

Κεφάλαιο 26

Χειρουργική των μεταστάσεων

Γ. Σαββανής

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα από τα χαρακτηριστικά των κακοήθων όγκων είναι η ικανότητά τους να δημιουργούν μεταστάσεις οι οποίες αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στις κακοήθεις νεοπλασίες. Από τη στιγμή που θα τεθεί η διάγνωση του καρκίνου, το κεντρικό ερώτημα είναι αν η νόσος παραμένει εντοπισμένη στην αρχική της θέση ή αν έχει ήδη επεκταθεί στους περιοχικούς λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένα όργανα.

Παρά την πρόοδο που έχει γίνει στον τομέα της πρώιμης διάγνωσης, στη χειρουργική τεχνική, στην ακτινοθεραπεία και τη συστηματική ή περιοχική χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία, οι περισσότεροι θάνατοι στις κακοήθεις νόσους (>80%) οφείλονται στις μεταστάσεις, οι οποίες μπορεί να εντοπίζονται σε περισσότερα του ενός όργανα ή σε πολλές περιοχές του ίδιου οργάνου.

Στις διαθέσιμες μέχρι στιγμής συμβατικές θεραπείες οι περισσότερες μεταστάσεις παρουσιάζουν γενικά από μέτρια έως καμμία ανταπόκριση. Σε λίγες μόνο περιπτώσεις, που αφορούν κυρίως στη μεταστατική νόσο του ήπατος, μετά από συνδυασμένη θεραπεία, αναφέρεται πλήρης υποχώρηση και σημαντικό χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, εφόσον έχει αντιμετωπισθεί ριζικά η πρωτοπαθής εστία και δεν υπάρχει εξωηπατική νόσος, η ριζική χειρουργική εκτομή μεταβάλλει τη φυσική ιστορία της νόσου προσφέροντας σημαντικά ποσοστά πε-

νταετούς και δεκαετούς επιβίωσης.

Στα πλαίσια αυτά γίνεται αντιληπτό ότι η χειρουργική αντιμετώπιση των μεταστάσεων, παρά τα υψηλά ποσοστά μακρόχρονης επιβίωσης που έχει επιτύχει, έχει καταρχήν παρηγορικό και όχι θεραπευτικό χαρακτήρα. Οι στόχοι της χειρουργικής των μεταστάσεων μπορούν τελικά να συνοψισθούν ως εξής:

α. η δημιουργία χρόνου ελεύθερου νόσου,

β. μέσω της κυτταρομείωσης (εφόσον δεν είναι δυνατή η πλήρης εκτομή) αύξηση των πιθανοτήτων ανταπόκρισης στην χημειοθεραπεία και ακτινοβολία,

γ. άμεση αντιμετώπιση μιας οξείας επιπλοκής που οφείλεται στις μεταστάσεις (πίεση, διάτρηση, απόφραξη κοίλου σπλάχνου, αιμορραγία), και

δ. τελικά η παράταση του χρόνου επιβίωσης σε συνδυασμό με ικανοποιητική ποιότητα ζωής.

Ο σχηματισμός των μεταστάσεων είναι μια διαδικασία υψηλής εξειδίκευσης κατά την οποία ένας υποπληθυσμός κυττάρων μέσα σε ένα όγκο παρουσιάζει διαφορετική γονιδιακή έκφραση που επιτρέπει στα κύτταρα αυτά, μέσα από αυστηρά προκαθορισμένα βήματα, να μεταναστεύσουν να εγκατασταθούν και να αναπτυχθούν σε απομακρυσμένα όργανα.

Κυτταρικός μετασχηματισμός, αύξηση, αγγειογένεση, διήθηση, διασπορά, επιβίωση στην κυκλοφορία και «προσκόλληση» στο όργανο-στόχο είναι οι ιδιότητες που αποκτούν τα κύτταρα που

θα δώσουν μεταστάσεις.

Το μέλλον της θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου και των μεταστάσεων ανήκει στη μοριακή βιολογία. Προϋποθέτει την πλήρη διαλεύκανση και κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που διέπουν την καρκινογένεση και τη δημιουργία των μεταστάσεων και κυρίως την αλληλεπίδραση μεταξύ του μεταστατικού κυττάρου και του μικροπεριβάλλοντος του ξενιστή (όργανο στόχος). Τα τελευταία 20 έτη έχει γίνει μεγάλη πρόοδος προς αυτή την κατεύθυνση.

ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Γένεση των μεταστάσεων

Η δημιουργία των μεταστάσεων περιλαμβάνει συγκεκριμένες διαδικασίες (βήματα). Τα διάφορα στάδια αυτής της διαδικασίας είναι αλληλένδετα και αδυναμία ολοκλήρωσης ενός από αυτά έχει σαν αποτέλεσμα την ακύρωση της μεταστατικής διαδικασίας. Ορισμένοι από αυτούς τους μηχανισμούς έχουν ερμηνευθεί επαρκώς, άλλοι βρίσκονται υπό έρευνα.

Οι μεταστάσεις είναι ένα εκλεκτικό, μη τυχαίο φαινόμενο. Ένα καρκινικό κύτταρο για να έχει μεταστατικό δυναμικό πρέπει να είναι σε θέση να διαπεράσει τη θεμέλιο ουσία του εξωκυττάρου χώρου (extracellular matrix, ECM). Τα κύτταρα που δίνουν μεταστάσεις ανήκουν σε κυτταρικούς υποπληθυσμούς του αρχικού όγκου με γενετικά, βιοχημικά, ανοσολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά τέτοια, που τα καθιστούν ικανά να δώσουν μεταστάσεις. Ιδιότητες δηλαδή διαφορετικές από εκείνες του μητρικού κυττάρου από το οποίο προήλθε ο πρωτοπαθής όγκος. Ο όρος βιολογική ετερογένεια των μεταστάσεων υποδηλώνει κυτταρικούς υποπληθυσ-

μούς μέσα στο μεταστατικό όγκο οι οποίοι προέρχονται από κυτταρικούς κλώνους με μεταστατική δυναμική και οι οποίοι αναπτύχθηκαν μέσα στον πρωτοπαθή όγκο, με μεταξύ τους διαφορετικά γενετικά, ανοσολογικά κλπ χαρακτηριστικά.

Η διαδικασία της δημιουργίας νέων κλώνων συνεχίζεται και μέσα στο μεταστατικό όγκο. Τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν γενετική και φαινοτυπική αστάθεια με συνέπεια να υφίστανται μία σειρά από μεταβολές στη διάρκεια της πορείας τους, που οδηγούν στη βιολογική ετερογένεια. Όσο μεγαλύτερο μεταστατικό δυναμικό διαθέτει ένας κυτταρικός κλώνος, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα ότι κύτταρα που θα παραχθούν στη συνέχεια και θα δώσουν μεταστάσεις, θα υποστούν ταχεία φαινοτυπική μετάλλαξη και θα είναι ανθεκτικά στις διάφορες θεραπείες. Αυτή η διαδικασία μάλιστα μπορεί να επιταχυνθεί από τη μεταλλαξιογόνο δράση πολλών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Η βιολογική ετερογένεια επομένως αποτελεί χαρακτηριστικό των μεταστάσεων.

Τα κύτταρα με μεταστατικό δυναμικό έχουν την ικανότητα να εξασθενούν τις κυτταρικές συνάψεις και τη συνοχή του ECM. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη κυτταρική κινητικότητα και ικανότητα απόκόλλησης από τον αρχικό όγκο. Οι διαδικασίες αυτές γίνονται με τη μεσολάβηση μιας πλειάδας επιφανειακών υποδοχέων όπως οι integrins, cadherins, selectins και πρωτεΐνες ανάλογες των ανοσοσφαιρινών. Ο προσδιορισμός της έκφρασης αυτών των υποδοχέων βοηθά στην εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου. Για παράδειγμα, μειωμένη έκφραση του συμπλέγματος E-cadherin/ β -ca-

tenin/ α -catenin διευκολύνει την απόσπαση των καρκινικών κυττάρων από την αρχική βλάβη και συνδυάζεται με μεγαλύτερο μεταστατικό δυναμικό, χαμηλή διαφοροποίηση και χειρότερη πρόγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Στάδια δημιουργίας των μεταστάσεων

Τα στάδια της μεταστατικής διαδικασίας είναι κοινά για όλους τους όγκους. Στην ουσία πρόκειται σε μεγάλο βαθμό για τους ίδιους μοριακούς μηχανισμούς που διέπουν την καρκινογένεση. Από την άλλη πλευρά το κάθε στάδιο μπορεί να ρυθμίζεται από προσωρινές ή μόνιμες μεταβολές του DNA ή του RNA σε διαφορετικά γονίδια ή από ενεργοποίηση/απενεργοποίηση πολλών ειδικών γονιδίων. Γίνεται αντιληπτό ότι για να γίνει ταυτοποίηση των κυττάρων με μεταστατικό δυναμικό στην πράξη, απαιτείται μία πολυπαραγοντική ανάλυση. Έχουν ήδη αναπτυχθεί τεχνικές ταχείας ταυτοποίησης εκείνων των κυττάρων του πρωτοπαθούς όγκου, που διαθέτουν μεταστατική ικανότητα.

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου για παράδειγμα έχει καταδειχθεί μια ευθεία συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης ορισμένων γονιδίων του πρωτοπαθούς όγκου και της μεταστατικής ικανότητας του όγκου. Γίνεται προσπάθεια στα πλαίσια προοπτικών μελετών, να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος σε πρακτικό επίπεδο για τον προσδιορισμό των όγκων με μεταστατική δυναμική τόσο στον καρκίνο του π. εντέρου όσο και άλλων οργάνων.

Συνοπτικά τα στάδια δημιουργίας των μεταστάσεων μετά την κακοήγη εξαλλαγή του αρχικού κυττάρου και τη δημιουργία του πρωτοπαθούς όγκου έχουν

ως εξής:

1. Δημιουργία γενετικά διαφοροποιημένων κλώνων μέσα στην πρωτοπαθή εστία.

2. Αγγειογένεση. Είναι απαραίτητη προϋπόθεση προκειμένου η διάμετρος του όγκου να ξεπεράσει τα 1-2 mm. Η αγγειογένεση παρέχει τη δυνατότητα για διήθηση, αποδέσμευση των κυττάρων και διασπορά.

3. Διήθηση των ιστών του οργάνου-ξενιστή. Αυτή γίνεται με διάφορους παράλληλους μηχανισμούς: α. μηχανική πίεση που προέρχεται από την αύξηση του μεγέθους της βλάβης, με αποτέλεσμα τα κύτταρα να ωθούνται και να διαπερνούν σημεία και δρόμους με μειωμένη αντίσταση β. αυξημένη κυτταρική κινητικότητα γ. αποδόμηση της συνοχής του εξωκυττάρου χώρου και της βασικής μεμβράνης. Ορισμένοι κυτταρικοί κλώνοι έχουν την ικανότητα υποβάθμισης της έκφρασης των συνεκτικών μορίων αφενός και αφετέρου παρουσιάζουν μεγαλύτερη κινητικότητα, έτσι ώστε να μπορούν να αποδεσμευθούν από την αρχική βλάβη. Τα τριχοειδή αγγεία, τα λεπτοτοιχωματικά φλεβίδια και τα λεμφικά τριχοειδή παρουσιάζουν πολύ μικρή αντίσταση και διαπερνώνται εύκολα από τα καρκινικά κύτταρα. Αυτός είναι ο πιο κοινός τρόπος εισόδου στην κυκλοφορία.

4. Είσοδος των καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία. Τα περισσότερα από αυτά εξουδετερώνονται κατά την κυκλοφορία τους. Περισσότερες πιθανότητες να επιζήσουν έχουν αθροίσματα που αποτελούνται από καρκινικά κύτταρα, αιμοπετάλια και λεμφοκύτταρα.

5. Κατακράτηση (arrest) στο αγγειακό ενδοθήλιο και εξαγγείωση (διείσδυση στον ιστό του ξενιστή). Η προσκόλληση

αυτή γίνεται είτε στα ενδοθηλιακά κύτταρα είτε στα εκτεθειμένα μέρη της υποενδοθηλιακής βασικής μεμβράνης. Ο τόπος και ο τρόπος προσκόλλησης και ανάπτυξης της μετάστασης απετέλεσε επί μακρόν αντικείμενο έρευνας. Ο τόπος προσκόλλησης και ανάπτυξης δεν είναι τυχαίο φαινόμενο, ούτε οφείλεται μόνο σε ανατομικούς λόγους. Ήδη από το 1889 ο Paget, βασιζόμενος σε νεκροτομικά ευρήματα, είχε διατυπώσει την παρατήρηση ότι συγκεκριμένοι όγκοι δείχνουν 'προτίμηση' για μετάσταση σε συγκεκριμένους ιστούς. Έχει πλέον αποδειχθεί πειραματικά ότι οι κακοήθεις όγκοι μεθίστανται σε ορισμένα όργανα ανεξάρτητα από τη ροή του αίματος, την αγγείωση του οργάνου ή τον αριθμό των κυττάρων που φθάνουν σε αυτό. Τα καρκινικά κύτταρα φθάνουν στη μικροκυκλοφορία όλων των οργάνων, αλλά εξαγγείωση στο παρέγχυμα συμβαίνει μόνο σε ορισμένα από αυτά και όχι απαραίτητα εκεί όπου φθάνουν πρώτα μέσω της κυκλοφορίας. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα: ο όγκος Wilms και το νεφροβλάστωμα αναπτύσσονται στους νεφρούς. Το πρώτο όργανο-σταθμός μέσω της νεφρικής φλέβας και της κάτω κοίλης είναι ο πνεύμονας. Πράγματι ο όγκος Wilms μεθίσταται κυρίως στον πνεύμονα, αλλά το νεφροβλάστωμα κυρίως στα οστά. Η εξειδικευμένη προτίμηση των μεταστατικών κυττάρων προς ορισμένους ιστούς σχετίζεται με την παρουσία διεγερτικών ή ανασταλτικών αυξητικών παραγόντων στους ιστούς. Κάποιοι από τους διεγερτικούς παράγοντες έχουν απομονωθεί από τον πνεύμονα και τα οστά, καθώς και ορισμένοι ανασταλτικοί όπως TGF- β , mammastatin και amphiregulin.

6. Πολλαπλασιασμός στο παρέγχυμα

του ξενιστή και αγγειογένεση του μεταστατικού όγκου. Προκειμένου η μετάσταση να υπερβεί σε μέγεθος τα 1-2 mm πρέπει να αναπτύξει δικό της αγγειακό δίκτυο. Από το σημείο αυτό και μετά το μεταστατικό οξίδιο μπορεί να δώσει γένεση σε νέες μεταστάσεις. Η αγγειογένεση προάγεται από διάφορα μόρια που απελευθερώνονται από τα μεταστατικά κύτταρα και τα κύτταρα του ξενιστή. Τέτοια μόρια είναι: fibroblast growth factor (FGF), vascular endothelial cell growth factor (VEGF), interleukin-8 (IL-8), angiogenin, angiotropin, epidermal growth factor (EGF), fibrin, nicotinamide, platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF), transforming growth factor- α,β (TGF- α,β) και tumor necrosis factor- α (TNF- α). Από την άλλη πλευρά έχει αποδειχθεί ότι η ιντερφερόνη- α (IFN- α) είναι ένας από τους πολλούς παράγοντες που παρεμποδίζουν την αγγειογένεση και ήδη χρησιμοποιείται κλινικά. Η επίδραση του μικροπεριβάλλοντος του ξενιστή είναι πολύ σημαντική τόσο στην ανάπτυξη της μετάστασης όσο και στην ανταπόκρισή της στη χημειοθεραπεία. Για παράδειγμα, οι λεμφικές και δερματικές μεταστάσεις από καρκίνο μαστού ανταποκρίνονται καλύτερα από τις πνευμονικές και τις οστικές.

Μελετώντας το κλασικό μεταστατικό μοντέλο γεννιέται το ερώτημα σε ποια χρονική στιγμή σχηματισμού του αρχικού όγκου παράγονται τα μεταστατικά κύτταρα. Για να αποκτήσει ένα κύτταρο μεταστατικό δυναμικό πρέπει να διαθέτει το ανάλογο γονιδιακό υλικό. Δεν είναι σαφές προς το παρόν αν ολόκληρο το μεταστατικό γονιδιακό υλικό αποκτάται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του πρωτοπαθούς όγκου ή συμπληρώνεται βαθμιαία κατά την εξέλιξη της με-

ταστατικής διαδικασίας, ακόμη και μετά την αποίκηση ενός απομακρυσμένου ιστού.

Θεωρείται βέβαιο ότι τα μεταστατικά κύτταρα μπορούν να παραχθούν κατά τη διάρκεια των πρώιμων γεγονότων της ογκογένεσης, ότι δηλαδή υπάρχουν εξαρχής σαφή μεταστατικά γονίδια. Μία φτωχής πρόγνωσης γονιδιακή υπογραφή (poor prognosis gene expression signature) μπορεί να προκύψει από τη σωρευτική ενέργεια αυτών των γονιδίων σε υποπληθυσμούς κυττάρων οι οποίοι εκφράζουν μερικά, αλλά όχι όλα από τα πολλαπλά γονίδια που απαιτούνται για να ολοκληρωθεί η μεταστατική διαδικασία. Από την άλλη πλευρά φαίνεται ότι η έκφραση της γονιδιακής υπογραφής φτωχής πρόγνωσης υποδηλώνει μόνο ότι το κύτταρο διαθέτει τη βασική ικανότητα να συμπληρώσει μερικά από τα μεταστατικά βήματα. Υπάρχουν συμπληρωματικά γονίδια τα οποία παρέχουν το πλήρες μεταστατικό δυναμικό καθώς και ειδικές ιδιότητες, όπως οργανοτροπισμός (ιστικός τροπισμός), κοιμώμενες βλάβες και περιοδική (εβδομαδιαία) μεταστατική δραστηριότητα.

Γίνεται αντιληπτό ότι το κάθε στάδιο της μεταστατικής διαδικασίας κατευθύνεται και ελέγχεται από συγκεκριμένους μοριακούς μηχανισμούς. Η ανάπτυξη τεχνικών της μοριακής βιολογίας όπως των μικροσυστοιχιών DNA (microarray DNA) και της βιοφωταύγειας (bioluminescence), έδωσαν τη δυνατότητα για εμφύσηση στη γενετική βάση του καρκίνου. Η πρόοδος στον τομέα αυτό αναμένεται να οδηγήσει στην εισαγωγή νέων, γονιδιακής φύσεως θεραπειών, για την αντιμετώπιση του καρκίνου και των μεταστάσεων.

Κοιμώμενες (dormant) μεταστάσεις

Πολλές φορές παρατηρείται υποτροπή της νόσου αρκετά χρόνια έως και δεκαετίες μετά την επιτυχή αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου. Πράγματι τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να παραμένουν κοιμώμενα αλλά εν ζωή και να εκφράσουν το καρκινικό δυναμικό τους μετά από πολλά χρόνια.

Για την ερμηνεία του φαινομένου πιθανολογούνται τα εξής: τα κύτταρα, μεμονωμένα είτε σε σωρούς, παραμένουν στην G₀ φάση του κυτταρικού κύκλου προστατευμένα από την άμυνα του οργανισμού σε κάποια απομονωμένη θέση περιβαλλόμενα από συνδετικό ιστό. Η έλλειψη αγγειογένεσης δεν επιτρέπει στον όγκο να υπερβεί τα λίγα χιλιοστά σε διάμετρο. Ενδέχεται τα κύτταρα να παρουσιάζουν κανονική κυκλική δραστηριότητα, αλλά το μέγεθος του όγκου να παραμένει περιορισμένο μέσω ενός ισοζυγίου ανάμεσα σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό και κυτταρικό θάνατο. Αν το ισοζύγιο αυτό για κάποιο λόγο διαταραχθεί, ο όγκος αυξάνεται σε μέγεθος. Οι κοιμώμενες μεταστάσεις πιστεύεται ότι προέρχονται από ειδικούς κυτταρικούς κλώνους του πρωτοπαθούς όγκου.

