

Καρκίνος του Ήπατος, Ηπάτωμα, Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ, [HCC](#)).

Πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος

Τα πρωτοπαθή νεοπλασμάτα του ήπατος είναι πρώτιστα επιθηλιακά αδενοκαρκινώματα, προερχόμενα από δύο σημαντικούς τύπους κυττάρων: τα ηπατοκύτταρα και τα κύτταρα του επιθηλίου των χοληφόρων αγγείων.

Συνεπώς η ταξινόμησή τους είναι η ακόλουθη:

1. Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ)
2. [Χολαγγειοκαρκίνωμα \(ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα\)](#)
3. Μικτό ηπατικοχολαγγειοκαρκίνωμα (χολαγγειοηπάτωμα)
4. Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα

Οι δύο τελευταίοι τύποι είναι πρακτικά ΗΚΚ και ως εκ τούτου εξετάζονται μαζί με αυτό. Το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα εξετάζεται στα χοληφόρα. Υπάρχουν και άλλοι πρωτοπαθείς όγκοι του ήπατος που όμως η περιγραφή τους ξεφεύγει από τους σκοπούς του παρόντος

Ηπάτωμα, Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Το Ηπάτωμα η Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ο συχνότερος πρωτοπαθής κακοήθης όγκος του οργάνου αυτού (90-95% των πρωτοπαθών κακοήθων όγκων του ήπατος), και η συχνότερη αναλογικά θανατηφόρος κακοήθης νεοπλασία στον άνθρωπο, μιας και οι θάνατοι από τον όγκο αυτόν ανέρχονται σε 1,25 εκατομμύρια/έτος παγκοσμίως.

Συχνότητα

Το ΗΚΚ είναι η 6η πιο συχνή θανατηφόρος κακοήθεια για τους άνδρες και η 10^η για τις γυναίκες στις ΗΠΑ, με περίπου 300.000-1.000.000 καινούργιες περιπτώσεις κατ' έτος, ενώ στη συχνότητα δεν περιλαμβάνεται μεταξύ των 10 πρώτων και στα δύο φύλα. Είναι συχνότερος σε χώρες όπως η Ιαπωνία, η Αφρική, η Νότιο-Ανατολική Ασία, η Ιταλία και η Ελλάδα, συγκριτικά με τη Βόρεια Αμερική, τη Βρετανία και άλλες Ευρωπαϊκές χώρες. Η συχνότητα της νόσου συνεχώς αυξάνει, ενώ στις ΗΠΑ έχει διπλασιαστεί τα τελευταία 30 έτη και ίσως η αύξηση αυτή να σχετίζεται με την ΗCV λοίμωξη και τη μετανάστευση. Η αναλογία αρρένων/θηλέων είναι 3,7:1 εκτός από τις περιπτώσεις που δεν προϋπάρχει ηπατική νόσος, όπου η σχέση είναι 1:1. Πρόσφατες μελέτες δεικνύουν, ότι η νόσος εμφανίζεται σήμερα σε νεότερες ηλικίες (40-60 ετών), αν και είναι σπάνια στα παιδιά.

Δεν έχει αποδειχθεί η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης σε διάφορες φυλές ή εθνικές ομάδες, η δε προτίμησή της στους άνδρες μάλλον περισσότερο σχετίζεται με τη μεγαλύτερη έκθεση των ανδρών σε περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, που σχετίζονται με τη νόσο (HBV, HCV, αλκοολισμός κ.λπ.).

Αιτιολογία

Η χρόνια ηπατική νόσος και ειδικότερα η εξ ηπατίτιδας Β (HBV), πιθανότερα να αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα του ΗΚΚ. Η σχέση αυτή είναι σταθερή σε όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα του κόσμου, μας επιτρέπει δε να ενοχοποιήσουμε τον ιό της ηπατίτιδας Β, μιας και το 25% των φορέων θα αναπτύξουν ΗΚΚ. Όμως, δεν έχει με απόλυτη βεβαιότητα αποδειχθεί, εάν τη νόσο προκαλεί η χρόνια ηπατίτιδα Β ή η χρόνια ηπατική

βλάβη που αναπτύσσεται στους χρόνιους φορείς, παρόλο που η κίρρωση δεν αποτελεί απαραίτητα την αιτία για τη δημιουργία του ΗΚΚ σε ασθενείς με ΗΒV λοίμωξη ή σε αυτούς που είναι χρόνιοι φορείς. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ των φορέων της ΗΒV είναι 9,7. Η έναρξη του εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Β πριν από λίγα χρόνια έχει ήδη αποδείξει τη σχέση αυτή στο μέλλον, με την πτώση της συχνότητας του ΗΚΚ μεταξύ των εμβολιασθέντων. Το DNA και το RNA του ιού της ηπατίτιδας Β υπάρχει στο γενετικό υλικό του ΗΚΚ, παρόλο που αυτό το υλικό γενετικό δεν περιέχει γνωστά ογκογονίδια.

Ενώ η σχέση του ιού της ηπατίτιδας C με το ΗΚΚ δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί πλήρως, φαίνεται όμως ότι και η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) έχει άμεση σχέση με την ανάπτυξη ΗΚΚ. Στις Ευρωπαϊκές χώρες, την Ιαπωνία και τις ΗΠΑ μέχρι και το 83% των ΗΚΚ σχετίζονται με τη λοίμωξη HCV, συχνά σε συνδυασμό με κατάχρηση αλκοόλ και της ΗΒV. Φαίνεται μάλιστα ότι οι ιοί των δύο αυτών ηπατιτίδων εμφανίζουν συνέργεια ως προς την ανάπτυξη του ΗΚΚ. Ο ιός της ηπατίτιδας C (RNA μονής έλικας) δεν συμπεριλαμβάνεται στο γενετικό υλικό του ΗΚΚ και έτσι πιθανολογείται ότι ο μηχανισμός ανάπτυξης ΗΚΚ επί ασθενών με ηπατίτιδα C μάλλον σχετίζεται με την ανάπτυξη χρόνιας ηπατικής βλάβης. Άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες και αντίστοιχοι παράγοντες κινδύνου της νόσου είναι η ομάδα αίματος Β, το ηπατικό αδένωμα, η επανειλημμένη βρώση τροφών με μεγάλη περιεκτικότητα σε αφλατοξίνη (aflatoxin), άλλα είδη κίρρωσης η χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, η νόσος του Wilson, η τυροσιναιμία, οι γλυκογονιάσεις, η έλλειψη α1-αντιθροψίνης κ.ά.

Πιθανοί παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη ΗΚΚ είναι διάφορες μυκοτοξίνες, φυτικά αλκαλοειδή, αντισυλληπτικά από του στόματος, ανδρογόνα, vinyl chloride, thiostrast, παράσιτα, η πορφυρία, οργανοχλωριούχα εντομοκτόνα, η μεμβρανώδης απόφραξη της κάτω κοίλης φλέβας, η αιμοχρωμάτωση, η έλλειψη της alpha1-antitrypsin και φυσικά το αλκοόλ και το κάπνισμα. Η Tamoxifen ενοχοποιήθηκε για ανάπτυξη ΗΚΚ σε πειράματα με αρουραίους, και σε μία μελέτη σε ανθρώπους. Αντίθετα, όμως, η tamoxifen έχει χρησιμοποιηθεί και ως αντινεοπλασματικός παράγοντας, σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ.

Η σχέση του ΗΚΚ με τα αντισυλληπτικά είναι παρόμοια αυτής με την ανάπτυξη ηπατικού αδενώματος. Η πιθανότητα εξαλλαγής ενός ηπατικού αδενώματος σε ΗΚΚ είναι περίπου 10% στη δεκαετία. Μερικές από τις περιπτώσεις ινοπεταλιώδους ΗΚΚ σε νέους ασθενείς (<35 ετών) φαίνεται ότι σχετίζονται με τη χρήση αντισυλληπτικών.

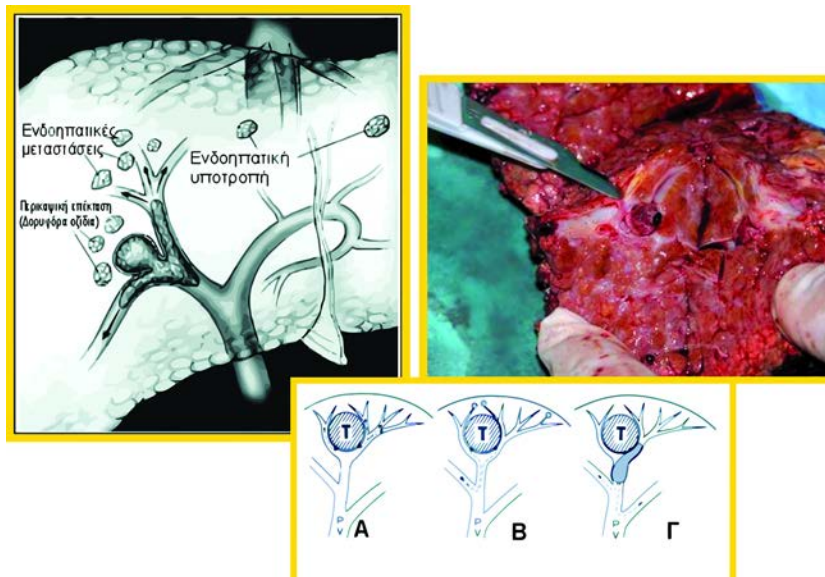
Παθολογική ανατομική

Σύμφωνα με τις επικρατούσες θεωρίες, η χρόνια και επαναλαμβανόμενη ηπατική βλάβη που οδηγεί στην αναγέννηση του ήπατος, προκαλεί και αναστολή διαφόρων ρυθμιστικών μηχανισμών της λειτουργίας του ηπατοκυττάρου, με συνέπεια αυτό να υφίσταται τέτοιες αλλαγές, που το τελικό τους αποτέλεσμα είναι η εκτροπή του κυττάρου προς την κακοήθεια (ΗΚΚ). Έτσι εξηγείται πλήρως η αυξημένη συχνότητά του σε περιοχές που ενδημεί η ηπατίτιδα Β και C. Η σχέση κίρρωσης και ΗΚΚ είναι πολύ στενή, σε παγκόσμια δε κλίμακα το ΗΚΚ αναπτύσσεται επί εδάφους κίρρωσης στο 60-90% των περιπτώσεων. Στις ΗΠΑ, μόνο το 5-15% των κίρρωτικών ασθενών αναπτύσσει ΗΚΚ. Όμως, η αληθής σχέση της κίρρωσης και του ΗΚΚ είναι πρακτικά άγνωστη, αλλά είναι σαφές ότι η κίρρωση δεν είναι πάντα απαραίτητη για την ανάπτυξη του ΗΚΚ, ούτε όλοι οι κίρρωτικοί ασθενείς αναπτύσσουν ΗΚΚ. (εικόνα 1)



Εικόνα 1: Εικόνα ΗΚΚ σε φυσιολογικό ήπαρ. (Ενθετο) Μακροσκοπική εικόνα πολυοζώδους ΗΚΚ σε κίρρωτικό ήπαρ.

Η παθολογική ανατομική του ΗΚΚ είναι πολύμορφη, ενώ ιδιαίτερη σημασία έχει η διάγνωσή του και η συνύπαρξη η όχι κίρρωσης. Στο κίρρωτικό ήπαρ, το ΗΚΚ είναι συνήθως πολυοζώδες, ενώ στο φυσιολογικό εμφανίζονται ως μία μάζα (massive type) (Εικόνα 1). Στην τελευταία περίπτωση, η ύπαρξη πολλών δορυφόρων οζιδίων (δορυφόρα οζίδια) παραπλεύρως της κυρίας μάζας είναι συνήθως αποτέλεσμα του μοναδικού τρόπου επέκτασης (μετάστασης) του ΗΚΚ εντός ενός τομέως ή τμήματος του ήπατος (Εικόνα 2). Το πολυοζώδες ΗΚΚ της κίρρωσης μπορεί να είναι μονοκλωνικό (δηλαδή να προέρχεται από ενδοηπατικές μεταστάσεις, όπως περιγράφησαν ανωτέρω) ή να είναι πολυκλωνικό (δηλαδή με πολλούς σύγχρονους όγκους στο ήπαρ).



