

لامی وودین (Lamivudine) در درمان هپاتیت ویروسی B مزمن

ترجمه از دکتر نسرين زنده دل*

۱۹٪ پس از قطع درمان مهار HBV DNA تداوم یافت و تنها ۴ نفر از این ۶ بیمار HBe Ag منفی شدند.

در یک مطالعه از هنگ کنگ ۴۲ بیمار به طور راندوم به گروه های دریافت کننده دارونما یا لامیوودین در دوزهای ۲۵، ۱۰۰ یا ۳۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ۴ هفته تقسیم شدند. (۴) در تمام ۳۶ بیمار درمان شده سطوح HBV DNA سرم بیش از ۹۰٪ کاهش یافت ولی تمام بیماران در سنجش به روش PCR، HBV DNA مثبت ماندند. در هیچ یک از بیماران HBe Ag پاک نشد.

در یک مطالعه چند مرکزی در اروپا ۵۱ بیمار به طور راندوم به گروه های دریافت کننده لامیوودین ۲۵، ۱۰۰ یا ۳۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ۲۴ هفته تقسیم شدند. HBV DNA سرم به ترتیب در ۵۸، ۹۳ و ۸۸٪ بیماران غیرقابل اندازه گیری شد. تقریباً نیمی از بیمارانی که در ورود به مطالعه غلظت ALT سرم افزایش یافته داشتند در پایان درمان مقادیر نرمال شد. اما فقط دو مورد (۴٪) تبدیل سرمی از HBe Ag به Anti-HBe پیدا کردند. دو بیمار در طی افزایش ALT بعد از درمان، دچار جبران ناپذیری کبدی موقت شدند.

مطالعات طولانی مدت:

به علت آسانی تجویز (خوراکی) و ناشایع بودن عوارض جانبی، چندین مطالعه طولانی مدت با لامیوودین انجام شده است. FDA آمریکا مصرف لامیوودین (۱۰۰ میلی گرم روزانه) را براساس نتایج چهار مطالعه بالینی کنترل شده (با تعداد کل ۹۶۷ بیمار) تصویب کرده است. این مطالعات بالینی به اضافه یک مطالعه پنجم، بی ضرر و مؤثر بودن لامیوودین را نشان داده اند.

در یک مطالعه ۳۵۸ بیمار چینی با هپاتیت مزمن B به طور راندوم به گروه های دریافت کننده دارونما یا لامیوودین (۲۵ یا ۱۰۰ میلی گرم روزانه) به مدت یک سال تقسیم شدند. پاسخ های این سه گروه در پایان یک دوره درمان یک ساله به ترتیب به صورت زیر بود:

- تبدیل سرمی HBe Ag در ۴، ۱۳ و ۱۶٪

- نرمال شدن ALT در ۲۴، ۶۵ و ۷۲٪

- بهبود بیشتر از دو نمره در امتیازبندی التهابی نکروتیک بافتی

(Histologic Necroinflammatory Score) در ۲۵، ۴۹ و ۵۶٪

در یک مطالعه دیگر ۱۳۷ بیمار آمریکایی با هپاتیت مزمن B که قبلاً درمان شده بودند به طور راندوم به سه گروه های دریافت کننده لامیوودین (۱۰۰ میلی گرم روزانه) یا دارونما به مدت یک سال تقسیم شدند. (۷) در پایان درمان بیماران دریافت کننده لامیوودین بیشتر

هدف عمده در درمان هپاتیت B مزمن مهار تکثیر HBV قبل از ایجاد صدمه غیرقابل برگشت کبدی است. انترفرون α اولین درمانی بود که در اکثر کشورها مورد قبول قرار گرفت. مصرف آن منجر به پاسخ مفید در ۳۰ - ۴۰٪ بیماران می شود اما دارو گران است و ممکن است همراه با عوارض جانبی نامطبوع باشد.

