

Καρκίνος της χοληδόχου κύστεως

Ο καρκίνος της χοληδόχου κύστης είναι μία επιθετική κακοήθεια με εξαιρετικά κακή πρόγνωση, εκτός από τις περιπτώσεις του πρώιμου καρκίνου, που ανευρίσκεται ως τυχαίο εύρημα στο παρασκεύασμα της χοληδόχου κύστης μετά από χολοκυστεκτομή που εκτελέστηκε για άλλο λόγο. Τις περισσότερες φορές οι όγκοι αυτοί είναι μη εξαιρεσιμοί κατά τη διάγνωσή τους και η αντιμετώπισή τους είναι παρηγορική με συντηρητικές ή επεμβατικές μεθόδους. Η χρήση όμως επιθετικών τεχνικών για τη χειρουργική εξαίρεση σε περιπτώσεις τοπικά διηθητικού καρκίνου, βελτιώνει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα με αποδεκτή περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα.

Ο καρκίνος της χοληδόχου κύστης είναι η 6η συχνότερη κακοήθεια του γαστρεντερικού συστήματος και αντιστοιχεί στο 3-4% των όγκων του. Είναι δύο με τρεις φορές συχνότερος στις γυναίκες, ενδεχομένως λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας της χολολιθίασης σε αυτές. Πάνω από τα τρία τέταρτα των ασθενών είναι μεγαλύτεροι από 65 χρονών κατά τη διάγνωση. Η επίπτωση του καρκίνου της χοληδόχου κύστης στις ΗΠΑ είναι 2.5 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού και αντιστοιχεί σε 7000 περίπου νέες περιπτώσεις κατ' έτος, ενώ είναι η πιο συχνή κακοήθεια των εξωηπατικών χοληφόρων.

Αιτιολογία

Διάφοροι παράγοντες έχουν συσχετισθεί με την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου στη χοληδόχο κύστη. Ο συχνότερα ενοχοποιούμενος παράγων είναι η χολολιθίαση σε συνδυασμό με την προχωρημένη ηλικία. Χολολιθίαση συνυπάρχει στο 75 με 90% των περιπτώσεων καρκίνου της χοληδόχου κύστης. Άλλοι πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες πλην της χολολιθίασης, είναι ενδεχομένως η ανώμαλη συμβολή του παγκρεατικού με το χοληδόχο πόρο, η πορσελανοειδής χοληδόχος κύστη, η κύστη του χοληδόχου πόρου και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Περίπου στο 1% των παρασκευασμάτων μετά από εκλεκτικές χολοκυστεκτομές, ανευρίσκεται τυχαία καρκίνος της χοληδόχου κύστης.