Εικόνα 2: Τρόποι ενδοηπατικής μετάστασης και υποτροπής ΗΚΚ. Α. Ο όγκος διηθεί κλάδους της πυλαίας φλέβας και καρκινικά κύτταρα παρασύρονται με τη ροή της πυλαίας φλέβας περιφερικότερα. Β. Τα κύτταρα αυτά δίνουν τη γέννηση σε δορυφορικούς ή άλλους όζους ΗΚΚ. Γ. Δημιουργείται επίσης από τα κύτταρα αυτά, ένας καρκινωματώδης θρόμβος εντός της πυλαίας και έτσι το ΗΚΚ επεκτείνεται στα ανατομικά συγγενή τμήματα.

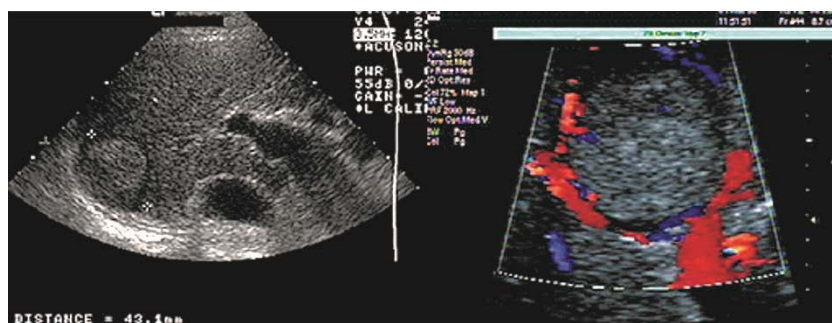
Σε νεκροτομικές σειρές, το 70% των ΗΚΚ διηθεί την πυλαία φλέβα ή κλάδους της και πιο σπάνια τις ηπατικές φλέβες. Μικροσκοπικά, το ΗΚΚ μπορεί να είναι καλά ή μέτρια διαφοροποιημένο ή αδιαφοροποίητο, αν και η διαφοροποίηση αυτή δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία στην πρόγνωση σε κλινικά μετρήσιμο επίπεδο.

Ο πλέον αξιοσημείωτος ιστολογικός τύπος είναι το ινοπεταλώδες ΗΚΚ (10%), ασθενείς δε με τον τύπο αυτό είναι συνήθως νεαράς ηλικίας και καλύτερας πρόγνωσης, μιας και αποτελούν μία πιο συχνά εξαιρέσιμη μορφή ΗΚΚ.

Κλινική εικόνα

Το ΗΚΚ είναι συνήθως ασυμπτωματικό, ο δε πιο κοινός τρόπος εκδήλωσής του είναι η ανεύρεση μάζας στο όργανο αυτού σε υπερηχογράφημα που έγινε σε τυχαίο έλεγχο. Ατυχώς, η συμπτωματολογία της νόσου επικαλύπτεται πολλές φορές από αυτήν της κίρρωσης ή της ηπατίτιδας, η δε μόνη ένδειξη του ΗΚΚ είναι η ξαφνική επιδείνωση της κίρρωσης (αιμορραγία ανώτερου πεπτικού από κίρσορραγία, επιδείνωση του ασκίτη και ηπατική ανεπάρκεια).

Τα πιο συχνά συμπτώματα του ηπατώματος εμφανίζονται πολύ καθυστερημένα στην πορεία της νόσου, είναι δε το άλγος του δεξιού υποχονδρίου (50%), και η ψηλαφητή μάζα στο 30%. Απώλεια βάρους, ανορεξία και κακουχία υπάρχουν στο 25-30%. Ο πυρετός δεν είναι ασυνήθιστος. Ο ίκτερος ως αρχικό σύμπτωμα είναι αρκετά σπάνιος (1-10%), συνήθως δε είναι αποτέλεσμα εξωτερικής πίεσης του εξωηπατικού χοληφόρου δένδρου από τον όγκο ή λόγω επέκτασης του καρκινωματώδους εμβόλου εντός των εξωηπατικών χοληφόρων οδών. Ο ίκτερος του τελευταίου αυτού τύπου είναι θεραπεύσιμος, σε αντίθεση με αυτόν που εμφανίζεται αργά στην πορεία της νόσου (10-40%) και αποτελεί βαρύ προγνωστικό σημείο.



Εικόνα 3: ΗΚΚ διάγνωση με το US και το Power Doppler.

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα επί ΗΚΚ

Ένα σύνολο από παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις εκφράζουν το ΗΚΚ. Τα συστηματικά αυτά συμπτώματα προκύπτουν, άμεσα ή έμμεσα, από τη σύνθεση και την έκκριση βιολογικά ενεργών ουσιών από τον όγκο. Η υπογλυκαιμία είναι το πιο συχνό από αυτά, με συχνότητα <5% στο δυτικό κόσμο και >10-25% στις ασιατικές και αφρικανικές χώρες. Η ερυθροκυττάρωση δηλαδή η αύξηση του αιματοκρίτη (έκτοπη παραγωγή ερυθροποιητίνης), είναι η δεύτερη πιο συχνή εκδήλωση (3-12%), σε κάθε δε ασθενή με κίρρωση και υψηλό αιματοκρίτη πρέπει να ερευνηθεί η πιθανότητα για την ανεύρεση ΗΚΚ. Άλλες παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις είναι η υπερασβεσταιμία, υπερχοληστεριναιμία, γυναικομαστία και διάφορες οιστρογονικές εκδηλώσεις ειδικά στα παιδιά με

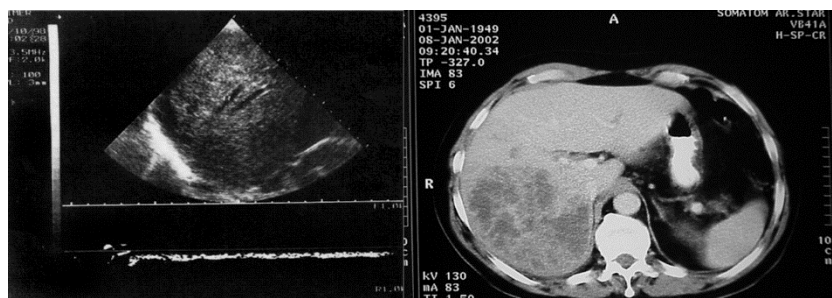
ηπατοβλάστωμα, καρκινοειδές σύνδρομο με διάρροια, υπέρταση (αυξημένη αγγειοτενσίνη), υπέρ και υποθυρεοειδισμός, δυσινοδωγοναιμία κ.ά.

Φυσικά σημεία είναι, κυρίως, η ηπατομεγαλία και αυτά της πυλαίας υπέρτασης. Σήμερα, με τη γνώση που υπάρχει, όλο και πιο μικρά ΗΚΚ αναδεικνύονται, οι δε ασθενείς αυτοί στερούνται κάθε κλινικής σημειολογίας.

Η εκδήλωση με την ανακάλυψη οστικών και κυρίως πνευμονικών μεταστάσεων δεν είναι συχνή (5%).

Διάγνωση

Η κύρια κατά πολλούς μέθοδος διάγνωσης του ΗΚΚ είναι το US, ιδιαίτερα δε όταν συνδυασθεί με τις νεότερες τεχνικές (Doppler, real time US, US-CO₂ κ.ά.). Οι εξετάσεις αυτές εκμεταλλεύονται την πλούσια αγγείωση και αιμάτωση του ΗΚΚ, είναι δε πολύ χρήσιμες εκτός από τη διάγνωση του όγκου και στην αξιολόγηση της έκτασης των περιτοναϊκών και λεμφαδενικών μεταστάσεων, καθώς και της έκτασης της συμμετοχής των αγγείων και των χοληφόρων. Η ανίχνευση θρόμβου στο πυλαίο φλεβικό σύστημα είναι πολύ σημαντική, εύκολα δε επιτυγχάνεται με τις ανωτέρω εξετάσεις και ειδικά με το Doppler US (Εικόνα 4).

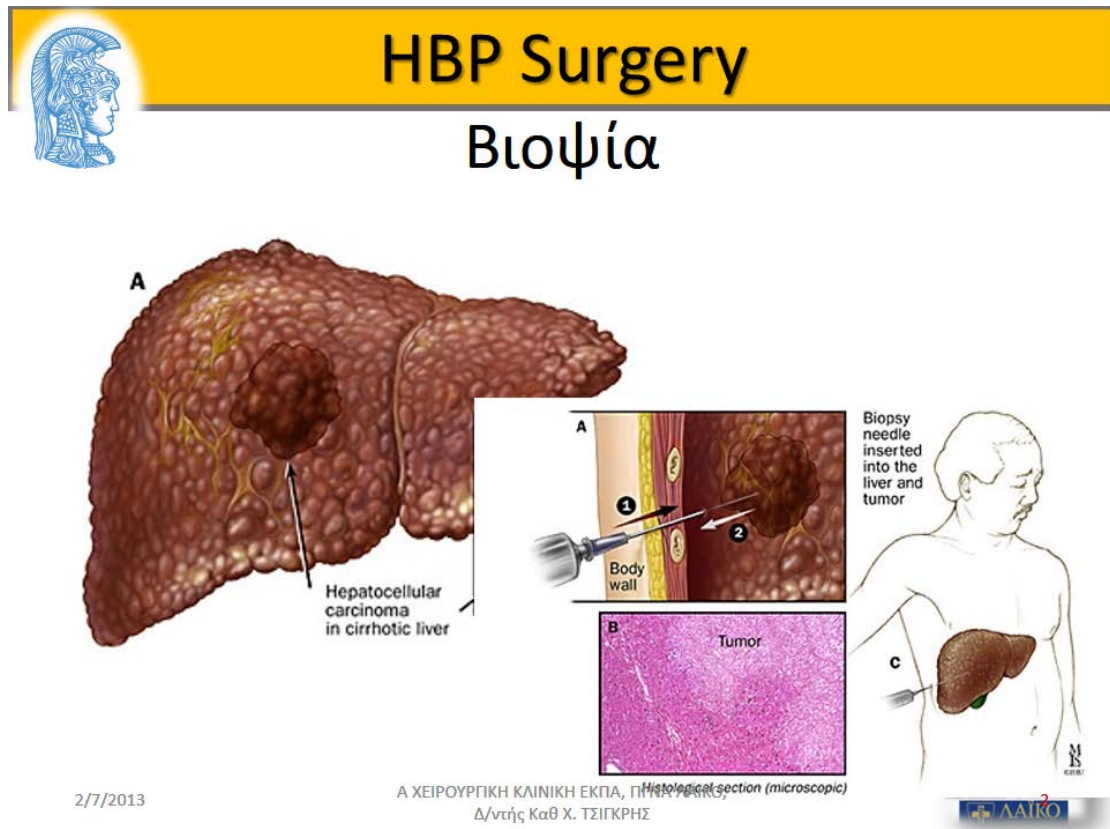


Εικόνα 4: Θρόμβωση ΠΦ επί ΗΚΚ αριστερά σε US και δεξιά σε AT σε άλλον ασθενή η ΠΦ είναι βαθιά

Άλλες διαγνωστικές απεικονιστικές μέθοδοι όπως οι διάφορες μορφές AT (MDCT κ) και Μαγνητικής τομογραφίας (MRI, MRI angiography κ.ά.) είναι όχι μόνον χρήσιμες στη διάγνωση, αλλά και στον καθορισμό του χάρτη της χειρουργικής επέμβασης. Η MRI έχει ξεπεράσει την απλή AT, όσον αφορά την ευαισθησία και την ικανότητα χαρακτηρισμού ενός όγκου του ήπατος. Η μόνη εξέταση που φαίνεται ότι παρέχει καλύτερα αποτελέσματα είναι το διεγχειρητικό US (IOUS) με την χρήση η όχι ενισχυτικών της ηχογένειας.

