

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
“ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ”**

# **ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΕΚΤΟΜΗ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΕ ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ**



**ΧΡΗΣΤΟΥ ΜΑΡΙΑ**  
ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΗΤΡΩΟΥ: 20201252

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ**

ΑΘΗΝΑ, 2023

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ολοκληρώνοντας αυτόν τον κύκλο σπουδών, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη στήριξη όλα αυτά τα χρόνια.

Θερμές ευχαριστίες στο διευθυντή της κλινικής μου κ. Βουγά Βασίλειο για τη βοήθεια και την υποστήριξη, καθώς και στον Καθηγητή κ. Τούτουζα Κωνσταντίνο, επιβλέποντα καθηγητή μου, ο οποίος συνέβαλε στη δημιουργία αυτής της εργασίας με την καθοδήγησή του.

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

Ευχαριστίες	2
Πίνακας περιεχομένων	3
Ελληνική περίληψη	4
Αγγλική περίληψη	5
Κατάλογος σχημάτων	6
Συντομεύσεις	7
<b>Κεφάλαιο 1 - Κολορθικός καρκίνος</b>	<b>8-13</b>
1.1 Επιδημιολογία, Ιστολογικοί τύποι	
1.2 Παράγοντες κινδύνου	
1.3 Κλινικές εκδηλώσεις, Διάγνωση	
1.4 Σταδιοποίηση	
1.5 Πρόγνωση	
1.6 Προσυμπτωματικός έλεγχος	
<b>Κεφάλαιο 2 - Μεταστατικός κολορθικός καρκίνος</b>	<b>14-16</b>
2.1 Επιδημιολογικά δεδομένα	
2.2 Κλινικές εκδηλώσεις, διάγνωση	
2.3 Θεραπεία	
<b>Κεφάλαιο 3 - Ηπατικές μεταστάσεις στον κολορθικό καρκίνο</b>	<b>17-22</b>
3.1 Επιδημιολογία, Κλινικές Εκδηλώσεις, Διάγνωση, Κατηγοριοποίηση	
3.1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα	
3.1.2 Κλινικές εκδηλώσεις, Διάγνωση	
3.1.3 Κατηγορίες ηπατικών μεταστάσεων	
3.2 Θεραπευτικές επιλογές	
3.3 Χειρουργική αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων	
3.3.1 Κριτήρια επιλογής ασθενών	
3.3.2 Χρονικός καθορισμός χειρουργικής αντιμετώπισης	
3.3.3 Σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση	
<b>Κεφάλαιο 4 - Ερευνητική προσέγγιση</b>	<b>23-35</b>
4.1 Εισαγωγή	
4.2 Μέθοδοι	
4.3 Αποτελέσματα	
4.4 Συζήτηση	
<b>Κεφάλαιο 5 - Συμπεράσματα</b>	<b>36</b>
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>37-39</b>

## ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου από κακοήθεια παγκοσμίως. Η νόσος αυτή οφείλεται τόσο σε περιβαλλοντικούς όσο και σε γενετικούς παράγοντες και η πρόγνωσή της ποικίλλει αναλόγως το στάδιο, καθώς μειώνεται σημαντικά σε περιπτώσεις ασθενών με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις, οι οποίες ανιχνεύονται σε περίπου 20-30% των ασθενών κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης. Οι ηπατικές μεταστάσεις στον κολοορθικό καρκίνο αντιμετωπίζονται κυρίως με χειρουργική θεραπεία, ενώ σημαντικό ρόλο κατέχουν δευτερευόντως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Ο χρονικός καθορισμός της χειρουργικής εκτομής των ηπατικών βλαβών αποτελεί αντικείμενο διερεύνησης, εφόσον ακόμα μελετώνται οι τρεις εναλλακτικές επιλογές, οι οποίες είναι η διαδοχική προσέγγιση με αντιμετώπιση πρώτα του πρωτοπαθούς όγκου και έπειτα των μεταστάσεων, η αντιμετώπιση πρώτα των ηπατικών μεταστάσεων και στη συνέχεια του πρωτοπαθούς όγκου και τέλος η ταυτόχρονη χειρουργική εξαίρεση και των δύο εστιών.

**Σκοπός:** Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο την παρουσίαση του κολοορθικού καρκίνου με ηπατικές μεταστάσεις ως κλινική οντότητα, την περιγραφή των χειρουργικών θεραπευτικών επιλογών και τη σύγκριση της σύγχρονης εκτομής σε σχέση με τις άλλες μεθόδους.

**Μέθοδοι:** Διενεργήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση των δημοσιευμένων μελετών βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων. Εν τέλει συμπεριλήφθηκαν 23 άρθρα, τα οποία μελετήθηκαν ως προς τις πληροφορίες αναφορικά με τις τρεις προσεγγίσεις χειρουργικής αντιμετώπισης των ηπατικών δευτεροπαθών εστιών σε κολοορθικό καρκίνο, έγινε σύγκριση των πιθανών εκβάσεων τους και ανάδειξη άλλων ουσιωδών παραγόντων που επηρεάζουν την απόφαση, όπως τα κριτήρια επιλογής του ασθενούς ή οι τεχνικοί προβληματισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη.

**Συζήτηση και συμπεράσματα:** Αποδεικνύεται πως η σύγχρονη προσέγγιση σχετίζεται με παρόμοια ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τη μετάχρονη ηπατική εκτομή και την προσέγγιση όπου αντιμετωπίζεται πρώτα η νόσος του ήπατος, ενώ συνδέεται με μικρότερη χρονικά παραμονή στο νοσοκομείο. Επιπλέον, δύναται να αντιμετωπίσει τόσο το πρωτοπαθές νεόπλασμα όσο και τις ηπατικές βλάβες σε μία μόνο χειρουργική επέμβαση, ελαττώνοντας τις πιθανές καθυστερήσεις στη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων και το συνολικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Τέλος, λόγω του ότι η ταυτόχρονη εκτομή σχετίζεται με συγκρίσιμα ή ακόμα και βελτιωμένα ποσοστά συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις, αποτελεί ασφαλή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις προερχόμενες από καρκίνο του παχέος εντέρου, εφόσον έπεται διεπιστημονικής συζήτησης για την αξιολόγηση των ασθενών και τη διαμόρφωση εξατομικευμένων θεραπευτικών πλάνων.

**Λέξεις-κλειδιά:** μεταστατικός κολοορθικός καρκίνος, ηπατικές μεταστάσεις, σύγχρονη εκτομή ηπατικών μεταστάσεων, διαδοχική προσέγγιση χειρουργικής εξαίρεσης, liver first μέθοδος

## **ENGLISH ABSTRACT**

**Introduction:** Colorectal cancer is the second most common cause of death from malignancy worldwide. Both environmental and genetic factors contribute to the manifestation of the disease and its prognosis varies according to stage, being significantly reduced in patients with synchronous liver metastases, which are detected in approximately 20-30% of patients at the time of initial diagnosis. Liver metastases in colorectal cancer are mainly treated by surgery when applicable and secondarily by chemotherapy and radiotherapy. The timing of surgical resection of liver lesions is still under investigation, since the three alternatives remain object of further study. The surgical options are the sequential approach of treating the primary tumour first and afterwards the liver metastases, the liver first approach and finally the simultaneous surgical resection of both primary and secondary tumors.

**Aim:** The aim of this study is to present colorectal cancer with liver metastases as a clinical entity, to describe the surgical treatment options and to compare the synchronous resection to the other approaches.

**Methods:** A literature review of published studies was conducted based on predefined criteria. Finally, 23 articles were included, which were studied for information regarding the three surgical approaches for the treatment of hepatic secondary lesions in colorectal cancer. A comparison of their possible outcomes was made and other essential factors influencing the decision, such as patient selection criteria or technical considerations to be taken into account, were highlighted.

**Discussion and conclusions:** It is shown that the simultaneous approach is associated with similar morbidity and mortality rates compared to the metachronous liver resection and the liver first approach, as well as with shorter hospital stays. In addition, both primary neoplasm and liver lesions can be treated in a single operation, thus reducing potential delays in the further treatment of liver metastases and overall healthcare costs. Finally, since the synchronous resection is associated with similar or even improved overall survival rates compared to the other therapeutic approaches, it is considered as a safe treatment option for patients with colorectal cancer liver metastases. A multidisciplinary approach is initially necessary to evaluate candidate patients and formulate individualized treatment plans.

**Key words:** metastatic colorectal cancer, liver metastases, synchronous liver metastases, staged resection, metachronous resection, simultaneous resection, liver first approach

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ**

- ΠΙΝΑΚΑΣ 1  
Σταδιοποίηση του κολορθικού καρκίνου κατά TNM (AJCC 8th edition)  
(σελ. 11)
- ΠΙΝΑΚΑΣ 2  
Περίληψη των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων των τριών μεθόδων χρονικής προσέγγισης της χειρουργικής θεραπείας  
(σελ. 21)
- ΣΧΗΜΑ 1  
Παρουσίαση διαγράμματος ροής της μελέτης των επιστημονικών βάσεων δεδομένων και επιλογής άρθρων (PRISMA flow diagram)  
(σελ. 26)
- ΠΙΝΑΚΑΣ 3  
Σύνοψη στοιχείων και συμπερασμάτων των επιλεγμένων μελετών  
(σελ. 27-31)
- ΠΙΝΑΚΑΣ 4  
Παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της χειρουργικής θεραπείας  
(σελ. 34)

## ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

<i>KΠΕ</i>	<i>Καρκίνος παχέος εντέρου</i>
<i>FAP</i>	<i>Familial Adenomatous Polyposis (οικογενής αδενωματούδης πολυποδίαση)</i>
<i>HNPCC</i> <i>καρκίνος)</i>	<i>Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (κληρονομικός μη πολυποειδής ορθοκολικός</i>
<i>GIST</i>	<i>Gastrointestinal stromal tumor (στρωματικός όγκος του γαστρεντερικού σωλήνα)</i>
<i>IΦΝΕ</i>	<i>Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου</i>
<i>PJS</i>	<i>Σύνδρομο Peutz-Jeghers</i>
<i>TNM</i>	<i>Tumor - Nodes - Metastases</i>
<i>AJCC</i>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<i>PET</i>	<i>Positron Emission Tomography</i>
<i>MSI</i>	<i>Microsatellite instability (μικροδορυφορική αστάθεια)</i>
<i>MSI-H</i>	<i>Microsatellite instability-high (υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια)</i>
<i>MMR</i>	<i>Mismatch repair gene (γονίδιο επιδιόρθωσης βλαβών του DNA)</i>
<i>EORTC</i>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
<i>FOLFOX</i>	<i>Folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin (5-φθοριουρακίλη, λευκοβορίνη, και οξαλιπλατίνη)</i>
<i>R0</i>	<i>Εκτομή με μικροσκοπικά ελεύθερα χειρουργικά όρια</i>
<i>CEA</i>	<i>Carcinoembryonic Antigen (καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο)</i>
<i>DNA</i>	<i>Deoxyribonucleic Acid (δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ)</i>
<i>VEGF</i> <i>αυξητικός παράγοντας)</i>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor (αγγειακός ενδοθηλιακός</i>
<i>EGFR</i>	<i>Epidermal Growth Factor Receptor (υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα)</i>
<i>HAI</i>	<i>Hepatic Artery Infusion (αρτηριακή έγχυση χημειοθεραπείας)</i>
<i>TACE</i>	<i>Transarterial Chemoembolization (διαρτηριακός χημειοεμβολισμός)</i>
<i>NCCN</i>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<i>MRI</i>	<i>Magnetic Resonance Imaging (μαγνητική τομογραφία)</i>
<i>CT</i>	<i>Computed tomography (αξονική τομογραφία)</i>
<i>ASCO</i>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<i>ASCRS</i>	<i>American Society of Colon and Rectal Surgeons</i>
<i>ESMO</i>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
<i>RCT</i>	<i>Randomized Controlled Trial (τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή)</i>
<i>PRISMA</i>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

# **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**

## **1.1 – Επιδημιολογία, ιστολογικοί τύποι**

Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως έπειτα από τις καρδιακές παθήσεις. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) εντοπίζεται στο κόλον ή στο ορθό, ως εκ τούτου προκύπτει η ονομασία κολοορθικός (ή ορθοκολικός) καρκίνος. Η κοινή ονομασία των δύο εντοπίσεων έχει καθιερωθεί καθώς τα τμήματα αυτά εκδηλώνουν κακοήθεια με πολλά κοινά χαρακτηριστικά. Αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς είναι ο τρίτος συχνότερος σε διάγνωση μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του μαστού και η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου λόγω καρκίνου.

Η επίπτωσή του διαφέρει ανά γεωγραφική περιοχή, με υψηλότερη επίπτωση στην Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία, Ευρώπη και Βόρειο Αμερική, με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην Αφρική και Ασία. Η επίπτωση διαφέρει επίσης ανάλογα το φύλο, με 33% υψηλότερη επίπτωση στον ανδρικό πληθυσμό.

Η θνητότητα του ΚΠΕ παρατηρείται μειωμένη τα τελευταία χρόνια και στα δύο φύλα όσον αφορά τις μεγαλύτερες ηλικίες, με μια πτώση που κυμαίνεται στο 1% ανά έτος. Αυτό οφείλεται στη διάδοση ευρέως του προσυμπτωματικού ελέγχου, ο οποίος έχει συμβάλει στην πρόληψη περιστατικών σε αρχικά στάδια, οπότε αντιμετωπίζονται προκαρκινωματώδεις καταστάσεις προτού να εξαλλαχθούν σε κακοήθειες, ή νεοπλάσματα σε πρώιμο στάδιο που δύνανται να αντιμετωπιστούν επιτυχώς πιο σύντομα. Σημαντική είναι, επίσης, η αναβάθμιση των θεραπευτικών επιλογών με την πάροδο των ετών, που συμβάλλει σταθερά στη μείωση της θνητότητας της νόσου.

Ο καρκίνος παχέος εντέρου διαχωρίζεται σε δύο τύπους, το σποραδικό και τον κληρονομικό. Το 12-20% των περιπτώσεων αφορά σε οικογένειες με γονιδιακές αλλοιώσεις, συχνά με αυτοσωμικό τύπο κληρονομικότητας, όπου παρατηρείται συχνά μικρότερη ηλικία εμφάνισης της κακοήθους νόσου. Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP) και ο κληρονομικός μη πολυποειδής ορθοκολικός καρκίνος (HNPCC) είναι οι συνηθέστεροι τύποι του κληρονομικού καρκίνου του παχέος εντέρου, αποτελούν μαζί ωστόσο έως 5% των περιστατικών ΚΠΕ. Ο σποραδικός καρκίνος, που αφορά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, εμφανίζεται σπάνια σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών, με αυξανόμενα ποσοστά επίπτωσης μετά τα 50 έτη και μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 70 έτη.

Ο κολοορθικός καρκίνος είναι μια ετερογενής οντότητα που εκδηλώνει αρκετούς ιστολογικούς τύπους. Ο συχνότερος ιστολογικός τύπος του ΚΠΕ είναι το αδενοκαρκίνωμα σε ποσοστό 95%, ενώ πιο σπάνιοι ιστολογικοί τύποι του ΚΠΕ είναι τα πρωτοπαθή λεμφώματα του παχέος εντέρου, οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού σωλήνα (GIST), τα καρκινοειδή, τα σαρκώματα και τα μελανώματα. Τα αδενοκαρκινώματα του ορθού και του κόλου αναπτύσσονται στα επενδυματικά κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου, ξεκινώντας αρχικά ως ιστός με υπερτροφική ανάπτυξη, αναφερόμενος ως πολύποδας, ο οποίος με την πάροδο του χρόνου εξαλλάσσεται δυνητικά σε κακοήθεις σχηματισμούς. Ο ιστολογικός τύπος συμβάλλει ισχυρά στην πρόγνωση και θεραπεία της κακοήθειας, λόγω σύνδεσης ορισμένων υποτύπων με χειρότερη έκβαση και υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης μεταστατικής νόσου.

