

Σημαντικές ανακαλύψεις έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια στη χειρουργική θεραπεία και χημειοθεραπεία του παχέος εντέρου με μεταστάσεις του καρκίνου, και ο συνδυασμός αυτών των θεραπειών έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών καταλήγωντας σε μακροχρόνια ύφεση της νόσου.

Ο Καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο τρίτος συχνότερος καρκίνος σήμερα, μετά τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη. Το 2012, ο καρκίνος του παχέος εντέρου αντιπροσώπευε την δεύτερη αιτία θανάτου .Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου αυτού έχει αυξηθεί κατά 50% μεταξύ 1980 και 2000.

Μετά την εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου, οι μετάστασεις παρατηρούνται σε 40-60% των περιπτώσεων. Σύγχρονη μετάσταση, δηλαδή, παρών στην ανακάλυψη του καρκίνου του παχέος εντέρου, βρίσκονται σε 15-20% των περιπτώσεων.

Περίπου το 15% των καρκίνων του παχέος παράγουν μτάχρονες ηπατικές μεταστάσεις εντός 5 ετών μετά την θεραπεία του ορθοκολικού καρκίνου. Ο κίνδυνος μετάστασης συσχετίζεται με το στάδιο της πρωτογενούς καρκίνου.

Η μεση επιβίωση των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις στο παρελθόν ήταν περίπου 6 μήνες. Η σημασία της νόσου των ήπατικων μεταστάσεων ήταν ο κυρίαρχος προγνωστικός παράγοντας.

Παρακολούθησις του καρκίνου του παχεος εντέρου και διάγνωση των ηπατικών μεταστάσεων.

Η ανάγκη για ογκολογική παρακολούθηση μετά τη χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του παχέος εντέρου προς το παρόν αποδεικνύεται. Η παρακολούθηση αυτή επιτρέπει τη μείωση του ποσοστού θνησιμότητας περίπου 10% σε στα 5 χρόνια μετά την επέμβαση. Η πρόιμη ανακάλυψη μιας συχνά απομονωμένης υποτροπής εξηγεί το κέρδος επιβίωσης.

Οι συστάσεις για παρακολούθηση μετα απο εγχείρηση καρκίνου του παχέος εντέρου είναι:

- κλινική εξέταση κάθε 3 μήνες για 2 χρόνια και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες για 3 έτη
 - κοιλιακό υπερηχογράφημα ή CT κοιλίας κάθε 3 με 6 μήνες για 3 έτη στη συνέχεια κάθε 6 μήνες για 2 χρόνια.
 - μια ακτινογραφία θώρακος κάθε χρόνο για 5 χρόνια
 - και μια κολονοσκόπηση κάθε 2-3 χρόνια, αν η προεγχειρητική κολονοσκόπηση ήταν φυσιολογική, εκτός από τον καρκίνο.

Στο **Paul Brousse** Νοσοκομείο ,κέντρου αναφοράς στη Γαλλία, συνιστάται μια θωρακο-κοιλιακή αξονική τομογραφία εναλλάξ με υπέρηχο κάθε 4 μήνες και

καρκινικών δεικτών (CEA και CA19-9), προκειμένου να προβλεφθεί η διάγνωση και έτσι να αυξηθούν ποσοστό εκτομής μεταστατικού ογκού.

