

Wszczepy w kanałach po trokarach – etiologia i zapobieganie

Port-site metastases – aetiology and prevention

Agata Frask, Maciej Michalik, Michał Orłowski

Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Szpital Specjalistyczny im. F. Ceynowy, Wejherowo

Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne 2008; 3 (1): 17–21

Streszczenie

Celem pracy jest podsumowanie obecnej wiedzy o ryzyku powstania wszczepów w kanałach po trokarach po operacjach laparoskopowych w procesach złośliwych. Etiologia jest wieloczynnikowa, pod uwagę bierze się głównie zanieczyszczenie rany instrumentami, niewłaściwą technikę chirurgiczną, „efekt kominowy”, wpływ odmy otrzewnowej na lokalne reakcje immunologiczne. Liczba wszczepów w kanałach po trokarach jest podobna do liczby wszczepów w ranach po operacjach konwencjonalnych. W artykule opisano również techniki zapobiegania wszczepom w kanałach po trokarach. Są to m.in. ufiksowanie trokarów do powłok, unikanie dotykania guza, wysokie podwiązanie naczyń, kolonoskopia śródoperacyjna i płukanie światła jelita 5-procentowym roztworem jodopowidonu, izolacja preparatu od rany podczas usuwania, płukanie jamy otrzewnowej i ran po trokarach środkami niszczącymi komórki guza.

Słowa kluczowe: laparoscopia, wszczepy w kanałach po trokarach, laparoscopia w chorobach nowotworowych, powikłania.

Summary

The aim of this study is to summarize current epidemiological knowledge about the risk of port-site metastases after minimally invasive cancer surgery. The most common proposed aetiologies are wound implantations caused by surgical technique and instrumentation, „chimney effect” and the impact of pneumoperitoneum on local immune reactions. The incidence of port-site metastases is actually comparable to the incidence after conventional open surgery. We describe techniques for preventing port-site implants, for example: fixing trocars to the abdominal wall, avoiding of touching the tumour, high vascular ligation, intraoperative colonoscopy and intraluminal irrigation with 5% iodine povidone, specimen isolation before extraction from the abdominal cavity, and intraperitoneal and trocar-site irrigation with a tumoricidal solution.

Key words: laparoscopy, port-site metastases, laparoscopy and malignancy, complications.

Wprowadzenie

W ostatnich 2 dekadach operacje laparoskopowe odniosły olbrzymi sukces i są powszechnie stosowane. Stały się także złotym standardem w leczeniu kamicy pęcherzykowej czy refluksu żołądkowo-przetykowego. Zalety laparoskopii – powszechnie znane – to

mniejszy ból pooperacyjny, skrócenie pobytu w szpitalu, szybszy powrót do normalnej aktywności, lepszy efekt kosmetyczny, mniejsza śródoperacyjna utrata krwi, liczba powikłań związanych z raną pooperacyjną i immunosupresja. Początkowo istniała obawa przed użyciem tej techniki w leczeniu nowotworów. Wątpliwości dotyczyły m.in. radykalności operacji i jej

Adres do korespondencji

Agata Frask, Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Szpital Specjalistyczny im. F. Ceynowy, ul. Jagalskiego 10, 84-200 Wejherowo, tel. + 48 58 572 74 21, e-mail: aga_f@wp.pl

zakresu, długości usuniętego preparatu, liczby usuniętych węzłów chłonnych, marginesu resekcji oraz wszczepów w kanałach po trokarach [1]. Problem wszczepu w kanałach po trokarach nie jest nowy. Pierwsza informacja na ten temat pojawiła się w 1978 roku, kiedy to Döbrönte opisał przypadek chorej z rakiem jajnika po laparoskopii diagnostycznej, u której po 2 tygodniach po operacji pojawił się przerzut w miejscu po trokarze [2]. Od tego czasu odnotowano liczne doniesienia o wszzczepach, dotyczące praktycznie wszystkich wewnątrzbrzusznych procesów nowotworowych, takich jak rak trzustki, przetyku, jelita grubego, odbytnicy, żołądka, pęcherzyka żółciowego, endometrium, jajowodu, szyjki macicy, nerki, pęcherza moczowego oraz guzów zaotrzewnowych [3].