## **1.2 – Παράγοντες κινδύνου**

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου καθ' όλη τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου υπολογίζεται περίπου ως 1 στους 23 άρρενες και 1 στα 26 θήλεα. Ωστόσο κάθε οργανισμός είναι διαφορετικός και κατά συνέπεια η πιθανότητα επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Έχουν μελετηθεί τόσο περιβαλλοντικοί όσο και γονιδιακοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΠΕ. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες αφορούν είτε



ατομικά χαρακτηριστικά που δε μεταβάλλονται, είτε μεταβλητούς παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής.

### **Τρόπος ζωής**

Η παχυσαρκία (ιδίως στους άρρενες), η χαμηλή αθλητική δραστηριότητα, η διαίτα πτωχή σε ίνες και πλούσια σε κόκκινο κρέας και επεξεργασμένα προϊόντα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, το κάπνισμα και η υψηλή κατανάλωση αλκοόλης αποτελούν μεταβλητούς παράγοντες κινδύνου, με τους οποίους έχει συνδεθεί η πλειοψηφία των περιστατικών ΚΠΕ που προέρχονται από μη κληρονομικό παράγοντα. Κατά συνέπεια η αλλαγή του τρόπου και των συνηθειών ζωής είναι δυνατό να δράσει προστατευτικά ως προς την εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου.

### **Ηλικία**

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου αυξάνεται με την ηλικία. Τα περισσότερα περιστατικά σημειώνονται μετά τα πενήντα έτη, ενώ οι νεότεροι ηλικιακά ασθενείς αποτελούν σπανιότερη περίπτωση και συνήθως υποβάλλονται σε έλεγχο για κληρονομική νόσο.

### **Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό**

Παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΚΠΕ αποτελεί το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κολοορθικού καρκίνου ή αδενωματώδους πολυποδίασης. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκτομή ΚΠΕ δύνανται να εμφανίσουν νέο πρωτοπαθή όγκο εντός της πρώτης πενταετίας σε ποσοστό έως 3%. Αντίστοιχα, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚΠΕ είναι σχεδόν διπλάσιος σε συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων που έχουν νοσήσει από κολοορθικό καρκίνο, ποσοστό το οποίο αυξάνεται περαιτέρω εάν τα άτομα που νόσησαν είναι περισσότερα του ενός ή η ηλικία διάγνωσης τους είναι μικρότερη των 50 ετών. Η ύπαρξη πολυπόδων, ιδίως αυξημένου μεγέθους ή με σημεία δυσπλασίας, αποτελεί επίσης επιβαρυντικό παράγοντα για ανάπτυξη κακοήθειας μετέπειτα.

### **Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου**

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου, ειδικά εάν δεν αντιμετωπίζονται εγκαίρως, λόγω της χρόνιας φλεγμονής που λειτουργεί ως έδαφος ανάπτυξης δυσπλαστικών αλλοιώσεων. Ασθενείς με χρόνια ελκώδη κολίτιδα, ιδίως εάν έχει επεκταθεί η νόσος σε πανκολίτιδα, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο έως και 15 φορές περισσότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό για εκδήλωση ΚΠΕ, συνήθως 8 έως 10 έτη μετά τη διάγνωση της πανκολίτιδας ή έως και 20 έτη αργότερα εφόσον πρόκειται για πιο περιορισμένη σε εντόπιση νόσο. Παρόμοια πιθανότητα επίπτωσης περιγράφεται και σε πανκολίτιδα από νόσο Crohn, ωστόσο με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ σε νόσο που εκτείνεται σε μικρότερο τμήμα του κόλου.

### **Προηγηθείσα ακτινοβολία**

Αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη κολοορθικού καρκίνου διατρέχουν ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε ακτινοβολία της κοιλίας ή της πυέλου στα πλαίσια αντιμετώπισης έτερης νεοπλασίας, όπως σε παιδιατρικές κακοήθειες ή σε καρκίνωμα του προστάτη αδένου.

### **Κυστική ίνωση**

Ιδιαίτερη αύξηση παρατηρείται στην επίπτωση του ΚΠΕ σε ασθενείς με κυστική ίνωση, για την οποία έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση πνευμόνων, με έως και πενταπλάσια ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου σε σχέση με την κοινότητα.

### **Κληρονομικά σύνδρομα**

Ένα χαμηλό ποσοστό των περιστατικών ΚΠΕ οφείλονται σε κληρονομικές μεταλλάξεις γονιδίων που προκαλούν οικογενή σύνδρομα, πολλά εκ των οποίων προκαλούν επίσης την ανάπτυξη κακοηθιών άλλων οργάνων. Όπως προαναφέρθηκε, η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP) και ο κληρονομικός μη πολυποειδής ορθοκολικός καρκίνος (HNPCC ή σύνδρομο Lynch), είναι τα συχνότερα κληρονομικά σύνδρομα τα οποία έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη κολοορθικού καρκίνου, σε ποσοστά περίπου 1% και 2-4% αντίστοιχα. Άλλα σπανιότερα κληρονομικά σύνδρομα αποτελούν το σύνδρομο Peutz-Jeghers (PJS) και το σύνδρομο MAP (ή πολυποδίαση σχετιζόμενη με το γονίδιο MUTYH).

### 1.3 – Κλινικά σημεία, διάγνωση

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς κολοορθικού καρκίνου ποικίλλουν αναλόγως την εντόπιση της κακοήθους νόσου στο κόλον ή στο ορθό, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις, συνήθως στα αρχικά στάδια της νόσου, όπου οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί.

Τα συμπτώματα που απαντώνται συχνότερα είναι τα ακόλουθα:

- Μεταβολές στις συνήθειες του εντέρου, με εκδήλωση διαρροϊκών επεισοδίων, δυσκοιλιότητας ή εναλλαγές μεταξύ αυτών
- Απώλεια αίματος από το ορθό
- Αίσθημα αδυναμίας και κακουχίας
- Απώλεια βάρους

Η διάγνωση του πρωτοπαθούς καρκίνου του παχέος εντέρου τυπικά περιλαμβάνει συνδυασμό εργαστηριακών εξετάσεων και απεικονιστικών μεθόδων. Το βασικότερο ρόλο στη διάγνωση του ΚΠΕ κατέχει η ενδοσκόπηση του κατώτερου πεπτικού (κολονοσκόπηση), η οποία πέραν της απεικόνισης, παρέχει επίσης τη δυνατότητα λήψης βιοψίας από τις ύποπτες βλάβες, ώστε να ενισχυθεί η διάγνωση. Ο εργαστηριακός έλεγχος χρησιμοποιείται για ανίχνευση αναιμίας, δεικτών φλεγμονής ή άλλων δεικτών που συνδέονται με τον ΚΠΕ. Όσον αφορά τον απεικονιστικό έλεγχο, συστήνεται αξονική ή μαγνητική τομογραφία, οι οποίες συμβάλλουν στον καθορισμό του μεγέθους και της εντόπισης του όγκου, όπως επίσης και στην αναζήτηση μεταστατικών βλαβών.

### 1.4 Σταδιοποίηση

Ο πίνακας 1 που ακολουθεί περιγράφει αναλυτικά την πιο πρόσφατη σταδιοποίηση κατά TNM (2022).

Η σταδιοποίηση του κολοορθικού καρκίνου ξεκινάει από το Στάδιο 0 (ένα πολύ πρώιμο στάδιο), και συνεχίζει από το I έως το IV. Το σύστημα σταδιοποίησης που χρησιμοποιείται συχνότερα για αυτήν την κακοήθη νόσο είναι το TNM σύστημα της American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>(32)</sup>, το οποίο βασίζεται σε τρεις βασικές πληροφορίες, την επέκταση του όγκου (T), τη λεμφαδενική διασπορά (N) και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις (M). Κάθε παράγοντας κατηγοριοποιείται περαιτέρω σε υποστάδια, ώστε να παρέχεται πιο πλήρης αξιολόγηση της νόσου. Χρησιμοποιεί την παθολογοανατομική σταδιοποίηση εξετάζοντας το χειρουργικό παρασκεύασμα και όχι την κλινική σταδιοποίηση, η οποία λαμβάνει πληροφορίες από την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Σταδιοποίηση του κολοορθικού καρκίνου κατά TNM (AJCC 8th edition)

<p><i>Πρωτοπαθής όγκος</i></p> <p>Tx: Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί T0: Καμία ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου Tis: Καρκίνωμα in situ, περιορισμένο αποκλειστικά στο βλεννογόνο T1: Διήθηση του υποβλεννογόνιου χιτώνα από τον όγκο T2: Διήθηση του μυϊκού χιτώνα από τον όγκο T3: Διήθηση από τον όγκο έως τον ορογόνο ή προς τους περικολικούς ή περιορθικούς ιστούς T4a: Διείσδυση του όγκου στο σπλαχνικό περιτόναιο T4b: Ο όγκος εισβάλλει άμεσα ή προσκολλάται σε άλλα όργανα ή δομές</p>
<p><i>Επιχώριοι λεμφαδένες</i></p> <p>Nx: Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν N0: Καμία περιοχική λεμφαδενική μετάσταση N1: Μετάσταση σε 1-3 επιχώριους λεμφαδένες N1a: Μετάσταση σε 1 επιχώριο λεμφαδένα N1b: Μετάσταση σε 2-3 επιχώριους λεμφαδένες N1c: Εναπόθεση όγκου στον υποορογόνο, στο μεσεντέριο ή σε μη περιτοναϊκούς ή περιπρωκτικούς ιστούς χωρίς περιοχική λεμφαδενική μετάσταση N2: Μετάσταση σε 4 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες N2a: Μετάσταση σε 4-6 επιχώριους λεμφαδένες N2b: Μετάσταση σε 7 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες</p>
<p><i>Απομακρυσμένες μεταστάσεις</i></p> <p>M0: Καμία απομακρυσμένη μετάσταση M1: Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων M1a: Μετάσταση που περιορίζεται σε ένα όργανο ή σημείο, όπως το ήπαρ, ο πνεύμονας, η ωοθήκη ή μη περιοχικός λεμφαδένας (ή λεμφαδένες) M1b: Μετάσταση σε περισσότερα του ενός όργανα ή εστίες ή στο περιτόναιο</p>
<p><i>Συγκεντρωτική σταδιοποίηση</i></p> <p>Στάδιο 0: Tis, N0, M0 Στάδιο I: T1-T2, N0, M0 Στάδιο IIA: T3, N0, M0 Στάδιο IIB: T4a, N0, M0 Στάδιο IIC: T4b, N0, M0 Στάδιο IIIA: T1-T2, N1a/N1b, M0 ή T1, N2a, M0 Στάδιο IIIB: T3-T4a, N1a/N1b, M0 ή T2-T3, N2a, M0 ή T1-T2, N2b, M0 Στάδιο IIIC: T4a, N2a, M0 ή T3-T4a, N2b, M0 ή T4b, N1a/N1b, M0 ή T4b, N2a/N2b, M0 Στάδιο IVA: οποιοδήποτε T, οποιοδήποτε N, M1a Στάδιο IVB: οποιοδήποτε T, οποιοδήποτε N, M1b</p>

## 1.5 - Πρόγνωση

Η πρόγνωση του πρωτοπαθούς κολορθικού καρκίνου εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες, οι οποίοι περιλαμβάνουν το στάδιο της νόσου, την εντόπιση του όγκου, καθώς και τη γενική κατάσταση υγείας του ασθενούς. Επίσης, οι ασθενείς που εκδηλώνουν ήδη συμπτώματα κατά τη διάγνωση έχουν τυπικά πιο προχωρημένη νόσο και πιο επιβαρυσμένη πρόγνωση. Σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία (American Cancer Society), το ποσοστό συνολικής πενταετούς επιβίωσης για τον ΚΠΕ κυμαίνεται κατά μέσο όρο στο 65%, ενώ το ποσοστό δεκαετούς επιβίωσης είναι περίπου 58%. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι τα ποσοστά επιβίωσης προκύπτουν από μελέτες ασθενών που έλαβαν τη διάγνωση του ΚΠΕ και την αντίστοιχη θεραπεία αρκετά χρόνια πριν, είναι δυνατό να εκδηλώσουν βελτίωση στους τρέχοντες ασθενείς εάν ληφθεί υπόψη η εξέλιξη των θεραπειών με την πάροδο του χρόνου.

Όσον αφορά το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση, η πρόγνωση είναι σαφώς καλύτερη για ασθενείς με νόσο χαμηλότερου σταδίου. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης για τον ΚΠΕ αναλογικά με το στάδιο της νόσου αναφέρονται ως εξής:

Στάδιο I: 90%  
Στάδιο II: 80%  
Στάδιο III: 60%  
Στάδιο IV: 15%

Όσον αφορά την εντόπιση και το μέγεθος του όγκου, χειρότερη πρόγνωση αναφέρεται σε ασθενείς με όγκους στο ορθό αντί για το κόλον, όπως επίσης σε μεγαλύτερους σε μέγεθος όγκους.

Η γενική κλινική κατάσταση του ασθενούς επηρεάζει την πρόγνωση, καθώς ηλικιωμένοι ασθενείς ή ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες από το ατομικό τους αναμνηστικό, καθίστανται πιο επιβαρυσμένοι και έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Η πρόγνωση του κολορθικού καρκίνου με λεμφαδενική διασπορά είναι χειρότερη, ενώ αντίστοιχα επιδεινώνεται δραματικά με την εκδήλωση μεταστατικών εστιών. Σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία, τη συνολική πενταετή επιβίωση για το μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου κυμαίνεται περίπου σε ποσοστό 14-15%, με τη δεκαετή επιβίωση να αγγίζει το 10%.

Μεταξύ των παραγόντων που επηρεάζουν την πρόγνωση του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου είναι η εξάπλωση της νόσου, καθώς όσο περισσότερο έχουν επεκταθεί οι μεταστατικές εστίες, το χειρότερη είναι η πρόγνωση, όπως και η εντόπιση των μεταστατικών βλαβών, εφόσον οι δευτεροπαθείς αλλοιώσεις σε ορισμένα όργανα, όπως το ήπαρ, επιβαρύνουν την πρόγνωση. Επίσης, η απόκριση των ασθενών στη θεραπεία παίζει βασικό ρόλο στην πρόγνωση, η οποία είναι καλύτερη σε περιστατικά ασθενών που έχουν αποκριθεί ομαλά στα θεραπευτικά σχήματα στα οποία έχουν υποβληθεί. Επιπλέον σημαντικό ρόλο κατέχει και η γενετική του όγκου, εφόσον είναι γνωστό ότι ορισμένες γενετικές μεταλλάξεις είναι συνδεδεμένες με χειρότερη πρόγνωση.