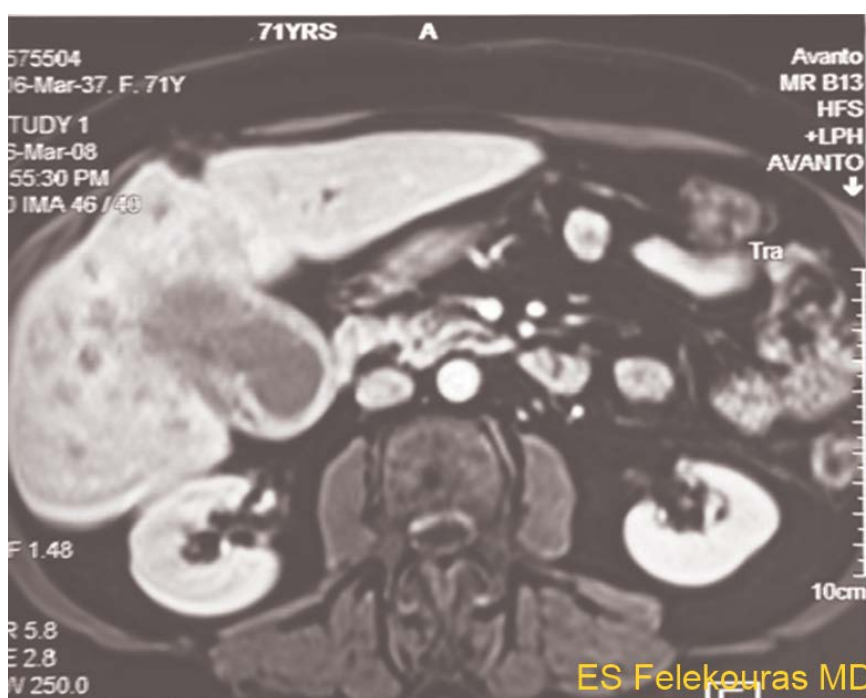
Συμπτώματα

Ο καρκίνος της χοληδόχου κύστης παρουσιάζεται συνήθως με άλγος του δεξιού υποχονδρίου, όπως και άλλες συχνότερες παθήσεις από τα χοληφόρα ή από άλλα γειτονικά όργανα που προκαλούν αυτή τη συμπτωματολογία. Ενίοτε συνυπάρχουν σημεία, όπως η απώλεια βάρους, ο ίκτερος και η ψηλαφητή μάζα. Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 5 διαφορετικοί συνδυασμοί συμπτωμάτων, που πιθανόν να εγείρουν την υποψία του καρκίνου της χοληδόχου κύστης. Ο συχνότερος συνδυασμός συμπτωμάτων περιλαμβάνει τα συμπτώματα της χρόνιας χολοκυστίτιδας (υποτροπιάζοντα επεισόδια κολικού των χοληφόρων), με πρόσφατη επίταση της συχνότητας και της έντασής τους (σχεδόν στις μισές περιπτώσεις). Στο ένα τρίτο των περιπτώσεων υπάρχει συμπτωματολογία που θέτει την υποψία κακοήθειας από τα χοληφόρα (ίκτερος, απώλεια βάρους, αδυναμία, ανορεξία, πόνος). Στο ένα τέταρτο περίπου των περιπτώσεων η προεξάρχουσα συμπτωματολογία εγείρει την υποψία κακοήθειας του πεπτικού, εκτός των χοληφόρων (ανορεξία, αδυναμία, απώλεια βάρους). Σε λιγότερο από το ένα πέμπτο των περιπτώσεων η συμπτωματολογία προσομοιάζει αυτής της οξείας χολοκυστίτιδας (άλγος δεξιού υποχονδρίου, ναυτία, έμετος, πυρετός, ευαισθησία κοιλιακών τοιχωμάτων). Τέλος, σπάνια μπορεί το πρώτο σύμπτωμα να είναι αιμορραγία πεπτικού, εντερική απόφραξη ή κάτι άλλο. Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι, σε αρκετές περιπτώσεις η έγκαιρη διάγνωση της νόσου διαφεύγει, με

αποτέλεσμα συχνά να γίνεται κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης που εκτελείται για τη θεραπεία άλλων νοσημάτων, όπως της οξείας ή χρόνιας χολοκυστίτιδας, του ύδρωπα της χοληδόχου κύστης, της χοληδοχολιθίασης ή του καρκίνου του παγκρέατος.