W pierwszych publikacjach donoszono o częstotliwości występowania tego zjawiska w granicach 21%. Obecnie odsetek ten ocenia się jako znacznie mniejszy. Wynika to prawdopodobnie z krzywej uczenia i uświadomienia sobie problemu dotyczącego możliwości powstania wszczepów w kanałach po trokarach [3, 4]. W badaniu europejskim COLOR I, prowadzonym w latach 1992–2002, a opublikowanym w 2004 roku, oraz amerykańskim COST (*Clinical Outcomes of Surgical Therapy*) Study Group liczbę wszczepów w kanałach po trokarach ocenia się na 0,8%. Porównuje się ją z liczbą wszczepów w ranach po operacjach konwencjonalnych, gdzie odsetek ten wynosi 0,64–2,5% [5].

Czas pojawienia się wszczepu od momentu pierwotnej operacji może być różny. Może wystąpić nawet 7 dni po zabiegu, jednak najczęściej 3–9 miesięcy od operacji. Wszczepy opisuje się jako twarde, bolesne guzki pojawiające się w miejscu, w którym podczas zabiegu był założony trokar [6].

Etiologia wszczepów nie jest do końca poznana. Prawdopodobnie bywa ona wieloczynnikowa. Pod uwagę bierze się bezpośrednią implantację komórek nowotworowych, zanieczyszczenie narzędzi, drogę krwionośną, wytworzenie aerozolu z komórek nowotworowych i gazu użytego do wytworzenia odmy otrzewnowej, efekt kominowy, niewłaściwą technikę chirurgiczną, nadmierną manipulację guzem, odmę otrzewnową czy lokalny i ustrojowy wpływ gazów użytych do insuflacji [3, 7].

Często dochodzi do wszczepów drogą bezpośrednią, tj. podczas usuwania preparatu przez małe nacięcie po trokarze lub przez przenoszenie komórek nowotworowych narzędziami. Najwięcej, bo około 63% wszczepów powstaje w ranie, przez którą był usuwa-

ny preparat [3]. Małe rany są jedną z zalet laparoskopii, ale równocześnie okazują się zagrożeniem, ponieważ im mniejsza rana, tym bliższy kontakt między guzem a brzegiem rany i większa szansa na powstanie wszczepu [8]. Stosunkowo dużą liczbę wszczepów znajdowano również w trokarach roboczych. Wskazuje to na kolejną możliwość powstawania wszczepów – przenoszenie komórek nowotworowych przez zanieczyszczone narzędzia. W wielu badaniach wykazano obecność komórek nowotworowych na instrumentach chirurgicznych, trokarach czy ssakach [7]. Do zanieczyszczenia komórkami nowotworowymi dochodzi w wyniku dotykania guza narzędziami. Manipulacja chirurgiczna prowadzi do złuszczenia komórek nowotworowych, szczególnie w zaawansowanych guzach T3 i T4. Może to powodować rozprzestrzenianie się tych komórek z pierwotnego miejsca do odległych tkanek. W wyniku małej przestrzeni operacyjnej podczas laparoskopii oraz braku czucia tkankowego, manipulacja preparatem jest dosyć duża. Istnieje również duże niebezpieczeństwo uszkodzenia preparatu i przez to rozsiew komórek nowotworowych przez kleszczyki używane do stałej traktacji guza umożliwiając jej preparowanie. Następnie komórki przez instrumenty zanieczyszczają trokar, prowadząc do wszczepu w kanale po trokarze. Wydaje się, że częste zmiany narzędzi podczas operacji mogą predysponować do większej liczby wszczepów [3, 8].

Mechanizmy te nie wyjaśniają jednak tworzenia wszczepów w przypadkach, gdy pierwotny guz nie był dotykany i nie mogło dojść do bezpośredniej kontaminacji rany przez kontakt z guzem podczas usuwania go lub przez zanieczyszczone narzędzia [9].

Inną możliwością przenoszenia komórek nowotworowych jest tworzenie aerozolu z CO₂ i komórek nowotworu. W ten sposób komórki mogą być przenoszone i implantowane w ranę. W wielu badaniach wykazano, że wolne, złuszczone komórki nowotworowe są zdolne do życia i potencjalnie mogą tworzyć wszczepy. Potrzebne jest jednak odpowiednie stężenie komórek nowotworowych, odpowiednia ich liczba, aby wszczep mógł powstać. Tworzenie aerozolu nie jest główną przyczyną powstawania wszczepów. Wu i wsp. stwierdzili, że liczba wszczepów w kanałach po trokarach jest proporcjonalna do liczby wolnych komórek nowotworowych wstrzykniętych dootrzewnowo. Jeśli komórek jest <200 tysięcy, nie ma różnicy między odmą otrzewnową a laparotomią w liczbie powstałych wszczepów [3].