Απεικόνιση των μεταστάσεων ήπατος από ορθοκολικό καρκίνο

Μια άριστη απεικόνιση είναι υποχρεωτική σε όλα τα στάδια αξιολόγησης των μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο (διάγνωση, αξιολόγηση και μετεγχειρητική παρακολούθηση, την αξιολόγηση στη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία ...). Για τη διάγνωση των ηπατικών μεταστάσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου, χρησιμοποιείται κοιλιακή σπειροειδή αξονική τομογραφία με έγχυση ιωδίου και τομές των 5 mm. Τα τελευταία χρόνια, η μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει δείξει επανειλημμένα την καλύτερη διαγνωστική ικανότητα, αλλά η εφαρμογή της στην καθημερινή πρακτική εξακολουθεί να εξαρτάται από την πρόσβαση σε αυτή την τεχνολογία όπως και στο κόστος της. Το υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο για τον καλύτερο χαρακτηρισμό αλλοιώσεων λιγότερο από 1,5 εκατοστά στο εντοπισμό, συμπεριλαμβανομένης της αναγνώρισης ενός μικρού αιμαγγειώματος ή απλής κύστης.

Το Σπινθηρογράφημα FDG (PET scan) φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική εξέταση του για μεταστατικούς όγκους, και για τυχόν εξωηπατικές εστίες. Δεν χρησιμοποιείται συστηματικά, αλλά εν μέρει λόγω του κόστους του και της περιορισμένης διαθεσιμότητας.

Το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα θεωρείται η πιο ευαίσθητη δοκιμασία για την ανίχνευση των ηπατικών μεταστάσεων, ιδίως για τις μικρές αλλοιώσεις.

Θεραπεία

Η χειρουργική εκτομή των μεταστάσεων που βρίσκονται στο ήπαρ είναι η μόνη θεραπευτική προσέγγιση ικανή να παρέχει μακροπρόθεσμη επιβίωση. Επί του παρόντος, η 5-ετής επιβίωση μετά την επέμβαση κυμαίνεται μεταξύ 37% και 58%, και η 10-ετής επιβίωση περίπου 20% έως 25%. Η Χημειοθεραπεία αναμφισβήτητα προεκτείνει την βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη επιβίωση, αλλά η επέκταση της επιβίωσης στα 5 χρόνια απουσία των συνδεδεμένων χειρουργικών επεμβάσεων είναι σπανία.

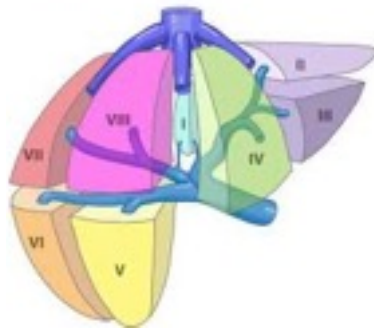
Οι Θεραπείες με τοπικό τύπο καταστροφής ραδιοσυχνότητας ή κρυοθεραπείας μπορεί να είναι αποτελεσματικές σε μικρές απομονωμένες μεταστάσεις και να παρέχουν παρατεταμένη ύφεση. Παρ' όλα αυτά, η συναίνεση είναι να γίνονται αυτές οι τοπικές θεραπείες σε καταστάσεις όπου η χειρουργική εκτομή δεν είναι εφικτή.

Εδώ και μερικά χρόνια, η απόφαση για τη θεραπεία σε ανεγχείρητο ασθενή με συστηματική χημειοθεραπεία ήταν οριστική. Πιο πρόσφατα, η σημασία της επανεξέτασης των ασθενών που (ανταποκρίθηκαν) στη χημειοθεραπεία έχει αυξηθεί και έχει βελτιωμένα αποτελέσματα σε όρους επιβίωσης ώστε να μπορεί ο ασθενής να επανεκτιμηθεί ακριβώς να γίνουν οι χειρουργικές παρεμβάσεις που είναι και η μόνη θεραπεία συμβατή με παρατεταμένη ύφεση της νόσου.

Χειρουργική του ηπατικών μεταστάσεων

Η χειρουργική επέμβαση αποσκοπεί στην εκτομή όλων των βλαβών (γνωστή ως "πλήρης εκτομή του όγκου») με επαρκή όγκο των λειτουργιών του ήπατος (περίπου το 30% του αρχικού όγκου του ήπατος). Η διατήρηση του επαρκούς ποσοστού του ηπατος (μη-όγκου) είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να αποφευχθεί η μετεγχειρητική ηπατική ανεπάρκεια, η οποία σήμερα αποτελεί την κύρια αιτία μετεγχειρητικής θνησιμότητας μετά από μείζονα ηπατεκτομή (πάνω από 3 τμήματα εκτομή).