Η κατασταλτική επίδραση του πρωτοπαθούς όγκου στη μετάσταση

Πολλές φορές συμβαίνει, μετά από θεραπευτική εξαίρεση ενός όγκου σε ασθενή χωρίς κλινικά διαπιστωμένες μεταστάσεις, να παρατηρείται μια «έκρηξη» μεταστάσεων.

Έχει αποδειχθεί ότι ο πρωτοπαθής όγκος μπορεί να αναστείλει την αύξηση μιας ήδη εγκατεστημένης μετάστασης και ότι η ένταση της ανασταλτικής ικανότητας είναι ευθέως ανάλογη με τη μάζα του όγκου. Ο ρόλος του εγχειρητικού stress κατά την αφαίρεση του πρωτοπαθούς στην αύξηση των μεταστάσε-

ων δεν έχει διευκρινισθεί. Η ιδιότητα αυτή της καταστολής αποτελεί μέρος ενός ευρύτερου φαινομένου που λέγεται «κατασταλτική επίδραση μιας εκτεταμένης καρκινικής μάζας στον εαυτό της». Στα πλαίσια αυτά ανήκει και η ανασταλτική επίδραση μιάς πρώιμης μετάστασης στην περαιτέρω ανάπτυξη του πρωτοπαθούς και η κατασταλτική επίδραση του πρωτοπαθούς όγκου στον εαυτό του. Έτσι φαίνεται ότι υπάρχει ένας αρνητικός feedback μηχανισμός στην ανεξέλεγκτη ανάπτυξη ενός όγκου. Οι παραπάνω ιδιότητες βρίσκουν ορισμένες θεραπευτικές εφαρμογές: α) χορήγηση μτχ χημειοθεραπείας άμεσα και όχι μετά την εμφάνιση μεταστάσεων. β) δικαιώνεται η τακτική της αφαίρεσης μεγάλων καρκινικών μαζών, ακόμη και μερική αφαίρεση (debulking, cytoreduction), επειδή η δράση των χημειοθεραπευτικών σχετίζεται με τη φάση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού: ένας μεγάλος όγκος μπορεί να καταστείλει τις μιτώσεις σε μια μετάσταση. Ένας μικρός όγκος (ή καθόλου όγκος) επιτρέπει περισσότερες μιτώσεις και καθιστά τη μετάσταση περισσότερο χημειοεναίσθητη¹.

Λεμφικές μεταστάσεις

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης ενός πρωτοπαθούς όγκου, σημαντικό προγνωστικό στοιχείο το οποίο θα επηρεάσει άμεσα και τη θεραπευτική τακτική, είναι η διήθηση ή μη των περιοχικών λεμφαδένων. Ο ρόλος των περιοχικών λεμφαδένων στον καρκίνο είναι ακόμη υπό έρευνα. Πρώιμες κλινικές παρατηρήσεις είχαν δημιουργήσει την εντύπωση ότι τα καρκινώματα μεθίστανται κυρίως μέσω του λεμφικού συστήματος ενώ οι μεσεγγυματογενείς όγκοι μέσω του κυκλοφορικού.

Στην πραγματικότητα η διάκριση με-

ταξύ αιματικής και λεμφικής μεταστατικής οδού είναι αυθαίρετη. Τα δύο συστήματα δεν διαχωρίζονται μεταξύ τους λειτουργικά, ενώ βρίσκονται σε στενή ανατομική σχέση. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να διεισδύσουν απευθείας στο λεμφικό σύστημα ή να φθάσουν σε αυτό μέσω των αιμοφόρων αγγείων και από εκεί να μεταφερθούν πάλι στο αίμα διαμέσου των φλεβολεμφικών επικοινωνιών που υπάρχουν στον ενδιάμεσο ιστό των λεμφαδένων και άλλων οργάνων.

Εδώ γεννώνται τα εξής ερωτήματα: 1) τι ρόλο παίζει η ανατομική σχέση των λεμφαδένων με τον πρωτοπαθή όγκο στην εντόπιση των λεμφαδενικών μεταστάσεων; 2) υπάρχει «προτίμηση» ορισμένων καρκίνων για μετάσταση στο λεμφικό ιστό; 3) χρησιμεύουν οι περιοχικοί λεμφαδένες σαν προσωρινός φραγμός στην περαιτέρω διασπορά του καρκίνου; (δεδομένου ότι στους περισσότερους καρκίνους οι μεταστάσεις παρουσιάζονται πρώτα στους περιοχικούς λεμφαδένες και αργότερα μέσω της κυκλοφορίας σε περιφερικά όργανα), 4) ποια είναι τελικά η θέση της προφυλακτικής λεμφαδενεκτομής;

Έχει αποδειχθεί ότι υπεύθυνα για τη διήθηση των λεμφαδένων είναι τα καρκινικά έμβολα που βρίσκονται μέσα στα λεμφαγγεία. Αυτά δυνατό να κατακρητηθούν στον πρώτο λεμφαδένα που βρίσκεται στη διαδρομή των λεμφαγγείων ή να τον «παρακάμψουν» και να διηθήσουν ένα πιο απομακρυσμένο λεμφαδένα (skip μεταστάσεις). Το φαινόμενο αυτό είχε ήδη παρατηρηθεί από τον Paget το 1889. Αυτό έχει βεβαίως να κάνει με το εάν ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός (ΛΚ) έχει θετική ή αρνητική επίδραση στην πρόληψη των απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Είναι σαφές ότι οι λεμφαδένες εμπλέκονται ανοσολογικά στην απάντηση του οργανισμού στον καρκίνο. Εν τούτοις ο ρόλος τους και η χρονική στιγμή κατά την οποία θα πρέπει να γίνεται αφαίρεση των περιοχικών λεμφαδένων σε ορισμένους καρκίνους είναι ακόμη υπό έρευνα (ca μαστού, ca θυρεοειδούς, μελάνωμα). Το ζήτημα αν ο ΛΚ θα πρέπει να γίνεται προληπτικά (elective) ή όταν οι λεμφαδένες διηθηθούν κλινικά, αποτελεί σημείο αντιπαράθεσης με κατά καιρούς μεταβαλλόμενες τάσεις.

Πέραν αυτών ο ΛΚ έχει διπλή σημασία: *θεραπευτική* και εκείνη της *σταδιοποίησης* της νόσου. Για να δεχθούμε τη θεραπευτική αξία του προφυλακτικού ΛΚ σε συγκεκριμένους καρκίνους, πρέπει να δεχθούμε ότι αυτοί οι καρκίνοι θα δώσουν μεταστάσεις πρώτα στους ΠΛ και ότι μόνο αργότερα τα καρκινικά κύτταρα θα μεταφερθούν από τους λεμφαδένες μέσω της αιματικής κυκλοφορίας σε απομακρυσμένα όργανα. Αυτό ισχύει σχεδόν απόλυτα στον καρκίνο του παχέος εντέρου, όχι όμως σε άλλους καρκίνους όπως του μαστού και στο μελάνωμα. Πάντως υπάρχει σαφής τάση τα τελευταία χρόνια να γίνεται ΛΚ σε πρωιμότερα στάδια της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια επιχειρείται να δοθεί λύση στο θέμα της αντιμετώπισης των περιοχικών λεμφαδένων με την τεχνική της ανίχνευσης του *φρουρού λεμφαδένα*. Πρόκειται για το λεμφαδένα εκείνο, μεταξύ των περιοχικών, ο οποίος δέχεται πρώτος τη λέμφο από το πάσχον όργανο. Αυτός μπορεί να ανιχνευθεί με διάφορες τεχνικές και κατά την επέμβαση να αφαιρεθεί και να εξετασθεί ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά.

Εν τούτοις η μέθοδος έχει σχετική αξία, επειδή έχει αποδειχθεί ότι τα κύτταρα

μπορεί να παρακάμπτουν το λεμφαδένα που εμείς εντοπίσαμε σαν «φρουρό» και να εγκαθίστανται σε άλλο. Ο λεμφαδένας φρουρός στην πράξη ανιχνεύεται σε ορισμένες περιπτώσεις στο μελάνωμα και στον καρκίνο του μαστού.

Μονήρης μετάσταση μετά από ριζική θεραπεία παλαιού όγκου

Χειρουργική εκτομή ενδείκνυται όταν είναι δυνατή η ριζική εκτομή της μετάστασης και ο πρωτοπαθής όγκος είχε πράγματι εκριζωθεί. Η πρόγνωση είναι καλύτερη όταν έχουν μεσολαβήσει άνω των 2-3 ετών ελευθέρων νόσου και η μετάσταση δεν παρουσιάζει ταχεία ανάπτυξη.

Τέτοιου είδους μεταστάσεις είναι οι μονήρεις ηπατικές, οι πνευμονικές από θυρεοειδή, νεφρό (ιδίως όγκος Wilms), μελάνωμα και κατά δεύτερο λόγο από σάρκωμα. Ακόμη μονήρεις οστικές από θυρεοειδή και νεφρό και μονήρεις εγκεφαλικές από μελάνωμα. Καλή πρόγνωση επίσης παρουσιάζουν οι μονήρεις μεταστάσεις του ca μαστού και του μελανώματος στο γαστρεντερικό σωλήνα. Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι η χειρουργική αντιμετώπιση των μεταστάσεων δεν είναι δυνατό να ακολουθεί πάντα ορισμένους κανόνες, αλλά προσαρμόζεται στις εκάστοτε συνθήκες που αφορούν στη γενική κατάσταση, ηλικία, εντόπιση της μετάστασης, προγηθείσα ακτινοβολία και ΧΘ, ένδειξη κυτταρομείωσης και αναμενόμενη παράταση της επιβίωσης.

Πέραν της προγραμματισμένης μεταστασεκτομής υπάρχει και η επείγουσα χειρουργική των μεταστάσεων η οποία στοχεύει κατά πρώτο λόγο στην αντιμετώπιση της επιπλοκής που προκλήθηκε από τη μετάσταση, δηλ. πίεση, απόφραξη, αιμορραγία, διάτρηση, συλλογή (ση-

πτική ή άσηπτη) και κατά δεύτερο λόγο στην αντιμετώπιση αυτής της ίδιας της μετάστασης, αν αυτό είναι δυνατό².

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΗΠΑΤΟΣ

Το ήπαρ αποτελεί μετά τους λεμφαδένες το υπ' αριθμόν ένα όργανο που προσβάλλεται από μεταστάσεις. Αυτές προέρχονται κατά κύριο λόγο από το πεπτικό, με προεξάρχοντα, λόγω της συχνότητάς του, τον καρκίνο του παχέος εντέρου (ΠΕ). Αυτό οφείλεται στην αγγειακή σύνδεση με τα όργανα του πεπτικού μέσω της πυλαίας, στην ιδιαίτερη μικροσκοπική υφή του και σε άλλους λόγους που δεν έχουν διευκρινισθεί. Οι μεταστάσεις του ήπατος από το ΠΕ, λόγω της συχνότητάς τους αποτελούν κατά κάποιον τρόπο «μεταστατικό μοντέλο», πάνω στο οποίο διεξάγεται εντατική έρευνα τόσο σε μοριακό επίπεδο καρκινογένεσης, όσο και σε θεραπευτικό επίπεδο στα πλαίσια κλινικών δοκιμών.

Εκτός από το ΠΕ οι πλέον συχνοί μεταστατικοί όγκοι του ήπατος προέρχονται από το στομάχι, τους πνεύμονες, το πάγκρεας, το μαστό, τον οισοφάγο το θυρεοειδή και τη μήτρα. Η σχέση πρωτοπαθών προς δευτεροπαθείς όγκους είναι περίπου 1:20.

Ανεξαρτήτως του οργάνου προέλευσης οι ηπατικές μεταστάσεις (ΗΜ) διακρίνονται σε *μονήρεις* και *πολλαπλές*. Οι *πολλαπλές* πάλι διακρίνονται σε *ανεξάρτητες* που εντοπίζονται σε διαφορετικά τμήματα του ίδιου (ετερόπλευρες) ή και των δύο λοβών (αμφοτερόπλευρες) και σε *δορυφόρες*. Ως *δορυφόρες* χαρακτηρίζονται εκείνες οι οποίες α. εντοπίζονται στο ίδιο ηπατικό τμήμα με τον κυρίως όζο ή σε απόσταση μέχρι 2 cm από αυτόν β. έχουν διάμετρο μικρότερη από τη μισή του όζου τον οποίο συνο-

δεύουν ή βρίσκονται κοντά σε ένα πολύ μεγάλο μεταστατικό όγκο (γιγαντιαίο). Σχετικά με την προγνωστική σημασία των *δορυφόρων* μεταστάσεων θα αναφερθούμε στη συνέχεια.

Η ηπατεκτομή είναι η μόνη θεραπεία της μεταστατικής νόσου του ήπατος η οποία προσφέρει πιθανότητες ίασης. Η εγχειρητική θνητότητα βρίσκεται κάτω του 5%. Στόχος της χειρουργικής αντιμετώπισης των ΗΜ είναι η εκτομή επί μικροσκοπικά υγιών ιστών (Ro-εκτομή). Μόνο σε αυτή την περίπτωση μπορεί να επιτευχθεί σημαντική 5ετής και 10ετής επιβίωση. Ανάλογα με την μικροσκοπική κατάσταση των ορίων εκτομής, αυτή χαρακτηρίζεται διεθνώς ως εξής: Ro όταν υπάρχει τουλάχιστον 1 cm παρεγχύματος πέραν του όγκου ελεύθερο διηθήσεως, R1 όταν υπάρχει μικροσκοπική διήθηση που απέχει >5mm από τα όρια εκτομής και R2 όταν η διήθηση απέχει λιγότερο από 5mm από το όριο εκτομής.

Τονίζεται ότι η μικροσκοπική διήθηση ή μη των ορίων εκτομής είναι ο σπουδαιότερος προγνωστικός παράγων. Στο μεταστατικό καρκίνο του ΠΕ έχει αποδειχθεί ότι δεν υπάρχει διαφορά στην επιβίωση μεταξύ ηπατεκτομής R2 και μη εκτομής. Σήμερα, με την πρόοδο στην τεχνική της χειρουργικής του ήπατος αλλά και χάρη στη σωστή επιλογή των ασθενών καθώς και στην προ- και μετεγχειρητική φροντίδα, περισσότεροι ασθενείς φθάνουν να υποβληθούν σε θεραπευτική ηπατεκτομή από ότι στο πρόσφατο παρελθόν.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 μόνο το 5-10% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο από ΠΕ μπορούσαν να υποβληθούν σε ηπατεκτομή, ενώ σήμερα το ποσοστό ανέρχεται σε 20-25%. Από ογκολογικής πλευράς απαραίτητες προ-

υποθέσεις για ηπατεκτομή με πιθανότητες μακρόχρονης επιβίωσης είναι α. να έχει αντιμετωπισθεί ριζικά η πρωτοπαθής εστία β. να μην υπάρχει εξωηπατική νόσος και γ. εκτομή επί μικροσκοπικά υγιών οριών³.

Το ήπαρ από χειρουργικής πλευράς διαιρείται σε λοβούς και σε τμήματα σύμφωνα με την κατανομή των κλάδων της πυλαίας, των ηπατικών φλεβών και των χολαγγείων. Η χειρουργική ανατομία του ήπατος, στην οποία βασίζονται τα διάφορα είδη της ηπατεκτομής, έχει περιγραφεί από τους Couinaud (1954, 1957), Goldsmith & Woodburn (1957) και Bismuth (1982). Πέραν αυτών και πολλοί άλλοι σκαπανείς της χειρουργικής του ήπατος έχουν συμβάλλει στη διευκρίνιση της πολύπλοκης αρχιτεκτονικής του και στην ανάπτυξη τεχνικών εκτομής.

Και τα τρία συστήματα ονοματολογίας της χειρουργικής ανατομίας του ήπατος είναι σωστά, αλλά εκείνο που επεκράτησε και έθεσε τέλος στη σχετική σύγχυση που υπήρχε, είναι το σύστημα του Bismuth. Σύμφωνα με αυτό, το ήπαρ περιλαμβάνει οκτώ τμήματα που αριθμούνται με λατινικούς χαρακτήρες (I-VIII). Το τμήμα I είναι ο κερκοφόρος λοβός. Τα τμήματα II και III αντιστοιχούν στον ανατομικό αριστερό λοβό και τα υπόλοιπα στον δεξιό ανατομικό λοβό. Το τμήμα IV, που διαιρείται σε IVa και IVb, χειρουργικά ανήκει στον αριστερό λοβό (αριστερό ενδιάμεσο τμήμα). Έτσι έχουμε από χειρουργικής πλευράς δεξιό ήπαρ (V, VI, VII, VIII) και αριστερό ήπαρ (I, II, III, IV) και τις ανάλογες ηπατεκτομές:

1. δεξιά ηπατεκτομή ή λοβεκτομή (V, VI, VII, VIII),
2. εκτεταμένη δεξιά ηπατεκτομή (trisegmentectomy) (IV, V, VI, VII, VIII και I),

3. δεξιά πλαγία ηπατεκτομή (VI, VII),
4. αριστερά ηπατεκτομή ή λοβεκτομή (II, III, IV, ενδεχομένως και I),
5. αριστερά πλαγία ηπατεκτομή (II,III),
6. μέση ηπατεκτομή (IV, V, VIII),
7. αριστερά εκτεταμένη ηπατεκτομή (left trisegmentectomy) (II, III, IV, V, VIII), και
8. συνδυασμοί των ανωτέρω.

Εκτός αυτών υπάρχουν περιορισμένες ανατομικές εκτομές μεμονωμένων τμημάτων ή άτυπες ογκεκτομές. Το πρώτο βήμα για την εκτέλεση μιας ανατομικής ηπατεκτομής είναι η παρασκευή και η δυνατότητα ελέγχου των μεγάλων αγγειακών σχηματισμών δηλ. της πυλαίας φλέβας, της ηπατικής αρτηρίας και των ηπατικών φλεβών. Αφού έχει εξασφαλισθεί ο έλεγχος αυτών των αγγείων διαιρείται το ηπατικό παρεγχύμα στο επίπεδο που έχει προβλεφθεί. Η διαίρεση γίνεται παραδοσιακά με αμβλεία παρασκευή (blunt dissection) με το χέρι ή με χρήση κοινών εργαλείων για σύνθλιψη του παρεγχύματος, σε τρόπο ώστε τα αιμοφόρα αγγεία και τα χολαγγεία απογυμνώνονται, αναγνωρίζονται και απολινώνονται.

Αυτή είναι μια μέθοδος γρήγορη αλλά και αρκετά αιματηρή. Η σημαντική απώλεια αίματος κατά την ηπατεκτομή και οι συνακόλουθες μεταγγίσεις αποτελούν το μεγαλύτερο πρόβλημα και συνδέονται με αυξημένη θνητότητα, μη επιπλοκές κυρίως σηπτικής φύσεως και αυξημένο ποσοστό υποτροπών. Πρέπει λοιπόν κατά την ηπατεκτομή να καταβάλλεται προσπάθεια να τηρηθούν τα εξής: 1) ελαχίστη απώλεια αίματος, 2) ελάχιστος χρόνος εκτομής, 3) όσο το δυνατόν βραχύτερος χρόνος αποκλεισμού του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου (χειρισμός Pringle), 4) αποφυγή τραυματισμού των αιμοφόρων και λεμφαγγεί-

ων που γειτνιάζουν με την περιοχή της εκτομής.

