

## Wszczepy nowotworowe w powłokach po operacjach laparoskopowych

Władysław Lejman, Andrzej Wysocki

*Wszczepy nowotworowe w bliznach po wprowadzeniu troakarów (port-site metastasis) okazały się nowym, nieprzewidywanym wcześniej, powikłaniem chirurgii laparoskopowej. Okazało się, że ma to miejsce częściej niż wznowy w bliznie po operacji wykonywanej metodą klasyczną, przy czym, mogą się one zdarzać nawet wtedy, gdy nowotwór jest bardzo mało zaawansowany, przeoczony lub znajduje się poza bezpośrednim polem operacyjnym. Patomechanizm tego zjawiska nie został jednoznacznie rozstrzygnięty. Przedstawiono przegląd piśmiennictwa na ten temat, uwzględniając istotniejsze pozycje. Dane pochodzące zarówno z doniesień klinicznych, jak i eksperymentalnych, nie pozwalają jednoznacznie ustosunkować się do tego problemu, bowiem wypływające z nich wnioski są niejednokrotnie sprzeczne ze sobą. Nie jest również jasne, czy i jaka postulowana profilaktyka jest najbardziej skuteczna.*

### Port-site metastases; a review

*Abdominal wall cancer recurrences (port-site metastases – PSM) have been recently considered as unpredictable late complications of laparoscopic surgery. It has been proven, that port-site metastases take place more often than abdominal wall recurrences after open abdominal operations. The lapse time from the initial procedure to the appearance of PSM is on average 3 to 6 months. They appear as round, hard, painless nodules located in the place of trocar introduction. It was assumed, initially, that occurrence of PSM is characteristic only for advanced neoplastic disease and/or its high malignancy. It was thought, that PSM are only due to grasper handling, removing of neoplastic specimen through the narrow aperture in the abdominal wall or intraoperative gallbladder perforation and bile outflow into the peritoneal cavity. Further clinical observations showed however, that PSM may appear promptly, even in the case of low-advanced cancer, or even if the unrecognized neoplasm is located away from the main operative area. In 1998 a collective study of 164 cases noticed in the literature till then was published. A lot of ingenious clinical and experimental studies had been performed in order to elucidate pathogenesis of this controversial phenomenon. They were concentrated mainly on the influence of pneumoperitoneum and open surgery on the local progression of intra-abdominal malignancy and on the influence of different insufflation gases and their intraoperative pressure inside the peritoneal cavity on the occurrence of PSM. It seems likely that the pathogenic mechanism of PSM is multifactorial. Beside the direct contamination of laparoscopic instruments most hazardous is probably production of smoke containing aerosolised neoplastic cells during evaporation of electrocoagulated tissues. Its leakage along with insufflated gas through laparoscopic access wounds may favour seeding of the neoplasm in these places ("chimney effect"). Practical knowledge about PSM prophylaxis is very limited. Gasless laparoscopy, slow desufflation, removing of the operative specimen in the protective bag and washout of peritoneal cavity with cytostatic drugs are possibilities worth taking into consideration. The real value of these precautions haven't been confirmed so far. In the case of suspicion of gallbladder cancer it seems reasonable to perform intraoperative histologic examination and in the case of confirmation to convert the laparoscopic procedure to open operation. Then the excision of hepatic tissue adjacent to the gallbladder bed and excision of port-site wounds should be performed.*

**Słowa kluczowe:** laparoscopia, rozsiew nowotworowy, wszczepy nowotworowe w powłokach

**Key words:** laparoscopy, tumour seeding, port-site metastases

Już przed kilku laty okazało się, że gdy w jamie otrzewnej toczy się proces nowotworowy, to technika laparoskopowa łączy się z zaskakującym powikłaniem, jakim jest po-

wstawanie wszczepów nowotworowych w bliznach po wprowadzeniu troakarów.

Pierwszy tego rodzaju przypadek opisano już w 1978 r. i dotyczył on laparoskopii przedsięwziętej z powodu wodobrzusza, w celu określenia stopnia zaawansowania procesu nowotworowego [cyt. wg 1]. Z czasem oka-

zało się, że wszczepy w bliznach po troakarach są częstsze niż wznowy w powłokach po operacjach wykonanych metodą klasyczną, z tym że dotyczyło to chorych ze znacznie zaawansowanym procesem nowotworowym [2].

