

ЛАПАРОСКОПСКА ХИРУРГИЯ НА КОЛОНА (ИНДИКАЦИИ ЗА ОТВОРЕНА ХИРУРГИЯ)

К. Василев, П. Иванов, Г. Коташев, Г. Григоров, В. Къосев

Клиника по ендоскопска, ендокринна хирургия и колопроктология, ВМА-София

РЕЗЮМЕ

Характерно за лапароскопската дебелочревна хирургия е по-малката хирургична травма и по-малката кръвозагуба в сравнение с отворената, а към това се добавят и всички предимства на миниинвазивната хирургия - редуция на обезболяването, кратък следоперативен период и по-кратък болничен престой. Лапароскопията като цяло е свързана с намалена заболяемост, по-бързо възстановяване, по-малко болка и по-добър козметичен ефект. Интерес представлява оценката на лапароскопската хирургия с акцент върху имунологичните промени. Използвани са проучвания на няколко европейски водещи клиники, както и сравнителен анализ на нашите пациенти, като общият брой пациенти за лапароскопската хирургия е 627, а за отворената - 621. Пациентите с лапароскопска резекция имат по-малко загуба на кръв в сравнение с отворената резекция (средно 100 мл - между 0 и 2700 мл) срещу 175 мл (0-2000 мл) ($p < 0,0001$), въпреки че лапароскопската хирургия продължава 15 до 30 минути по-дълго. Преминаване към отворена операция е необходимо за 19% от пациентите, подложени на лапароскопска процедура. Радикалността на резекцията е оценена с броя на отстранени лимфни възли и дължината на резекцията, които не показват различия. Лапароскопската колектомия се свързва с по-ранно възстановяване на функцията на червата ($p < 0,0001$), необходимост от по-малко аналгетици, както и с по-кратък болничен престой ($p < 0,0001$) в сравнение с отворената хирургия. Заболеваемостта и смъртността на 28-ия ден след колектомиите не показват различия. Резултатите от проучванията на лапароскопската резекция за рак на дебелото черво отразяват опита на миналото десетилетие. През този период лапароскопските хирургически техники са се подобрили значително в резултат от натрупване на опит и напредване на технологията, която позволява по-добро видео изображение и по-безопасна и прецизна работа с тъканите. Въвеждането на нови допълнителни изследвания към настоящите хирургични подходи за рак на дебелото черво води до приемане на оптималната процедура за всеки отделен пациент с рак на дебелото черво.

Ключови думи: рак на дебелото черво, лапароскопска хирургия, рандомизирани проучвания, имунологични промени, следоперативни резултати

ВЪВЕДЕНИЕ

Колоректалният карцином заема трето място в света по честота по отношение разпространението на аденокарцинома. Съвременната адювантна терапия (химиотерапия и радиотерапия) могат да подобрят значително преживяемостта

при пациентите с колоректален карцином. Хирургичното лечение е задължителен етап от комплексното му лечение, като неговата прецизност сериозно нарастна през последните години. Можем със сигурност да кажем, че повече от 90% от пациентите с колоректален карцином се лекуват хирургически, което включва както палиативни, така и радикални оперативни методи. Важно за отбелязване е, че през последното десетилетие миниинвазивните хирургични методи (лапароскопски операции и трансанална ендоскоп-

Адрес за кореспонденция:

д-р К. Василев

Клиника по ендоскопска, ендокринна хирургия и колопроктология

ВМА-София

ул. „Георги Софийски“ № 3, 1431 София

e-mail: vasilevkst@gmail.com

ска микрохирургия) увеличават бързо своя брой и привъженици.

Характерно за лапароскопската дебелочревна хирургия е по-малката хирургична травма и по-малката кръвозагуба в сравнение с отворената, а към това се добавят и всички предимства на миниинвазивната хирургия - редуция на обезболяването, кратък следоперативен период и по-кратък болничен престой. Лапароскопията като цяло е свързана с намалена заболеваемост, по-бързо възстановяване, по-малко болка и по-добър козметичен ефект.

Интерес представлява оценката на лапароскопската хирургия с акцент върху имунологичните промени. Интерес представлява, кои от лапароскопските техники се използват при лечението на тези тумори и какво значение има това за локалните и системни имунни отговори, които играят роля за защитата срещу рецидивиращ рак след хирургична резекция на колона. Манипулирането на имунния отговор може да доведе до предотвратяване на рецидивите, а в бъдеще може да се превърне в нова опция за лечение на рака на дебелото черво.