Τμήματα ηπατος κατα Couinaud



Ηπατική εκτομή δικαιολογείται μόνο αν είναι μακροσκοπικά πλήρης, δηλαδή εάν αφαιρέθηκε ολόκληρη η μάζα του όγκου. Η μόνη εξαίρεση στην αρχή αυτή είναι ηπατεκτομή σε 2 στάδια . Δηλαδή όταν υπάρχουν πολλαπλοί ογκοι που θεωρούνται ανεγχείρητοι λόγω της λειτουργίας του ηπατος, οπότε εκτελείται μια πρώτη ηπατεκτομή, περιμένοντας την αναγέννηση του ήπατος που απομένει, και πλήρης εκτομή του όγκου κατά τη διάρκεια μιας δεύτερης λειτουργίας, 2 έως 4 εβδομάδες αργότερα.

Σε όλες τις περιπτώσεις, η αφαίρεση του όγκου πρέπει ιδανικά να περιλαμβάνει ένα (μη-όγκου) περιθώριο ασφαλείας ηπατικού παρεγχυματος για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής. Η αξία αυτού του περιθωρίου υπολογίζεται σήμερα μεταξύ 1 και 10 mm.

Η μετεγχειρητική θνησιμότητα είναι μεταξύ 0% και 3,7% στις πιο πρόσφατες μελέτες. Η συχνότητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών κυμαίνεται από 15% έως 46%.

Η έννοια της τέλεσης η οχι της ογκεκτομής των μεταστάσεων,δηλαδή εαν είναι χειρουργήσιμες η οχι είναι δυσκολο να προσδιοριστεί,γιατί εξαρταται απο την εμπειρία της χειρουργικής ομάδας.

Γενικοί παράγοντες

Η ηλικία δεν θα πρέπει να θεωρηθεί από μόνη της ως αντένδειξη για χειρουργική επέμβαση στο ήπαρ. Τα αποτελέσματα της επιβίωσης είναι λίγο διαφορετικά από εκείνα των νεότερων ασθενών.

Παράγοντες που σχετίζονται με την πρωτογενή όγκο

Η παρουσία θετικών λεμφαδένων και ένα διάστημα λιγότερο από ένα χρόνο μεταξύ εκτομής του πρωτογενούς καρκίνου στο εντερο και εμφάνιση μεταστάσεων του ήπατος συνδέονται με μια χειρότερη πρόγνωση.

Το στάδιο του πρωτογενούς καρκίνου και η θέση του συσχετίζονται με φτωχότερη επιβίωση.

Ο αριθμός των μεταστάσεων

Μέχρι τη δεκαετία του 1990, ήταν συμβατικό να θεωρηθεί ότι μόνο τρεις ασθενείς με μεταστάσεις ή λιγότερο ήταν επιλέξιμοι για τη μακροπρόθεσμη εκτομή. Η σύσταση αυτή έχει τώρα περισσότερα μαθήματα και ο αριθμός των μεταστάσεων είναι κατά-ένδειξη υπό την προϋπόθεση ότι η εκτομή της βλάβης είναι πλήρης.

Ο αριθμός των μεταστάσεων παραμένει ένα προγνωστικός παράγοντας που χρησιμοποιείται συχνά στις μελέτες. Σύμφωνα με την εμπειρία μας, η 5-ετή επιβίωση των ασθενών με εκτομή τουλάχιστον 4 μεταστάσεις είναι 30%. Ακόμη και αν αυτή είναι χαμηλότερη από εκείνη των ασθενών με 3 αλλοιώσεις ή λιγότερο (5-ετή επιβίωση: 45%), η εκτομή παραμένει η μόνη επιλογή για την μακροπρόθεσμη επιβίωση.