Τα τελευταία 20 χρόνια έχουν αναπτυχθεί τεχνικές οι οποίες διευκολύνουν την ηπατεκτομή και μειώνουν σημαντικά την απώλεια αίματος. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται στο ελάχιστο και ο χρόνος του αγγειακού αποκλεισμού (νορμοθερμική ισχαιμία). Αυτές είναι: α) ultrasonic dissector ή cavitating ultrasonic surgical aspirator (CUSA). Προσφέρει ίσως την καλύτερη βοήθεια στην ηπατεκτομή με τη μικρότερη καταστροφή ιστών. Είναι μια συσκευή υπερήχων στους 23kHz η οποία συνδυάζεται με πλύση και αναρρόφηση. Τα αγγεία μέχρι 1mm αποφράσσονται, ενώ τα μεγαλύτερα γίνονται εύκολα ορατά και απολινώνονται. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν υπάρχει ίνωση του ήπατος. β. argon beam coagulator. Προκαλεί θερμική νέκρωση των ιστών. Η συνδυασμένη χρήση με CUSA προσφέρει άριστο έλεγχο της επιφάνειας διατομής και ελαχιστοποίηση της απώλειας αίματος γ. ηπατεκτομή υποβοηθούμενη με Laser και τοπική «εξάτμιση» του όγκου με Laser (Laser Photovaporisation). Η διατομή του παρεγχύματος με Laser αποφράσσει αγγεία μέχρι 2 mm, ενώ τα μεγαλύτερα διατέμνονται μαζί με το παρέγχυμα με αποτέλεσμα η αιμορραγία που προκαλείται να συγκρίνεται με εκείνη που συμβαίνει κατά τη διατομή με ηλεκτρική διαθερμία. δ. jet-cutter. Εκτοξεύει δέσμη νερού υπό υψηλή πίεση και προκαλεί «διάλυση» του παρεγχύματος αφήνοντας τα αγγεία ανέπαφα. Λειτουργεί δηλ. κατά τρόπο παρόμοιο με το CUSA, είναι όμως πιο γρήγορο.

Σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατό να γίνει θεραπευτική ηπατεκτομή για λόγους που σχετίζονται είτε με

τη γενική κατάσταση (performance status) είτε με την εντόπιση και την έκταση του όγκου (πολλαπλές, άμφω εντοπίσεις), είτε τέλος με γειτνίαση του όγκου με μεγάλα αγγεία, εφαρμόζονται τεχνικές για την τοπική καταστροφή του όγκου χωρίς εκτομή (in situ ablation, interstitial therapy). Αυτές είναι η κρουθεραπεία, η θεραπεία με Laser, η έγχυση αλκοόλης, η τοπική ακτινοβολία (βραχυθεραπεία) και η θεραπεία με ραδιοκύματα (Radiofrequency ablation, RFA). Οι ανωτέρω μέθοδοι μπορούν να εφαρμοσθούν διαδερμικά στα πλαίσια της επεμβατικής ακτινολογίας, ή λαπαροσκοπικά, εκτός της κρουθεραπείας που απαιτεί ανοιχτή επέμβαση^{4,5}.

Η έγχυση αλκοόλης έχει το πλεονέκτημα του χαμηλού κόστους, της εύκολης χορήγησης και της χαμηλής τοξικότητας. Η χρήση της περιορίζεται σε όγκους μεγέθους κάτω των 3 cm. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι πρώτον η αλκοόλη δεν κατανέμεται ομοιόμορφα μέσα στον όγκο με αποτέλεσμα ορισμένα σημεία του να μένουν ακάλυπτα. Δεύτερον ότι δεν μπορεί να υπολογίσει κανείς ακριβώς πόση αλκοόλη πρέπει να ενεθεί στη βλάβη. Συνήθως απαιτούνται δύο τρεις ή και περισσότερες συνεδρίες με μεσοδιαστήματα 2-3 εβδομάδων και υπερηχογραφικό έλεγχο για παρακολούθηση του αποτελέσματος. Πάντως η υπάρχουσα εμπειρία και αποτελέσματα στους μεταστατικούς όγκους του ήπατος είναι πολύ περιορισμένα.

Από το 1996 βρίσκει συνεχώς και μεγαλύτερη εφαρμογή η χρήση των ραδιοκυμάτων (RF) στην αντιμετώπιση των μεταστατικών όγκων του ήπατος. Παρόλο που υπάρχουν πολλές δημοσιευμένες σειρές, είναι ακόμα δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα ως προς τα

αποτελέσματα λόγω της ανομοιογένειας των περιστατικών και των διαφορετικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται. Βέβαιο πάντως είναι ότι η μέθοδος συνδέεται με πολύ χαμηλό ποσοστό νοσηρότητας. Όταν εφαρμόζεται διαδερμικά υπάρχει κίνδυνος θερμικής βλάβης παρακείμενων οργάνων, ιδίως όταν η ηπατική βλάβη είναι επιφανειακή. Στόχος της μεθόδου είναι η θερμική καταστροφή του όγκου μαζί με ένα μανδύα παρεγχύματος πάχους 0,5-1cm.

Ο απεικονιστικός έλεγχος γίνεται μετά 6 μήνες. Αν γίνει νωρίτερα πιθανό να υπάρχει φλεγμονώδης αντίδραση με αυξημένη αγγείωση πέριξ της βλάβης η οποία να εκληφθεί σαν όγκος. Στις υπάρχουσες σειρές ο μέσος όρος πλήρους ανταπόκρισης στη θεραπεία είναι 83% και ο μέσος όρος τοπικής υποτροπής 11%. Τα μικρότερα ποσοστά υποτροπής παρατηρούνται στην ανοικτή και λαπαροσκοπική προσπέλαση ίσως λόγω του καλύτερου υπερηχογραφικού ελέγχου. Η μέθοδος μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές ανάλογα με τα αποτελέσματα. Η θνητότητα είναι κάτω του 1%⁶.

Όταν ο όγκος ή οι όγκοι γειτνιάζουν με μεγάλα αγγεία καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με ταυτόχρονο αγγειακό αποκλεισμό του ήπατος (χειρισμός Pringle = αποκλεισμός του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου). Ο αποκλεισμός βοηθάει στο να μην μειώνεται η θερμοκρασία στην περιοχή του όγκου μέσω της αιματικής ροής (heat sink effect) αλλά να διατηρείται σε σταθερά κυτταροτοξικά επίπεδα.

Τα ποσοστά υποτροπής αυξάνουν παράλληλα με την αύξηση του μεγέθους του όγκου. Η επιβίωση στους 12 μήνες μετά RF ablation ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του ΠΕ είναι 78%. Το ποσο-

στό αυτό είναι πολύ υψηλό αν λάβει κανείς υπόψιν ότι α. η μέθοδος εφαρμόζεται σε προχωρημένη, μη εξαιρέσιμη μέσση ηπατεκτομής νόσο της οποίας η επιβίωση στο ένα έτος χωρίς αγωγή θα ήταν 25-30% και β. μετά ηπατεκτομή η αντίστοιχη επιβίωση είναι 80-85%, ποσοστό δηλ. συγκρίσιμο με εκείνο μετά από RFA για προχωρημένη νόσο. Εν τούτοις δεν υπάρχει ακόμη κάποια μελέτη που να συγκρίνει τις διάφορες τοπικές και περιοχικές θεραπείες στην ανεγχείρητη μεταστατική νόσο του ήπατος⁷.

Ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου (ΠΕ) τα καρκινικά κύτταρα παράγουν μία πλειάδα πρωτεασών, μεταξύ των οποίων οι matrix μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP) παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταστατική συμπεριφορά και περιλαμβάνουν τις κολλαγενάσες, ζελατινάσες, στρομελυσίνες και μεταλλοελαστάσες. Από την άλλη πλευρά υπάρχουν τέσσερις αναστολείς των MMP (TIMP). Η έκφραση αυτών των πρωτεασών σχετίζεται με το διηθητικό φαινότυπο και την ανάπτυξη του όγκου.

Ένας άλλος παράγοντας που συνδυάζεται με ηπατικές μεταστάσεις από ΠΕ και μειωμένη επιβίωση κάτω των 5 ετών είναι τα υψηλά επίπεδα έκφρασης του υποδοχέα που ενεργοποιεί το πλασμινογόνο τύπου ουροκινάσης (uPAR). Από τη στιγμή που τα καρκινικά κύτταρα εγκατασταθούν στο ήπαρ, για να πολλαπλασιασθούν απαραίτητη είναι η ενεργοποίηση των αυξητικών παραγόντων, οι οποίοι για το ΠΕ είναι οι epidermal growth factor (EGF), insulin-like GF (IGF) και hepatocyte GF (HGF).

Η αυξημένη έκφραση του υποδοχέα

του EGF (EGFR) σε in vivo μελέτες συνδυάζεται ευθέως με τη δημιουργία ηπατικών μεταστάσεων.

Αναφεροίτοκαμε ήδη στην αγγειογένεση σαν ένα από τα απαραίτητα βήματα της καρκινογένεσης. Από τη στιγμή που ένας όγκος αποκτήσει διηθητικό φαινότυπο στο όργανο που έχει εγκατασταθεί πρέπει, προκειμένου να αναπτυχθεί, να δημιουργήσει δικό του νεόπλαστο αγγειακό δίκτυο. Αυτή η νέο-αγγείωση επιτρέπει στη μετάσταση όχι μόνο να αυξηθεί σε μέγεθος αλλά της παρέχει και μεγαλύτερες πιθανότητες για αιματογενή διασπορά.

Η αγγειογένεση εξαρτάται από ένα ισοζύγιο μορίων που αφενός την προάγουν και αφετέρου την καταστέλλουν. Παράγοντες που ευνοούν την αγγειογένεση και οι οποίοι έχουν μελετηθεί εντατικά στον καρκίνο του ΠΕ είναι: α. vascular endothelial growth factor (VEGF) β. thromboplastin (TSP) εκ των οποίων οι TSP-1 και TSP-2 εμπλέκονται στην αγγειογένεση και τις ηπατικές μεταστάσεις γ. angiopoietins Ang-1 και Ang-2. Οι παραπάνω παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ηπατικών μεταστάσεων. Ειδικά για τον VEGF έχει διαπιστωθεί σε παράλληλες μελέτες ότι χαμηλή έκφραση στον όγκο έχει σημαντικά καλύτερη επιβίωση από ότι σε ασθενείς με υψηλή έκφραση.

Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο τα καρκινικά κύτταρα επιβιώνουν στο μικροπεριβάλλον του ήπατος είναι η μείωση ή αποφυγή του μηχανισμού της απόπτωσης. Η απόπτωση ή αλλιώς «προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος» είναι κείριας σημασίας μηχανισμός της ομοιόστασης του οργανισμού ο οποίος είναι παρών σε σχεδόν όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα. Μία από τις ιδιότη-

τες που χαρακτηρίζει τα καρκινικά κύτταρα είναι η ικανότητά τους να ανθίστανται στους μηχανισμούς της απόπτωσης, να αποκτούν δηλαδή ένα είδος «κυτταρικής αθανασίας». Αυτό γίνεται με την ενίσχυση των αντιαποπτωτικών και την υποβάθμιση των προαποπτωτικών γονιδίων.

Συχνά σε καρκίνους ανιχνεύεται διαταραχή μιας ομάδας πρωτεϊνών, των Bcl-2, που αποτελούν ένα μείζονα ρυθμιστικό παράγοντα της απόπτωσης. Στον καρκίνο αλλά και σε αδενώματα του ΠΕ συχνά ανιχνεύεται σε πρώιμη φάση μία αύξηση της έκφρασης της Bcl-XL. Τέλος ένας αποπτωτικός μηχανισμός στον οποίο παρουσιάζουν αντίσταση τα καρκινικά κύτταρα είναι η απόπτωση που προάγεται από την απόκλιση ή αποσύνδεση των κυττάρων από το φυσιολογικό τους χώρο τον ECM. Ο φυσιολογικός αυτός αποπτωτικός μηχανισμός έχει σκοπό να αποτρέπει τη δημιουργία αποικιών κυττάρων που αποσπάρθηκαν από τη φυσιολογική τους θέση σε έκτοπες θέσεις και ονομάζεται στη βιβλιογραφία «anoikis».

Ήδη βρίσκονται σε φάση κλινικών δοκιμών θεραπείες που βασίζονται σε βιολογικά χαρακτηριστικά των ηπατικών μεταστάσεων που προαναφέραμε, μερικές από τις οποίες είναι:

- SU5416+5FU+LV. Φάση II. Το 83% των ασθενών ανταποκρίθηκε στη θεραπεία ή είχε σταθερή νόσο. (Το SU5416 είναι αναστολέας των υποδοχέων του VEGF)
- Anti-EGFR. Χρησιμοποιήθηκε το μονοκλωνικό αντίσωμα IMC-C225. Φάση II/III. Το 17% είχε μερική και το 31% ελάχισονα ανταπόκριση ή σταθερή νόσο.
- Χρήση TIMP. Πρώτα αποτελέσματα απογοητευτικά.

Αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης

(COX-2) όπως π.χ. οι NSAIDs. Δεν υπάρχουν ακόμη αποτελέσματα από τις δοκιμές που βρίσκονται σε εξέλιξη⁸.

Προγνωστικοί παράγοντες μετά ηπατεκτομή λόγω μεταστάσεων από παχύ έντερο

Στον καρκίνο του ΠΕ το 15-25% των ασθενών παρουσιάζεται με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις. Το υψηλότερο ποσοστό αντιστοιχεί σε σειρές στις οποίες χρησιμοποιήθηκε συστηματικά το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα ήπατος. Επί πλέον ένα 20% θα παρουσιάσει ΗΜ μέσα στα επόμενα τρία χρόνια (μετάχρονες μεταστάσεις). Από αυτούς τους ασθενείς το 25% είναι υποψήφιοι για ηπατεκτομή και από αυτούς πάλι το 20% θα έχει πλήρη εκτομή της νόσου με ελεύθερα όρια (R0 resection). Σε ανεγχείρητη μεταστατική νόσο η 5ετής ή και πέραν αυτής επιβίωση είναι ουσιαστικά ανύπαρκτη. Η 5ετής επιβίωση μετά θεραπευτική ηπατεκτομή ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 35% (25-47%), ενώ από 5 έως 10 έτη φθάνει το 25% (17-33%).

Γίνεται αντιληπτό από τη μεγάλη διαφορά επιβίωσης μεταξύ των δύο ομάδων (μη εκτομή 0%- εκτομή 35%) ότι η επέμβαση έχει άμεση επίδραση στη μεταβολή της φυσικής ιστορίας των μεταστάσεων. Μέχρι τέλος της δεκαετίας του 1970 επικρατούσε η άποψη ότι για εκτομή προορίζονταν αποκλειστικά οι μονήρεις ηπατικές μεταστάσεις. Στη δεκαετία του 1980 η άποψη αυτή άλλαξε ριζικά: από τη στιγμή που τεχνικά είναι δυνατό να επιτευχθεί μία R0 εκτομή, ο αριθμός και η εντόπιση των μεταστάσεων δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση^{9,10}.

Προκειμένου να αυξηθεί ο αριθμός των ασθενών που μπορούν να χειρουργηθούν, εφαρμόζονται μέθοδοι όπως προ-

εγχειρητικός εμβολισμός της πυλαίας και ΧΘ για σμίκρυνση του όγκου και μείωση της ζωτικότητας των Ca κυττάρων.

Οι προγνωστικοί παράγοντες μετά εκτομή των ΗΜ είναι οι εξής:

1. ριζικότητα της εκτομής. Είναι ο σπουδαιότερος προγνωστικός παράγων. Μακρόχρονη επιβίωση επιτυγχάνεται μόνο σε R0 εκτομή. Όπως αναφέραμε και αλλού, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ μη εκτομής και R2 εκτομής. Κατά συνέπεια οι λοιποί προγνωστικοί παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν με την προϋπόθεση της ριζικής εκτομής.

2. το φύλο δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση. Η ηλικία παίζει ρόλο με την έννοια ότι οι άνω των 70 ετών συνδέονται με επιβαρυντικούς παράγοντες και συνοδές παθήσεις. Η ηλικία λαμβάνεται υπ'όψιν στα κριτήρια επιλογής και επηρεάζει την πρόγνωση, όπως και η προεγχειρητική απώλεια βάρους, το επίπεδο της λευκοματίνης και η λειτουργικότητα του ήπατος.

3. χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου. Τα εξής χαρακτηριστικά συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση: α. εντόπιση στο ορθό. Από ογκολογικής πλευράς δεν φαίνεται να έχει κάποια σημασία στην πρόγνωση το σημείο εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας. Η δυσμενέστερη πρόγνωση στις χαμηλές εντοπίσεις στο ορθό σχετίζεται κυρίως με την ανεπαρκή ογκολογικά επέμβαση λόγω τεχνικών δυσκολιών. Σημαντική βελτίωση της επιβίωσης έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια με την εφαρμογή της εκτομής του μεσοορθού (total mesorectal excision) κατά την προσθία χαμηλή εκτομή. β. μεγάλο βάθος διήθησης του εντερικού τοιχώματος, μεσεντερικοί λεμφαδένες

θετικοί, χαμηλός βαθμός διαφοροποίησης.

4. οι δορυφόρες μεταστάσεις. Έχουν αποδειχθεί ως πολύ ισχυρός προγνωστικός παράγων. Επειδή αναπτύσσονται σαν αποτέλεσμα τοπικής διασποράς μέσω της διηθήσεως της πυλαίας, πιθανά αυτό να εκφράζει μια μεταβολή στη βιολογία του όγκου προς μια πιο επιθετική μορφή και μεγαλύτερη 'δυναμική' για αγγειακή διήθηση. Η διαφορά της 5ετούς επιβίωσης μετά ηπατεκτομή με και χωρίς δορυφόρες μεταστάσεις είναι μεγάλη, της τάξεως του 30% (από 16% σε 47%).

5. η συνολική διάμετρος του όγκου (η μέγιστη διάμετρος αφού προστεθούν οι επί μέρους διάμετροι), ή το ποσοστό του παρεγχύματος που έχει αντικατασταθεί από τον όγκο. Αυτή δε φαίνεται να έχει σημαντικό προγνωστικό ρόλο. Εν τούτοις υπάρχουν μόνο δύο σειρές ασθενών με όγκο που καταλαμβάνει άνω του 50% του ήπατος, που αναφέρουν στατιστικά σημαντική διαφορά (μειωμένη) στην 5ετή επιβίωση.

6. διάφοροι ιστοπαθολογικοί παράγοντες έχουν θετική ή αρνητική επίδραση στην πρόγνωση όπως, ύπαρξη ινώδους ψευδοκάψας, βαθμός ίνωσης γύρω από τη μετάσταση, μονήρης όζος έναντι συρρεόντων όζων, διηθητικός τύπος ανάπτυξης, διήθηση ηπατικών φλεβών και πυλαίας, διήθηση χολαγγείων, λεμφοκυτταρική διήθηση πέριξ του όγκου και δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού^{11,12,13}.

7. η ύπαρξη εξωηπατικής νόσου συνδέεται με περιορισμένη επιβίωση μετά ριζική εκτομή των ΗΜ.

8. η διήθηση των λεμφαδένων της ηπατικής πύλης είναι λίαν δυσμενής προγνωστικός παράγων.

