tento závěr je postaven na poměrně malé skupině publikací se značně nehomogenními soubory a odlišným designem nerandomizovaných studií. Endoskopické techniky lze navíc jednoduše doplnit standardní mechanickou zkouškou, což se v praxi obvykle provádí.

2.7.3.4 Techniky hodnotící perfuzi

Adekvátní prokrvení proximálního i distálního segmentu střeva je základním předpokladem vitálních tkání a podmínkou nekomplikovaného hojení (42,233,236-238).

Moderní technologie na operačních sálech v současnosti nabízí nové možnosti, jak peroperačně posuzovat prokrvení tkání. Obecně lze hodnotit krevní přítok, perfuzi a mikrocirkulaci nebo kyslíkovou saturaci tkání. V chirurgické praxi byly použity:

- transabdominální dopplerovská ultrasonografie (268)
- transabdominální laserová dopplerovská flowmetrie (233,256,269)
- skenující laserová dopplerovská flowmetrie (236)
- měření tkáňové kyslíkové saturace (237)
- O_2 spektroskopie ve viditelném spektru (270)
- O_2 spektroskopie v blízkém infračerveném (NIR – near infrared) spektru (271)

- peroperační koloskopie s použitím NBI zobrazení (NBI – Narrow Band Imaging – zobrazení v úzkém svazku) (272)
- laserová fluorescenční angiografie s použitím indocyaninové zeleně (ICG) (18)
- fluorescenční angiografie v blízkém infračerveném spektru s použitím indocyaninové zeleně (ICG) (19,210,211,260,273)
- pH-metrie mukózy kolon
- peroperační angiografie

Už v roce 1987 autoři Sheridan a kol. upozorňovali na význam koncentrace kyslíku v tkáních pro hojení střevní anastomózy a na redukci kyslíkové saturace jako signifikantního prediktoru anastomotického leaku (237). Detekce úrovně oxygenace krve v kapilárách nicméně vyžadovala kontakt sondy s měřenou tkání pro zachycení změn v rozptylu a absorpci závisející na poměru oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu (270). Modifikace této metody detekující koncentraci hemoglobinu v blízkém infračerveném spektru byla použita v malé pilotní studii autorů Hirano a kol. (271) zaměřené na souvislost redukce oxygenace tkání a zvýšení rizika anastomotických komplikací. Ambrosetti a kol. publikovali v roce 1994 práci využívající peroperační dopplerovskou ultrasonografii. Hodnotícími kritérii byla ale pouze přítomnost či absence krevního průtoku (268). Obdobné práce využívající možnosti kvantifikace krevního toku podle změn frekvence a vlnové délky v závislosti na rychlosti pohybu erytrocytů (Dopplerův jev) publikovali na malých souborech i další autoři (233,256,269). Boyle a kol. s využitím dopplerovské ultrasonografie sledovali střevní perfuzi před mobilizací střeva, po jeho mobilizaci a protětí střevního závěsu a po resekci střeva. Výsledky převedli do podoby „mapy“ ve stupních šedi, vykreslující perfuzi ve sledované oblasti (236).

Techniky měřící tkáňovou saturaci kyslíkem včetně spektroskopie a postupy využívající dopplerovskou ultrasonografii nicméně zůstaly metodami, které se v praxi nerozšířily a nenašly většího uplatnění. Důvodem byla nízká efektivita, specifita, senzitivita metod, často složité a drahé technické vybavení a obtíže s reprodukcí výsledků. Peroperační angiografie se neprosadila zejména s ohledem na praktické požadavky provozu na operačních sálech a většího rozšíření se nedočkala ani peroperační koloskopie s použitím NBI (Narrow Band Imaging) zobrazení (272).

Aktuálně se pro zobrazení perfuze jako slibné jeví techniky fluorescenční angiografie, které posuzují kvalitu prokrvení podle intenzity fluorescence barviva (obvykle indocyaninové zeleně) v blízkém infračerveném (near infrared – NIR) spektru. Praktické

používání podporuje dnes již standardní přítomnost laparoskopických věží nebo robotických systémů na chirurgických operačních sálech. Jejich sofistikované zobrazovací jednotky mohou poskytnout, bez nutnosti dalších speciálních zařízení či komplikovaných nadstavení, rozšířené možností zobrazení včetně fluorescence indocyaninové zeleně v NIR spektru.

2.8 Fluorescenční angiografie

Z technik zaměřených na přímé zobrazení perfuze tkání se historicky vyvíjely zejména postupy založené na využití fluorescenčních vlastností některých látek (fluorescein ve Woodově světle, indocyaninová zeleň aktivovaná laserem nebo aktivovaná světlem v blízkém infračerveném spektru). Tyto metody umožňovaly v reálném čase a v požadovaném místě poměrně kvalitně zobrazit makro i mikrocirkulaci tkání bez rizika zátěže rentgenovým zářením. Dlouhodobě však byla zásadní překážkou klinického rozšíření přes nespornou efektivitu těchto technik jejich technická (přístrojová) a finanční náročnost. Pro chirurgické obory tyto techniky po dlouhou dobu nepřestoupily rámec experimentu.

Změna nastala až koncem 90. let dvacátého století s nástupem laparoskopické chirurgie. Technický pokrok a zařazení miniinvazivních operačních postupů do standardní chirurgické péče dále akceleroval vývoj technického vybavení, laparoskopických věží a robotických systémů včetně zdokonalování technologií peroperačního přenosu obrazu. Tento trend umožnil „oprášit“ některé starší metody s využitím moderních technologií. Konkrétně se to týkalo i možnosti reálného zobrazení perfuze a posouzení vitality tkání s využitím fluorescence.

V současnosti se z celého spektra metod jeví pro chirurgické obory jako nejslibnější možnost využít k detailnímu zobrazení cévní perfuze fluorescenci indocyaninové zeleně (ICG – Indocyaninová Green) ve blízkém infračerveném spektru. Nejčastěji uváděnými přednostmi této metodiky jsou její efektivita, bezpečnost a jednoduchost (19,211, 240,260,274). Důkazem, že se jedná o perspektivní techniku, je rostoucí pozornost a rychlé rozšiřování fluorescenční angiografie napříč chirurgickými obory (275). Potenciál metody podtrhuje i skutečnost, že vedle vývoje samostatných zobrazovacích systémů schopných zachytit fluorescenci indocyaninové zeleně v NIR spektru, renomovaní výrobci, jak už bylo zmíněn, zabudovávají tuto technologii do posledních generací

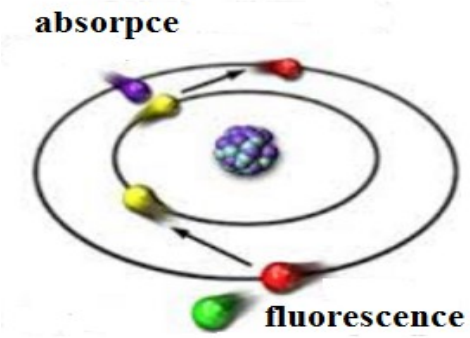
laparoskopických věží a robotických systémů. Použití je pak snadné, efektivní a rychlé, odpadá komplikovanost a finanční náročnost vlastní systémům předchozím.

Výzkum usilující o vylepšení stávajících fluorescenčních barviv dále kontinuálně probíhá (276), jsou testovány kombinace ICG s nanočásticemi lipoproteinů (277) nebo s protilátkami (278), deriváty indocyaninové zeleně (279), enkapsulovaná ICG (280) nebo indocyaninová zeleň bez příměsi jodu – infracyaninová zeleň (281).

2.8.1 Fluorescence

Fluorescence je vlastnost některých látek (fluorophorů) absorbovat světlo určité vlnové délky a reemitovat jej v jiné vlnové délce („inducibilní fluorescence“) jako sekundární záření (obr.3).

Obr. 3 Schéma fluorescence



I když v medicínských oborech existuje celá řada zařízení a postupů využívajících princip fluorescence, v klinické praxi je prakticky bez výjimky shodně užívána jediná látka – indocyaninová zeleň (ICG).

2.8.2 Indocyaninová zeleň

Indocyaninová zeleň patří do širší skupiny cyaninových barviv. Chemicky je solí hydroxidu sodného, anhydro-3,3,30,30-tetramethyl-1,10-di-(4-sulfobutyl)-4,5,40,50-dibenzoindotricarbocyanin. Chemický vzorec $C_{43}H_{47}N_2O_6S_2Na$, molekulární váha 751,4 Daltonů (276). Jedná se o anionickou, ve vodě rozpustnou, relativně hydrofobní a

netoxickou látku, stabilní v pokojové teplotě (282). Excitace (absorpce) indocyaninové zeleně se děje vlnovou délkou v rozmezí 778-810 nm s vrcholem kolem 800 nm, reemise (fluorescence) probíhá v rozmezí 820-845 nm s vrcholem kolem 820 nm, pokud je indocyaninová zeleň vystavena záření v NIR spektru nebo laseru (283-286). Přesné vlnové délky v literatuře mírně kolísají v závislosti na konkrétním chemickém prostředí (posun absorpčního vrcholu s vazbou na proteiny plazmy), fyzikálních vlastnostech molekul ICG (teplota, koncentrace…) a také v závislosti na spektru zdroje excitace a použitých filtrech (276). Toto kolísání se týká vrcholů vlnové délky při excitaci i vlnových délek emitované fluorescence.

Původně byla indocyaninová zeleň použita v roce 1955 firmou Kodak pro fotografování s cílem navýšit množství „optických dat“ rozšířením viditelného spektra do infračervené oblasti (287). Pro klinické použití byla ICG schválena v roce 1956, ale trvalo téměř deset let, než byla prvně použita k zobrazení cévního řečiště (276). Systematičtěji se v klinické medicíně indocyaninová zeleň používala od konce 70. let převážně na zobrazení cév sítnice (288), měření srdečního výdeje (289,290) nebo na určení funkční rezervy jater před resekčními výkony zejména u cirhotických nebo jinak patologicky změněných jater (291). Své využití našla ICG také v kardiochirurgii (289) a plastické chirurgii (292,293). Dlouhodobé rutinní používání indocyaninové zeleně více než 50 let v různých medicínských oblastech usnadňuje její současné zavádění v nových metodikách a postupech.

Indocyaninovou zeleň lze podat do lymfatické cirkulace, intravenózně nebo intraarteriálně, do periferního nebo centrálního cévního řečiště. Důležité je, že intenzita fluorescence přímo závisí na perfuzi tkání. ICG se váže na proteiny a zejména lipoproteiny plazmy, neproniká prakticky do intersticia. Změny v hladinách proteinů proto mohou ovlivnit vazbu barviva v krvi. Indocyaninová zeleň je kompletně glutathion S-transferázou vychytávána játry s poločasem 2,5-5 minut (240,294) a nekonjugována je následně vylučována žlučí po 8-20 minutách podle vaskularizace a funkce jater (211,240,275). Krátký čas setrvávání v krevním oběhu dovoluje opakované podání. Indocyaninová zeleň nemá metabolity a nepodléhá enterohepatické cirkulaci. Pokud se podá podkožně, postupuje lymfatickou cirkulací v průběhu minut ve vazbě na proteiny do lymfatických uzlin, kde se deponuje v makrofázích. Pokud se podá peritumorózně, dosahuje lymfatickou cirkulací sentinelové (strážní) uzliny za 1-10 minut (283). Indocyaninová zeleň přetrvává v tkáních až 8 dnů (287). Při laparoskopických operacích může kapnoperitoneum ovlivnit jaterní průtok a prodloužit tak poločas ICG (284).

Dávka pro standardní klinické užití je 0,1-0,5 mg/ml/kg, což je daleko pod toxickou dávkou (275,286). Maximální denní dávka by neměla přestoupit 2 mg/kg, ale toxicita nebyla u lidí pozorována ani u dávek dosahujících 5 mg/kg (276).

Indocyaninová zeleň se používá desítky let a je považována za látku s vysokým stupněm bezpečnosti (296). Teoreticky by excitace ICG mohla vést k produkci singletního kyslíku, který je potenciálně cytotoxický. Ve skutečnosti je singletní kyslík bezprostředně vázán na produkty dekompozice samotné indocyaninové zeleně a potlačován plazmatickými proteiny. Není proto nutno se obávat fototoxicity. V písemnictví byl popsán jen minimální počet nežádoucích účinků (248,275,296). Raritní jsou projevy anafylaxe, hypotenze, tachykardie, dušnosti a urtiky (276,287). S ohledem na podíl 5 % jodidu sodného je třeba určité opatrnosti u pacientů s alergií na jod (297). Riziko fatálních komplikací pro vasovagální nebo alergickou reakci se odhaduje na jeden případ při 333 000 podáních (240).

V literatuře není popsána interference ICG s ostatními léčivy. Podání indocyaninové zeleně však může vést k falešně vysokému výsledku stanovení estradiolu a přímého i celkového bilirubinu v séru (zvýšení o 400-1200 %), pokud je krevní vzorek odebrán v době přítomnosti ICG v těle pacienta.

2.8.3 Blízké infračervené záření

Blízké infračervené (Near Infrared – NIR) spektrum zahrnuje infračervenou oblast elektromagnetického záření v rozsahu vlnové délky 0,75-2,0 μm, která je nejblíže spektru viditelnému lidskému oku. Praktickou výhodou NIR spektra je absence fluorescence v pozadí, což znamená, že na těchto vlnových délkách není žádná „matoucí“ nativní biologická fluorescence (autofluorescence). Výsledkem je vysoký kontrast, dosažený specifickou vlnovou délkou a zobrazením výhradně cíle – indocyaninové zeleně a nikoliv pozadí. S tím souvisí vysoká citlivost zobrazení, charakteristická zachycením i minimálních koncentrací barviva. Další předností je schopnost záření v NIR spektru proniknout hlouběji do tkání (tkáňové optické okno) a zobrazit jinak neviditelné vrstvy (276).

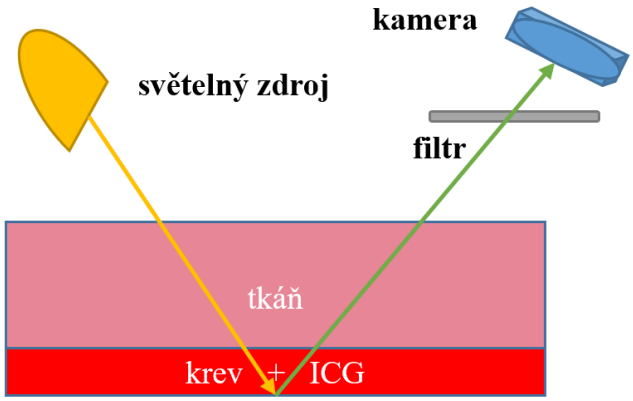
2.8.4 Technické vybavení

Prakticky všechny současné systémy pracující v chirurgii s fluorescencí jsou univerzálně založeny na využití fluorescenčních vlastností indocyaninové zeleně. Technické vybavení užívané chirurgy bylo vyvinuto často jako rozšíření původních endoskopických nebo laparoskopických systémů (Karl Storz GmbH., Olympus Corporation). Existují však i obdobná zařízení zkonstruovaná primárně pro operační obory a poskytující různé režimy zobrazení fluorescence včetně možnosti jejího vyhodnocení (Novadaq Technologies Inc.).

V Evropě a Spojených státech jsou v současnosti nejčastěji používány systémy D-Light (Karl Storz, Tuttlingen, Germany), Firefly™ (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, California, USA), SPY Elite™ Kit (LifeCell Corporation, Bridgewater, New Jersey, USA), Pinpoint™ system (Novadaq, Mississauga, Ontario, Canada) a IC-View® (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany).

Schéma uspořádaní systému pro zobrazení ICG v NIR spektru okazuje Obr. 4.

Obr. 4 Technické schéma zařízení zobrazující fluorescenci ICG v NIR spektru



Světelný zdroj je obvykle modifikován tak, aby produkoval širokopásmové záření pro excitaci ICG (halogenová lampa) s korekcí větších vlnových délek filtrem. Alternativní technickou možností zdroje je monochromatický laser samozřejmě bez nutnosti filtru.

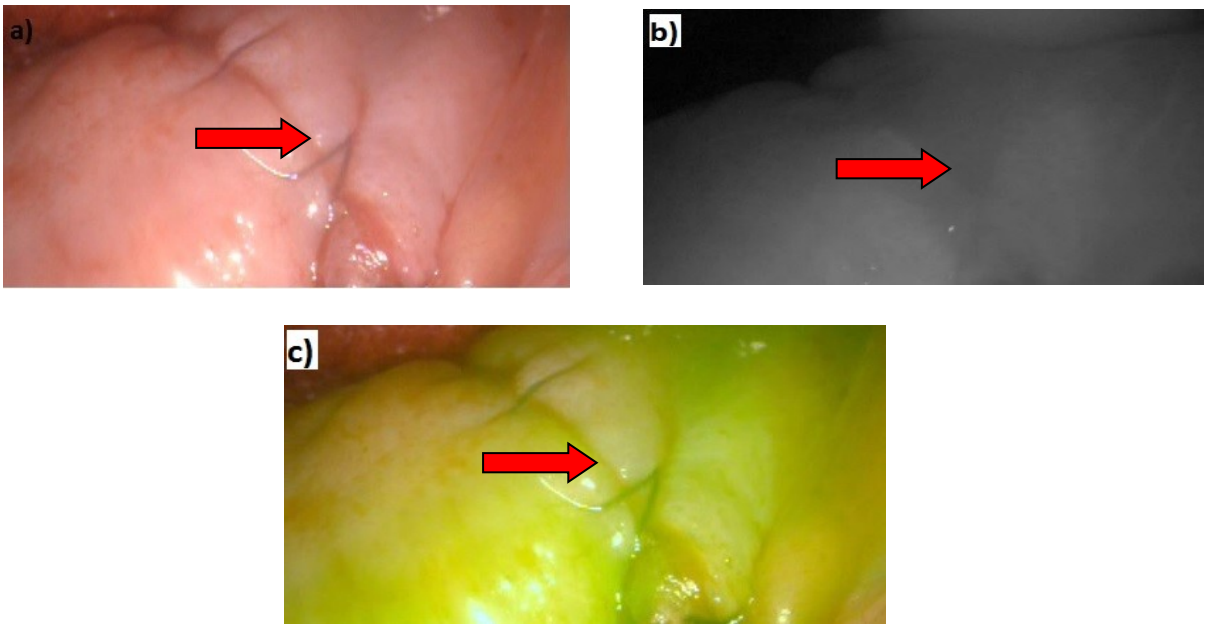
Obdobně kamera musí peroperačně přenášet viditelné i NIR spektrum. Filtry na kameře umožňují blokování „silného“ viditelného světla zejména kratších vlnových délek pro efektivní zachycení i malé frakce fluorescence (Obr. 4). V ideálním případě kamera vůbec nesnímá excitační světlo. Jas se obvykle upravuje automaticky.

K dispozici jsou systémy pro otevřenou chirurgii, laparoskopické operace i pro robotickou chirurgii.

2.8.5 Zobrazení, hodnocení fluorescence

Zobrazení může být z pohledu intraabdominálního, které nabízí „externí“ pohled na střevní serózu nebo z pohledu endoskopického, umožňující pohled ze střevního lumen na prokrvení střevní sliznice. K dispozici podle použitého systému mohou být až tři zobrazovací režimy (Obr. 5).

Obr. 5 Tři režimy peroperačního zobrazení prokrvení anastomózy na tlustém střevu (Pinpoint™, Novadaq, Mississauga, Ontario, Canada)
a – standardní pohled (anastomóza označena šipkou)
b – černobílý režim (bíle zobrazená perfuze, anastomóza označena šipkou)
c – superimposition (zobrazení perfuze zeleně ve standardním obraze, anastomóza označena šipkou)



Základním režimem zobrazení je standardní bílé světlo a obvyklý obraz. Druhou možností je černobílý obraz, který je nejcitlivější a vhodný zejména pro hodnocení perfuze. Třetím pokročilým režimem je rozšíření reality přenesením obrazu fluoreskující indocyaninové zeleně do standardního zobrazení v bílém světle (superimposition) formou „falešného“ kontrastního zbarvení. Toto zobrazení nabízí pro chirurgii pouze některé systémy (PinPoint™, Endoscopic Fluorescence Imaging System, Novadaq). Pro operujícího chirurga je však nejsnáze hodnotitelné, protože probíhá bez ztráty

standardního obrazu v bílém světle a zachovává peroperační orientaci. Prakticky to umožňuje pokračovat ve výkonu bez nutnosti jeho přerušení.

