

PORTHÅLSMETASTASER EFTER LAPAROSKOPI

Två fall av tumörspridning från gallblåsecancer

Laparoskopisk teknik används i allt större omfattning både i behandling och vid diagnostik av olika kirurgiska åkommor. Vid kolecystektomi är tekniken idag standardmetod. Ett kliniskt problem som förtjänar uppmärksamhet är metastaser från preoperativt okänd gallblåsecancer som kan dyka upp i troakarhålén varierande tid efter galloperationen. Implantation av exfolierade viabla tumörceller i stickkanalerna är den troligaste orsaken men även manipulation av tumörceller med instrument – t ex då gallblåsan tas ut genom bukväggen – kan vara en orsak till spridningen.

Laparoskopisk kolecystektomi har snabbt utvecklats till rutinmetod för behandling av gallsten. Årligen opereras i Sverige totalt ca 11 000 patienter för gallsten och i 90–95 procent av fallen kan operationen utföras laparoskopiskt. Den totala komplikationsfrekvensen vid laparoskopisk kirurgi verkar idag vara jämförbar med den vid konventionell kolecystektomi [1, 2]. Kontraindikationerna mot laparoskopisk teknik har blivit allt färre och antalet fall som konverteras till öppen kirurgi är idag tämligen konstant vid de centra där laparoskopisk kirurgi bedrivs i större omfattning [3].

En av orsakerna till konvertering till öppet ingrepp har hittills varit misstänkt malignitet. Dock har det ansetts att laparoskopisk cancerkirurgi helst bör ske inom ramen för vetenskapliga proto-

koll. Detta har främst diskuterats i samband med laparoskopisk kirurgi vid coloncancer [4].

Gallblåsecancer anges i flera rapporter uppgå till 1–2 procent av totala antalet kolecystektomier [5–10]. Diagnosen ställs i ca 90 procent av fallen per- eller postoperativt medan preoperativt väckt misstanke om gallvägsmalignitet är mera sällsynt [11, 12].

Ett tjugotal fall av porthålsmetastaser efter laparoskopisk gallvägskirurgi finns idag rapporterade [13]. Vi har själva haft två sådana på 600 opererade patienter sedan oktober 1991, vilket föranlett oss att genomföra en begränsad nationell enkät för att försöka bilda oss en uppfattning om förekomsten av porthålsmetastaser efter laparoskopisk gallvägskirurgi i Sverige.

Våra två fall samt resultatet från enkätstudien presenteras.

Fall 1

En 66-årig man med mångåriga gallbesvär och med en 2,5 cm stor sten i en väggförtjockad gallblåsa inkom för operation i april 1994. Laparoskopisk operation utfördes med sedvanliga portar vid naveln, i epigastriet, i medioklavikularlinjen 2 cm under höger arcus samt i främre axillarlinjen 5 cm till höger om naveln. En tjockväggig gallblåsa dissekerades loss med viss svårighet. På grund av perforation togs gallblåsan ut i preparatpåse.

Vid extraktionen av gallblåsan genom porten i epigastriet rupturerade preparatpåsens botten och gallblåsan plockades ut med peang. Fasciesutur och hudsutur i epigastriet gjordes på sedvanligt vis. Gallblåsan tedde sig som en kronisk kolecystit, men PAD visade ett lågt differentierat adenokarcinom (Nevin grad III) där radikalexcision sannolikt ej förelåg. Någon ytterligare behandling av patienten bedömdes ej vara meningsfull.

Tre och en halv månad efter operationen sökte patienten på grund av en spelkulestor förhårdnad samt smärta motsvarande porthålet till höger om naveln. Dessutom noterades en 3–4 cm tumörsuspekt förändring i ärret för epigastriporten. Cytologi från båda lokalerna ingav misstanke om metastaser av

gallblåsecancer. Den smärtande tumören i höger fossa exstirperades och PAD visade metastas från patientens cancer.

Ett par veckor därefter noterades recidiv på samma ställe samt även en misstänkt metastas i portärret under höger arcus. Patienten fick även en striktur i ductus hepaticus communis, och trots avlastning med endoskopisk stentläggning avled han efter fem månader. Datortomografi av buken, som gjordes före inläggningen av stent, visade inga metastaser i lever eller buk.