Γενικά μπορούμε να πούμε ότι η περιορισμένη επιβίωση μετά ηπατεκτομή για μεταστατική νόσο, σήμερα πλέον δεν οφείλεται στη χειρουργική τεχνική, όσο στη μικροσκοπική διήθηση του ήπατος και στην εξωηπατική νόσο^{14,15}.

Η σημασία της διήθησης των λεμφαδένων της πύλης του ήπατος επί ηπατικών μεταστάσεων από παχύ έντερο

Η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων της ηπατικής πύλης (ΛΗΠ) στο μεταστατικό καρκίνο του ήπατος από ΠΕ αποτελεί σημείο πιο γενικευμένης/ επιθετικής/ συστηματικής νόσου και θεωρείται από την πλειοψηφία των χειρουργών σαν αντένδειξη για την εκτέλεση ηπατεκτομής. Σε μία πρόσφατη μελέτη των Elias and al¹⁶, το θέμα αυτό εξετάζεται διεξοδικά και δίνονται συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές που αναθεωρούν εν μέρει την απόλυτη αυτή άποψη.

Οι ΗΜ από ΠΕ προέρχονται από αιματογενή διασπορά μέσω της πυλαίας. Μέσω των λεμφαγγείων του ήπατος ο αναπτυσσόμενος όγκος διασπείρεται στους περιοχικούς λεμφαδένες του ήπατος. Αυτοί διακρίνονται σε δύο ομάδες: στους λεμφαδένες της ηπατικής πύλης και στους οπίσθιους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες. Με τον όρο 'λεμφαδένες ηπατικής πύλης' περιλαμβάνονται όλοι οι λεμφαδένες του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου από τις πύλες του ήπατος μέχρι τον αλλήριο τρίποδα. Από εκεί η λέμφος παροχετεύεται προς τους παρααορτικούς λεμφαδένες και το θωρακικό πόρο.

Εκτός αυτών των δύο ομάδων, είναι δυνατόν η λέμφος να παροχετεύεται και προς άλλους λεμφαδένες, επί υπάρξεως ανατομικών παραλλαγών στην αγγείωση του ήπατος, όπως για παράδειγμα

προς τους λεμφαδένες της αριστεράς γαστρικής, όταν η αριστερά ηπατική αρτηρία εκφύεται από την αριστερά γαστρική. Για τους λόγους αυτούς κάθε έρευνα σχετική με τη διήθηση των ΛΗΠ είναι εκ των πραγμάτων περιορισμένης κλινικής σημασίας. Από την άλλη πλευρά, επειδή επικρατεί όπως είπαμε η γνώμη ότι η ύπαρξη διηθημένων ΛΗΠ είναι απαγορευτική για ηπατεκτομή, ελάχιστες σειρές υπάρχουν που να αναφέρουν αποτελέσματα ηπατεκτομής σε παρουσία λεμφαδενικής διήθησης. Τα συμπεράσματα που βγαίνουν από αυτές τις σειρές είναι τα εξής:

1. Η ύπαρξη διηθημένων ΛΗΠ στον καρκίνο του ΠΕ συνδέεται με πολύ μικρή πενταετή επιβίωση της τάξης του 12%. Μόνο η σειρά των Elias and al ανεβάζει το ποσοστό σε 27%.
2. Η συχνότητα των μακροσκοπικά διηθημένων ΛΗΠ σε ΗΜ από καρκίνο ΠΕ είναι κατά μέσο όρο 7% και των μακροσκοπικά και μικροσκοπικά διηθημένων 19%.
3. Η διαπίστωση προεγχειρητικά διογκωμένων ΛΗΠ αποτελεί αντένδειξη για ηπατεκτομή εκτός αν έχει προηγηθεί περιοχική θεραπεία, οπότε πιθανά πρόκειται για φλεγμονώδη αντίδραση. Η λαπαροσκοπική διερεύνηση έχει εδώ κάποια αξία.
4. Η συνύπαρξη διηθημένων ΛΗΠ και άλλης εξωηπατικής μετάστασης αποτελεί απόλυτη αντένδειξη ηπατεκτομής. Το ίδιο ισχύει και όταν υπάρχει διάχυτη καρκινωματούδης διήθηση των λεμφαγγείων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου.
5. Η προεγχειρητική λαπαροσκοπική εκτίμηση των ΛΗΠ (ταχεία βιοψία) προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την εξαιρεσιμότητα των ΗΜ

(λαπαροσκόπηση σταδιοποίησης) θα μπορούσε να συστηθεί μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι λόγοι είναι ότι πρώτον δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά στη διαγνωστική ακρίβεια μεταξύ των υψηλής ευκρίνειας απεικονιστικών μεθόδων και λαπαροσκόπησης και δεύτερον οι διηθημένοι λεμφαδένες δεν είναι πάντα και διογκωμένοι. Σαν υψηλού κινδύνου περιγράφονται οι ασθενείς που έχουν τουλάχιστον δύο από τα εξής κριτήρια: α. πρωτοπαθής όγκος με θετικούς λεμφαδένες, β. διάστημα ελεύθερο νόσου κάτω των 12 μηνών, γ. περισσότερες της μιας ΗΜ, δ. επίπεδα CEA άνω των 200 ng/mL, ε. η μεγαλύτερη ΗΜ με διάμετρο άνω των 5cm¹⁷.

6. Η διεγχειρητική ψηλάφηση των ΛΗΠ περιλαμβανομένων και των κεφαλικών οπισθοπαγκρεατικών πρέπει να γίνεται συστηματικά. Οι ύποπτοι λεμφαδένες πρέπει να στέλνονται για ταχεία βιοψία. Δεν συνιστάται η ρουτίνα-εκτέλεση ταχείας βιοψίας λεμφαδένων πριν από κάθε ηπατεκτομή. Εάν ένας ή περισσότεροι βρεθούν διηθημένοι η απόφαση για ηπατεκτομή και λεμφαδενεκτομή en block πρέπει να ληφθεί συνεκτιμώντας τη γενική κατάσταση του ασθενούς, την έκταση της ηπατικής βλάβης, το είδος της ηπατεκτομής και τον εγχειρητικό κίνδυνο^{18,19}.

7. Η συστηματική εκτέλεση λεμφαδενεκτομής σε κάθε ηπατεκτομή δεν συνιστάται, επειδή δεν έχει αποδειχθεί η αξία της σαν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας και δεν έχει καμία θεραπευτική αξία.

8. Το ποσοστό των διηθημένων λεμφαδένων σχετίζεται ευθέως με τον αριθμό των ηπατικών εστιών, το ποσοστό του ηπατικού παρεγχύματος που καταλαμβάνει ο όγκος και το επίπεδο του CEA.

Δεν σχετίζεται με το στάδιο κατά Dukes του πρωτοπαθούς όγκου, το Grade και τη σύγχρονη ή μετάχρονη εμφάνιση των μεταστάσεων.

9.η βιοψία του 'λεμφαδένα φρουρού' δεν συνιστάται καθώς έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει μεγάλο ποσοστό skip μεταστάσεων^{20,21}.

Τέλος σημειώνουμε ότι δεν υπάρχει μέχρι στιγμής κάποια προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που να συγκρίνει ηπατεκτομή με και χωρίς λεμφαδενεκτομή της πύλης. Οι Elias et al ισχυρίζονται ότι μια τέτοια μελέτη δεν θα είχε νόημα, καθώς θα επιβάρυνε με μια περιττή λεμφαδενεκτομή το 86% των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες, ενώ θα απαιτούσε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών για να αποδειχθεί τελικά μια μικρή βελτίωση της επιβίωσης.

Σύγχρονες και μετάχρονες μεταστάσεις

Οι περισσότερες σειρές που συγκρίνουν την επιβίωση σε σύγχρονες και σε μετάχρονες μεταστάσεις διαπιστώνουν καλύτερη πρόγνωση στις μετάχρονες, μερικές δεν διαπιστώνουν σημαντική διαφορά, ενώ μία σειρά από την Mayo Clinic του 1992 αναφέρει καλύτερη πρόγνωση στις σύγχρονες μεταστάσεις. Φαίνεται πάντως ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ σύγχρονων και μετάχρονων μεταστάσεων, εφόσον οι ασθενείς υποβληθούν σε Ro εκτομή.

Σε ορισμένες μελέτες έχει γίνει σύγκριση μεταξύ της εκτομής των σύγχρονων μεταστάσεων ταυτόχρονα με την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και της εκτομής σε δεύτερο χρόνο και έχει διαπιστωθεί καλύτερη επιβίωση επί εκτομής σε δεύτερο χρόνο. Προφανώς αυτό οφείλεται στην καλύτερη επιλογή και

προετοιμασία των αρρώστων, ενδεχομένως παραπομπή σε ειδικό κέντρο κλπ, επειδή από ογκολογικής πλευράς δε φαίνεται να υπάρχει κάποιο πλεονέκτημα που να προκύπτει από μία περίοδο αναμονής. Τέλος, δεν έχει διαπιστωθεί διαφορά στην πρόγνωση που να σχετίζεται με το χρόνο εμφάνισης των μετάχρονων μεταστάσεων (<12 μήνες, 13-24 μήνες, >24 μήνες).

ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΙ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Περιοχική χημειοθεραπεία μέσω καθετήρα της ηπατικής αρτηρίας

Η περιοχική (κατευθυνόμενη) χημειοθεραπεία (ΠΧΘ) (targeting locoregional chemotherapy, hepatic arterial infusion) σε κακοήγη νεοπλασμάτα του ήπατος χρονολογείται από τη δεκαετία του 1950 (διεγχειρητικά με καθετηριασμό των αγγείων του ήπατος και χρήση εξωσωματικής αντλίας). Μεγάλη ώθηση όμως έλαβε στις αρχές της δεκαετίας του 1980 επειδή τότε διαδόθηκαν ευρέως τα ολικώς εμφυτευόμενα συστήματα εγχύσεως (ports), τα οποία είχαν ήδη εμφανισθεί στην δεκαετία του 1970, σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η χειρίστη πρόγνωση του ανεγχειρητου καρκίνου του ήπατος.

Οι ηπατικοί όγκοι είναι ιδανικοί 'στόχοι' για περιοχική θεραπεία λόγω της διπλής αιμάτωσης του οργάνου. Σε αντίθεση προς το ηπατικό παρέγχυμα τροφοδοτούνται κυρίως από την ηπατική αρτηρία. Το φαινόμενο της κάθαρσης πρώτης διόδου (first pass extraction) περιορίζει την τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και δίνει τη δυνατότητα για χορήγηση δόσεων τέτοιων που θα ήταν αδύνατο να χορηγηθούν ενδοφλέβια.

Η τοποθέτηση του καθετήρα της ηπα-

τικής αρτηρίας γίνεται με λαπαροτομή. Ο καθετήρας τοποθετείται και στερεώνεται στην γαστρο12δακτυλική αρτηρία και η άκρη του φθάνει ακριβώς στην έκφυση της από την κοινή ηπατική. Το τύμπανο (port) τοποθετείται υποδορίως είτε στο προσθιοπλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, είτε στο κατώτερο θωρακικό.

Βασικές προϋποθέσεις για σωστή ΠΘ και μείωση των επιπλοκών είναι α. η έγχυση να κατανέμεται και στους δύο λοβούς του ήπατος εφόσον υπάρχει πολυεστιακή νόσος β. ποφυγή έγχυσης σε γειτονικά όργανα. Για το σκοπό αυτό είναι απαραίτητη η προεγχειρητική αγγειογραφία ήπατος προκειμένου να κατατοπιστούμε για την αγγειακή ανατομία, δεδομένου ότι σε ποσοστό 35-50% υπάρχουν αρτηριακές ανατομικές παραλλαγές.

Μία συνήθης ανωμαλία είναι η έκφυση της δεξιάς ηπατικής να γίνεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Η CT αγγειογραφία που χρησιμοποιείται τελευταία παρέχει τρισδιάστατη απεικόνιση της αγγειακής ανατομίας. Ακόμη πρέπει να απολινώνονται όλοι οι παράπλευροι κλάδοι της γαστρο12δακτυλικής αρτηρίας (δεξιά γαστρική αρτηρία, περιοχικοί κλάδοι του στομάχου και 12δακτύλου), καθώς και η ίδια, ακριβώς πίσω από την είσοδο του καθετήρα. Μετά την τοποθέτηση εγχύουμε 5-10 ml fluorescein 10% και ελέγχουμε το ήπαρ το στόμαχο και το 12δάκτυλο με τη λυχνία του Wood για να βεβαιωθούμε για την κατανομή του φαρμάκου.

Σε περίπτωση ύπαρξης έκτοπων ή υπεράριθμων αγγείων που τροφοδοτούν το ήπαρ συνιστάται η απολίνωσή τους. Έχει αποδειχθεί ότι μπορεί με ασφάλεια να απολινωθεί ένα έκτοπο αγγείο που αιματώνει τον ένα λοβό και ότι μετά την

απολίνωση δημιουργείται σύντομα (σε 2-3 εβδομάδες) παράπλευρη ενδοηπατική κυκλοφορία. Επίσης δεν υπάρχει διαφορά στην ανταπόκριση μεταξύ του λοβού που αρδεύεται άμεσα και εκείνου που τροφοδοτείται μέσω ενδοηπατικής παράπλευρης κυκλοφορίας. Κατά την επέμβαση εκτελείται συστηματικά χολοκυστεκτομή. Πριν από την έναρξη της θεραπείας συνιστάται επίσης ο έλεγχος με χορήγηση αλβουμίνης σεσημασμένης με ⁹⁹Tc.

Πρέπει να τονισθεί ότι η τοποθέτηση και χρήση των συστημάτων έγχυσης για ΠΧΘ ηπατικών μεταστάσεων απαιτεί αυστηρή προσήλωση στις τεχνικές λεπτομέρειες, σωστή αντιμετώπιση των αγγειακών ανωμαλιών, στενή παρακολούθηση του αρρώστου από το χειρουργό και τον ογκολόγο και γνώση των άμεσων και απώτερων επιπλοκών.

Εκτός από τα ολικώς εμφυτευόμενα συστήματα, η χορήγηση της ΠΘ μπορεί να γίνει και με εκλεκτικό καθετηριασμό των κλάδων της ηπατικής αρτηρίας μέσω της μηριαίας κατά Seldinger.

Η περιοχική θεραπεία (ΠΘ) στη μεταστατική νόσο του ήπατος χρησιμοποιείται α. σαν παρηγορική σε ανεγχείρητους ασθενείς β. σαν συμπληρωματική (adjuvant) της χειρουργικής εκτομής γ. σαν προεγχειρητική (neoadjuvant) αγωγή με σκοπό τη σμίκρυνση του όγκου ώστε αυτός να καταστεί εξαιρέσιμος. Αρκετές φορές έχουν αναφερθεί περιστατικά τέτοιας ανταπόκρισης και μείωσης του μεγέθους του όγκου μετά από ΠΧΘ που είχε αρχικά δοθεί σαν παρηγορική, ώστε οι ασθενείς να καταστούν τελικά χειρουργήσιμοι.

Αναφέραμε ήδη ότι οι ηπατικοί όγκοι αιματώνονται από την ηπατική αρτηρία. Κατά συνέπεια, αποκλεισμός της ηπατι-

κής αρτηρίας οδηγεί σε ισχαιμία και νέκρωση του όγκου. Όταν γίνει χειρουργική απολίνωση της ηπατικής αρτηρίας αναπτύσσεται πολύ γρήγορα παράπλευρο δίκτυο. Όταν ο καθετήρας τοποθετείται στη γαστρο12δακτυλική αρτηρία η ροή στην ηπατική παραμένει.

Ο χημειοεμβολισμός (ΧΕ) είναι συνδυασμός κατευθυνόμενης χημειοθεραπείας και αρτηριακού εμβολισμού, ώστε να έχουμε τοπική χημειοθεραπεία και εκλεκτική ισχαιμική δράση.

Ο ΧΕ έχει μερικά θεωρητικά πλεονεκτήματα έναντι της απλής περιοχικής χημειοθεραπείας: α. προκαλεί σχετικά εκλεκτική ισχαιμία του όγκου β. επιτυγχάνει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις του χημειοθεραπευτικού στον όγκο γ. παρατείνει τον χρόνο δράσης του χημειοθεραπευτικού τοπικά έως και ένα μήνα δ. το 85% του χημειοθεραπευτικού κατακρατάται στην περιοχή, μειώνοντας στο ελάχιστο τη συστηματική τοξικότητα.

Μεταξύ των διαφόρων ουσιών που χρησιμοποιούνται για εμβολισμό (ελαιώδεις και μη ελαιώδεις ουσίες), το Lipiodol φαίνεται ότι παρουσιάζει μερικά πλεονεκτήματα έναντι των μη ελαιωδών: α. κατακρατείται τέσσερις φορές περισσότερο στον όγκο από ότι στο υπόλοιπο ήπαρ, ίσως λόγω μεγαλύτερης έλξης προς το τοίχωμα των αγγείων του όγκου για λόγους ηλεκτροστατικού φορτίου, β. προκαλεί εμβολισμό όχι μόνο των αρτηριδίων αλλά και των φλεβιδίων στην περιφέρεια του όγκου²².

Ο ΧΕ έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, υπάρχει όμως σημαντική εμπειρία και στο μεταστατικό. Συνδέεται πάντως με περισσότερες επιπλοκές από την απλή ΠΧΘ.

Η ΠΧΘ σαν παρηγορική αγωγή

Τα τελευταία 20 έτη έχουν γίνει πολ-

λές τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν την ΠΧΘ έναντι της ΣΧΘ χρησιμοποιώντας διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Παρά το γεγονός ότι τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι καλύτερα για την ΠΧΘ (40%-62%) από την ΣΧΘ (10%-20%), τα ποσοστά αυτά δεν αντιστοιχούν υποχρεωτικά και σε βελτιωμένη επιβίωση της ομάδος της ΠΘ²³. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε λόγους όπως η πρόωση διακοπή της ΠΧΘ και μεταπήδηση σε ΣΧΘ λόγω τοξικότητας.

Παρά το γεγονός ότι οι μετα-αναλύσεις αυτών των μελετών διαπιστώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά επιβίωσης υπέρ της ΠΧΘ, δε λαμβάνουν υπόψη την ετερογένεια των ασθενών (περιλαμβάνονται και ασθενείς με εξωηπατική νόσο) και τις διαφορές στο είδος, δόση και διάρκεια χορήγησης των φαρμάκων²⁴.

Μία μείζων επιπλοκή που αναφέρεται σε πολλές σειρές είναι η δυνητικά θανατηφόρος σκληρυντική χολαγγειίτιδα κυρίως σε πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν φλουροοπυριμιδίνη (FUDR). Η αύξηση της χολερυθρίνης και των ηπατικών ενζύμων είναι αιτία που οδηγεί σε διακοπή του σχήματος σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, μέχρι και 40%. Η FUDR χρησιμοποιήθηκε κατά κόρον σαν μονοθεραπεία διότι έχει ημιπερίοδο ζωής <10 min (από τις μικρότερες) και ηπατική απέκκριση 69-92% (από τις μεγαλύτερες). Η τοξικότητά της εν τούτοις επέβαλλε συχνά τη διακοπή της περιοχικής της χορήγησης.

Η προσθήκη δεξαμεθαζόνης επιτρέπει τη μείωση των επί μέρους δόσεων της FUDR και, παρά τη χορήγηση συνολικά μεγαλύτερης δόσης, μείωση της τοξικότητας και αύξηση των ποσοστών ανταπόκρισης και συνολικής επιβίωσης. Ένα άλλο πρόβλημα που ανακύπτει κατά τη

ΠΧΘ με FUDR είναι αυξημένη επίπτωση εξωηπατικής νόσου. Αυτό οφείλεται στο ότι η FUDR μεταβολίζεται σχεδόν τελείως στο ήπαρ και έχει ελάχιστη συστηματική δράση.