Intenzita fluorescence ICG nezávisí lineárně na koncentraci podané látky a samotné hodnocení emitovaného záření není pro praxi zatím nijak standardizováno. Nejméně přesné je subjektivní posouzení intenzity a rozložení fluorescence. O něco přesnější a objektivnější je snaha o zařazení získaného obrazu do předem definovaných kategorií, tedy vytvoření určitého skórovacího systému hodnocení získaného obrazu. I tento přístup je však zatížen poměrně značnou chybou. Nejpřesnějším způsobem hodnocení fluorescence indocyaninové zeleně je její kvantitativní vyjádření formou absolutních čísel nebo v procentech (294,298). V praxi je však i pro tuto variantu zatím limitující skutečnost, že pro kvantifikaci fluorescence dosud neexistují standardizované normy a není stanovena ani žádná kritická hodnota pro konkrétní situaci. Jednota navíc není ani v názoru, zda jsou objektivnější absolutní či relativní čísla.

2.9 Fluorescence indocyaninové zeleně v chirurgii

Zájem o fluorescenci v chirurgii vychází z postupů založených zejména na potenciálu fluorescenční angiografie při reálném zobrazování krevní cirkulace a vitality tkání. Tyto techniky našly svoje uplatnění zejména v neurochirurgii, kardiochirurgii, rekonstrukční a plastické chirurgii, obecné chirurgii a onkochirurgii.

Neurochirurgie již historicky představovala ideální pole pro užití fluorescenční angiografie. Výkony jsou často prováděny pod mikroskopem (a kamerou) a cévy jsou umístěny na povrchu mozku více či méně přímo viditelné. Angiografie indocyaninovou zelení byla do neurochirurgie zavedena v roce 2003 (299) a postupně se stala rutinní metodou peroperačního hodnocení cévní cirkulace při mikroneurochirurgických cévních intervencích (276) i při výkonech na karotickém řečišti (300).

Kardiochirurgie je principiálně rovněž vhodná pro ICG angiografii s obdobnou lokalizací cév na povrchu orgánu. Nejčastějším praktickým použitím je posuzování perfuze koronárních by-passů (301) včetně okolního řečiště (302). Nepřímou metodou lze hodnotit prokrvení tkání ve vybrané lokalizaci na základě tvaru a vrcholu křivek zachycené intenzity fluorescence ICG (303).

V cévní chirurgii byla ICG fluorescence používána nejčastěji pro peroperační kontrolu vaskulárních rekonstrukcí (304). V rámci multidisciplinárního přístupu našla své uplatnění v diagnostice a terapii onemocnění periferního tepenného řečiště (305,306) a Raynaudova fenoménu (307). Existuje i práce autorů Kikuchi a kol. popisující vizualizaci skleroterapie varikozních žil dolních končetin pomocí indocyaninové zeleně (308). Peroperační hodnocení splanchnické cirkulace a rozsahu střevní ischemie pomocí ICG pomůže usnadnit rozhodování chirurga o rozsahu výkonu v akutních stavech vaskulárního ileu (294).

Fluorescence ICG je také některými autory využívána pro hodnocení prokrvení a při predikci hojení ran včetně stavů po amputačních výkonech (309). Zobrazení pomocí indocyaninové zeleně může přispět v diagnostice a terapii diabetické nohy a podle mnohých autorů by mělo být standardní součástí komplexní léčby chronických defektů (306).

V posledních dvaceti letech se v rekonstrukční plastické chirurgii uplatňuje používání širokého spektra kožních laloků a transplantátů. Řada autorů potvrdila spolehlivost fluorescenční angiografie ICG při hodnocení prokrvení transponovaných laloků, v prevenci pooperačních nekróz (292,293,310) a k peroperačnímu hodnocení mikroanastomózy (311,312). Méně často je tato metodika použita k předoperační či peroperační volbě vhodné cévní stopky laloku nebo k pooperačnímu monitorování vitality kožního laloku (276). Největšího rozšíření tato technika dosáhla při rekonstrukčních operacích prsu (314-316) a u rozsáhlých plastik stěny břišní (317).

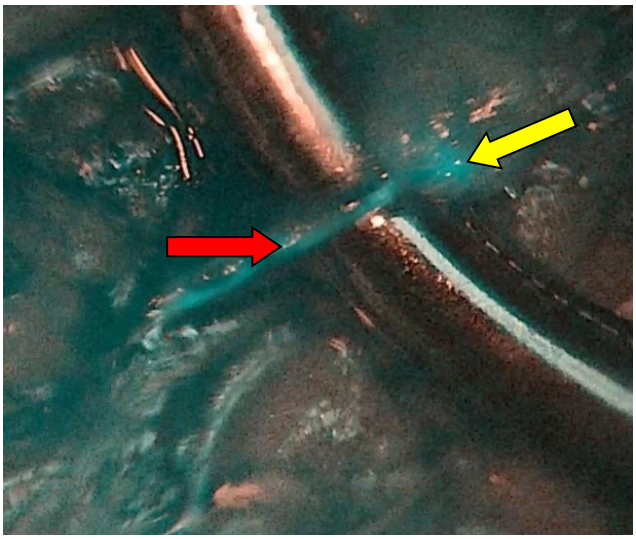
Další ze spektra „chirurgických“ možností využití fluorescenční angiografie ICG v blízkém infračerveném spektru je zobrazení lokálního prokrvení při výběru vhodného místa anastomózy u náhrady jícnu tubulizovaným žaludkem (318,319). Stejný princip se využívá i pro ověření vitality kolorektální anastomózy (320). Autoři Sawada a kol. popsali peroperační zobrazení perfuze transplantované ledviny pomocí ICG (321) a autoři Vidal Fortuny a kol. publikovali použití fluorescenční angiografie ICG pro ulehčení identifikace příštítných tělísek při totální thyroidektomii s ověřením jejich vitality (322).

V hepatobiliární chirurgii umožňuje indocyaninová zeleň podána peroperačně do portální žíly zobrazit jaterních segmenty a subsegmenty (323). Častější je však v této oblasti chirurgie využití přirozeného vychytávání ICG z krevního oběhu játry s následnou exkrecí žlučí. Peroperační kontrastní zobrazení žlučového stromu a extrahepatálních žlučových cest může pomoci chirurgovi při orientaci a identifikaci „kritických“ struktur bez nutnosti další rizikové disekce (275,324,325). Ve svém důsledku to znamená snížení

rizika poranění žlučových cest například při cholecystektomii v terénu těžkého zánětu (326). Indikací z oblasti onkochirurgie je peroperační zobrazení jaterních ložiskových lézí (hepatocelulární karcinom, metastatické postižení) pomocí ICG (327). Vedle zpřesnění předoperační diagnostiky a stanovení stagingu je tato technika používaná častěji zejména při laparoskopických a robotických operacích, kde omezení taktilního vjemu může znamenat navýšení rizika nedostatečně radikální resekce jaterní léze. Renesanci v chirurgii jater v posledních letech zažívá také možnost využití měření vychytávání a exkrece indocyaninové zeleně pro objektivizaci funkce jater před resekčními výkony a přibývá i publikací věnovaných potenciálu ICG pro průkaz pooperačního biliárního leaku. V transplantační chirurgii je ICG využívána při odběrech od živých dárců a při transplantacích částí (split transplantace) jater (276).

ICG v NIR spektru umožňuje zobrazit nejen cévní, ale i lymfatickou cirkulaci. Technika peroperační vizualizace lymfatického řečiště a sentinelových uzlin pomocí fluorescence indocyaninové zeleně byla zavedena autory Lim a Soter na konci dvacátého století (328). Lymfografie je používána nejčastěji při posuzování lymfatického řečiště u lymfedému (304). Daleko častěji jsou však v posledních pěti letech publikovány studie zkoumající efektivitu a spolehlivost fluorescence v NIR spektru při detekci sentinelové uzliny (Obr. 6).

Obr. 6 Peroperační zobrazení lymfatického řečiště (červená šipka) a sentinelové lymfatické uzliny (žlutá šipka) indocyaninovou zelení (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany)



Identifikace sentinelové uzliny s využitím ICG byla popsána u řady nádorových onemocnění, zejména karcinomu prsu, kůže, žaludku, kolorekta, anu, plic, prostaty a vulvy (276,329-336).

Principiálně je fluorescence v chirurgii využívána i v některých dalších oblastech. Technicky odlišnou variantou bez použití indocyaninové zeleně jsou fluoreskující fibrooptická vlákna, zaváděná do jícnu nebo do ureterů (Stryker Corporation). Cílem je peroperační identifikace takto označených struktur bez nutnosti jejich často rizikové preparace (337).

Možnosti fotodynamické a fototermální léčby s použitím indocyaninové zeleně v chirurgii zatím nepřestoupily rámec experimentu (276).

2.10 Fluorescence a fluorescenční angiografie v kolorektální chirurgii

Technice fluorescenční angiografie v souvislosti s problematikou anastomotického leaku v kolorektální chirurgii začala být věnována narůstající pozornost teprve v posledních letech (286). Odborná literatura je proto zatím poměrně chudá na spolehlivé výsledky. Dle databáze PubMed bylo za období 2010 až 2016 publikováno 16 studií v anglickém jazyce zaměřených na fluorescenční angiografii v kolorektální chirurgii (286). Devět studií bylo retrospektivních, sedm prospektivních. V současnosti probíhají dvě multicentrické randomizované kontrolované studie (286). Poslední dvě konference věnované doporučeným postupům v kolorektální chirurgii zaměřené na problematiku anastomotického leaku shodně uvádí fluorescenční angiografii jako v současnosti nejslibnější metodu redukce anastomotického leaku (338,339). Souvisejícím tématem je i atraktivní možnost snížení četnosti zakládaných protektivních stomií podpořené spolehlivým hodnocením perfuze a vitality anastomózy doplňující příznivý peroperační nález.

Největší retrospektivní srovnávací studie autorů Kudszus a kol. zahrnovala 402 pacientů rozdělených do dvou ramen (18). Srovnávala výsledky peroperační laserové fluorescenční angiografie u kolorektálních výkonů (pravostranná hemikolektomie, levostranná hemikolektomie, resekce rekta) prováděných laparoskopickou nebo otevřenou technikou. S peroperační fluorescenční angiografií se operace prodloužila průměrně o méně než sedm minut a chirurgický postup byl na základě tohoto vyšetření modifikován u

16,4 % pacientů. Četnost chirurgických reintervencí byla fluorescenční angiografií celkově redukována o 4,6 %. V podskupině pacientů starších 70 let byly použitím ICG reoperace sníženy o 7,6 % a v podskupině ručně šitých anastomóz dosáhla redukce 7,3 % (18). Robotické resekce rekta s využitím ICG v NIR spektru hodnotily dvě srovnávací studie autorů Jafari a kol. a Kim a kol. První z autorů srovnával 16 výkonů zahrnujících peroperační fluorescenční angiografií s kontrolní skupinou 24 robotických resekcí rekta bez fluorescence a dosáhl redukce leaku o 12 %. V 19 % vedlo vyšetření ICG k modifikaci resekčního okraje (19). Kim a kol. na větším souboru (123 pacientů s provedenou peroperační fluorescenční angiografií, 313 pacientů jako kontrolní skupina) dosáhl redukce leaku o 4,6 % (340). Boni a kol. na souboru 42 pacientů s přední nízkou resekcí rekta a peroperační angiografií ICG v NIR spektru ve 4,7 % změnil plánované místo resekce a nezaznamenal anastomotický leak (274). Kontroverzní výsledky publikoval Kin a kol., který porovnáním 173 pacientů s provedenou peroperační fluorescenční angiografií a stejně početné kontrolní skupiny nepotvrdil signifikantní rozdíl ve výskytu anastomotického leaku. Na základě vyšetření perfuze však v 5 % změnil proximální resekční linii (341). Sherwinter a kol. publikovali retrospektivní studii zaměřenou na proveditelnost transanálního hodnocení perfuze. Úspěšnost zobrazení byla 100 % a v publikovaném souboru autoři uvádí 0 % leaku (210). Dvě malé retrospektivní studie autorů Bae a kol. a Foppa a kol. rovněž nepopisují pooperační anastomotický leak po přední nízké resekci rekta (294,342).

Největší současnou prospektivní studií této oblasti je multicentrický projekt PILLAR II, zaměřený na resekce v levé polovině kolon nebo na rektu. Jedná se o jednu z mála studií, která ve své metodice hodnotí perfuzi před resekcí i po vytvoření anastomózy. Peroperační intraabdominální pohled byl současně doplněn o endoskopické zobrazení prokrvení mukózy v oblasti anastomózy. Na souboru 139 pacientů autoři Jafari a kol. dosáhli v 98,6 % úspěšného zobrazení perfuze. K modifikaci operačního výkonu na základě provedené fluorescenční angiografie došlo u 7,9 % případů a incidence anastomotického leaku byla pouze 1,4 % (211). Kawada a kol. u obdobné skupiny 68 pacientů modifikoval operační postup po vyhodnocení fluorescenční angiografie u 30,9 % pacientů s výslednou incidencí anastomotického leaku 4,5 % (343). Obdobně autoři Hellan a kol. u 40 robotických resekcí na levé polovině kolon nebo na rektu u 40 % operovaných posunovali na základě vyšetření indocyaninovou zelení resekční linii. Incidence anastomotického leaku dosáhla 5 % (248). Zajímavá je skutečnost, že k leaku v této studii došlo jen u pacientů s modifikovanou resekční linií (248). Watanabe a kol.

v souboru 119 otevřených i laparoskopických resekcí levé poloviny kolon nebo rekta uvádí incidenci leaku 5,9 % bez nutnosti peroperační modifikace resekční linie na základě provedené fluorescenční angiografie (69). Prospektivní studie autorů Boni a kol. a Ris a kol. zahrnují pravostranné i levostranné resekce kolon nebo resekce rekta. Boni a kol. u 107 pacientů udává 100 % úspěšnost peroperačního zobrazení perfuze, v 3,7 % bylo prokrvení hodnoceno jako nedostatečné a leak se vyskytl pouze u jediného operovaného (274). Ris a kol. u 30 laparoskopických resekcí úspěšně zobrazil perfuzi u 97 % pacientů, nezaznamenal anastomotický leak a u poloviny pacientů upustil od založení plánované protektivní stomie (240). Grone a kol. na malém souboru 17 pacientů s nízkou resekcí rekta zobrazil perfuzi ve 100 %, u 8 % vedlo vyšetření prokrvení k modifikaci operačního postupu a incidenci leaku kolorektální anastomózy autoři uvádí 6 % (344).

Před publikací jsou aktuálně data multicentrické studie (Geneva, Oxford, Dublin) autorů Ris a kol. (286). Z 375 kolorektálních resekcí bylo 90 % výkonů provedeno laparoskopicky. Úspěšnost peroperačního zobrazení pomocí ICG v NIR spektru dosáhla 100 %, incidence anastomotického leaku byla 2,4 % a ke změně resekční linie došlo v 6 % bez následného výskytu leaku v pooperačním období (286).

Do budoucna je připravována studie PILLAR III – randomizovaná, multicentrická kontrolovaná studie zaměřena na posouzení významu peroperační fluorescenční angiografie při nízké resekci rekta s anastomózou méně než 10 cm od okraje anu. Předpokládaná velikost souboru je 550 pacientů (286). Obdobným plánovaným projektem bude multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie peroperační fluorescenční angiografie u nízkých resekcí rekta otevřenou, laparoskopickou nebo robotickou technikou autorů James a kol. (285). Průkaz redukce incidence anastomotického leaku o minimálně 33 % vyžaduje 723 pacientů v každém rameni. Zobrazení perfuze proběhne po podvazu dolní mezenterické tepny před transsekcí střeva a následně bude endoskopicky hodnoceno prokrvení dokončené anastomózy (285).

Peroperační fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení v NIR spektru se jeví jako snadno proveditelná a bezpečná metoda, vedoucí k modifikaci chirurgické techniky v rozmezí 3,7-19 % s příslibem redukce anastomotického leaku na 4-12 % (286). Zásadním omezením rozšíření této metodiky do každodenní chirurgické praxe je však zatím nedostatek spolehlivých důkazů podporujících tyto výsledky a řada zatím nevyřešených otázek.

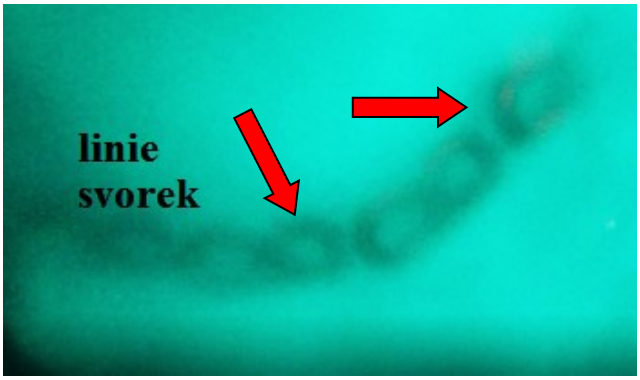
Primárním problémem je rozhodnutí, zda peroperační fluorescenční angiografii používat u všech resekčních výkonů v oblasti kolorekta nebo jen výběrově například

v případě tzv. „rizikových“ anastomóz. Důležitým rozhodnutím je i doplnění či zřeknutí se ostatních metod mechanické nebo endoskopické kontroly anastomózy. Konkrétní technika peroperačního vyšetření fluorescenční angiografií rovněž není ani zdaleka jednotná. Liší se podávané dávky, respektive koncentrace indocyaninové zeleně i časové odstupy v případě opakovaného podání ICG. V průběhu operace je možno hodnotit prokrvení resekčních linií (Obr. 7,8), vitalitu anastomózy (Obr 9,10) nebo oba parametry postupně v průběhu výkonu.

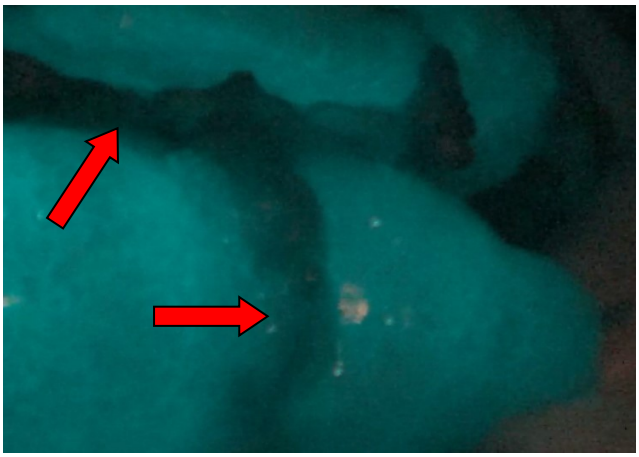
Obr. 7 Peroperační fluorescenční angiografie (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany), resekční linie na kolon (zeleně zobrazeno perfundované kolon s viditelnou hranicí perfuze – šipky)

Obr. 8 Peroperační fluorescenční angiografie kolon (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) – je patrná hlavička cirkulárního stapleru (šipka) zavedeného do kolon, zeleně zobrazené perfundované střevo

Obr. 9 Peroperační fluorescenční angiografie anastomózy na kolon (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) – viditelná je linie svorek mechanické perfundované anastomózy (šipky)



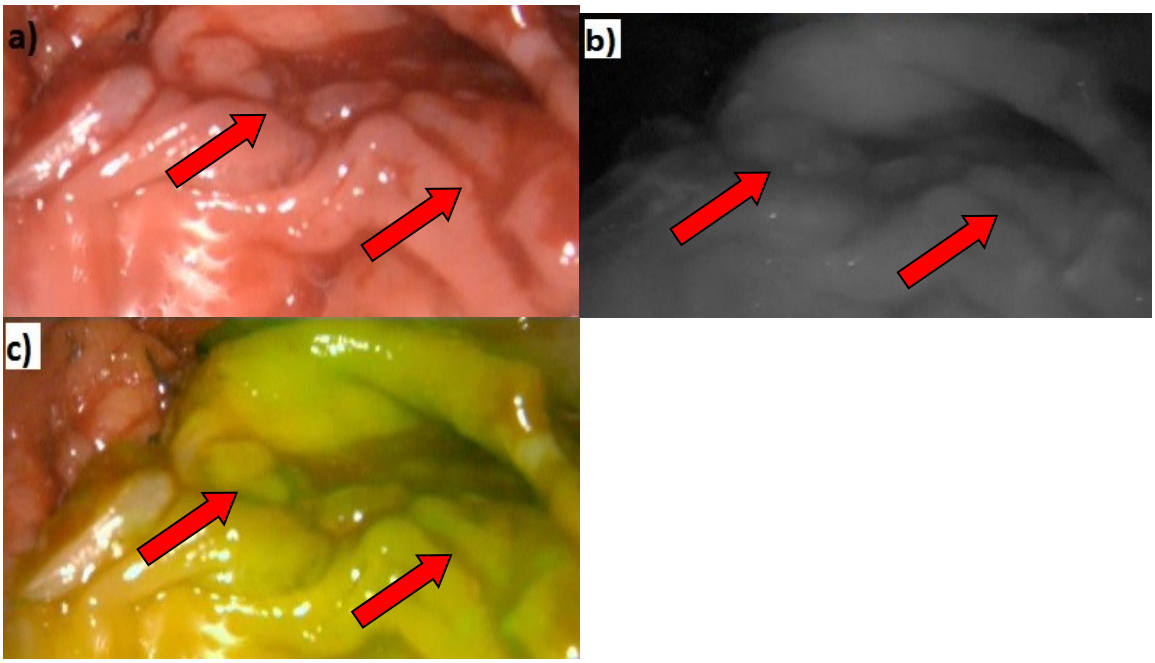
Obr. 10 Peroperační fluorescenční angiografie anastomózy na kolon (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) – viditelná je linie ručně šité vitální anastomózy (šipky)



Otevřenou otázkou je také potenciál pohledu endoskopického (Obr. 11) ve srovnání s pohledem intraabdominálním (Obr. 12,13) při schopnosti ICG v NIR spektru zobrazovat i hlubší vrstvy (tkáňové okno).