Μέγεθος των μεταστάσεων

Οι ασθενείς με μικρό αριθμό μεταστάσεων έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους με μεγαλύτερο. Παρ'όλα αυτά μπορούν να ωφεληθούν από τη χειρουργική εκτομή. Το παραδοσιακό όριο εκτομής όγκου ήταν τα 5 εκατοστά. Ωστόσο, οι πρόσφατες σειρές δείχνουν ότι κυρίως οι όγκοι που είναι μεγαλύτεροι από 10 cm σχετίζονται με κακή πρόγνωση. Αλλά περισσότερο από το μέγεθος των όγκων, το ποσοστό του ήπατος που απομένει (υγιές) από τον όγκο είναι αυτό που έχει μια πραγματική προγνωστική αξία.

Καρκινικοί δείκτες

Αυξημένο προεγχειρητικό CEA είναι κακώ προγνωστικός παράγοντας. CA 19.9, αλκαλική φωσφατάση, και η λευκωματίνη μπορεί επίσης να έχουν προγνωστική αξία.

Τα περιθώρια εκτομής

Είναι σωστό να εκτελείται ογκεκτομή με περιθώριο εκτομής του 1 cm για κάθε εκτομή των κακοήθων όγκων βλάβης στο ήπαρ.

Αν μακροσκοπικά υπάρχει ατελής εκτομή του όγκου θα πρέπει να μην γίνεται, διότι δεν υπάρχει όφελος επιβίωσης, η μακροσκοπική πλήρη εκτομή των μεταστάσεων, χωρίς περιθώριο είναι συνακόλουθος με την πιθανότητα μακροχρόνιας επιβίωσης που είναι αρκετά παρόμοιο με το περιθώριο εκτομής ασφάλειας αλλά με ένα υψηλότερο ποσοστό τοπικής υποτροπής. Αυτή η τελευταία κατάσταση πιο συχνά εξαρτάται από τις σχέσεις γειτνίασης του όγκου με αγγειακών και χοληφόρων ενδοηπατικών δομών. Επιπλέον, η ιαπωνική ομάδα πρόσφατα έδειξε ότι το 80% των τοπικών υποτροπών αναπτύσσονταν σε ένα περιθώριο 2 mm από την πρώτη μετάσταση. Ένα περιθώριο 2 mm μπορεί έτσι να είναι επαρκές στις περισσότερες περιπτώσεις. Και πάλι το 2014, μια μετα-ανάλυση για το θέμα έδειξε σαφώς ότι ένα περιθώριο 1 mm παρέχει τα ίδια αποτελέσματα όσον αφορά την επιβίωση και την επιβίωση ελεύθερη νόσου και υψηλότερα περιθώρια κέρδους.

Η παρουσία των εξηπατικών μεταστάσεων

Αυτό είναι ένας άλλος δυσμενής προγνωστικός παράγοντας που αναγνωρίζεται σε πολλές μελέτες. Παρ'όλα αυτά διαδοχική εκτομή και των δυο μεταστατικών

ογκων σε διαφορετικά όργανα είναι συμβατή με όφελος επιβίωσης σε μακροπρόθεσμη βάση.

Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές για πνευμονικές μεταστάσεις των οποίων η διαδοχική εκτομή σε συνδυασμό με εκείνη των ηπατικών μεταστάσεων προσφέρει ελπίδα επιβίωσης του 25% έως 45% στα 5 χρόνια. Πρόσφατα, θεωρούμε ότι αυτό που υπερέχει είναι ο συνολικός αριθμός των μεταστατικών ογκων και όχι η θέση τους εντός ή εκτός του ήπατος. Η παρουσία θετικών λεμφαδένων ή περιτοναϊκών μεταστάσεων γενικά συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση.