Η συγκριτική μελέτη χορήγησης περιοχικά 5FU/LV έναντι FUDR αποβαίνει σαφώς υπέρ της πρώτης όσον αφορά στην επιβίωση (18,7 μήνες έναντι 12,7), στην ανάπτυξη εξωηπατικής νόσου (13% έναντι 41%) αλλά και στην ποιότητα ζωής. Εν τούτοις η χορήγηση 5FU-LV περιοχικά συνοδεύεται από υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών έναντι της FUDR+δεξαμεθαζόνη (40% έναντι 8%). Η ηπατοτοξικότητα της 5-FU οφείλεται πιθανά στην αγγειοσύσπαση που προκαλείται λόγω της αύξησης της protein kinase C στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων²⁵.

Πρέπει τέλος να αναφέρουμε ότι λόγω της τοξικότητας των φαρμάκων και των επιπλοκών των ports μόνο ένα ποσοστό γύρω στο 70% των ασθενών ολοκληρώνουν το θεραπευτικό σχήμα, ενώ σε μερικές σειρές το ποσοστό αυτό δεν υπερβαίνει το 30%.

Η ΠΧΘ σαν συμπληρωματική (adjuvant) αγωγή

Το σκεπτικό χορήγησης συμπληρωματικής περιοχικής αγωγής είναι ότι θα εμποδίσει ή θα καθυστερήσει την υποτροπή της ηπατικής νόσου που οφείλεται στις μικρομεταστάσεις οι οποίες παραμένουν στο ηπατικό παρέγχυμα μετά από θεραπευτική ηπατεκτομή. Σε μελέτη των Kemeny et al του 1999 συγκρίνεται η χορήγηση 6 κύκλων ΣΧΘ με 5-FU με ή χωρίς LV, με μία ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν επί πλέον 6 κύκλοι ΠΧΘ με FUDR και δεξαμεθαζόνη. Η διαφορά που παρουσίασαν οι δύο ομάδες ως προς την επιβίωση στα 2 έτη (ΣΧΘ 72%, Σ+ΠΧΘ 86%) και στα 5 έτη

δεν κρίθηκε στατιστικά σημαντική. Αντίθετα σημαντική ήταν η διαφορά του αριθμού ασθενών ελεύθερων ηπατικής νόσου στα δύο έτη: ΣΧΘ 60%, Σ+ΠΧΘ 90%²⁶. Το γεγονός αυτό, το οποίο είναι γνωστό και από άλλες σειρές, έχει οδηγήσει πολλούς ογκολόγους να υιοθετήσουν το συνδυασμό ενδοφλέβιας και περιοχικής χημειοθεραπείας.

Μία πολυκεντρική μελέτη της Eastern Cooperative Oncology Group η οποία περιλαμβάνει ασθενείς με μέχρι τρεις ηπατικές μεταστάσεις συγκρίνει α. ηπατεκτομή χωρίς adjuvant θεραπεία (ομάδα ελέγχου) και β. Ηπατεκτομή + adjuvant θεραπεία με 4 κύκλους ΠΧΘ με FUDR+12 κύκλους ΣΧΘ με 5-FU.

Παρά το γεγονός ότι η επιβίωση και οι ελεύθεροι νόσου ασθενείς στα 4 έτη ήταν περισσότεροι στην ομάδα της συμπληρωματικής θεραπείας, το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι μετά 9 έτη (στο προβλεπόμενο τέλος της μελέτης) οι περισσότεροι εν ζωή ασθενείς ανήκαν στην ομάδα ελέγχου (45) και λιγότεροι (30) στην ομάδα της adjuvant αγωγής.

Ηπατεκτομή μετά από υποσταδιοποίηση της ηπατικής νόσου

Σχεδόν οι μισοί ασθενείς με καρκίνο του ΠΕ παρουσιάζουν ΗΜ κατά την πορεία της νόσου. Από αυτούς μόνο το 25% είναι υποψήφιοι για ηπατεκτομή που είναι και η μόνη θεραπεία η οποία προσφέρει μακρόχρονη επιβίωση. Ο κύριος λόγος που ένας μεταστατικός όγκος κρίνεται ανεγχείρητος είναι το μέγεθός του (το μέγεθος μιας μονήρους μετάστασης ή ο συνολικός όγκος πολλαπλών μεταστάσεων). Με μόνη συστηματική χημειοθεραπεία (ΣΧΘ) η επιβίωση δεν ξεπερνά τους 15-24 μήνες.

Ένα ποσοστό ΗΜ παρουσιάζουν σημαντική αλλά προσωρινή ανταπόκριση στην περιοχική, μέσω της ηπατικής αρτηρίας χημειοθεραπεία (ΠΧΘ). Τα δεδομένα αυτά αποτελούν τη βάση για την εφαρμογή της προεγχειρητικής (neoadjuvant) χημειοθεραπείας, με σκοπό τη μετατροπή των ασθενών που κρίνονται ανεγχείρητοι σε χειρουργήσιμους και κατά συνέπεια τη ριζική μεταβολή της πρόγνωσης στην ομάδα αυτή.

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό είναι η 5-fluorouracil (5-FU), 5-fluorodeoxyuridine monophosphate (FUdR), folinic acid (FA), irinotecan και ενώσεις πλατίνας τρίτης γενεάς^{27,28,29,30}. Τα φάρμακα αυτά, χορηγούμενα συστηματικά, παρόλο που δεν προσφέρουν κάποια μακροχρόνια λύση, επιτυγχάνουν ποσοστά ανταπόκρισης τέτοια που να επιτρέπουν την ηπατεκτομή σε ασθενείς οι οποίοι μέχρι πρότινος εθεωρούντο ανεγχείρητοι. Η αντίληψη ότι η ηπατεκτομή σε ήπαρ που έχει υποστεί χημειοθεραπεία εγκυμονεί αυξημένους κινδύνους δεν ευσταθεί. Οι υπάρχουσες κλινικές μελέτες αφορούν κυρίως σε συστηματική neoadjuvant χημειοθεραπεία αλλά και σε περιοχική.

Το ερώτημα που γεννάται είναι ποια η καταλληλότερη στιγμή για την επέμβαση μετά τη θεραπεία. Η ιδανική χρονική στιγμή δεν είναι εύκολο να προσδιορισθεί και αυτό θα γίνει μέσα από στενή συνεργασία χειρουργών και ογκολόγων και στενή παρακολούθηση του αρρώστου. Ο ασθενής θα χειρουργηθεί όταν κρίνουμε ότι μπορεί να γίνει μια ογκολογικά αποδεκτή επέμβαση χωρίς τον κίνδυνο της μητχ ηπατικής ανεπάρκειας εξαιτίας μη επαρκούς υπολοιπούμενου ηπατικού παρεγχύματος.

Τέλος πρέπει να αναφέρουμε ότι η ηπατεκτομή σαν μοναδική θεραπευτική προσέγγιση μετά από υποσταδιοποίηση της νόσου εφαρμόζεται στις λιγότερες περιπτώσεις. Συνήθως συνδυάζεται με επαναληπτική ή προγραμματισμένη ηπατεκτομή δύο σταδίων, εμβολισμό της πυλαίας και μεθόδους τοπικής εκτομής όπως κρυοχειρουργική και RFA^{31,32}.

Το 15% των ασθενών με αρχικά ανεγχείρητη μεταστατική νόσο από ΠΕ, μπορεί να υποσταδιοποιηθεί με προεγχειρητική ΣΧΘ. Για να καταστεί η νόσος χειρουργήσιμη απαιτούνται συνήθως περί τους 10 μήνες θεραπείας. Εφόσον καταστεί δυνατή η θεραπευτική ηπατεκτομή, η περαιτέρω πρόγνωση δεν διαφέρει από εκείνη των ασθενών με εξαρχής χειρουργήσιμη νόσο: 40% πενταετής επιβίωση εκ των οποίων 28% ελεύθεροι νόσου.

Όσον αφορά στη μητχ αγωγή, αν δηλ. πρέπει να δοθεί ΧΘ και για πόσο διάστημα, δεν υπάρχουν ακόμη συγκεκριμένες οδηγίες, μια και η ομάδα αυτή των ασθενών είναι νέα. Η παρακολούθηση πρέπει να γίνεται ανά τετράμηνο με κλινικές, εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις³³.

Κυτταρομειωτική (cytoreductive) χειρουργική και ΠΧΘ

Το 75-80% των ασθενών με ΗΜ από ΠΕ είναι ανεγχείρητοι. Τα περιστατικά αυτά αντιμετωπίζονται όλο και συχνότερα με μεθόδους τοπικής καταστροφής των μεταστάσεων (ablation) με ή χωρίς εκτομή. Κυρίως χρησιμοποιούνται η κρυοχειρουργική (cryosurgical ablation, CSA) και η χρήση ραδιοκυμάτων (radiofrequency ablation, RFA).

Ο ρόλος της κυτταρομείωσης μόνης και σε συνδυασμό με περιοχική χορήγηση FUdR + συστηματική χορήγηση iri-

notecan, αξιολογήθηκε σε 185 ασθενείς στο John Wayne Cancer Institute στο διάστημα 1992-1999³⁴. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν επιδείνωση των ΗΜ ενώ βρίσκονταν σε ΕΦ αγωγή με 5-FU και χειρουργήθηκαν με σκοπό τη θεραπευτική εκτομή. Όπου αυτό δεν ήταν δυνατό, αντιμετωπίστηκαν με κυτταρομείωση μέσω κρυσταλλοχειρουργικής.

Κριτήρια για την εφαρμογή κυτταρομείωσης ήταν απουσία εξωηπατικής νόσου, λιγότερο του 50% του ήπατος κατελημμένο και καλή γενική κατάσταση. Στη συνέχεια 71 ασθενείς έλαβαν irinotecan + FUDR ενώ οι υπόλοιποι 114 απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Στο 40% των ασθενών η συνολική δόση της FUDR μειώθηκε κατά 50% και πλέον στη διάρκεια της θεραπείας λόγω τοξικότητας και στο 30% μειώθηκε η δόση του irinotecan.

Αποτελέσματα: 1) μέσος χρόνος επιβίωσης όλων των ασθενών 38 μήνες από τη διάγνωση των ΗΜ και 26 μήνες από την κυτταρομείωση, 2) ασθενείς με μόνο κυτταρομείωση είχαν μέση επιβίωση 20 μήνες ενώ η ομάδα της συμπληρωματικής θεραπείας 30,6 μήνες, 3) επιβίωση 2 ετών 35% χωρίς και 75% με συμπληρωματική θεραπεία, 4) το διάστημα στάσιμης νόσου (stable disease) ήταν 10 μήνες χωρίς και 19 μήνες με συμπλ. Θεραπεία, 5) ποσοστό υποτροπής της ηπατικής νόσου 68% χωρίς έναντι 37% με συμπλ. Θεραπεία, 6) εξωηπατική υποτροπή 51% χωρίς και 31% με συμπλ. Θεραπεία, 7) η μείωση των επιπέδων του CEA μετεγχειρητικά συνδυάστηκε ευθέως με αύξηση της επιβίωσης³⁵.

Όσον αφορά στα κριτήρια επιλογής των ασθενών για κυτταρομείωση δεν υπάρχει ομοφωνία, όπως δεν υπάρχει ομοφωνία και για τη σκοπιμότητα της

κυτταρομείωσης καθαυτήν. Στην ομάδα των υποψηφίων για κυτταρομείωση και συμπληρωματική θεραπεία, αλλά και γενικότερα των κατάλληλων για μια πολύπλευρη επιθετική αντιμετώπιση ασθενών, πρέπει να ενταχθούν μόνο εκείνοι που συγκεντρώνουν στοιχεία τέτοια, τα οποία τους τοποθετούν σε μια κατηγορία με ευνοϊκή πρόγνωση.

Οι παράγοντες που θεωρούνται επιβαρυντικοί και βρίσκονται ακόμη υπό αξιολόγηση είναι περισσότερες της μιάς μεταστάσεων, μέγεθος της μεγαλύτερης μετάστασης άνω των 5 cm (ή άνω των 3 cm), όρια εκτομής διηθημένα, μη πλήρης τοπική καταστροφή της μετάστασης, η παρουσία εξωηπατικής νόσου, πρωτοπαθής όγκος με θετικούς λεμφαδένες και επίπεδα CEA άνω των 200 ng/dL. Στη μελέτη πάντως από το John Wane που προαναφέραμε, ο αριθμός και το μέγεθος των μεταστάσεων δεν θεωρούνται προγνωστικοί παράγοντες.

Εκτός αυτών, η προσπάθεια σήμερα για τον εντοπισμό των ασθενών που θα ωφεληθούν ουσιαστικά από την περιοχική χημειοθεραπεία στρέφεται και σε επίπεδο μοριακής βιολογίας που αφορά στην έκφραση συγκεκριμένων μορίων του όγκου όπως του TS, που αποτελεί το στόχο της 5-FU και καθορίζει την κυτταροτοξική της δράση.

Η ΠΧΘ συνδέεται με πολλές επιπλοκές. Αυτές διακρίνονται στις επιπλοκές λόγω της τοξικότητας των χορηγούμενων φαρμάκων και σε αυτές που οφείλονται στο σύστημα χορήγησης. Στις τελευταίες ανήκουν οι διάφορες σηπτικές και άσηπτες φλεγμονές του υποδορίου στη θέση που βρίσκεται το τύμπανο, δυσλειτουργία, παρεκτόπιση, αναστροφή του ροιτ ή απόσπασή του από τον καθετήρα. Όσον αφορά στον καθε-

τήρα μπορεί να συμβεί απόφραξη, ρήξη, παρεκτόπιση ενδο- ή εξωαγγειακά. Ακόμη θρόμβωση ή ψευδοανεύρυσμα του αγγείου και διάβρωση του στομάχου και δωδεκαδακτύλου σε περίπτωση μη απολίνωσης των ανάλογων αγγείων και διαφυγής του φαρμάκου προς τα εκεί.

Η αντοχή και διάρκεια ζωής των διαφόρων συστημάτων εξαρτάται από το ρυθμό της θεραπείας και το είδος των χορηγούμενων διαλυμάτων. Ορισμένοι κατασκευαστές αναφέρουν (θεωρητική) διάρκεια ζωής 5 έτη (κατόπιν η σιλικόνη χάνει την ελαστικότητά της) και ανθεκτικότητα της παρακεντούμενης μεμβράνης για 2000 παρακεντήσεις εφόσον χρησιμοποιείται η ειδική βελόνη. Στην πράξη όμως και ιδίως όταν χρησιμοποιούνται ελαιώδη διαλύματα (πχ Lipiodol) ή γαλακτώματα τα προβλήματα εμφανίζονται μετά μερικές εβδομάδες.

Προκειμένου να αποφεύγονται οι συχνές παρακεντήσεις χρησιμοποιούνται ειδικές αντλίες (pumps) που συνδέονται με το port και η έγχυση προγραμματίζεται ηλεκτρονικά. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται σημαντικά ο αριθμός των επιπλοκών.

Συμπεράσματα

1. Η αντιμετώπιση του ανεγχείρητου μεταστατικού καρκίνου του ήπατος πρέπει να εξατομικεύεται.
2. Η επιλογή των ασθενών για κυτταρομείωση και ΠΧΘ πρέπει να γίνεται με προσοχή και με βάση ορισμένα κριτήρια γενικώς αποδεκτά.
3. Καλά αποτελέσματα στον έλεγχο της ανεγχείρητης νόσου επιτυγχάνονται με κυτταρομείωση + περιοχική χορήγηση FUDR και συστηματική χορήγηση irinotecan³⁶.
4. Η μοριακή ανάλυση του όγκου μπορεί

να προσφέρει περαιτέρω βοήθεια στη σωστή επιλογή των ασθενών.

5. Εκτός από την περιοχική χημειοθεραπεία έχει δοκιμασθεί και περιοχική χορήγηση ανοσοθεραπείας. Η ανοσοθεραπεία βασίζεται στις αντιγονικές ιδιότητες των μεταστάσεων και στην ανοσολογική απάντηση του ξενιστή. Για το σκοπό αυτό χορηγείται μέσω της ηπατικής αρτηρίας interleukin-2. Η θεραπεία αυτή συνδυάζεται και με συστηματική χορήγηση ιντερφερόνης. Ακόμη έχει δοκιμαστεί η μέθοδος της ανοσοδιέγερσης του σπληνός, με χορήγηση ιντερλευκίνης απευθείας στο σπλήνα μέσω της σπληνικής αρτηρίας³⁷.

ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΠΟ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΟΕΝΤΕΡΙΚΟΥ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του γαστροεντερικού είναι μια όχι συχνή κατηγορία όγκων. Αναπτύσσονται με αργό ρυθμό και έχουν την ικανότητα να παράγουν ορμόνες. Μεθίστανται κυρίως στους περιοχικούς λεμφαδένες και στο ήπαρ. Οι ηπατικές μεταστάσεις δυνατό να προκαλέσουν σοβαρότατα συμπτώματα λόγω του ότι το ήπαρ αδυνατεί να μεταβολίσει την περίσσεια των ορμονών.

Η ανεξέλεγκτη παραγωγή ορμονών μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις: τα ινσουλινώματα σε σοβαρές υπογλυκαιμικές κρίσεις, τα γαστροινώματα σε αιμορραγίες του πεπτικού και διάτρηση, τα VIPώματα σε βαριά διάρροια και ηλεκτρολυτικές διαταραχές και τα καρκινοειδή σε βαλβιδοπάθειες. Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εκτομή και είναι η μόνη που παρατείνει την επιβίωση. Η εγχειρητική θνητότητα είναι γύρω στο 1% και η μείζων νοσηρότητα 15%. Στο 95% υπάρχει

εξαφάνιση των συμπτωμάτων επί ένα μέσο διάστημα 45 μηνών. Στο 40% των ασθενών αφαιρείται ταυτόχρονα και η πρωτοπαθής εστία. Η επιλογή των ασθενών για ηπατεκτομή και η προετοιμασία απαιτούν μεγάλη προσοχή. Μια σοβαρή αντένδειξη είναι η βαλβιδοπάθεια που αναπτύσσουν οι ασθενείς με καρκινοειδή με συνέπεια δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και αύξηση της φλεβικής πίεσεως. Η ηπατεκτομή σε αυτή την περίπτωση είναι επικίνδυνη.

Οι μεταστάσεις μπορεί να είναι εντοπισμένες, μονήρεις ή πολλαπλές, ή να καταλαμβάνουν διάχυτα το παρέγχυμα. Στην τελευταία περίπτωση είναι ανεγχείρητες. Η χειρουργική των νευροενδοκρινικών ΗΜ έχει σαν πρωταρχικό στόχο τον έλεγχο των συμπτωμάτων που προκαλούνται από τις ορμόνες που εκκρίνει ο όγκος. Εδώ επομένως είναι απόλυτα δικαιολογημένη η τακτική της κυτταρομείωσης, είτε αυτή αφορά στο ήπαρ είτε στην πρωτοπαθή εστία με κάποιες προϋποθέσεις. Αυτές είναι ο μεγάλος χρόνος διπλασιασμού του μεγέθους του όγκου και οι μεταστάσεις να περιορίζονται κυρίως στο ήπαρ και τους περιοχικούς λεμφαδένες.