Още от въвеждането на лапароскопската колектомия възникват въпроси относно възможните ползи и страничните ефекти от използването на минимално инвазивни техники в хирургичното лечение на рака на дебелото черво. Някои от наблюдаваните ефекти са свързани с промени в имунните отговори. Възможно обяснение за подобряване на клиничните резултати след лапароскопска хирургия е това, че тя е свързана с по-малка тъканна травма, която може на свой ред да бъде свързана с подобряване и запазване на нормалната имунна функция.

В европейската общност вече има достатъчно мултицентрични рандомизирани клинични проучвания, сравняващи лапароскопската и отворената хирургия при неметастазирал рак на дебелото черво, които се стремят да отговорят на следните въпроси:

1. Доколко е безопасна лапароскопската операция от онкологична гледна точка.
2. Отразява ли се лапароскопската хирургия на ранните резултати след операцията по повод на колоректален карцином?

3. Дали броят на пациентите е достатъчен за дадената болница, за да се премине цялата крива на обучение по лапароскопска хирургия на дебелото черво.
4. Какви диагностични методики, заболеваемост и предоперативна подготовка предопределят извършването на лапароскопска колоректална хирургия?
5. Можем ли да се идентифицират фактори, предсказващи конверсията, което да позволи по-добър подбор на пациенти за лапароскопска операция?
6. До каква степен са сравнима общата преживяемост на пациентите с колоректален рак след лапароскопска и отворена операция?
7. Могат ли да бъдат сравнени и обсъждани стойностите на разходите, направени при отворените и лапароскопските операции?
8. Могат ли рязко да се разграничат показанията и противопоказанията за отворена и лапароскопска хирургия?

ЕФЕКТ НА ЛАПАРОСКОПИЯТА ВЪРХУ ИМУННАТА СИСТЕМА

1. Перитонеален имунен отговор

Перитонеумът е от решаващо значение в механизма за защита на коремната кухина. Той насърчава пролиферацията и диференциацията на клетките, съдържащи се в перитонеалната кухина, като моноцити, макрофаги, естествените клетки убийци и Т-лимфоцитите. Макрофагите, моноцитите, перитонеалните мезотелиални клетки, фибробластите и левкоцитите са в състояние да произвеждат големи количества цитокини - интерлевкини (IL-1, IL-6 и тумор-некротичен фактор (TNF- α)). Тези молекули са основни регулатори на местния и системен имунен отговор. Секрецията на проинфламаторни цитокини се проявява главно в перитонеума. Преходно повишаване в перитонеалното производство на интерлевкини настъпва след операцията. Повечето изследвания се съгласяват, че в сравнение с лапароскопията, увеличаването на серумните нива на интерлевкин е по-изразено след лапаротомия.

Инсуфлацията на въглеродният диоксид се свързва с намаляване на вътреклетъчното рН

на макрофагите. Това може да бъде причина за увреждането им - функция след лапароскопия с въглероден диоксид. Наблюдаваният ефект може да се дължи на увеличеното усвояване на въглероден диоксид по време на високо налягане при пневмоперитонеум. Понастоящем повечето публикувани изследвания върху животни показват връзката между пневмоперитонеума, въглеродния диоксид и намаляването на функцията на перитонеалните макрофаги. Изследванията върху хора по същата тема не са били толкова лесно достъпни, като по този начин е трудно да се направят някакви смислени изводи.

2. Системен отговор

Промените на системния имунен отговор в отговор на травма са напълно изследвани. Две са основните промени в отговор на тъканно увреждане. Първо, инициира се остра фаза на отговор. След това следва постепенно потискане на системната имунна система, което се характеризира с намаление на периферните кръвни нива на лимфоцитите. Със сигурност можем да твърдим, че промените на системния имунитет са свързани с клиничните резултати след операцията.

В отговор на тъканното увреждане се предизвикват няколко реакции:

1. Местна реакция, която стимулира зарастването на рани, се наблюдава на мястото на лезията.
2. Промени в глюконеогенезата, протеинния катаболизъм и в липидния метаболизъм. Друг характерен признак на отговор е производството на известните острофазови протеини, - С-реактивен протеин (CRP), лактоферин и амилоид, които са образувани предимно в черния дроб в отговор на стреса. Много ретроспективни и проспективни проучвания сравняват острофазовите протеини при лапароскопска и отворена операция.
3. Провъзпалителни цитокини (IL-1, IL-6 и TNF- α) са важни медиатори на отговора в острата фаза. IL-6 основно допринася за чернодробни прояви на отговор от задействаните промени в синтеза на острофазови протеини в черния дроб. IL-1 и TNF- α регулират извънчернодробни про-

яви като температура, левкоцитоза и тахикардия. Тъй като проинфламаторните цитокини са от решаващо значение при въвеждането и регулирането на имунен отговор на тъканното увреждане, те често се използват за наблюдение на влиянието на хирургическа травма. В допълнение към тази връзка е вредата при синтеза на IL-6, свързан с продължителността на хирургическата намеса и появата на големи следоперативни усложнения.