Η ογκοπρωτεΐνη (α-εμβρυϊκή σφαιρίνη, AFP) χρήζει ιδιαίτερης αναφοράς στη διάγνωση του ΗΚΚ, λόγω της διαγνωστικής της αξίας. Τιμές μεγαλύτερες από 400-500 ng/ml θεωρούνται διαγνωστικές του ΗΚΚ μετρούμενες με ραδιοανοσολογική μέθοδο, αν και τιμές >1000 ng/ml θεωρούνται ως το κλασικό όριο ασφάλειας για τη διάγνωση του ΗΚΚ. Μια σταδιακά αυξανόμενη συγκέντρωση AFP, ακόμα και αν είναι κάτω από το διαγνωστικό επίπεδο, είναι ιδιαίτερα υποδηλωτική ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Δυστυχώς, όμως, μόνο στο 75% των περιπτώσεων, ΗΚΚ σε κίρρωτικό ήπαρ και στο 33% σε μη κίρρωτικό ήπαρ, ο δείκτης αυτός είναι θετικός. Η AFP συνήθως μετά την επέμβαση επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα, είναι δε χρήσιμος δείκτης για τη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ανωτέρω ασθενών. Το σύνηθες πρόβλημα του δείκτη αυτού είναι η έλλειψη ειδικότητας (specificity), με αποτέλεσμα να είναι θετικός και σε άλλες καταστάσεις όπως η ηπατίτιδα Β, διάφορα τερατοκαρκινώματα κ.ά. Η Fucosylated AFP είναι πολύ χρήσιμη για τη διαφορική διάγνωση του ΗΚΚ από άλλους όγκους που παράγουν AFP, αλλά είναι εξέταση περίπλοκη και ακριβή.

Η διαδερμική βιοψία ήπατος (core biopsy) προσφέρει λίγο στην τελική διάγνωση, όταν όλες οι άλλες εξετάσεις είναι ενδεικτικές ΗΚΚ. Όμως, είναι πολύ χρήσιμη σε περιπτώσεις, που η διάγνωση είναι αμφίβολη και σε αυτές που συνυπάρχει κίρρωση του ήπατος, οπότε ο εγχειρητικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος (εικόνα 5).



Εικόνα 5: Βιοψία ήπατος επί ΗΚΚ σε έδαφος κίρρωσης

Συνεπώς, ο χειρουργός πρέπει να είναι βέβαιος για τη διάγνωση, ενώ συγχρόνως θα πρέπει να γνωρίζει αδρά και την κατάσταση του υπολοίπου ηπατικού παρεγχύματος. Οι φόβοι του ενοφθαλμισμού ΗΚΚ κυττάρων στη διαδρομή της βελόνης βιοψίας πιστεύεται ότι είναι υπερβολικοί, παρόλο που είναι υπαρκτοί (1%). Συνεπώς, όταν ανευρίσκεται υψηλή AFP και ακτινολογικές εξετάσεις που υποδηλούν ΗΚΚ, η βιοψία δεν είναι απαραίτητη.

Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση βοηθά στην ανίχνευση περιτοναϊκής ή εξωηπατικής διασποράς, για να εξακριβώσει εάν το υγιές τμήμα του ήπατος είναι κίρρωτικό, και για τη λήψη βιοψιών υπό άμεσο όραση, αν και ακόμα αποτελεί αμφιλεγόμενη μέθοδο. Η απόφαση ή όχι εκτέλεσης διαγνωστικής λαπαροσκόπησης πρέπει να λαμβάνεται μετά από τον πλήρη έλεγχο, μια και δεν είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς, αφού μόνον ο ένας στους πέντε ωφελείται από αυτήν. Πρέπει όμως να την σκεπτόμαστε πάντα, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Σταδιοποίηση - Μεταστατικός έλεγχος

Μόλις η διάγνωση του ΗΚΚ τεθεί, πρέπει να σχεδιασθεί η θεραπεία του (ο χάρτης προς τη θεραπεία). Οι περισσότεροι ασθενείς με ΗΚΚ εμφανίζουν δύο νόσους, η δε επιβίωση συσχετίζεται και με το ΗΚΚ και με την κίρρωση. Η μελέτη μας περιλαμβάνει την εκτίμηση του όγκου και της λειτουργικότητας του ήπατος, ενώ το πρώτο πράγμα που πρέπει να ελεγχθεί είναι η ύπαρξη μεταστάσεων.

Ειδικά για την εκτίμηση της λειτουργικότητας του ήπατος και έμμεσα την πρόγνωση μετά από ηπατεκτομή, οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν το σύστημα Child-Pugh. Ασθενείς σταδίου C δεν είναι υποψήφιοι για ηπατεκτομή, σε αντίθεση με αυτούς του σταδίου A που μπορεί να ανεχτούν ηπατεκτομή μεγάλου μεγέθους. Οι απόψεις δίστανται, όσον αφορά στους ασθενείς του σταδίου B, ενώ κάθε περίπτωση πρέπει να εξατομικεύεται.

Τα κύρια συστήματα σταδιοποίησης του ΗΚΚ που προσδιορίζουν περίπου και την θεραπεία του ΗΚΚ, είναι το TNM και το σύστημα της Βαρκελώνης που η περαιτέρω περιγραφή του ξεπερνά τους σκοπούς του παρόντος (εικόνα 6).



Management of Hepatocellular Carcinoma

Management of Hepatocellular Carcinoma

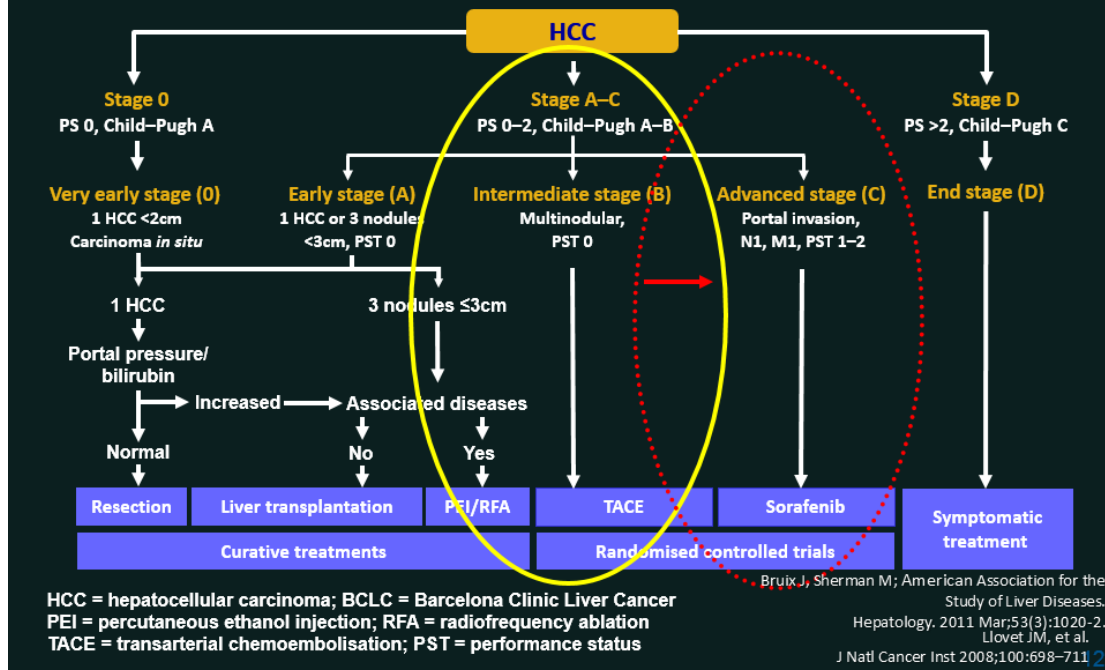


Most algorithms distinguish between

- Early HCC –
 - Curative intent possible
- Intermediate-Advanced HCC
 - Curative intent not possible, but not terminal
- Advanced/Terminal HCC
 - Palliative options only



BCLC staging system and treatment strategy



Εικόνα 6: Εκλαϊκευμένη περιγραφή του TNM και του συστήματος της Βαρκελώνης

Φυσική ιστορία και πρόγνωση

Το συμπτωματικό ΗΚΚ έχει κακή πρόγνωση, στην πραγματικότητα δε, η ετήσια επίπτωση και τα ποσοστά θνησιμότητας είναι ουσιαστικά ίδια. Οι κύριοι λόγοι για τη πτωχή έκβαση είναι η μεγάλη έκταση του όγκου όταν η διάγνωση τεθεί και η συχνή παρουσία κίρρωσης και ηπατικής δυσλειτουργίας. Η φυσική ιστορία του ΗΚΚ είναι πολυποίκλη, με γρήγορη πρόοδο, αυξανόμενη ηπατομεγαλία, κοιλιακό άλγος, απώλεια μυϊκής μάζας, καχεξία και όλο και βαθύτερο ίκτερο. Στην Αφρική και την Ασία, ο θάνατος ακολουθεί συχνά μέσα σε 4 μήνες, αν και στις βιομηχανικές χώρες ο όγκος συνεχίζει γενικά με μια πιο ήπια πορεία και πιο μακρά επιβίωση. Σε αυτούς, η φυσική ιστορία της νόσου (ΗΚΚ χωρίς θεραπεία) αποδεικνύει ότι η μέση επιβίωση είναι 24,4 μήνες από τη στιγμή της αρχής της ανάπτυξης του και λιγότερο από 6 μήνες από την ώρα της διάγνωσης, για το πλείστο των ΗΚΚ. Σπάνιες περιπτώσεις αυτόματης υποχώρησης και εξαφάνισης του όγκου έχουν αναφερθεί.

Χειρουργική θεραπεία

Λόγω της φύσης της πάθησης δεν υπάρχει ένας και μοναδικός τρόπος θεραπείας, κάθε δε κέντρο στον κόσμο ακολουθεί διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Κοινή συνισταμένη όμως όλων των πρωτοκόλλων στην θεραπεία του ΗΚΚ αποτελεί η χειρουργική εξαίρεση του όγκου.

Προϋποθέσεις για τη δυνατότητα χειρουργικής αντιμετώπισης αποτελούν:

1. η περιορισμένη εντόπιση του όγκου σε ένα λοβό του ήπατος
2. η απουσία θρόμβωσης-απόφραξης της πυλαίας φλέβας, και
3. η απουσία λεμφαδενικών και εξωηπατικών μεταστάσεων.

Στο σύνολο των ΗΚΚ, η εξαιρεσιμότητα τους δεν ξεπερνά το 20-30%, αν και το ποσοστό αυτό συνεχώς βελτιώνεται.

Υπάρχουν όμως και άλλοι είδους θεραπείες που αποδεικνύουν την πολυπλοκότητα της νόσου και την αναποτελεσματικότητα πολλές φορές της αντίστοιχης θεραπείας. Η επιλογή του ενός ή του άλλου είδους θεραπείας είναι αποτέλεσμα της γενικής κατάστασης του ασθενούς, του σταδίου της νόσου και του πρωτοκόλλου κάθε κέντρου. Ένας αλγόριθμος των θεραπευτικών μας επιλογών στο ΗΚΚ είναι αυτός της Εικόνας 7.