Με τον όρο *κυτταρομείωση* εννοούμε εδώ την αφαίρεση του 90% της καρκινικής μάζας. Με τον τρόπο αυτό ελέγχονται τα συμπτώματα στο 90% των ασθενών. Αν ο προεγχειρητικός έλεγχος δείξει ότι λιγότερο από το 90% της νόσου μπορεί να αφαιρεθεί, τότε η ηπατεκτομή αντενδείκνυται^{38,39}. Με την κυτταρομείωση μειώνονται τα συμπτώματα της ενδοκρिनοπάθειας και γίνεται πιο αποτελεσματική η όποια συντηρητική αγωγή. Και μόνο το γεγονός του ελέγχου της ενδοκρिनοπάθειας μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση. Όπου αυτό είναι δυνατό,

αντιμετωπίζονται χειρουργικά ταυτόχρονα η πρωτοπαθής εστία και οι ΗΜ.

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι που μεθίστανται στο ήπαρ ανήκουν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τα νησιδιώματα και τα καρκινοειδή. Παρόλο που η κύρια προέλευσή τους είναι το πάγκρεας και το λεπτό έντερο αντίστοιχα, αυτό δε σημαίνει ότι δεν μπορεί να προέρχονται και από άλλα όργανα.

Εκτός της ηπατεκτομής η οποία αποτελεί την επέμβαση εκλογής, μπορεί εναλλακτικά ή για αντιμετώπιση υπολειπομένης νόσου μετά εκτομή να εφαρμοσθεί η κρουχειρουργική και τα ραδιοκύματα (RFA). Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά αλλά η υπάρχουσα εμπειρία μικρή. Μια άλλη εναλλακτική μέθοδος που εφαρμόζεται σε ανεγχείρητη μεταστατική νόσο είναι ο χημειοεμβολισμός ή η απολίνωση της ηπατικής αρτηρίας. Περίπου το 87% των ασθενών ανταποκρίνονται για ένα μέσο διάστημα 11 μηνών. Με τον όρο ανταπόκριση εννοούμε τη συρρίκνωση του όγκου και τον έλεγχο των ενδοκρινικών συμπτωμάτων⁴⁰.

Η πρόγνωση, συγκριτικά με εκείνη του μεταστατικού αδενοκαρκίνου του παχέος εντέρου, είναι σαφώς καλύτερη. Η εγχειρητική θνητότητα κυμαίνεται από 0% έως 6%. Η μέση επιβίωση είναι από 60% έως 70% στα 5 έτη (95% σε πλήρη εκτομή μονήρους μετάστασης). Ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο που υποβάλλονται σε εμβολισμό έχουν μέση 5ετή επιβίωση 56%. Έλεγχος των συμπτωμάτων επιτυγχάνεται τουλάχιστον στο 88%. Η διάρκεια της ανταπόκρισης κυμαίνεται από 4 μήνες μέχρι 10 έτη. Η μεταμόσχευση ήπατος που έχει εφαρμοσθεί στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο και στο χολαγγειοκαρκίνο, εφαρμόστηκε

και σε μεταστατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους, χωρίς όμως μέχρι στιγμής αποτελέσματα τέτοια, που να την καθιστούν συγκρίσιμη με την ηπατεκτομή. Αναφέρεται 5ετής επιβίωση 36-47% και 5ετές διάστημα ελεύθερο νόσου έως 24%. Η περιεγχειρητική θνητότητα είναι 10%⁴¹.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι ακόμα και σε πλήρη εκτομή το ποσοστό υποτροπής είναι πολύ υψηλό. Οι ασθενείς με νευροενδοκρινικούς όγκους σπάνια θεραπεύονται. Το ζητούμενο από τη χειρουργική αντιμετώπιση είναι ένα όσο το δυνατό μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο συμπτωμάτων και όσο το δυνατό μειωμένη ανάγκη χορήγησης φαρμάκων αναλόγων της σωματοστατίνης.

ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ

Ο γαστρεντερικός σωλήνας (ΓΕΣ) αποτελεί μεταστατικό «στόχο» για πολλούς καρκίνους, ενδοκοιλιακούς και μη. Αυτού του είδους οι μεταστάσεις, ιδίως όταν προέρχονται από εξωκοιλιακά όργανα, ενώ αποτελούν συχνό νεκροτομικό εύρημα, σπάνια γίνονται κλινικά αντιληπτές. Αυτό συμβαίνει επειδή οι μεταστάσεις στον ΓΕΣ σημαίνουν νόσο τελικού σταδίου (συχνά συνοδεύονται από καρκινωμάτωση του περιτοναίου και ηπατικές μεταστάσεις), οπότε οι ασθενείς καταλήγουν πριν αυτές εκδηλωθούν.

Σπάνια παρουσιάζονται ως μονήρεις μεταστάσεις με «καθαρά» τα υπόλοιπα σπλάχνα και το περιτόναιο. Από αυτή την άποψη οι μεταστάσεις στο ΓΕΣ δεν παρουσιάζουν κάποιο ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον ή βαρύτητα. Κλινικά μας απασχολούν εφόσον υπάρξει οξεία επιπλοκή όπως αιμορραγία, διάτρηση ή απόφραξη σε κάποιο σημείο του ΓΕΣ,

οπότε θα αντιμετωπισθεί σαν επείγον περιστατικό.

Συχνά η αιμορραγία προηγείται της διάτρησης. Έτσι σοβαρή αναιμία ή εντερορραγία σε ασθενή με γνωστή εξωκοιλιακή πρωτοπαθή εστία πρέπει να εμβάλλει σε υποψία μεταστάσεων στον ΓΕΣ. Το ίδιο ισχύει και για την περίπτωση της οξείας κοιλίας που υποδηλώνει διάτρηση κοίλου σπλάχνου. Είναι δυνατόν σπανίως μία μετάσταση του ΓΕΣ η οποία εκδηλώνεται σαν οξεία επιπλοκή να αποτελεί και την πρώτη εκδήλωση μίας μέχρι τότε άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας.

Τα όργανα τα οποία δίνουν μεταστάσεις στο ΓΕΣ είναι κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας το στομάχι, το παχύ έντερο, η μήτρα και οι ωοθήκες, ο πνεύμονας, το ουροποιητικό, τα μαλακά μόρια, τα χοληφόρα και ο μαστός. Σαν μεμονωμένα περιστατικά έχουν αναφερθεί διατρήσεις από λέμφωμα, μεταστατικό καρκίνο λάρυγγος και ραβδομυοσάρκωμα μεσοπνευμονίου⁴².

Οι μεταστατικοί όζοι μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλοί και συχνά συνυπάρχουν με ηπατικές μεταστάσεις. Οι μεταστάσεις που προέρχονται από εξωκοιλιακά όργανα φέρονται στο έντερο αιματογενώς ή/και λεμφογενώς, ενώ οι προερχόμενες από ενδοπεριτοναϊκά όργανα με εμφύτευση ή κατά συνέχεια ιστού οπότε συνδυάζονται με διάχυτη καρκινωμάτωση του περιτοναίου.

Οι μεταστάσεις του ΓΕΣ που παρουσιάζουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον είναι από όργανα εκτός περιτοναϊκής κοιλότητας και αυτό για τους εξής λόγους: α. σπάνια γίνονται αντιληπτές κατά τη διάρκεια της ζωής αυτών των ασθενών β. ακόμη σπανιότερα δημιουργούν οξείες χειρουργικές καταστάσεις γ. είναι δυ-

νατό να αποτελούν την πρώτη μεταστατική εστία της νόσου, ακόμη και την πρώτη κλινική εκδήλωσή της, χωρίς ακόμη να είναι γνωστή η πρωτοπαθής εστία, όπως έχει περιγραφεί στον καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα. Σε αυτές περιπτώσεις δημιουργούνται σοβαρά διαγνωστικά προβλήματα.

Ο καρκίνος του μαστού μεθίσταται κυρίως σε λεμφαδένες, οστά, πνεύμονες, ήπαρ, εγκέφαλο και επινεφρίδια. Μεταστάσεις στο ΓΕΣ με πρώτο το στομάχι βρίσκονται στο 15% των νεκροτομών και συνδυάζονται με εκτεταμένη διασπορά της νόσου. Από αυτές το 8-10% εκδηλώνονται κλινικά, ενώ οξείες καταστάσεις από τον ΓΕΣ περιγράφονται σε λιγότερο του 1%. Συγκριτικά αναφέρουμε ότι το 30% των ηπατικών και το 65% των οστικών και πνευμονικών μεταστάσεων που βρέθηκαν νεκροτομικά ήταν και κλινικά εμφανείς⁴³. Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν σε λοβιακό διηθητικό καρκίνο. Πράγματι ο λοβιακός καρκίνος ο οποίος αντιστοιχεί στο 8-14% όλων των τύπων του καρκίνου του μαστού, φαίνεται ότι έχει διαφορετική μεταστατική συμπεριφορά από τον πορογενή, με εμφανή προτίμηση στο ΓΕΣ και τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο.

Επειδή δεν έχει χαρακτηριστικά μαστογραφικά σημεία όπως ο πορογενής, μπορεί να διαφύγει τη διάγνωση, μέχρις ότου η ιστολογική εξέταση μιας διήθησης του ΓΕΣ η οποία εκδηλώθηκε οξείως (πχ διάτρηση, απόφραξη) παραπέμψει σε πιθανή πρωτοπαθή εστία από το μαστό. Συνηθέστερα πάντως οι γαστρεντερικές εντοπίσεις εμφανίζονται 4-5 χρόνια μετά τη διάγνωση της πρωτοπαθούς εστίας, με μέγιστο αναφερόμενο διάστημα τα 13 έτη. Ο μεταστατικός λοβιακός καρκίνος αναπτύσσεται διηθώ-

ντας το μυϊκό χιτώνα και παίρνει τη μορφή του σκίρου καρκίνου στο παχύ έντερο και της πλαστικής λινίτιδος στο στομάχι, που θεωρείται ότι είναι χαρακτηριστική. Ο υπερκείμενος βλεννογόνος δυνατό να είναι φυσιολογικός, οπότε βιοψία των υπερκείμενων στιβάδων δεν θέτει τη διάγνωση. Στο παχύ έντερο προκαλεί δακτυλιοειδή στένωση και απόφραξη.

Η θεραπεία των γαστρεντερικών μεταστάσεων από καρκίνο μαστού ακολουθεί τους κανόνες της θεραπείας του πρωτοπαθούς όγκου. Η εγχείρηση επιφυλάσσεται στις περιπτώσεις οξείας επιπλοκής. Άκρως σημαντική είναι η ιστολογική εξέταση και ο προσδιορισμός των ορμονικών υποδοχέων του παρασκευάσματος. Την καλύτερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς που ανταποκρίνονται στον ορμονικό χειρισμό και τη χημειοθεραπεία. Η ανταπόκριση κυμαίνεται από 30 έως 80%. Η μέση επιβίωση είναι το ένα έτος. Μεταξύ όλων των μεταστατικών καρκίνων του ΓΕΣ η ομάδα αυτή μαζί με τη μονήρη μετάσταση του μελανώματος στο λεπτό έντερο παρουσιάζουν την καλύτερη πρόγνωση^{44,45,46}.

Οι εντερικές μεταστάσεις του καρκίνου του πνεύμονος παρόλο που αποτελούν όχι ασύνηθες νεκροτομικό εύρημα, σπάνια γίνονται κλινικά εμφανείς, κυρίως με τη μορφή της αιμορραγίας ή της διάτρησης. Υπάρχουν λιγότερα από 50 δημοσιευμένα περιστατικά διάτρησης, κυρίως του λεπτού εντέρου. Επίσης αναφέρεται ένα περιστατικό διάτρησης στομάχου και ένα παχέος εντέρου, η οποία μάλιστα ήταν και η πρώτη εκδήλωση μικροκυτταρικού καρκίνου. Οι μεταστάσεις αυτές είναι ένδειξη γενίκευσης της πνευμονικής νόσου και η πρό-

γνωση χειρίστη. Στα περιστατικά που δημοσιεύονται κανείς δεν επιζεί πέραν των 4 μηνών. Τα περισσότερα καταλήγουν την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Καθώς ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο πνεύμονος αυξάνει αναμένεται αύξηση ανάλογων περιστατικών στο μέλλον. Επίσης αναμένεται αύξηση και στις γυναίκες στις οποίες μέχρι στιγμής αναλογεί ελάχιστο ποσοστό περιστατικών⁴⁷.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη και τις επιπλοκές ενός μεταστατικού όγκου του ΓΕΣ δεν είναι ακριβώς γνωστοί. Υποθέτουμε ότι ρόλο παίζουν ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός κακοήθειας και άλλες βιολογικές παράμετροι του όγκου.

Πέραν αυτών παίζει ρόλο και το γεγονός ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή λόγω προχωρημένης νόσου, χημειοθεραπείας, ακτινοβολίας, κορτιζόνης και άλλων φαρμάκων. Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που να συσχετίζουν τους παράγοντες αυτούς με την εξέλιξη των εντερικών μεταστάσεων. Εν τούτοις έχει εκφραστεί η άποψη ότι η δράση ορισμένων χημειοθεραπευτικών ουσιών στις μεταστάσεις ευθύνεται για τη διάτρηση.

ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ

Η καρκινωμάτωση του περιτοναίου (ΚΠ) από καρκίνο του γαστρεντερικού, είναι μια μορφή μεταστάσεων η οποία εθεωρείτο πάντα σαν τελικό στάδιο της νόσου που δεν επιδέχεται καμμία θεραπεία. Υπάρχει στο 10-30% των ασθενών με γαστρεντερικό καρκίνο κατά τη στιγμή του πρώτου χειρουργείου, ενώ είναι σύνηθες εύρημα σε τοπική υποτροπή. Η μέση επιβίωση είναι 6 μήνες.

Ορισμένες κλινικές μελέτες φάσης II και III της τελευταίας δεκαετίας έδειξαν ότι η πρόγνωση μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά μετά από κυτταρομειωτική επέμβαση σε συνδυασμό με περιεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (ΠΕΧΘ) σε επιλεγμένους ασθενείς⁴⁸.

Η επιλογή των ασθενών γίνεται με βάση ορισμένους ποσοτικούς προγνωστικούς δείκτες οι οποίοι είναι οι εξής:

1. Η έκταση της ΚΠ διεγχειρητικά, για τον προσδιορισμό της οποίας υπάρχουν διάφορα συστήματα όπως το σύστημα Gilly (1994), το Ιαπωνικό σύστημα που εφαρμόζεται στον μεταστατικό καρκίνο στομάχου, το peritoneal cancer index (PCI) και το απλοποιημένο PCI.

2. Η αρχική επέμβαση: όσο πιο εκτεταμένη και πιο θεραπευτική ήταν, τόσο πιο αρνητική η επίδρασή της στην επιβίωση μετά από ενδεχόμενη μελλοντική κυτταρομείωση. Οι τραυματικές επιφάνειες της περιτοναϊκής κοιλότητας αποτελούν ιδανικές θέσεις για εγκατάσταση και ανάπτυξη μεταστάσεων. Αυτές οι εστίες είναι δύσκολο να αφαιρεθούν κατά την επέμβαση της κυτταρομείωσης και επηρεάζονται λιγότερο από την ΠΕΧΘ από ότι οι εμφυτεύσεις σε φυσιολογικό περιτόναιο.

3. Ο βαθμός της επιτευχθείσας κυτταρομείωσης, ο οποίος σχετίζεται με τα (1) και (2). Σε ΚΠ από καρκίνο παχέος εντέρου έχει βρεθεί 40% πενταετής επιβίωση μετά από πλήρη κυτταρομείωση έναντι 0% μετά από ατελή. Το αντίστοιχο ποσοστό μετά πλήρη κυτταρομείωση στον καρκίνο στομάχου είναι 27%^{49,50}. Οι όροι πλήρης και μη πλήρης κυτταρομείωση είναι σχετικοί και εδώ σχετίζονται με τον ιστολογικό τύπο του όγκου. Στους βλεννώδεις όγκους στους οποίους διεισδύουν εύκολα τα χημειοθεραπευτικά,

μπορούμε να πετύχουμε 'πλήρη' κυτταρομείωση ακόμη και με υπολειπόμενους όζους μεγέθους 1cm. Αντίθετα σε ΚΠ από καρκίνο ΠΕ μόνο η πλήρης μακροσκοπική κυτταρομείωση προσφέρει πιθανότητες μακρόχρονης επιβίωσης.

4. Ο βαθμός ευαισθησίας του όγκου στη ΧΘ. Τυπικό παράδειγμα χημειοευαίσθητου όγκου είναι ο επιθηλιακός καρκίνος των ωθηκών.

5. Προεγχειρητική εκτίμηση της έκτασης της ΚΠ μέσω απεικονιστικών μεθόδων.

Για την ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία χρησιμοποιούνται mitomycin C και oxaliplatin.

Τονίζεται ότι η επιλογή των ασθενών πρέπει να γίνεται αυστηρά με τα αναφερόμενα κριτήρια. Η περιτοναϊκή κυτταρομείωση είναι μια εκτεταμένη επέμβαση (περιτονεκτομή) και σε συνδυασμό με ΠΕΧΘ αποτελεί μια διαδικασία με υψηλή νοσηρότητα που θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς. Σε αυτή πρέπει να υποβάλλονται μόνο εκείνοι που αναμένεται ότι πραγματικά θα ωφεληθούν^{51,52,53}.

ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΩΝ ΩΘΗΚΩΝ

Η κυτταρομειωτική χειρουργική βασίζεται σε ορισμένες θεμελιώδεις αρχές της κινητικής των καρκινικών κυττάρων σύμφωνα με τις οποίες επιτυγχάνουμε:

- α. μείωση των κύκλων χημειοθεραπείας που απαιτούνται για την καταστροφή ενός δεδομένου κυτταρικού πληθυσμού
- β. βελτίωση της πρόσβασης των χημειοθεραπευτικών στον εναπομείναντα όγκο
- γ. βελτίωση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων που στοχεύουν σε ορισμένη φάση του κυτταρικού κύκλου μέσω της αύξησης των μιτώσεων
- δ. μείωση της ανάπτυξης χημειοανθεκτικών κλώνων στη διάρκεια της χημειοθερα-

πείας⁵⁴. Μεταξύ των συμπαγών όγκων, εκείνος που συνδυάζεται περισσότερο με παράταση της επιβίωσης μετά από κυτταρομείωση είναι ο καρκίνος των ωθηκών (ΚΩ). Το συμπέρασμα που βγαίνει από την ανασκόπηση των δημοσιευμένων μεγάλων σειρών είναι ότι ασθενείς με υπολειπόμενο όγκο μικρότερο των 2 cm μετά την αρχική επέμβαση έχουν μέσο χρόνο επιβίωσης 37 μήνες, έναντι 17 μηνών των γυναικών με μεγάλη υπολειπόμενη μάζα. Δεν έχει πάντως εξακριβωθεί σε προοπτικές μελέτες η ακριβής σχέση της έκτασης της κυτταρομείωσης σε σχέση με την επιβίωση. Στόχος της κυτταρομείωσης στον ΚΩ είναι η αφαίρεση κάθε ορατής περιτοναϊκής εμφύτευσης⁵⁵.

Ο ΚΩ είναι χημειοευαίσθητος στο 80% των περιπτώσεων και η επιτυχία της χημειοθεραπείας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το φορτίο του όγκου μετά από ένα κυτταρομειωτικό χειρουργείο.

Το 90% των όγκων των ωθηκών προέρχεται από το επιφανειακό επιθήλιο και το υπόλοιπο από τα στρωματικά και τα κύτταρα της γεννητικής ταινίας, από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, από το δίκτυο της ωθήκης καθώς και μικτής προέλευσης. Συνεπώς τα αποτελέσματα της χειρουργικής του μεταστατικού ΚΩ αναφέρονται κυρίως στον καρκίνο επιθηλιακής προέλευσης. Οι ίδιες αρχές πάντως ισχύουν και για τους άλλους ιστολογικούς τύπους. Τα στάδια του ΚΩ είναι τα εξής: πρώιμος ΚΩ=στάδιο I, τοπικά προχωρημένος ΚΩ=στάδιο II, προχωρημένος ΚΩ=στάδια III+IV.