Това откритие подкрепя теорията, че лапароскопията е свързана с по-малко тъканна травма в сравнение с отворена операция. Независимо от това, сравненията на острата фаза на отговор след отворени и лапароскопски процедури за рак на дебелото черво са неясни. Публикувани са само няколко рандомизирани проучвания на острата фаза на отговор и продукцията на цитокини след операция на рак на дебелото черво, при които е установено, че при 60 пациенти, оперирани лапароскопски или отворено с извършена резекция на рак на дебелото черво, плазмените нива на IL-6 и CRP са по-ниски след лапароскопска хирургия. Авторите предполагат, че лапароскопията е свързана с по-малко хирургическа травма в сравнение с конвенционална операция.

ОБСЪЖДАНЕ

Хирургията променя локалния и системен имунен отговор. Колкото по-добре е съхранена нормалната имунна функция, толкова по-добър е следоперативният резултат. Миниинвазивната хирургия е свързана с подобряване и опазване на системния имунен отговор в сравнение с отворената хирургия. Засега при лапароскопската колоректална хирургия, като напр. колоректалната лапароскопска хирургия на злокачествените заболявания, имунологичните ползи от лапароскопията не са непосредствено очевидни. Лапароскопският хирургичен подход вероятно влияе на дългосрочните резултати. Ефектът на пневмоперитонеума върху туморния растеж и появата на метастази в портовете не е напълно изяснен. Въпреки това честотата на порт-сайт-метастазите след лапароскопска хирургия за колоректални злокачествени заболявания изглежда

да е сравнима с честотата на ранните метастази след отворена операция. Дългосрочни данни по отношение преживяемостта при лапароскопски спрямо отворени колектомии по повод на коло-ректален рак не са лесно достъпни. А окончателният отговор на въпроса, как имунитетът влияе върху следоперативния период след лапароскопска и отворена операция за рак на дебелото черво очаква данните от резултатите на големите рандомизирани клинични проучвания. Разработките на Клиниката по ендоскопска и ендокринна хирургия и колопроктология към ВМА-София по въпросите на имунитета след лапароскопски операции, макар и в ранен стадий, се представят отделно.

ЛАПАРОСКОПСКА ИЛИ ОТВОРЕНА ОПЕРАЦИЯ ЗА РАК НА ДЕБЕЛОТО ЧЕРВО -

КРАТКОСРОЧНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ НЯКОЛКО РАНДОМИЗИРАНИ ПРОУЧВАНИЯ

Използвани са проучвания на няколко европейски водещи клиники, както и сравнителен анализ на нашите пациенти. Общият брой на пациентите за лапароскопската хирургия е 627, а за отворената - 621. Проучванията са представени в списанието Surgical Endoscopy и са основа за решенията на, Cancer - Consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES), като към тези данни са прибавени и собствените проучвания. Крайната точка за наблюдение на опе-

рираните пациенти не надвишава три години след операцията поради обективни причини.

Пациентите с лапароскопска резекция имат по-малко загуба на кръв в сравнение с отворената резекция (средно 100 мл - между 0 и 2700 мл) срещу 175 мл (0-2000 мл) ($p < 0,0001$), въпреки че лапароскопската хирургия продължава 15 до 30 минути по-дълго. Преминаване към отворена операция е необходимо за 19% от пациентите, подложени на лапароскопска процедура. Радикалността на резекцията е оценена според броя на отстранени лимфни възли и дължината на резекцията, които не показват различия. Лапаро-



Фиг. 1. Структура на анализирани пациенти в проведените изследвания

Табл. 1. Основни характеристики на болните

Оперативен метод	лапароскопски (n=627)	отворен (n=621)
възраст	71(27-92)	71 (31-95)
мъже	326 (52%)	336 (54%)
ASA		
група I	164 (26%)	166 (27%)
група II	353 (56%)	318 (51%)
група III	92(15%)	112 (18%)
група IV	4 (1%)	5 (1%)
няма данни	14(2%)	20 (3%)
предишни операции*		
брой	386 (62%)	384 (62%)
една	167 (27%)	163 (26%)
две	41(7%)	49 (8%)
3 и повече	13(2%)	9 (1%)
няма данни	20(3%)	16 (3%)