## 1.6 – Προσυμπτωματικός έλεγχος (Screening)

Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του κολορθικού καρκίνου κατέχει κρίσιμο ρόλο στην πρόγνωση του ασθενούς, ωστόσο όπως έχει αναφερθεί ένα ποσοστό ασθενών εκδηλώνει συμπτώματα στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Ως εκ τούτου προκύπτει η αναγκαιότητα διενέργειας εξετάσεων

προσυμπτωματικού ελέγχου στο γενικό πληθυσμό, ώστε να ανιχνευθεί η πιθανή κακοήθης νόσος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Οι προτεινόμενος προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) διαφέρει ανάλογα την ηλικία του ασθενούς, το οικογενειακό ιστορικό και την ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου. Σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία, για το γενικό πληθυσμό συστήνεται έναρξη του προσυμπτωματικού ελέγχου σε ηλικία άνω των 45 ετών, με εξέταση κοπράνων ετησίως ή διενέργεια κολonosκόπησης ανά 7-10 έτη σε περίπτωση καθαρής εξέτασης (ή συχνότερα επί ύποπτων ευρημάτων). Σε άτομα που ανήκουν σε ομάδα αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ΚΠΕ λόγω οικογενειακού ιστορικού ή παρουσίας άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, συστήνεται η διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου νωρίτερα και συχνότερα σε σχέση με τον κοινό πληθυσμό. Για παράδειγμα, άτομο με συγγενή πρώτου βαθμού ο οποίος έχει διαγνωστεί με ΚΠΕ νωρίτερα από την ηλικία των 60 ετών, οφείλει να ξεκινήσει τις εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου από την ηλικία των 40 ετών ή 10 έτη νωρίτερα από την ηλικία εκδήλωσης της κακοήθειας στο συγγενή (τηρείται όποια συνθήκη επέλθει χρονικά πρώτη).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**

### **2.1 Επιδημιολογικά δεδομένα**

Εκ των νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων του παχέος εντέρου, περίπου το 20-25% είναι μεταστατικοί κατά την εκδήλωση της νόσου (σύγχρονες μεταστάσεις). Άλλοι μπορεί να αναπτύξουν μεταστατική νόσο μετά από δυνητικά θεραπευτική αγωγή της πρωτοπαθούς εντοπισμένης νόσου.

Οι πιο συχνές απομακρυσμένες μεταστατικές θέσεις είναι το ήπαρ<sup>(32)</sup> (σε ποσοστό έως 50%), οι πνεύμονες, οι λεμφαδένες και το περιτόναιο. Λόγω της ανατομίας του γαστρεντερικού σωλήνα, δεδομένου ότι η φλεβική αποχέτευση της πεπτικής οδού γίνεται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, η πρώτη θέση αιματογενούς διασποράς είναι συνήθως το ήπαρ, ακολουθούμενη από τους πνεύμονες, τα οστά και πολλές άλλες θέσεις, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφάλου. Οι ωσθήκες αποτελούν σημείο μετάστασης από τον ΚΠΕ σε ποσοστό 3-8% των περιπτώσεων (όγκος Krukenberg). Οι περιτοναϊκές μεταστάσεις συνυπάρχουν συνήθως με περισσότερες μεταστατικές εστίες, ενώ σε ποσοστό 35% των ασθενών η περιτοναϊκή κοιλότητα αποτελεί τη μοναδική τοποθεσία του μεταστατικού ΚΠΕ. Σημειώνεται ότι οι όγκοι που προέρχονται από το άνω ορθό συνήθως μεθίστανται αρχικά στους πνεύμονες και όχι στο ήπαρ, διότι η κάτω ορθική φλέβα εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα και όχι στο πυλαίο φλεβικό σύστημα.

### **2.2 Κλινικές εκδηλώσεις, διάγνωση**

Στο μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο, πέρα από τα συμπτώματα που μπορεί να προέρχονται από την πρωτοπαθή εστία στο έντερο, είναι δυνατό να εκδηλωθούν συμπτώματα που σχετίζονται με τις εστίες διασποράς της νόσου.

Συνήθη κλινικά συμπτώματα μεταστατικού ΚΠΕ αποτελούν τα εξής:

- Κοιλιακό άλγος, δυσφορία
- Αίσθημα κόπωσης
- Απώλεια όρεξης
- Ίκτερος
- Δύσπνοια
- Οστικά άλγη
- Παθολογικά κατάγματα

Η διάγνωση των μεταστατικών εστιών στον καρκίνο του παχέος εντέρου επιτυγχάνεται με απεικονιστικές μεθόδους που στοχεύουν στην αναζήτηση απομακρυσμένων εστιών καρκίνου, όπως η αξονική ή μαγνητική τομογραφία, όπως επίσης και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET Scan), οι οποίες πολλές φορές συμπληρώνονται με τη λήψη βιοψιών και ιστολογική ταυτοποίηση των ύποπτων δευτεροπαθών βλαβών. Από τον εργαστηριακό έλεγχο αναζητείται η έκφραση καρκινικών δεικτών, οι οποίοι χρησιμοποιούνται στη διάγνωση αλλά κυρίως στην παρακολούθηση της νόσου.

## 2.3 Θεραπεία

Η θεραπεία των ασθενών με εξαιρεσίμο καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου IV θα πρέπει να εξατομικεύεται και να βασίζεται σε μια ολοκληρωμένη διεπιστημονική προσέγγιση. Οι θεραπευτικές επιλογές εξαρτώνται από την εξάπλωσή του.

Όταν η μεταστατική νόσος θεωρείται εκριζώσιμη ή δυνητικά εκριζώσιμη, η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου θα πρέπει να πραγματοποιείται με τη χρήση των συνήθων ογκολογικών αρχών. Ως γενική αρχή, οι ασθενείς με ηπατικές ή πνευμονικές μεταστάσεις που είναι ιατρικά εκλόγιοι για χειρουργική αντιμετώπιση θα επωφεληθούν από την θεραπευτική εκτομή των μεταστάσεων. Η αλληλουχία της χημειοθεραπείας, της εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου και της εκτομής των μεταστάσεων θα πρέπει να εξατομικεύεται και να καθορίζεται με διατομεακή συζήτηση. Εάν είναι δυνατό να επιτευχθεί εξαίρεση όλων των εστιών (πρωτοπαθούς και μεταστάσεων) της νόσου, οι συνήθεις θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη χειρουργική θεραπεία όλων των εστιών ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία (ή και ακτινοθεραπεία ανά περιπτώσεις) και τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από χειρουργική εκτομή και έπειτα εκ νέου χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

Αντιθέτως, εφόσον έχει ήδη εξαπλωθεί ο ΚΠΕ και δε δύναται να επιτευχθεί ριζική εκτομή, η θεραπεία προκύπτει ανάλογα με το εάν προκαλεί συμπτώματα, όπως απόφραξη του εντερικού αυλού ή αιμορραγία. Οι συμπτωματικοί ασθενείς που δεν είναι ικανοί υποψήφιοι για θεραπευτική εκτομή μπορούν να επωφεληθούν από παρηγορητικές επεμβάσεις για τα συμπτώματα απόφραξης και αιμορραγίας από τον πρωτοπαθή όγκο. Ωστόσο ειδικά για τους όγκους που αποφράσσουν πλήρως, η επιλογή που προτιμάται σε σχέση με τη χειρουργική αντιμετώπιση με δημιουργία παράκαμψης της πεπτικής οδού ή εκστόμωσης του εντέρου με στομία, είναι η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης ενδοσκοπικά, με στόχο τη μείωση της θνητότητας, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση του διαστήματος έως την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Εάν πρόκειται για ασυμπτωματικούς ασθενείς, εφόσον δε δύναται να υποβληθούν σε θεραπευτική επέμβαση, η παρηγορητική χειρουργική θεραπεία δε συστήνεται. Συνήθως αυτοί υποβάλλονται σε συστηματικά χημειοθεραπευτικά σχήματα ή άλλες στοχευμένες φαρμακευτικές θεραπείες. Σε ασθενείς με αυξημένη μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) ή μεταλλάξεις σε ένα από τα γονίδια MMR, συστήνεται αγωγή με ανοσοθεραπεία έπειτα από το αρχικό χημειοθεραπευτικό σχήμα.

Παρά την εξέλιξη των χημειοθεραπευτικών σχημάτων, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης των ασθενών με μεταστατική νόσο που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία ανέρχεται στο 20%, εκτός εάν έχουν υποβληθεί και σε χειρουργική εκτομή των μεταστατικών εστιών<sup>(29)</sup>. Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί δυνητικά θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με περιορισμένη μεταστατική νόσο, κυρίως στο ήπαρ και τον πνεύμονα. Η μακροπρόθεσμη επιβίωση μπορεί έως και να διπλασιαστεί με τη μεταστασεκτομή, σε συνδυασμό με συστηματική χημειοθεραπεία και εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας. Παρά τις φαρμακευτικές προόδους των τελευταίων ετών, σε ποσοστό περίπου 20 έως 30 τοις εκατό επιτυγχάνεται ίαση με αποφυγή της μακροπρόθεσμης υποτροπής της νόσου.

Ο ρόλος της συστηματικής χημειοθεραπείας ως προς τις εξαιρεσίμες ηπατικές μεταστάσεις εξετάστηκε στην EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Ασθενείς με εξαιρεσίμες ηπατικές μεταστάσεις υποβλήθηκαν τυχαία μόνο σε χειρουργική επέμβαση, έναντι άλλων που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με 3 μήνες προεγχειρητικής χορήγησης 5-φθοριουρακίλης, λευκοβορίνης, και οξαλιπλατίνης (FOLFOX), ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση και στη συνέχεια 3 μήνες μετεγχειρητικής FOLFOX. Ένα από τα οφέλη του νεοεπικουρικού σχήματος φαίνεται να είναι η μείωση του μεγέθους που διευκολύνει τη διενέργεια ριζικής εκτομής. Οι ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική κι έπειτα επικουρική

χημειοθεραπεία μετά από R0 εκτομή, είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της τριετούς επιβίωσης χωρίς νόσο κατά 9,2% σε σχέση με εκείνους που υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, αυτό δε μεταφράστηκε σε βελτιωμένη συνολική επιβίωση. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την περιεγχειρητική χρήση του FOLFOX ή καπεσιταβίνης και οξαλιπλατίνης σε ασθενείς με εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις του παχέος εντέρου, ώστε να καταστεί δυνατή η R0 εκτομή τους.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ**

### **3.1 – Επιδημιολογία, Κλινικές εκδηλώσεις, διάγνωση, κατηγοριοποίηση**

#### **3.1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα**

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου συνδέεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ηπατικών μεταστάσεων. Πράγματι, υπολογίζεται ότι έως 70% των ασθενών με ΚΠΕ θα αναπτύξουν ηπατικές μεταστάσεις κατά τη διάρκεια της νόσου τους.

Οι ηπατικές μεταστάσεις αναπτύσσονται συχνότερα στον κολικό καρκίνο (σε ποσοστό 25-30% των περιπτώσεων), σε αντίθεση με τον καρκίνο του ορθού (ποσοστό 15-20%), το οποίο οφείλεται στο γεγονός ότι τα αγγεία που αρδρεύουν το κόλον εκβάλλουν απευθείας στην πυλαία φλέβα και κατ' επέκταση στο ήπαρ. Αντιθέτως, καρκινικά κύτταρα από το ορθό συνήθως μεταναστεύουν στο ήπαρ μέσω της λεμφικής κυκλοφορίας, εφόσον έχουν διηθήσει ήδη τους επιχωρίους λεμφαδένες.

Συνολικά ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατικών μεταστάσεων εξαρτάται από ποικιλία παραγόντων, όπως ο βαθμός διαφοροποίησης, το μέγεθος και η εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου, είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ήδη προχωρημένη νόσο, ενώ επηρεάζεται και από τα ατομικά χαρακτηριστικά και το ιστορικό του ασθενούς.

Η ανάπτυξη ηπατικών μεταστάσεων στον ΚΠΕ συνδέεται με πτωχή πρόγνωση και σημαντική μείωση της συνολικής επιβίωσης του ασθενούς, καθώς η πενταετής επιβίωση αυτών των ασθενών κυμαίνεται σε ποσοστό 30%, σε αντίθεση με το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης των ασθενών με εντοπισμένη νόσο που ανέρχεται σε ποσοστό 65%. Η πρόγνωση επηρεάζεται από πολλαπλούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα ο αριθμός και το μέγεθος των μεταστάσεων, η εντόπισή τους στο ήπαρ και η γενική κατάσταση υγείας του ασθενούς. Για παράδειγμα, ασθενείς με μονήρη ηπατική μετάσταση και ικανοποιητική ηπατική λειτουργία έχουν σαφώς καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με ασθενείς με πολλαπλές εστίες μεταστάσεων ή επηρεασμένη ηπατική λειτουργία.

#### **3.1.2 Κλινικές εκδηλώσεις, Διάγνωση**

Η παρουσία ηπατικών μεταστάσεων μπορεί να μην προκαλεί πάντα συμπτωματική νόσο, ιδίως στα πιο αρχικά στάδια ανάπτυξης των ηπατικών βλαβών. Ωστόσο καθώς η κακοήθεια επεκτείνεται σε μέγεθος, δύναται να προκαλέσει συμπτώματα όπως ηπατομεγαλία, ίκτερο, ναυτία και εμέτους και κοιλιακό άλγος, τα οποία συμπληρώνουν συνήθως την τυχόν συμπτωματολογία που προέρχεται από την πρωτοπαθή νόσο.

Οι διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην αναγνώριση ηπατικών μεταστάσεων από τον ΚΠΕ περιλαμβάνουν απεικονιστικές μεθόδους όπως υπερηχογράφημα κοιλίας, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων. Εάν εντοπιστεί ύποπτη αλλοίωση, και εφόσον είναι εφικτό τεχνικά, μπορεί να εκτελεστεί διαδερμική βιοψία της βλάβης, με στόχο την ιστολογική επιβεβαίωση της προέλευσης της νόσου. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει δείκτες ηπατικής βιοχημείας και χολοστατικά ένζυμα, όπως και καρκινικούς δείκτες όπως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA).

### 3.1.3 Κατηγορίες ηπατικών μεταστάσεων

Οι ηπατικές μεταστάσεις στον ΚΠΕ μπορεί να είναι είτε σύγχρονες, δηλαδή παρούσες κατά τη στιγμή της διάγνωσης τη πρωτοπαθούς εστίας, είτε μετάχρονες, δηλαδή να αναπτύσσονται σε δεύτερο χρόνο κατά την πορεία της νόσου (κατά τη διάρκεια της θεραπείας της πρωτοπαθούς νόσου ή ακόμα και μετά από αυτή). Σύμφωνα με μελέτες, περίπου 20-25% των ασθενών με ΚΠΕ εκδηλώνουν σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις και το 75-80% των περιπτώσεων εκδηλώνουν μετάχρονες μεταστατικές εστίες στο ήπαρ. Ασθενείς που αναπτύσσουν σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις έχουν γενικά χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με μετάχρονη μεταστατική νόσο, λόγω του ήδη προχωρημένου σταδίου νόσου κατά την στιγμή της διάγνωσης.

## 3.2 – Θεραπευτικές επιλογές

Οι θεραπευτικές επιλογές για τις μεταστατικές εστίες του ήπατος σε καρκίνο παχέος εντέρου περιλαμβάνουν κυρίως τη χειρουργική θεραπεία, τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι η συνηθέστερη θεραπευτική επιλογή για τις ηπατικές μεταστάσεις του ΚΠΕ. Ο στόχος του χειρουργείου είναι η απομάκρυνση των μεταστατικών βλαβών από το ήπαρ, διατηρώντας παράλληλα όσο το δυνατόν περισσότερο υγιές ηπατικό παρέγχυμα. Το είδος της χειρουργικής θεραπείας που θα εκτελεστεί εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται το μέγεθος και ο αριθμός των βλαβών και η εντόπισή τους εντός του ήπατος. Οι δύο κυριότεροι τύποι χειρουργείου που εκτελούνται είναι η χειρουργική εκτομή των μεταστάσεων και η μεταμόσχευση ήπατος. Συχνότερη επιλογή αποτελεί η μεταστασεκτομή. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης μετά από εξαίρεση ηπατικών εστιών στον κολοορθικό καρκίνο είναι περίπου 30%. Λιγότερο συχνά πραγματοποιείται μεταμόσχευση ήπατος, που αφορά πολύ πιο επιθετική χειρουργική επέμβαση και αφορά ασθενείς με πολλαπλές ή ευμεγέθεις ηπατικές μεταστάσεις που δε δύνανται να εξαιρεθούν με υγιές υπολειπόμενο ηπατικό παρέγχυμα. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης αυτών των ασθενών μετά από μεταμόσχευση ήπατος είναι περίπου 60%.