Fall 2

En 58-årig kvinna med känd gallstenssjukdom och dagliga smärtor inkom för operation i mars 1994. Operationen företogs laparoskopiskt med sedvanlig placering av troakarerna. Gallblåsan innehöll en 3 cm stor solitärsten och tedde sig som kronisk kolecystit. Blåsan avlägsnades via ett utvidgat snitt i epigastriet. Vid uppklippning av gallblåsan noterades en ca 15 mm stor tumör. PAD visade ett lågt till medelhögt differentierat adenokarcinom (Nevin grad III). Resektionen var radikal.

Tre månader senare var patienten gul. Laparotomi påvisade en utbredd metastasering i ligamentum hepatoduodenale. Ytterligare tre månader senare konstaterades metastaser i portärret i höger fossa samt även under höger arcus. Under vintern har patienten plågats av svår smärta, och 14 månader efter primäroperationen opererades hon på grund av ventrikelretention med gastroenterostomi och enteroanastomos. I samma seans exstirperades två porthålsmetastaser, 5×4 respektive 3×2 cm, från området vid höger arcus samt ytterligare en metastas, 2×2 cm stor, från höger fossa. PAD visade metastas från gallblåsecancer. Patienten avled 17 månader efter sin galloperation.

Resultat från enkätstudie

Nitton kirurgiska kliniker – åtta universitetskliniker, elva länsjukhus – tillfrågades brevledes om förekomst av eventuella porthålsmetastaser vid laparoskopisk kolecystektomi. Svar har erhållits från samtliga, utom från ett länsjukhus.

Totalt rapporteras tre patienter med

Författare

OWE LUNDBERG
tf avdelningsläkare

ANDERS KRISTOFFERSSON
docent, överläkare; båda vid kirurgiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

porthålsmetastaser. Det kliniska förloppet för dessa framgår ej. Den sammanlagda volymen av kolecystektomier utförda vid de tillfrågade klinikerna uppskattas enligt uppgift från Svenska laparoskopiregistret i Kalmar till ca 6 000 operationer.

Inga fall av porthålsmetastaser rapporteras efter konvertering på grund av misstanke om gallblåsecancer. Hur många fall som har konverterats på grund av denna misstanke har ej gått att få fram.

Diskussion

Gallblåsecancer är den femte vanligaste cancerformen i mag-tarmkanalen. Dess förekomst uppvisar både etniska och geografiska variationer. Tex uppges gallblåsecancer förekomma i en frekvens av 15/100 000 invånare i Sydamerika [14]. Incidensen av gallblåsecancer i Sverige är beräknad till 4–5/100 000 invånare/år (Svenska cancerregistret). Kvinnor uppges löpa tre gånger större risk än män att utveckla gallblåsecancer.

Risken för cancer anges också öka med ökande storlek på patientens gallsten. Stenar > 3 cm innebär en tio gånger större risk för gallblåsecancer. Behandlingen av gallblåsecancer har som regel varit kirurgisk [10, 15].

Diskussionen kring porthålsmetastaser vid laparoskopisk kirurgi har framför allt gällt coloncancer. Fingerhut rapporterade 1995 3,2 procent porthålsmetastaser [16]. Porthålsmetastaser har även beskrivits efter kurativ kirurgi vid Dukes A [4]. Vid konventionell colonkirurgi rapporterade Hughes metastaser i ärrer i 0,7 procent av fallen [17].

Dissemination av tumörceller vid gallvägskirurgi är i sig inget nytt problem utan har rapporterats efter perkutana gallvägsdränage och koledokoskopi [18, 19]. Även spridning av tumörceller i stickkanalen efter finnålsbiopsi i lever, lunga, bukspottkörtel m fl organ finns rapporterade [20–22]. Dock finns även beskrivet att ingen tumorspridning skett på över 3 000 finnålsbiopsier [23]. I litteraturen finns dokumenterat bukväggsmetastaser efter laparoskopiska ingrepp vid tumorsjukdom i ovarier, ventrikel, pancreas och lever. Dessa tumörer har samtliga varit adenokarcinom [13, 24]. Tidsintervallet mellan operation och noterad metastasering har varierat mellan sju dagar (!) och två år [25, 26].