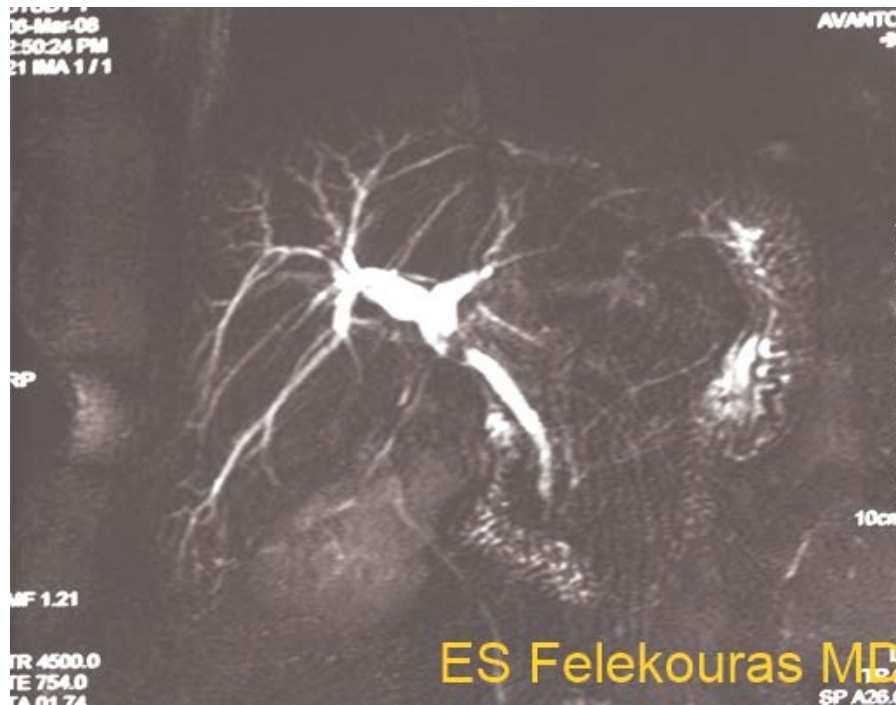
Διάγνωση

Το υπερηχογράφημα είναι συνήθως η πρώτη διαγνωστική δοκιμασία στην οποία υποβάλλονται οι ασθενείς με άλγος ή ενοχλήματα από το δεξιό υποχόνδριο. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα που θέτουν την υποψία καρκίνου της χοληδόχου κύστης είναι η ανεύρεση στη θέση της χοληδόχου κύστης μιας μάζας με ανομοιογενή κοιλότητα και ανώμαλα τοιχώματα. Η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος στην ανάδειξη του καρκίνου της χοληδόχου κύστης φθάνει στο 70-100%. Η αξονική τομογραφία συνήθως αναδεικνύει στη θέση της χοληδόχου κύστης μία μάζα που πιθανόν και να διηθεί τα γειτονικά όργανα. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία ενδεχομένως να αναδείξει σημεία ενδεικτικά τοπικής επέκτασης και διήθησης των αγγείων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Μαγνητική τομογραφία σε ασθενή με καρκίνο της χοληδόχου κύστης. Φαίνεται η επέκταση της νόσου στο ηπατικό παρέγχυμα γύρω από τη χοληδόχο κύστη.

Η χολαγγειογραφία μπορεί να είναι υποβοηθητική στον ασθενή με αποφρακτικό ίκτερο. Το τυπικό χολαγγειογραφικό εύρημα που είναι συμβατό με καρκίνο χοληδόχου κύστης είναι συνήθως μία επιμήκης στένωση στον κοινό ηπατικό πόρο (Εικόνα 2).



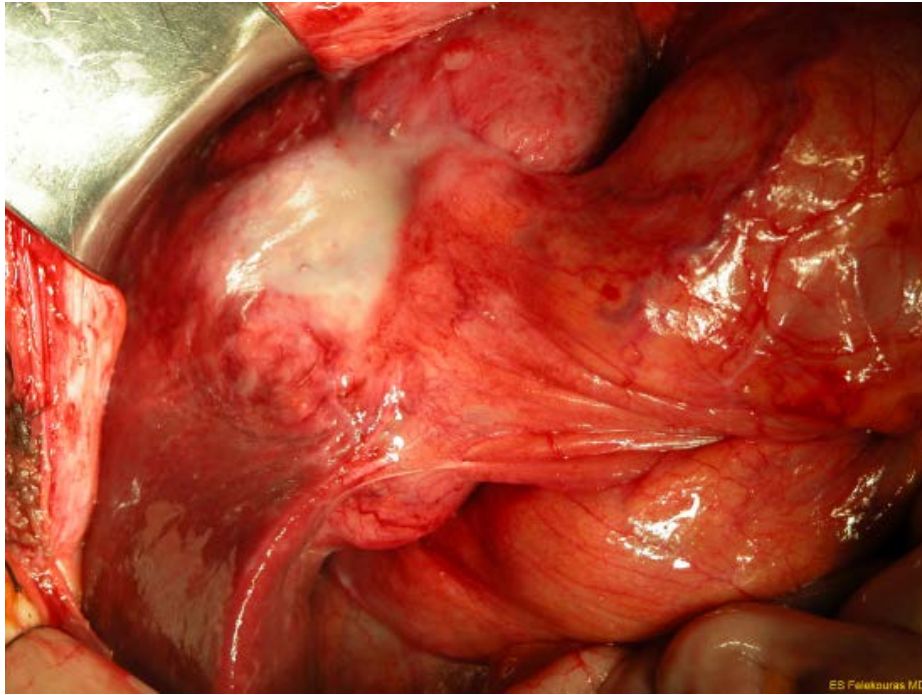
Εικόνα 2: MRCP σε ασθενή με καρκίνο της χοληδόχου κύστης. Διακρίνεται η διάταση της χοληδόχου κύστης, η απόφραξη του κυστικού καθώς και το έλλειμμα σκιαγράφησης στον κοινό ηπατικό πόρο στο επίπεδο της χοληδόχου κύστης.