Θεραπεία του ΗΚΚ	
Θεραπεία	Σχόλιο
1. Χειρουργική <ul style="list-style-type: none"> • Ηπατεκτομή με θεραπευτική πρόθεση <ul style="list-style-type: none"> – Μερική ηπατεκτομή – Ολική ηπατεκτομή με ΜΗ 	<ul style="list-style-type: none"> • Προσφέρει την καλύτερη πιθανότητα για τη θεραπεία, όταν ο όγκος είναι εξαιρεσιμικός • Μπορεί να είναι τεχνικά δύσκολη • Υψηλό ποσοστό υποτροπής • Μπορεί να είναι επιτυχής σε επιλεγμένους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια • Απαιτεί τη μεταφορά σε ένα κέντρο μεταμόσχευσης και ισόβια χορήγηση ανοσοκαταστολής • Υψηλό ποσοστό υποτροπής • Μεγάλο κόστος
2. Καταστροφή του όγκου (Ablation) <ul style="list-style-type: none"> • Αλκοόλη (PEI) • Acetic acid • Θερμική καταστροφή (κρυοθεραπεία, ραδιοσυχνότητες (RFA), μικροκύματα (HIFU)) 	<ul style="list-style-type: none"> • Πρακτικά, παρηγορική θεραπεία για όγκους συνήθως πολλαπλούς, που δεν μπορούν να εξαιρεθούν • Η επιβεβαίωση ότι όλα τα κακοήγη κύτταρα έχουν καταστραφεί είναι δύσκολη
3. Συντηρητική <ul style="list-style-type: none"> • Περιοχική θεραπεία μέσω καθετήρα της ηπατικής αρτηρίας <ul style="list-style-type: none"> – χημειοεμβολισμός (TACE) – εμβολισμός – ραδιοεμβολισμός – χημειοθεραπεία (HA1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Μπορεί να συρρικνώσει επιλεγμένους όγκους, σε σημείο που δύναται να εξαιρεθούν • Για μη χειρουργήσιμους όγκους, αποτελεί παρηγορική θεραπεία
4. Εξωτερική ακτινοθεραπεία <ul style="list-style-type: none"> • Συστηματική θεραπεία <ul style="list-style-type: none"> – χημειοθεραπεία – ορμονική θεραπεία – ανοσοθεραπεία – χημειοανοσοθεραπεία – ραδιοανοσοθεραπεία – Neoadjuvant θεραπεία • Υποστηρικτική 	<ul style="list-style-type: none"> • Παρηγορικές μέθοδοι, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προσθήκη στην ηπατεκτομή ή την ΜΗ • Η τοξικότητα φαρμάκων είναι συχνή
5. Συνδυασμός σχεδόν κάθε είδους από τα ανωτέρω περιγραφέντα και ειδικά RFA και TACE	

Εικόνα 7: Ένας αλγόριθμος των θεραπευτικών μας επιλογών στο ΗΚΚ

Ηπατεκτομή

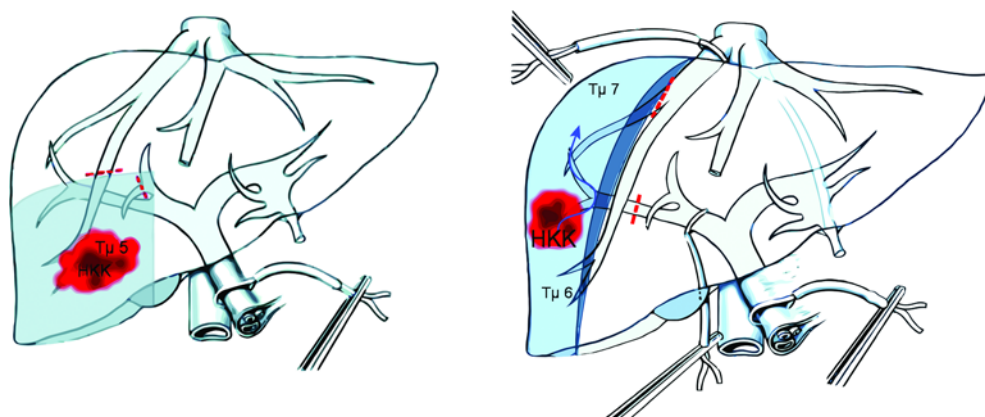
Η εκτομή του όγκου είτε με μερική ηπατεκτομή (κυρίως) ή με μεταμόσχευση ήπατος (σπανιότερα) αποτελούν τις κύριες χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές στη θεραπεία του ΗΚΚ. Είναι επεμβάσεις δύσκολες με αρκετή νοσηρότητα και σημαντική θνητότητα αλλά σήμερα η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών μας χειρουργείται χωρίς μείζονες μετεγχειρητικές επιπλοκές και σπάνια οι ασθενείς μεταγγίζονται με αίμα.

Ατυχώς, πολλοί ασθενείς με ΗΚΚ περιορισμένο στο ήπαρ δεν δύναται να είναι υποψήφιοι για ηπατεκτομή, γιατί το μέγεθος του όγκου, η διήθηση η θρόμβωση μείζονων αγγειακών στελεχών δεν το επιτρέπουν ή λόγω του γεγονότος ότι η λειτουργικότητα του εναπομείναντος ήπατος συνεπεία κίρρωσης μετά από μια σχεδιαζόμενη ηπατεκτομή δεν εκτιμάται, ότι είναι επαρκής για να υποστηρίξει τον ασθενή μετεγχειρητικά. Το 40-55% των

ασθενών που κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο ανευρίσκεται ΗΚΚ εντοπισμένο στο ήπαρ, ο όγκος είναι τελικά εξαιρεσιμος.

Η μετεγχειρητική ηπατική ανεπάρκεια και ο θάνατος είναι οι συνέπειες πολλές φορές μιας σωστά αλλά όχι για τον συγκεκριμένο ασθενή σχεδιασμένης ηπατεκτομής, ειδικά σε ασθενείς με κίρρωση. Η συνύπαρξη κίρρωσης, ασκεί δυσμενή επίδραση στο εγχειρητικό αποτέλεσμα, γιατί δημιουργεί προβλήματα αιμόστασης κατά την επέμβαση και γενικότερα συνέπειες μετεγχειρητικής ηπατικής δυσλειτουργίας.

Το μέγεθος και η θέση ενός ΗΚΚ καθορίζουν τον τύπο της ηπατεκτομής, με τον οποίο θα επιτευχθούν τα ιστολογικά αρνητικά όρια της. Θεωρείται ότι η πρέπουσα ηπατεκτομή, είναι η ανατομική εκτομή που αφαιρεί κάθε τμήμα του ήπατος που περιέχει τον όγκο, αλλά και τα τμήματα που ο όγκος αυτός εμφανίζει μεγαλύτερη πιθανότητα για ενδοηπατική μετάσταση μέσω της πυλαίας φλέβας, αν η λειτουργική ικανότητα του οργάνου αυτού επιτρέπει τη δεύτερη τμηματεκτομή (segmentectomy) (Εικόνα 8). Οι τελευταίες ή και μεγαλύτερες εκτομές μπορεί να εκτελεσθούν και σε ασθενείς με κίρρωση, αλλά αυτό δεν είναι πάντα εφικτό. Τότε, η προσπάθειά μας συγκεντρώνεται στην εκτομή ενός όγκου με 1 cm υγιούς ιστού ως όριο εκτομής. Ένα σημαντικό ποσοστό ηπατικού παρεγχύματος χάνεται σε μια ηπατεκτομή και αφορά στο 3%-15% σε μικρές τμηματεκτομές ή άτυπες εκτομές, 35% σε μια αριστερά ημιηπατεκτομή, 65% σε δεξιά ημιηπατεκτομή και σε 85% σε μια δεξιά τριτμηματεκτομή (right trisegmentectomy).



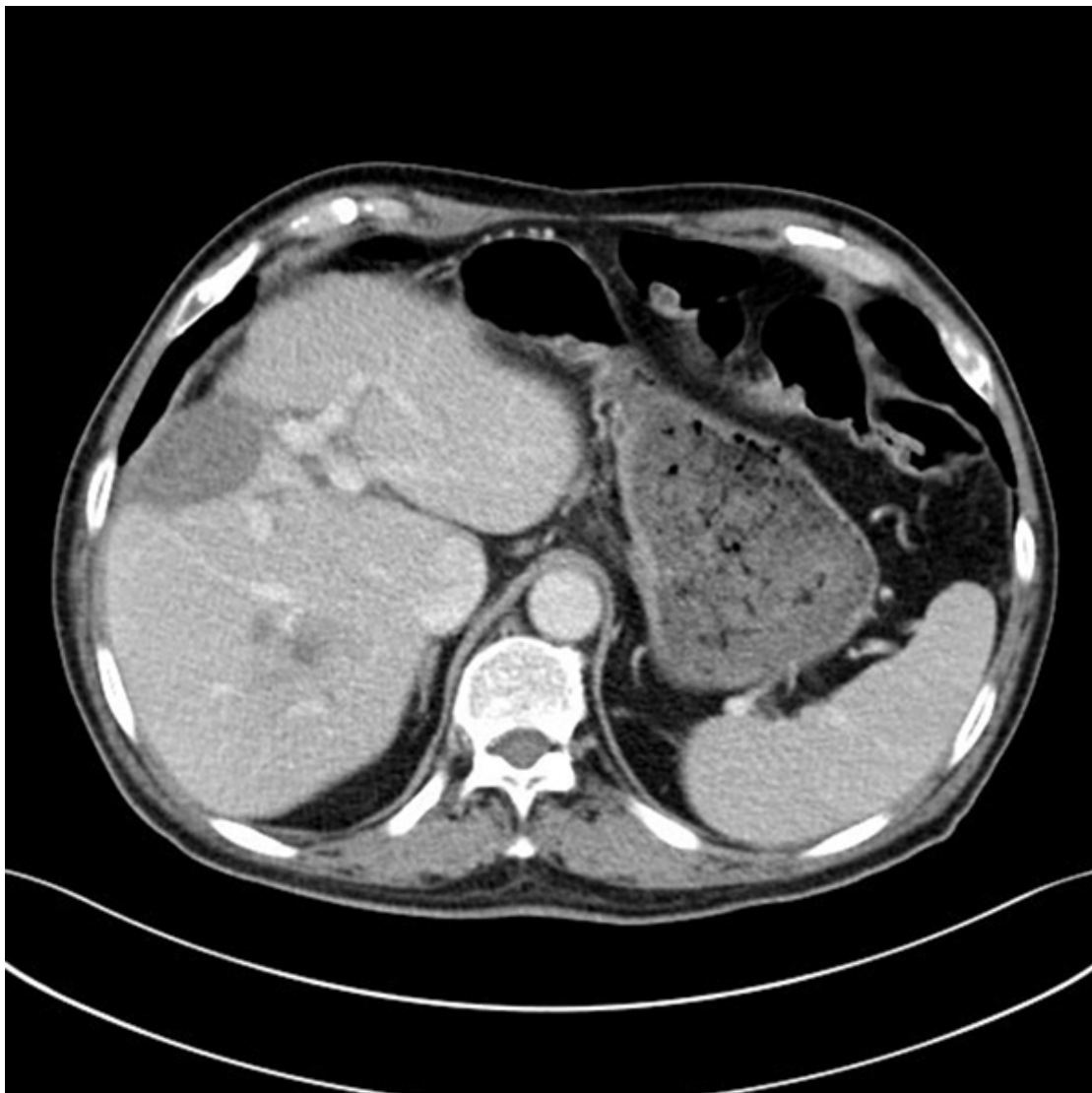
Εικόνα 8: (Αριστερά) Σχηματική παράσταση τμηματεκτομής του τμήματος 5, σε ασθενή με ΗΚΚ. (Δεξιά) Τμηματεκτομή των τμημάτων 6 και 7, σε ασθενή με ΗΚΚ και διήθηση της πυλαίας φλέβας του τμήματος 6, όπου σύμφωνα με τον τρόπο μετάστασης του ΗΚΚ (Εικόνα 2) είναι πολύ πιθανόν ο ασθενής να παρουσιάζει ήδη ενδοηπατικές μεταστάσεις ΗΚΚ στο τμήμα 7, μέσω του κοινού κλάδου της πυλαίας του δεξιού οπισθίου τμήματος (βέλος).