W 1993 r. opublikowano przypadek 66-letniej kobiety, u której po trzech miesiącach od laparoskopowego usunięcia pęcherzyka żółciowego, w którym znajdowało się nierozpoznane, przed ani w czasie operacji, ognisko raka, powstał przerzutowy guzek w pępku [2]. Autorzy tego doniesienia, przewidzieli, że w przyszłości będzie to istotnym problemem, bowiem przypadki takie będą zdarzać się coraz częściej.

Problem zaczął narastać, gdy okazało się, że tego rodzaju rozsiew nowotworowy może mieć miejsce np. po laparoskopowej operacji raka jelita grubego, nawet w niskim, takim jak Duke's A, stopniu zaawansowania [1, 3].

Powstanie wszczepów nowotworowych odnotowano nie tylko w pępku, ale i w innych bliznach po troakarach, w tym również zdarzały się zmiany mnogie [4]. W piśmiennictwie anglosaskim stan ten przyjęło się nazywać *port site metastasis* (PSM), rzadziej *port – site recurrences*, lub *abdominal wall metastases*. Poszczególne doniesienia na ten temat mają zwykle kazuistyczny charakter, lub obejmują jeden, dwa, czy najwyżej kilka przypadków [4-14].

Pierwsze doniesienie zbiorcze dotyczące PSM opublikowano w 1994 r. i obejmowało ono 18 chorych, u których nowotwór był pierwotnie umiejscowiony w jajniku, jelicie grubym, pęcherzyku żółciowym, trzustce lub żołądka [15]. Zupełnym zaskoczeniem były te przypadki PSM, w których operacja nie dotyczyła miejsca toczącego się procesu nowotworowego, tj., gdy np. wykonywano cholecystektomię, a źródłem przerzutu był nierozpoznany rak trzustki [6]. W ślad za tym poddano w wątpliwość, czy w przypadkach schorzeń nowotworowych laparoscopia w ogóle powinna być brana pod uwagę [1, 5, 15-17].

Do 1998 r. opublikowano już łącznie 164 przypadki PSM i dotyczyły one szerokiego przekroju nowotworów jamy brzusznej, w tym również zabiegów urologicznych, oraz wideo-torakoskopowych [18].

PSM objawiają się jako twarde, wyczuwalne pod skórą, lub związane z nią, często bolesne guzki. Częstość ich występowania oceniana jest bardzo różnie. Wg niektórych autorów jest to bardzo rzadka patologia [19, 20]. W jednym z istotniejszych doniesień, opartym o duży materiał, obejmujący 553 pacjentów z nowotworami jamy brzusznej i poddanych laparoskopii, stwierdzono tylko cztery przypadki PSM, co stanowi zaledwie 0,8%. Podobnie w innym zestawieniu, obejmującym 93 chorych na raka pęcherzyka żółciowego, u których cholecystektomię wykonano sposobem laparoskopowym lub otwartym, nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy wznową w bliźnie pooperacyjnej, a częstością PSM i uznano, że zarówno jedno, jak i drugie są wyrazem dużej dynamiki tego nowotworu.

Całkowicie odmienne wnioski wynikają z prospektywnych badań Swiss Association of Laproscopic and Thoracosopic Surgery. Wśród 10 925 pacjentów poddanych laparoskopowej cholecystektomii, było 37 chorych, u których raka pęcherzyka żółciowego rozpoznano do-

piero na podstawie rutynowego pooperacyjnego badania mikroskopowego. Z tej grupy aż u pięciu odnotowano PSM, co stanowi 14%. PSM zdarzał się częściej, bo aż w 40% tych przypadków, w których doszło do śródoperacyjnego przedziurawienia pęcherzyka żółciowego [21]. Na podstawie współczesnego piśmiennictwa nie można jednoznacznie rozstrzygać, skąd w ocenie częstości PSM biorą się tak znaczne różnice.

Podany przez poszczególnych autorów czas od laparoskopowej operacji do wystąpienia PSM wynosi zazwyczaj od 3 do 6 miesięcy, jednak może się znacznie wahać i wynosić od kilku dni do nawet półtora roku [18].

Powstanie PSM wiązano początkowo wyłącznie z zaawansowaniem procesu nowotworowego i stopniem jego złośliwości. Sądzono, że implantacji komórek nowotworowych sprzyjają manipulacje narzędziami, głównie „grasperem”, a przede wszystkim usuwanie preparatu przez ciasny otwór w powłokach. W przypadkach raka pęcherzyka żółciowego uważano, że ryzyko powstania wszczepu w powłokach wzrasta w razie perforacji jego ściany i wylewania się żółci w czasie operacji. Ponieważ takie wyjaśnienia wydają się niepełne, przypuszczano, że w grę wchodzi także inne czynniki. Zaczęto zatem prowadzić odpowiednie badania kliniczne i tworzyć modele doświadczalne.