Σε περιπτώσεις που από τον απεικονιστικό έλεγχο ο όγκος αποδεικνύεται ανεγχείρητος μπορεί να ληφθούν διαδερμικές βιοψίες υπό υπερηχογραφική ή αξονική καθοδήγηση και να τοποθετηθούν ενδοπροθέσεις για την ανακούφιση του ικτέρου.

Σταδιοποίηση

Ο καρκίνος της χοληδόχου κύστης είναι συνήθως αδenoκαρκίνωμα (>90%). Στο 6% των περιπτώσεων υπάρχουν ιστολογικά στοιχεία θηλωματώδους καρκίνου και οι όγκοι αυτοί συνοδεύονται από καλύτερη επιβίωση, αφού διαγιγνώσκονται όταν ακόμα είναι περιορισμένοι εντός της χοληδόχου κύστης.

Κατά την αρχική διάγνωση, μόνο το 25% των ασθενών έχουν νόσο περιορισμένη εντός της χοληδόχου κύστης. Στο 35% υπάρχει ήδη τοπική επέκταση στο ήπαρ και στους πυλαίους λεμφαδένες, ενώ το υπόλοιπο 40% έχει απομακρυσμένες μεταστάσεις.



Εικόνα 3: Ασθενής με καρκίνο της χοληδόχου κύστεως διεγχειρητικά

Θεραπεία

Η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση για τους ασθενείς με καρκίνο χοληδόχου κύστης εξαρτάται από το παθολογικό στάδιο της νόσου. Σε ασθενείς με κακοήθεια που περιορίζεται στο βλεννογόνο ή και το μυϊκό χιτώνα του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης (T1α, T1β, νόσος σταδίου I), η διάγνωση συνήθως γίνεται τυχαία στο εγχειρητικό παρασκεύασμα της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής, που εκτελέσθηκε λόγω της χολολιθίασης. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ποσοστά πενταετούς επιβίωσης 100 και 85% αντιστοίχως και ως εκ τούτου η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή στην οποία έχουν ήδη υποβληθεί θεωρείται από σχεδόν όλους επαρκής θεραπεία. Διασπορά της νόσου στο τοιχωματικό περιτόναιο ή στα σημεία εισόδου των trocars έχουν αναφερθεί ακόμα και για όγκους χωρίς διήθηση της βασικής μεμβράνης. Σημαντικό ρόλο στη διασπορά της νόσου παίζει η διάνοιξη της χοληδόχου κύστης με τοπική διάχυση της χολής κατά τη διάρκεια της εγχείρησης, που συνοδεύεται από σημαντική μείωση των ποσοστών πενταετούς επιβίωσης ακόμα και για ασθενείς πρώιμου παθολογικού σταδίου. Η συχνότητα αυτού του συμβάντος ανέρχεται περίπου στο ένα τέταρτο με ένα τρίτο των ασθενών που υποβάλλονται σε χολοκυστεκτομή γενικά, ενώ ειδικότερα σε ασθενείς με καρκίνο της χοληδόχου κύστης, ίσως λόγω της εργωδέστερης αποκόλλησης της χοληδόχου κύστης από την κοίτη του ήπατος, επισυμβαίνει συχνότερα (50%). Γι' αυτό το λόγο επί υποψίας καρκίνου της χοληδόχου κύστης συνιστάται η εκτέλεση ανοικτής χολοκυστεκτομής για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας διάνοιξης της χοληδόχου κύστης και διασποράς της νόσου.