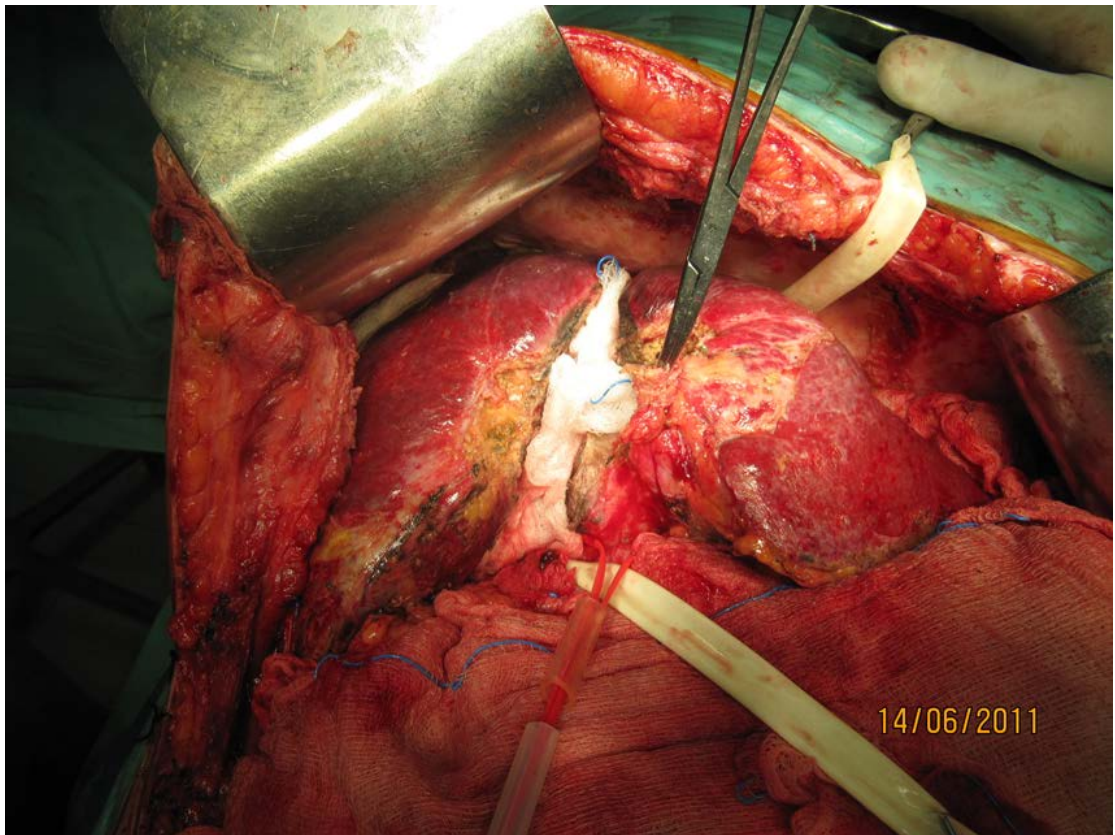
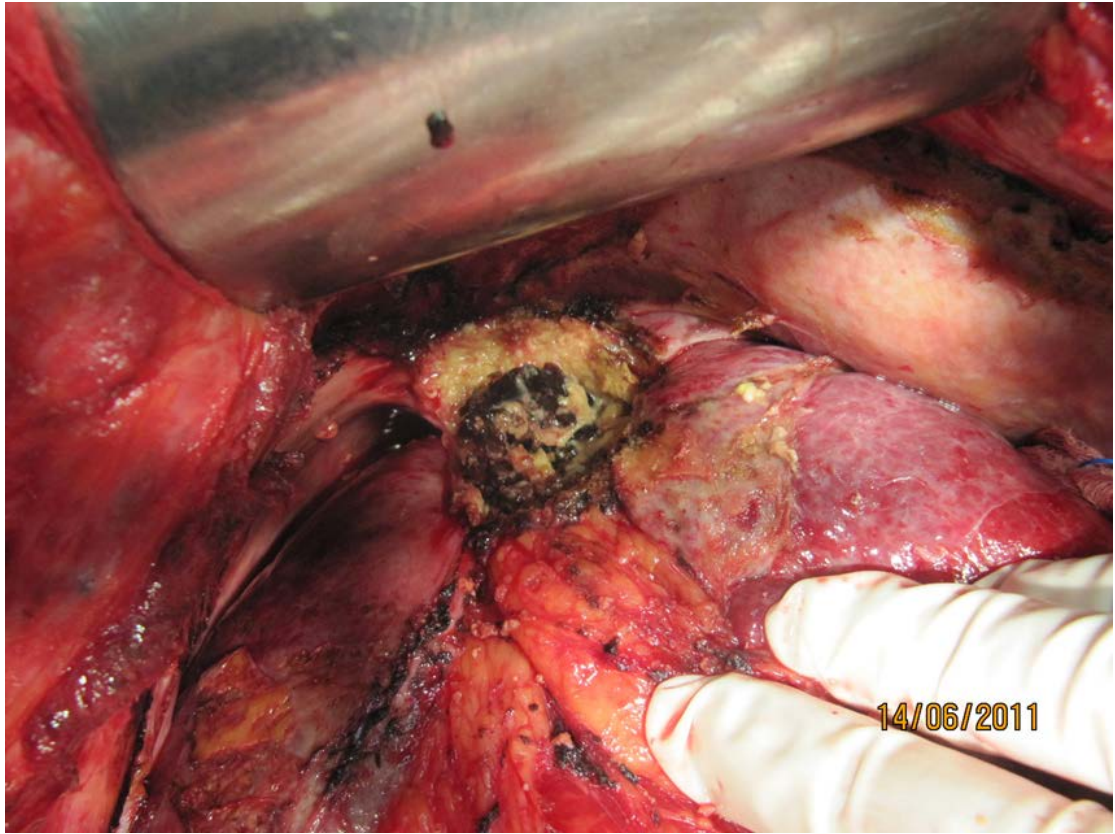
Σε κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) η ηπατεκτομή οδηγεί σε μεγάλη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα που φθάνει και το 100%. Έτσι, στόχος είναι πάντα η επιλογή ασθενών, που να μην εμφανίζουν συχνότητα μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας και θανάτου >5%.

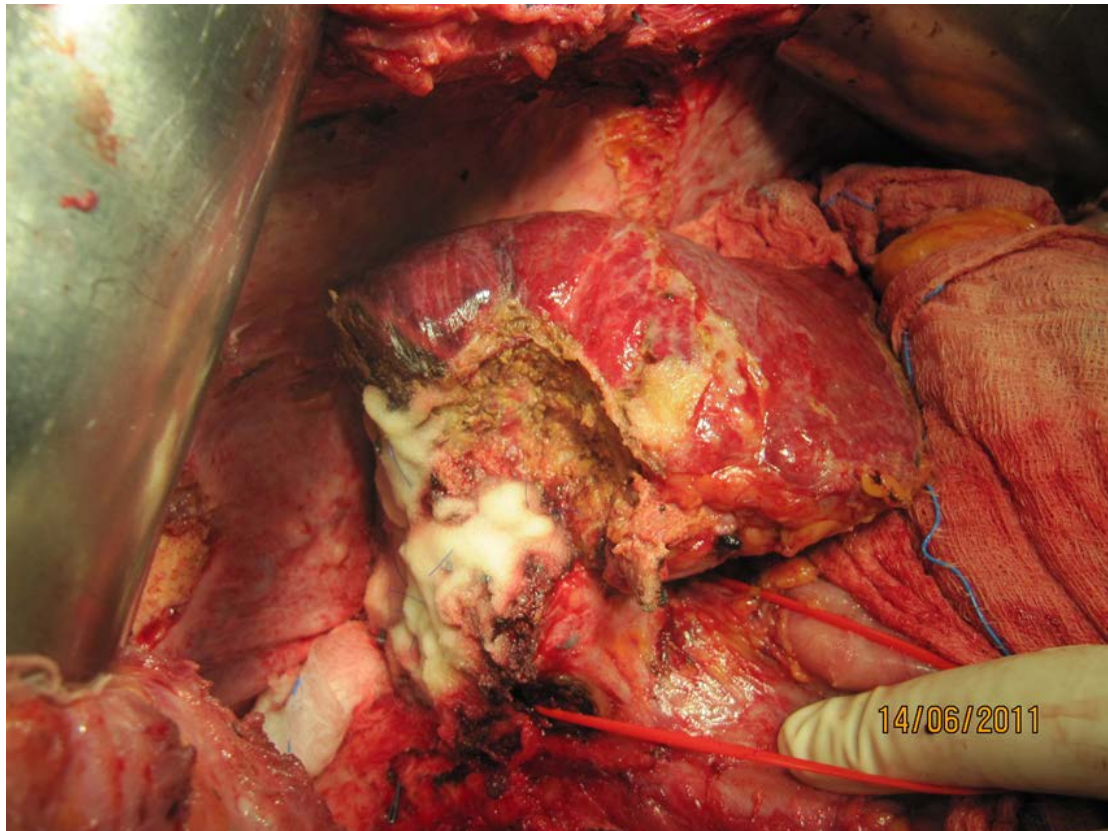
Οι συνήθεις τρόποι εγχειρητικής θεραπευτικής προσπάθειας που ακολουθούνται είναι πολλοί, διαφέρουν δε από κέντρο σε κέντρο. Οι τρόποι αυτοί βασίζονται στην προεγχειρητική εκτίμηση της λειτουργικότητας του ήπατος, το μέγεθος του όγκου και ιδιαίτερα το ποσοστό του σε σχέση με τον συνολικό όγκο του ήπατος, τον αριθμό των

τμημάτων του που έχουν προσβληθεί από τον όγκο, τη διήθηση ή όχι της πυλαίας φλέβας, την ύπαρξη θρόμβων εντός αυτής ή ενός περιφερικότερου κλάδου της, τη διήθηση κάποιας μεγάλης ηπατικής ή της κάτω κοίλης φλέβας. Όταν η εκτομή αποφασισθεί και υπάρχει διήθηση μείζονος αγγειακού στελέχους, τότε η εκτομή αυτή θεωρείται πρακτικά παρηγορική κατά αρκετούς δυτικούς συγγραφείς, αλλά σύμφωνα με τους εξ Ασίας συγγραφείς, η σύγχρονη εκτομή και άλλων οργάνων ή δομών που διηθούνται από τον όγκο, όπως το διάφραγμα, τα επινεφρίδια το παχύ έντερο κ.ά. μπορεί να αποδειχθεί τελικά θεραπευτική.

Σήμερα, με τη λαπαροσκοπική χειρουργική να βρίσκεται πολύ υψηλά στην προτίμηση όλων των χειρουργών του κόσμου, η ηπατεκτομή για ΗΚΚ μπορεί να πραγματοποιηθεί και λαπαροσκοπικά. Το πρόβλημα με τη μέθοδο αυτή είναι ότι απαιτεί τεράστια εμπειρία, δεν είναι εύκολη η ανατομική εκτομή ιδιαίτερα σε κιρρωτικούς ασθενείς, ενώ ακόμη δεν έχουν εκτιμηθεί δεόντως τα απώτερα αποτελέσματα.







Εικόνα 9: Διεγχειρητικές φωτογραφίες δεξιάς ηπατεκτομής μετά από υποτροπή ηπατεκτομής για ΗΚΚ σε έδαφος ηπατίτιδας C και χρόνια λευχαιμία (επάνω εικόνα). Ο ασθενής επέζησε 6 χρόνια συνολικά από την διάγνωση του

Αποτελέσματα της ηπατεκτομής.