چندین درمان ضد ویروسی (Antiviral) و تنظیم کننده ایمنی (Immunomodulatory) نتایج امیدوارکننده داشته اند و ممکن است نقش کلیدی در درمان هپاتیت B مزمن ایفاء کنند. یکی از آنها لامیوودین است که مصرف آن در درمان بیماران با عفونت مزمن هپاتیت ویروسی B که تکثیر ویروسی در آنها فعال است و شواهد بیماری کبدی فعال را دارند مورد تصویب قرار گرفته است. لامیوودین (Epivir-HBV) ابتدائاً در درمان بیماران آلوده به HIV مصرف شد و بعدها معلوم شد در مهار تکثیر HBV نیز مؤثر است.

لامیوودین (3TC) ایزومر قرینه ای منفی ۲/۳ دی داکسی ۳ تیواستیدین است که به فرم تری فسفات (3TC-TP) فسفریله می شود که با شرکت dcTP در ترکیب زنجیره های DNA در حال رشد رقابت می کند و منجر به ختم رشد زنجیره DNA می شود. این پدیده در طی نسخه برداری معکوس از رشته اول HBV DNA و در طول سنتز رشته دوم آن رخ می دهد. (۱) لامیوودین همچنین ممکن است سبب شود که پاسخ دهی کاهش یافته تی سل ها به آنتی ژن های ویروس هپاتیت B، (که در بیماران مبتلا به هپاتیت B دیده می شود) به وضع طبیعی برگردد. (۲)

مطالعات کوتاه مدت:

مطالعات بالینی نشان داده که در مبتلایان به هپاتیت B مزمن دوره های کوتاه مدت (۴ تا ۲۴ هفته) لامیوودین خوراکی خوب تحمل می شود و کاهش سریع و واضح در سطح HBV DNA ایجاد می کند. (۵ - ۳) ولی اثر آن پایا نیست و تعداد کمی از بیماران (۱۲٪ - ۰) در مشاهدات بعدی HBe Ag منفی شده اند.

در یک مطالعه چند مرکزی در آمریکا ۳۲ بیمار با هپاتیت مزمن B شامل ۱۷ بیمار که به درمان انترفرون پاسخ نداده بودند بررسی شدند. بیماران به صورت راندوم به سه گروه تقسیم شدند و ۲۵۰، ۱۰۰ یا ۳۰۰ میلی گرم روزانه لامیوودین به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند. (۳) در ۷۰٪ کسانی که ۲۵ میلی گرم دارو دریافت کرده بودند و در ۱۰۰٪ آنهايي که ۱۰۰ یا ۳۰۰ میلی گرم دریافت کرده بودند HBV DNA سرم غیرقابل اندازه گیری (کمتر از ۱/۵ پیکوگرم / میلی لیتر) شد. اما فقط در

احتمال دستیابی به تبدیل سرمی HBe Ag (۱۷٪ در مقابل ۶٪)، سرکوب HBV DNA (۴۴٪ در مقابل ۱۶٪) و بهبود بافتی (۵۲٪ در مقابل ۲۳٪) داشته‌اند.

در مطالعه سوم ۲۲۸ بیمار از اروپا، کانادا و استرالیا به طور راندوم به یکی از سه گروه درمانی زیر تقسیم شدند. (۸)

- لامیوودین (۱۰۰ میلی گرم روزانه) به مدت ۸ هفته و به دنبال آن درمان ترکیبی با لامیوودین + انترفرون آلفا - b2 (۱۰ میلیون واحد زیرجلدی سه بار در هفته) به مدت ۱۶ هفته.

- لامیوودین (۱۰۰ میلی گرم روزانه) به مدت ۵۲ هفته.
- دارونما به مدت ۸ هفته و به دنبال آن درمان ترکیبی با دارونما + انترفرون آلفا - b2 (۱۰ میلیون واحد زیرجلدی، سه بار در هفته) به مدت ۱۶ هفته.