Ο στόχος της συστηματικής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων του ΚΠΕ είναι η εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων από τον οργανισμό, συμπεριλαμβανομένων και των ηπατικών εστιών. Τυπικά η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη χειρουργική εξαίρεση σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο ή σε εκείνους που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται συνήθως στον ΚΠΕ περιλαμβάνουν τη φθοριοουρακίλη, λευκοβορίνη, ιρινοτεκάνη και οξαλιπλατίνη. Η ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία εξαρτάται από τη γενική του κατάσταση, την έκταση της νόσου και τον τύπο των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που χορηγούνται.

Η ακτινοθεραπεία είναι τοπική θεραπευτική επιλογή για ηπατικές μεταστάσεις στον ΚΠΕ, με στόχο τη χορήγηση ακτινοβολίας υψηλής ενέργειας στο σημείο εντόπισης των μεταστατικών βλαβών. Αντίστοιχα με τη χημειοθεραπεία, σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο νόσου χορηγείται ακτινοβολία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση. Επίσης ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί για την παρηγορητική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων άλγους, αιμορραγίας ή απόφραξης που προκαλούνται από την παρουσία των μεταστάσεων.

Η ανοσοθεραπεία είναι ταχέως εξελισσόμενη θεραπευτική επιλογή για τον καρκίνο του παχέος εντέρου με μεταστατικές εστίες στο ήπαρ. Τα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα και οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης, δρουν στα εξειδικευμένα μονοπάτια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και

εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων, στοχεύοντας και ενεργοποιώντας τα ανοσοποιητικά κύτταρα του οργανισμού ώστε να αναγνωρίζουν και να επιτίθενται σε νεοπλασματικά κύτταρα. Για παράδειγμα, η πεμπρολιζουμάμπη είναι μια υποσχόμενη επιλογή, που έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε ασθενείς με ΚΠΕ με υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H), που εντοπίζεται σε μεταλλάξεις γονιδίων επιδιόρθωσης βλαβών του DNA. Άλλοι συνήθεις παράγοντες αποτελούν το μονοκλωνικό αντίσωμα μπεβασιζουμάμπη, που στοχεύει στον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) που συμμετέχει επίσης στον πολλαπλασιασμό και διασπορά των καρκινικών κυττάρων, καθώς και η σετουξιμάμπη και πανιτουμουμάμπη, που έχουν ως στόχο τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ο οποίος εκφράζεται συχνά σε νεοπλασματικά κύτταρα σε μεταστατικό ΚΠΕ.

Η συντηρητική θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων του ΚΠΕ, όπου δεν είναι δυνατή η χειρουργική αντιμετώπιση, μπορεί να συμπεριλαμβάνουν επίσης την αρτηριακή έγχυση χημειοθεραπείας (Hepatic Artery Infusion - HAI) ή το διαρτηριακό χημειοεμβολισμό (Transarterial Chemoembolization - TACE). Η HAI είναι τύπος τοπικής χημειοθεραπείας που χορηγεί τη χημειοθεραπευτική αγωγή απευθείας εντός του ήπατος μέσω της ηπατικής αρτηρίας. Ο χημειοεμβολισμός δεν είναι μια θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση ηπατικών δευτεροπαθών εστιών, ωστόσο περιγράφεται και για την παρηγορητική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Περιλαμβάνει την έγχυση χημειοθεραπευτικών παραγόντων απευθείας στα αγγεία που αρδρεύουν το ήπαρ, ακολουθούμενη από την έγχυση μικρών σωματιδίων ή σφαιριδίων που αποκλείουν τη ροή αίματος στον όγκο. Στόχος αυτών των μεθόδων είναι η αύξηση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που δρουν άμεσα στον όγκο, στερώνοντας του την άρδρευση με αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους του.

### **3.3 – Χειρουργική αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων**

Η χειρουργική εκτομή θεωρείται ως η κυριότερη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων που προέρχονται από κολοορθικό καρκίνο. Στόχος της εκτομής είναι η απομάκρυνση όλων των ορατών δευτεροπαθών εντοπίσεων από το ήπαρ, η οποία παρέχει στους ασθενείς βελτιωμένα μακροπρόθεσμα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με εκείνους που δεν υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία. Βασική προϋπόθεση για την επιτυχία της εκτομής είναι η διατήρηση του μέγιστης δυνατής έκτασης υγιούς ηπατικού παρεγχύματος.

#### **3.3.1 Κριτήρια επιλογής ασθενών**

Η επιλογή των ασθενών που είναι κατάλληλοι για χειρουργική εκτομή είναι συνάρτηση πολλαπλών παραγόντων, που συμπεριλαμβάνουν την έκταση της νόσου, τον αριθμό και την εντόπιση των δευτεροπαθών εστιών, καθώς και τη συνολική κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Παρά τα δυνητικά πλεονεκτήματα της χειρουργικής εκτομής των ηπατικών μεταστάσεων του ΚΠΕ, δεν κρίνονται όλοι οι ασθενείς ικανοί να υποβληθούν στις εν λόγω επεμβάσεις. Βασικά κριτήρια καταλληλότητας ασθενών για μεταστασεκτομή είναι η απουσία εξωηπατικής μεταστατικής νόσου, η επαρκής ηπατική λειτουργία, η εξαιρεσιμότητα των αλλοιώσεων, η απουσία μείζονων αγγειακών διηθήσεων στην ιστολογική εξέταση, η δυνατότητα διατήρησης ικανοποιητικής ηπατικής λειτουργίας μετά την ηπατεκτομή, καθώς και η απουσία αντενδείξεων για υποβολή του ασθενούς σε μείζουσα χειρουργική επέμβαση ή λήψη αναισθησίας.

### 3.3.2 Χρονικός καθορισμός χειρουργικής αντιμετώπισης

Σε περιπτώσεις ασθενών με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης του κολορρθικού καρκίνου, αυτές μπορούν να αντιμετωπιστούν ταυτόχρονα ή σε διαφορετικό χρονικό πλαίσιο σε σχέση με τον πρωτοπαθή όγκο. Ο χρονικός καθορισμός της χειρουργικής εκτομής των ηπατικών βλαβών ποικίλλει και εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έρευνας, ενώ η απόφαση ως προς την επιλογή της προσέγγισης εξατομικεύεται πάντα ανάλογα την περίπτωση και τους ατομικούς παράγοντες του ασθενούς. Οι τρεις μέθοδοι και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που τις χαρακτηρίζουν παρουσιάζονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2).

Η σύγχρονη εκτομή αναφέρεται στην εκτομή του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος και των ηπατικών μεταστάσεων ταυτόχρονα, κατά τη διάρκεια της ίδιας χειρουργικής επέμβασης. Αυτή η μέθοδος επιλέγεται σε ασθενείς με μονήρεις ηπατικές μεταστάσεις και πρωτοπαθή όγκο του παχέος εντέρου που δεν εκδηλώνει τοπική επέκταση ή περαιτέρω μεταστατικές εστίες. Η σύγχρονη εκτομή προτιμάται λόγω της αποφυγής δεύτερης χειρουργικής επέμβασης, με αποτέλεσμα μικρότερη συνολικά παραμονή στο νοσοκομείο, ενώ τα μακροπρόθεσμα ποσοστά επιβίωσης είναι παρόμοια συγκριτικά με την αντιμετώπιση σε δύο χρόνους. Επίσης αποφεύγονται οι επιπλοκές της χορήγησης χημειοθεραπείας, η οποία συνηθίζεται μεταξύ των επεμβάσεων στις ετερόχρονες προσεγγίσεις, που καθυστερούν δυνητικά την κλινική πρόοδο του ασθενούς και τη δυνατότητά του να υποβληθεί σύντομα στη δεύτερη χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο η υποβολή του ασθενούς σε διπλή χειρουργική επέμβαση αυξάνει το χρόνο παραμονής υπό γενική αναισθησία, όπως και τον κίνδυνο μετεγχειρητικών χειρουργικών επιπλοκών, όπως για παράδειγμα η ενδοκοιλιακή φλεγμονή, η αναστομωτική διαφυγή ή η ηπατική ανεπάρκεια, οδηγώντας σε αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας από τη νόσο.

Εναλλακτική επιλογή για ασθενείς που δε δύνανται να υποβληθούν σε σύγχρονη αντιμετώπιση αποτελεί η μετάχρονη μεταστασεκτομή, της οποίας έχει προηγηθεί η ενδεικνυόμενη εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας. Η μέθοδος αυτή συνηθίζεται έπειτα από την ολοκλήρωση του χημειοθεραπευτικού σχήματος που δίδεται βάσει του αποτελέσματος της ιστολογικής εξέτασης της πρωτοπαθούς κακοήθους μάζας και συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με τη μη χειρουργική αντιμετώπιση των δευτεροπαθών ηπατικών εστιών. Πλεονέκτημα της προσέγγισης αυτής είναι η υποβολή του ασθενούς σε μικρότερης διάρκειας χειρουργικές επεμβάσεις με δυνατότητα ικανού χρονικού διαστήματος ανάρρωσης μεταξύ τους, καθώς επίσης επιτυγχάνεται συχνότερα ογκολογικά αποδεκτό αποτέλεσμα μεταστασεκτομής με μεγαλύτερου μεγέθους υπολειπόμενο ηπατικό παρέγχυμα λόγω της ενδεχόμενης συρρίκνωσης των ηπατικών μεταστάσεων μετά τη λήψη χημειοθεραπευτικών σχημάτων.

Τα τελευταία χρόνια συνηθίζεται η εφαρμογή της προσέγγισης αντιμετώπισης της μεταστατικής ηπατικής νόσου πρωταρχικά, της οποίας έπεται η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, γνωστή ως “liver first approach”. Αυτή η μέθοδος επιλέγεται συχνότερα σε ασθενείς που δε δύνανται να υποβληθούν σε σύγχρονη ογκολογική εκτομή λόγω της γενικής τους κλινικής κατάστασης ή της έκτασης της ηπατικής νόσου, ή σε προχωρημένη νόσο παχέος εντέρου που επωφελείται δυνητικά της χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας προ της εκτομής του κολορρθικού καρκίνου, ώστε να επιτευχθεί το ικανοποιητικό ογκολογικό αποτέλεσμα. Επιτρέπει έτσι τον άμεσο έλεγχο της μεταστατικής νόσου, η οποία μπορεί να βελτιώσει τη συνολική επιβίωση.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Περίληψη των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων των τριών μεθόδων χρονικής προσέγγισης της χειρουργικής θεραπείας

Επεμβάσεις	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<i>Σύγχρονη εκτομή ηπατικών μεταστάσεων και πρωτοπαθούς όγκου</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Θεραπεία όλων των εντοπίσεων του όγκου σε μία μόνο επέμβαση</li> <li>- Μείωση του καρκινικού φορτίου άμεσα με συνέπεια αύξηση της αποτελεσματικότητας των συμπληρωματικών θεραπειών</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Δυσχέρεια ολοκλήρωσης της επέμβασης με ελεύθερα όρια σε εκτεταμένη πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή νόσο</li> <li>- Απαιτήση για εξειδικευμένο κέντρο και ιατρικό προσωπικό</li> <li>- Αύξηση άμεσων μετεγχειρητικών επιπλοκών λόγω του συνδυασμού δύο επεμβάσεων</li> </ul>
<i>Μετάχρονη εκτομή ηπατικών μεταστάσεων έπειτα από χειρουργική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και μεσοδιάστημα ανάρρωσης</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Θεραπεία του κύριου νεοπλασματικού όγκου άμεσα, το οποίο συνήθως επιτυγχάνεται με μικρότερης διάρκειας επέμβαση με ταχύτερη ανάρρωση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Οι μεταστατικές εστίες μπορεί να μην είναι εξαιρέσιμες μετά το διάστημα ανάρρωσης από την 1<sup>η</sup> επέμβαση</li> <li>- Επιπλοκές από την 1<sup>η</sup> επέμβαση μπορεί να καθυστερήσουν τις συμπληρωματικές θεραπείες, ενώ παραμένει η μεταστατική νόσος</li> </ul>
<i>Liver first προσέγγιση και έπειτα εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Άμεσος έλεγχος της μεταστατικής νόσου μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Επιπλοκές της ηπατεκτομής μπορεί να καθυστερήσουν τη δεύτερη επέμβαση</li> </ul>

### 3.3.3 Σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση

Η σύγχρονη εκτομή παχέος εντέρου και των ηπατικών μεταστάσεων αυτού είναι μια διαδικασία η οποία αναφέρεται στην ταυτόχρονη χειρουργική αφαίρεση τόσο του κολοορθικού καρκίνου όσο και των σύγχρονων δευτεροπαθών εστιών στο ήπαρ σε μία μοναδική χειρουργική επέμβαση. Η λογική της προσέγγισης αυτής βασίζεται στο γεγονός ότι ο κολοορθικός καρκίνος μεθίσταται συχνά στο ήπαρ και στη σημαντική βελτίωση των πιθανοτήτων του ασθενούς για ίαση με την απομάκρυνση όλων των καρκινικών εστιών.

Περιγράφηκε πρώτη φορά το 1981 ως πρακτική και έκτοτε έχει εξελιχθεί και συνηθίζεται ως μια ευρέως αποδεκτή προσέγγιση. Αρχικά η εφαρμογή της περιοριζόταν σε εξειδικευμένα κέντρα ως μια πιο πολύπλοκη επέμβαση, εφόσον εμπειρείχε εκτομή εξεργασιών δύο συμπαγών οργάνων, με την πρόοδο ωστόσο της ιατρικής θεωρείται πλέον ασφαλής επιλογή για συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών. Η εφαρμογή της προσέγγισης τυπικά απαιτεί διεπιστημονική ομάδα χειρουργών, ογκολόγων και ακτινολόγων, ώστε να αποφασιστεί από κοινού η ιδανικότερη μέθοδος αντιμετώπισης των ασθενών με ΚΠΕ με ηπατικές μεταστάσεις.