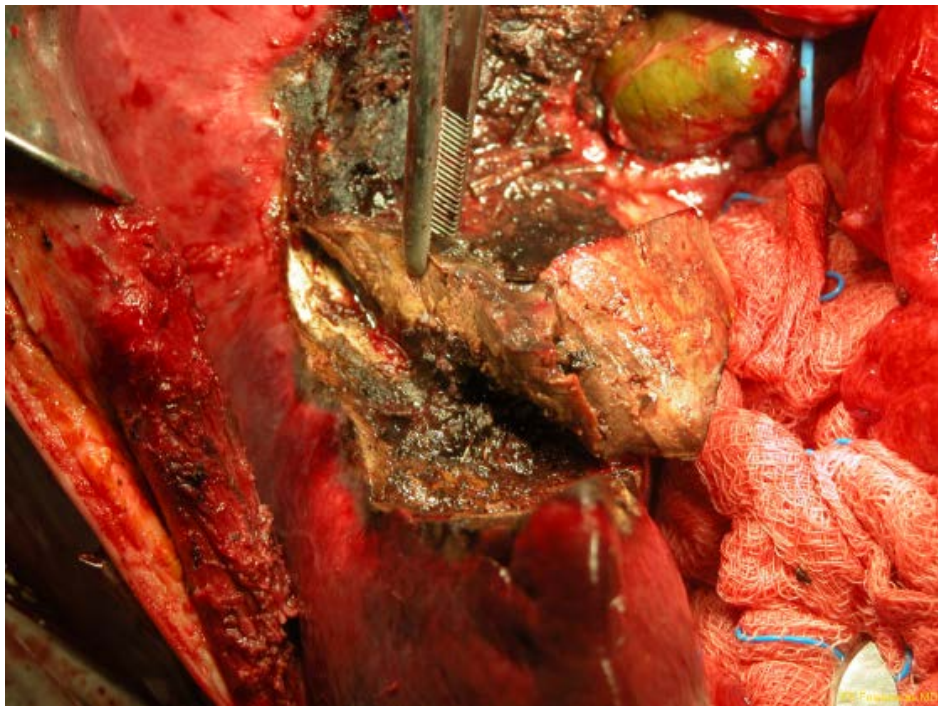
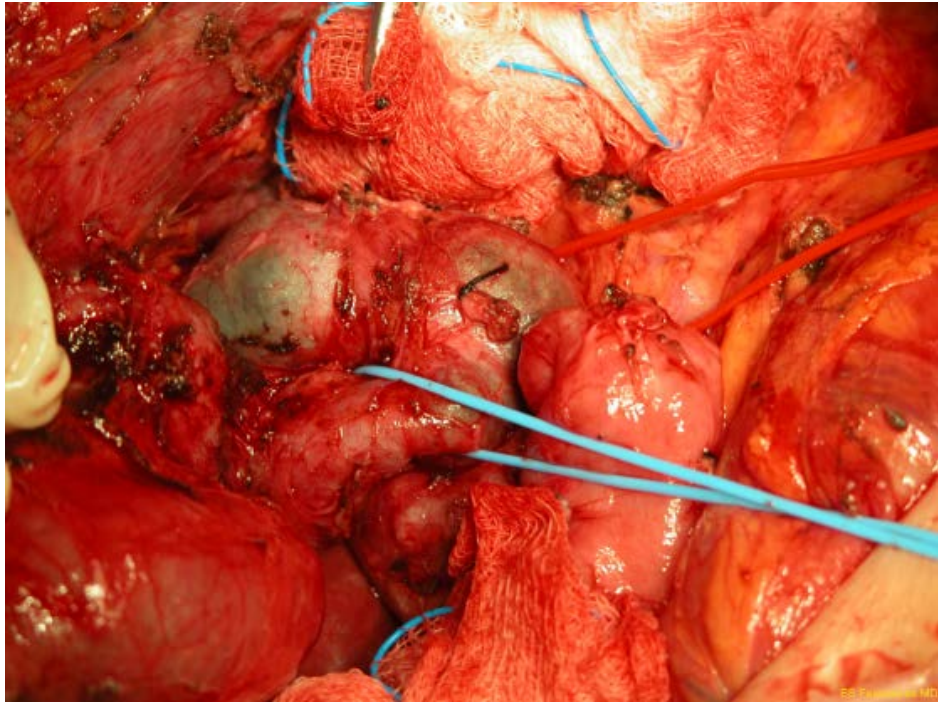
Η διήθηση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης πέραν του μυϊκού χιτώνα (στάδια II, III) συνοδεύεται από αυξημένη πιθανότητα λεμφαγγειακής διασποράς. Όγκοι T2 εμφανίζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις με συχνότητα 33%, όγκοι T3 με συχνότητα 58% και όγκοι T4 έχουν θετικούς λεμφαδένες στο 69% των περιπτώσεων. Στις περιπτώσεις ασθενών