در ۵۲ هفته تبدیل سرمی HBe Ag در بیمارانی که درمان ترکیبی با انترفرون + لامیوودین دریافت کرده بودند بیشتر بود (۲۹٪ در مقابل به ترتیب ۱۸٪ و ۱۹٪) گرچه از نظر آماری نتایج قابل ملاحظه نبودند. معالوف در ۵۲ هفته بیمارانی بیشتری در گروه درمان تک دارویی با لامیوودین بهبود بافتی داشتند.

این اطلاعات دلالت بر این دارد که یک دوره یک ساله درمان تک دارویی با لامیوودین از نظر تأثیر مشابه یک دوره ۱۶ هفته‌ای درمان تک دارویی با انترفرون می‌باشد و درمان ترکیبی با لامیوودین + انترفرون در مقایسه با درمان با هر یک از دو دارو مزیت بیشتری ندارد. معالوف چند مسئله در طراحی (design) این مطالعه می‌تواند منجر به میزان کم پاسخ در دو گروهی که درمان انترفرون دریافت داشته‌اند، شده باشد. اولاً متوسط امتیاز نکرورز انتهایی بافتی که پیش‌بینی‌کننده پاسخ ضعیف به درمان با انترفرون در بیمارانی با هیپاتیت B مزمن است، در بیوپسی‌های قبل از درمان نسبتاً پایین بوده است. ثانیاً تکرار بیوپسی‌های کبد در هفته پنجاه و دوم بوده که بیمارانی گروه دریافت‌کننده لامیوودین هنوز در حال دریافت درمان بوده‌اند اما درمان در دو گروه دیگر به مدت ۲۸ هفته قبل قطع شده بوده است.

مطالعه بالینی چهارم شامل ۲۳۸ بیمار از ۶۳ مرکز بین‌المللی بوده که به درمان تک دارویی با انترفرون پاسخ نداده‌اند که به طور اتفاقی به نسبت ۱:۱:۲ به گروه‌های زیر تقسیم شدند:

- لامیوودین (۱۰۰ میلی گرم خوراکی روزانه) برای ۵۲ هفته
- لامیوودین (۱۰۰ میلی گرم خوراکی روزانه) به مدت ۸ هفته و به دنبال آن انترفرون α-2b (۱۰ میلیون واحد زیرجلدی سه بار در هفته) برای ۱۶ هفته دیگر.

- دارونما
درمان تک دارویی با لامیوودین در مقایسه با دو گروه دیگر درمانی با احتمال بیشتر تبدیل سرمی HBe Ag (۱۸٪ در مقابل به ترتیب ۱۲٪ و ۱۳٪)، برگشت پایدار ALT سرم به حد طبیعی (۴۴٪ در مقابل ۱۸٪ و ۱۵٪) و بهبود نسجی (۵۲٪ در مقابل ۳۲٪ و ۲۵٪) همراه بوده است. این

اطلاعات دلالت بر این دارد که در درمان مجدد موارد عدم پاسخ به انترفرون، ترکیب انترفرون + لامیوودین مزیتی بر درمان تک دارویی با لامیوودین ندارد.

در مطالعه بالینی پنجم ۱۲۴ بیمار با هیپاتیت مزمن B از اروپا و کانادا که HBe Ag منفی و Anti-HBe مثبت بوده‌اند به طور اتفاقی به گروه‌های دریافت‌کننده لامیوودین (۱۰۰ میلی گرم خوراکی روزانه) یا دارونما به مدت ۲۶ هفته تقسیم شدند. (۱۰) بیمارانی گروه دریافت‌کننده لامیوودین که در هفته بیست و چهارم HBV DNA منفی داشتند تا ۵۲ هفته درمان ادامه داده شد. میزان پاسخ به درمان (که به صورت HBV DNA غیرقابل کشف با روش سنجش bDNA و طبیعی شدن ALT سرم در هفته ۲۴ تعریف شده) در بیمارانی درمان شده بالاتر بوده است (۶۳٪ در مقابل ۶٪). در هفته پنجاه و دوم ۴۲٪ بیمارانی درمان شده با لامیوودین بهبود بافتی داشته‌اند. بنابراین لامیوودین در بیمارانی با هیپاتیت B مزمن HBe Ag منفی نیز مؤثر است. (احتمالاً به علت موتاتهای Precore HBV)