Η σημασία της σύγχρονης εκτομής έγκειται στη βελτίωση της πρόγνωσης για τους ασθενείς στους οποίους επιτυγχάνεται ριζική εκτομή και του πρωτοπαθούς νεοπλασματος όσο και της δευτεροπαθούς εστίας στο ήπαρ. Επιπλέον, η ριζική εκτομή δύναται, ανάλογα τον ιστολογικό τύπο και το είδος της εκτομής, να οδηγήσει σε αποφυγή χορήγησης περαιτέρω μη χειρουργικών θεραπευτικών σχημάτων, όπως χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, οι οποίες έπονται συχνά αξιοσημείωτων επιπλοκών.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (National Comprehensive Cancer Network) <sup>(39)</sup>, οι ενδείξεις για ταυτόχρονη χειρουργική αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων και κολοορθικού καρκίνου είναι:

- η εξαιρεσιμότητα της νόσου και στην πρωτοπαθή εστία και στο σημείο της μετάστασης, με αρνητικά εγχειρητικά όρια σύμφωνα με τις συνήθεις ογκολογικές αρχές
- η απουσία εξωηπατικών εντοπίσεων
- η απουσία ουσιώδους συννοσηρότητας από το ατομικό αναμνηστικό, η οποία να καθιστά επικίνδυνη τη χειρουργική επέμβαση
- η δυνατότητα μεταστασεκτομής με επαρκή προβλεπόμενη ηπατική λειτουργία του εναπομείναντος ηπατικού παρεγχύματος
- η επιθυμία του ασθενούς, έπειτα από πλήρη ενημέρωσή του για τις εναλλακτικές επιλογές

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

### **4.1 Εισαγωγή**

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, καθώς αντιπροσωπεύει σημαντικό αριθμό θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο. Μια σημαντική πρόκληση στη διαχείριση και αντιμετώπιση του ΚΠΕ είναι η εκδήλωση ηπατικών μεταστάσεων, οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Ιστορικά, η θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων του κολορθικού καρκίνου περιελάμβανε μια διαδοχική προσέγγιση, όπου σε πρώτο στάδιο αντιμετωπιζόταν ο πρωτοπαθής όγκος και στη συνέχεια, σε δεύτερο χρονικό στάδιο, λάμβανε χώρα η χειρουργική αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων. Ωστόσο, τα νέα δεδομένα και οι εξελίξεις στις χειρουργικές τεχνικές έχουν οδηγήσει σε μια αλλαγή τρόπου σκέψης προς την κατεύθυνση της ταυτόχρονης εκτομής των ηπατικών μεταστάσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Η ταυτόχρονη εκτομή αναφέρεται στη χειρουργική επέμβαση που περιλαμβάνει την αφαίρεση τόσο του πρωτοπαθούς όγκου του παχέος εντέρου όσο και των ηπατικών μεταστάσεων σε μία μόνο επέμβαση. Η προσέγγιση αυτή αντιπροσωπεύει μια διεπιστημονική θεραπευτική στρατηγική που αποσκοπεί στην επίτευξη πλήρους εκρίζωσης του όγκου, στη μεγιστοποίηση του τοπικού ελέγχου της νόσου και στη βελτιστοποίηση της συνολικής επιβίωσης. Η προσέγγιση της ταυτόχρονης εκτομής είναι αρκετά διαδεδομένη τα τελευταία χρόνια λόγω της δυνατότητας να προσφέρει βελτιωμένα ογκολογικά αποτελέσματα και μακροπρόθεσμα οφέλη επιβίωσης για τους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις, οι οποίοι με αυτόν τον τρόπο αποφεύγουν την υποβολή τους σε δεύτερη χειρουργική επέμβαση. Η λογική της ταυτόχρονης εκτομής έγκειται στη βιολογική συμπεριφορά του ΚΠΕ και στα μοναδικά χαρακτηριστικά των ηπατικών μεταστάσεων. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου έχει καθιερωμένη τάση για μετάσταση στο ήπαρ, με περίπου 20-30% των ασθενών να παρουσιάζουν σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης. Το ήπαρ αποτελεί την πιο κοινή θέση μεταστατικής εξάπλωσης λόγω της ανατομικής του εγγύτητας και του ρόλου του στην ηπατική πυλαία κυκλοφορία. Οι ηπατικές μεταστάσεις από ΚΠΕ παρουσιάζουν συχνά ένα πρότυπο διασποράς που επιδέχεται χειρουργική αντιμετώπιση, καθιστώντας την αξιόλογη θεραπευτική επιλογή με στόχο την ίαση.

Η παραδοσιακή κατά στάδια προσέγγιση για την αντιμετώπιση του κολορθικού καρκίνου και των ηπατικών μεταστάσεων περιελάμβανε την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου ακολουθούμενη από συστηματική χημειοθεραπεία και στη συνέχεια την αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων σε ξεχωριστή επέμβαση. Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή έχει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερήσεις στη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων, επιτρέποντας δυνητικά τη δυσμενή εξέλιξη της νόσου και μειώνοντας έτσι την πιθανότητα ίασης από τη νόσο. Επιπλέον, η ανάγκη για πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις αυξάνει τον κίνδυνο χειρουργικών επιπλοκών, παρατείνει τη νοσηλεία στο νοσοκομείο και αυξάνει τη συνολική επιβάρυνση των ασθενών. Από την άλλη πλευρά, η ταυτόχρονη εκτομή προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα έναντι της διαδοχικής προσέγγισης. Αντιμετωπίζοντας τόσο τον πρωτοπαθή όγκο όσο και τις ηπατικές μεταστάσεις σε μία μόνο χειρουργική επέμβαση, επιτρέπει μια πιο ολοκληρωμένη ογκολογική εκτομή και ενδεχομένως μειώνει τον κίνδυνο διασποράς του όγκου και υποτροπής. Η ταυτόχρονη εκτομή μπορεί επίσης να ελαχιστοποιήσει το χρονικό διάστημα μεταξύ της εκτομής του όγκου και της έναρξης της συστηματικής θεραπείας, ενώ έχει ήδη επιτευχθεί μείωση του φορτίου του όγκου, μεγιστοποιώντας έτσι το όφελος της επικουρικής χημειοθεραπείας στην εξάλειψη των μικρομεταστάσεων και την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου. Η προσέγγιση αυτή προσφέρει επίσης τη δυνατότητα για συντομότερη παραμονή στο νοσοκομείο, μειωμένες δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης και βελτιωμένη άνεση και ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η απόφαση να διενεργηθεί ταυτόχρονη εκτομή θα πρέπει να βασίζεται σε προσεκτική επιλογή των ασθενών και σε διεπιστημονική αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της νόσου, των παραγόντων κινδύνου του ασθενούς και των θεραπευτικών στόχων. Παράγοντες όπως η έκταση και η δυνατότητα εκτομής των ηπατικών μεταστάσεων, η θέση του πρωτοπαθούς όγκου, η παρουσία εξωηπατικών μεταστάσεων, η κατάσταση υγείας του ασθενούς και οι συννοσηρότητες παίζουν καθοριστικό ρόλο στον καθορισμό της σκοπιμότητας και της καταλληλότητας της ταυτόχρονης εκτομής. Μια διεπιστημονική προσέγγιση με τη συμμετοχή χειρουργών, ογκολόγων, ακτινολόγων και άλλων επαγγελματιών του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση των ασθενών και τη διαμόρφωση εξατομικευμένων θεραπευτικών πλάνων.

Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί σημαντικές εξελίξεις στις χειρουργικές τεχνικές, την περιεγχειρητική φροντίδα και τις συστηματικές θεραπείες, ενισχύοντας περαιτέρω τη σκοπιμότητα και τα αποτελέσματα της ταυτόχρονης εκτομής. Η ενσωμάτωση των στοχευμένων θεραπειών, των ανοσοθεραπειών και των νεοεπικουρικών θεραπειών έχει διευρύνει τις θεραπευτικές επιλογές για τις ηπατικές μεταστάσεις του ΚΠΕ, αυξάνοντας τις πιθανότητες επιτυχούς χειρουργικής εκτομής. Η διαθεσιμότητα προηγμένων απεικονιστικών μεθόδων, όπως η ενισχυμένη με σκιαγραφικό MRI και η PET-CT, συμβάλλει στην ακριβή προεγχειρητική σταδιοποίηση, διευκολύνοντας την κατάλληλη επιλογή ασθενών για ταυτόχρονη εκτομή.

Στην παρούσα μελέτη αναζητήθηκαν πολλαπλές έρευνες που έχουν καταγράψει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης εκτομής στην αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων του κολορθικού καρκίνου. Όπως αναλύεται παρακάτω, σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς, η προσέγγιση παρουσίασε χαμηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας, γεγονός που υποδηλώνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της. Ένα ζήτημα επιπλέον που μελετάται αφορά την επιλογή των ασθενών, η οποία παραμένει κρίσιμη για τον εντοπισμό εκείνων που θα αποκομίσουν το μεγαλύτερο όφελος από τη διαδικασία. Συζητείται ότι σε περιπτώσεις εκτεταμένης συμμετοχής του ήπατος, η δυνατότητα επίτευξης εκτομής R0 (πλήρης αφαίρεση όλου του όγκου) μπορεί να τεθεί σε κίνδυνο, καθιστώντας αναγκαία την εφαρμογή εναλλακτικών στρατηγικών θεραπείας.

## 4.2 Μέθοδοι

### *Κριτήρια επιλογής μελετών για αυτή την ανασκόπηση*

Τύποι μελετών: Όλες οι δημοσιευμένες έρευνες ανασκόπησης βιβλιογραφίας με αναφερόμενα δεδομένα που συγκρίνουν τις μεθόδους προσέγγισης κολορθικού καρκίνου με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις ως προς το χρονικό πλαίσιο χειρουργικής αντιμετώπισης των μεταστάσεων σε σχέση με την πρωτοπαθή εστία.

Τύποι συμμετεχόντων: Όλοι οι ενήλικες ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις προερχόμενες από καρκίνο παχέος εντέρου που πληρούν τα κριτήρια χειρουργικής εκτομής τόσο του πρωτοπαθούς όγκου όσο και των μεταστατικών βλαβών. Συμπεριλήφθηκαν οι μελέτες ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανοικτή και όχι λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση, λόγω έλλειψης πληθώρας δεδομένων ως προς τη δεύτερη μέθοδο. Επίσης ο περιορισμός ως προς την ηλικία των συμμετεχόντων τέθηκε διότι δεν έχουν μελετηθεί επαρκείς αντίστοιχες περιπτώσεις σε παιδιά, λόγω της σπανιότητας διάγνωσης της νόσου σε παιδική ηλικία.

Τύποι παρεμβάσεων: Τρεις τύποι παρεμβάσεων παρουσιάζονται σε αυτή την ανασκόπηση: η σύγχρονη εκτομή ηπατικών μεταστάσεων και ΚΠΕ, η μετάχρονη εκτομή ηπατικών μεταστάσεων έπειτα από εκτομή του πρωτοπαθούς ΚΠΕ ή και χημειοθεραπευτικά σχήματα που ακολούθησαν, και η εκτομή πρώτα των μεταστάσεων του ήπατος και έπειτα του πρωτοπαθούς όγκου (liver first approach). Σημειώνεται ότι



εξετάζεται μόνο η εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων ως μέθοδος αντιμετώπισης και όχι άλλες χειρουργικές μέθοδοι (όπως για παράδειγμα η κατάλυση με ραδιοσυχνότητες ή ablation).

Τύποι εκβάσεων: Οι πιθανές εκβάσεις που μπορεί να επηρεαστούν ανά μέθοδο είναι η μετεγχειρητική νοσηρότητα, η παράταση της νοσηλείας, η θνητότητα και η επιβάρυνση του συστήματος υγείας ανά περίπτωση μεθόδου.

### ***Μέθοδοι αναζήτησης για τον εντοπισμό μελετών***

Επιστημονικές βάσεις δεδομένων: Οι βάσεις όπου αναζητήθηκαν δεδομένα ήταν το PubMed/Medline και η Cochrane Library. Λήφθηκαν υπόψη οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες από την AJCC (American Joint Committee of Cancer), την ASCO (American Society of Clinical Oncology), την ASCRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons) και την ESMO (European Society for Medical Oncology).

Λέξεις κλειδιά/όροι αναζήτησης: metastatic colorectal cancer, liver metastases, synchronous liver metastases, staged resection, metachronous resection, simultaneous resection, liver first approach

### ***Εξαγωγή και σύνθεση δεδομένων***

Η αναζήτηση και εξαγωγή δεδομένων από τις προαναφερθείσες επιστημονικές βάσεις δεδομένων διενεργήθηκε από έναν ερευνητή, χρησιμοποιώντας τις προκαθορισμένες λέξεις κλειδιά. Ο τύπος άρθρων που αναζητήθηκαν ήταν οι ανασκοπήσεις βιβλιογραφίας. Η έρευνα διεξήχθη το Φεβρουάριο του 2023. Έπειτα από την αρχική αναζήτηση, ανακτήθηκαν συνολικά 128 άρθρα, τα οποία ταξινομήθηκαν από την περισσότερο έως τη λιγότερο πρόσφατη ημερομηνία δημοσίευσης. Έπειτα από την ανάγνωση των άρθρων, αφαιρέθηκαν 4 άρθρα λόγω διπλής αποθήκευσής τους και έπειτα απομονώθηκαν 124 άρθρα για περαιτέρω μελέτη, συμπεριλαμβανομένων των κατευθυντήριων οδηγιών των επιστημονικών επιτροπών που προαναφέρθηκαν.

Για την περαιτέρω επεξεργασία των άρθρων, τέθηκε επιπλέον το κριτήριο της χρονολογίας δημοσίευσης, καθώς αποφασίστηκε η χρήση μελετών της τελευταίας δεκαετίας, ξεκινώντας από το 2012, ώστε να αποφευχθεί η επισκόπηση παλαιότερων δεδομένων που ίσως έχουν ξεπεραστεί. Επίσης εφαρμόστηκε περιορισμός ως προς τη γλώσσα των άρθρων, συμπεριλαμβάνοντας μόνο άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα. Ως εκ τούτου, ο συνολικός αριθμός άρθρων που επιλέχθηκαν να μελετηθούν επισταμένως ως προς την πιθανότητα ένταξής τους στην έρευνα ανέρχεται στα 47 άρθρα. Μελετήθηκαν επίσης οι βιβλιογραφικές παραπομπές των επιλεγμένων άρθρων, οπότε από αυτήν την πηγή επιλέχθηκαν και συμπεριλήφθηκαν επιπλέον 6 άρθρα.

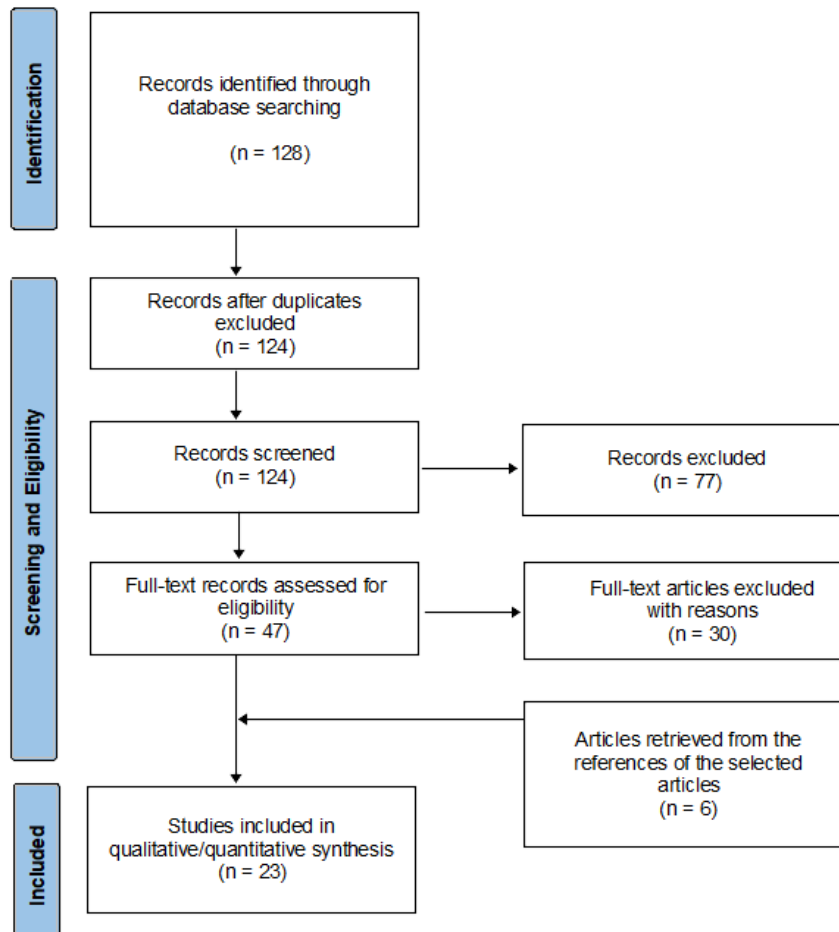
## **4.3 Αποτελέσματα**

Από τα 53 συνολικά άρθρα, τα 23 συμπεριλήφθηκαν εν τέλει ως βιβλιογραφικές αναφορές στην παρούσα μελέτη, έπειτα από την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης. Ο αποκλεισμός ορισμένων μελετών βασίστηκε στην αποφυγή ξεπερασμένων δεδομένων, ενώ έγινε διαλογή ως προς την πρωτοτυπία και τη μοναδικότητα των παρεχόμενων δεδομένων. Σημειώνεται ότι δεν ανευρέθηκαν αρκετές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs, Randomized Controlled Trials), ένα ζήτημα που περιγράφηκε εκτενώς και στη μελέτη των Serrano et al<sup>(2)</sup>.