### Badania doświadczalne

Wpływ odmy otrzewnowej na proces nowotworowy w jamie brzusznej

Badania dotyczące PSM nieodłącznie wiążą się z pytaniem, jak laparoscopia wpływa na miejscową progresję guza w jamie brzusznej i jakie czynniki mogą tu odgrywać znaczącą rolę. Doniesienia na ten temat przyniosły sprzeczne wyniki.

U szczurów, u których doświadczalnie wywołano raka jelita grubego, wykonywano następnie potencjalnie leczniczą resekcję metodą laparoskopową, oraz otwartą. Po kilku tygodniach, podczas ponownego otwarcia jamy brzusznej, okazało się, że po laparoskopii rozsiew nowotworowy był znamienne częstszy [22]. Z innych doniesień wynika jednak, że to właśnie po laparotomii dochodzi do szybszej progresji, co tłumaczono tym, że po operacji metodą otwartą powstają głębokie zaburzenia naturalnych, obronnych mechanizmów immunologicznych ustroju, co sprzyja rozwojowi procesu nowotworowego [23, 24]. Z kolei w innych wykonanych u myszy badaniach poddano analizie progresję guza powstałego z wszczepionych dootrzewnowo komórek czerniaka, zależnie od tego, czy następowo poddawano zwierzęta laparotomii, czy też laparoskopii z użyciem CO<sub>2</sub> lub powietrza. Okazało się, że w obu grupach, gdzie jama otrzewnej miała kontakt z powietrzem, guz powiększał się znamienne szybciej niż w grupie operowanych laparoskopowo, u których zastosowano CO<sub>2</sub> [25].

Przeprowadzono również badania dotyczące implantacji komórek nowotworowych, w zależności od tego, czy w czasie laparoskopii w jamie otrzewnej znajdowała się krew. Badania prowadzono u szczurów, którym wstrzyki-

wano dootrzewnowo samą krew lub z dodatkiem heparyny. Okazało się, że heparyna wyraźnie ogranicza możliwość implantacji, a zatem obecność skrzepów krwi sprzyja temu procesowi [26]. Badania te mają jednak o tyle ograniczoną wartość, że nie odnoszą się zupełnie do analogicznej sytuacji, gdy zabieg wykonywany jest metodą otwartą. Trzeba jednak podnieść, że zgodnie z innymi doniesieniami, erytrocyty, lub związane z nimi czynniki, przeciwdziałają adhezji komórek nowotworowych w otrzewnej [27].

#### Wpływ odmy otrzewnowej na powstanie PSM

W przeprowadzonych dotychczas badaniach koncentrowano się głównie na zależności pomiędzy występowaniem PSM, a rodzajem gazu użytego do wytworzenia odmy. W jednym z doświadczeń, przeprowadzonym na szczurach, wszczepiano komórki nowotworowe w mięśnie powłok jamy brzusznej. Następnie, gdy guz wrastał już do jamy otrzewnej, wykonywano laparoskopię połączoną ze skaryfikacją guza. Do insuflacji używano różnych gazów: CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, powietrza i helu. Następnie oceniano częstość PSM i stwierdzono, że w przypadku zastosowania helu było ich najmniej [1].

W innych badaniach, prowadzonych również u szczurów, stwierdzono, że po laparoskopii szybkość wzrostu nowotworu jest mniejsza niż po laparotomii. Jednocześnie spostrzeżono, że PSM powstają znamienne częściej, gdy używa się CO<sub>2</sub>, w porównaniu z grupą, w której nie wytwarzano odmy [28]. W kolejnych badaniach u tych samych zwierząt zwrócono uwagę, że nie rodzaj gazu (CO<sub>2</sub> lub powietrze), ale odma otrzewnowa „*per se*” może powodować powstawanie PSM [29]. Potwierdzałoby to doniesienie, w którym stwierdzono, że wstrzyknięte do otrzewnowo komórki nowotworowe, powodowały wzrost guza w miejscu troakaru, wokół którego miał miejsce przeciek gazu [cyt. wg 18].

Z innych badań, prowadzonych również na szczurach, wynika, że wzrost podskórnie wszczepionych komórek nowotworowych jest stymulowany przez dwutlenek węgla i to niezależnie od jego wewnątrzotrzewnowego ciśnienia [30].