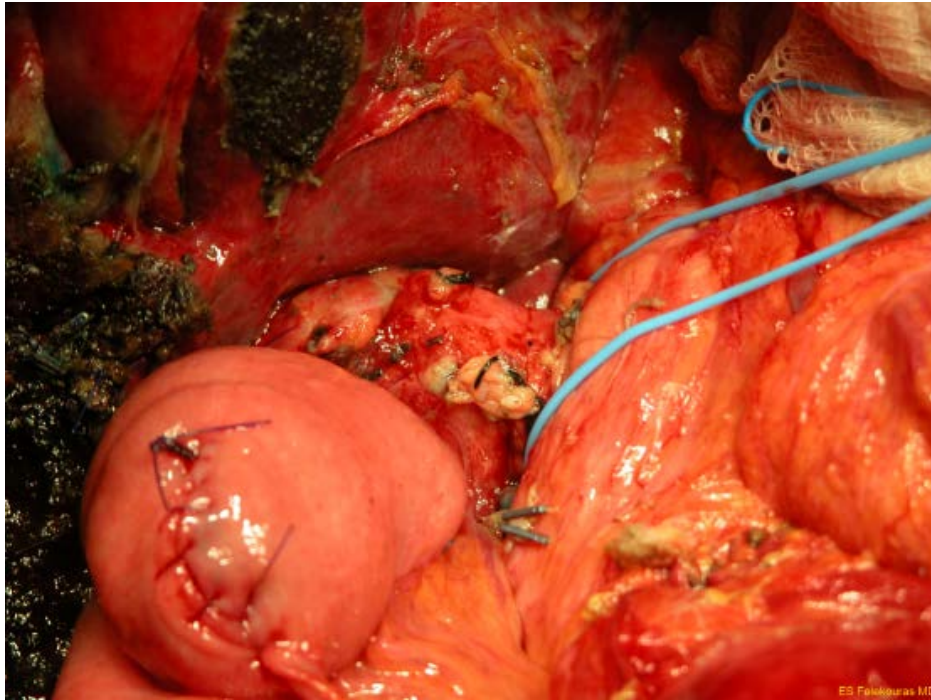
με νόσο σταδίου II και III, η κατάλληλη χειρουργική θεραπεία είναι η εκτεταμένη (ριζική) χολοκυστεκτομή, που περιλαμβάνει και λεμφαδενικό καθαρισμό του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου, με εκτομή του κυστικού και του χοληδόχου πόρου, καθαρισμό των οπισθοπαγκρεατικών λεμφαδένων καθώς και των λεμφαδένων του αλληρείου τρίποδα.

