

Νέα Χειρουργική Πρόκληση στην Ογκολογία

co de Bree

Χειρουργικής Ογκολογίας
Νεπιστημιακό Νοσοκομείο
Ακλείου, Ιατρική Σχολή Κρήτης

Χορήγηση από το 2ο Πανελλήνιο Forum
Ογκολογίας, Χανιά 12-14 Μάρτιο

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού είναι η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου ούτως και στις γυναίκες, ενώ και το τρίτο αίτιο θανάτου στους καρκινικούς ασθενείς¹. Παρά το ότι υπάρχουν συχνότερους τρόπους διασποράς του κοίλοκοιλιού καρκίνου αποτελούν τον πρωτογενή και η λεμφογενή, η αιματογενή στην περιτοναϊκή κοιλότητα είναι σπάνια. Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση δημιουργεί σημαντική αναπηρία και θνητότητα. Μέχρι πρόσφατα, η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση θεωρούταν ανίατη νόσος και η αντιμετώπιση της ήταν μόνο παρηγορητική. Τα τελευταία χρόνια, η προσέγγιση έχει αλλάξει σημαντικά, με τη χειρουργική να παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης. Εκεί που δεν υπήρχε ιδιαίτερη ένδειξη χειρουργικής αφαίρεσης της περιτοναϊκής κοιλότητας του λόγω έλλειψης αποτελεσματικής χειρουργικής της μικροσκοπικής ή μακροσκοπικής υπολειπόμενης νόσου, σήμερα υπάρχει πιθανότητα ίασης με τη χειρουργική αφαίρεση όλης της ορατής περιτοναϊκής νόσου και την εφαρμογή της διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας.

Συχνότητα

Κατά την αρχική διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου ή ορθού υπάρχουν περιτοναϊκές εμφυτεύσεις σε 10-15% των ασθενών. Συγχρόνως, σε 30-50% των ασθενών που παρουσιάζονται αρχικά με μεταστατική νόσο υπάρχει περιτοναϊκή καρκινωμάτωση. Παρά την πρόοδο της αντινεοπλασματικής θεραπείας, το περιτοναϊκό παραμένει μια συχνή εντόπιση υποτροπής σε ασθενείς με κοίλοκοιλιού καρκίνο. Η ακριβής συχνότητα της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης ως υποτροπής της νόσου είναι άγνωστη, αλλά η παρουσία της εύκολα διαφαίνεται από τη συνηθισμένη ογκολογική υποτροπή. Υπολογίζεται ότι η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση είναι η αιτία εντόπιση της υποτροπής στο 5-10% των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή του πρωτοπαθούς καρκίνου, ενώ το περιτοναϊκό είναι διηθημένο σε 40-70% των ασθενών με υποτροπή της νόσου. Στο 5-8% όλων των ασθενών με πρωτοπαθή κοίλοκοιλιού καρκίνο και σε 10-35% των ασθενών που παρουσιάζουν υποτροπή της νόσου, η υποτροπή περιορίζεται στο περιτοναϊκό^{2,3}.

Αιτιολογία

Η υψηλή συχνότητα περιτοναϊκής

οφείλεται στην ελεύθερη διασπορά καρκινικών κυττάρων έπειτα από διήθηση του ορογόνου από τον όγκο. Επίσης, ελεύθερα καρκινικά κύτταρα ανιχνεύονται στον υπερκείμενο ορογόνο ακόμη και σε στάδιο Ι κοίλοκοιλιού καρκίνου.

Ελεύθερα καρκινικά κύτταρα ανιχνεύονται διεγχειρητικά στο περιτόναιο ή στο περιτοναϊκό έκπληγμα στο 3-28% των περιπτώσεων, ποσοστό που εξαρτάται από τη μέθοδο ανίχνευσης που χρησιμοποιείται³. Άλλες αιτίες είναι η διαρροή ή έμφου ή αίματος, που στην πλειοψηφία των περιπτώσεων περιέχουν καρκινικά κύτταρα από το παρασκεύασμα στο χειρουργικό πεδίο, καθώς και η διασπορά κυττάρων από ιατρογενή ρύξη του όγκου. Η παγίδευση των ελεύθερων καρκινικών κυττάρων σε γλοιυόθυρα στις τραυματικές περιτοναϊκές επιφάνειες και ακολούθως η διέγερση των κυττάρων μέσω αυξητικών παραγόντων που βρίσκονται εκεί για την επουλωση των τραυμάτων παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη περιτοναϊκών μεταστάσεων⁴. Φαίνεται δηλαδή πως η προσεκτική χειρουργική τεχνική δύναται να μειώσει τη συχνότητα της περιτοναϊκής υποτροπής.