Σύμφωνα με στατιστικές χωρών της Άπω Ανατολής η πενταετής επιβίωση ασθενών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, βελτιώνεται δραματικά. Η πενταετής επιβίωση ήταν 4,8% τα έτη 1958-1970, 12,2% τα έτη 1971-1983, και 50% τα έτη 1984-1996, έτσι ώστε η επιβίωση να κυμαίνεται σήμερα από 26,4-58,8%. Τα γενικά ποσοστά επιβίωσης μετά ηπατεκτομή είναι 58-100% στο 1 έτος, 28-88% στα 3 έτη, 11-75% στα 5 έτη, και 19-26% στα 10 έτη. Τα αποτελέσματα αυτά εξαρτώνται προφανώς, από το στάδιο του όγκου καθώς επίσης και το βαθμό της κίρρωσης, αλλά προσδίδουν μια αίσθηση των δυνατοτήτων της ηπατεκτομής, ως κύριας μεθόδου θεραπείας του ΗΚΚ. Σήμερα, οι ηπατεκτομές πραγματοποιούνται πρακτικά με αναίμακτο τρόπο, γεγονός που βοηθά στην καλύτερη επιβίωση των ασθενών.

Τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται στον μαζικό έλεγχο των πληθυσμών υψηλού κινδύνου στις περιοχές αυτές, στην πιο επιθετική χειρουργική θεραπεία και στη συνδυασμένη αντιμετώπιση με πολλές μεθόδους. Οι μελέτες από τις ανωτέρω χώρες δεικνύουν ότι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι η διήθηση της πυλαίας φλέβας, οι πολλαπλοί και πολυεστιακοί όγκοι, το υψηλό επίπεδο AFP, το μέγεθος του όγκου, η κίρρωση, η ηλικία, η κατανάλωση αλκοόλ, η ιστολογική διαφοροποίηση, η πλοειδικότητα του DNA και φυσικά τα χειρουργικά όρια κ.ά. Από όλους αυτούς τους παράγοντες ο πιο σημαντικός είναι η διήθηση της πυλαίας φλέβας από τον όγκο.

Σύμφωνα με τις στατιστικές του Δυτικού Κόσμου, η διάγνωση του ΗΚΚ σε πρώιμα στάδια I και II κατά TNM ακολουθούμενη από ριζική εκτομή δίδει τα καλύτερα αποτελέσματα με χαμηλή θνητότητα (5-10%) και πενταετή προβλεπόμενη επιβίωση (5-year actuarial survival rate) γύρω στο 60-70%. Σε πιο προχωρημένη νόσο (στάδιο III και IV) η επιβίωση αυτή μειούται στο 20-30% ή και λιγότερο.

Όταν το ΗΚΚ διηθεί την πυλαία φλέβα, που συμβαίνει στο 34%-40%, η μέση επιβίωση είναι 2,7 μήνες. Η διήθηση-θρόμβωση του κυρίου στελέχους της πυλαίας καθιστά τον όγκο ανεγχείρητο, όπως πρακτικά και η θρόμβωση του αριστερού ή του δεξιού κλάδου της, διότι θεωρούμε ότι καρκινικοί θρόμβοι έχουν ήδη περάσει στον αντίθετο λοβό. Αρκετές φορές παραβαίνουμε τους κανόνες αυτούς, όσον αφορά τη θρόμβωση της πυλαίας φλέβας και χειρουργούμε τέτοιους ασθενείς, στην προσπάθειά μας να τους βοηθήσουμε. Στις περιπτώσεις αυτές, τα αποτελέσματα είναι αρκετές φορές απογοητευτικά. Διήθηση ή θρόμβωση φλεβικών στελεχών, κυρίως δε της πυλαίας αλλά και των ηπατικών φλεβών είναι συνδεδεμένη με κακή πρόγνωση (0% τριετής επιβίωση), σε αντίθεση με τους ασθενείς αυτούς που δεν εμφάνιζαν αγγειακή διήθηση (32% 5ετή επιβίωση). Η διήθηση κυρίων κλάδων οδηγεί σε επιβίωση μικρότερα των 12 μηνών.

Είναι όμως δυνατόν, υπό ορισμένες προϋποθέσεις και ασθενείς με θρόμβωση της πυλαίας φλέβας να μπορέσουν να βοηθηθούν και να απολαύσουν μεγαλύτερη επιβίωση, όταν εφαρμοσθεί η προεγχειρητική θεραπεία (neoadjuvant therapy). Μερικοί λοιπόν από τους ασθενείς αυτούς που εμφανίζουν όχι περισσότερους από 2 ΗΚΚ όζους, όταν το στέλεχος της πυλαίας φλέβας είναι βατό και διαθέτουν ικανοποιητική λειτουργικότητα του ήπατος, μπορεί να υποβληθούν σε προεγχειρητικό διαδερμικό αρτηριακό χημειοεμβολισμό και εν συνεχεία σε ηπατεκτομή (downstaging).

Η υποτροπή της νόσου επισυμβαίνει στο 45-70% των ασθενών μετά από ηπατεκτομή. Οι υποτροπές αυτές προέρχονται είτε από de novo ανάπτυξη ΗΚΚ στο ήπαρ (70%) είτε από υποτροπή της νόσου στο όριο της ηπατεκτομής (30%) και στο 85% εμφανίζονται μέσα σε 2 έτη από την επέμβαση. Σε ένα 10% η υποτροπή είναι εξαιρεσίμη, αλλά η επιβίωση περιορίζεται από το υψηλό ποσοστό της 2ης υποτροπής και την εξωηπατική νόσο. Η υποτροπή της νόσου σχετίζεται άμεσα με την διήθηση πυλαίων φλεβικών κλάδων.

Από τα ανωτέρω εξάγεται εμφανώς αυτό που όλες οι μελέτες τονίζουν, ότι ειδικά για το ΗΚΚ, οι ανατομικές εκτομές (ημι-ηπατεκτομές, τμηματεκτομές) προσφέρουν καλύτερη επιβίωση, από ότι οι μη ανατομικές εκτομές (wedge resections). Κάθε ανατομική εκτομή εφόσον μπορεί να πραγματοποιηθεί, προσφέρει στον ασθενή τη δυνατότητα της εξαίρεσης των μικρομεταστάσεων από το μη εμφανώς προσβεβλημένο τμήμα του ήπατος, ακόμη και όταν ο πρωτοπαθής όγκος είναι πολύ μικρός.

Οι πιο κακοί προγνωστικοί δείκτες όσον αφορά τη μακρά επιβίωση σε ασθενείς με ΗΚΚ που υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία είναι

1. Διήθηση πυλαίας φλέβας από το ΗΚΚ
2. Διήθηση ηπατικής φλέβας
3. Μέγεθος όγκου >5 cm
4. Πολυκεντρικοί όγκοι (δορυφόροι όζοι)
5. Απουσία κάψας στον όγκο
6. Διήθηση της κάψας από το ΗΚΚ
7. Όριο εκτομής <1 cm (ιστολογικά)

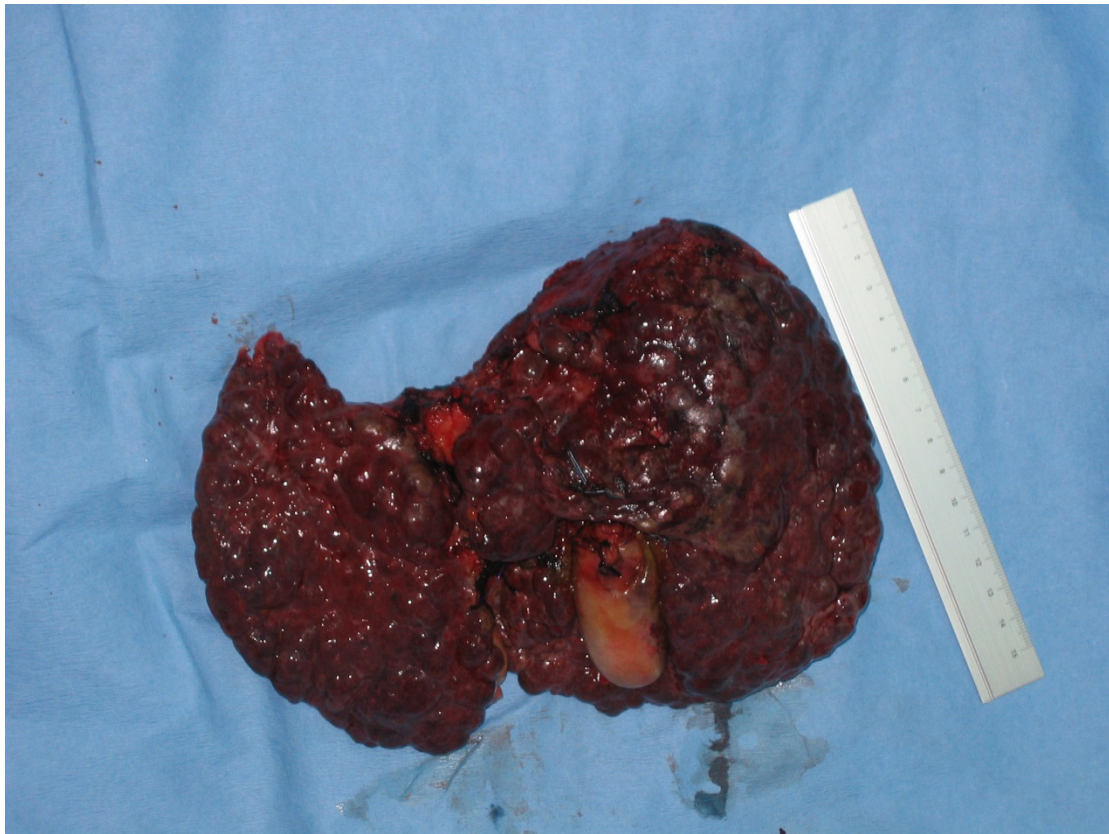
8. AFP ορού >10.000 ng/ml

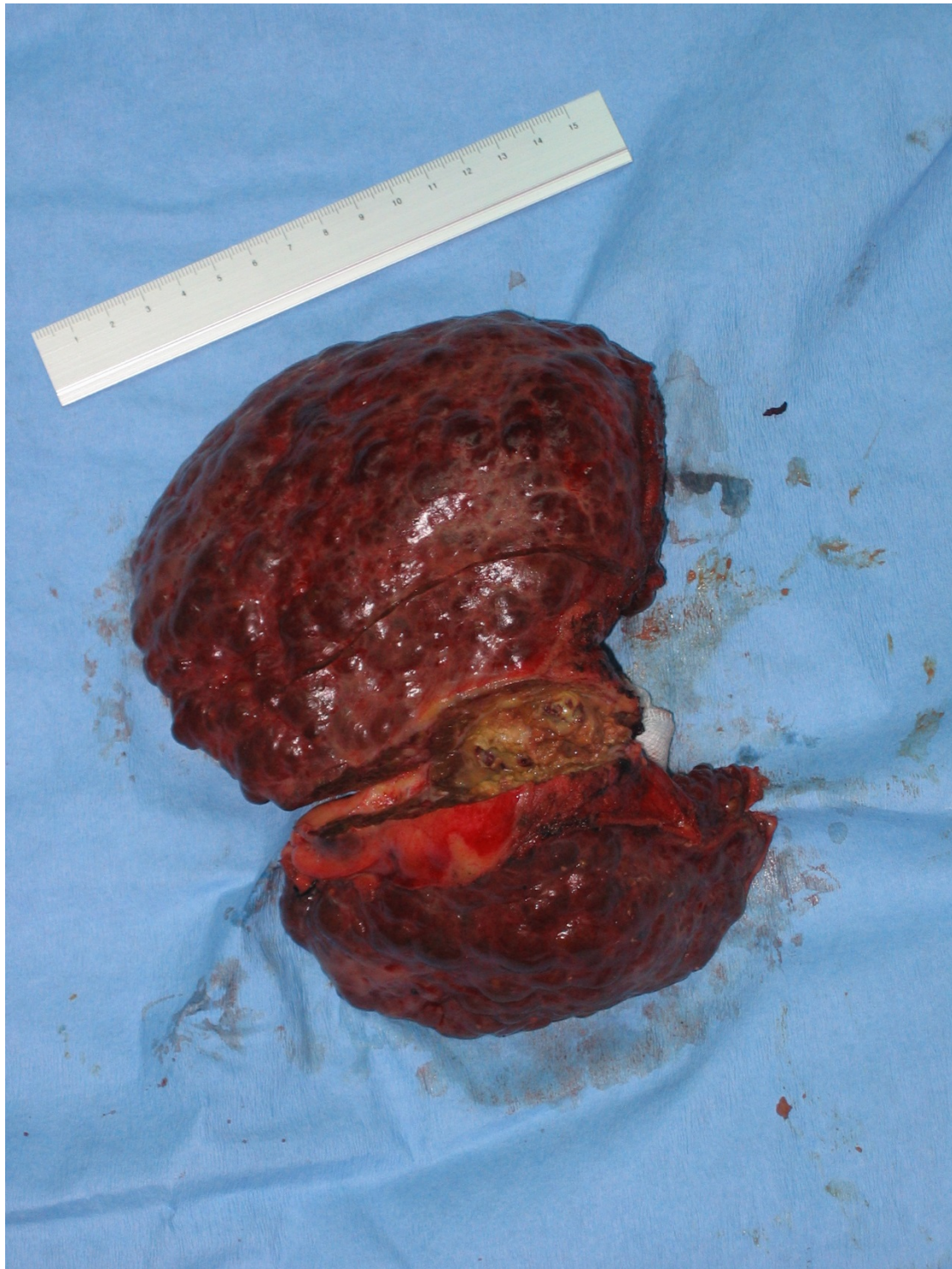
Μετεγχειρητική θεραπεία.