Επειδή τις περισσότερες φορές υπάρχει επέκταση της νόσου στο ηπατικό παρέγχυμα πλησίον της κοίτης της χοληδόχου κύστης, η ριζική χολοκυστεκτομή περιλαμβάνει την εκτομή en bloc με τη χοληδόχο κύστη και υγιούς ηπατικού παρεγχύματος πάχους 3-4 εκατοστών. Η en bloc εκτομή με υγιή όρια, μπορεί να επιτευχθεί είτε με μη ανατομική εκτομή για μικρότερους όγκους είτε με ανατομική κεντρική ηπατεκτομή για μεγαλύτερους όγκους. Η περιεγχειρητική θνητότητα αυτών των επεμβάσεων είναι κάτω του 4%. Επειδή η πιθανότητα ανεύρεσης περιτοναϊκών ή απομακρυσμένων ενδοηπατικών μεταστάσεων, που δεν είχαν αναγνωρισθεί από τον προεγχειρητικό έλεγχο είναι υψηλή (50%), συνιστάται στις περιπτώσεις γνωστών μικρότερων ή και τοπικά εκτεταμένων, αλλά φαινομενικά εξαιρέσιμων όγκων, να εκτελείται στην αρχή της επέμβασης ερευνητική λαπαροσκόπηση για τον αποκλεισμό τυχόν επέκτασης της νόσου πέραν του χειρουργικά θεραπεύσιμου ορίου.

Για μη εξαιρέσιμους όγκους πρέπει να γίνεται κάθε προσπάθεια για μη χειρουργική ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου και παρηγορική θεραπεία με ενδοσκοπική ή διαδερμική τοποθέτηση stents για την ανακούφιση από τον ίκτερο. Η αντιμετώπιση του πόνου μπορεί να είναι σύνθετη και ενίοτε απαιτείται να γίνει διαδερμική διήθηση του κοιλιακού γαγγλίου ώστε να μειωθούν οι ανάγκες για χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών.

Τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας στον καρκίνο της χοληδόχου κύστης ήταν μέχρι πρόσφατα απογοητευτικά. Η χορήγηση γεμισιταμπίνης πρόσφατα έδωσε ελπίδες για βελτίωση της ανταπόκρισης της νόσου στη χημειοθεραπεία. Εξωτερική ακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία έχουν επίσης χορηγηθεί χωρίς όμως να υπάρχει κάποια τεκμηρίωση θετικού αποτελέσματος. Απαιτούνται ερευνητικά πρωτόκολλα θεραπείας του καρκίνου της χοληδόχου κύστης με χορήγηση χημειοακτινοθεραπείας μόνο, σε ασθενείς με νόσο σταδίου II και III, για τον καθορισμό κριτηρίων για την επιλογή των ασθενών με κακή πρόγνωση, ώστε να υποβάλλονται σε συντηρητική θεραπεία μόνο.





Εικόνα 4: Ο ασθενή της προηγούμενης εικόνας υπεβλήθει σε εκτομή τμημάτων 4 και 5 του ήπατος εκτομή του χοληδόχου πόρου λεμφαδενικό καθαρισμό και χολοπεπτική αναστόμωση

Πρόγνωση

Η πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο χοληδόχου κύστης εξαρτάται απόλυτα από το παθολογικό στάδιο της νόσου. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήδη προχωρημένη, μη εξιρεύσιμη νόσο κατά τη διάγνωσή τους, με αποτέλεσμα η συνολική μέση πενταετής επιβίωση για όλους τους ασθενείς με καρκίνο της χοληδόχου κύστης να μην ξεπερνά το 15%.