Φυσική πορεία και η συστηματική χημειοθεραπεία

Η φυσική πορεία της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης κοίλοκοιλιού προέλευσης σχετίζεται με διάμεση επιβίωση 5-9 μηνών. Η επιβίωση των ασθενών που δεν λαμβάνουν θεραπεία κυμαίνεται από μερικές εβδομάδες έως περίπου 5 έτη. Στο κλινικό θεώρημα, η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση θεωρείται συστηματική νόσος και συνεπώς έχει αντιμετωπιστεί με συστηματική χημειοθεραπεία και παρηγορητική χειρουργική στην περίπτωση εμφάνισης επιπλοκών, όπως η εντερική απόφραξη. Όμως, παρά την εξέλιξη των χημειοθεραπευτικών σχημάτων, τα αποτελέσματα της συστηματικής χημειοθεραπείας παραμένουν πτωχά με ποσοστό ανταπόκρισης της τάξης του 25% και μικρή επίδραση στην επιβίωση. Η διάμεση επιβίωση δεν υπερβαίνει τους 13 μήνες, ενώ η 2ετής επιβίωση είναι 10-20%^{2,3,5}. Τα καρκινικά αυτά κύτταρα παρουσιάζουν σχετική αντοχή στη χημειοθεραπεία και η χορήγηση υψηλότερων δόσεων των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη ανταπόκριση. Εντούτοις, τέτοιες υψηλές δόσεις δημιουργούν μη αποδεκτή νοσηρότητα. Η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Στις τελευταίες δεκαετίες, η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση θεωρείται περισσότερο περιοχική παρά συστηματική νόσος, εφόσον η νόσος παραμένει συχνά περιορισμένη στην περιτοναϊκή κοιλότητα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ως εκ τούτου η περιτοναϊκή διασπορά είναι βέλτιστα ένα αρνητικό προγνωστικό στοιχείο, αλλά δεν είναι άμεσα ανιχνεύσιμη.

της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης.

Η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία είναι ένα είδος περιοχικής θεραπείας. Το μεγάλο πλεονέκτημα της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας είναι η υψηλή τοπικοπεριοχική συγκέντρωση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου με ταυτόχρονα χαμηλή συστηματική έκθεση στο φάρμακο. Συνεπώς, αναμένεται αυξημένη αποτελεσματικότητα και μειωμένη συστηματική τοξικότητα^{6,7}.

Το γεγονός ότι η διείσδυση του φαρμάκου στις περιτοναϊκές εμφυτεύσεις είναι περιορισμένη σε ελάχιστα χιλιοστά βάθος καθιστά αναγκαία τη χειρουργική κυτταρομείωση πριν από την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση του χημειοθεραπευτικού⁸. Η κυτταρομειωτική χειρουργική είναι συχνά πολύ απαιτητική και ο σκοπός της είναι η αφαίρεση όλης της ορατής περιτοναϊκής νόσου. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, πρέπει να γίνει προσπάθεια η περιτοναϊκή νόσος που υπολείπεται να είναι ελάχιστη με τη διάμετρο της μεγαλύτερης εστίας να μην υπερβαίνει τα 2,5cm. Όταν οι εμφυτεύσεις διηθούν όργανα και δεν μπορούν να αφαιρεθούν επιφανειακά, ενδείκνυται η εκτομή του πάσχοντος οργάνου ή ενός μέρους του. Στην περίπτωση που οι περιτοναϊκές επιφάνειες διηθούνται σημαντικά, περιτονεκτομές, όπως έχουν περιγραφεί από τον Sugarbaker, έχουν ένδειξη.

Μεγάλη σημασία κατά τη διάρκεια της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας έχει η διανομή του φαρμάκου σε όλη την περιτοναϊκή κοιλότητα, έτσι ώστε όλη η τοξωματική και οπληαγκνική περιτοναϊκή επιφάνεια να εκτίθενται στη χημειοθεραπευτική ουσία^{2,4,7,8}. Επιτυγχάνεται ικανοποιητικά μόνο μετά από επιμελή ήυση των συμφοσεων και χορήγηση του φαρμάκου σε διάλυμα αρκετά μεγάλου όγκου (1 έως 2 λίτρα τουλάχιστον). Η συχνή αλλαγή θέσης του ασθενούς βελτιώνει επίσης την κατάλληλη διανομή του διαλύματος. Η άμεση μετεγχειρητική εφαρμογή έχει ως πλεονέκτημα την αποφυγή περιορισμού της αναγκαίας διανομής του διαλύματος λόγω δημιουργίας νέων συμφοσεων, ενώ η εφαρμογή σε αργότερο χρόνο σχετίζεται με μειωμένη διανομή του διαλύματος. Ενστάλαξη του διαλύματος γίνεται συνήθως μέσω καθετήρα Tenckhoff συστήματος Port-a-cath για περίπου 24 ώρες, μετά τις οποίες το διάλυμα παροχετεύεται προς τα έξω⁶.