Obr. 11 Peroperační fluorescenční angiografie (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) nízké kolorektální anastomózy (pohled **e**ndoskopický, šipky – linie anastomózy, bíle zobrazena perfuze)

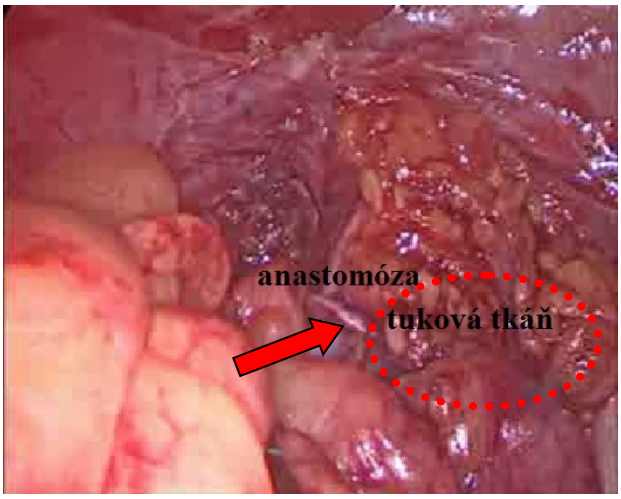
Obr. 12 Peroperační fluorescenční angiografie – pohled do lumen střeva na zadní stěnu dostatečně perfundované anastomózy (šipky) na kolon (Pinpoint™, Novadaq, Mississauga, Ontario, Canada)
a – standardní pohled
b – černobílý režim
c – superimposition (zobrazení perfuze zeleně ve standardním obraze)

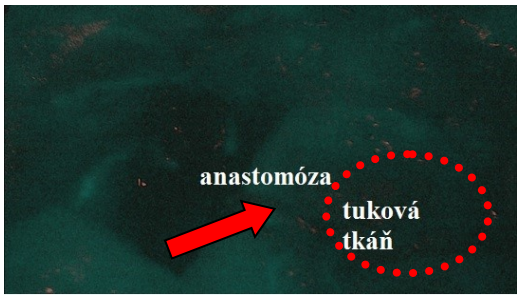


Obr. 13 Peroperační fluorescenční angiografie (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) kolorektální anastomózy (pohled intraabdominální, šipky – linie anastomózy, obě strany jsou dobře prokrveny)

Problémem pro hodnocení prokrvení může být rovněž interpozice dalších tkání (Obr. 14) a omezení možnosti intraabdominálního pohledu při kontrole zadního obvodu kolorektální anastomózy. Prokrvení nízké kolorektální anastomózy prakticky nelze pohledem z dutiny břišní objektivně hodnotit.

Obr. 14 Peroperační „zkreslení“ zobrazení fluorescenční angiografie anastomózy (šipka) interpozicí tukové tkáně (tmavý okrsek bez perfuze) (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany)





Aktuálně primárním, zcela zásadním a doposud nevyřešeným problémem je samotné hodnocení obrazu získaného fluorescenční angiografií. Vzhledem ke skutečnosti, že v současnosti neexistuje jednotná metodika hodnocení obrazu prokrvení získaného fluorescenční angiografií a nejsou ani stanovena žádná kritéria „dostatečného“ prokrvení, je hodnocení zcela odkázáno na subjektivní posouzení chirurgem. I když se vyvíjí

techniky usilující o kvantitativní vyjádření parametrů prokrvení tkání, validní klinická data zatím publikována nebyla (286).

Navazující klíčovou otázkou zůstává konkrétní rozhodnutí o dalším postupu při nálezu „nedostatečného“ nebo „hraničního“ prokrvení zejména nízké kolorektální/koloanální anastomózy. Role a možnosti fluorescenční angiografie v pooperačním průběhu při podezření na komplikaci hojení anastomózy také zatím nebyly předmětem intenzivnějšího zájmu. Rovněž tak současné výsledky publikované v písemnictví zatím nedokážou spolehlivě odpovědět na otázku, zda je „příznivý“ peroperační nález fluorescenční angiografie dostatečný argument pro upuštění od protektivní stomie.

Relativně nejnovější oblastí rozšiřující využití fluorescence ICG v NIR spektru v kolorektální chirurgii představuje vedle posouzení vitality anastomózy také současně peroperační zobrazení lymfatických uzlin mezorekta v průběhu transanální totální mezorektální excize. Tento komplexní přístup byl zatím prezentován pouze formou komentovaných videokazuistik (AIS Channel). Rozšíření možností fluorescence v NIR spektru pro kolorektální chirurgii by mohly přinést také výsledky probíhající kanadské studie fluorescenčního mapování lymfatických uzlin (286).

3 Cíl práce

Primárním cílem práce bylo ověření klinické **proveditelnosti a bezpečnosti** metody zobrazující prokrvení střevní anastomózy v reálném čase pomocí indocyaninové zeleně ve spektru blízkého infračerveného záření. Součástí tohoto cíle bylo i vypracování konkrétní praktické metodiky pro resekční operace v oblasti tlustého střeva a konečníku.

Sekundárním cílem studie bylo posouzení **klinické efektivity** vyšetření fluorescenční angiografií ICG v NIR spektru. Klíčovým parametrem pro toto hodnocení byla incidence anastomotického leaku v souboru pacientů, kde se rozhodování o dalším operačním postupu opíralo o hodnocení perfuze a vitality tkání pomocí peroperační fluorescenční angiografie.

4 Metodika

Fluorescenční angiografie pro peroperační zobrazování prokrvení při resekčních výkonech v oblasti tlustého střeva nebo konečníku byla studována formou pilotní, unicentrické, prospektivní klinické studie.

Praktickým cílem i nástrojem studie bylo vypracování konkrétního metodického postupu pro peroperační zobrazení perfuze indocyaninovou zelení ve spektru blízkého infračerveného záření. Měřítkem bylo úspěšné a bezpečné zobrazení perfuze v místě resekční linie nebo nově vytvořené střevní anastomózy. Při posuzování efektivity metody byla sledována četnost modifikací původního operačního postupu (korekce resekčních linií, úprava anastomózy, neprovedení protektivní stomie), ke kterým došlo na základě výsledku vyšetření indocyaninovou zelení. Incidence anastomotického leaku v souboru zohledňující nález úspěšně provedené peroperační fluorescenční angiografie představovala rozhodující kritérium efektivity metody.

Detailní přehled sledovaných parametrů je uveden v kapitole 10 Přílohy, oddíl 10.1 – Protokol studie. Data pacientů byla chráněna.

4.1 Výběr pacientů

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti starší 18 let, kteří absolvovali na Chirurgické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol v Praze v období od 1. ledna 2016 do 31. ledna 2017 elektivní otevřenou nebo laparoskopickou resekci tlustého střeva nebo konečníku s primární anastomózou včetně výkonů sdružených. U těchto pacientů bylo provedeno peroperační vyšetření perfuze metodou fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení ve spektru blízkého infračerveného záření. Indikací k operačnímu výkonu byla benigní i maligní onemocnění v oblasti tlustého střeva nebo konečníku.

Do studie nebyli zařazeni pacienti operovaní akutně (střevní obstrukce, perforace), pacienti, u kterých byla diagnostikována recidiva kolorektálního karcinomu, pacienti, kteří absolvovali lokální výkon (transanální operace včetně výkonů provedených operačním rektoskopem), pacienti s alergií na jódové preparáty, gravidní nebo kojící

pacientky a pacienti, u kterých se nepodařilo doplnit kompletní data zahrnutá do protokolu studie (viz kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.1 – Protokol studie).

Při přijetí byli všichni pacienti podrobně informováni o charakteru svého onemocnění, o doporučeném postupu léčby a technice operace včetně peroperační verifikace prokrvení střevní anastomózy indocyaninovou zelení. Informace byla podána i v tištěné formě (informovaný souhlas pacienta), kterou podepsal pacient a lékař podávající informaci.

Dlouholeté bezpečné používání indocyaninové zeleně jako diagnostické látky jinými klinickými obory v nejrůznějších indikacích nevyžadovalo doplnění speciálního informovaného souhlasu pro peroperační aplikaci ICG. O užití indocyaninové zeleně s tímto cílem byla informována Vědecká rada Fakultní nemocnice Motol.

4.2 Předoperační vyšetření a příprava

Pacienti připravování k operaci v oblasti tlustého střeva nebo konečníku byli kompletně klinicky i paraklinicky vyšetřeni v rozsahu, který odpovídal indikační diagnóze a rozsahu plánovaného výkonu.

Předoperační mechanickou ortográdní přípravu střeva podstoupili všichni pacienti s předpokládaným výkonem na levé polovině tlustého střeva nebo na rektu. U výkonů na pravé polovině kolon proběhla předoperační ortográdní příprava střeva pouze u pacientů, kde byla plánována peroperační koloskopie. Pravidlem byla prevence trombembolické nemoci nízkomolekulárním heparinem a profylaktické podání antibiotik.
V předoperační přípravě byla respektovány doporučení premedikujícího anesteziologa a zohledněny postupy akcelerované pooperační rehabilitace (Enhanced Recovery After Surgery – ERAS) (345). Příprava operačního pole byla standardní.

V souvislosti s peroperačním hodnocením vitality střevní anastomózy pomocí ICG v NIR spektru nebyla u pacientů v průběhu studie prováděna žádná zvláštní předoperační opatření.

4.3 Operační technika

Operační výkony byly prováděny standardizovanou operační technikou v celkové anestézii skupinou chirurgů zkušených v laparoskopické nebo otevřené kolorektální chirurgii.

Volba operačního přístupu (laparoskopicky nebo otevřeně) byla ponechána na rozhodnutí operujícího chirurga. Stejně individuální bylo i rozhodnutí o eventuální konverzi laparoskopického výkonu v průběhu operace.

Typ a rozsah výkonu se řídil základním onemocněním, peroperačním nálezem a stavem pacienta. Střevní anastomóza byla po transsekci střeva v makroskopicky vitální tkáni provedena ručně nebo mechanicky pomocí staplerů (obvykle double stapling technika – transsekce lineárním staplerem, konstrukce anastomózy cirkulárním staplerem). U ručně šité anastomózy byla preferovanou technikou jednovrstevná anastomóza pokračujícím extramukózním stehem vstřebatelným materiálem koncem ke konci. U mechanické anastomózy volba lineárního stapleru závisela na peroperačním nálezu a rozhodnutí chirurga. Průměr kloboučku cirkulárního stapleru odpovídal šíři lumen střeva. Volba techniky anastomózy byla ponechána na rozhodnutí operujícího chirurga.

Protektivní ileostomie u resekcí rekta byla obecně zakládána u pacientů s anastomózou v dolní třetině rekta, po předchozí neoadjuvantní radio/radiochemoterapii a v případě nejistoty ohledně bezpečnosti anastomózy. Její založení nebylo paušální a záviselo na individuálním rozhodnutí operujícího chirurga.

Drenáž dutiny břišní byla standardní součástí po extraperitoneálních výkonech a rovněž závisela na rozhodnutí chirurga. U anastomóz na rektu byl pravidlem transanální easy flow drén. Operační postup se principiálně nelišil mezi otevřeným a laparoskopickým přístupem.

4.4 Peroperační fluorescenční angiografie

Pro peroperační hodnocení prokrvení byla použita indocyaninová zeleň (ICG-Pulsion® 5mg/ml, Pulsion Medical Systems, Münich, Germany nebo Verdye 5mg/ml,

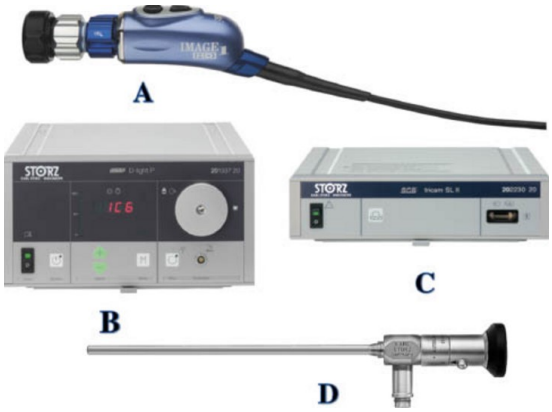
Diagnostic Green GmbH, Aschheim-Dornach, Germany) ve formě prášku pro injekční roztok s obsahem lékovky 25 mg indocyaninové zeleně (Obr. 15).

Obr. 15 Používané fluorescenční barvivo (ICG-Pulsion® 5mg/ml, Verdye 5mg/ml)

Prášek byl bezprostředně před aplikací rozpuštěn v 5-10 ml vody pro injekce. Podaná dávka byla v rozmezí 0,1-0,4 mg/kg a byla aplikována anesteziologem intravenózně do centrální nebo periferní žilní linky na pokyn operujícího chirurga. Podle kvality zobrazení cévního řečiště byla podaná dávka v průběhu studie upravována. V případě potřeby byla aplikace indocyaninové zeleně po časovém odstupu v průběhu operace opakována.

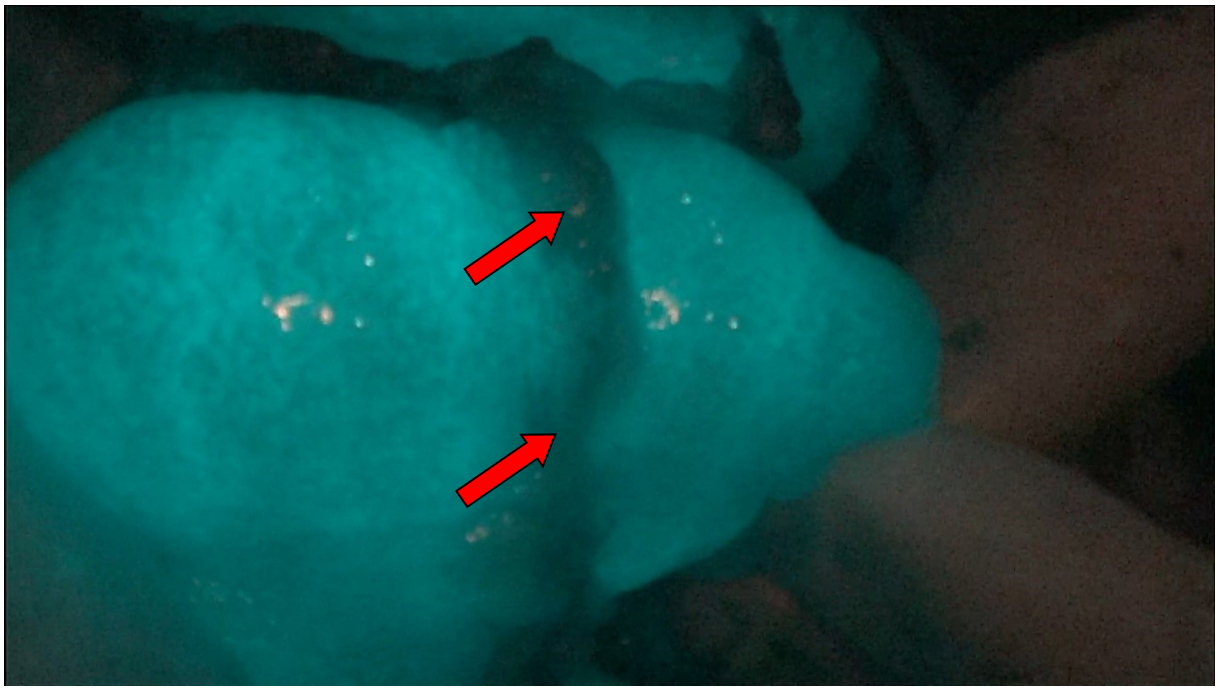
Pro zobrazení fluorescence intravenózně podané indocyaninové zeleně jsme v naprosté většině případů zařazených do studie použili laparoskopický SPIES system (KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) s full high definition kamerovým systémem (Obr. 16A,C) spojeným s 10 mm laparoskopem se šikmou optikou (Obr. 16D) a vybaveným specifickým filtrem pro detekci NIR spektra (IMAGE 1 SPIES™, KARL STORZ). Světlo ve viditelném spektru a ve spektru blízkého infračerveného záření poskytoval xenonový světelný zdroj (D-LIGHT P SCB, KARL STORZ) (Obr. 16B).

Obr. 16 Přístrojové vybavení – laparoskopický SPIES systém (KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) pro zobrazení ICG v NIR spektru
A,C – kamerový systém
B – světelný zdroj
D – laparoskop



Režim zobrazení byl ovládán operujícím chirurgem na kameře. Obraz ICG fluorescence byl hodnocen při zhasnutém osvětlení v režimu Spectra A (Obr. 17).

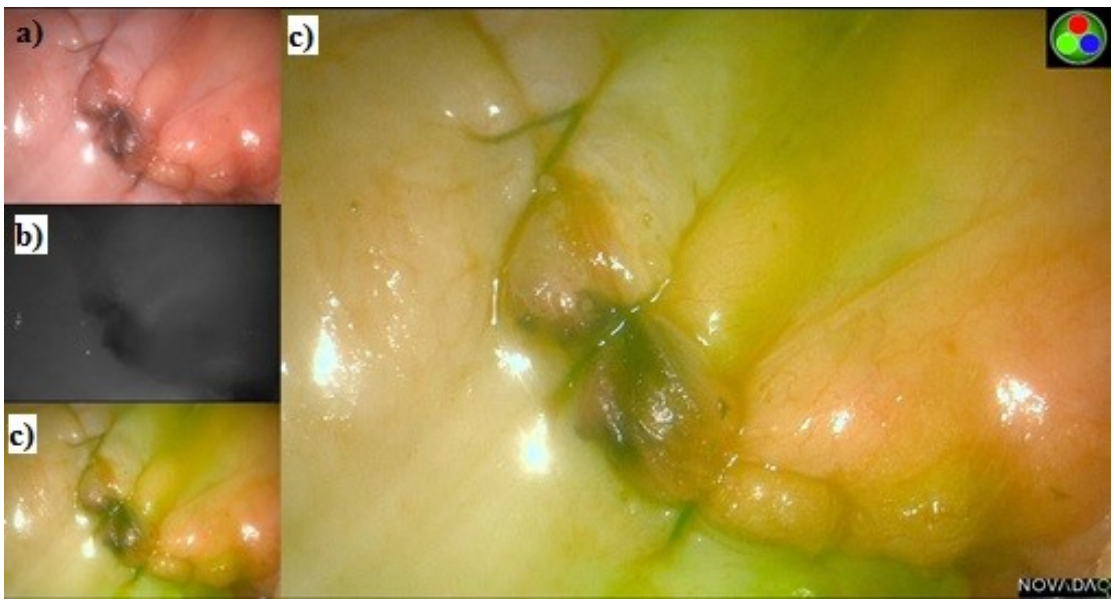
Obr. 17 Peroperační pohled na monitor laparoskopického SPIES systému (KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) pro zobrazení ICG v NIR spektru (světle zobrazené prokrvené kolon, červené šipky – anastomóza)



Ve dvou případech byl použit systém Pinpoint™ (Novadaq, Mississauga, Ontario, Canada), který je zařízením primárně vyvinutým speciálně pro zobrazení fluorescence indocyaninové zeleně (Obr. 18) nabízející rozšíření možností zobrazení (Obr. 19).