دوام پاسخ به درمان:

اطلاعات اولیه دلالت بر این دارد که بیمارانی که پس از درمان با لامیوودین تبدیل سرمی HBe Ag پیدا می‌کنند احتمالاً پاسخ پایا دارند. پیگیری‌های کوتاه‌مدت (متوسط شش ماهه) در ۳۵ بیمار نشان داده که ۹۱٪ پس از قطع لامیوودین HBe Ag منفی می‌مانند. (۱۱) درمان برای تعیین این که آیا تبدیل سرمی HBe Ag می‌تواند به عنوان نقطه نهایی درمان در درمان با لامیوودین تلقی شود، پیگیری طولانی‌تر در تعداد بیشتر بیمارانی لازم است.

مقاومت:

یکی از مشکلات درمان با لامیوودین ایجاد مقاومت دارویی است. آنالیز ژنوتیپی ویروس‌های جداشده از بیمارانی که ضمن دریافت لامیوودین مجدداً تکثیر HBV پیدا می‌کنند نشان می‌دهد که دو موتاسیون عمده می‌تواند منجر به مقاومت شود. یک موتاسیون منجر به جایگزینی یک اسید آمینه به جای والین یا ایزولوسین در موتیف YMDD از HBV Catalytic domain پلی‌مراز (در محل ۵۵۲) می‌شود. موتاسیون دیگر منجر به جایگزینی یک اسید آمینه لوسین به جای میتونین در محل ۵۲۸ Up Stream YMDD locus می‌شود. این موتاسیون اخیر همیشه در ترکیب با یکی از موتاسیون‌های YMDD اتفاق می‌افتد. مطالعات Invitro نشان داده که این موتاسیون‌ها منجر به ۱۰۰۰۰ برابر افزایش در مقاومت می‌شوند یعنی پاسخ ضدویروسی را نمی‌توان با افزایش دوز لامیوودین مجدداً برقرار کرد.

در مطالعات بالینی که قبلاً ذکر شد، مقاومت به لامیوودین به علت موتاسیون‌های YMDD در ۸۱ بیمار از ۳۳۵ بیمار (۲۴٪) درمان شده نشان داده شده است. پروالانسیس موتاسیون‌های YMDD در دوره‌های

طولانی‌تر درمان افزایش می‌یابد. (۱۰٪ در ۲۴ هفته و ۲۴٪ در ۵۲ هفته) اطلاعات محدود چاپ نشده‌ای در مورد درمان بیش از ۵۲ هفته میزان مقاومت تا ۴۲٪ پس از ۲ سال را اثبات کرده‌اند. در بیمارانی که پیشرفت غیرمنتظره عفونت دارند که به صورت ظاهر شدن مجدد HBV DNA در سرم پس از ناپدید شدن اولیه آن تعریف شده باید ایجاد مقاومت را مدنظر داشت.

اهمیت بالینی موتاسیون‌های YMDD در طولانی مدت نامعلوم است و تظاهرات بالینی موتانت‌های مقاوم دارویی متغیر است. در بسیاری از بیماران سطوح HBV DNA و ALT کمتر از مقادیر قبل از درمان باقی می‌ماند که دلالت بر این دارد که احتمالاً اثر مهارتی لامیوودین بر ویروس نوع اصلی (Wild type) ادامه دارد. در یک مطالعه بیمارانی که علی‌رغم ایجاد پیشرفت غیرمنتظره عفونت به دریافت لامیوودین ادامه داده‌اند در مقایسه با آنهایی که با دارونما درمان شده‌اند بیشتر احتمال ادامه مهارت HBV DNA (متوسط ۸۰٪ کاهش)، بهبود بافتی قابل ملاحظه و نرمال شدن پایای ALT سرم داشته‌اند. (۱۳)