Οι ασθενείς με καρκίνο της χοληδόχου κύστης που είναι τυχαίο εύρημα στο εγχειρητικό παρασκεύασμα και η νόσος τους περιορίζεται στο βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο (T1a) έχουν καλή πρόγνωση (επιβίωση σχεδόν 100%), αφού η πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς για τους ασθενείς αυτούς είναι μικρότερη από 2%. Η διήθηση του μυϊκού χιτώνα (T1b) αυξάνει την πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς στο 16%, άρα και υποτροπής της νόσου μετά από απλή χολοκυστεκτομή. Η χολοκυστεκτομή πάντως θεωρείται από τους περισσότερους η κατάλληλη θεραπευτική επέμβαση για τους ασθενείς αυτού του σταδίου (επιβίωση 85%).

Η εκτέλεση της πιο εκτεταμένης ριζικής χολοκυστεκτομής για τους ασθενείς αυτούς, δεν φαίνεται να αυξάνει ιδιαίτερα το ποσοστό της δεκαετούς επιβίωσης, παρ' όλα αυτά η σύγχρονη τάση είναι για πιο επιθετική θεραπεία της νόσου. Η διήθηση του υπορογονίου χιτώνα (T2) συνοδεύεται από λεμφαδενικές μεταστάσεις σε ποσοστό 39-54% των ασθενών. Για τους ασθενείς αυτούς τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης μετά από απλή χολοκυστεκτομή είναι 36-40%, αφ' ενός μεν λόγω της πιθανότητας λεμφαδενικών μεταστάσεων, αφ' ετέρου δε λόγω της πιθανότητας θετικών ορίων εκτομής που αγγίζει το 25%. Αντίθετα, το ποσοστό επιβίωσης μετά από ριζική χολοκυστεκτομή με σύγχρονη ηπατεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό ανέρχεται στο 80%-100%. Άρα, για ασθενείς που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπική ή ανοικτή απλή χολοκυστεκτομή και στο παρασκεύασμα

ανευρέθει καρκίνος της χοληδόχου κύστης T2, πρέπει οπωσδήποτε να προταθεί επανεγχείριση για την εκτέλεση συμπληρωματικής ριζικής χολοκυστεκτομής. Όταν η νόσος είναι T1α, η χολοκυστεκτομή θεωρείται επαρκής θεραπεία, ενώ για τη νόσο T1β οι γνώμες δίστανται. Η χειρουργική θεραπεία της νόσου με T4 τοιχωματική διήθηση είναι αμφίβολο αν ενδείκνυται ποτέ. Πάντως και για τους ασθενείς αυτούς έχει αναφερθεί πενταετής επιβίωση, έστω και χαμηλότερη του 28% μετά από ριζική χολοκυστεκτομή. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών με νόσο σταδίου IV πάντως είναι 1-3 μήνες από την πρώτη διάγνωση της νόσου. Γενικά, η διάμεση επιβίωση των ασθενών με καρκίνο της χοληδόχου κύστης που η διάγνωση ήταν τυχαίο εύρημα στο παρασκεύασμα χολοκυστεκτομής που εκτελέστηκε για άλλο λόγο είναι 26,5 μήνες σε αντιδιαστολή με μία διάμεση επιβίωση 9,2 μηνών όταν υπάρχει κλινική υποψία ή διάγνωση της νόσου προεγχειρητικά.

Σήμερα πρακτικά δεν θεωρούμε σχεδόν κανένα ασθενή με καρκίνο της χοληδόχου κύστεως καταδικασμένο (εκτός από αυτούς με διάχυτη διασπορά της νόσου στην κοιλιά και εξωηπατικές μεταστάσεις) και προσπαθούμε να χειρουργούμε τους περισσότερους με μεγάλες εκτομές που φθάνουν τις σύγχρονες ηπατεκτομές και Whipple για τη εξαίρεση της νόσου. Η χημειοθεραπεία βελτιούται και ελπίζουμε στο μέλλον τα αποτελέσματα να είναι ακόμα καλύτερα.

ΕΣ Φελέκουρας

Αν. καθ. Χειρουργικής

Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ

ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

<http://surgery.gr/>