Αρκετές από τις μεθόδους μη χειρουργικής θεραπείας έχουν εφαρμοσθεί και ως μέθοδοι μετεγχειρητικής θεραπείας και χημειοθεραπείας στο ΗΚΚ. Καμία από αυτές δεν έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει στους ασθενείς αυτούς, εκτός ίσως από το χημειοεμβολισμό μέσω της ηπατικής αρτηρίας και αφού το ΗΚΚ υποτροπιάσει. Καινούργια φάρμακα που χορηγούμε στους ασθενείς αυτούς όπως το Sunitinib είναι ελπιδοφόρα αλλά ακόμα τα αποτελέσματα είναι σχετικά πτωχά

Μεταμόσχευση ήπατος (ΜΗ)

Είναι θεραπεία, που πειραματικά ξεκίνησε σε συνδυασμό με χημειοεμβολισμό και γινόταν για όγκους προχωρημένου σταδίου (IVa) ή γι' αυτούς που τυχαία διεγνώσθησαν στο παρασκεύασμα του ήπατος μετά από μεταμόσχευση του οργάνου για νόσο τελικού σταδίου (εικόνα 10).





Εικόνα 10: Παρασκεύασμα ολικής ηπατεκτομής σε ασθενή με κίρρωση και ΗΚΚ

Σήμερα, όμως, η ΜΗ για ΗΚΚ αποτελεί θεωρητικά την ιδεώδη θεραπεία για να αντιμετωπιστεί και το ΗΚΚ και η κίρρωση. Οι περιορισμοί της μεταμόσχευσης συνίστανται στην ανάγκη για ανοσοκαταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς επίσης και στην έλλειψη διαθέσιμων οργάνων. Φυσικά υπάρχει η δυνατότητα της χρήσης μοσχευμάτων από ζώντα δότη (Living related LTx), που αντιμετωπίζει το πρόβλημα της έλλειψης πτωματικού δότη, αλλά και αυτή ακόμη η επιλογή δεν απεδείχθει άμοιρη κινδύνων και ηθικών προβλημάτων. Οι αρχικές σειρές ΜΗ για ΗΚΚ δεν παρείχαν καλά αποτελέσματα,

λόγω της υψηλής υποτροπής και της σχετικά χαμηλής επιβίωσης. Αυτό οφείλετο κατά ένα μεγάλο μέρος, στο γεγονός ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς μεταμοσχεύονταν για προχωρημένο στάδιο της νόσου. Οι προσπάθειες όμως συνεχίστηκαν και έτσι οι ΜΗ σήμερα, για ανεγχείρητο πρώιμου σταδίου ΗΚΚ (κριτήρια Μιλάνου: ένας όζος ≤ 5 cm ή ≤ 3 όζους και \leq από 3 cm, ή τα κριτήρια του San Francisco) έχουν οδηγήσει σε βελτιωμένη έκβαση, με ποσοστά μακράς επιβίωσης να κυμαίνονται μεταξύ 25-75%. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της ηπατεκτομής με τη μεταμόσχευση ήπατος είναι δύσκολη και οι ασθενείς έχουν περίπου την ίδια επιβίωση αλλά η μεταμόσχευση γίνεται σε ασθενείς με πιο διάχυτη νόσο (εικόνα 11). Τα αποτελέσματα της ΜΗ για ΗΚΚ είναι περίπου ίδια με την ΜΗ που γίνεται για άλλους λόγους (Εικόνα 12), ενώ και οι δύο θα πρέπει να αντιμετωπισθούν ως συμπληρωματικές παρά ανταγωνιστικές μέθοδοι.

Έτσι, ασθενείς με κίρρωση σταδίου Child-Pugh B και C και ανεγχείρητο πρώιμου σταδίου ΗΚΚ πρέπει να μεταμοσχεύονται, ενώ εκείνοι με κίρρωση Child-Pugh A εμφανίζουν παρόμοια αποτελέσματα με τη μεταμόσχευση και την ηπατεκτομή, πιθανώς δε πρέπει να υποβληθούν σε ηπατεκτομή.



TABLE 3. Results of transplantation for hepatocellular carcinoma



Author	N	Notes	Operative	Recurrence	Survival	
			mortality (%)		rate (%)	3 years
Iwatsuki, 1991 ⁸⁷	105		—	57	39	36
Bismuth, 1993 ⁴⁰	60		5	54	47	—
Mazzaferro, 1996 ⁸²	48		6	—	—	74 (4 years)
Llovet, 1999 ⁵¹	87	Intention to treat analysis	—	10	69	69
Hemming, 2001 ⁸⁴	112		13	10	63	57
Yao, 2001 ⁸⁵	64		4.7	11	—	73
De Carlis, 2003 ⁸³	121		4.5	10		62
Yoo, 2003 ⁸⁶		Review of UNOS		45		
1987 to 1991	270	Database				25.3
1992 to 1995	282					46.6
1996 to 2001	433					61.1

UNOS, United Network for Organ Sharing.

LTx

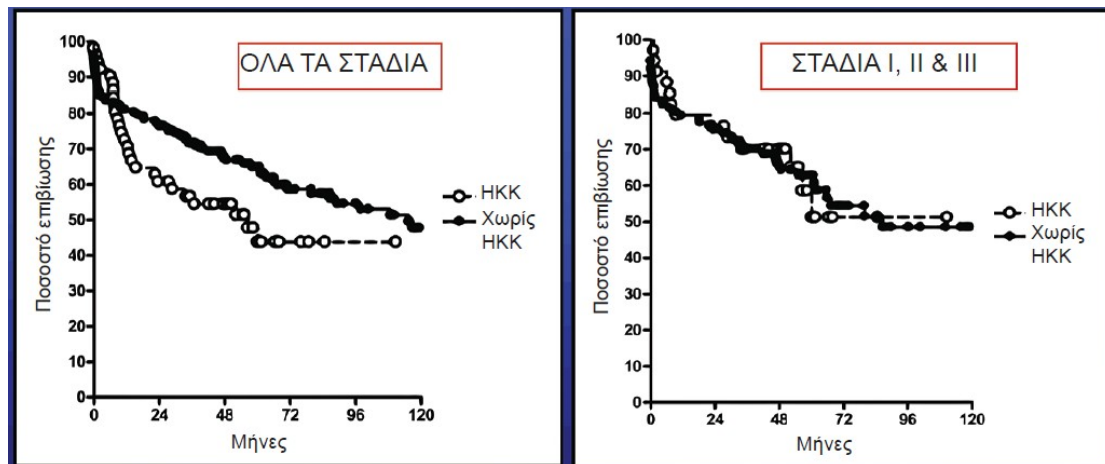
Cha CH et al. *Curr Probl Surg.* 2010 Jan;47(1):10-67.

3.7.13

FIRST DEPARTMENT OF SURGERY, NKUOA
MS, LAIKO, ATHENS



Εικόνα 11: Επιβίωση ασθενών με ΗΚΚ μετά από ΜΗ σε διάφορες σειρές



Εικόνα 12: Σύγκριση επιβίωσης ασθενών με ΗΚΚ μετά από ΜΗ, με αυτούς με ΜΗ που δεν είχαν ΗΚΚ.

Ακόμη, όμως, είναι δύσκολο να θέσει κανείς την ΜΗ στην ίδια θέση με την ηπατεκτομή, σε ένα ασθενή που πληροί τα κριτήρια και για τις δυο επιλογές, λόγω έλλειψης δοτών και για πολλούς άλλους λόγους που ξεφεύγουν του σκοπού του παρόντος κεφαλαίου. Η συνήθης αιτία θανάτου μετά από ΜΗ είναι η υποτροπή της νόσου στο ήπαρ αλλά και εξωηπατικά, πολλοί δε από τους ασθενείς μετά τη ΜΗ προσπαθούν να ισορροπήσουν μεταξύ ανοσοκαταστολής και χημειοθεραπείας ή χημειοεμβολισμού για την αντιμετώπισή της.

Καταστροφή του όγκου (Ablation)

Το δεύτερο είδος της χειρουργικής θεραπείας περιλαμβάνει, μορφές τοπικής θεραπείας, που πρακτικά αποβλέπουν στη μερική ή ολική καταστροφή του όγκου μέσω θερμικής καταστροφής (κυρίως Radiofrequency ablation - RFA), διαδερμικής θεραπείας με αλκοόλη (PEI), acetic acid, ραδιενεργών ισωτόπων κ.ά. Περισσότερες πληροφορίες για όλες τις μεθόδους αυτές αναφέρονται διεξοδικά σε ειδικά συγγράμματα.

Αν και ο μεγάλος αυτός κατάλογος δεικνύει την έλλειψη αξιόπιστων μέσων θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΗΚΚ, υπάρχει μια σοβαρή πιθανότητα θεραπείας, αν όλες ή μερικές τεχνικές συνδυασθούν – με βάση βέβαια τη χειρουργική θεραπεία – με σκοπό την καταστροφή-εκτομή όλου του ιστού του ΗΚΚ.

Από το σύνολο αυτό των μορφών θεραπείας πολύ περιληπτικά σας περιγράφουμε αυτές που εμείς προτιμούμε για την θεραπεία των ασθενών μας με ΗΚΚ:

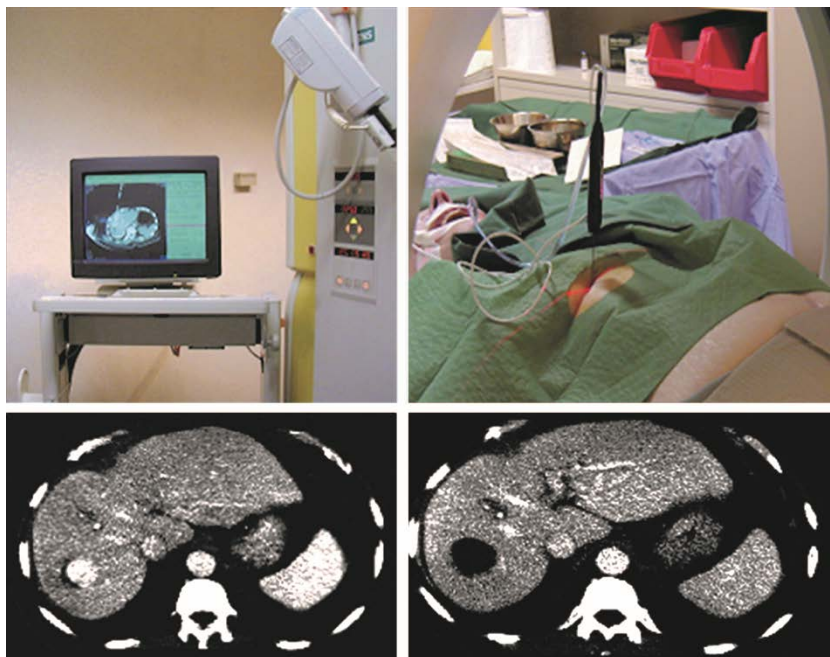
Ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency Ablation- RFA).