*Общият процент не е 100%

Табл. 2. Оперативни интервенции

Показатели	лапароскопски (n=536)	отворени(n=546)	p
десен колон	259 (48%)	253 (46%)	0,87
ляв колон	57 (11%)	56 (10%)	
сигма	199 (37%)	212 (39%)	
други	21 (4%)	25 (5%)	
средно оперативно време*	202 (50-540)	170 (45-580)	<0,0001
техническо време	145 (45-520)	115 (40-335)	<0,0001
средна кръвозагуба	100 (0-2700)	175 (0-2000)	<0,0001

*Липсват данни за 99 болни

Табл. 3. Данни от хистологичните изследвания

Показатели	Лапароскопска колектомия (n=536)	Отворена колектомия (n=546)	p
Големина на тумора (см)*			
Средно	4,0 (0,4-17)	4,5 (0,8-17)	0,09
Резекционни краища			
	10 of 526 (2%)	10 of 538 (2%)	1,0
Положителни			
Дистално	1	1	
Проксимално	0	1	
Циркумференция	9	8	
Негативни	516 of 526 (98%)	528 of 538 (98%)	
Клиничен T-стадий			0,95
	41 of 528 (8%)	39 of 537 (7%)	
T1			
T2	107 of 528 (20%)	105 of 537 (20%)	
T3	350 of 528 (66%)	359 of 537 (67%)	
	30 of 528 (6%)	34 of 537 (6%)	
T4			
Клиничен N-стадий†			0,44
N0	347 of 528 (66%)	364 of 539 (68%)	
N1	125 of 528 (24%)	122 of 539 (23%)	
	45 of 528 (9%)	48 of 539 (9%)	
N2			
	11 of 528 (2%)	5 of 539 (1%)	
N3			
Степен на тумора ‡			0,60
I	129 of 528 (24%)	125 of 539 (23%)	
II	218 of 528 (41%)	239 of 539 (44%)	
III	181 of 528 (34%)	175 of 539 (33%)	
Хистология§			0,89
Добра диференциация		86 of 538 (16%)	
Средно изразена		32 of 538 (6%)	
Слаба		315 of 538 (59%)	
Слаба до липсваща		15 of 538 (3%)	

Нищожна до липсваща		55 of 538 (10%)	
Неспецифични		35 of 538 (7%)	
Брой на положителните лимфни възли в резектата			
Средно	10 (0-41)	10 (0-42)	0,35

*Липсват достатъчно данни по различните показатели за 97 болни и общият процент не е 100%

Табл. 4. Следоперативно възстановяване, заболяемост и смъртност

Показатели	Лапароск. (n=536)	Отворена (n=546)	P
Инфузии >1л (на ден)*	2,9 (1,9)	3,8 (3,4)	<0,0001
Първа дефек. (ден)	3,6 (1,7)	4,6 (3,0)	<0,0001
Болн. престой (дни)	8,2 (6,6)	9,3(7,3)	<0,0001
Болкоуспокояващи			
Ден 1			
Опиати	292 of 516 (57%)	313 of 526 (60%)	0,37
Неопиати	366 of 517 (71%)	335 of 526 (64%)	0,02
Епидурал.	111 of 517 (22%)	190 of 526 (36%)	<0,0001
Ден 2			
Опиати	208 of 514 (41%)	256 of 524 (49%)	0,008
Неопиати	421 of 514 (82%)	443 of 524 (85%)	0,29
Епидурал.	95 of 514 (18%)	164 of 523 (31%)	<0,0001
Ден 3			
Опиати	132 of 513 (26%)	191 of 524 (37%)	<0,0001
Неопиати	343 of 513 (67%)	368 of 526 (70%)	0,27
Епидурал.	42 of 513 (8%)	83 of 524 (16%)	<0,0001
Усложнения**			
Общо	111 of 535 (21%)	110 of 545 (20%)	0,88
Ранева инфекция	20 of 535 (4%)	16 of 545 (3%)	0,57
Ранева дехисценция	2 of 534 (<1%)	7 of 544 (1%)	0,18
Белодробни	8 of 535 (2%)	13 of 545 (2%)	0,40
Сърдечни	4 of 535 (1%)	9 of 545 (2%)	0,18
Кървене	13 of 534 (2%)	8 of 544 (2%)	0,36
Уринарни инфекции	12 of 535 (2%)	13 of 545 (2%)	1,00
Нарушена анаст.	15 of 535 (3%)	10 of 545 (2%)	0,39
Газова криза >3 дни	10 of 534 (2%)	15 of 544 (3%)	0,45
Други	45 of 534 (8%)	40 of 544 (7%)	0,59
Реоперации	37 of 535 (7%)	25 of 545 (5%)	0,13
Смъртност	6 of 535 (1%)	10 of 545 (2%)	0,45