Για να οργανωθεί η έρευνα χρησιμοποιήθηκε ένα διάγραμμα ροής της μελέτης<sup>(24)</sup> (PRISMA flow diagram).

### ΣΧΗΜΑ 1

Παρουσίαση διαγράμματος ροής της μελέτης των επιστημονικών βάσεων δεδομένων και επιλογής άρθρων (PRISMA flow diagram)



Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3) παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μελέτης. Παρατίθενται οι έρευνες οι οποίες διακρίθηκαν από τη μελέτη της βιβλιογραφίας. Όλα τα δεδομένα ερμηνεύτηκαν, με σκοπό την ανάλυση των αποτελεσμάτων και τον υπολογισμό των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων καθεμίας από τις τρεις χρονικές προσεγγίσεις χειρουργικής αντιμετώπισης των ηπατικών μεταστάσεων σε κολοορθικό καρκίνο.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Σύνοψη στοιχείων και συμπερασμάτων των επιλεγμένων μελετών

ΤΙΤΛΟΣ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	ΣΧΟΛΙΑ
“Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis: a systematic review and meta-analysis”	Wang et al <sup>(1)</sup>	Συστήνεται η σύγχρονη εκτομή ως πρώτη επιλογή εφόσον επιλεχθεί σωστά ο ασθενής και διενεργηθεί από εξειδικευμένο προσωπικό	Η ταυτόχρονη εκτομή είναι εξίσου ασφαλής με την αντιμετώπιση σε δύο στάδια και με παρόμοια μακροπρόθεσμη πρόγνωση
“Simultaneous resection for synchronous colorectal cancer liver metastases: A feasibility clinical trial”	Serrano et al <sup>(2)</sup>	Σαφής η αναγκαιότητα διενέργειας περισσότερων RCT	Μόνο μία πρόσφατη RCT <sup>(8)</sup> με μεγάλη διάρκεια και μικρό αριθμό συμμετεχόντων, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μεθόδων
“Simultaneous Resection of Primary Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: Contemporary Practice, Evidence and Knowledge Gaps”	Kleive et al <sup>(3)</sup>	Εφαρμογή καθορισμένων κριτηρίων για την επιλογή του χρονικού πλαισίου χειρουργικής επέμβασης	Ανάγκη για RCTs για μελέτη του ρόλου της συστηματικής θεραπείας, των ογκολογικών εκβάσεων και των επιπτώσεων στον ασθενή και το σύστημα υγείας
“Trends and outcomes of simultaneous versus staged resection of synchronous colorectal cancer and colorectal liver metastases”	Tsilimigras et al <sup>(4)</sup>	Συγκρίσιμα ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης, μείωση επίπτωσης σοβαρής θνησιμότητας της σύγχρονης εκτομής με την πάροδο του χρόνου	Αξιολόγηση της έκτασης της ηπατεκτομής και του είδους της κολεκτομής για την επιλογή υποψηφίων για σύγχρονη εκτομή
“Simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastases: a promising alternative to staged resections”	Machairas et al <sup>(5)</sup>	Ιδανικά επιλογή μεθόδου από διεπιστημονική ομάδα κρίνοντας εξατομικευμένα τα χαρακτηριστικά ασθενούς και βιολογίας του όγκου	Απαραίτητη η διενέργεια περισσότερων προοπτικών μελετών για τη διευκόλυνση της απόφασης

<p>“Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry”</p>	<p>Giuliante et al <sup>(6)</sup></p>	<p>Αξιολόγηση κυρίως του ογκολογικού φορτίου των μεταστάσεων για την επιλογή του χρονικού πλαισίου</p>	<p>Σε περιπτώσεις πολλαπλών μεταστάσεων προτείνεται η προσέγγιση liver first λόγω καλύτερων βραχυπρόθεσμων αποτελεσμάτων και μακράς συνολικής επιβίωσης</p>
<p>“Simultaneous or staged resection of synchronous colorectal cancer liver metastases: a 13-year institutional follow-up”</p>	<p>Larsson et al <sup>(7)</sup></p>	<p>Ισότητα ογκολογικά και χειρουργικά αποτελέσματα μεταξύ των μεθόδων</p>	<p>Πολλαπλοί παράγοντες οφείλουν να εξεταστούν, παρατηρείται έλλειψη ερευνών και κατευθυντήριων οδηγιών για το θέμα</p>
<p>“Simultaneous Versus Delayed Resection for Initially Resectable Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases A Prospective, Open-label, Randomized, Controlled Trial”</p>	<p>Boudjema et al <sup>(8)</sup></p>	<p>Καλύτερα ποσοστά νοσηρότητας σε περιπτώσεις ταυτόχρονης εκτομής</p>	<p>Η προσέγγιση κατά στάδια μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά σε ασθενείς που χρήζουν περίπλοκες επεμβάσεις στο ήπαρ ή στο παχύ έντερο</p>
<p>“Simultaneous approach of colo-rectal and hepatic lesions in colo-rectal cancers with liver metastasis – a single oncological center overview”</p>	<p>Simion et al <sup>(9)</sup></p>	<p>Προτιμότερη η μέθοδος της σύγχρονης εκτομής εφόσον διενεργείται σε εξειδικευμένα κέντρα</p>	<p>Προϋπόθεση για βέλτιστο αποτέλεσμα η μικρή έκταση των εκτομών, η απουσία εξωηπατικής νόσου και η κλινική κατάσταση του ασθενούς</p>
<p>“Thirty-Day Morbidity after Simultaneous Resection of Colorectal Cancer and Colorectal Liver Metastasis: American College of Surgeons NSQIP Analysis”</p>	<p>Snyder et al <sup>(10)</sup></p>	<p>Αύξηση νοσηρότητας στην ταυτόχρονη εκτομή μεταστάσεων και πρωτοπαθούς ΚΠΕ</p>	<p>Χωρίς στατιστική σημασία η έκταση της εκτομής στο ποσοστό νοσηρότητας</p>
<p>“Simultaneous approach for patients with synchronous colon and</p>	<p>Conci et al <sup>(11)</sup></p>	<p>Εφικτή και ασφαλής μέθοδος η ταυτόχρονη εκτομή ηπατικών εστιών και πρωτοπαθούς όγκου</p>	<p>16% νοσηρότητα και 1% θνητότητα το πρώτο τρίμηνο μετά τη συνδυασμένη ηπατεκτομή και κολεκτομή</p>

rectal liver metastases: Impact of site of primary on postoperative and oncological outcomes”			
“Simultaneous versus staged colorectal and hepatic resections for colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a meta-analysis of outcomes and clinical characteristics”	Hajibandeh et al <sup>(12)</sup>	Σύνδεση της σύγχρονης εκτομής με μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, χαμηλότερο ποσοστό αιμορραγίας	Ανάγκη για περισσότερες RCTs για καλύτερη σύγκριση των εκβάσεων
“Simultaneous resection for colorectal cancer and synchronous liver metastases”	Fukami et al <sup>(13)</sup>	Ικανοποιητική επιλογή η ταυτόχρονη εκτομή ανεξαρτήτως έκτασης επεμβάσεων	Οι ενδείξεις για σύγχρονη εκτομή πρέπει να διερευνηθούν με μελλονική διενέργεια RCTs
“Simultaneous resection of colorectal cancer with synchronous liver metastases; a practice survey”	Griffiths et al <sup>(14)</sup>	Θετική η πλειοψηφία των χειρουργών ως προς τη σύγχρονη αντιμετώπιση όταν πρόκειται για μικρή έκταση ηπατεκτομής	Ανάγκη για διενέργεια RCTs που μελετούν και τις δευτερογενείς εκβάσεις των προσεγγίσεων χειρουργικής αντιμετώπισης
“Simultaneous, Delayed and Liver-First Hepatic Resections for Synchronous Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Network Meta-Analysis”	Gavriilidis et al <sup>(15)</sup>	Καλύτερα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης με τη μέθοδο αντιμετώπισης πρώτα των ηπατικών μεταστάσεων	Παρατηρείται απουσία επαρκών στοιχείων για τις διαφορές των μεθόδων ως προς τη μακροπρόθεσμη επιβίωση και την ασφάλεια των προσεγγίσεων
“Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a population-based cohort study”	Bogach et al <sup>(16)</sup>	Σύγχρονη εκτομή με μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, παρόμοιες επιπλοκές, αυξημένη θνητότητα και μειωμένα ποσοστά επιβίωσης	Αύξηση του ποσοστού των ασθενών με ΚΠΕ με σύγχρονες κατά τη διάγνωση ηπατικές μεταστάσεις, το 40% των οποίων υποβάλλεται σε ταυτόχρονη εκτομή

“Timing of Surgical Resection for Curative Colorectal Cancer with Liver Metastasis”	Ali et al <sup>(17)</sup>	Μικρότερος χρόνος νοσηλείας και μείωση μετεγχειρητικής νοσηρότητας στην ταυτόχρονη αντιμετώπιση	Υπέρ των οφελών της ταυτόχρονης εκτομής τα τρέχοντα δεδομένα
“Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis”	Gavriilidis et al <sup>(18)</sup>	Εφικτή και ασφαλής μέθοδος η σύγχρονη εκτομή σε επιλεγμένους ασθενείς	Έλλειψη ξεκάθαρων κατευθυντήριων οδηγιών για την εξαιρεσιμότητα των όγκων οδηγεί σε ερευνητικό σφάλμα επιλογής
“Short-term outcomes after simultaneous colorectal and major hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases”	Ono et al <sup>(19)</sup>	Αύξηση νοσηρότητας και θνητότητας σε ταυτόχρονη ηπατεκτομή και κολεκτομή μεγάλης έκτασης	Αυστηρά κριτήρια επιλογής των ασθενών για ταυτόχρονη εκτομή για την αποφυγή σημαντικών μετεγχειρητικών επιπλοκών
“Simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous liver metastases: a population-based study”	Nanji et al <sup>(20)</sup>	Βελτίωση του ποσοστού συνολικής επιβίωσης σε 33% των ασθενών μετά από σύγχρονη εκτομή	Οι ασθενείς με σύγχρονη εκτομή είχαν λιγότερες και μικρότερες βλάβες και υποβλήθηκαν σε μικρότερη έκτασης εκτομή
“‘Liver-first’ approach for metastatic colorectal cancer”	Donati et al <sup>(21)</sup>	Αύξηση επιβίωσης μετά την εξάλειψη πρώτα της ηπατικής μεταστατικής νόσου	Η προσέγγιση της εκτομής πρώτα της ηπατικής νόσου είναι εξίσου αποτελεσματική επιλογή αλλά χρήζει μελέτης
“Simultaneous colorectal and hepatic procedures for colorectal cancer result in increased morbidity but equivalent mortality compared with colorectal or hepatic procedures alone: outcomes	Hamed et al <sup>(22)</sup>	Σύνδεση της σύγχρονης εκτομής πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς εστίας με αύξηση διάρκειας επέμβασης, νοσηλείας και άμεσων περιεγχειρητικών επιπλοκών	Σταδιακή αύξηση της επιλογής της σύγχρονης εκτομής

from the National Surgical Quality Improvement Program”			
“Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus”	Adam et al <sup>(23)</sup>	Η διαχείριση εξαρτάται από την εξαιρεσιμότητα και τα συμπτώματα τόσο των ηπατικών μεταστάσεων όσο και του πρωτοπαθούς όγκου.	Οι σύγχρονες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση συνδέονται με δυσμενέστερη πρόγνωση, η προσέγγιση επιλέγεται μέσω διεπιστημονικής ομάδας

Τα τελευταία χρόνια δημοσιεύονται πολυάριθμες μελέτες που αντιπαραβάλλουν την ταυτόχρονη και την κατά στάδια εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων του κολοορθικού καρκίνου (Πίνακας 3). Λόγω έλλειψης ισχυρών ερευνητικών στοιχείων, η χειρουργική διαχείριση των ηπατικών μεταστάσεων στον καρκίνο του παχέος εντέρου παραμένει πρόκληση. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η σύγχρονη εκτομή των εστιών δύναται να οδηγήσει σε αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας από τη νόσο, ενώ άλλες έρευνες αναφέρουν ότι έχει παρόμοια έκβαση και πρόγνωση ανεξαρτήτως του χρονικού πλαισίου εκτομής της μεταστατικής ηπατικής νόσου (πριν, μετά ή κατά τη διάρκεια της κολεκτομής) <sup>(8)</sup>. Σύμφωνα με την προοπτική μελέτη των Bogach et al <sup>(16)</sup> και τους Tsilimigras et al <sup>(4)</sup>, η παρατηρούμενη επίπτωση σοβαρής νοσηρότητας και θνησιμότητας μετά από ταυτόχρονη εκτομή σημείωσε σταδιακή αύξηση ανάλογη με την έκταση της εκτομής του ήπατος και την πολυπλοκότητα της κολεκτομής, καθώς οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη εκτομή σημείωσαν υψηλότερη επίπτωση σοβαρών επιπλοκών, αλλά παρόμοια περιεγχειρητική θνησιμότητα και παρόμοια μακροχρόνια αποτελέσματα με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτομή της ηπατικής μεταστατικής νόσου σε διαφορετικό χρόνο από την κολεκτομή.

Σε γενικές γραμμές, τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες δείχνουν παρόμοια βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση σε ταυτόχρονη και σταδιακή προσέγγιση χειρουργικής εκτομής, με συντομότερη ωστόσο ενδονοσοκομειακή παραμονή για τους ασθενείς με ταυτόχρονη εκτομή. Ασθενείς με περισσότερες ηπατικές μεταστάσεις οι οποίες βρίσκονται σε διαφορετικά τμήματα του ήπατος, οι οποίοι χρήζουν μείζονα ηπατεκτομή, προγραμματίζονται παραδοσιακά για χειρουργική αντιμετώπιση πρωτοπαθούς όγκου και δευτεροπαθών αλλοιώσεων σε δύο στάδια.