Η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία εφαρμόζεται και διεγχειρητικά σε συνδυασμό με υπερθερμία. Διάφορες τεχνικές χρησιμοποιούνται, η καθεμία με τα πλεονεκτήματά της^{7,10}. Ο συνδυασμός με υπερθερμία, που έχει και άμεση κυτταροτοξική δράση, αυξάνει τη διείσδυση και τη δράση μερικών χημειοθεραπευτικών^{7,11}. Αυτή η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία διαρκεί

της άμεσης εφαρμογής της μεθόδου. Επιτυγχάνεται καλύτερη διανομή του διαλύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα με ομοιογενή έκθεση της περιτοναϊκής επιφάνειας στο φάρμακο. Επίσης, η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία είναι η οποία το κοιλιακό άλγος είναι συνηθισμένο, ο καθοριστικός παράγοντας μελέτης δόσης, και η υπερθερμία, είναι καλύτερα ανεκτές υπό γενική αναισθησία^{6,7}.

Το φάρμακο που θα επιλεγεί για την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση πρέπει να είναι δραστικό στον κοίλοκοιλιού καρκίνο και δεν πρέπει να δημιουργεί τοξικότητα. Προτιμώνται φάρμακα που έχουν συγκέντρωση-εξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα. Βραδεία απορρόφηση του φαρμάκου από την περιτοναϊκή κοιλότητα λόγω μεγάλου μοριακού βάρους, σημαντικός μεταβολισμός στο ήπαρ (first pass effect) και ταχεία νεφρική κάθαρση οδηγούν σε ευνοϊκή φαρμακο-κινητική. Μετά από την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση της 5-fluorouracil η σχέση έκθεσης (AUC) του φαρμάκου στην περιτοναϊκή κοιλότητα με αυτή στο πλάσμα φτάνει έως 1.4. Ένας ενεργός μεταβολίτης της 5-fluorouracil (5-FU), το floxuridine (FU) απορροφάται σχεδόν πλήρως από το πλάσμα όταν περνά το ήπαρ μετά την απορρόφηση από την περιτοναϊκή κοιλότητα, με αποτέλεσμα πολύ χαμηλή συστηματική συγκεντρώσεις ακριβώς μετά και από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση πολύ υψηλής δόσης. Η έκθεση του εγκεφάλου είναι 1.000-2.700 φορές υψηλότερη στην περιτοναϊκή κοιλότητα από αυτή στο πλάσμα, ενώ η σχέση αυτή είναι 1:80 για την mitomycin C (MMC) και 1:15-20 για την oxaliplatin και το irinotecan^{2,6}. Συνήθως χορηγείται 5-FU με ή χωρίς MMC στη μετεγχειρητική εφαρμογή. Για τη διεγχειρητική εφαρμογή η ενδείκνυται η χρήση αντιμεταβολιτών όπως η 5-FU και το FUDR, λόγω της μικρής χρονικής διάρκειας της θεραπείας. Στη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία πρέπει να χορηγηθεί άμεσα κυτταροτοξικό φάρμακο. Λογισμικό συνδυασμού με υπερθερμία προτιμάται φάρμακο που έχει αποδεδειγμένη συνεργική δράση με την υπερθερμία όπως είναι η MMC και πιθανόν το irinotecan και η oxaliplatin^{2,7,11}.

Αποτελέσματα της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας

Η μεταανάλυση των τριών τυχαίοποιημένων μελετών, που αφορούν στην ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία ενστάλαξη ως συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς με κοίλοκοιλιού καρκίνωμα υψηλού κινδύνου, έδειξε ενδοπεριτοναϊκή υποτροπή, έδειξε βελτίωση της συνοδικής επιβίωσης και μείωση της πιθανότητας περιτοναϊκής υποτροπής^{2,12-14}. Πρέπει ωστόσο σημειωθεί ότι στη μεγαλύτερη από τις τρεις τυχαίοποιημένες μελέτες ασθενείς στην ομάδα ελέγχου