Kolejną przyczyną powstawania wszczepów w kanałach po trokarach jest przeciek podawanego gazu przez trokary i wokół nich. Insuflacja gazu powoduje turbulencję i przenosi wolne komórki przez mikroprzecieki wokół portu, co powoduje implantację komórek w tych miejscach. Zjawisko to Kazemier nazwał *efektem kominowym*. Sugeruje się również, że komórki nowotworowe mogą być przenoszone przez przeciek płynu lub zawiesiny, która może wejść w kontakt z raną przy usuwaniu gazu z jamy otrzewnowej [3, 10, 11].

Inną możliwą drogą tworzenia przerzutów jest rozsiew krwiopochodny. Komórki nowotworowe wykrywa się w układzie krążenia chorego z chorobą nowotworową. Dodatkowo ciśnienie w jamie brzusznej podczas odmy otrzewnowej, dostawanie się komórek nowotworowych do jamy otrzewnowej podczas preparowania guza może prowadzić do przedostawania się materiałów zatorowych do naczyń przez tkanki uszkodzone podczas zabiegu. W czasie laparoskopii krążenie trzewne jest zmodyfikowane, występuje redukcja o 30% przepływu wrotnego. Wzrost ciśnienia wewnątrzbrzuszego może ułatwiać uwolnienie materiału zatorowego i przemieszczenie go z naczyń limfatycznych do żylnych przez przetoki. Uszkodzone tkanki, takie jak miejsca założenia trokarów, są bogate w czynniki wzrostu (ang. *growth factor*), więc są potencjalnym miejscem, gdzie mogą wszczepiać się komórki nowotworowe. Jednak liczba wszczepów jest mniejsza niż wynika to z tej koncepcji. Wykazano, że jedynie 1% komórek nowotworowych dostających się do krążenia przeżywa, natomiast ponad 85% jest wyłapywanych w układzie naczyniowym płuc. Z komórek, które zdołały przetrwać, tylko 0,1% jest zdolnych do indukcji przerzutu. Rozsiew krwiopochodny okazuje się jedną z możliwych dróg, ale nie jest to główny czynnik etiologiczny tworzenia wszczepów w kanałach po trokarach [7, 9, 12].

Zastanawiano się również nad wpływem zwiększonego ciśnienia wewnątrzbrzuszego, odmy wytworzonej z CO₂ albo kombinacji obu tych czynników. Nie ma jednoznacznej odpowiedzi na te pytania. Przeprowadzono wiele doświadczeń porównujących laparoskopię bezgazową z laparoskopią, w której używano CO₂ do wytworzenia odmy. Uzyskano sprzeczne wyniki. Jedne z nich wykazywały, że w przypadku laparoskopii bezgazowej jest mniej wszczepów w ranach po trokarach, inne nie stwierdziły różnicy statystycznie znamiennej. W niektórych badaniach odnotowano również, że wzrost ciśnienia wewnątrzbrzuszego

stymuluje wzrost guza. W badaniu Jacobi wykazano, że *in vitro* wzrost guza był mniejszy po inkubacji z CO₂ pod ciśnieniem 10 i 15 mm Hg w porównaniu z ciśnieniem 0 i 5 mm Hg. W modelu *in vivo* wzrost guza był statystycznie większy przy ciśnieniu 5 i 10 mm Hg, ale zmniejszał się przy ciśnieniu 15 mm Hg w porównaniu z grupą kontrolną. Może to być wytłumaczone uszkodzeniem błon komórek nowotworowych przez zastosowanie wyższego ciśnienia [3, 5, 7]. Sugerowano również, że CO₂ wpływa na tworzenie wszczepów w kanałach po trokarach. Badano inne gazy do wytwarzania odmy, takie jak hel, tlenek azotu, argon czy powietrze. W doświadczeniach wykazano, że liczba wszczepów w kanałach po trokarach po użyciu powietrza i NO jest większa niż w przypadku użycia CO₂ do wytworzenia odmy. Zarówno powietrze, jak i NO nie nadają się do wytwarzania odmy, ponieważ są łatwopalne i zagrażają eksplozją wewnątrzotrzewnową. Argon również nie jest używany z powodu niekorzystnego wpływu na krążenie wątrobowe krwi. Wykazano natomiast, że stosowanie helu może wpływać na zmniejszenie liczby wszczepów w kanałach po trokarach. Hel jest obojętny chemicznie, niepalny, tani i prawdopodobnie toksycznie wpływa na komórki nowotworowe. Jednak hel, podobnie jak powietrze i NO, jest słabo rozpuszczalny we krwi i istnieje ryzyko powstania zatoru powietrznego. W związku z tym jedynym bezpiecznym gazem do wytwarzania odmy otrzewnowej pozostaje CO₂. Stwierdzono również, że mimo używania helu do wytwarzania odmy wszczepy w kanałach po trokarach nadal pojawiają się, co sugeruje, że gaz nie jest jedynym ważnym czynnikiem wpływającym na pojawienie się przerzutów [7, 13, 14].