Στην πράξη, πρέπει να γίνεται η χειρουργική επέμβαση, εάν είναι τεχνικά εφικτό και ενδεχομένως, ολοκληρωμένη, παραμένει η μόνη ελπίδα επιβίωσης σε μακροπρόθεσμη βάση με την τιμήμα ενός σχετικού κινδύνου με χαμηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Υποτροπή μετά από ηπατεκτομή

Παρά το σεβασμό των ογκολογικών κανόνων, σχεδόν 2 από τους 3 ασθενείς έχουν υποτροπή του όγκου μετά από την χειρουργική επέμβαση για ηπατικές μεταστάσεις. Η μετεγχειρητική επικουρική χημειοθεραπεία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής.

Όταν συμβεί υποτροπή, παίρνει τη μορφή του απομονωμένου όγκου του ήπατος στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η εκτέλεση μιας νέας ηπατεκτομής έχει μεν ένα λειτουργικό κίνδυνο αλλά παρόμοια αποτελέσματα επιβίωσης όπως και στην πρώτη ηπατεκτομή. Έτσι, το πλαίσιο της επανάληψης, μιας επαναληπτικής ηπατεκτομής θεωρείται ότι πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς για τους οποίους η εκτομή είναι δυναμικά θεραπευτική.

Το ίδιο ισχύει και για τις εξωηπατικές μεταστάσεις, ιδίως τις πνευμονικές, των οποίων η εκτομή μετά την ηπατεκτομή επιτρέπει 5-ετή επιβίωση του 35% αρκετά συγκρίσιμη με μεταστάσεις ήπατος ή πνεύμονος με μωνομενές τοπικές θεραπείες

Τοπικές Θεραπείες

Η «τοπική στοχευμένη θεραπεία» ενός μεταστατικού όγκου ήπατος είναι να επάγει την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με τη βοήθεια (μιας βελόνας ειδικής) που παράγει κρύο (κρυοθεραπεία) ή θερμότητα (ραδιοσυχνότητα ή μικροκυμάτα). Ο καθετήρας τοποθετείται συνήθως υπό την καθοδήγηση υπερήχων στο κέντρο του όγκου, είτε διαδερμικά ή με ανοικτή προσπέλαση ή λαπαροσκοπικά. Επί του παρόντος, τα περισσότερα κέντρα είναι εξοπλισμένα με συσκευές ραδιοσυχνότητας.

Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται σε μικρούς όγκους (<25 mm): η νέκρωση του όγκου (καταστροφή) παρατηρείται σε πάνω από το 90% των περιπτώσεων.

Αυτές οι τοπικές θεραπείες των οποίων η αποτελεσματικότητα είναι συγκρίσιμη, που συνήθως γίνονται για ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις, η αποτελεσματικότητά τους είναι γενικά χαμηλότερη από εκείνη της χειρουργικής επέμβασης: αυτό εξηγείται από την πιο ολοκληρωμένη στάση και πιο ολοκληρωμένη χειρουργική θεραπεία που προσφέρεται σε σύγκριση με την τοπική θεραπεία που διεξάγεται διαδερμικά. Έχει πράγματι αποδειχθεί ότι στο 30% των περιπτώσεων, η εξερεύνηση των βλαβών διεγχειρητικά με

υπερηχογράφημα αποκαλύπτουν επιπλέον ηπατικές βλάβες που τροποποιούν τη θεραπευτική προσέγγιση.

Μειονεκτήματα-ενδείξεις της τοπικής θεραπείας

Οι αντενδείξεις είναι επι όγκων σε επαφή με τα χοληφόρα, διότι υπάρχει τότε κίνδυνος χολικής νέκρωσης.

Η αγγειακή επαφή είναι μια σχετική αντένδειξη κατά: η επαφή των αιμοφόρων αγγείων οδηγεί σε ψύξη (αν είναι ραδιοσυχνότητες) που καθιστούν δυσκολότερη την πλήρη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.