اثرات مفید ادامه درمان لامیوودین در بیماران با موتانت‌های مقاوم بستگی به چگونگی اختلال تکثیر موتانت‌ها دارد. (۱۴) و این دلیل وجود سطوح پایین سرمی HBV DNA در بیماران با موتانت‌های مقاوم و رشد سریع ویروس نوع Wild با قطع لامیوودین است. (۱۵) قطع درمان در بیماران با پیشرفت غیرمنتظره عفونت ممکن است منجر به شعله‌ور شدن بیماری کبدی و ندرتاً نارسایی کبدی احتمالاً به علت تکثیر بی‌رویه ویروس نوع WILD شود. (۱۶) مطالعات invitro دلالت بر این دارد که adefovir dipivoxil که یک نوکلئوتید آنالوگ است و اخیراً به عنوان درمان هپاتیت مزمن B تحت بررسی است. ممکن است در جلوگیری از ایجاد موتانت‌های مقاوم به لامیوودین، HBV مؤثر باشد. (۱۷) این که آیا adefovir از نظر بالینی در بیماران با گسترش غیرمنتظره عفونت به علت موتانت‌های مقاوم به لامیوودین مؤثر است، باید سنجش شود.

عوارض جانبی:

معمولاً لامیوودین خوب تحمل می‌شود. عوارض جانبی بالقوه مخاطره‌آمیز اما غیرشایع آن شامل پانکراتیت و اسیدوز لاکتیک ضمن درمان و تشدید هپاتیت بعد از قطع درمان می‌باشد.

توصیه‌ها:

لامیوودین را می‌توان به عنوان درمان اولیه در بیماران با عفونت هپاتیت B مزمن که تکثیر ویروسی فعال (HBV DNA سرم مثبت، نوع طبیعی یا Precore mutant) و بیماری کبدی فعال (ALT افزایش یافته و شواهد هپاتیت مزمن در بیوپسی کبد) دارند به کار برد. همچنین لامیوودین را می‌توان برای درمان مجدد بیمارانی که به درمان با انترفرون جواب نداده‌اند به کار برد.

بیماران با تکثیر ویروسی فعال و ALT نرمال (مثل بیماران آسیایی که در مرحله تحمل ایمنی قرار دارند) میزان پاسخ‌دهی کمتر به انترفرون و لامیوودین دارند. مفید بودن لامیوودین در این بیماران هنوز مشخص نیست.

تصمیم‌گیری در مورد استفاده از لامیوودین یا انترفرون α به عنوان درمان اولیه باید توسط پزشک و بیمار مشترکاً انجام شود. فاکتورهای مثل سطح سرمی بالای ALT که پیش‌بینی‌کننده پاسخ مطلوب به درمان انترفرون هستند، پیش‌بینی‌کننده پاسخ مطلوب به لامیوودین نیز می‌باشند. مزیت عمده لامیوودین الگوی عوارض جانبی آن و آسانی روش تجویز آن می‌باشد اما برتری درمان با انترفرون دوره درمانی محدود و عدم وجود موتانت‌های مقاوم است.

مقدار دارو در رژیم‌های درمانی:

تجویز لامیوودین به صورت خوراکی با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه است. دوره درمانی مطلوب معلوم نیست اما باید حداقل یک سال باشد. براساس اطلاعاتی که اخیراً در دسترس قرار گرفته است معلوم نیست که آیا در بیمارانی که تبدیل سرمی HBe Ag پایا دارند (HBe Ag منفی، آنتی HBe Ag مثبت و HBV DNA منفی در بیش از دو نوبت) می‌توان درمان را قطع کرد. همچنین معلوم نیست آیا فواید دوره‌های درمانی طولی‌تر در کسانی که پس از یک سال درمان تبدیل سرمی HBe Ag پیدا نکرده‌اند بیشتر از خطر ایجاد مقاومت دارویی است یا نه؟ تا وقتی که اطلاعات بیشتری در دسترس قرار گیرد منطقی است که در بیمارانی که تبدیل سرمی پایای HBe Ag دارند پس از یک سال درمان لامیوودین قطع شود و این بیماران را باید به طور مرتب (ماهانه) تحت نظر داشت و به محض بروز علائم عود باید درمان مجدداً شروع شود.