*Пълни данни липсват при 129 болни, **При някои болни има повече от едно усложнение

скопската колектомия се свързва с по-ранно възстановяване на функцията на червата ($p < 0,0001$), необходимост от по-малко аналгетици и с по-кратък болничен престой ($p < 0,0001$) в сравнение с отворената хирургия. Заболеваемостта и смъртността на 28-ия ден след колектомиите не показват различия. Генералният извод на EAES след тези анализи е, че лапароскопската хирургия може да се използва за безопасно за извършване на радикална резекция на рака по протежение на цялото дебело черво.

Структурата на анализираниите пациенти в проведените изследвания е показана на фиг. 1.

Основните характеристики на болните се виждат на табл. 1.

Извършените операции са систематизирани на табл. 2.

Данните от хистологичните изследвания са представени на табл. 3.

Показателите на следоперативното възстановяване, заболеваемост и смъртност на болните са посочени на табл. 4.

Краткосрочните резултати в проучването показват, че въпреки по-голямата продължителност на операцията при лапароскопските колектомии, пациентите, които са предмет на лапароскопска процедура, са с по-малка кръвозагуба независимо от оперативното време, докато при отворените интервенции оперативното време корелира с кръвозагубата. Освен това туморите, резектирани по лапароскопски път, не показват разлики по отношение на размер, хистология и положителни хистологични данни на резекционните краища и на броя на положителните лимфни възли спрямо тези от отворената операция. След лапароскопска операция пациентите започват по-рано да приемат течности и да възстановяват пасажа, преживявайки значително по-леко газовата криза. Значително по-малка е необходимостта им от аналгетици и епидурални упойващи вещества в рамките на 3 дни след лапароскопските операции, отколкото при тези, при които е извършена отворена операция.

Конверсия на лапароскопските процедури е необходима при 19% от пациентите, най-вече поради наличието на голям и инвазивен тумор. Размерът и дълбочината на проникване в съсед-

ните тъкани трудно може да се оцени точно чрез колоноскопия или иригография. Въпреки това тези изображения се считат за стандарт на грижите в Европа. Съчетаването на КАТ с MRI при пациентите с рак на дебелото черво помага за идентифициране на пациентите с обемисти или инвазивни лезии, но в европейската статистика то е извършено само при 5% от случаите.

Подобрените краткосрочни резултати след лапароскопската хирургия в сравнение с отворената операция може да бъдат следствие на силно занижената хирургическа травма. Серумната концентрация на IL6 е често използвана мярка за степента на хирургическа травма и той се оказва с по-ниски концентрации след лапароскопска колектомия, отколкото след отворена колектомия.

В заключение, резултатите от проучванията на лапароскопската резекция за рак на дебелото черво отразяват опита на миналото десетилетие. През този период лапароскопските хирургически техники се подобриха значително в резултат от натрупване на опит и напредване на технологията, която позволява по-добро видео изображение и по-безопасна и прецизна работа с тъканите. Въвеждането на нови допълнителни изследвания към настоящите хирургични подходи за рак на дебелото черво води до приемане на оптималната процедура за всеки отделен пациент с рак на дебелото черво.

ОСНОВНИ ИЗВОДИ

1. Онкологичната безопасност при лапароскопската хирургия на колона и ректума се счита вече за доказана в световен мащаб.
2. Под въпрос е това, дали има превъзходството на един от методите над другия или те са еквивалентни. Тяхната еквивалентност се доказва при 85% от нашите болни и от представените вече чужди проучвания.
3. Основен и голям въпрос остава и това, дали е възможно да се скъси кривата на обучение за достигане на рутинна в лапароскопската хирургия на колона.
4. Видеоасистираните техники подпомагат лапароскопската операция и позволяват

- да се отложи или избегне алтернативата ѝ - конверсия към отворена операция.
5. Лапароскопската дебелочревна хирургия доказано осигурява по-добро качество на живот през първата година след операцията.
6. Скоростта на възникване на рецидиви еднаква и при двата хирургични метода.