Χημειοθεραπεία

Είναι η τυπική θεραπεία για ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις, επειδή παρατείνει τη ζωή και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ενώ το ποσοστό αντικειμενικής απάνκρισης ήταν μόνο της τάξης των 20 έως 30% με τον συνδυασμό φθοριοουρακίλη (5-FU) και φολινικού οξέος, η πρόσληψη νέων φαρμάκων όπως οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη το ποσοστό έχει αυξηθεί περίπου 50% και να βελτιωθεί η μέση επιβίωση .

Η εμφάνιση της βιοθεραπείας όπως αναστολείς του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) (cetuximab) ή αναστολείς της αγγειογένεσης (bevacizumab) μπορεί να βελτιώσουν περαιτέρω αυτά τα αποτελέσματα, δεν είναι όμως τα ίδια με αυτά της χειρουργικής επέμβασης.

Χημειοθεραπεία η οποία συνοδεύεται με χειρουργική επέμβαση

Προεγχειρητική χημειοθεραπεία

Ονομάζεται εισαγωγική όταν προορίζεται για ασθενείς των οποίων οι όγκοι αμέσως θεωρούνται ανεγχείρητοι.

Αυτή είναι η επαγωγική χημειοθεραπεία όταν χορηγείται κατ 'ανάγκη πριν από ανεγχείρητες μεταστάσεις. Σημαίνει την μείωση των μεταστατικών όγκων υπό την επίδραση της χημειοθεραπείας που μπορεί να κάνει αυτούς τους ασθενείς ικανούς να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση.

Η χημειοθεραπεία μπορεί να αυξήσει την μακροπρόθεσμη επιβίωση ειδικά σε πολυοζώδη μορφή.

Μετεγχειρητική χημειοθεραπεία

Ο κίνδυνος υποτροπής μετά από εκτομή των μεταστάσεων του ήπατος είναι 60 έως 70%, ακόμη και όταν ολοι οι ογκολογικοί κανόνες τηρούνται. Ως εκ τούτου, η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία στοχεύει στην αντιμετώπιση υπολειμματικής μικροσκοπικής ασθένειας σε μια χειρουργική επέμβαση για να αποτρέψει ή να καθυστερήσει την εμφάνιση των υποτροπών.

Αυτές οι δύο αρχές (προεγχειρητική χημειοθεραπεία και μετεγχειρητική) συνδυάζουν σήμερα με την έννοια της περι-εγχειρητικής χημειοθεραπείας έχουν γίνει από το 2008 στρατηγική αναφοράς για την θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του ήπατος από ορθοκολικό καρκίνο, με βάση μιας ευρωπαϊκής πολυκεντρικής μελέτης που έδειξε κέρδος επιβίωσης ελεύθερης νόσου τα 3 χρόνια.

Πιο πρόσφατα, σε ασθενείς με αρχικά ανεγχείρητες μεταστάσεις, η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία έχει γίνει ο κύριος στόχος της ογκο-χειρουργική στρατηγική. Ο στόχος είναι να αυξηθεί το ποσοστό χειρουργικής και να προσφέρει μια δυναμικά θεραπευτική αγωγή σε περισσότερους ασθενείς. Ο

τρόπος για να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας βασίζεται κυρίως στην εντατικοποίηση των διαφορετικών σχημάτων χημειοθεραπείας και ουδών είτε ενδοφλέβιως, είτε μέσω σύνδεσης με ηπατική ενδο-αρτηριακή χημειοθεραπεία ή την χρονο-διαμορφωμένη χημειοθεραπεία.

Προκαταρκτικά αποτελέσματα πολλών μελετών σχετικά με τις στρατηγικές αυτές είναι αρκετά ενθαρρυντικά, με ικανοποιητική μακροπρόθεσμη επιβίωση για τους ασθενείς των οποίων οι όγκοι θεωρήθηκαν αρχικά ανεγχείρητοι.