Dwutlenek węgla może przyspieszać wzrost guza, co może wiązać się ze wzrostem stężenia IL-10 i spadkiem stężenia czynnika martwicy nowotworów TNF- α (ang. *tumour necrosis factor alfa*). Inne badania wykazują, że CO₂ powoduje obniżenie pH w jamie otrzewnowej. Niższe pH upośledza lokalną odpowiedź obronną, co może wyjaśniać większą liczbę wszczepów przy użyciu odmy wytworzonej CO₂ niż np. helem [7]. Odnotowano również, że insuflacja CO₂ upośledza aktywność makrofagów i przez to może ułatwiać lokalną implantację komórek nowotworowych [5, 15].

Obecność rany może wpływać na powstawanie wszczepów w kanałach po trokarach. Nieuszkodzona otrzewna jest odporna na implantację komórek nowotworowych. Uszkodzenie otrzewnej powoduje, że białka zewnątrzkomórkowe zostają odstonięte, co może

przyczyniać się do wzrostu przyczepiania się, implantacji oraz wzrostu komórek guza. Skrzep tworzący się w uszkodzonej tkance dostarcza substratów odżywczych oraz stanowi barierę ochronną dla komórek guza [3, 7].

Czynniki wzrostu i mediatory odpowiedzi zapalnej, które biorą udział w normalnym gojeniu rany, ułatwiają wzrost guza i jego progresję [5]. W ranie chirurgicznej komórki guza mogą być wytapywane przez żel fibrynowy, tworzący dobre podłoże do adhezji oraz dobrą ochronę przed obroną gospodarza. Brzegi rany po wprowadzeniu trokara są bardziej niedokrwione i uszkodzone niż te wytworzone ostrzem skalpela. Spowodowane jest to wkręcaniem trokaru w celu ściśniętego jego przylegania do brzegów rany, co ma zapobiec tworzeniu się przecieku gazu użytego do wytworzenia odmy. Może to być powodem, że miejsca założenia trokarów wykazują mniejszą obronę immunologiczną niż rana wytworzona skalpelem [15].

Odpowiedź immunologiczna gospodarza może również odgrywać rolę w tworzeniu wszczepów w kanałach po trokarach. Dostęp laparoskopowy prowadzi do spadku stężenia IL-6 i białka C reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) oraz wpływa na wzrost sekrecji TNF- α , zmniejszenie wzrostu guza i lepszą reakcję nadwrażliwości typu późnego. Wszystko to występuje wtórnie do mniejszego urazu niż przy otwartej operacji. Jednak odpowiedź lokalna może się różnić od odpowiedzi immunologicznej ogólnoustrojowej. Lokalne zmiany mogą predysponować do tworzenia się wszczepów w ranach po trokarach, co może być spowodowane miejscowym uszkodzeniem tkanek [7].

Innym czynnikiem mogącym oddziaływać na rozwinięcie się wszczepów w kanałach po trokarach jest wpływ odmy otrzewnowej na kwas hialuronowy uwalniany przez komórki mezotelialne. Kwas hialuronowy powoduje adhezję komórek nowotworowych do mezotelialnych. Odma otrzewnowa prowadzi do wzrostu ilości uwalnianego kwasu hialuronowego i przez to może przyczynić się do wzrostu liczby wszczepów [7].

Badano również temperaturę gazu do wytwarzania odmy otrzewnowej i stwierdzono, że nie wpływa ona na liczbę wszczepów.