Man kan ställa sig frågan huruvida det finns laparoskopispecifika orsaker till ökad risk för metastasering:

1. Sker en ökad exfoliation av tumörceller till fri bukhåla vid den laparoskopiska hanteringen av tumören? Vid konventionell kirurgi vid gallblåsecancer

sker också en betydande manuell hantering av tumören.

2. Vad betyder kontakten mellan tumörcellsbemängda instrument och porthålet? Det förtjänar dock att nämnas att metastaser i optikporten finns rapporterade utan att optiken någonsin varit i kontakt med tumören [9].

3. Passage av resekerad tumörvävnad genom porthålet? Hur förklara att patienter får metastaser i porthålet men ej i laparotomiärrer, vid konverterade fall? [9]?

4. Vad betyder pneumoperitoneum, där buken blir en aerosol med exfolierade tumörceller, i ett slutet rum med adhesion av tumörceller till peritoneum? Skapas ett undertryck i portarna där tumörcellerna implanteras vid exsufflation av gasen?

Andra tänkbara orsaker till tumorspridning i porthålen är att dessa skulle kunna utgöra loci minores resistentiae och därmed vara mera mottagliga för en hematogen tumördissemination. Porthålen försluts vanligen endast i huden, vilket kan underlätta för tumörceller att komma in. I portkanalerna sker vidare en viss fibrinansamling som skyddar tumörcellerna från immunförsvaret samtidigt som cellerna sannolikt stimuleras av läknings- och tillväxtfaktorer från porthålet [9, 24].

Det traditionella synsättet har hittills varit att betrakta öppen kolecystektomi som ett större trauma för organismen än motsvarande laparoskopiska operation. Den konventionella laparotomin innebär också en högre grad av immunosuppression och därmed en risk för metastasering, vilket har visats bl a i djurförsök [27].

Profylax och prevention

Även om kunskaperna om uppkomstmekanismerna bakom porthålsmetastaser fortfarande är mycket begränsade, kan vi sannolikt minimera riskerna för spridning av tumörceller vid laparoskopisk kolecystektomi genom:

- Optimal preoperativ diagnostik, tex ha en »färsk» ultraljudsundersökning;
- Övergång till öppen kirurgi, speciellt med kvinnliga patienter och stora gallstenar, vid minsta misstanke om malignitet;
- Sedvrigt atraumatisk teknik;
- Frikostigt användande av preparatpåse;
- Att inte tveka att utvidga extraktionshålet;
- Långsam exsufflation av gasen genom troakarventilen, ej genom det öppna porthålet; kanske till och med aktivt suga ut gasen?
- Att kanske sträva efter gaslös laparoskopi?

– Vid laparoskopiskt fynd av malignitet excision av porthålen? Postoperativ strålbehandling? Lokal kemoterapi?

Vidare bör man alltid undersöka portärrer vid uppföljning av en patient med malignitet och genomgången laparoskopi.

Framtidsperspektiv

I USA pågår för närvarande en prospektiv randomiserad studie där öppen respektive laparoskopisk teknik vid coloncancer jämförs. En liknande studie har även diskuterats i Sverige. Även djurexperimentella studier har initierats och en hög frekvens (40 procent) av metastaser i laparotomisnittet finns rapporterad men inga alls i porthålen, vilket ju inte stämmer med de kliniska iakttagelserna [P Geis, pers medd 1995].

Konklusion

Den laparoskopiska tekniken har på kort tid blivit rutinmetod för behandling av gallsten och utnyttjas i allt större utsträckning även för kirurgisk behandling och diagnostik av andra åkommor. Porthålsmetastaser i anslutning till laparoskopisk kirurgi är ett ovanligt men viktigt kliniskt problem som uppstått i och med införandet av denna nya teknik.