## 4.4 Συζήτηση

Περίπου 20% των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και ηπατικές μεταστάσεις είναι υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία<sup>(19)</sup>, η οποία συνδέεται με πενταετές ποσοστό επιβίωσης που κυμαίνεται στο 25-55%<sup>(20)</sup>. Η επιλογή της βέλτιστης χειρουργικής στρατηγικής για τις σύγχρονες κατά τη διάγνωση ηπατικές μεταστάσεις παραμένει αντικείμενο προς συζήτηση. Η μέθοδος της ταυτόχρονης χειρουργικής εκτομής του πρωτοπαθούς κολορρθικού καρκίνου και των ηπατικών μεταστάσεων μελετάται τα τελευταία χρόνια λόγω των πλεονεκτημάτων που τη χαρακτηρίζουν. Η προσέγγιση αυτή προσφέρει το πλεονέκτημα ότι ο ασθενής αποφεύγει μια επιπλέον χειρουργική επέμβαση και μειώνεται ο κίνδυνος διάδοσης της νόσου λόγω καθυστέρησης της χειρουργικής εκτομής, είτε του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος είτε της μεταστατικής εστίας. Η διενέργεια μίας μόνο χειρουργικής επέμβασης συνεισφέρει επίσης στην ελάττωση της ανάπτυξης του καρκίνου, καθώς εξαλείφεται εξ' αρχής το συνολικό φορτίο του όγκου, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην αύξηση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας. Επιπλέον, μελετάται ότι βελτιώνεται η άνεση και ποιότητα υγείας και ζωής του ασθενούς, μειώνεται η διάρκεια παραμονής στα νοσηλευτικά ιδρύματα και επηρεάζεται το συνολικό κόστος για το σύστημα υγείας ανά ασθενή.

### *Ανάλυση των πιθανών εκβάσεων που μελετήθηκαν*

- Μετεγχειρητικές επιπλοκές και νοσηρότητα

Το συνολικό ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών δεν αυξάνεται στατιστικά σημαντικά στην ταυτόχρονη εκτομή πρωτοπαθούς όγκου και μεταστάσεων, σε αντιπαράβολή με την εκτομή κατά στάδια, παρά το περισσότερο αυξημένο χειρουργικό τραύμα στο οποίο υπόκειται ο ασθενής στην πρώτη περίπτωση<sup>(7), (9), (12), (13), (16), (18), (20)</sup>, σημειώνεται βέβαια ότι μελετάται η μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και όχι οι άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές της νόσου. Σύμφωνα μάλιστα με την έρευνα των Larsson et al<sup>(7)</sup> και των Ali et al<sup>(17)</sup>, μεγαλύτερες επιπλοκές παρατηρήθηκαν στην περίπτωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων σε διαφορετικό χρονικό στάδιο από τον πρωτοπαθή όγκο, γεγονός το οποίο αποδίδεται στην υποβολή των ασθενών σε δύο λαπαροτομίες. Αντίθετα, κατά τη μελέτη των Snyder et al<sup>(10)</sup>, τα ποσοστά νοσηρότητας 30 ημέρες μετά τη σύγχρονη εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων και του πρωτοπαθούς όγκου είναι υψηλότερα σε σύγκριση με το αντίστοιχο χρονικό διάστημα μετά από τη μεμονωμένη ηπατεκτομή ή κολεκτομή.

- Μετεγχειρητική θνητότητα

Η μετεγχειρητική θνητότητα διαπιστώνεται στην πλειοψηφία των μελετών ότι βρίσκεται σε παρόμοια επίπεδα και στις τρεις μεθόδους χρονικής προσέγγισης της εκτομής ηπατικών μεταστάσεων και πρωτοπαθούς όγκου<sup>(10), (11), (12), (17), (22)</sup>.

- Διάρκεια νοσηλείας

Η διάρκεια συνολικής νοσηλείας είναι στατιστικά μικρότερη σε περιπτώσεις ασθενών που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων και του πρωτοπαθούς καρκίνου<sup>(7), (12), (13), (16), (17), (18), (20)</sup>, γεγονός αναμενόμενο λόγω της αποφυγής μιας επέμβασης λαπαροτομίας, εφόσον βέβαια δεν αυξηθεί το ποσοστό επιπλοκών από την επέμβαση ταυτόχρονης χειρουργικής εκτομής. Στην έρευνα των Hamed et al<sup>(22)</sup> αναφέρεται ότι παρατηρείται μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας σε περιστατικά ασθενών που υποβλήθηκαν σε σύγχρονη εκτομή, λόγω μεγαλύτερης πιθανότητας επιπλοκών από τη διπλή επέμβαση.

- Συνολική πρόγνωση



Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την πρόγνωση της νόσου για οποιαδήποτε από τις τρεις μεθόδους χρονικής προσέγγισης της εκτομής των ηπατικών μεταστάσεων, γεγονός που επισημαίνεται στην πλειοψηφία των ερευνών <sup>(7), (9), (12), (17), (18), (20)</sup>. Αντίθεση παρατηρείται στην RCT των Boudjema et al <sup>(8)</sup>, όπου σημειώνεται αυξημένο ποσοστό συνολικής επιβίωσης στα περιστατικά σύγχρονης ηπατεκτομής και κολεκτομής. Αυτό αποδίδεται στην εξέλιξη της μεταστατικής νόσου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρώτα σε κολεκτομή, πριν την προβλεπόμενη χρονική στιγμή ηπατεκτομής. Αντιθέτως, σύμφωνα με τους Gavriilidis et al <sup>(15)</sup>, η μέθοδος αντιμετώπισης πρώτα των ηπατικών μεταστάσεων αναδεικνύεται ως η καλύτερη προσέγγιση σε σχέση με τη σχετική αποτελεσματικότητά της βάσει των ποσοστών πενταετούς συνολικής επιβίωσης και των μετεγχειρητικών επιπλοκών της.

- Επιβάρυνση του συστήματος υγείας

Σύμφωνα με την έρευνα των Griffiths et al <sup>(14)</sup>, όπου καταγράφηκαν οι απόψεις των χειρουργών για τις πιθανές εκβάσεις μετά από ταυτόχρονη χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου παχέος εντέρου και ηπατικών μεταστάσεων, η πλειοψηφία αυτών θεωρεί ότι η προσέγγιση αυτή έχει ως αποτέλεσμα μικρότερο κόστος για τους παρόχους υγείας. Επιπλέον, στη μελέτη των Ali et al <sup>(17)</sup>, συνοψίζεται ότι η σύγχρονη εκτομή των εστιών συνεπάγεται μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, γεγονός που συνδυάζεται ισχυρά με χαμηλότερο κόστος ανά ασθενή για το νοσηλευτικό ίδρυμα.

### ***Προβληματισμοί ως προς την αξιολόγηση των ερευνών***

Είναι απαραίτητο κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μελετών να ληφθεί υπόψη το σφάλμα που πιθανώς προκύπτει από τα κριτήρια επιλογής των συμμετεχόντων στις διάφορες έρευνες, καθώς τα κριτήρια αυτά που έχουν τεθεί είναι δυνατό να καθορίσουν τα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, σημειώνεται ότι στις περισσότερες έρευνες δεν περιλαμβάνονται στο δείγμα συμμετεχόντων ασθενείς οι οποίοι, ενώ προορίζονταν για αντιμετώπιση των εστιών σε δύο στάδια, κατά την πορεία της εξέλιξης της νόσου τους δεν κατέστη δυνατή η υποβολή τους στη δεύτερη επέμβαση. Είναι πράγματι αρκετές οι μελέτες που αναφέρουν ότι έως και 35% των ασθενών που υποβάλλονται σε μια επέμβαση αρχικά, είτε αυτή είναι η κολεκτομή είτε η ηπατεκτομή, δε φτάνουν ποτέ στη δεύτερη επέμβαση λόγω της δυσμενούς εξέλιξης της νόσου ή των επιπλοκών που προκύπτουν από την πρώτη επέμβαση. Ως εκ τούτου, στις παραπάνω αναφερόμενες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, κατά βάση επιλέγονται προς εξέταση ασθενείς που πράγματι ολοκληρώνουν μια σταδιακή προσέγγιση. Τίθεται έτσι το ζήτημα ότι οι συμμετέχοντες διαθέτουν πιθανώς ευνοϊκή βιολογία του όγκου, η οποία τους έχει επιτρέψει την ολοκλήρωση της διαδικασίας. Επίσης, ως προς τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη εκτομή, συνηθίζεται να παρατηρείται μεροληψία επιλογής υπέρ αυτών που η έκταση της ηπατικής νόσου είναι πιο περιορισμένη.

Σύμφωνα με άλλες έρευνες, η επιλογή της προσέγγισης παρατηρείται ότι επηρεάστηκε και από το νοσοκομείο όπου τέθηκε η διάγνωση της κακοήθειας ή από την εμπειρία του χειρουργού που ανέλαβε το περιστατικό, καθώς δε διαθέτουν όλα τα κέντρα αντιμετώπισης παθήσεων παχέος εντέρου εξειδικευμένο προσωπικό με γνώσεις στη χειρουργική ήπατος. Η επιρροή που αναφέρεται ενισχύεται από το γεγονός ότι παρατηρείται η τάση σύγχρονης χειρουργικής εκτομής ή liver first προσέγγισης σε ασθενείς που παρακολουθούνται σε μείζον νοσηλευτικό ίδρυμα ή με εξειδικευμένη στη χειρουργική ήπατος χειρουργική ομάδα.

### ***Βασικές αρχές καθορισμού των κριτηρίων επιλογής ασθενών για σύγχρονη εκτομή***

Σύμφωνα με το Εθνικό Γενικό Αντικαρκινικό Δίκτυο των ΗΠΑ (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) περιγράφεται ότι ο πρωτοπαθής όγκος και οι μεταστατικές εστίες, εφόσον είναι τεχνικά εξαιρέσιμα, είναι δυνατό να εξαιρεθούν κατά τη διάρκεια της ίδιας χειρουργικής επέμβασης είτε σε δύο στάδια, ανάλογα την πολυπλοκότητα της ηπατεκτομής και της κολεκτομής ως επεμβάσεις, καθώς και ανάλογα την ύπαρξη συννοσηροτήτων στο ιστορικό του ασθενούς και την εμπειρία και εξειδίκευση του χειρουργικού τμήματος<sup>(39)</sup>. Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 4) συνοψίζονται οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον καθορισμό του χρονικού πλαισίου της χειρουργικής αντιμετώπισης του πρωτοπαθούς κολοορθικού καρκίνου και της ηπατικής μεταστατικής νόσου.

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 4

*Παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της χειρουργικής θεραπείας*

<p>Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ηλικία</li> <li>▪ Performance status</li> <li>▪ Συνοδά προβλήματα υγείας</li> </ul>
<p>Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη νόσο</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Τοπική επέκταση όγκου παχέος εντέρου</li> <li>▪ Αριθμός μεταστατικών βλαβών</li> <li>▪ Μέγεθος μεταστατικών βλαβών</li> <li>▪ Εξωηπατικές μεταστατικές εντοπίσεις</li> </ul>
<p>Παράγοντες σχετιζόμενοι με την επέμβαση</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Έκταση κολεκτομής</li> <li>▪ Έκταση ηπατεκτομής</li> </ul>

Το εύρος της ηπατεκτομής είναι ένας βασικός παράγοντας που πρέπει να αξιολογηθεί για την ορθή λήψη απόφασης αντιμετώπισης, καθώς είναι σαφές ότι οι μετεγχειρητικές επιπλοκές επέμβασης εκτομής τμημάτων ήπατος μπορούν να επιδράσουν αρνητικά στη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών. Για τη μέγιστη επιτυχία της προσέγγισης που περιλαμβάνει εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και των ηπατικών μεταστάσεων στην ίδια χειρουργική επέμβαση, η διαδικασία αυτή είναι απαραίτητο να εκτελείται από έμπειρο χειρουργικό προσωπικό και σε ειδικά επιλεγμένους ασθενείς. Σύμφωνα με τη δημοσίευση των Adam et al<sup>(23)</sup> το 2015, δε συστήνεται η ταυτόχρονη εκτομή πρωτοπαθούς όγκου και μεταστάσεων σε περιπτώσεις όπου αναμένεται μείζουσα ηπατεκτομή, όπως όταν εντοπίζεται συμμετοχή τριών ή περισσότερων ηπατικών τμημάτων, ή σε περιπτώσεις με όγκο ορθού όπου πρόκειται να διενεργηθεί περίπλοκη επέμβαση, καθώς αυτές συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας και συνεπάγονται καθυστέρηση στη μετέπειτα λήψη επικουρικής χημειοθεραπείας, ευρήματα που υποστηρίζονται και από άλλες πιο πρόσφατες μελέτες<sup>(14)</sup>.

Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες για την αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου με ηπατικές μεταστάσεις είναι τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου, το φορτίο της μεταστατικής νόσου (που σχετίζεται με τον αριθμό και το μέγεθος των αλλοιώσεων) και η γενική σταδιοποίηση που περιλαμβάνει βασικά τη λεμφαδενική διασπορά. Παρόλα αυτά διαπιστώνεται ελλιπής πληροφόρηση και έρευνα ως προς

το βαθμό που οι παραπάνω παράγοντες συμβάλλουν στην έκβαση άρα και στην επιλογή της χειρουργικής προσέγγισης. Είναι απαραίτητο επίσης να λαμβάνεται υπόψη η γενική κατάσταση υγείας του υποψηφίου ασθενούς προς χειρουργική αντιμετώπιση κατά τη χρονική στιγμή της υποβολής του στη χειρουργική επέμβαση. Αναφέρεται ότι για να επιτευχθεί καλύτερη έκβαση, η χειρουργική εκτομή σε ένα χρονικό στάδιο οφείλει να περιορίζεται σε ασθενείς με ικανοποιητικό κλινικό υπόβαθρο και να αποφεύγεται στα πλαίσια οξείας συμπτωματολογίας από την κακοήθη νόσο, όπως για παράδειγμα σε περίπτωση εντερικής απόφραξης ή ρήξης του πρωτοπαθούς όγκου. Σύμφωνα με τη μελέτη των Kleive et al <sup>(3)</sup>, υποστηρίζεται ότι η ταυτόχρονη χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς με ικανοποιητική κλινική κατάσταση (performance status 0-2), με τοπικά εντοπισμένο κολοορθικό καρκίνο (έως T3 στάδιο κατά TNM) και με περιορισμένο φορτίο μεταστατικής ηπατικής νόσου, συστήνεται ωστόσο η αποφυγή της ηπατεκτομής άνω των δύο τμημάτων ήπατος για ανατομικές ηπατεκτομές και των μεταστασεκτομών άνω των τεσσάρων εστιών για μη ανατομικές εκτομές.

### ***Τεχνικοί προβληματισμοί ως προς την εφαρμογή της ταυτόχρονης κολεκτομής και ηπατεκτομής***

Έχουν περιγραφεί ορισμένα πρακτικά ζητήματα που χρήζουν διερεύνησης ως προς την προσέγγιση της σύγχρονης εκτομής των ηπατικών μεταστάσεων στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Αρχικά, όπως έχει προαναφερθεί, οι δύο εκτομές οφείλουν να διενεργηθούν από εξειδικευμένους στο κάθε αντικείμενο χειρουργούς, οι οποίοι θα πρέπει να έχουν προκαθορίσει τη χειρουργική προσέγγιση εξατομικευμένα ανά περίπτωση ασθενούς, καθώς και το μετεγχειρητικό πλάνο. Χρειάζεται ακόμη να διατίθεται στο νοσηλευτικό ίδρυμα αναισθησιολογική ομάδα έμπειρη ως προς τις δύο αυτές επεμβάσεις και τις διεγχειρητικές απαιτήσεις που είναι πιθανό να αντιμετωπιστούν.