Obr. 18 Přístrojové vybavení – systém Pinpoint™ (Novadaq, Mississauga, Ontario, Canada) pro zobrazení ICG v NIR spektru

Obr. 19 Peroperační pohled na monitor systému Pinpoint™ (Novadaq, Mississauga, Ontario, Canada) pro zobrazení ICG v NIR spektru
a – standardní pohled, b – černobílý režim
c – superimposition (zobrazení perfuze zeleně ve standardním obraze)



Peroperační zobrazení prokrvení v průběhu operace bylo zaměřeno na dva klíčové momenty. Prvním bylo hodnocení vitality orální a aborální resekční linie. Volba vhodné resekční linie byla prováděna po skeletizaci závěsu střevního eventuálně mezorekta před transsekcí střeva/rekta. V případě použití cirkulárního stapleru u double stapling anastomózy na rektu byla v některých případech využita také možnost zobrazení perfuze orálního segmentu střeva se zavedeným kloboučkem cirkulárního stapleru (Obr. 20).

Obr. 20 Zobrazení perfuze orálního segmentu kolon (světle modré jsou prokrvené tkáně) na kloboučku cirkulárního stapleru (červená šipka)

Druhým momentem bylo zobrazení prokrvení v místě nově vytvořené střevní anastomózy intraabdominálním pohledem eventuálně transanálně. Standardem byl intraabdominální pohled dle možností doplněný endoskopickým. Získané nálezy byly natáčeny a ukládány na záznamové zařízení (USB Flash Disk – Universal Serial Bus).

Kvalita prokrvení zobrazená fluorescenční angiografií indocyaninovou zelení v blízkém infračerveném spektru byla peroperačně vyhodnocena operujícím chirurgem (viz kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.1 – Protokol studie). Následovalo individuální rozhodnutí o dalším postupu včetně eventuální modifikace výkonu na základě výsledku vyšetření perfuze.

Anastomózy na rektu byly testovány standardním air leak testem.

4.5 Pooperační péče

V pooperačním průběhu byli všichni operovaní pacienti umisťováni na lůžka jednotky intenzivní péče se snahou o akcelerovaný pooperační průběh podle principů protokolu ERAS (345). Pooperační vyšetření anastomózy před dimisí (CT, irigografie, endoskopie) nebylo paušální součástí protokolu pooperační péče a jeho indikace byla podle standardní klinické praxe omezena pouze při podezření na anastomotický leak.

4.6 Sledované parametry

Studie byla zaměřena především na získání údajů týkající se peroperační fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení v NIR spektru, popisu operačního výkonu a charakteristik pooperačního průběhu.

Všech 40 monitorovaných parametrů bylo sledováno prospektivně (viz kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.1 – Protokol studie).

4.6.1 Charakteristiky operovaných pacientů

Charakteristiky operovaných pacientů zahrnovaly základní demografická a klinická data – pohlaví pacienta, věk, body mass index (BMI), stav nutrice, přidružené choroby, dlouhodobou medikaci imunosupresivy nebo kortikoidy, kouření, předoperační klasifikaci pacientů podle Americké společnosti anesteziologů (kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.2 – American Society of Anaesthesiologists (ASA) Classification) a Charlson Comorbidity Index (346) (kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.3 – Charlson Comorbidity Index).

Údaje byly získávány prospektivně podle dostupné zdravotnické dokumentace.

4.6.2 Indikace

Diagnózy, které byly indikací k operačnímu výkonu, byly klasifikovány podle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (347). V případě maligního onemocnění byla diagnóza doplněna podle TNM klasifikace, 7. vydání (348). V případě diagnózy karcinomu rekta byly uvedeny informace o indikaci (ano, ne) a průběhu neoadjuvantní radio/radiochemoterapie (dokončená, nedokončená, krátkodobá, dlouhodobá) před operačním výkonem. Do analýzy byli tito pacienti zařazování s TNM klasifikací po proběhlé neoadjuvantní léčbě (yTNM).

Údaje byly získány prospektivně z dostupné zdravotnické dokumentace případně doplněny do protokolu (viz kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.1 – Protokol studie) včetně výsledku definitivního histologického nálezu Ústavu patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol.

4.6.3 Operační výkon

V souvislosti s operačním výkonem byly prospektivně sledovány (viz kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.1 – Protokol studie): datum operace, typ resekčního výkonu, operační technika (otevřeně, laparoskopicky, konvertovaná laparoskopická operace), typ a technika anastomózy, krevní ztráta, délka operace, založení protektivní stomie, peroperační komplikace. V případě maligních nádorů byla doplněna radikalita výkonu (RX – přítomnost reziduálního tumoru nelze hodnotit, R0 – bez nádorového rezidua, R1 – mikroskopické nádorové reziduum, R2 – makroskopické nádorové reziduum) dle TNM klasifikace, 7. vydání (348).

Za konverzi laparoskopického výkonu byla považována situace, kdy bylo nutno neplánovaně v průběhu laparoskopické operace zrušit kapnoperitoneum a ve výkonu pokračovat z laparotomie nebo dokončení jakékoliv části laparoskopické operace otevřeně kromě odstranění preparátu nebo vyvedení stomie. Rozlišovali jsme časnou (preemptivní) konverzi a konverzi vynucenou peroperačními komplikacemi.

Údaje byly získány z operačních protokolů a anesteziologických záznamů. Radikalita byla doplněna podle výsledku definitivního histologického nálezu Ústavu patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol.

4.6.4 Zobrazení perfuze

Do protokolu (viz kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.1 – Protokol studie) jsme uváděli konkrétní preparát indocyaninové zeleně (ICG-Pulsion® 5mg/ml, Verdye 5mg/ml), použitou koncentraci a celkovou podanou dávku. Úspěšnost a kvalitu zobrazení jsme hodnotili podle škály: výborné, hraniční, nedostatečné a nezobrazeno. Medium pro ředění, koncentrace a dávka byly v průběhu studie upravovány podle dosažené kvality zobrazení. Dalšími sledovanými parametry uvedenými v protokolu byly doba nutná k dosažení hodnotitelného zobrazení perfuze (vteřiny), celková délka vyšetření fluorescenční angiografií (minuty), cíl a způsob zobrazení (proximální resekční linie, distální resekční linie, střevní anastomóza, intraabdominální pohled, transanální zobrazení) a opakované podání ICG. Zásadní pozornost byla věnována nežádoucím účinkům spojeným s podáním indocyaninové zeleně a modifikacím chirurgického výkonu, o kterých rozhodl operující chirurg na základě provedené fluorescenční angiografie.

Údaje byly získány z operačních protokolů, anesteziologických záznamů a protokolu vyšetření ICG, který byl součástí Protokolu studie (viz kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.1 – Protokol studie).

4.6.5 Pooperační průběh

Po operaci byly zaznamenány všechny komplikace v průběhu 30 pooperačních dnů a zařazeny podle klasifikace Clavien-Dindo (40) (kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.4 – Clavien – Dindo klasifikace).

Hlavní pozornost byla v souvislosti se zaměřením studie soustředěna na poruchu hojení střevní anastomózy – na anastomotický leak. Pro účely studie byl anastomotický leak definován splněním alespoň jednoho z následných kritérií:

- anastomotický defekt potvrzený klinickým vyšetřením
- anastomotický defekt potvrzený na operačním sále při revizi
- anastomotický defekt viditelný endoskopicky
- anastomotický defekt potvrzený radiologicky (defekt, extravazace kontrastní látky, kolekce tekutiny)

Prokázaný leak byl zařazen podle klasifikace International Study Group of Rectal Cancer (22):

- leak nevyžadující žádnou aktivní chirurgickou nebo radiologickou intervenci
- anastomotický leak vyžadující aktivní intervenci ale bez nutnosti relaparotomie
- anastomotický leak vyžadující relaparotomii

Údaje byly získávány prospektivně z dostupné zdravotnické dokumentace (chorobopis, ambulantní zdravotnická dokumentace).

4.7 Analýza dat

Pro interpretaci dat a statistické zpracování výsledků souboru byly použity metody popisné statistiky (průměr, směrodatná odchylka, medián, rozmezí a relativní četnosti). Výsledky byly porovnány s údaji v současném písemnictví.

5. Soubor

Za období od 1. ledna 2016 do 31. ledna 2017 bylo do studie podle protokolu (viz kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.1 – Protokol studie) postupně zařazeno 53 pacientů. Všichni tito pacienti po podpisu informovaného souhlasu podstoupili na Chirurgické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol v Praze elektivní resekci tlustého střeva nebo konečníku s primární anastomózou a peroperačním vyšetřením perfuze fluorescenční angiografií indocyaninovou zelení ve spektru blízkého infračerveného záření.

Prospektivně sledované údaje podle protokolu studie (viz kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.1 – Protokol studie) byly získány u všech pacientů a žádný primárně zařazený pacient nemusel být z důvodů nekompletnosti dat ze studie vyřazen.

5.1 Data pacientů

Základní charakteristiky souboru operovaných pacientů jsou uvedeny v tab. 1. Data jsou uvedena jako absolutní počet, relativní četnost (%), průměr a směrodatná odchylka (SD), medián a rozmezí.

V souboru převažovali muži, minimálně s nadváhou dle BMI, nemocní s vyššími operačními riziky dle ASA klasifikace a vyšším rizikem pooperačních komplikací dle Charlsonova indexu komorbidit (kapitola 10, Přílohy, oddíl 10.3 – Charlson Comorbidity Index).

Tab. 1 Charakteristika souboru

	N = 53
muži/ženy (%)	33 (62 %) / 20 (38 %)
věk (průměr ± SD; medián, rozmezí)	65 let ± 12,1; 66, 37-86 let
BMI (průměr ± SD; medián, rozmezí)	28 ± 4,7; 27, 19-40
ASA I/II/III (%)	13 (24 %) / 12 (23 %) / 28 (53 %)
Charlson Comorbidity Index (průměr ± SD; medián, rozmezí)	3 ± 1,9; 2: 0-7

Z pohledu sledovaných potenciálně rizikových faktorů hojení střevní anastomózy nikdo z pacientů neužíval dlouhodobě imunosupresiva. Dva pacienti (4 %) byli dlouhodobě léčeni kortikoidy. V souboru převažovali nekuřáci (74 %), čtyři operovaní byli exkuřáky (8 %) a deset pacientů bylo kuřáky (19 %). Nikdo z pacientů nebyl před operací anemický, malnutriční nebo s laboratorními známkami ledvinného či jaterního selhávání.

Lokalizaci onemocnění indikovaného k primární resekci (pravé kolon, levé kolon, rektum), poměr pacientů s benigním, respektive maligním onemocněním, zastoupení jednotlivých stádií onemocnění podle TNM klasifikace (7. vydání) u maligních nádorů a podíl pacientů s karcinomem rekta, kteří podstoupili neoadjuvantní léčbu ukazuje tab. 2. Data jsou uvedena jako absolutní počty a relativní četnosti (%).

Tab. 2 Charakteristiky onemocnění

	N = 53
pravé kolon/levé kolon/rektum (%)	15 (28 %) / 9 (17 %) / 29 (55 %)
maligní/benigní (%)	44 (83 %) / 9 (17 %)
Stádium I/II/III/IV (%)	17 (32 %) / 10 (23 %)/ 14 (32 %) / 3 (7 %)
Neoadjuvantní léčba (%)	50 %

V našem souboru jednoznačně převažovali pacienti operovaní pro maligní onemocnění (83 %). Anastomózy byly častěji lokalizovány v oblasti rekta (55 %). Předoperační neoadjuvantní radiochemoterapii podstoupilo 50 % pacientů s karcinomem rekta s významnou klinickou odpovědí v podobě downstagingu až u 66 % pacientů. Ve všech případech se jednalo o dlouhodobou neoadjuvantní radiochemoterapii, která nemusela být nikdy předčasně ukončena.

5.2 Operační data a peroperační komplikace

Údaje související s operačním výkonem jsou uvedeny v tab. 3. Vyjádřeny jsou jako absolutní počet, relativní četnost (%), průměr a směrodatná odchylka (SD), medián a rozmezí.

Tab. 3 Operační data

	N = 53
laparoskopicky/otevřeně (%)	7 (13 %) / 46 (87 %)
anastomóza ručně šitá/mechanická (%)	26 (49 %) / 27 (51 %)
délka operace (min) (průměr ± SD; medián, rozmezí)	100 ± 37; 100, 45-200 min
krevní ztráta (ml) (průměr ± SD; medián, rozmezí)	63 ± 98; 20, 0-400 ml
protektivní stomie (%)	11 %

V souboru převažovaly výkony provedené otevřenou technikou (87 %), v podskupině laparoskopicky operovaných pacientů byla jedna konverze vynucená peroperačním poraněním tlustého střeva.

Mechanické anastomózy šité pomocí staplerů se vyskytovaly pouze na rektu. Jejich četnost převyšující 50 % odráží vysoké zastoupení pacientů s nádorem aborálních dvou třetin konečníku. Všechny anastomózy v oblasti kolorekta byly provedeny koncem ke konci.

Založení protektivní stomie záviselo na rozhodnutí operujícího chirurga a relativní četnost tohoto opatření (11 %) vychází z poměru skutečného počtu stomií a teoretického předpokladu k založení protektivní stomie.

V průběhu operace byly zaznamenány čtyři komplikace – arteficiální poranění rekta, peroperační poranění příčného tračníku, léze levého ureteru a poranění sleziny.

Pouze dvěma pacientům (4 %) byla pooperačně podána krev.

Z hlediska onkologické radikality všechny výkony byly R0 resekcí.

6. Výsledky

6.1 Peroperační fluorescenční angiografie

U prvních 30 pacientů (57 %) bylo použito fluorescenční barvivo ICG-Pulsion® 5mg/ml Pulsion Medical Systems Münich, Germany). U následujících 23 (43 %) jsme používali fluorescenční barvivo Verdye 5mg/ml (Diagnostic Green GmbH, Aschheim-Dornach, Germany). Příčina změny byla na straně našeho dodavatele a neovlivnila nijak průběh studie.

Základní parametry peroperační fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení v blízkém infračerveném spektru ukazuje tab. 4.

Tab. 4 Zobrazení indocyaninové zeleně v NIR spektru

	N = 53
rozmezí doby dosažení zobrazení (sec)	20-55 sekund
délka vyšetření (min) (průměr ± SD; medián, rozmezí)	5 ± 1,2; 5, 4-10 minut
kvalita zobrazení (%) výborné/hraniční/nedostatečné/nezobrazeno	45 (85 %) / 7 (13 %) / 0 (0 %) / 1 (2 %)
nežádoucí účinky ICG (%)	0

Zobrazení bylo dosaženo průměrně po 35 sekundách (rozmezí 20-55 sekund) od podání indocyaninové zeleně anesteziologem do centrální či periferní žilní linky. Peroperační vyšetření perfuze prodloužilo operační výkon průměrně o 5 minut s postupným zkracováním času po zvládnutí algoritmu vyšetření.

Kvalita zobrazení byla hodnocena subjektivně úzkou skupinou chirurgů, věnujících se této problematice a účastnících se na studii. V jednom z prvních případů se nám pro technické obtíže s novým vybavením nepodařilo zobrazení perfuze vůbec získat. Ve 13 % byla kvalita zobrazení hodnocena jako hraniční, ve všech ostatních (85 %) bylo zobrazení výborné. Plná dávka ICG (25 mg) rozpuštěná v 5ml vody pro injekce, doporučována

výrobcem, snižuje kontrast, stírá obraz cévního řečiště a celkově zhoršuje spolehlivost hodnocení tkáňové perfuze (Obr. 21).

Obr. 21 Fluorescenční angiografie v NIR spektru s plnou dávkou 25 mg ICG – světle zobrazena perfuze – „zakalený“ obraz (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany)

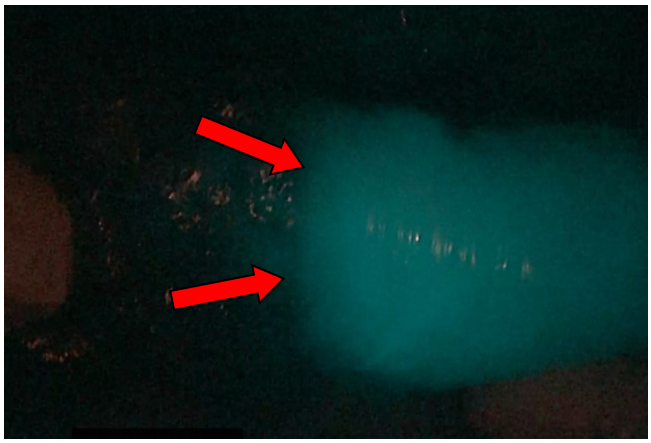
Snížením množství podané ICG na dávku 0,1 mg/kg jsme dosáhli daleko kontrastnějšího zobrazení cévního řečiště umožňující spolehlivější hodnocení perfuze (Obr. 22).

Obr. 22 Fluorescenční angiografie v NIR spektru s dávkou 0,1 mg/kg ICG – světle zobrazena perfuze – viditelná cévní kresba (šipky) (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany)

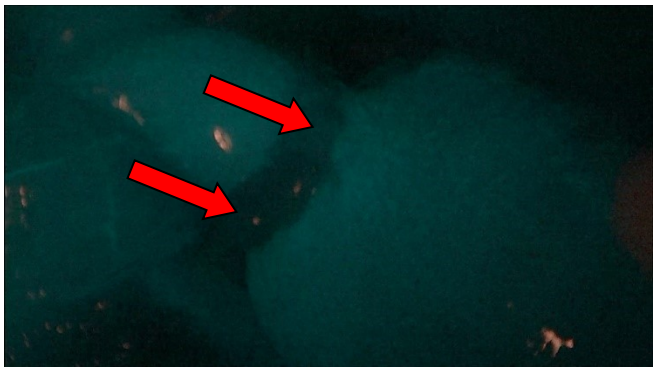
Pouze resekční linii jsme zobrazili u dvou pacientů (4 %). Střevní anastomóza v těchto případech pro své uložení hluboko v pánvi nebyla pro kameru dostupná. Pouze anastomózu jsme cíleně zobrazili u 24 pacientů (46 %). Nejčastějším postupem bylo zobrazení perfuze v oblasti resekčních linií (Obr. 23) doplněné následně zobrazením prokrvení anastomózy (Obr. 24) s původní nebo opakovanou dávkou indocyaninové

zeleně. Tento algoritmus byl úspěšný ve všech 26 případech (50 %) a stal se pro nás základní technikou.

Obr. 23 Fluorescenční angiografie resekční linie na střevu – světle se zobrazuje vitální část, tmavá je oblast střeva bez perfuze, viditelná hranice prokrvení (šipky) (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany)



Obr. 24 Fluorescenční angiografie anastomózy na kolon – světle zobrazena vitální část střeva, linie anastomózy (šipky) (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany)



Jednoznačně převažovalo transabdominální zobrazení (obr. 31,20,21), endoskopický pohled na perfuzi v místě anastomózy se podařil pouze ve dvou ze čtyř pokusů (obr. 11).

U 19 pacientů (36 %) byla indocyaninová zeleň podána opakovaně. V průběhu studie jsme nikdy nezaznamenali žádné nežádoucí účinky spojené s podáním ICG.

Vzhledem ke skutečnosti, že oba preparáty indocyaninové zeleně (ICG-Pulsion® 5mg/ml, Verdye 5mg/ml ICG) nejsou v České republice registrovány Státním ústavem pro kontrolu léčiv, bylo jejich použití podle pokynu UST-11 verze 4 Formulář oznámení

o použití neregistrovaného léčivého přípravku hlášeno (http://www.sukl.cz/modules/unregistered/?rewrite=modules/unregistered).

6.2 Efektivita vyšetření

U pěti pacientů (10 %) operující chirurg na základě peroperačního vyšetření perfuze fluorescenční angiografií hodnotil prokrvení z pohledu vitality tkání jako nedostatečné. Praktickým důsledkem byla dodatečná opatření nebo změna původně stanoveného operačního postupu.

Nedostatečná perfuze indocyaninové zeleně v oblasti primárně zvolené resekční linie ve dvou případech vedla k posunutí resekční linie do úrovně s dostatečným prokrvením. V obou uvedených případech se jednalo o proximální resekční linii, která makroskopicky nejevila známky nedostatečné perfuze. V našem souboru pacientů jsme se nesetkali se situací nedostatečného prokrvení v oblasti aborální resekční linie

Podezření na nedostatečnou perfuzi a ohrožení vitality u dvou anastomóz bylo v jednom případě řešeno vytvořením nové anastomózy a v druhém případě dodatečným přešitím drobného okrsku „problematické“ perfuze vitálními tkáněmi z nejbližšího okolí (Obr. 25).