Istotną rolę w powstawaniu wszczepów w kanałach po trokarach odgrywa technika chirurgiczna. W wielu badaniach wykazano wzrost częstości wszczepów w kanałach po trokarach na początku krzywej uczenia. Dotyczy to głównie manipulacji i umiejętności obchodzenia się z guzem. Te umiejętności chi-

urg zdobywa stopniowo. Liczba wszczepów spada wraz z nabywaniem doświadczenia przez chirurga [3, 16].

Chociaż do końca nie jest poznany mechanizm powstawania wszczepów w kanałach po trokarach, sugeruje się wiele strategii zapobiegających powstawaniu tego zjawiska.

Resekcja musi przebiegać według takich samych reguł onkologicznych, jakie stosuje się w chirurgii klasycznej. Ważne jest więc delikatne obchodzenie się z guzem, zabrania się wykonywania cięć przez guz, wskazane jest wysokie podwiązywanie naczyń, a także rozpoczynanie resekcji od etapu naczyniowego operacji. Należy zachować odpowiedni margines resekcji. W jego ustaleniu pomaga kolonoskopia śródoperacyjna [1]. Wypłukanie jelita środkami cytotoksycznymi podczas tej kolonoskopii może również przyczynić się do zmniejszenia liczby wszczepów w kanałach po trokarach, ponieważ redukuje liczby żywych, zdolnych do tworzenia wszczepów komórek guza znajdujących się w świetle jelita [16]. Istotne jest również zapobieganie wyciekaniu treści jelita do jamy brzusznej [1]. Dzięki fiksacji trokarów, dbaniu o szczelność miejsca założenia trokaru zapobiega się przeciekowi CO₂ wokół trokara do powłok i efektowi kominowemu.

Wskazane jest ograniczenie liczby wkładania i wyjmowania narzędzi, co ma zapobiec kontaminacji przez instrumenty [7]. Uważa się, że każdorazowo, kiedy dane narzędzie jest usuwane, a następnie ponownie wprowadzane do jamy brzusznej, powinno być przemyte środkiem niszczącym komórki nowotworowe, np. betadyną [1]. Proponowano również stosowanie laparoskopii bezgazowej – jednak wyniki badań na ten temat są kontrowersyjne [17]. Jako prewencję proponowano również używanie do insuflacji innych gazów zamiast CO₂ (np. helu) [5].

Aby zmniejszyć ryzyko wszczepów, zaleca się płukanie jamy otrzewnowej czynnikami niszczącymi tkankę nowotworową, np. roztworem soli fizjologicznej, heparyny, doksorubicyną czy powidonem, oraz podanie dootrzewnowo lub domięśniowo metotretosatu 24 godziny po pierwotnym zabiegu. Dzięki tym działaniom zmniejsza się liczba wolnych komórek nowotworowych, znajdujących się w jamie brzusznej, zdolnych do tworzenia wszczepów. Optymalnym wyborem jest płukanie jodopowidonem [18]. Czynniki wzrostu i mediatory odpowiedzi zapalnej, które biorą udział w normalnym gojeniu rany, ułatwiają wzrost guza i jego progresję. Sugeruje się, że profilaktyczne zastosowanie czynnika przeciwwzrostowego może być użyteczne w prewencji wszczepów [5].

Stosowanie worków do usuwania wycinanego narządu chroni przed wszczepami podczas usuwania preparatu. Ochronę rany podczas usuwania guza zapewnia również *lap-disc* – urządzenie do ochrony brzegów rany oraz umożliwiające ewentualną kontynuację operacji laparoskopowej.

Przed usunięciem z jamy otrzewnowej trokary powinno się przepłukać 5-procentowym jodopowidłem, aby przeciwdziałać wszczepom podczas ich wyjmowania. Płukanie i odsysanie ssakiem zawartości jamy otrzewnowej zapobiega przepływowi treści płynnej z jamy brzusznej przez miejsca złożenia trokarów podczas usuwania odmy. Usuwanie odmy powinno być wykonane przez trokary, a nie przez ranę po nich, co zapobiega *efektowi kominowemu*. Przed zamknięciem skóry miejsca po trokarach powinno się przepłukać betadyną.

W celu ochrony ran przed wszczepami proponowano również wycięcie ran po trokarach tuż po zabiegu, jednak takie postępowanie zmniejsza korzyści wynikające z wielkości rany w chirurgii małoinwazyjnej oraz może zwiększyć potencjalną powierzchnię do implantacji komórek nowotworowych [3].