Επιπλέον, η βέλτιστη ακολουθία της χειρουργικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης εκτομής παραμένει αντικείμενο προς συζήτηση. Δεδομένων των υψηλότερων διεγχειρητικών απαιτήσεων κατά την ηπατεκτομή, η προσέγγιση της αρχικής εκτομής των ηπατικών μεταστάσεων (liver first) θεωρείται πιο λογική ως προς την αποφυγή άμεσων επιπλοκών <sup>(3), (21)</sup>. Για παράδειγμα, εάν έχει προηγηθεί η κολεκτομή και η αντίστοιχη εντερική αναστόμωση, η διενέργεια του χειρισμού Pringle κατά την ηπατεκτομή με τη φλεβική στάση στα αγγεία παροχέτευσης του εντέρου η οποία ακολουθεί, τίθεται σε κίνδυνο η αναστόμωση. Είναι επίσης προτιμότερο να προηγείται η ηπατεκτομή, η οποία συνδέεται με περισσότερες οργανικές επιπλοκές (όπως εκσεσημασμένη αιμορραγία, χολόρροια ή ηπατική ανεπάρκεια), ώστε επί επείγοντος να ολοκληρωθεί η επέμβαση χωρίς τη διενέργεια της κολεκτομής, έχοντας να αντιμετωπιστεί μετεγχειρητικά η τυχόν επιπλοκή σε υπόβαθρο επέμβασης μικρότερης διάρκειας και βαρύτητας.

### ***Δεδομένα προς μελλοντική διερεύνηση και μελέτη***

Είναι απαραίτητο να επισημανθεί ότι παραμένουν αδιευκρίνιστα ορισμένα ζητήματα, λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs) με επίκεντρο τη σύγχρονη εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου του παχέος εντέρου και των ηπατικών μεταστάσεων, ένα πρόβλημα το οποίο έχει σχολιαστεί από τους Serrano et al <sup>(2)</sup>. Τα ερωτήματα τα οποία πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω αφορούν τον αριθμό των ηπατικών μεταστάσεων αλλά και των τμημάτων ήπατος που δύνανται να εξαιρεθούν, το μέγεθος του υγιούς ηπατικού παρεγχύματος που θεωρείται ασφαλές να παραμείνει μετά τη μεταστασεκτομή, εάν θα συστήνεται νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία σε περιπτώσεις σύγχρονης εκτομής, η ποιότητα ζωής και υγείας μακροπρόθεσμα, καθώς και οι οικονομικές επιπτώσεις στο άτομο και στο σύστημα υγείας γενικότερα <sup>(7)</sup>.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Ο βέλτιστος χρόνος διενέργειας της χειρουργικής εκτομής των σύγχρονων ηπατικών μεταστάσεων από κολορθικό καρκίνο δεν έχει καθοριστεί με επαρκή ερευνητικά δεδομένα. Παραδοσιακά, η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου του παχέος εντέρου και των μεταστατικών εστιών του ήπατος λάμβανε χώρα σε δύο χωριστές νοσηλείες, με τη μεσολάβηση πλήρους διαστήματος ανάρρωσης μεταξύ των δύο επεμβάσεων και ανά περίπτωση συμπληρωματικών θεραπευτικών μεθόδων. Αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να χαρακτηρίζεται είτε από την εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων πριν από την κολορθική επέμβαση (liver first approach) είτε με την αντίστροφη σειρά. Τα τελευταία χρόνια ωστόσο, έχει παρατηρηθεί αύξηση της δημοτικότητας της ταυτόχρονης εκτομής τόσο του πρωτοπαθούς καρκίνου του παχέος εντέρου όσο και των ηπατικών μεταστάσεων, γεγονός που οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες.

Η ταυτόχρονη εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση, προσφέροντας αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με την παραδοσιακή κατά στάδια προσέγγιση. Με βάση τα αποτελέσματα πολυάριθμων μελετών, είναι προφανές ότι η ταυτόχρονη προσέγγιση σχετίζεται με παρόμοια ή χαμηλότερα ποσοστά νοσηρότητας, συγκρίσιμα ποσοστά θνησιμότητας, συντομότερη παραμονή στο νοσοκομείο και παρόμοια ή βελτιωμένα ποσοστά συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με την προσέγγιση όπου αντιμετωπίζεται πρώτα η νόσος του ήπατος και τη μετάχρονη ηπατική εκτομή.

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της σύγχρονης εκτομής είναι η ικανότητά της να αντιμετωπίζει τόσο τον πρωτοπαθή όγκο του παχέος εντέρου όσο και τις ηπατικές μεταστάσεις σε μία μόνο χειρουργική επέμβαση. Η προσέγγιση αυτή εξαλείφει τις πιθανές καθυστερήσεις στη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων και επιτρέπει την αποτελεσματικότερη διαχείριση της νόσου. Η συντομότερη παραμονή στο νοσοκομείο που σχετίζεται με την ταυτόχρονη εκτομή όχι μόνο συμβάλλει στη βελτίωση της άνεσης των ασθενών αλλά και στη μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης. Όσον αφορά τα ογκολογικά αποτελέσματα, τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η ταυτόχρονη εκτομή προσφέρει συγκρίσιμα ή ακόμα και βελτιωμένα ποσοστά συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Αποδεικνύεται ότι η ταυτόχρονη εκτομή αποτελεί ασφαλή και εφικτή θεραπευτική επιλογή για επιλεγμένους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις καρκίνου του παχέος εντέρου.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα διαθέσιμα στοιχεία επικεντρώνονται κυρίως σε ασθενείς που δεν απαιτούν μείζονα ηπατεκτομή ή κολεκτομή. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τα αποτελέσματα της ταυτόχρονης εκτομής σε ασθενείς που απαιτούν εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η σταδιακή προσέγγιση παραμένει η προτιμώμενη στρατηγική έως ότου αποκτηθούν περαιτέρω στοιχεία.

Πολλές από τις διαθέσιμες μελέτες είναι αναδρομικής φύσης και οι πληθυσμοί ασθενών διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά της νόσου, τους παράγοντες των ασθενών και τα πρωτόκολλα θεραπείας. Αυτή η ετερογένεια καθιστά δύσκολη την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων και υπογραμμίζει την ανάγκη για προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT) για την παροχή πιο ισχυρών στοιχείων, ανάγκη που επαναλαμβάνεται σε πολυάριθμες εργασίες που διερευνούν την ταυτόχρονη εκτομή. Απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της ταυτόχρονης εκτομής σε ασθενείς που απαιτούν μείζονα ηπατεκτομή ή κολεκτομή. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και τυποποιημένα πρωτόκολλα θα παρείχαν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της ταυτόχρονης εκτομής σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές στρατηγικές.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Wang, S. H., Song, L., Tang, J. Y., Sun, W. P., & Li, Z. (2022). Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*, 27(1), 297.
2. Serrano, P. E., Parpia, S., Karanicolas, P., Gallinger, S., Wei, A. C., Simunovic, M., ... & Levine, M. (2022). Simultaneous resection for synchronous colorectal cancer liver metastases: A feasibility clinical trial. *Journal of Surgical Oncology*, 125(4), 671-677.
3. Kleive, D., Aas, E., Angelsen, J. H., Bringeland, E. A., Nesbakken, A., Nymo, L. S., ... & Yaqub, S. (2021). Simultaneous Resection of Primary Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: Contemporary Practice, Evidence and Knowledge Gaps. *Oncology and Therapy*, 9, 111-120.
4. Tsilimigras, D. I., Sahara, K., Hyer, J. M., Diaz, A., Moris, D., Bagante, F., ... & Pawlik, T. M. (2021). Trends and outcomes of simultaneous versus staged resection of synchronous colorectal cancer and colorectal liver metastases. *Surgery*, 170(1), 160-166.
5. Machairas, N., de Santibañes, M., Dorovinis, P., & Frampton, A. E. (2021). Simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastases: a promising alternative to staged resections. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 10(5), 720.
6. Giuliante, F., Viganò, L., De Rose, A. M., Mirza, D. F., Lapointe, R., Kaiser, G., ... & Adam, R. (2021). Liver-first approach for synchronous colorectal metastases: analysis of 7360 patients from the livermetsurvey registry. *Annals of surgical oncology*, 28, 8198-8208.
7. Larsson, A. L., Björnsson, B., Jung, B., Hallböök, O., Vernmark, K., Berg, K., & Sandström, P. (2022). Simultaneous or staged resection of synchronous colorectal cancer liver metastases: a 13-year institutional follow-up. *HPB*, 24(7), 1091-1099.
8. Boudjema, K., Locher, C., Sabbagh, C., Ortega-Deballon, P., Heyd, B., Bachellier, P., ... & METASYNC Study group. (2021). Simultaneous versus delayed resection for initially resectable synchronous colorectal cancer liver metastases: a prospective, open-label, randomized, controlled trial.
9. Simion, L., Rotaru, V., Cirimbei, S., Chitoran, E., Gales, L., Luca, D. C., ... & Cirimbei, C. (2022). Simultaneous approach of colo-rectal and hepatic lesions in colo-rectal cancers with liver metastasis— a single oncological center overview.
10. Snyder, R. A., Hao, S., Irish, W., Zervos, E. E., Tuttle-Newhall, J. E., & Parikh, A. A. (2020). Thirty-day morbidity after simultaneous resection of colorectal cancer and colorectal liver metastasis: American College of Surgeons NSQIP analysis. *Journal of the American College of Surgeons*, 230(4), 617-627.
11. Conci, S., Ruzzenente, A., Pedrazzani, C., Isa, G., Turri, G., Campagnaro, T., ... & Guglielmi, A. (2021). Simultaneous approach for patients with synchronous colon and rectal liver metastases: Impact of site of primary on postoperative and oncological outcomes. *European Journal of Surgical Oncology*, 47(4), 842-849.
12. Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Sultana, A., Ferris, G., Mwendwa, J., Mohamedahmed, A. Y. Y., ... & Peravali, R. (2020). Simultaneous versus staged colorectal and hepatic resections for colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a meta-analysis of outcomes and clinical characteristics. *International journal of colorectal disease*, 35, 1629-1650.
13. Fukami, Y., Kaneoka, Y., Maeda, A., Takayama, Y., Onoe, S., & Isogai, M. (2016). Simultaneous resection for colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Surgery today*, 46, 176-182.
14. Griffiths, C., Bogach, J., Simunovic, M., Parpia, S., Ruo, L., Hallet, J., & Serrano, P. E. (2020). Simultaneous resection of colorectal cancer with synchronous liver metastases; a practice survey. *HPB*, 22(5), 728-734.

15. Gavriilidis, P., Katsanos, K., Sutcliffe, R. P., Simopoulos, C., Azoulay, D., & Roberts, K. J. (2019). Simultaneous, delayed and liver-first hepatic resections for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of clinical medicine research*, 11(8), 572.
16. Bogach, J., Wang, J., Griffiths, C., Parpia, S., Saskin, R., Hallet, J., ... & Serrano, P. E. (2020). Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a population-based cohort study. *International Journal of Surgery*, 74, 68-75.
17. Ali, S. M., Pawlik, T. M., Rodriguez-Bigas, M. A., Monson, J. R., Chang, G. J., & Larson, D. W. (2018). Timing of surgical resection for curative colorectal cancer with liver metastasis. *Annals of surgical oncology*, 25, 32-37.
18. Gavriilidis, P., Sutcliffe, R. P., Hodson, J., Marudanayagam, R., Isaac, J., Azoulay, D., & Roberts, K. J. (2018). Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *HPB*, 20(1), 11-19.
19. Ono, Y., Saiura, A., Arita, J., Takahashi, Y., Takahashi, M., & Inoue, Y. (2017). Short-term outcomes after simultaneous colorectal and major hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *Digestive Surgery*, 34(6), 447-454.
20. Nanji, S., Mackillop, W. J., Wei, X., & Booth, C. M. (2017). Simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous liver metastases: a population-based study. *Canadian Journal of Surgery*, 60(2), 122.
21. Donati, M., Stavrou, G. A., Stang, A., Basile, F., & Oldhafer, K. J. (2015). 'Liver-first' approach for metastatic colorectal cancer. *Future oncology*, 11(8), 1233-1243.
22. Hamed, O. H., Bhayani, N. H., Ortenzi, G., Kaifi, J. T., Kimchi, E. T., Staveley-O'Carroll, K. F., & Gusani, N. J. (2013). Simultaneous colorectal and hepatic procedures for colorectal cancer result in increased morbidity but equivalent mortality compared with colorectal or hepatic procedures alone: outcomes from the National Surgical Quality Improvement Program. *HPB*, 15(9), 695-702.
23. Adam, R., de Gramont, A., Figueras, J., Kokudo, N., Kunstlinger, F., Loyer, E., ... & EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group. (2015). Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer treatment reviews*, 41(9), 729-741.
24. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group\*, T. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*, 151(4), 264-269.
25. Downs-Canner, S., Shuai, Y., Ramalingam, L., Pingpank, J. F., Holtzman, M. P., Zeh, H. J., ... & Choudry, H. A. (2017). Safety and efficacy of combined resection of colorectal peritoneal and liver metastases. *Journal of Surgical Research*, 219, 194-201.
26. Avital, I., & DeMatteo, R. (2006). Combined resection of liver and lung metastases for colorectal cancer. *Thoracic Surgery Clinics*, 16(2), 145-155.
27. Folprecht, G. (2016). Liver metastases in colorectal cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 36, e186-e192.
28. Cervantes, A., Adam, R., Roselló, S., Arnold, D., Normanno, N., Taïeb, J., ... & Martinelli, E. (2023). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 34(1), 10-32.
29. Vogel, J. D., Felder, S. I., Bhamra, A. R., Hawkins, A. T., Langenfeld, S. J., Shaffer, V. O., ... & Paquette, I. M. (2022). The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of colon cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 65(2), 148-177.
30. You, Y. N., Hardiman, K. M., Bafford, A., Poylin, V., Francone, T. D., Davis, K., ... & Feingold, D. L. (2020). The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of rectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 63(9), 1191-1222.

31. Morris, V. K., Kennedy, E. B., Baxter, N. N., Benson, A. B., Cercek, A., Cho, M., ... & Eng, C. (2023). Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 41(3), 678-700.
32. Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., Gershenswald, J. E., Compton, C. C., Hess, K. R., ... & Meyer, L. R. (2017). *AJCC cancer staging manual (Vol. 1024)*. M. B. Amin, S. B. Edge, & F. L. Greene (Eds.). New York: Springer.
33. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(1), 7-33.
34. Tomlinson, J. S., Jarnagin, W. R., DeMatteo, R. P., Fong, Y., Kornprat, P., Gonen, M., ... & D'Angelica, M. (2007). Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *Journal of Clinical Oncology*, 25(29), 4575-4580.
35. Adam, R., Wicherts, D. A., de Haas, R. J., Ciacio, O., Lévi, F., Paule, B., ... & Castaing, D. (2009). Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure. *J Clin Oncol*, 27(11), 1829-1835.
36. Cronin, K. A., Scott, S., Firth, A. U., Sung, H., Henley, S. J., Sherman, R. L., ... & Jemal, A. (2022). Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*, 128(24), 4251-4284.
37. Siegel, R. L., Wagle, N. S., Cercek, A., Smith, R. A., & Jemal, A. (2023). Colorectal cancer statistics, 2023. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(3), 233-254.
38. O'Sullivan, D. E., Sutherland, R. L., Town, S., Chow, K., Fan, J., Forbes, N., ... & Brenner, D. R. (2022). Risk factors for early-onset colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(6), 1229-1240.
39. Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Arain, M. A., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., ... & Gurski, L. A. (2021). Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(3), 329-359.
40. World Health Organization. (2020). *Global cancer observatory*. International agency for research on cancer. World Health Organization.