درمان ترکیبی:

در بسیاری از بیماران آلوده به HBV با عفونت مزمن بعید است که درمان تک دارویی با یک داروی ضدویروس یا انترفرون به تنهایی برای ریشه‌کنی HBV کافی باشد. با در دسترس قرار گرفتن انواع درمان‌های جدید در نظر گرفتن درمان ترکیبی برای هپاتیت B امکان‌پذیر شده است و چنین برخوردی در مورد بیماران با عفونت HIV و هپاتیت مزمن C نیز مورد تأیید قرار گرفته است.

براساس مشاهدات در مورد عفونت‌های ویروسی دیگر منطقی به نظر می‌رسد که درمان ترکیبی در درمان هپاتیت B نیز مؤثر باشد. (۱۸) ایده‌آل این است که داروهای مصرف شده در درمان ترکیبی اثرات تجمعی یا سینرژیک در مقابل تمام انواع HBV داشته، ایجاد مقاومت دارویی را به تأخیر انداخته یا از آن جلوگیری کنند. و توکسیتی یکدیگر را افزایش ندهند. سؤال این است که کدام داروها را با هم مصرف کنیم و آیا ۲ یا تعداد بیشتر داروی ضدویروسی را با هم یا این که یک داروی

ضدویروسی + یک تنظیم‌کننده ایمنی را با هم مصرف کنیم.

لامیوودین + انترفرون:

ترکیب لامیوودین و انترفرون به نظر منطقی می‌رسد چون درمان تک دارویی با هر یک از آنها مؤثر است و لامیوودین و انترفرون مکانیسم اثر متفاوت دارند. ولی تجربیات اولیه در دو مطالعه بالینی که فوقاً ذکر شد مایوس‌کننده بوده است. (۸ و ۹) در هر دو مطالعه براساس این قضیه که سطح پایین HBV DNA پاسخ به انترفرون را افزایش خواهد داد لامیوودین قبل از شروع انترفرون تجویز شده بود. این که آیا تغییر برنامه تجویز دارو مثلاً شروع هر دو دارو به طور همزمان می‌تواند اثرات ضدویروسی بهتری داشته باشد، باید که معلوم شود. براساس اطلاعات در دسترس هیچ پایه‌ای (Base) برای توصیه به درمان ترکیبی با لامیوودین + انترفرون وجود ندارد.

لامیوودین + Famciclovir:

لامیوودین و Famciclovir اثر ضدویروسی خود را در مراحل متفاوت سیکل تکثیر HBV و غیر از مرحله تأثیر انترفرون اعمال می‌کنند. مطالعات Invitro نشان داد که ترکیب لامیوودین و Famciclovir اثرات سینرژیک یا جمععی ضدویروسی در HBV اردک (۱۹) دارد. آیا این اثرات در بیماران با عفونت هیپاتیت مزمن B نیز وجود دارد؟ باید تأیید شود.

پیوند کبد:

فقدان توکسی‌سیتی مغزاستخوان و غیرشایع بودن افزایش‌های ALT در طی درمان با لامیوودین منجر به مطالعات بالینی با این دارو در بیماران با سیروز جبران نشده و یا عود هیپاتیت B پس از پیوند کبد شده است و این حالاتی است که مصرف انترفرون در آنها بی‌اثر است و منع مصرف دارد. گزارش‌های اولیه نشان داد که در این‌گونه بیماران لامیوودین خوب تحمل شده، تکثیر HBV را مهار کرده و بیماری کبدی را بهبود بخشیده است. (۲۰ و ۲۱) به علاوه به نظر می‌رسد درمان تک دارویی با لامیوودین که حداقل چهار هفته قبل از پیوند کبد شروع شود و پس از پیوند کبد و بدون درمان با HBIG (ایمنوگلوبولین هیپاتیت B) ادامه یابد منجر به کاهش میزان عفونت مجدد با هیپاتیت ویروسی B در بیماران پیوند کبد به علت سیروز در اثر HBV می‌شود. (۲۲ و ۲۳)