Η γενική πενταετής επιβίωση είναι 40%. Λόγω της έλλειψης ειδικών συμπτωμάτων το 60% προσέρχεται με στάδιο νόσου III (επιβίωση έως 20%) και IV (επιβίωση 5%, νόσος εκτός περιτοναϊ-

κής κοιλότητας). Ακόμη ένα 15% προέρχεται σε στάδιο II.

Ο ΚΩ μεθίσταται α. με περιτοναϊκή διασπορά β. λεμφογενώς γ. αιματογενώς. Η περιτοναϊκή διασπορά συμβαίνει όταν τα καρκινικά κύτταρα διηθήσουν την ωθητική κάψα. Η διασπορά αφορά σε όλα τα τμήματα της περιτοναϊκής κοιλότητας: πύελο, παρακολικές αύλακες, ημιδιαφράγματα και επιφάνεια κοίλων και συμπαγών οργάνων. Οι εμφυτεύσεις εντοπίζονται συνήθως μόνο στον ορογόνο των διαφόρων οργάνων, μπορεί όμως να διηθούν και βαθύτερα.

Ομοίως και στο διάφραγμα, δυνατό να προσβάλλεται μόνο η περιτοναϊκή επιφάνεια ή να διηθούνται και τα λεμφαγγεία με αποτέλεσμα επέκταση προς το θώρακα. Η επέμβαση της κυτταρομείωσης θεωρείται πλήρης όταν η υπολειπόμενη νόσος δεν υπερβαίνει σε μέγεθος το 1 cm. Κατά συνέπεια αφαιρούνται όλες οι μακροσκοπικά αντιληπτές εμφυτεύσεις.

Η εκτομή των πυελικών λεμφαδένων περιλαμβάνει τους επιπολής λεμφαδένες του θυροειδούς τμήματος, έξω λαγόνιους και κοινούς λαγόνιους: αυτές είναι οι ομάδες των λεμφαδένων που δέχονται πρώτες τη λέμφο από τις ωθήκες. Ικανοποιητική θεωρείται η λεμφαδενεκτομή όταν ο αριθμός των λεμφαδένων είναι πάνω από 20. Αυτή η λεμφαδενεκτομή ισχύει για τον πρώιμο ΚΩ και έχει μάλλον χαρακτήρα σταδιοποίησης παρά θεραπευτικό. Σε προχωρημένο στάδιο πρέπει να αφαιρεθούν και οι εν τω βάθει λεμφαδένες του θυροειδούς τμήματος, εν τω βάθει κοινοί λαγόνιοι, έσω λαγόνιοι και προϊεροί, στα πλαίσια της εκτεταμένης κυτταρομείωσης. Όσον αφορά στους αορτικούς λεμφαδένες, όταν η νόσος εντοπίζεται μόνο στην πύελο, συνι-

στάται ετερόπλευρη εκτομή μόνο επί όγκων grade 3 (G3), επειδή η πιθανότητα λεμφικής διασποράς εδώ είναι πάνω από 30% έναντι <10% σε όγκους G1 και G2. Κατά την επέμβαση επανασταδιοποίησης, εφόσον βρεθούν θετικοί λεμφαδένες, φαίνεται ότι έχει αξία ο πλήρης οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός αλλά και πυελικός καθαρισμός (αριθμός λεμφαδένων 20-25)⁵⁶.

Γενικά, δεν υπάρχουν ακόμη οριστικές οδηγίες που αφορούν στην αντιμετώπιση των λεμφαδένων στον ΚΩ. Φαίνεται όμως ότι η επιθετικότερη αντιμετώπιση τους συνδυάζεται με βελτίωση της πρόγνωσης. Η χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση των λεμφαδένων σε ομάδες είναι των Benedetti-Panici et al: αυτή κατατάσσει σε οκτώ ομάδες τους πυελικούς και επίσης οκτώ τους αορτικούς λεμφαδένες⁵⁷. Η λεμφική διήθηση μπορεί να συμβεί νωρίς, πριν γίνουν κλινικά αντιληπτές οι μεταστάσεις. Είναι πάντως δεδομένη σε ασθενείς με μακροσκοπική περιτοναϊκή διασπορά.

Η αιματογενής διασπορά συμβαίνει αργά στην πορεία της νόσου. Αυτό συμπεραίνεται από τη σχετική σπανιότητα των πνευμονικών, οστικών και εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Η σωστή σταδιοποίηση της νόσου αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την περαιτέρω θεραπεία. Η σταδιοποίηση περιλαμβάνει ολική υστερεκτομή με τα εξαρτήματα, επιπλοεκτομή, λήψη βιοψιών από τον ορογόνο του ορθοσιγμοειδούς, της ουροδόχου κύστεως και το περιτόναιο των πυελικών τοιχωμάτων, των παρακολικών αυλάκων και των διαφραγμάτων. Ακόμη βιοψίες λεμφαδένων πυελικών και οπισθοπεριτοναϊκών και κυτταρολογική εκπλύματος της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η τακτική αυτή

της σταδιοποίησης ισχύει φυσικά για τα πρώιμα στάδια της νόσου (I+II) και πρέπει να γίνεται με σχολαστικότητα βάσει καθιερωμένων πρωτοκόλλων: μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς που υποβάλλονται σε επανασταδιοποίηση, σε ποσοστό 30% κατατάσσονται σε στάδιο ανώτερο από εκείνο που είχε αρχικά εκτιμηθεί.

Λαπαροτομία επανασταδιοποίησης (second look laparotomy)

Από τη δεκαετία του 1970 έχει καθορισθεί σαν θεραπεία εκλογής στον ΚΩ η αρχική πρώτη χειρουργική σταδιοποίηση (πρώτη κυτταροαφαίρεση), η χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής και κατόπιν επανασταδιοποίηση με νέα λαπαροτομία. Η τακτική αυτή ακολουθήθηκε πιστά μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1990, οπότε άρχισε να αμφισβητείται η αξία της όσον αφορά στην επιβίωση των ασθενών. Εναντίον της τακτικής της χειρουργικής επανασταδιοποίησης είναι τα εξής: α. ποσοστό άνω του 80% αρνητικής εγχείρησης σε ασθενείς αρχικών σταδίων, β. υψηλό ποσοστό υποτροπής (50%) σε ασθενείς με αρνητικά ευρήματα στην επανασταδιοποίηση, γ. απουσία ικανοποιητικής ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ασθενείς με θετικά ευρήματα, δ. στατιστικά μη σημαντική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών με ή χωρίς λαπαροτομία επανασταδιοποίησης.

Από την άλλη πλευρά υποστηρίζεται ότι η επιβίωση των ασθενών με μικροσκοπική νόσο κατά την επανασταδιοποίηση μπορεί να βελτιωθεί αν στη συνέχεια αντιμετωπισθούν με χημειοθεραπεία 2^{ης} γραμμής. Σε μια προοπτική μελέτη με 798 ασθενείς που δημοσιεύθηκε το 2000 δε διαπιστώθηκε διαφορά στην επιβίωση με ή χωρίς λαπαροτομία επανασταδιοποίησης.

Συνιστάται πλέον, η μέθοδος να ε-

φαρμόζεται μετά από προσεκτική επιλογή των ασθενών με κριτήρια την αρχική θεραπεία, το στάδιο, τον ιστολογικό τύπο, το μέγεθος της υπολειπομένης νόσου μετά την πρώτη επέμβαση και το βαθμό ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής. Ακόμη συνιστάται να εφαρμόζεται σαν μέσο εκτίμησης ασθενών που περιλαμβάνονται σε ερευνητικό πρωτόκολλο.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός (ΛΚ) είναι το πρώτο βήμα της χειρουργικής αγωγής των ασθενών με πρώιμο και προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία. Οι λεμφαδένες που προσβάλλονται πρώτα είναι οι του διχασμού των λαγονίων αγγείων. Ο πλήρης ΛΚ αποδίδει περί τους 40 με 60 αδένες. Η ταχεία βιοψία των ανώτερων πνευλικών και αορτικών λεμφαδένων (ευαισθησία 96%, ειδικότητα 100%) θα καθορίσει την περαιτέρω αντιμετώπιση, αν δηλ. θα γίνει ριζική ή τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή και αν θα γίνει ριζικός ΛΚ ή η ασθενής θα υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία.

Η θέση του ΛΚ στον καρκίνο του ενδομητρίου δεν έχει διευκρινισθεί. Θεωρείται ότι έχει μάλλον ρόλο σταδιοποίησης παρά θεραπευτικό. Υποστηρίζεται ότι αυτός πρέπει να γίνεται αν το βάθος της διήθησης του μυομητρίου, το οποίο πρέπει να προσδιορίζεται με ταχεία βιοψία, είναι >50%. Ο ΛΚ αφορά στους επιπολής λεμφαδένες του θυροειδούς τμήματος, έξω λαγόνιους και κοινούς λαγόνιους. Οι υπόλοιποι θα πρέπει να αφαιρούνται μόνο αν αποδειχθούν θετικοί σε ταχείες βιοψίες. Η συστηματική λεμφα-

δενεκτομή σταδιοποίησης καθορίζει τη μετεγχειρητική αγωγή.

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η συχνότητα της διήθησης των μασχαλιαίων λεμφαδένων στον καρκίνο του μαστού, ανεξαρτήτως μεγέθους του όγκου ανέρχεται σε 45-50%. Η χειρουργική αφαίρεση των σύστοιχων λεμφαδένων αποσκοπεί: α. στον καθορισμό της πρόγνωσης β. στο σχεδιασμό της περαιτέρω αγωγής και γ. στον τοπικό έλεγχο της νόσου.

Η ιστολογική κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι ο πλέον αξιόπιστος δείκτης της συμπεριφοράς και της τελικής έκβασης της νόσου. Συνεπώς ο μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός στον καρκίνο του μαστού έχει χαρακτήρα προγνωστικό και σταδιοποίησης της νόσου, παρά θεραπευτικό. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί η απλή δειγματοληψία ή λεμφαδενεκτομή μόνο του πρώτου επιπέδου. Στην περίπτωση όμως αυτή το διαγνωστικό λάθος ανέρχεται για μεν τη δειγματοληψία (3-4 λεμφαδένες) σε 15-45%, για δε το πρώτο επίπεδο σε 10%. Το χρυσό standard παραμένει ο λεμφαδενικός καθαρισμός πρώτου και δευτέρου επιπέδου με ποσοστό διαγνωστικού λάθους έως 3% αλλά σαφώς μικρότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα.

Στον πορογενή καρκίνο in situ (DCIS), ανεξαρτήτως του τρόπου αντιμετώπισης του μαστού, δεν υπάρχει γενικά ένδειξη λεμφαδενικού καθαρισμού της μασχάλης. Ο κίνδυνος μετάστασης στη μασχάλη στον DCIS είναι κάτω του 3-4% και πλησιάζει το μηδέν σε μικρούς DCIS που αποκαλύπτονται μαστογραφικά (των οποίων εξάλλου αμφισβητείται η

βιολογική σημασία και συμπεριφορά). Από πολλούς υποστηρίζεται η ανάγκη για συστηματική ανίχνευση και ιστολογική εξέταση του λεμφαδένα-φρουρού. Πράγματι το ποσοστό ανίχνευσης θετικού λεμφαδένα φρουρού στον DCIS είναι 6-12%. Από την άλλη πλευρά η πενταετής επιβίωση αυτών των ασθενών με μόνο τοπική θεραπεία χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης ανέρχεται σε 96-98%. Κατά συνέπεια δεν κρίνεται σκόπιμη η συστηματική ανίχνευση του λεμφαδένα-φρουρού στο DCIS.

Εκεί που κρίνεται απαραίτητη είναι στις περιπτώσεις υψηλού κινδύνου συνύπαρξης διηθητικού καρκίνου. Ασθενείς υψηλού κινδύνου θεωρούνται εκείνοι με DCIS υψηλού grade, μεγάλης έκτασης βλάβη (απεικονιστικά), ή κλινικά ψηλαφητή μάζα. Σε περίπτωση που βρεθεί διήθηση στο παρασκεύασμα της ογκεκτομής, μπορεί να γίνει ανίχνευση φρουρού-λεμφαδένα σε δεύτερο χρόνο. Αυτό δεν μπορεί να γίνει αν έχει προηγηθεί μαστεκτομή⁵⁸.

Η ανίχνευση του φρουρού λεμφαδένα

Η τεχνική αυτή αναφέρεται στην ταυτοποίηση του λεμφαδένα εκείνου ο οποίος πρώτος δέχεται τη λέμφο από το μαστό και που συνεπώς έχει τις περισσότερες πιθανότητες να έχει μεταστατική νόσο, στην περίπτωση που υπάρχει μεταστατική νόσος στη μασχάλη. Αρκετές μελέτες αποδίδουν ένα ποσοστό 97-99% ακρίβεια της μεθόδου στον προσδιορισμό της κατάστασης της μασχάλης (μετάσταση-μη μετάσταση), με ένα ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων κάτω του 8% όταν διενεργείται από πεπειραμένους στην τεχνική χειρουργούς. Ως πεπειραμένοι θεωρούνται αυτοί που έχουν πραγματοποιήσει τουλάχιστον 20 τέτοιες επεμβάσεις, σε συν-

δυνασμό φυσικά με εμπειρία στον λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης.

Από τη στιγμή που η μέθοδος αυτή άρχισε να χρησιμοποιείται και εφαρμόζεται με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα, ανακύπτουν τα εξής ερωτήματα: 1) ποια είναι η επίδραση της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα (ΦΛ) αφ'εαυτής στη γενική επιβίωση των ασθενών με (υποτιθέμενους) αρνητικούς λεμφαδένες; 2) ποια η επίδραση της αφαίρεσης μόνο του ΦΛ στον τοπικό έλεγχο της μασχάλης; 3) ποια η σημασία των μικρομεταστάσεων που εντοπίζονται στο ΦΛ; 4) αν ο ΦΛ βρεθεί θετικός, σε ποιες περιπτώσεις δεν είναι απαραίτητος ο λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης;

Προκειμένου να δοθεί απάντηση στα ερωτήματα αυτά, υπάρχουν σε εξέλιξη από το 1999 τρία διεθνή πρωτόκολλα: 1. NSABP (National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project) B-32. Προοπτική, τυχαιοποιημένη III φάσης κλινική δοκιμή. Συγκρίνει εκτομή ΦΛ μόνο έναντι εκτομή ΦΛ+λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης σε κλινικά αρνητική μασχάλη. 2. ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z0010. Προγνωστική μελέτη (παρατήρησης). Ανίχνευση μικρομεταστάσεων στον ΦΛ σε γυναίκες σταδίου T1 ή T2 N0 M0. 3. ACOSOG Z0011. Τυχαιοποιημένη μελέτη λεμφαδενικού καθαρισμού ή μη της μασχάλης σε γυναίκες σταδίου T1 ή T2 N0 M0 με θετικό ΦΛ⁵⁹.

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ

Ο νεφρικός αδenoκαρκίνος μεθίσταται κυρίως στον πνεύμονα, ενώ το νεφροβλάστωμα κυρίως στα οστά. Η νεφρεκτομή εφαρμόζεται συχνά σαν συμπληρωματική ή παρηγορική αγωγή στο με-

ταστατικό νεφρικό καρκίνο. Ένδειξη νεφρεκτομής υπάρχει ιδίως όταν προκαλούνται τοπικά ή γενικά φαινόμενα όπως πόνος, αιμορραγία, υπερασβεσταιμία, ερυθροκύττωση ή υπέρταση. Η αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας μπορεί να βελτιώσει σε μεγάλο βαθμό τα παραπάνω συμπτώματα.

Όσον αφορά στην υποχώρηση των μεταστατικών εστιών μετά την αφαίρεση της πρωτοπαθούς, υπάρχουν κάποιες μεμονωμένες αναφορές, χωρίς ωστόσο αυτό να συνιστάται σαν τρόπος αντιμετώπισης των νεφρικών μεταστάσεων. Εναλλακτική λύση της νεφρεκτομής είναι ο εμβολισμός των νεφρικών αγγείων. Το 30% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο νεφρού παρουσιάζεται με σύγχρονες μεταστάσεις. Από αυτούς το 1,5-3,5% έχουν μονήρεις μεταστάσεις. Στις περιπτώσεις αυτές ενδείκνυται η θεραπευτική νεφρεκτομή και η εκτομή των μεταστάσεων σε επιλεγμένους ασθενείς. Η 3ετής επιβίωση βρίσκεται στο 45% και η πενταετής στο 34%. Κάπως καλύτερη είναι η επιβίωση μετά εκτομή μετάχρονων μεταστάσεων (23% πενταετής επιβίωση)⁶⁰.

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ

Σεμίνωμα

Τον πρώτο ρόλο στη θεραπεία του σεμινώματος έχει η ακτινοθεραπεία των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων και η χημειοθεραπεία. Ο ρόλος της χειρουργικής στο μεταστατικό σεμίνωμα του όρχεως περιορίζεται σε βιοψία ή εκτομή μιας οπισθοπεριτοναϊκής μάζας >3 cm, η οποία παραμένει μετά τη χημειοθεραπεία. Δεν εκτελείται οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή (ΟΛΚ), η οποία λόγω της ίνωσης σε ασθενείς με σεμίνωμα είναι ιδιαίτερα δύσκολη και με υψηλή νο-

σηρότητα.

Μη σεμινώμα

Τα μη-σεμινώματα είναι πιο επιθετικοί όγκοι από τα σεμινώματα. Ο ρόλος της ΟΛΚ (μετά την βουβωνική ορχεκτομή) δεν είναι εντελώς τεκμηριωμένος. Στο στάδιο ΙΑ μπορεί είτε να γίνει ΟΛΚ είτε ο ασθενής να τεθεί σε παρακολούθηση: και στις δύο περιπτώσεις η ίαση τελικά υπερβαίνει το 95%. Σε αυτό το ποσοστό περιλαμβάνεται και ένα ποσοστό 20-30% το οποίο θα υποτροπιάσει κατά την περίοδο παρακολούθησης και θα υποβληθεί σε χημειοθεραπεία.

Στο στάδιο ΙΒ υπάρχουν τρεις επιλογές: ΟΛΚ, χημειοθεραπεία, παρακολούθηση. Συνιστάται η ΟΛΚ με την προϋπόθεση να εκτελείται από χειρουργό με εμπειρία στη συγκεκριμένη επέμβαση, δεδομένου ότι από αυτή μπορεί να προκληθεί βλάβη της συμπαθητικής αλύσου, των μεταγαγγλιακών συμπαθητικών ινών και του υπογαστρικού πλέγματος και άρα διαταραχές στην εκσπερμάτωση και συνεπώς στη γονιμότητα, διαταραχή ιδιαίτερα βαρεία, αν σκεφθεί κανείς ότι η νόσος αφορά άτομα συνήθως 15-35 ετών.

Στα στάδια ΙΙ και ΙΙΙ η ΟΛΚ μπορεί να ακολουθήσει ή να προηγηθεί της χημειοθεραπείας χωρίς να υπάρχει ομοφωνία ως προς τη χρησιμότητά της⁶¹.