Vid fynd av misstänkt gallblåsecancer vid laparoskopisk kirurgi bör man övergå till öppen teknik för att därmed minimera riskerna för spridning av tumören. Metastaser i troakargenomgångarna är ofta förknippade med svår lokal smärta och kan därmed avsevärt reducera livskvaliteten hos patienter med malign sjukdom. Detta bör beaktas vid utredningar medelst diagnostisk laparoskopi.

Fortsatta kliniska och experimentella studier av genesen till porthålsmetastaser är nödvändiga. Det är vår uppfattning att utnyttjandet av den laparoskopiska tekniken vid behandlingen av malign sjukdom tills vidare bör ske endast inom ramen för kontrollerade kliniska studier.

Litteratur

1. Hjelmqvist B. Laparoskopiregistret – choledochusskador vid laparoskopisk kirurgi. Svensk Kirurgi 1993; 51: 37.
2. Caputo L, Aitken DR, Mackett MC, Robles AE. Iatrogenic bile duct injuries. The real incidence and contributing factors, implications for laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 1992; 58: 766–71.
3. Kimura T, Kimura K, Suzuki K, Sakai S, Ohtomo Y, Sakuramachi S et al. Laparoscopic cholecystectomy: The Japanese experience. Surg Laparosc Endosc 1993; 3: 194–9.
4. Wexner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. Br J Surg 1995; 85: 295–8.
5. Burdette WJ. Cancer of the gallbladder. Am J Surg 1957; 145: 832–7.
7. Diehl AK. Epidemiology of gallbladder

- cancer – a synthesis of recent data. *J Natl Cancer Inst* 1989; 65: 1209-14.
8. Collier NA, Blumgart LH. Tumors of the gallbladder. In: Blumgart LH, ed. *Surgery of liver and biliary tract vol 2*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988: 819-28.
 9. Jacobi CA, Keller H, Mönig S, Said S. Implantation metastasis of unsuspected gallbladder carcinoma after laparoscopy. *Surg Endosc* 1995; 9: 351-2.
 11. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Clinicopathologic study of gallbladder carcinoma found at autopsy. *Cancer* 1989; 64: 98-103.
 12. Paraskeuopoulos JA, Dennison AR, Johnson AG. Primary carcinoma of the gallbladder. *HPB Surg* 1991; 4: 277-89.
 13. Copher JC, Rogers JJ, Dalton ML. Trocar-site metastasis following laparoscopic cholecystectomy for unsuspected carcinoma of the gallbladder. *Surg Endosc* 1995; 348-50.
 14. Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya JC, Silva J, Siegel S. Letter to the editor. *Surgery* 1995; 117: 479-80.
 16. Fingerhut A. Laparoscopic colectomy. The French experience. In Jager R, Wexner SD, eds. *Laparoscopic colorectal surgery*. New York: Churchill Livingstone, 1995.
 17. Hughes EJ, McDermott FT, Polglase AI, Johnson WR. Tumor recurrence in the abdominal scar tissue after large bowel cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 571-2.
 19. Chapman WC, Sharp KW, Weaver F, Sawyers JL. Tumor seeding from percutaneous biliary catheters. *Ann Surg* 1989; 209: 708-15.
 22. Ferruci JT, Wittenberg J, Margolies MN, Carey RW. Malignant seeding of the tract after thin needle aspiration biopsy. *Radiology* 1979; 130: 345-6.
 23. Kline TS, Neal HS. Needle aspiration biopsy: critical appraisal. Eight years and 3267 specimens after. *JAMA* 1978; 232: 36-9.
 24. Nduka CC, Monson JRT, Menzies-Gow N, Darzi A. Abdominal wall metastasis following laparoscopy. *Br J Surg* 1994; 81: 638-52.
 26. Jatzko G, Lisborg P, Hom M, Dinges HP. Abdominal wall implantation metastases 2 years after apparently uneventful laparoscopic cholecystectomy. *Chirurg* 1994; 65: 812-4.
 27. Allendorf JDF, Bessler M, Kayton ML, Whelan RL, Treat MR, Nowygrod R. Tumor growth after laparotomy or laparoscopy. *Surg Endosc* 1995; 9: 49-52.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Owe Lundberg, Kirurgiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

MÄNNISKANS SEGER ÖVER SMITTKOPPSVIRUSET

Bara dödsstöten kvar

Sjukdomen utrotades för 18 år sedan. Men levande smittkoppsvirus finns fortfarande kvar i frysboxar i USA och Ryssland. Frågan är om man ska förintä dessa också och definitivt ge arten dödsstöten. En annan fråga handlar om huruvida det är möjligt att upprepa den framgångsrika utrotningen med andra sjukdomar, till exempel polio.