* - فلو بخش گوارش بیمارستان دکتر شریعتی تهران

مأخذ:

E.S.F. Lok "Lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus infection" Up to Date in Gastroenterology and Hepatology, 1999, American Gastroenterological Association.

دورنمای اعمال جراحی با تهاجم

اندک

ترجمه از: دکتر حسین محمودزاده*

دهه گذشته شاهد یکی از بارزترین پیشرفت‌های جراحی یعنی جراحی با لاپاروسکوپی بوده است. این پیشرفت در حد قابل مقایسه با پیشرفت‌های بااهمیت گذشته تاریخ جراحی مانند رزکسیون معده (صورت گرفته در بیشتر از صد سال پیش) است.

قبلاً از لاپاروسکوپی به عنوان شیوه‌ای تشخیصی در جراحی، طب داخلی و طب زنان و در حد کم به عنوان روشی درمانی استفاده می‌شد. محدودیت و نقص این تکنیک این بود که جراح باید از یک طرف از مجرای لاپاروسکوپی به داخل نگاه کند و از طرف دیگر با دستش آن را تنظیم نماید و لهذا مجبور بود سر خودش را عقب و جلو ببرد و به دستگاه بچسباند تا بتواند از سوراخ رؤیت کند، طبعاً این امر در استریلیتی در خلال لاپاروسکوپی خلل ایجاد می‌کرد. نمی‌توان نقش چند پیشگام و نوآور این تکنیک را (هاینز کالک، کورت سیم و ژاک پریرسار) در این جا نادیده گرفت، اینان با دیدی روشنی بخش به این تکنیک نگر بستند و توانستند با پیگیری و تداوم در کارشان، دیگران را متقاعد به پذیرفتن این تکنیک در صحنه اعمال جراحی ژینکولوژی بکنند، از دیگر مسائلی که در پیشرفت این تکنیک مؤثر بود پیشرفت وسائل تصویری بود. با این پیشرفت به غیر از جراح، بقیه افراد تیم جراحی (نظیر کمک جراح و نرس‌های اتاق عمل) نیز می‌توانستند در جریان عمل قرار بگیرند و به این ترتیب امکان انجام جراحی‌های پیچیده بیشتر فراهم می‌شد. نقطه عطف و اوج این پیشرفت‌ها مربوط به سال‌های نخست دهه ۹۰ بود که کله‌سیستکتومی از طریق لاپاروسکوپی صورت گرفت. بعد از آن، دیگر این تکنیک تقریباً در تمامی صحنه‌های جراحی به کار گرفته شد و مورد آزمون قرار گرفت که از جمله آنها می‌توان به گزارش‌هایی در مورد رزکسیون مری (ازوفاگکتومی)، رزکسیون کبد، پانکراتکتومی و کولکتومی اشاره کرد. می‌شود گفت با آموزش درست این تکنیک می‌توان تقریباً هر عمل جراحی‌ای را با آن (یعنی با این تکنیک کم‌آزار و کم‌تهاجم) انجام داد. البته در خلال ۵ سال گذشته، دو نکته منفی در این شیوه مشخص شده است که عبارتند از:

۱ - بروز عوارض مربوط به مهارت:

در مرحله آغاز کار جراح عوارض بیشتری بروز می‌کند، به عبارتی اگر آن را به دستگاه مختصات ببریم یک منحنی مهارت یافتن

Heinz Kalk, Kurz Semm, Jacques Perissar - ۱