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΤΡΑΧΗΛΙΚΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Ένα από τα θέματα αντιπαράθεσης στον θυρεοειδικό καρκίνο (ΘΚ) είναι η χειρουργική αντιμετώπιση των τραχηλικών λεμφαδένων (ΤΛ), οι οποίοι βρίσκονται διηθημένοι στο 35% του θηλώδους και στο 13% του θυλακιδώδους καρκίνου. Από την καθιέρωση της θεραπευτικής χορήγησης ραδιενεργού Ιωδίου μετεγ-

χειρητικά ο ρόλος του λεμφαδενικού καθαρισμού (ΛΚ) του τραχήλου έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση, χωρίς ακόμη να έχει διευκρινισθεί πλήρως. Ο καλά διαφοροποιημένος ΘΚ που υποβάλλεται σε θυρεοειδεκτομή έχει πολύ καλή πρόγνωση με πενταετή επιβίωση άνω του 90%⁶².

Ενώ σε όλους τους καρκίνους του ανθρώπου η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό αρνητικά την πρόγνωση, στον ΘΚ οι διηθημένοι ΤΛ δεν θεωρούνται ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας όσον αφορά στην μακροχρόνια επιβίωση. Η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων στον θηλώδη καρκίνο προσλαμβάνει αρνητική προγνωστική σημασία όταν συνδυάζεται με ηλικία άνω των 40 ετών για τους άνδρες και των 50 για τις γυναίκες. Πράγματι η ηλικία σε όλες τις μελέτες αναφέρεται σαν μείζων προγνωστικός παράγων.

Η αρνητική πρόγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις αφορά όχι στο χρόνο επιβίωσης αλλά στην τοπική υποτροπή και το διάστημα ελεύθερο νόσου. Αυτό ισχύει περισσότερο αν οι προσβεβλημένοι λεμφαδένες βρίσκονται εκτός του κεντρικού διαμερίσματος (επιπέδου VI). Αντίθετα η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων στον μυελοειδή καρκίνο επιβαρύνει σε μεγάλο βαθμό την πρόγνωση.

Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες για το θηλώδες Ca, εκτός των διηθημένων λεμφαδένων και της ηλικίας, είναι το μέγεθος της πρωτοπαθούς βλάβης (έως 1,5 cm πολύ χαμηλού κινδύνου, 1,5-4cm μέσου κινδύνου, >4cm υψηλού κινδύνου με πενταετή επιβίωση 46%), οι απομακρυσμένες μεταστάσεις και ο ιστολογικός βαθμός διαφοροποίησης. Ακόμη η

παρουσία αμφοτερόπλευρης λεμφαδενικής διήθησης, ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου, συνδυάζεται με δυσμενή πρόγνωση. Ο κίνδυνος αμφοτερόπλευρης μεταστατικής νόσου είναι αυξημένος στους άνδρες, σε όγκους >4cm, διήθηση του ισθμού του θυρεοειδούς και εξωθυρεοειδικής επέκτασης της νόσου κατά συνέχεια ιστού⁶³.

Όπως ήδη αναφέραμε, ο ΛΚ του τραχήλου στον καλώς διαφοροποιημένο ΘΚ αποτελεί το κύριο σημείο αντιπαράθεσης (το άλλο σημείο μη πλήρους ομοφωνίας είναι η έκταση της θυρεοειδεκτομής). Οι οδηγίες που ισχύουν σήμερα είναι ότι επί απουσίας διογκωμένων λεμφαδένων δεν συνιστάται ΛΚ του τραχήλου. Αν κατά τη διάρκεια της επέμβασης διαπιστωθούν διογκωμένοι λεμφαδένες της τραχειοισοφαγικής αύλακας, συνιστάται ΛΚ του κεντρικού διαμερίσματος που περιλαμβάνει και τους λεμφαδένες του επιπέδου VI και τους ανώτερους μεσοθωρακικούς. Μια άλλη τακτική είναι να γίνεται ΛΚ του κεντρικού διαμερίσματος αν ο όζος είναι άνω των 1,5 cm, ανεξαρτήτως του αν υπάρχουν ή μη κλινικά θετικοί λεμφαδένες.

Μερικοί χειρουργοί συνιστούν ρουτίνα ΛΚ του κεντρικού διαμερίσματος σε όλα τα θηλώδη καρκινώματα με το σκεπτικό ότι μεθίστανται νωρίς στον τράχηλο και κατά το χρόνο του χειρουργείου υπάρχουν ήδη μικρομεταστάσεις, ιδίως σε άτομα κάτω των 20 ετών. Εν τούτοις η καθιερωμένη τακτική είναι να γίνεται μόνο αν διαπιστωθούν διεγχειρητικά ψηλαφητοί λεμφαδένες.

Στις δεκαετίες του 50 και του 60 η επέμβαση λεμφαδενεκτομής που επικρατούσε ήταν ο ριζικός ΛΚ του τραχήλου (radical neck dissection), μια εκτεταμένη

επέμβαση με μεγάλη νοσηρότητα. Στη συνέχεια όμως αποδείχθη ότι δεν υπάρχει διαφορά στην επιβίωση μεταξύ ριζικής κα τροποποιημένης (modified neck dissection) επεμβάσεως (διατήρηση του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός και της έσω σφαγίτιδας).

Στο μυελοειδή καρκίνο τα πράγματα διαφέρουν. Λόγω της επιθετικής του συμπεριφοράς πρέπει να γίνει πλήρης ΛΚ του κεντρικού διαμερίσματος, από το υοειδές οστόν προς τα άνω μέχρι την ανώνυμο αρτηρία προς τα κάτω κα μέχρι τις έσω σφαγίτιδες φλέβες προς τα πλάγια. Το πίσω όριο (ραχιαία) αποτελεί η προσπονδυλική περιτονία.

Οι λεμφαδένες που αφαιρούνται με αυτή την παρασκευή είναι οι προτραχειακοί, παρατραχειακοί, οι προκρικοειδείς, οι δελφιανοί, οι προθυρεοειδικοί και οι τραχειοισοφαγικοί. Αν υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες κοντά στην έσω σφαγίτιδα θα γίνει τροποποιημένος ΛΚ που θα περιλαμβάνει τα επίπεδα II, III, IV, V^{64,65}.

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΟΧΙΚΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΣΤΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Το ζήτημα της αντιμετώπισης των περιοχικών λεμφαδένων στο κακόηθες μελάνωμα έγινε αντικείμενο συζήτησης για πολλά χρόνια. Η άποψη η οποία επικρατούσε γενικά ήταν ότι ασθενείς με κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες δεν πρέπει να υποβάλλονται σε συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό (ΛΚ). Τα τελευταία χρόνια και μάλιστα με τη διάδοση της τεχνικής ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα (ΦΛ), η άποψη αυτή έχει διαφοροποιηθεί και μάλιστα ως εξής:

1. Για τα μελανώματα πάχους μέχρι 1,5 mm (λεπτά μελανώματα) δεν συνιστάται προληπτικός ΛΚ, δεδομένου ότι

Λεμφογενείς μεταστάσεις συμβαίνουν σε ποσοστό 8-10% και αιματογενείς σε 1-2%. Αντίθετα συνιστάται ανίχνευση του ΦΛ ο οποίος πρέπει να εξετάζεται με τομές εν σειρά και ανοσοϊστοχημεία. Αν αυτός βρεθεί θετικός γίνεται εκλεκτικός ΛΚ, δηλ. μόνο στην περιοχή του ΦΛ: σε ποσοστό 10-30% υπάρχουν μικρομεταστάσεις και σε άλλους λεμφαδένες της ίδιας στενής ανατομικής περιοχής. Συνιστάται η ανίχνευση του ΦΛ να γίνεται στον ίδιο χειρουργικό χρόνο με την ευρεία εκτομή του πρωτοπαθούς και όχι σε δεύτερο χρόνο.

2. Για τα μελανώματα πάχους 1,5-4 mm (μεσαίου πάχους) συνιστάται προληπτικός ΛΚ, διότι δίνουν λεμφογενείς μεταστάσεις σε ποσοστό 70% και αιματογενείς σε 30%.

3. Για τα μελανώματα πάχους άνω των 4 mm (παχιά μελανώματα), τα οποία δίνουν λεμφογενείς μεταστάσεις κατά 30% και αιματογενείς κατά 70%, συνιστάται καταρχήν η ανίχνευση του ΦΛ.

4. Σε ασθενείς που παρουσιάζονται με κλινικά διογκωμένους λεμφαδένες (στάδιο III), ταυτόχρονα με την ευρεία τοπική εκτομή του πρωτοπαθούς θα γίνει και θεραπευτικός ΛΚ.

Ο ελάχιστος αριθμός των λεμφαδένων που συνιστάται να αφαιρούνται κατά περιοχή είναι: βουβωνική χώρα 10, μασχάλη 15, τράχηλος 15. Εκτομή των λαγονίων λεμφαδένων γίνεται αν έχουμε θετικούς άνω των 3 επιπολής λεμφαδένων ή αν είναι θετικό το γάγγλιο του Cloquet, ή αν υπάρχουν θετικοί λεμφαδένες στην αξονική τομογραφία.

Ασθενείς που εμφανίζουν λεμφαδενική διήθηση μετά την αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας, γίνεται πλήρης θεραπευτικός ΛΚ εφόσον δεν είχε γίνει κατά την αρχική επέμβαση, ή συμπληρωματι-

κός ΛΚ εφόσον είχε γίνει.

Σε ασθενείς με μεταστατική νόσο (στάδιο IV), εφόσον υπάρχει μονήρης μετάσταση (πχ στο ήπαρ, πνεύμονας) συνιστάται η αφαίρεσή της. Πρέπει φυσικά να έχει αποκλεισθεί η ύπαρξη άλλων μεταστάσεων. Για το λόγο αυτό συνιστάται, σε περίπτωση ύπαρξης μονήρους μετάστασης, μία μικρή περίοδος αναμονής τριών μηνών ακολουθούμενη από απεικονιστικές εξετάσεις, ώστε να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο να ήταν η συγκεκριμένη μετάσταση η πρώτη η οποία έγινε εμφανής μεταξύ πολλών μεταστάσεων⁶⁶.

ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ

Τα όργανα στα οποία εντοπίζονται μεταστάσεις αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας είναι αυτά που αποτελούν το συνήθη μεταστατικό στόχο, δηλ. οι λεμφαδένες, το ήπαρ, τα οστά, οι πνεύμονες, ο υπεζωκότας, ο εγκέφαλος, το περιτόναιο, τα επινεφρίδια και το δέρμα.

Ο ρόλος της χειρουργικής είναι κυρίως διαγνωστικός με την έννοια της λήψης βιοψιών ή κα αφαίρεσης ολοκλήρου του όγκου αν αυτό είναι εφικτό. Σε λεμφαδενική διήθηση τραχήλου, μασχάλης ή βουβωνικής χώρας θα γίνει βιοψία ή ΛΚ και θα ακολουθήσει τοπική ακτινοβολία. Ειδικότερα, σε γυναίκες με ετερόπλευρους διογκωμένους μασχαλιαίους λεμφαδένες θα γίνει ΛΚ μασχάλης όπως σε καρκίνο του μαστού. Η αντιμετώπιση του σύστοιχου μαστού θα γίνει είτε με μαστεκτομή είτε με ακτινοβολία. Σε γυναίκες με περιτοναϊκή καρκινώματωση γίνεται κυτταρομείωση ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία όπως στον καρκίνο των ωοθηκών σταδίου III. Μεταστατικός νευροενδοκρινής όγκος του ήπατος αγνώστου πρωτοπαθούς ε-

στίας, μπορεί να αντιμετωπισθεί με εκτομή ή εμβολισμό⁶⁷.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Holland J, Frei E III. Cancer Medicine. Lea and Febiger 1982. ISBN 0-8121-0603-2
2. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Cancer. Principles and practice of oncology. 1997 Lippincott-Raven Publishers. ISBN 0-397-51573-1
3. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results of our experience. *Ann Surg* 2000, 231:487-99
4. Bilchic AJ, Wood TF, Allegra D, et al. Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignancies: a proposed algorithm. *Arch Surg* 2000, 135: 657-62
5. Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1998, 228:201-8
6. Scaife C, Curley S. Complications, local recurrence and survival rates after radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2003, 12:243-55
7. Wood TF, Rose DM, Chung M, et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations and complications. *Ann Surg Oncol* 2000, 7: 593-600
8. Ahmad S, Berman R, Ellis L. Biology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2003, 12:135-50
9. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1999;42:632-9
10. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230:309-18
11. Lise M, Bacchetti S, Da Pan P, et al. Patterns of recurrence after resection of colorectal liver metastases: prediction by models of outcome analysis. *World J Surg* 2001;25: 638-44
12. Henne Bruns D, Vogel I, Kremer B. Results of liver resection in 113 patients with metastases of colorectal carcinomas. *Zentralbl Chir* 1995;120:84-9
13. Nagashima I, Oka T, Hamada C, et al. Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:739-43
14. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003, 12:165-92
15. Bismuth H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. *J Hepatol* 2000, 32:208-224.
16. Elias D, Quillet JF. Incidence, distribution and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases. *Surg Clin N Am* 2003, 12:221-29
17. Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S, et al. Significance of Lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal metastases. *Br J Surg* 1997, 84:1081-4
18. Elias D, Saric J, Jaeck D, et al. Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1996, 83:942-5
19. Rodgers MS, McCall JL. Surgery for colorectal metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 2000, 87:1142-55
20. August DA, Sugarbaker PH, Schneider PD. Lymphatic dissemination of hepatic metastases. Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer. *Cancer* 1985, 55:1490-4
21. Yasui K, Hirai T, Kato T, et al. Major anatomical hepatic resection with regional lymph node dissection for liver metastases from colorectal cancer. *J Hepatobiliary pancreat Surg* 1995, 2:103-7
22. Bilchik A. Arterial chemotherapy as adjuvant and palliative treatment of hepatic co-

- lorectal metastases: an update. *Surg Oncol Clin N Am* 2003, 12:193-210
23. Lorenz M, Muller HH. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leukovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000, 18:243-54
 24. Harmantas A, Rotstein LE, Langer B, et al. Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver. *Cancer* 1996, 78:1639-45
 25. Grage TB, Vassilopoulos PP, Shingleton WW, et al. Results of a prospective randomized study of hepatic artery infusion with 5-FU versus intravenous 5-FU in patients with hepatic metastases from colorectal cancer: a Central Oncology Group study. *Surgery* 1979, 86:550-5
 26. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341: 2039-48
 27. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leukovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000, 343:905-14
 28. Adam R, Huguet E et al. Hepatic resection after down-staging of unresectable hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 12 (2003) 211-220.
 29. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for non-resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2001, 8:347-53
 30. Wein A, Riedel C, Kockerling F, et al. Impact of surgery on survival in palliative patients with metastatic colorectal cancer after first line treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-FU and folinic acid. *Ann Oncol* 2001, 12:1721-7
 31. Elias D, Lasser P, Rougier P, et al. Frequency, technical aspects, results and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 1995, 180:213-9
 32. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of non-resectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996, 224:509-22
 33. Link KH, Pillasch A, Formentini E, et al. Downstaging by regional chemotherapy of nonresectable isolated colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 1999, 25:381-88
 34. Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002, 20:1499-1505
 35. Kemeny N, Gonen M, Sullivan D, et al. Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone with systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19:2687-95
 36. Bilchic AJ, Wood TF, Chawla SP, et al. Systemic irinotecan or floxuridine chemotherapy prolongs survival after hepatic cryosurgery in patients with metastatic colon cancer refractory to 5-FU. *Clin Colorectal Cancer* 2001, 1: 36-42
 37. Okuno K, Yasutomi M, Hida J, et al. Long term effects of hepatic arterial interleukin-2 based immunochemotherapy after potentially curative resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 1998;187:271-5
 38. J M Sarmiento, F G Que. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 12 (2003) 231-42
 39. Nave H, Mossinger E, Feist H, et al. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 2001, 129:170-5
 40. Proye C. Natural history of liver metastases of gastropancreatic neuroendocrine tumors: place for chemoembolisation. *World J Surg* 2001, 25:685-8

41. Ringe B, Lorf T, Kopkens K, Canelo R. Treatment of hepatic metastases from gastropancreatic neuroendocrine tumors: role of liver transplantation. *World J Surg* 2001, 25:697-9
42. Ise N, Kotanagi H, Morii M, et al. Small bowel perforation caused by metastasis from an extra-abdominal malignancy: report of three cases. *Surg Today* 2001; 31(4): 358-62
43. Shiraiishi M, Hiroyasu S, Nosato E, et al. Perforation due to metastatic tumors in the ileocecal region. *World J Surg* 1998 Oct; 22(10): 1065-8
44. Lottini M, Neri A, Vuolo G, et al. Duodenal obstruction from isolated breast cancer metastases: a case report. *Tumori* 2002 Sep-Oct; 88 (5):427-9
45. Pierre-Alain Clavien, Urs Laffer, Joachim Torhost and Felix Harder. Gastrointestinal metastases as first clinical manifestation of the dissemination of a breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 1990; 16:121-126
46. Lisa Ryden, Gunilla Chebil and Per-Ebbe Jönsson. Small bowel obstruction caused by intestinal metastases from undiagnosed breast cancer: report of two cases. *Eur J Surg* 2002; 168: 648-650
47. Schmidt G, Borsch G, von Liebe S, Bohm E. Gastric perforation secondary to metastatic bronchogenic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1985 Apr; 32(2): 103-5
48. Glehen O, Mithieux F, Osinski D, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003, 21:799-806
49. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004, 22: 3284-92
50. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21:3737-43
51. Elias D, Dube P, Bonvalot S, et al. Treatment of liver metastases with moderate peritoneal carcinomatosis by hepatectomy and cytoreductive surgery followed by immediate post-operative intraperitoneal chemotherapy: feasibility and preliminary results. *Hepatogastroenterology* 1999;46:360-3
52. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005, 92 (3):370-5
53. Harmon R, Sugarbaker P. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Sem Surg Oncol* 2005, 2:3 online publication
54. Heinz A, Berek J. Cytoreductive surgery for ovarian carcinoma. In: ovarian malignancies: diagnostic and therapeutic advances, 1987, Churchill Livingstone, ISBN 0-443-03368-4
55. Bristow R, Tomacruz R, Armstrong D, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a metaanalysis. *J Clin Oncol* 2002, 20:1248-59.
56. Benedetti-Panici P, Maneshi F, Cutillo G. Pelvic and aortic lymphadenectomy. *Surg Clin N Am* 2001;81(4) 841-58
57. Benedetti-Panici P, Scambia G, Baiocchi G et al. Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 1992, 79:498
58. Nakhlis F, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin N Am* 83 (2003) 821-39
59. Wilke L, Giuliano A. Sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage breast cancer: status of the National Clinical Trials. *Surg Clin N Am* 83 (2003) 901-10
60. Metastatic renal carcinoma in: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer. Principles and practice of oncology*, σελίς 1281. 1997 Lippincott-Raven Publishers. ISBN 0-

- 397-51573-1
61. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Testicular cancer. Practice Guidelines in Oncology. On line version Jan 2005
 62. Shaha A. Management of the neck in thyroid cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 1998, 31:823-30
 63. Boone R, Fan C Y, Hanna E. Well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin N Am* 2003, 36:73-90
 64. Skandalakis J E, Carlson G W, Colborn G L et al. Lymphatic structures of the neck. In: J E Skandalakis *Surgical Anatomy*, Vol 1, pp 37-39, PMP, ISBN 960-399-074-4
 65. Affleck B, Swartz K, Brennan J. Surgical considerations and controversies in thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin N Am* 2003, 36:159-87
 66. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Melanoma. Practice Guidelines in Oncology. On line version Jan 2004
 67. Ramaswamy Govindan (Editor): *The Washington Manual of Oncology 2002*, Lippincott Williams & Wilkins, ISBN 0-7817-3030-9