#### Patomechanizm PSM

Powstaje pytanie, jakie mechanizmy patogenetyczne są odpowiedzialne za powstanie PSM. W chwili obecnej panuje opinia, że decyduje o tym nie jeden, lecz wiele czynników [31, 32]. Najczęściej wymienia się ciśnienie oraz rodzaj gazu stosowanego do wytwarzania odmy, manipulację narzędziami w obrębie tkanek nowotworowych, zawleczenie elementów guza do powłok w trakcie usuwania preparatu oraz aerolizację komórek nowotworowych w postaci dymu po użyciu koagulacji [28]. Wysunięto również koncepcję „efektu kominowego” (*chimney effect*), zgodnie z którą powstanie PSM wynikałoby z „przeciekania” gazu zawierającego komórki nowotworowe obok troakarów [9]. To tłumaczyłoby osadzanie się komórek nowotworowych w miejscu wkłucia troakarów [33]. Nieroz-

strzygniętym pozostaje fakt, czy komórki te są zdolne do podziału. Przedstawiono badania doświadczalne, z których wynika, że ulegają one apoptozie [34]. Potwierdzeniem hipotezy „efektu kominowego” są przeprowadzane badania kliniczne, podczas których, w trakcie cholecysektomii laparoskopowej, wstrzykiwano chorem w okolicę pęcherzyka żółciowego znakowane radioizotopowo krwinki czerwone. Po operacji wykazano wybitne gromadzenie się radioizotopu w miejscach troakarów, gdy wykonywano insuflację CO<sub>2</sub>. Nie obserwowano tego zjawiska, jeżeli zabieg wykonano bez użycia gazu [35].

W innych badaniach prowadzono analizę zawartości „dymu” powstającego podczas operacji laparoskopowej. Wydstający się z otrzewnej gaz przepuszczano przez odpowiednie filtry, w których osadzały się skupiska bądź pojedyncze komórki pochodzenia śródbłonkowego [18, 36].

Eksperymentalnie stwierdzono, że pewne znaczenie dla powstania PSM może mieć miejscowy uraz otrzewnej. Zeszycie otrzewnej po usunięciu troakaru mogłoby mieć znaczenie profilaktyczne [37].

Który ze wspomnianych powyżej patogenetycznych mechanizmów odgrywa główną rolę w powstawaniu PSM, może okazać się w niedalekiej przyszłości.

#### Zapobieganie i leczenie PSM

Praktyczna wiedza dotycząca postępowania mającego zapobiec powstaniu PSM jest bardzo ograniczona. W przypadkach wycięcia pęcherzyka żółciowego, którego śródoperacyjny wygląd budzi podejrzenie nacieku nowotworowego, preparat najczęściej usuwa się w ochronnych plastikowych osłonkach (*protective bags*). Wydaje się jednak, że nie zabezpiecza to wystarczająco przed śródotrzewnowym rozsiewem nowotworu, a także implantacją komórek nowotworowych w miejscu wprowadzenia troakarów. Postępowanie takie można uzupełniać przepłukiwaniem otrzewnej solą fizjologiczną lub roztworem cytostatyku. Choć dane pochodzące z badań eksperymentalnych wskazują na zasadność takiego postępowania, to brak dowodów klinicznych, by mogło to zapobiegać powstawaniu PSM [38]. Nie ma również dowodu potwierdzającego wartość niekiedy polecanego powolnego opróżnienia jamy otrzewnej z gazu. W razie śródoperacyjnego, mikroskopowego stwierdzenia obecności nowotworu w pęcherzyku żółciowym, postuluje się jednoczesowe, bądź podjęte kilka dni później poszerzenie zabiegu, obejmujące też wycięcie ran po wprowadzeniu troakarów [39, 40].

Bardziej przekonujący jest pogląd, że w razie śródoperacyjnego podejrzenia raka pęcherzyka żółciowego powinno się zamienić operację laparoskopową na otwartą. Operując już klasycznym sposobem, doraźne badanie mikroskopowe powinno rozstrzygnąć o ewentualnym poszerzeniu zabiegu, obejmującym też wycięcie rany po troakarze. Należy jednak pamiętać o wysokich kosztach wynikających z takiego postępowania [41].

Zapobieganie PSM w przypadkach, gdy przed i w czasie laparoskopii przeoczono nowotwór złośliwy in-