Sjukdomen smittkoppor (variola) utrotades för snart 20 år sedan. Larmrapporter om att sjukdomen skulle ha dykt upp på nytt har kommit upprepade gånger, men de har genomgående visat sig vara falsklarm. Sjukdomens orsak, smittkoppsvirus, är däremot inte utrotat. Den aktuella frågan idag är därför: bör de kvarvarande virusstammar som förvaras i frysboxar på två viruslaboratorier i världen (USA och Ryssland) förstöras? Först när detta sker är smittkoppsvirus som art slutgiltigt förintat och sjukdomen smittkoppor definitivt enbart historisk.

Smittkoppor förorsakades av ett virus tillhörande pox-gruppen. Ett par av dess viktigaste kännetecken var att det hade enbart människan som värdjur och att det överlevde endast kort tid både hos sin värd och i dennes miljö. Det måste därför ständigt vara på jakt efter ett nytt offer. Om detta misslyckades stod dess existens på spel. Detta är orsaken till att smittkoppsvirus endast kunde överleva i en miljö med en tillräcklig täthet av icke immuna människor. Denna akilleshäla i dess biologiska utrustning blev dess undergång.

Flera tusen år gammal sjukdom

Vi vet inte exakt när sjukdomen uppträdde för första gången. Det var säkerligen för flera tusen år sedan. Vi vet däremot med bestämdhet när och var den gjorde sin sorti. Det var i den lilla staden Merka i Somalia i oktober 1977 som dess flertusenåriga bana bröts. Det var första gången som människan genom egna åtgärder befriat sig från ett av sina många sjukdomsok. Hur denna remar-

kabla bedrift gick till har utförligt dokumenterats av Världshälsoorganisationen (WHO) i en omfattande monografi [1].

Smittkopporas historia är lång och dramatisk. De har många gånger ingripit i det historiska skeendet. De avsatte kejsare i Kina och Japan och kalifer i Bagdad; de ändrade tronföljden i det Habsburgska kejsardömet fyra gånger och tog under medeltiden fem regerande furstar i Europa av daga. Drottning Ulrika Eleonora i Sverige dog i smittkoppor. De spanska erövrarna förde med sig sjukdomen till Amerika på 1500-talet med katastrofala följder för den inhemska befolkningen i Nya världen. Halva befolkningar och hela stammar uttraderades. Men indianerna hämnades och gav i utbyte syfilis till Europa. Under fransk-tyska kriget 1870-1871 dog en halv miljon människor i smittkoppor. Sverige hade den sista påhalsningen 1963 med 27 insjuknade varav fyra dog.

Fram till sekelskiftet 1700-1800 var människan försvarslös mot smittkoppor. Vid den tiden utvecklade engelsmannen Edward Jenner tillsammans med medarbetare smittkoppsvaccinet som bortåt 200 år senare slutgiltigt skulle besegra sjukdomen. Jenner förutsåg att vaccinet skulle kunna användas för detta ändamål. Detta var det första vaccinet överhuvudtaget. För framställningen användes material från kokoppor. Ordet vaccin härleder sig därför från latinets vacca som betyder ko.

Utrotningsprogrammet

Det tog i det närmaste 175 år innan det nya vaccinet kunde utnyttjas till ful-

Författare

HOLGER LUNDBÄCK

med dr, professor, chef för Statens bakteriologiska laboratorium (SBL) 1961-1982, medlem av WHO's »Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication», ordförande i »The International Commission for the Certification of Smallpox Eradication in Somalia» (1979).