Obr. 25 Fluorescenční angiografie kolorektální anastomózy – světle zobrazena vitální část střeva, linie anastomózy (šipky), oblast nedostatečného prokrvení ohraničená červenou elipsou (laparoskopický SPIES systém, KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany)

V jednom případě dokonalá peroperační fluorescenční angiografie přispěla k rozhodnutí upustit od plánované protektivní ileostomie při nízké kolorektální anastomóze. Toto rozhodování však bylo jistě poznamenáno značnou mírou subjektivity.

V pooperačním průběhu jsme v našem souboru pacientů s verifikovanou vitalitou anastomózy nezaznamenali žádný časný klinický anastomotický leak. Ani na následných ambulantních kontrolách po propuštění zatím nebyly zachyceny žádné známky možné poruchy hojení střevní anastomózy.

7. Diskuse

Přes desítky let intenzivní práce a pokroku nedošlo v incidenci anastomotického leaku v kolorektální chirurgii k zásadnímu poklesu (24). V metaanalýze a systematickém přehledu 98 prospektivních studií chirurgie rekta autoři Paun a kol. uvádí, že není významného rozdílu v četnosti leaku udávané v publikacích před a po roce 2003 (11).

Hojení střevní anastomózy probíhá jako komplikovaný systém vzájemně provázaných fyziologických, biochemických a morfologických procesů podílejících se v různé míře a v různých okamžicích na finálním výsledku, kterým je zhojení anastomózy. Etiologie anastomotického leaku je multifaktoriální s řadou více či méně jasných rizikových faktorů (6,15,85,349) a jeho patogeneze proto není zatím úplně pochopena (24,52).

Mechanická integrita a tkáňová viabilita jsou dva základní předpoklady pro zhojení střevní anastomózy. Zatímco peroperační mechanická kontrola integrity anastomózy je v chirurgické praxi rutinně využívána, hodnocení druhého klíčového předpokladu – tkáňové viability dlouhodobě snahám o objektivní posouzení „unikalo“. Už v roce 1990 Novell a Lewis publikovali, že redukce v přítoku krve nebo vymizení pulzujícího krvácení z marginálních arterií transsekovaných na úrovni proximálního střevního segmentu byly spojeny s vyšší incidencí leaku (350). V praxi přitom neexistuje strategie předoperačního „zlepšení“ cévního zásobení (ischemic preconditioning). Můžeme proto „pouze“ vybírat vhodné místo pro konstrukci anastomózy a posuzovat dostatečnost prokrvení.

V kolorektální chirurgii se aktuálně začínají prosazovat perspektivní metody pro hodnocení perfuze a vitality tkání využívající fluorescence indocyaninové zeleně ve spektru blízkého infračerveného světla nebo laseru (42,233,236-238). Historicky vychází z pokusů o zobrazení fluorescence pomocí rukou držené lampy s Woodovým světlem a navazují na zkušenosti se zobrazováním perfuze v oftalmologii, cévní, transplantační, plastické chirurgii a kardiochirurgii. V kolorektální chirurgii byly tyto postupy zkoušeny nejprve na zvířecích modelech (351,352) a následně klinicky ověřovány na malých souborech pacientů (286). Přes slibné výsledky však zatím není pozice metody fluorescenční angiografie ICG v NIR spektru pro redukci anastomotických komplikací jasně stanovena a zůstává otevřená celá řada otázek, jejichž řešení je předmětem intenzivního výzkumu i naší práce.

Studie byla s ohledem na stanovené cíle a limitované množství dostupných spolehlivých dat uspořádána jako pilotní, unicentrická a prospektivní. V písemnictví je většina prací na toto téma prospektivními sériemi případů. Pouze minimum publikací jsou studie případů a kontrol (20,286). Do konce září roku 2016 bylo na téma fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení v kolorektální chirurgii publikováno pouze 16 studií, zahrnujících zhruba tisíc pacientů. Počtem je největším souborem retrospektivní studie případů a kontrol autorů Kudszus a kol. zahrnující 201 resekčních výkonů v každém rameni studie (18). Náš soubor 53 pacientů zařazených v průběhu jednoho roku se řadí počtem mezi větší studie. Uváděné práce jsou velmi heterogenní směsí otevřených, laparoskopických a robotických výkonů s rozdílnou metodikou na různorodých souborech pacientů (20,286). To prakticky vylučuje možnost validní metaanalýzy výsledků a formulace jednotných a robustních doporučení opírajících se o jasné důkazy. Náš soubor nebyl metodicky nijak zásadně limitován z pohledu výběru pacientů a nezávislých rizikových faktorů anastomotického leaku. Převažovaly otevřené výkony pro maligní onemocnění nejčastěji v oblasti rekta s mechanickou anastomózou u starších mužů s vyšší ASA klasifikací, tedy spíše „rizikovější“ anastomózy. V písemnictví s ohledem na malé počty prací (286) prakticky nelze nalézt obdobný a srovnatelný soubor (286) což je nutno také mít na zřeteli při snaze o zevšeobecnění hodnocení dosažených výsledků.

Peroperačního zobrazení perfuze tkání pomocí indocyaninové zeleně ve spektru blízkého infračerveného záření jsme úspěšně dosáhli v naprosté většině případů (98 %). Pouze u jediného operovaného z počátků studie se nám z technických důvodů (problém se zapojením laparoskopické věže) vůbec nepodařilo získat hodnotitelný obraz fluorescenční angiografie. Vysokou úspěšnost dosažení peroperačního zobrazení perfuze tkání v rozmezí 97 % - 100 % potvrzují v písemnictví ve shodě prakticky všichni autoři (210,211,240,274,275,286,344).

Zásadním výsledkem peroperační fluorescenční angiografie je kvalita získaného obrazu. Tato charakteristika závisí na řadě faktorů, z nichž primární je výše podané dávky indocyaninové zeleně. V písemnictví se dávka při jednorázovém podání pohybuje v širokém intervalu od 3,75 mg do 25 mg nebo 0,1-0,5 mg/kg (294,320). Počátečně vyšší dávkování ICG, podle doporučení výrobce, vedlo k efektu časného „zakalení“ obrazu způsobené ztrátou poměru mezi intenzitou fluorescence a koncentrací ICG. Kvalita zobrazení po podání 25 mg barviva byla většinou hodnocena jako hraniční (13 %). Tyto zkušenosti nás podobně jako i jiné autory (248) brzy vedly k redukování podávané dávky.

Nejlepšího kontrastu jsme dosáhli snížením dávky indocyaninové zeleně na 0,1 mg/kg. Při tomto dávkování bylo zobrazení hodnoceno vždy jako výborné. Kvalita zobrazení však závisí i na dalších proměnných, zejména BMI pacienta, kvalitě vybavení, osvětlení sálu nebo aktuální vzdálenosti kamery od snímané oblasti (353). Větší variabilita kvality zobrazení je u otevřené chirurgie, lepší výsledky jsou obecně získávány při laparoskopických nebo robotických operacích z důvodů „stabilnějšího“ optického prostředí.

Obraz získaný po podání ICG byl hodnocen subjektivně zařazením do jedné ze tří skupin, charakterizujících zobrazení jako výborné – hraniční – nedostatečné. V literatuře neexistuje jednotná metodika hodnocení kvality zobrazení získané fluorescenční angiografií indocyaninovou zelení. Část autorů parametr kvality zobrazení neuvádí vůbec, jiní si vytvořili vlastní stupnici, jako například Fluorescence Score v rozmezí 1-5 autorů Sherwinter a kol. (210). Objektivnějším, ale výjimečně používaným hodnocením, je perfuzní index a křivky intenzity vytvářené speciálním softwarem IC-Calc (18). Některé jiné specializace, například plastická chirurgie, se snaží zavádět kvantifikaci intenzity fluorescence v absolutních číslech nebo v číslech relativních porovnáním s referenční oblastí (354). Není rozhodnuto, zda jsou objektivnější relativní či absolutní čísla. Relativní čísla možná lépe odráží další proměnné jako koncentraci hemoglobinu, kyslíkovou saturaci, zdravotní stav pacienta (kouření, diabetes), diluci či koncentraci ICG, teplotu, krevní tlak, vaskulární rezistenci, intenzitu světla na sále a variabilitu mezi přístroji (354). Jiní upřednostňují absolutní hodnoty (294,298). Hraniční nebo „kritické“ hodnoty nedostatečné perfuze tkání jsou stanoveny spíše orientačně a prakticky se téměř nepoužívají (294).

V naší pilotní studii jsme v počátcích zobrazovali z ekonomických důvodů po jednorázovém podání celé dávky indocyaninové zeleně pouze perfuzi resekčních linií nebo pouze prokrvení střevní anastomózy. Snížení množství podávané dávky indocyaninové zeleně nám umožnilo z jednoho balení dávku opakovat a získat kvalitní zobrazení prokrvení oblasti resekčních linií i střevní anastomózy bez zvýšení ekonomických nákladů na provedení peroperační fluorescenční angiografie. Tento algoritmus nebyl proveditelný pouze v případě nízkých anastomóz na extraperitoneálním rektu, kdy hluboko v pánvi uložená anastomóza nebyla přístupna transabdominálnímu zobrazení. Řešením je transanální pohled. Jeho kvalita však byla limitovaná zejména z důvodů našich obav o osud „čerstvé“ anastomózy při transanální manipulaci kamerou. Kvalitního zobrazení jsme dosáhli pouze ve dvou ze čtyř případů, kdy jsme se o toto

zobrazení pokusili. V literatuře je autory uváděna v některých studiích daleko vyšší úspěšnost transanálního zobrazení. Při použití Pinpoint^{TM} systému firmy Novadaq vybaveného speciálním plastovým rektoskopem pro transanální zobrazení byli autoři Sherwinter a kol. úspěšní dokonce ve 100 % (210).

Zobrazení, které umožňovalo hodnocení perfuze, se obvykle objevilo v časovém intervalu 20-55 sekund od podání ICG anesteziologem. Samotná peroperační fluorescenční angiografie pak znamenala prodloužení trvání operačního výkonu v průměru o 5 minut. Časová náročnost vyšetření se zkracovala s přibývajícími zkušenostmi. Uvedené časy odpovídají údajům publikovaným v literatuře (286) a potvrzují skutečnost, že provedení peroperační fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení v NIR spektru jen zcela minimálně prodlužuje operační časy.

Peroperační podání indocyaninové zeleně včetně opakovaného podání bylo naprosto bezpečné a ve shodě s písemnictvím jsme v této souvislosti nezaznamenali žádné vedlejší nebo nežádoucí účinky ICG (248,275,276,287,296).

Efektivita metodiky se primárně odráží v četnosti modifikací nebo změn původního operačního postupu na základě provedené fluorescenční angiografie. V naší studii došlo ke změně původně plánovaného postupu po provedení fluorescenční angiografie u pěti pacientů (10 %). Podobně jako v obdobných studiích se jednalo o korekce resekční linie (dvakrát) nebo anastomózy (dvakrát) a o upuštění od plánované protektivní ileostomie (jednou). V dostupné odborné literatuře je tento parametr – změna chirurgického postupu podle výsledků peroperačního zobrazení prokrvení, souhrnně uváděn v rozmezí od 0 % do 50 % (286). Nejčastěji uváděnou modifikací je korekce resekční linie s relativní četností výskytu v rozmezí 5-40 % (286). Úprava anastomózy, respektive její re-resekce na základě vyšetření perfuze jsou publikovány vzácněji (211). Relativně častěji je uváděno upuštění od provedení plánované protektivní ileostomie podpořené vyšetřením perfuze kolorektální anastomózy. Názory na tuto problematiku však nejsou jednotné. Část autorů nepovažuje fluorescenční angiografii za dostatečně spolehlivou pro upuštění od konstrukce protektivní ileostomie (273). Jiní naopak od tohoto pro pacienta „nepopulárního“ kroku na základě výsledku vyšetření ICG v NIR spektru upustili až u poloviny anastomóz (240).

Rozhodujícím kritériem efektivity metody je bezesporu incidence anastomotického leaku v souboru těch pacientů, u kterých rozhodování o dalším operačním postupu ovlivnil výsledek peroperační fluorescenční angiografie. V odborné literatuře je v této souvislosti anastomotický leak uváděn buď ve formě relativní četnosti výskytu leaku a

srovnáván s literárními údaji nebo se uvádí jako procentuální změna incidence leaku u pacientů s provedenou peroperační fluorescenční angiografii vůči kontrolám bez angiografie. Relativní četnost anastomotického leaku se v publikovaných souborech využívajících ICG v NIR spektru pohybuje v rozmezí 0-10 % (286) a je nižší než u srovnatelných souborů v písemnictví bez provedeného peroperačního hodnocení perfuze (18,19,210-212,248). Tento rozdíl je zdá se ještě výraznější pro nízké kolorektální a koloanální anastomózy (355). Srovnávací studie případů a kontrol uvádějí pokles incidence leaku o 4-12 % (286). V našem souboru jsme u žádného pacienta klinický anastomotický leak nezaznamenali. Tento výsledek považujeme za slibný zejména z pohledu vysokého zastoupení neselektovaných pacientů, mužů s karcinomem rekta po neoadjuvantní radiochemoterapii s mechanickou nízkou kolorektální anastomózou. Nutno však doplnit, že paušální pooperační vyšetření anastomózy před dimisí (CT, irigografie, endoskopie) nebylo součástí protokolu pooperační péče. Obdobný výsledek, tedy bez průkazu leaku, i když na menších souborech pacientů publikovali například Sherwinter a kol. (210) nebo Ris a kol. (240). Pokud bychom spekulovali s výskytem leaku u těch našich pacientů, kde jsme po provedení fluorescenční angiografie korigovali resekční linie nebo anastomózy, pak by teoreticky mohla incidence anastomotického leaku dosáhnout bez provedené fluorescenční angiografie 16 %, což odpovídá současné obvyklé incidenci anastomotického leaku v kolorektální chirurgii (1-16).

Nedostatkem studované techniky jsou v současnosti hlavně limitované počty kvalitních studií s dostatečně velkými soubory pacientů a úplná absence randomizovaných studií. Velikost souboru a použitá metodika jsou hlavními omezeními i naší pilotní studie. Předpokladem pro rutinní použití musí být robustní spolehlivé výsledky získané z velkých, multicentrických studií. Předpokládáme-li incidenci anastomotického leaku kolem 7 %, pak pro průkaz jeho statisticky signifikantního snížení potřebujeme v každém rameni studie více než 600 pacientů. Dalším omezením spolehlivosti prezentovaných výsledků je heterogenita prací a nejednotná metodika včetně samotného provedení fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení ve spektru blízkého infračerveného záření. Otevírá se tak celá řada zatím nezodpovězených nebo jen částečně zodpovězených otázek. Indikovat peroperační fluorescenční angiografii u všech resekčních výkonů v oblasti kolorekta nebo jen výběrově například v případě tzv. „rizikových“ anastomóz? Zobrazit pouze perfuzi resekčních linií, které lze snadněji korigovat nebo zobrazit až perfuzi anastomózy po jejím vytvoření, kde je korekce technicky obtížnější? Kdy upřednostnit transanální endoskopické hodnocení vitality anastomózy? Jako zcela zásadní

se jeví otázka, kdy lze ještě perfuzi hodnotit za dostatečnou pro spolehlivé hojení. Subjektivní posouzení obrazu perfuze na monitoru přestavuje další významný „slabý bod“ naší studie. Přes veškeré snahy však hodnocení perfuze zatím zůstává subjektivní a kvantitativní analýza fluorescenčního obrazu není v současnosti dostupná. K alteraci prokrvení může dojít i v průběhu následného hojení a fluorescenční angiografie v prezentovaném provedení pokrývá pouze kritický moment konstrukce anastomózy. Otevírají se tak další otázky možnosti následných kontrol zejména rizikových kolorektálních anastomóz a časné indikace operační revize. Kompletní „break-down“ anastomózy není navíc obvykle problém mikrocirkulace. Jednota není ani v opatřeních, která by měla následovat při podezření na nedostatečnou perfuzi zejména nízké kolorektální či koloanální anastomózy. Zmíněn musí být i pohled ekonomický, představován cenou vybavení a náklady na indocyaninovou zeleň. Ekonomické následky leaku jsou však několikanásobně vyšší.

Výzkum potenciálu fluorescenční angiografie dále probíhá. Jsou vylepšovány stávající fluorescenční barviva – indocyaninová zeleň bez příměsi jódu (281), kombinace ICG s protilátkami (278) nebo lipoproteiny (277). Zkoušejí se nové fluorescenční látky – nanočástice Ag_2S QDs v „druhé oblasti“ NIR (1000-1350 nm) vhodnější pro redukovanou absorpci a rozptyl po tkáních (356). Nepatrná autofluorescence tkání v této oblasti spektra umožňuje vylepšenou věrnost obrazu perfuze i hlubších orgánů a tkání. Intenzivně sledovaným směrem vývoje je snaha o již diskutovanou kvantifikaci intenzity fluorescenčního signálu, eliminující v praxi subjektivní posuzování perfuze (351).

Ideálem je pak sofistikovaný systém, schopný na základě analýzy rizik konkrétního pacienta rozhodnout o optimálním chirurgickém postupu včetně lokalizace anastomózy a techniky jejího provedení.

8. Závěr

Fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení ve spektru blízkého infračerveného záření je snadno proveditelné, časově nenáročné a naprosto bezpečné vyšetření schopné peroperačně v reálném čase zobrazit prokrvení tkání. Doporučeným postupem pro kolorektální resekční operace je zobrazení resekčních linií i nové anastomózy použitím dávkování 0,1 mg/kg indocyaninové zeleně. V případě nízké kolorektální nebo koloanální anastomózy je výhodné doplnění transabdominálního pohledu vyšetřením endoskopickým.

Přínos vyvíjené metodiky spočívá v možnosti modifikace operačního postupu na základě vyšetření fluorescenční angiografií s cílem redukce incidence pooperačních poruch hojení střevní anastomózy. Otevírá se i možnost „podpořit“ rozhodování o selektivním provedení protektivní stomie.

Překážkou širšího zavedení techniky je současný nedostatek dostatečně spolehlivých výsledků získaných z velkých a kvalitních studií, absence jednotné metodiky a zatím stále ještě subjektivní hodnocení perfuze.

9. Souhrn

9.1 Strukturovaný souhrn

Význam peroperační fluorescenční angiografie pro hodnocení vitality anastomózy v kolorektální chirurgii.

Úvod: Anastomotický leak představuje v kolorektální chirurgii velmi závažnou komplikaci. Klíčovou roli pro vitalitu anastomózy a nekomplikované hojení hraje prokrvení, obvykle subjektivně hodnocené chirurgem. Fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení ve spektru blízkého infračerveného světla nabízí možnost zobrazení perfuze v reálném čase.

Cíl: Cílem studie bylo zhodnotit proveditelnost a potenciální přínos peroperačního hodnocení perfuze anastomózy v kolorektální chirurgii při použití fluorescenční angiografie.

Metody: V období od 1. ledna 2016 do 31. ledna 2017 bylo do studie zařazeno 53 pacientů s primární anastomózou po elektivní resekci tlustého střeva nebo konečníku. U těchto pacientů byla provedena peroperační fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení s cílem zhodnocení perfuze. Jednalo se o pilotní, unicentrickou, prospektivní, klinickou studii. Sledovaná data zahrnovala charakteristiky pacientů, parametry operačního výkonu včetně výsledků peroperační fluorescenční angiografie a data o pooperačním průběhu.

Výsledky: Peroperačního zobrazení perfuze fluorescenční angiografii bylo úspěšně dosaženo u 52 z 53 (98 %) pacientů. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky indocyaninové zeleně. Perfuze byla zobrazena za 20-55 vteřin, medián délky vyšetření byl 5 minut. Fluorescenční angiografie vedla v 5 případech (10 %) ke změně původního chirurgického plánu. Ve dvou případech byla změněna resekční linie, dvakrát upravována anastomóza a v jednom případě provedené vyšetření přispělo k rozhodnutí neprovést původně plánovanou protektivní stomii. V pooperačním průběhu nedošlo k anastomotickému leaku.

Závěr: Peroperační hodnocení perfuze fluorescenční angiografií indocyaninovou zelení je v kolorektální chirurgii technicky proveditelné s potenciálem změny chirurgické strategie (včetně ustoupení od plánované protektivní stomie) a redukce anastomotického leaku.

Klíčová slova: anastomotický leak; kolorektální chirurgie; fluorescenční angiografie; indocyaninová zeleň

9.2 Structured abstract

The significance of peroperative fluorescence angiography to evaluate the vitality of anastomosis in colorectal surgery.

Background: Anastomotic leak after colorectal surgery is a serious complication. Tissue perfusion plays a key role for healing without anastomotic leak. Surgeons rely on subjective measures to assess anastomotic perfusion. Fluorescence angiography with indocyanine green under near-infrared excitation allows a real-time perfusion assessment.