Sugeruje się, że nienaruszona otrzewna jest barierą fizyczną zapobiegającą implantacji komórek nowotworowych. Proponuje się zamykanie otrzewnej jako czynnika redukującego wszczepy. Nie wiadomo jednak, która metoda zamykania rany po trokarach (ile warstw zamykać, szyc powięź czy nie) jest najlepsza [5, 19]. Uważa się, że zszycie otrzewnej w ranie po trokarze może również powodować zmniejszenie liczby wszczepów nie tylko przez barierę fizyczną, a także izolację uszkodzonych tkanek i środowiska bogatego w czynniki wzrostu od jamy otrzewnowej i znajdujących się w niej komórek nowotworowych [5].

W badaniach wskazywano też na oddziaływanie odmy CO₂ na ekspresję cząsteczek adhezyjnych potencjalnie wspierających implantację komórek nowotworowych. W związku z tym sugerowano, że czynniki antykoagulacyjne chronią przed adhezją guza [5].

Ważne są również inne czynniki, takie jak biegłość i doświadczenie chirurga w wykonywaniu zaawansowanych zabiegów laparoskopowych, używanie odpowiednich instrumentów, a także prawidłowe kryteria wyboru pacjentów poddawanych zabiegowi ze wskazań onkologicznych [1].

W świetle obecnej wiedzy można stwierdzić, że częstość wszczepów w kanałach po trokarach jest porównywalna z częstością wszczepów w ranach po operacjach konwencjonalnych.

Piśmiennictwo

- Balli JE, Franklin ME, Almeida JA i wsp. How to prevent port-site metastases in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2000; 14: 1034-6.
- Shoup M, Brennan MF, Karpeh MS i wsp. Port site metastasis after diagnostic laparoscopy for upper gastrointestinal tract malignancies: an uncommon entity. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 632-6.
- Curet MJ. Port site metastases. *Am J Surg* 2004; 187: 705-12.
- Are Ch, Talamini MA. Laparoscopy and malignancy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005; 15: 38-47.
- Burns JM, Matthews BD, Pollinger HS i wsp. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum and wound closure technique on port site tumor implantation in a rat model. *Surg Endosc* 2005; 19: 441-7.
- Neuhaus SJ, Texler M, Hewett PJ. Port-site metastases following laparoscopic surgery. *Br J Surg* 1998; 85: 735-41.
- Ramirez P, Wolf JK, Levenback Ch, Watson DI. Laparoscopic port-site metastases: etiology and prevention. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 179-89.
- Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet* 1994; 344: 58.
- Brundell S, Ellis T, Dodd T i wsp. Hematogenous spread as a mechanism for the generation of abdominal wound metastases following laparoscopy. *Surg Endosc* 2002; 16: 292-5.
- Cavina E, Goletti O, Molea N i wsp. Trocar site tumor recurrences. May pneumoperitoneum be responsible? *Surg Endosc* 1998; 12: 1294-6.
- Schaeff B, Paolucci V, Thomopoulos J. Port site recurrences after laparoscopic surgery. A review. *Dig Surg* 1998; 15: 124-34.
- Targarona EM, Martínez J, Nadal A i wsp. Cancer dissemination during laparoscopic surgery: tubes, gas, and cells. *World J Surg* 1998; 22: 55-61.
- Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis T i wsp. Wound metastasis after laparoscopy with different insufflation gases. *Surgery* 1998; 123: 579-83.
- Farrell TM, Metreveli RE, Johnson AB i wsp. Choice of insufflating gas influences on wound metastasis. *Surg Endosc* 2000; 14: 1047-9.
- Ishida H, Murata N, Yamada H i wsp. Influence of trocar placement and CO₂ pneumoperitoneum on port site metastasis following laparoscopic tumor surgery. *Surg Endosc* 2000; 14: 193-7.
- Steinert R, Lippert H, Reymond MA. Tumor cell dissemination during laparoscopy: prevention and therapeutic opportunities. *Dig Surg* 2002; 19: 464-72.
- Zmora O, Gervaz P, Wexner SD. Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer. Myth or real concern? *Surg Endosc* 2001; 15: 788-93.
- Neuhaus S, Watson DI, Ellis T i wsp. Efficacy of cytotoxic agents for the prevention of laparoscopic port-site metastases. *Arch Surg* 1998; 13: 762-6.
- Agostini A, Robin F, Jais JP i wsp. Peritoneal closure reduces port site metastases. *Surg Endosc* 2002; 16: 289-91.