Aim: The aim of this study was to evaluate the feasibility and the potential benefit of intraoperative assessment of anastomotic perfusion in colorectal surgery using indocyanine green enhanced fluorescence in near-infrared light.

Methods: Between January 1, 2016 and January 31, 2017, 53 patients with primary anastomosis after elective colon or rectum resection were investigated. Near-infrared fluorescence angiography with indocyanine green was performed to assess tissue perfusion. It was unicentric, prospective, clinical, pilot study. The data of general characteristics of patients, data of surgery, data related to peroperative fluorescence angiography and postoperative complications were collected.

Results: Intraoperative fluorescence angiography was successful in 52 patients (98%). There were no side effects related to procedure. The time from indocyanine green application to visible fluorescence ranged from 20 to 55 second, the median added procedure time was 5 minutes. In 5 patients (10%) fluorescence imaging resulted in a change of the surgical plan in 5 (10%) patients. This included relocation of the transection point in two cases, correction of anastomosis in two cases and avoidance of defunctioning stoma in one case. Clinicaly there was no postoperative anastomotic leak.

Conclusions: Perioperative assessment of anastomotic perfusion in colorectal surgery by use of indocyanine green in near-infrared light is technically feasible with potential to alter surgical strategy (including avoidance od defunctioning stoma) and to reduce the anastomotic leak rate.

Key words: anastomotic leak; colorectal surgery; fluorescence angiography; indocyanine green

10. Přílohy

10.1 Protokol studie

Pilotní studie

fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení v blízkém infračerveném spektru pro hodnocení vitality kolorektální anastomózy

1. Iniciály pacienta (jméno, příjmení)

2. Věk

3. Pohlaví (muž/žena)

4. Vstupní kritéria (pacient musí splňovat **všechna** vstupní kritéria pro zařazení do studie)
   - elektivní resekční operační výkon v oblasti tlustého střeva nebo konečníku s primární anastomózou
   - dospělý pacient starší 18 let

5. Vyřazovací kritéria (splnění **jediného** kritéria je důvodem vyřazení ze studie)
   - akutní operační výkon
   - operace recidivy kolorektálního karcinomu
   - transanální operace
   - gravidita nebo kojící pacientka
   - pacienti, u kterých se nepodařilo doplnit kompletní data zahrnuta do protokolu studie
   - alergie na jod

Pilotní studie

fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení v blízkém infračerveném spektru pro hodnocení vitality kolorektální anastomózy

6. Kód pacienta – formát [……]
   - první číslo charakterizuje pořadí pacienta v souboru
   - druhé dvojčíslí je koncovkou měsíce operačního výkonu
   - třetí dvojčíslí je koncovkou data operačního výkonu

7. BMI (kg/m^2)

8. Přidružené choroby

9. Dlouhodobá medikace imunosupresivy nebo kortikoidy (minimálně 1 měsíc)

10. Kouření: nekuřák, exkuřák (minimálně 2 měsíce nekuřák), kuřák

11. ASA klasifikace I. II. III. IV.

12. Charlson Comorbidity Index

13. Indikační diagnóza (10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí)

14. TNM klasifikace (7. vydání) v případě maligního onemocnění

15. Neoadjuvantní radio/radiochemoterapie u karcinomu rekta
    ano/ne krátkodobá/dlouhodobá dokončená/nedokončená)

Pilotní studie

fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení v blízkém infračerveném spektru pro hodnocení vitality kolorektální anastomózy

16. Datum operace

17. Operační výkon – typ resekčního výkonu

18. Operační technika: otevřeně/ laparoskopicky/ konvertovaná laparoskopická operace (preemptivní konverze, vynucená konverze)

19. Typ anastomózy (konec ke konci/konec ke straně/strana ke straně/strana ke konci)

20. Technika anastomózy (ručně šitá/mechanická)

21. Odhadnutá peroperační krevní ztráta (ml)

22. Trvání operace (min)

23. Protektivní stomie (ano/ ne)

24. Peroperační komplikace

25. Radikalita výkonu RX, R0, R1, R2 (v případě maligního nádoru)

Pilotní studie – protokol vyšetření ICG

fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení v blízkém infračerveném spektru pro hodnocení vitality kolorektální anastomózy

26. Preparát indocyaninové zeleně (ICG-Pulsion® 5mg/ml, Verdye 5mg/ml)

27. Použitá koncentrace

28. Použitá dávka

29. Kvalita zobrazení (vyhovující/hraniční/nedostatečné/nezobrazeno)

30. Doba nutná k zobrazení perfuze (minuty)

31. Délka vyšetření (vteřiny)

32. Zobrazení (proximální resekční linie/distální resekční linie/střevní anastomóza)

33. Typ pohledu (intraabdominální/transanální)

34. Opakované podání (ano/ne)

35. Nežádoucí účinky spojené s podáním indocyaninové zeleně

36. Modifikace chirurgického výkonu na základě fluorescenční angiografie

Pilotní studie

fluorescenční angiografie indocyaninovou zelení v blízkém infračerveném spektru pro hodnocení vitality kolorektální anastomózy

37. Pooperační komplikace (Clavien Dindo)

38. Anastomotický leak (splnění **alespoň jednoho** z následných kritérií):
    - anastomotický defekt potvrzený klinickým vyšetřením
    - anastomotický defekt potvrzený na operačním sále při revizi
    - anastomotický defekt viditelný endoskopicky
    - anastomotický defekt potvrzený radiologicky (defekt, extravazace kontrastní látky, kolekce tekutiny)

39**.** Klasifikace anastomotického leaku (International Study Group of Rectal Cancer):
    - leak nevyžadující žádnou aktivní chirurgickou nebo radiologickou intervenci
    - anastomotický leak vyžadující aktivní intervenci ale bez nutnosti relaparotomie
    - anastomotický leak vyžadující relaparotomii

40. Poznámky

10.2 American Society of Anaesthesiologists (ASA) classification

ASA	Charakteristika
I.	zdravý pacient bez patologického klinického a laboratorního nálezu, není extrémně starý, plánovaná operace, chorobný proces, který je indikací k zákroku je lokalizován a nezpůsobuje systémovou chorobu
II.	pacient s onemocněním jednoho systému, dobře kontrolovaným, bez vlivu na jeho normální aktivitu, mírné až středně těžké systémové onemocnění (hypertenze, obezita, diabetes, věk nad 60 let, lehká forma ICHS, chronická bronchitida…)
III.	pacient s onemocněním více systémů nebo dobře kontrolované závažné onemocnění jednoho systému, onemocnění omezuje denní aktivity (ICHS se syndromem anginy pectoris, stav po infarktu myokardu, závažná forma diabetu, srdeční selhání…)
IV.	závažné, život ohrožující systémové onemocnění, pod nedokonalou kontrolou (srdeční dekompenzace, nestabilní angina pectoris, pokročilé formy plicní, jaterní, ledvinové a endokrinní nedostatečnosti, peritonitida, ileus, hemoragický šok…)
V.	moribundní nemocný, u něhož je operace poslední možností záchrany života

V případě neodkladného výkonu (u něhož nelze v dostupném čase provést všechna optimálně požadovaná vyšetření a patřičnou předoperační přípravu) se k této klasifikaci připojuje písmeno E (emergency), čímž se vyjadřuje, že klinický stav pacienta je horší než odpovídající stupeň ASA.

10.3 Charlson Comorbidity Index

Rizikový faktor	Koeficient
Infarkt myokardu	**1**
Městnavé srdeční selhání	**1**
Periferní cévní onemocnění	**1**
Mozkové cévní onemocnění	**1**
Demence	**1**
Chronické plicní onemocnění	**1**
Systémové onemocnění pojiva	**1**
Vředová choroba gastroduodena	**1**
Lehké jaterní onemocnění	**1**
Diabetes mellitus	**1**
Hemiplegie	**2**
Střední až závažné onemocnění ledvin	**2**
Diabetes mellitus s komplikacemi	**2**
Maligní nádor	**2**
Leukemie	**2**
Lymfom	**2**
Střední nebo závažné onemocnění jater	**3**
Metastázující solidní nádor	**6**
AIDS	**6**

10.4 Clavien-Dindo klasifikace chirurgických komplikací

Skupina	Definice
skupina I	Jakákoliv odchylka od normálního pooperačního průběhu bez nutnosti farmakologické léčby nebo chirurgické, endoskopické či radiologické intervence. Povolené terapeutické režimy jsou: léky (antiemetika, antipyretika, analgetika, diuretika), elektrolyty a fyzioterapie. Patří sem i infekce ran otevřených u lůžka.
skupina II	Vyžadující farmakologickou léčbu jinými léky než těmi povolenými pro první skupinu komplikací. Zahrnuje také transfuzi krve a celkovou parenterální výživu.
skupina III	Vyžadující chirurgickou, endoskopickou či radiologickou intervenci.
skupina IIIa	Intervence není v celkové anestezii.
skupina IIIb	Intervence v celkové anestezii.
skupina IV	Život ohrožující komplikace (včetně komplikací CNS) vyžadující péči JIMP, JIP.
skupina IVa	Selhání (dysfunkce) jednoho orgánu (včetně dialýzy).
skupina IVb	Selhání (dysfunkce) více orgánů.
skupina V	Smrt pacienta.

11 Zkratky

AMI	arteria mesenterica inferior
ASA	American Society of Anesthesiologists, předoperační klasifikace pacientů
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (skórovací systém hodnotící závažnost onemocnění)
BMI	body mass index
CCI	Charlson Comorbidity Index (Charlsonův index komorbidity)
CLASICC	Conventional versus Laparoscopic – Assisted Surgery in patients with Colorectal Cancer (multicentrická randomizovaná studie srovnávající laparoskopický a otevřený přístup u karcinomu tlustého střeva nebo konečníku)
CLS	Colon Leakage Score (skóre anastomotického leaku anastomózy na levé polovině kolon)
CNS	centrální nervová soustava
COLOR II	COlon carcinoma Laparoscopic or Open Resection II (multicentrická randomizovaná studie srovnávající laparoskopický a otevřený přístup u karcinomu rekta)
COX-2	cyklooxygenáza-2
EBM	Evidence Based Medicine (medicína založena na důkazech)
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery (akcelerovaná pooperační rehabilitace)
ICG	indocyaninová zeleň (indocyanine green)
JIMP	Jednotka intermediální péče
JIP	Jednotka intenzivní péče
NIR	blízké infračervené (near infrared) – spektrum blízkého infračerveného záření
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for enUmeration (skórovací systém predikující morbiditu a mortalitu)
PROCOLE	Prognostic Colorectal Lekage (prognostický index leaku kolorektální anastomózy)
TME	totální mezorektální excize
TNF	tumor nekrotizující faktor alfa
TNM	klasifikace zhoubných novotvarů
USB	Universal Serial Bus
VAS	vizuální analogová stupnice (Visual Analoque Scale)

12 Seznam použité literatury

1. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, et al. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. Colorectal Dis. 2007;9:71-79.
2. van Geldere D, Fa-Si-Oen P, Noach LA, et al. Complications after colorectal surgery without mechanical bowel preparation. J Am Coll Surg 2002;194:40-47.
3. Boccola MA, Lin J, Rozen WM, et al. Reducing anastomotic leakage in oncologic colorectal surgery: an evidence-based review. Anticancer Res 2010;30:601-607.
4. Hyman N, Manchester TL, Osler T, et al. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. Ann Surg 2007;245:254-258.
5. Reinke CE, Showalter S, Mahmoud NN, et al. Comparison of anastomotic leak rate after colorectal surgery using different databases. Dis Colon Rectum 2013;56:638-644.
6. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, et al. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. Int J Colorectal Dis 2008;23:265-270.
7. Damen N, Spilsbury K, Levitt M, et al. Anastomotic leaks in colorectal surgery. ANZ J Surg 2017;84:763-768.
8. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. Br J Surg 2015;102:462-479.
9. Nasirkhan MU, Abir F, Longo W, et al. Anastomotic disruption after large bowel resection. World J Gastroenterol 2006;12:2497-2504.
10. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, et al. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. World J Surg 2011;35:186-195.
11. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. Ann Surg 2010;251:807-818.
12. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, et al. Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. Colorectal Dis 2005;7:51-57.

13. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegard J, et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. Ann Surg 2007;246:207-214.
14. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T, et al. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: short and long term outcome. Colorectal Dis 2010;12:76-81.
15. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. JAMA Surg 2013;148:65-71.
16. Caulfeld H, Hyman NH. Anastomotic leak after low anterior resection: a spectrum of clinical entities. JAMA Surg 2013;148:177-182.
17. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, et al. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. Int J Colorectal Dis 2009;4: 569-476.
18. Roesel C, Schachtrupp A, et al. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. Langenbeck's Arch Surg 2010;395:1025-1030.
19. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ, et al. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. Surgical Endosc 2013;27:3003-3008.
20. Nachiappan S, Askari A, Currie A, et al. Intraoperative assessment of colorectal anastomotic integrity: a systematic review. Surg Endosc 2014;28:2513-2530.
21. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, et al. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. Br J Surg 2001;88:1157-1168.
22. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. Surgery 2010;147:339-351.
23. Chambers WM, Mortensen NJ. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18:865-880.
24. Shogan BD, Carlisle EM, Alverdy JC, et al. Do we really know why colorectal anastomoses leak? J Gastrointest Surg 2013;17:1698-1707.
25. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, et al. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. Br J Surg 1994;81:1224-1226.

26. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M Et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. Ann Surg 2013;257:108-113.
27. Kracht M, Hay JM, Fagniez PL, et al. Ileocolonic anastomosis after right hemicolectomy for carcinoma: stapled or hand-sewn? A prospective, multicenter, randomized trial. Int J Colorectal Dis 1993;8:29-33.
28. Borowski DW, Bradburn DM, Mills SJ, et al.; Northern Region Colorectal Cancer Audit Group (NORCCAG). Volume–outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes. Br J Surg 2010;97:416-1430.
29. Branagan G, Finnis D; Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. Dis Colon Rectum 2005;8:1021-1026.
30. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patients. J Am Coll Surg 1997;85:105-113.
31. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, et al. Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. Am J Surg 2011;202:259-264.
32. Hanna MH, Vinci A, Pigazzi A. Diverting ileostomy in colorectal surgery: when is it necessary? Langenbecks Arch Surg 2015;400:145-152.
33. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. Dis Colon Rectum 2003; 46:653-660.
34. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. German Rectal Cancer Group. Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. Colorectal Dis 2003;5:406-415.
35. Pigazzi A, Luca F, Patriti A, et al. Multicentric study on robotic tumor-specific mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. Ann Surg Oncol 2010;17:1614-1620.
36. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jørgensen T, et al. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. Colorectal Dis 2010;12:37-43.

37. Nesbakken A, Nygaard K, Westerheim O, et al. Audit of intraoperative and early postoperative complications after introduction of mesorectal excision for rectal cancer. Eur J Surg 2002;168:229-235.
38. Ogilvie JW, Jr., Dietz DW, Stocchi L. Anastomotic leak after restorative proctosigmoidectomy for cancer: what are the chances of a permanent ostomy? Int J Colorectal Dis 2012;27:1259-1266.
39. Qu H, Liu Y, Bi DS. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2015;29:3608-3617.
40. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications a New Proposal with Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. Ann Surg 2004;240: 205-213.
41. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. Dis Colon Rectum 2006;49:1719-1725.
42. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. J Am Coll Surg 2009;208:269-278.
43. Thornton M, Joshi H, Vimalachandran C, et al. Management and outcome of colorectal anastomotic leaks. Int J Colorectal Dis 2011;26:313-320.
44. Ashraf SQ, Burns EM, Jani A et al. The economic impact of anastomotic leakage after anterior resections in English NHS hospitals: are we adequately remunerating them? Colorectal Dis 2013;15:190-198.
45. Frye J, Bokey EL, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage after resection of colorectal cancer generates prodigious use of hospital resources. Colorectal Dis 2009;11:917-920.
46. Alves A, Panis Y, Trancart D, et al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. World J Surg 2002;26:499-502.
47. den Dulk M, Marijnen CAM, Collette L, et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. Br J Surg 2009;96:1066-1075.
48. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, et al. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2010;5:CD006878.

49. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. Ann Surg 2004;240:260-268.
50. Jannasch O, Klinge T, Otto R, et al. Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer. Oncotarget. 2015;6:36884-3693.
51. Volk A, Kersting S, Held HC, et al. Risk factors for morbidity and mortality after single-layer continuous suture for ileocolonic anastomosis. Int J Colorectal Dis. 2011;26:321-327.
52. Al Asari S, Cho MS, Kim NK. Safe anastomosis in laparoscopic and robotic low anterior resection for rectal cancer: a narrative review and outcomes study from an expert tertiary center. Eur J Surg Oncol 2015;41:175-185.
53. Van't Sant HP, Weidema WF, Hop WC, et al. Evaluation of morbidity and mortality after anastomotic leakage following elective colorectal surgery in patients treated with or without mechanical bowel preparation. Am J Surg 2011;202:321-324
54. Sajid MS, Ahamd A, Miles WF, et al. Systematic review of oncological outcomes following laparoscopic vs open total mesorectal excision. World J Gastrointest Endosc 2014;6:209-219.
55. Hammond J, Lim S, Wan Y, et al. The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes. J Gastrointest Surg 2014; 18:1176-1185.
56. Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S et al. The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. Ann Surg 2011;254:907-913.
57. Koperna T. Cost-effectiveness of defunctioning stomas in low anterior resections for rectal cancer: a call for benchmarking. Arch Surg 2003;138:1334-1338.
58. Wong NY, Eu KW. A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study. Dis Colon Rectum 2005;48:2076-2079.
59. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, et al. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2011;253:890-899.
60. Ptok H, Marusch F, Meyer F, et al. Study Group Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumour). Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. Br J Surg 2007;94:1548-1554.

61. Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. Br J Surg 2003;90:1261-1266.
62. Katoh H, Yamashita K, Wang G, et al. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. J Gastrointest Surg 2011;15:120-129.
63. Petersen S, Freitag M, Hellmich G, e al. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 1998;13:160-163.
64. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305:2335-2342.
65. Smith JD, Paty PB, Guillem JG, et al. Anastomotic leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. Ann Surg 2012;256:1034-1038.
66. Jorgren F, Johansson R, Damber L, et al. Anastomotic leakage after surgery for rectal cancer: a risk factor for local recurrence, distant metastasis and reduced cancer-specifc survival? Colorectal Dis 2011;13:272-283.
67. Mrak K, Eberl T, Laske A, et al. Impact of postoperative complications on long-term survival after resection for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2013;56:20-28.
68. Daams F, Wu Z, Lahaye MJ, et al. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. World J Gastrointest Surg 2014;6:14-26.
69. Watanabe J, Ota M, Suwa Y, et al. Evaluation of the intestinal blood flow near the rectosigmoid junction using the indocyanine green fluorescence method in a colorectal cancer surgery. Int J Colorectal Dis 2015;30:329-335.
70. Kwon YH, Jeon SW, Lee YK. Endoscopic management of refractory benign colorectal strictures. Clin Endosc 2013;46:472-475.
71. Schlegel RD, Dehni N, Parc R, et al. Results of reoperations in colorectal anastomotic strictures. Dis Colon Rectum 2001;44:1464-1468.
72. Anseline PF, Lavery IC, Fazio VW, et al. Radiation injury of the rectum: evaluation of surgical treatment. Ann Surg 1981;194:716-724.

73. Lim M, Akhtar S, Sasapu K, et al. Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study. Dis Colon Rectum 2006;49:1611-1619.
74. MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis. Dis Colon Rectum 1998;41:180-189.
75. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 2001;88:400-404.
76. Hallböök O, Sjodahl R. Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum. Br J Surg 1996;83:60-62.
77. Orsay CP, Bass EM, Firfer B, et al. Blood flow in colon anastomotic stricture formation. Dis Colon Rectum 1995;38: 202-206.
78. Matulíková A, Hoch J. Colostomy and ileostomy and their complications. Rozhl Chir 2001;80:517-20.
79. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, et al. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. Int J Colorectal Dis. 2009;24:711-723.
80. Ihnát P, Guňková P, Peteja M, et al. Diverting ileostomy in laparoscopic rectal cancer surgery: high price of protection. Surg Endosc 2016;30:4809-4816.
81. Chiu A, Chan HT, Brown CJ, et al. Failing to reverse a diverting stoma after lower anterior resection of rectal cancer. Am J Surg 2014;207:708-711.
82. Ogilvie JW, Jr., Dietz DW, Stocchi L. Anastomotic leak after restorative proctosigmoidectomy for cancer: what are the chances of a permanent ostomy? Int J Colorectal Dis 2012;27:1259-1266.
83. den Dulk M, Smit M, Peeters KC, et al. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. Lancet Oncol 2007;8:297-303.
84. Rutegård M, Rutegård J. Anastomotic leakage in rectal cancer surgery: The role of blood perfusion.World J Gastrointest Surg 2015;7: 289-292.
85. Park JS, Choi G-S, Kim SH, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. Ann Surg 2013;257:665-671.
86. Gendall KA, Raniga S, Kennedy R, Frizelle FA. The impact of obesity on outcome after major colorectal surgery. Dis Colon Rectum 2007; 50:2223-2237.

87. Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. J Gastrointest Surg 2012;16:1750-1757.
88. Law WI, Chu KW, Ho JW, et al. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. Am J Surg 2000;179:92-96.
89. Bisgård AS, Noack MW, Klein M, et al. Perioperative statin therapy is not associated with reduced risk of anastomotic leakage after colorectal resection. Dis Colon Rectum 2013;56:980-986.
90. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, et al. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. ANZ J Surg 2006;76: 579-585.
91. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. Colorectal Dis 2004;6:462-469.
92. Wang L, Gu J. Risk factors for symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer with 30 Gy/10f/2 w preoperative radiotherapy. World J Surg 2010;34:1080-1085.
93. Jung SH, Yu CS, Choi PW, et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. Dis Colon Rectum 2008;51: 902-908.
94. Lee WS, Yun SH, Roh YN, et al. Risk factors and clinical outcome for anastomotic leakage after total mesorectal excision for rectal cancer. World J Surg 2008;32:1124-1129.
95. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, et al. Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. Colorectal Dis 2012;14:661-667.
96. Ba ZF, Yokoyama Y, Toth B, et al. Gender differences in small intestinal endothelial function: inhibitory role of androgens. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;286:452-457.
97. Mamidanna R, Almoudaris AM, Faiz O. Is 30-day mortality an appropriate measure of risk in elderly patients undergoing elective colorectal resection? Colorectal Dis 2012; 14: 1175-1182.
98. Audisio RA, Papamichael D. Treatment of colorectal cancer in older patients. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9:716-725.

99. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. Br J Surg 2005;92:1150-1154.
100. Asteria CR, Gagliardi G, Pucciarelli S, et al. Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian Society of Colorectal Surgery. Tech Coloproctol 2008;12:103-110.
101. Jung SH, Yu CS, Choi PW, et al.7 Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. Dis Colon Rectum 2008;51: 902-908.
102. Moran BJ. Predicting the risk and diminishing the consequences of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. Acta Chir Iugosl 2010;57:47-50.
103. Richards CH, Campbell V, Ho C, Hayes J, et al. Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection. Colorectal Dis 2012;14:628-633.
104. Fujii S, Ishibe A, Ota M, et al. Short-term results of a randomized study between laparoscopic and open surgery in elderly colorectal cancer patients.Surg Endosc 2014;28:466-476.
105. Li Y, Wang S, Gao S, et al. Laparoscopic colorectal resection versus open colorectal resection in octogenarians: a systematic review and meta-analysis of safety and efficacy. Tech Coloproctol 2016;20:153-162.
106. Martinek L, Dostalik J, Gunka I, et al. Is age a risk factor for laparoscopic colorectal surgery? Zentralbl Chir 2011;136:264-268.
107. Ziegler MA, Catto JA, Riggs TW, et al. Risk factors for anastomotic leak and mortality in diabetic patients undergoing colectomy: analysis from a statewide surgical quality collaborative. Arch Surg 2012;147:600-605.
108. Warschkow R, Steffen T, Thierbach J, et al. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colorectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis. Ann Surg Oncol 2011;18:2772-2782.
109. Krysa J, Patel V, Taylor J, et al. Outcome of patients on renal replacement therapy after colorectal surgery. Dis Colon Rectum 2008;51:961-965.
110. Sarkio S, Halme L, Kyllönen L, et al. Severe gastrointestinal complications after 1515 adult kidney transplantations. Transpl Int 2004;17:505-510.

111. Haimov M, Glabman S, Schupak E, et al. General surgery in patients on maintenance hemodialysis. Ann Surg 1974;179:863-867.
112. Hata M, Remmers AR Jr, Lindley JD, et al. Surgical management of the dialysis patient. Ann Surg 1973;178:134-137.
113. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis1987;40:373-383.
114. Jestin P, Pahlman L, Gunnarsson U. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case–control study. Colorectal Dis 2008;10:715-721.
115. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, et al. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. Br J Surg 2014;101:424-432.
116. Slieker JC, Komen N, Mannaerts GH, et al. Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses. Arch Surg 2012;147:447-452.
117. Tresallet C, Royer B, Godiris-Petit G, et al. Effect of systemic corticosteroids on elective left-sided colorectal resection with colorectal anastomosis. Am J Surg 2008;195:447-451.
118. Zeeh J, Inglin R, Baumann G, et al. Mycophenolate mofetil impairs healing of left-sided colon anastomoses. Transplantation 2001;71:429-1435.
119. Petri JB, Schurk S, Gebauer S, et al. Cyclosporine A delays wound healing and apoptosis and suppresses activin beta-A expression in rats. Eur J Dermatol 1998;8:104-113.
120. Schäffer MR, Fuchs N, Proksch B, et al. Tacrolimus impairs wound healing: a possible role of decreased nitric oxide synthesis. Transplantation 1998;65:813-818.
121. van der Vliet JA, Willems MC, de Man BM, et al. Everolimus interferes with healing of experimental intestinal anastomoses. Transplantation 2006;82: 1477-1483.
122. Myrelid P, Marti-Gallostra M, Ashraf S, et al. Complications in surgery for Crohn'sdisease after preoperative antitumor necrosis factor therapy. Br J Surg 2014;101:539-545.
123. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, et.al. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. Br J Surg 2006;93:793-799.

124. Canedo J, Lee SH, Pinto R, et al. Surgical resection in Crohn's disease: is immunosuppressive medication associated with higher postoperative infection rates? Colorectal Dis 2011;13:1294-1298.
125. Krane MK, Allaix ME, Zoccali M, et al. Preoperative infliximab therapy does not increase morbidity and mortality after laparoscopic resection for inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum 2013;56:449-457.
126. Philips BR. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions [on line, cit. 2017-01-21]. Dostupný z https://www.dovepress.com/reducing-gastrointestinal-anastomotic-leak-rates-review-of-challenges--peer-reviewed-fulltext-article-OAS
127. Gonçalves CG, Groth AK, Ferreira M, et al. Influence of preoperative feeding on the healing of colonic anastomoses in malnourished rats. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009;33:83-89.
128. Irvin TT, Goligher JC. Aetiology of disruption of intestinal anastomoses. Br J Surg 1973;60:61.
129. Veyrie N, Ata T, Muscari F, et al. Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors. J Am Coll Surg 2007;205:785-793.
130. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, et al. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case–control study. Arch Surg 2010;145:371-376.
131. Suding P, Jensen E, Abramson MA, et al. Defnitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. Arch Surg 2008;143:907-911.
132. Benoist S, Panis Y, Alves A, et al. Impact of obesity on surgical outcomes after colorectal resection. Am J Surg 2000;179:275-281.
133. Senagore AJ, Delaney CP, Madboulay K, et al. Laparoscopic colectomy in obese and nonobese patients. J Gastrointest Surg 2003;7:558-561.
134. Watanabe J, Tatsumi K, Ota M, et al. The impact of visceral obesity on surgical outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer. Int J Colorectal Dis 2014;29:343-351.
135. Sörensen LT, Jörgensen T, Kirkeby LT, et al. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. Br J Surg 1999;86:927-931.

136. Richards CH, Campbell V, Ho C, et al. Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection. Colorectal Dis 2012;14:628-633.

137. Enker WE, Merchant N, Cohen AM, et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. Ann Surg 1999;230:544-552.

138. Kruschewski M, Rieger H, Pohlen U, et al. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2007;22:919–927.

139. Kim MJ, Shin R, Oh HK, et al. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients. World J Surg 2011;35:2806-2810.

140. Hoch J. Akutní chirurgie tlustého střeva. 1 vydání, 1998, Maxdorf, Praha:131-133, ISBN 80-858000-85-3.

141. Tagart REB. Colorectal anastomosis: factors influencing succes. J R Soc Med 1981;11:111-118.

142. Rodriguez-Ramirez SE, Uribe A, Ruiz-Garcia EB, et al. Risk factors for anastomotic leakage after preoperative chemoradiation therapy and low anterior resection with total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer. Rev Invest Clin 2006;58:204-210.

143. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. Am J Surg 2008;196:592-598.

144. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 7th ed. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (ed.), New York 2009, Wiley-Blackwell, A John Wiley &sons, Ltd., Publication; TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 7. vydání 2011, Česká verze, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, 2011: 88-92, ISBN 978-80904259-6-5.

145. Cong ZJ, Fu CG, Wang HT, et al. Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer. World J Surg 2009;33:1292-1297.

146. Chen W, Li Y, Liao Z, et al. Active lymphangiogenesis is a major risk factor for anastomotic leakage following sphincter-sparing resection of rectal cancer. J Surg Oncol 2011;104:493-498.

147. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. Br J Surg 1998;85:355-358.

148. Lee L. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. Am J Surg 2009;198:461.

149. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al.; MERCURY study group. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. Ann Surg 2011;253:711-719.

150. Smith ST, Seski JC, Copeland LJ, et al. Surgical management of irradiation-induced small bowel damage. Obstet Gynecol 1985;65:563-567.

151. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. Lancet Oncol 2003;4:529-536.

152. Tibbs MK. Wound healing following radiation therapy: a review. Radiother Oncol 1997;42:99-106.

153. Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. Ann Surg Oncol 2012;19:2833-2841.

154. Chang JS, Keum KC, Kim NK, et al. Preoperative chemoradiotherapy effects on anastomotic leakage after rectal cancer resection: a propensity score matching analysis. Ann Surg 2014;259:516-521.

155. Sebag-Montefore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet 2009; 373:811-820.

156. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, et al. Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. J ClinOncol 2002; 20:817-825.

157. Leather RP, Shah DM, Kaufman JL. Comparative analysis of retroperitoneal and transperitoneal aortic replacement for aneurysm. Surg Gynecol Obstet 1989;168:38-41.

158. Scabini S, Rimini E, Romairone E, et al. Colon and rectal surgery for cancer without mechanical bowel preparation: one-center randomized prospective trial. World J Surg Oncol 2010;8:35.

159. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, et al. Is mechanical bowel preparation mandatory for left-sided colonic anastomosis? Results of a prospective randomized trial. Tech Coloproctol 2006;10:131-135.

160. Slim K, Vicaut E, Launay-Savary MV, et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. Ann Surg 2009;249:203-209.

161. Guenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2011;9:CD001544.

162. Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. Cochrane Database System Rev 2009;1:CD001181.

163. Roos D, Dijksman LM, Tijssen JG, et al. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. Br J Surg 2013;100:1579-1588.

164. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, et al. Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: prospective randomized trial. Surgery 2014;155:493-503.

165. Kiran RP, Murray AC, Chiuzan C, et al. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. Ann Surg 2015;262:416-425.

166. Holte K, Kehlet H. Epidural analgesia and risk of anastomotic leakage. Reg Anesth Pain Med 2001;26:111-117.

167. Popping DM, Elia N, Van Aken HK, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg 2014; 259:1056-1067.

168. Halabi WJ, Kang CY, Nguyen VQ, et al. Epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery: a nationwide analysis of use and outcomes. JAMA Surg 2014; 149:130-136.

169. Kocian P, Neumann J, Majtan P, et al. Fluid therapy and surgical outcomes after low anterior resection. Rozhl Chir 2014;93:463-467.

170. Abbas SM, Hill AG. Systematic review of the literature for the use of esophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. Anaesthesia 2008;63:4451.

171. Walsh SR, Tang T, Bass S, et al. Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis. Int J ClinPract 2008;62:466-470.

172. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg 2003;238:641-648.

173. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. Anesthesiology 2005;103: 25-32.

174. Vermeulen H, Hofland J, Legemate DA, et al. Intravenous fluid restriction after major abdominal surgery: a randomized blinded clinical trial. Trials 2009;10:50.

175. Boland MR, Noorani A, Varty K, et al. Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials. World J Surg 2013;37:1193-1202.

176. Zakrison T, Nascimento BA Jr, Tremblay LN, et al. Perioperative vasopressors are associated with an increased risk of gastrointestinal anastomotic leakage. World J Surg 2007;31:1627-1634.

177. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. N Engl J Med 1996;334:1209-1215.

178. Brar MS, Brar SS, Dixon E. Perioperative supplemental oxygen in colorectal patients: a meta-analysis.J Surg Res. 2011;166:227-235.

179. Leichtle SW, Mouawad NJ, Welch KB, et al. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. Dis Colon Rectum 2012;55:569-575.

180. Tartter PI. Blood transfusion and infectious complications following colorectal cancer surgery. Br J Surg 1988;75:789-792.

181. Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. Lancet 1993;342:1328-1333.

182. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. Br J Surg 2012;99: 721-727.

183. Holte K, Andersen J, Jakobsen DH, et al. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery. Br J Surg 2009; 96:650-654.

184. Klein M, Gögenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data. BMJ 2012;345: e6166.

185. Burton TP, Mittal A, Soop M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence in bowel surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Dis Colon Rectum 2013;56:126-134.

186. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG, et al. Fitzgerald A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. Cochrane Database Syst Rev 2011;9:CD004320.

187. Neutzling CB, Lustosa SA, Proenca IM, et al. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2:CD003144.

188. Slieker JC, Daams F, Mulder IM. Systematic review of the technique of colorectal anastomosis. JAMA Surg 2013;148:190-201.

189. Cirocchi R, Trastulli S, Farinella E, et al. High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: a RCT is needed. Surg Oncol 2012;21: 111-23.

190. Agnifili A, Schietroma M, Carloni A, et al. Omentoplasty is effective in lowering the complications of ano-rectal resections. Minerva Chir 2004;59: 363-368.

191. Tocchi A, Mazzoni G, Lepre L, et al. Prospective evaluation of omentoplasty in preventing leakage of colorectal anastomosis. Dis Colon Rectum 2000;43: 951-955.

192. Hao XY, Yang KH, Guo TK, et al. Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colorectal resection: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2008;23:1159-1165.

193. Merad F, Hay J§M, Fingerhut A, et al. Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colonic or rectal resection: a prospective randomized study in 712 patients. French Associations for Surgical Research. Ann Surg 1998; 227:179-186.

194. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, et al. Dutch Colorectal Cancer Group Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. Br J Surg 2005;92:211-216.

195. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, et al. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis 2006;8:259-265.

196. Rondelli F, BugiantellaW, Vedovati MC, et al. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis 2014;16:O35-O42.

197. Morse BC, Simpson JP, Jones YR, et al. Determination of independent predictive factors for anastomotic leak: analysis of 682 intestinal anastomoses. Am J Surg 2013;206:950-955.

198. Shigeta K, Okabayashi K, Baba H, et al. A meta-analysis of the use of a transanal drainage tube to prevent anastomotic leakage after anterior resection by double-stapling technique for rectal cancer. Surg Endosc 2016;30:543-545.

199. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. J Am Coll Surg 2006;20:439-444.

200. Chude GG, Rayate NV, Patris V, et al. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. Hepatogastroenterology 2008;55:1562-1567.

201. Ulrich AB, Seiler C, Rahbari N, et al. Diverting stoma after low anterior resection: more arguments in favor. Dis Colon Rectum 2009;52:412-418.

202. Lefebure B, Tuech JJ, Bridoux V, et al. Evaluation of selective defunctioning stoma after low anterior resection for rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2008; 23:283-288.

203. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. Ann Surg 2008;248:52-60.

204. Tan WS et al. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. Br J Surg 2009;96:462-472.

205. Sparreboom CL, Wu ZQ, Ji JF, et al. Integrated approach to colorectal anastomotic leakage: Communication, infection and healing disturbances. World J Gastroenterol 2016;22:7226-7235.

206. Beirens K, Penninckx F and Procare. Defunctioning stoma and anastomotic leak rate after total mesorectal excision with coloanal anastomosis in the context of PROCARE. Acta Chir Belg 2012;112:10-14.

207. Shiomi A et al. Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers. Int J Colorectal Dis 2011;26:79–87.

208. Klink CD, Lioupis K, Binnebösel M, et al. Diversion stoma after colorectal surgery: loop colostomy or ileostomy? Int J Colorectal Dis 2011;26:431-436.

209. Chen J, Zhang Y, Jiang C, et al. Temporary ileostomy versus colostomy for colorectal anastomosis: evidence from 12 studies. Scand J Gastroenterol 2013;48: 556-562.

210. Sherwinter DA, Gallagher J, Donkar T. Intra-operative transanal near infrared imaging of colorectal anastomotic perfusion: a feasibility study. Colorectal Dis 2013;15:91-96.

211. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. J Am Coll Surg 2015;220:82-92.

212. Ris F, Buchs NC, Morel P. Discriminatory influence of Pinpoint perfusion imaging on diversion ileostomy after laparoscopic low anterior resection. Colorectal Dis 2015;17 Suppl 3:29-31.

213. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, et al. Short term benefits for laparoscopic colorectal resections (Review). Cochrane Database of Systematic Revies 2005;2:CD003145.

214. Theophilus M, Platell C, Spilsbury K. Long-term survival following laparoscopic and open colectomy for colon cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Colorectal Dis 2014;16:75-81.

215. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. COlorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:210-218.

216. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. COLOR II Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. N Engl J Med 2015;372:1324-1332.

217. Kawada K, Hasegawa S, Hida K, et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis. Surg Endosc 2014;28:2988-2995.

218. Kim JS, Cho SY, Min BS, et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic intracorporeal colorectal anastomosis with a double stapling technique. J Am Coll Surg 2009;209:694-701.

219. Ito M, Sugito M, Kobayashi A, et al. Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. Int J Colorectal Dis 2008;23:703-707.

220. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD005200.

221. Hua L, Wang C, Yao K, Zhang J, et al. Is the incidence of postoperative anastomotic leakage different between laparoscopic and open total mesorectal excision in patients with rectal cancer? A meta-analysis based on randomized controlled trials and controlled clinical trials. J Cancer Res Ther 2014;10 Suppl:272-275.

222. Kang SB, Park JW, Jeong SY, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomized controlled trial. Lancet Oncol 2010; 11:637-645.

223. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. Br J Surg 2010;97:1638-1645.

224. Szold A, Bergamaschi R, Broeders I, et al. European Association of Endoscopic Surgeons. European Association of Endoscopic Surgeons (EAES) consensus statement on the use of robotics in general surgery. Surg Endosc 2015;29:253-288.

225. Bhama AR, Obias V, Welch KB, et al. A comparison of laparoscopic and robotic colorectal surgery outcomes using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) database. Surg Endosc 2016;30:1576-1584.

226. Martinek L, Dostalik J, Vavra P, et al. Implementation of POSSUM scoring system in assessing morbidity after laparoscopic colorectal surgery. Rozhl Chir 2008;87:26-31.

227. González-Martínez S, Martín-Baranera M, Martí-Saurí I, et al. Comparison of the risk prediction systems POSSUM and P-POSSUM with the Surgical Risk Scale: A prospective cohort study of 721 prospective patients. Int J Surg 2016;29:19-24.

228. Morgenstern L, Yamakawa T, Ben-Shoshan M, et al. Anastomotic leakage after low colonic anastomosis. Am J Surg 1972;123:104.

229. Dekker JW, Liefers GJ, de Mol van Otterloo JC, et al. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. J Surg Res 2011;166:e27-e34.

230. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodríguez JL, et al. ANACO Study Group. Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer: Multivariate Analysis and Nomogram from a Multicentric, Prospective, National Study with 3193 Patients. Ann Surg 2015;262:321-330.

231. Rojas-Machado SA, Romero-Simó M, Arroyo A, et al. Prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery based on a new prognostic index PROCOLE (prognostic colorectal leakage) developed from the meta-analysis of observational studies of risk factors. Int J Colorectal Dis 2016;31: 197-210.

232. Cui Y, Chen H. The effect of tension on esophagogastric anastomotic wound healing in rats. J Cardiovasc Surg 2003;44:775-778.

233. Vignali A, Gianotti L, Braga M, et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. Dis Colon Rectum 2000;43:76-82.

234. Shikata J, Shida T. Effects of tension on local blood flow in experimental intestinal anastomoses. J Surg Res 1986;40:105-111.

235. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a Cochrane systematic review of randomized controlled trials. Cancer Treat Rev 2008;34:498-504.

236. Boyle NH, Manifold D, Jordan MH, et al. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. J Am Coll Surg 2000;191:504-510.

237. Sheridan WG, Lowndes RH, Young HL. Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. Dis Colon Rectum 1987;30:867-871.

238. Kologlu M, Yorganci K, Renda N, et al. Effect of local and remote ischemia-reperfusion injury on healing of colonic anastomoses. Surgery 2000;128:99-104.

239. Chung RS. Blood flow in colonic anastomoses. Effect of stapling and suturing. Ann Surg 1987;206:335-339.

240. Ris F, Hompes R, Cunningham C, et al. Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. Surg Endosc 2014;28: 2221-2226.

241. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: healing in gastrointestinal anastomoses, part I. Microsurgery 2006;26:131-136.

242. Foster ME, Brennan SS, Morgan A, et al. Colonic ischemia and anastomotic healing. Eur Surg Res 1985;17:133-139.

243. Kashiwagi H. The lower limit of tissue blood flow for safe colonic anastomosis: an experimental study using laser Doppler velocimetry. Surg Today 1993;23:430-438.

244. Kachlík D, Hoch J. The blood supply of the large intestine. 1. vydání, 2008, Charles University in Prague, Karolinum Press, Praha:162-165.

245. Billings PJ, Nicholls JC. The surgical anatomy of the marginal artery. Ann R Coll Surg Engl 1984;66:334-335.

246. Meyers MA. Griffiths' point: critical anastomosis at the splenic flexure. Significance in ischemia of the colon. AJR Am J Roentgenol 1976;126:77-94.

247. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. Am J Surg 2008;196:592-598.

248. Hellan M, Spinoglio G, Pigazzi A et al. The influence of fluorescence imaging on the location of bowel transection during robotic left-sided colorectal surgery. Surg Endosc 2014;28:1695-1702.

249. Drummond H. The arterial supply of the rectum and pelvic colon. Br J Surg 1914;1:677-685.

250. Miles WE. A method of performing abdominoperineal excisions for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. Lancet 1908;2:1812.

251. Hartmann H. Some consideration upon high amputation of the rectum. Ann Surg 1909;50:1091.

252. Rutegård M, Hemmingsson O, Matthiessen P, et al. High tie in anterior resection for rectal cancer confers no increased risk of anastomotic leakage. Br J Surg 2012;99:127-132.

253. Hinoi T, Okajima M, Shimomura M, et al. Effect of left colonic artery preservation on anastomotic leakage in laparoscopic anterior resection for middle and low rectal cancer. World J Surg 2013;37:2935-2943.

254. Hida J, Okuno K. High ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery. Surg Today 2013;43:8-19.

255. Dworkin MJ, Allen-Mersh TG. Effect of inferior mesenteric artery ligation on blood flow in the marginal artery-dependent sigmoid colon. J Am Coll Surg 1996;183:357-360.

256. Hallböök O, Johansson K, Sjödahl R. Laser Doppler blood flow measurement in rectal resection for carcinoma—comparison between the straight and colonic J pouch reconstruction. Br J Surg 1996;83:389-392.

257. Hall NR, Finan PJ, Stephenson BM, et al. High tie of the inferior mesenteric artery in distal colorectal resections–a safe vascular procedure. Int J Colorectal Dis 1995;10:29-32.

258. Widmer O. Die Rectalarterien des Menschen. Eintritt, Kaliber, Verteilungsart, Anastomosen und Versorgungsgebiete. Z Anat Entwickl 1955;118:398-416.

259. Turnbull RB, Kyle K, Tason FR et al. Cancer of the colon: the influence of the „no-touch isolation " technic on survival rates. Ann Surg 1967;166:420-423.

260. Martínek L, Bergamaschi R, Hoch J. Intraoperative verification of colorectal anastomotic integrity. Rozhl Chir 2015;94:185-188.

261. Markus PM, Martell J, Leister I, et al. Predicting postoperative morbidity by clinical assessment. Br J Surg 2005;92:101-106.

262. Beard JD, Nicholson ML, Sayers RD, et al. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial. Br J Surg 1990;77: 1095-1097.

263. Ivanov D, Cvijanovic R, Gvozdenovic L. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses. Srp Arh Celok Lek 2011;139:333-338.

264. Ricciardi R, Roberts PL, Read TE, et al. How often do patients return to the operating room after colorectal resections? Colorectal Dis 2012;14:515-521.

265. Daams F, Wu Z, Lahaye MJ et al. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. World J Gastrointest Surg 2014;6:14-26.

266. Li VK, Wexner SD, Pulido N, et al. Use of routine intraoperative endoscopy in elective laparoscopic colorectal surgery: can it further avoid anastomotic failure? Surg Endosc 2009;23:2459-2465.

267. Shamiyeh A, Szabo K, Wayand W, et al. Intraoperative endoscopy for the assessment of circular-stapled anastomosis in laparoscopic colon surgery. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2012;22:65-67.

268. Ambrosetti P, Robert J, Mathey P, et al. Left-sided colon and colorectal anastomoses: doppler ultrasound as an aid to assess bowel vascularization. A prospective evaluation of 200 consecutive elective cases. Int J Colorectal Dis 1994;9:211-214.

269. Seike K, Koda K, Saito N, et al. Laser Doppler assessment of the influence of division at the root of the inferior mesenteric artery on anastomotic blood flow in rectosigmoid cancer surgery. Int J Colorectal Dis 2007;22:689-697.

270. Karliczek A, Benaron DA, Baas PC, et al. Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy for prediction of anastomotic leakage colorectal anastomoses. Colorectal Dis 2010;12:1018-1025.

271. Hirano Y, Omura K, Tatsuzawa Y, et al. Tissue oxygen saturation during colorectal surgery measured by near-infrared spectroscopy: pilot study to predict anastomotic complications. World J Surg 2006;30:457-461.

272. Parmeggiani F, De Angelis N, Carra MC, et al. Intraoperative colonoscopy control for colorectal-anastomotic leakage: a new solution for an old problem a pilot study. Gastrointest Endosc 2012;75:AB178.

273. Škrovina M, Benčurik V, Holášková E, et al. Fluorescence angiography in the detection of anastomotic perfusion during rectal and sigmoid resection - preliminary report. Rozhl Chir 2016;95:354-358.

274. Boni L, David G, Dionigi G, et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. Surg Endosc 2016;30:2736-2742.

275. Boni L, David G, Mangano A, et al. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. Surg Endosc 2015;29: 2046-2055.

276. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. Int J Biomed Imaging 2012;2012:940-585.

277. Chen J, Corbin IR, Li H, et al. Ligand conjugated low-density lipoprotein nanoparticles for enhanced optical cancer imaging in vivo. J Am Chem Soc 2007;129:5798-5799.

278. Ogawa M, Kosaka N, Choyke PL, et al. In vivo molecular imaging of cancer with a quenching near infrared fluorescent probe using conjugates of monoclonal antibodies and indocyanine green. Cancer Res 2009;69:1268-1272.

279. Ebert B, Riefke B, Sukowski U, et al. Cyanine dyes as contrast agents for near-infrared imaging In vivo: acute tolerance, pharmacokinetics, and fluorescence imaging. J Biomed Opt 2011;16:066003.

280. Xu RX, Huang J, Xu JS et al. Fabrication of indocyanine green encapsulated biodegradable microbubbles for structural and functional imaging of cancer, J Biomed Opt 2009;14:034020.

281. Haritoglou C, Gandorfer A, Schaumberger M, et al. Light-absorbing properties and osmolarity of indocyanine-green depending on concentration and solvent medium. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44:2722-2729.

282. Mishra A, Behera RK, Behera PK, et al. Cyanines during the 1990s: a review. Chem Rev 2000;100:1973-2011.

283. Polom K, Murawa D, Rho YS, et al. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: a literature review. Cancer 2011;117:4812-4822.

284. Luo S, Zhang E, Su Y, et al. A review of NIR dyes in cancer targeting and imaging. Biomaterials 2011;32:7127-7138.

285. James DR, Ris F, Yeung TM, et al. Fluorescence angiography in laparoscopic low rectal and anorectal anastomoses with pinpoint perfusion imaging--a critical appraisal with specific focus on leak risk reduction. Colorectal Dis 2015;17 Suppl 3:16-21.

286. Mizrahi I, Wexner SD. Clinical role of fluorescence imaging in colorectal surgery - a review. Expert Rev Med Devices 2017;14:75-82.

287. Cahill RA, Mortensen NJ. Intraoperative augmented reality for laparoscopic colorectal surgery by intraoperative near infrared fluorescence imaging and optical coherence tomography. Minerva Chir 2010;65:451-462.

288. Baillif S, Wolff B, Paoli V, et al. Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and spectral-domain optical coherence tomography findings in acute retinal pigment epitheliitis. Retina 2011;31:1156-1163.

289. Desai ND, Miwa S, Kodama D, et al. A randomized comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect errors in coronary artery grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;132: 585-594.

290. Reuthebuch O, Häussler A, Genoni M, et al. Novadaq SPY: intraoperative quality assessment in off-pump coronary artery by-pass grafting. Chest 2004;125:418-424.

291. Lim C, Vibert E, Azoulay D, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in the surgical management of liver cancers: current facts and future implications. J Visc Surg 2014;151:117-124.

292. Newman MI, Samson MC. The application of laser-assisted indocyanine green fluorescent dye angiography in microsurgical breast reconstruction. J Reconstr Microsurg 2009;1:21-26.

293. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, et al. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. Surg Innov 2016;23:166-175.

294. Foppa C, Denoya PI, Tarta C, et al. Indocyanine green fluorescent dye during bowel surgery: Are the blood supply „guessing days“ over? Tech Coloproctol 2014;18:753-758.

295. Tunon MJ, Gonzalez P, Jorquera F, et al. Liver blood flow changes during laparoscopic surgery in pigs: a study of hepatic indocyanine green removal. Surg Endosc 1999;13:668-672.

296. Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. Cathet Cardiovasc Diagn 1989;17:231-233.

297. Gurtner GC, Jones GE, Neligan PC, et al. Intraoperative laser angiography using using the SPY system: review of the literature and recommendations for use. Ann Surg Innov Res 2013;7:1.

298. Protyniak B, Dinallo AM, Boyan WP Jr, et al. Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography--an objective evaluation of anastomotic perfusion in colorectal surgery. Am Surg 2015;81:580-584.

299. Raabe A, Beck J, Gerlach R, et al. Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. Neurosurgery 2003;52:132-139.

300. Haga S, Nagata S, Uka A, et al. Near-infrared indocyanine green videoangiography for assessment of carotid endarterectomy. Acta Neurochir 2011;153:1641-1644.

301. Balacumaraswami L, Abu-Omar Y, Choudhary B, et al. A comparison of transit-time flowmetry and intraoperative fluorescence imaging for assessing coronary artery bypass graft patency. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130: 315-320.

302. Desai ND, Miwa S, Kodama D, et al. Improving the quality of coronary bypass surgery with intraoperative angiography: validation of a new technique. J Am Coll Cardiol 2005;46:1521-1525.

303. Detter C, Russ D, Iffland A, et al. Near-infrared fluorescence coronary angiography: a new noninvasive technology for intraoperative graft patency control. Heart Surg Forum 2002;5:364-369.

304. Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, et al. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. J Vasc Surg 2007;45:1016-1021.

305. Kang Y, Lee J, Kwon K, et al. Application of novel dynamic optical imaging for evaluation of peripheral tissue perfusion. Int J Cardiol 2010;3:99-101.

306. Braun JD, Trinidad-Hernandez M, Perry D, et al. Early quantitative evaluation of indocyanine green angiography in patients with critical limb ischemia. J Vasc Surg 2013;57:1213-1218.

307. Kang Y, Lee J, An Y, et al. Segmental analysis of indocyanine green pharmacokinetics for the reliable diagnosis of functional vascular insufficiency. J Biomed Opt 2011;16:030504.

308. Kikuchi M, Hosokawa K. Visualized sclerotherapy of varicose veins. Dermatol Surg 2010;36:1050-1055.

309. Zimmermann A, Roenneberg C, Wendorff H, et al. Early postoperative detection of tissue necrosis in amputation stumps with indocyanine green fluorescence angiography. Vasc Endovascular Surg 2010;44:269-273.

310. Lee BT, Matsui A, Hutteman M, et al. Intraoperative near-infrared fluorescence imaging in perforator flap reconstruction: current research and early clinical experience. J Reconstr Microsurg 2010;26:59-65.

311. Pestana IA, Coan B, Erdmann D, et al. Early experience with fluorescent angiography in free-tissue transfer reconstruction. Plast Reconstr Surg 2009;123:1239-1244.

312. Holm C, Dornseifer U, Sturtz G, et al. Sensitivity and specifity of ICG angiography in free flap reexploration. J Reconstr Microsurg. 2010;26:311-316.

313. Holm C, Tegeler J, Mayr M, et al. Monitoring free flaps using laser induced fluorescence of indocyanine green: a preliminary experience. Microsurgery 2002; 22:278-287.

314. Moyer HR, Losken A. Predicting mastectomy skin flap necrosis with indocyanine green angiography: the gray area defined. Plast Reconstr Surg 2012;129:1043-1048.

315. Munabi NC, Olorunnipa OB, Goltsman D, et al. The ability of intra-operative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green angiography to predict mastectomy flap necrosis in breast reconstruction: a prospective trial. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014;67:449-455.

316. Chatterjee A, Krishnan NM, Van Vliet MM, et al. A comparison of free autologous breast reconstruction with and without the use of laser-assisted indocyanine green angiography: a cost-effectiveness analysis. Plast Reconstr Surg 2013;131:693-701.

317. Patel KM, Bhanot P, Franklin B, et al. Use of intraoperative indocyanin-green angiography to minimize wound healing complications in abdominal wall reconstructions. J Plast Surg Hand Surg 2013;47:476-480.

318. Rino Y, Yukawa N, Sato T, et al. Visualization of blood supply route to the reconstructed stomach by indocyanine green fluorescence imaging during esophagectomy. BMC Med Imaging 2014;14:18.

319. Campbell C, Reames MK, Robinson M, et al. Conduit vascular evaluation is associated with reduction in anastomotic leak after esophagectomy. J Gastrointest Surg 2015;19:806-812.

320. Degett TH, Andersen HS, Gögenur I. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. Langenbecks Arch Surg 2016; [Epub ahead of print]

321. Sawada T, Solly M, Kita J, et al. An alternative tool for intraoperative assessment of renal vasculature after revascularization of a transplanted kidney. Am J Surg 2010;199:69-71.

322. Vidal Fortuny J, Belfontali V, Sadowski SM, et al. Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. Br J Surg 2016;103:537-543.

323. Aoki T, Yasuda D, Shimizu Y, et al. Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection. World J Surg 2008;32:1763-1767.

324. Ishizawa T, Bandai Y, Ijichi M, et al. Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 2010;97:1369-1377.

325. Matsui A, Tanaka E, Choi HS, et al. Real-time intra-operative near-infrared fluorescence identification of the extrahepatic bile ducts using clinically available agents. Surgery 2010;148:87-95.

326. Daskalaki D, Fernandes E, Wang X, et al. Indocyanine green (ICG) fluorescent cholangiography during robotic cholecystectomy: results of 184 consecutive cases in a single institution. Surg Innov 2014;21:615-621.

327. Lim C, Vibert E, Azoulay D, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in the surgical management of liver cancers: current facts and future implications. J Visc Surg 2014;151:117-124.

328. Lim H, Soter N. Clinical Photomedicine, 1993, Marcel Dekker Inc., New York, NY, USA.

329. Gilmore DM, Khullar OV, Jaklitsch MT, et al. Identification of metastatic nodal disease in a phase 1 dose-escalation trial of intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer using near-infrared imaging. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;146:562-570.

330. Gilmore DM, Khullar OV, Gioux S, et al. Effective low-dose escalation of indocyanine green for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in melanoma. Ann Surg Oncol 2013;20:2357-2363.

331. Buda A, Dell'Anna T, Vecchione F, et al. Near-Infrared Sentinel Lymph Node Mapping with Indocyanine Green Using the VITOM II ICG Exoscope for Open Surgery for Gynecologic Malignancies. J Minim Invasive Gynecol 2016;23: 628-632.

332. van der Poel HG, Buckle T, Brouwer OR, et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. Eur Urol 2011;60:826-833.

333. Hsieh CP, Liu YH, Wu YC, et al. Indocyanine green fluorescence-navigated robotic segmentectomy. Surg Endosc 2016; [Epub ahead of print]

334. Kinami S, Oonishi T, Fujita J, et al. Optimal settings and accuracy of indocyanine green fluorescence imaging for sentinel node biopsy in early gastric cancer. Oncol Lett 2016;11:4055-4062.

335. Xiong L, Gazyakan E, Yang W, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. Eur J Surg Oncol 2014;40:843-849.

336. Nishigori N, Koyama F, Nakagawa T, et al. Visualization of Lymph/Blood Flow in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery by ICG Fluorescence Imaging (Lap-IGFI). Ann Surg Oncol 2016;23 Suppl 2: S266-274.

337. Yeung TM, Volpi D, Tullis ID, et al. Identifying ureters in situ under fluorescence during laparoscopic and open colorectal surgery. Ann Surg 2016;263:1-2.

338. Chadi SA, Fingerhut A, Berho M, et al. Emerging trends in the etiology, prevention and treatment of gastrointestinal anastomotic leakage. J Gastrointest Surg 2016;20:2035-2051.

339. Vallance A, Wexner S, Berho M, et al. A collaborative study of the current concepts and challenges for treatment of anastomotic leakage in colorectal surgery. Colorectal Dis 2016; [Epub ahead of print]

340. Kim JC, Lee JL, Yoon YS, et al. Utility of indocyanine-green fluorescent imaging during robot-assisted sphincter-saving surgery on rectal cancer patients. Int J Med Robot 2016;12:710-717.

341. Kin C, Vo H, Welton L, et al. Equivocal Effect of Intraoperative Fluorescence Angiography on Colorectal Anastomotic Leaks. Dis Colon Rectum June 2015; 58: 582-587.

342. Bae SU, Baek SJ, Hur H, et al. Intraoperative near infrared fluorescence imaging in robotic low rectal anterior resection: three case reports. Yonsei Med J 2013;54:1066-1069.

343. Kawada K, Hasegawa S, Wada T, et al. Evaluation of intestinal perfusion by ICG fluorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. Surg Endosc 2017;31:1061-1069.

344. Gröne J, Koch D, Kreis ME, et al. Impact of intraoperative microperfusion assessment with Pinpoint Perfusion Imaging on surgical management of laparoscopic low rectal and anorectal anastomoses. Colorectal Dis 2015;17 Suppl 3:22-28.

345. Lassen K, Soop M, Nygren J, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. Arch Surg 2009;144:961-969.

346. Tan WP, Talbott VA, Leong QQ, et al. Association for Academic Surgery: American Society of Anesthesiologists class and Charlson's Comorbidity index as predictors of postoperative colorectal anastomotic leak: a single-institution experience. J Surg Res 2013;184:115-119.

347. Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů. 10. revize [on line, cit. 2017-02-19]. Dostupný z http://www.uzis.cz/cz/mkn/index.html.

348. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů, 7. vydání (originál 2011) webový odkaz TNM klasifikace, 7. vydání [on line, cit. 2017-02-19]. Dostupný z htpp:////www.uzis.cz/publikace/tnm-klasifikace-zhoubnych-novotvaru-7-vydani-original-2011.

349. Rutegård M, Rutegård J. Anastomotic leakage in rectal cancer surgery: The role of blood perfusion. World J Gastrointest Surg 2015;7:289-292.

350. Novell JR, Lewis AA. Peroperative observation of marginal artery bleeding: a predictor of anastomotic leakage. Br J Surg 1990;77:137-138.

351. Diana M, Noll E, Diemunsch P, et al. Enhanced-reality video fluorescence: a real-time assessment of intestinal viability. Ann Surg 2014;259:700-707.

352. Toens C, Krones CJ, Blum U, et al. Validation of IC-VIEW fluorescence videography in a rabbit model of mesenteric ischaemia and reperfusion. Int J Colorectal Dis 2006;21:332-338.

353. Miwa M. The principle of ICG fluorescence mode. Open Surg Oncol J 2010;2:26-28.

354. Newman MI, Jack MC, Samson MC. SPY-Q analysis toolkit values potentially predict mastectomy flap necrosis. Ann Plast Surg 2013;70:595-598.

355. Tortorelli AP, Alfieri S, Sanchez AM et al. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: incidence, risk factors, and management. Am Surg 2015;81: 41-47.

356. Li C, Zhang Y, Wang M, Zhang Y, et al. In vivo real-time visualization of tissue blood flow and angiogenesis using Ag2S quantum dots in the NIR-II window. Biomaterials 2014;35:393-400.