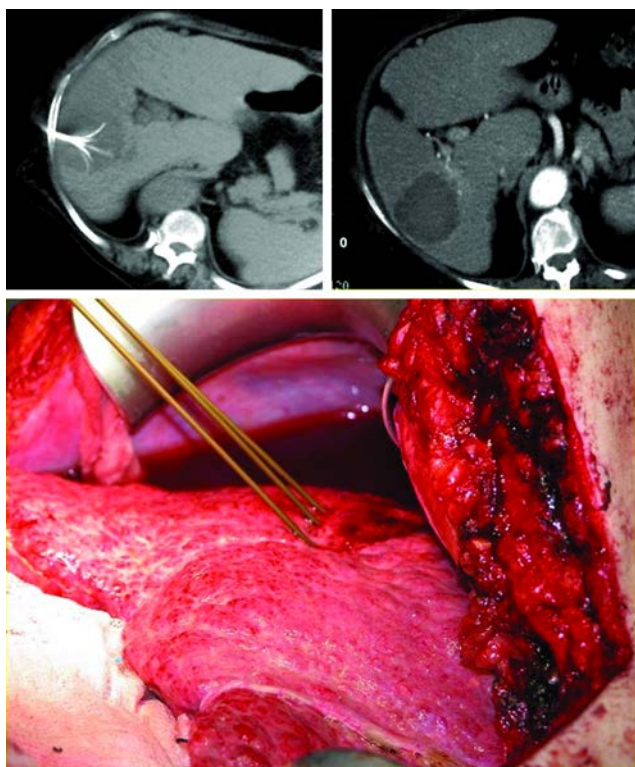
Η εφαρμογή εναλλασσόμενου ηλεκτρικού ρεύματος στους ιστούς (300-1000 Hertz) δημιουργεί θερμότητα γύρω τους, σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες από 600C και με επακόλουθο τον άμεσο θάνατο των κυττάρων. Έτσι, η εφαρμογή της μεθόδου αυτής στη θεραπεία του ΗΚΚ φαίνεται ότι προσδίδει καλά αποτελέσματα, ίσως δε τα καλύτερα από τις άλλες μεθόδους και βασικά με λιγότερη νοσηρότητα. Κύρια ένδειξη της αποτελούν όγκοι <3 cm, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ηπατεκτομή, αν και μεγαλύτεροι όγκοι (5-7 cm) μπορούν επίσης να καταστραφούν. Βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι, ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και εναντίον όγκων, που είναι σχετικά κοντά σε βασικές αγγειακές δομές του ήπατος (πυλαία αγγεία και χολαγγεία), είναι δε δυνατόν να εφαρμοσθεί τόσο διαδερμικά όσο και ανοικτά, καθώς και σε συνδυασμό με άλλες

μεθόδους (Εικόνα 14). Το φαινόμενο heat-sink περιορίζει την ικανότητα της μεθόδου, λόγω διαφυγής ενέργειας μέσω του αίματος, φαίνεται δε ότι η εφαρμογή του χειρισμού Pringle βελτιώνει τη δραστηριότητά της. Παρόλο που αναδρομικές μελέτες συγκρίνουν επιβιώσεις της μεθόδου έναντι της ηπατεκτομής, δεν υφίσταται καμία διπλή τυφλή μελέτη αλλά ούτε και οι μεταanalύσεις υποστηρίζουν ότι η μέθοδος μπορεί να υποκαταστήσει την ηπατεκτομή για όγκους μέχρι 7 cm. Η δική μας εμπειρία υποστηρίζει, ότι η τεχνική αυτή είναι πολύ καλή σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους, όπως η ηπατεκτομή, για τη θεραπεία ασθενών που δεν έχουν άλλη θεραπευτική επιλογή

Διαδερμική έγχυση αλκοόλης (PEI)

Ήταν για πολλούς η πιο δραστική μέθοδος καταστροφής του ΗΚΚ. Συνήθως ενδείκνυται σε όγκους <3 cm, πάντα <5 cm και σε λιγότερο από 3 όζους. Ενδείκνυται, επίσης, ως πρωτοπαθής θεραπεία ΗΚΚ σε έδαφος κίρρωσης, όταν η χειρουργική αντιμετώπιση δεν είναι δυνατή και ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από ηπατεκτομή ή χημειοεμβολισμό και σε όγκους που δεν μπορεί να εφαρμοσθεί το RFA, όπως κοντά σε αγγεία κλπ. Αντενδείκνυται επί παρουσίας ασκίτη και επί εξωηπατικής νόσου. Τα αποτελέσματα διαφέρουν από κέντρο σε κέντρο, αλλά η διετής επιβίωση είναι 76-87%, η δε πενταετής 28-48%. Η θεραπεία με έγχυση οξικού οξέος (acetic acid) αποτελεί νέα, αλλά πολλά υποσχόμενη μέθοδο, μιας και η νέκρωση που δημιουργείται είναι καλύτερη, γεγονός που την καθιστά πιο χρήσιμη σε όγκους με διαφραγμάτια.

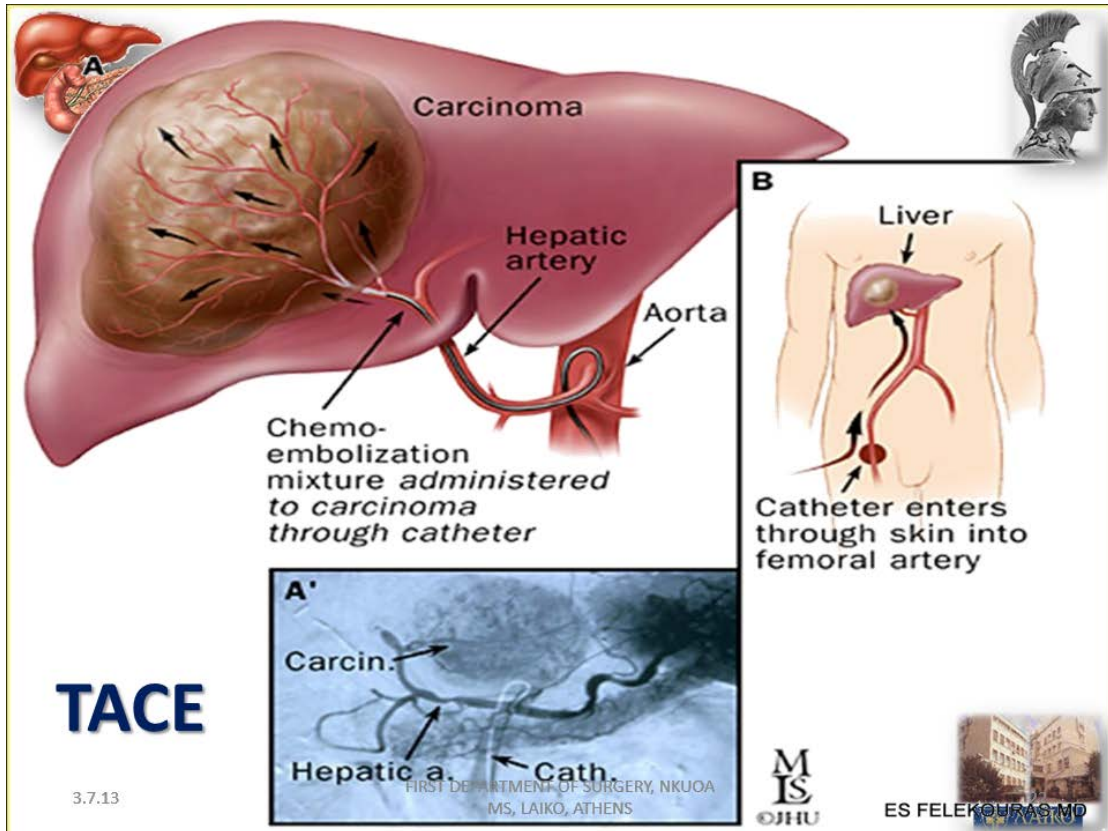




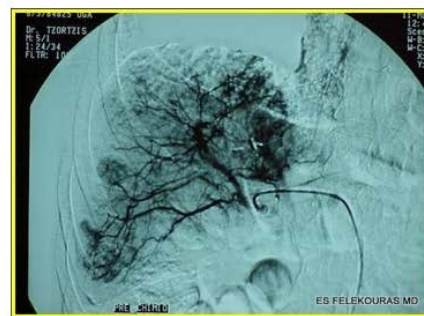
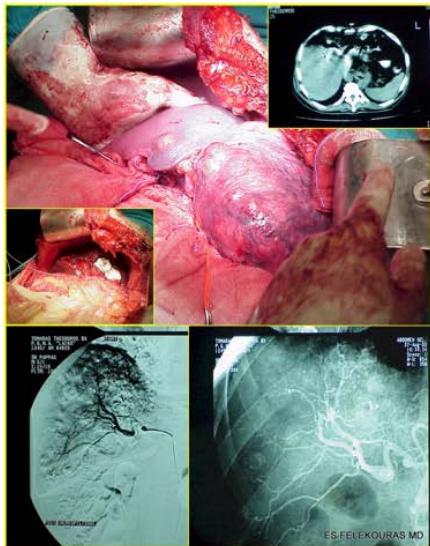
Εικόνα 14: Επάνω. Διαδερμική καταστροφή ΗΚΚ του δεξιού λοβού του ήπατος με RFA υπό ΑΤ. ΑΤ πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) την καταστροφή του όγκου. Κάτω. Διαδερμική καταστροφή ΗΚΚ με RFA, με άλλο τύπο βελόνας RFA και κάτω ανοικτή χειρουργική επέμβαση σε ασθενή με κίρρωση και ΗΚΚ, που κρίθηκε μη εξαιρεσίμο.

Διαδερμικός χημειοεμβολισμός διά της ηπατικής αρτηρίας (transcatheter arterial chemoembolization- TACE).

Η μέθοδος αυτή συνίσταται σε έγχυση εντός της ηπατικής αρτηρίας του όγκου (διαδερμικά μέσω της μηριαίας αρτηρίας) ενός διαλύματος, που περιέχει ένα χημειοθεραπευτικό παράγοντα (adriamycin, cisplatin ή mitomycin C ή άλλα πιο καινούργια φάρμακα) και Lipiodol, που περιέχει ιώδιο κατά 38% (Εικόνα 15). Βασίζεται στην αρχή ότι όλοι οι όγκοι του ήπατος λαμβάνουν την αιμάτωσή τους από την ηπατική αρτηρία, η δε νεοαγγείωση που δημιουργούν είναι ανώμαλη και ελικοειδής. Το Lipiodol παγιδεύεται στην αγγειακή μικροκυκλοφορία του όγκου, μαζί δε παγιδεύονται και οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες. Για το λόγο δε αυτό, η χημειοθεραπεία είναι έντονη σε τοπικό επίπεδο (όγκος) και μικρότερη σε άλλα σημεία του ήπατος, χωρίς σημαντικές συστηματικές επιπτώσεις. Η απορρόφηση του συνδυασμού Lipiodol και του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου, ιδιαίτερα αν εμβολισθεί στο τέλος και η τροφοφόρος ηπατική αρτηρία με gelfoam, είναι πολύ αργή (6-12 εβδομάδες) και συνεπώς η θεραπεία καθίσταται ακόμη πιο έντονη, μια και είναι συνδυασμός νέκρωσης και χημειοθεραπείας. Μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε μήνα μόνη ή σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους, με μέση ανταπόκριση στο 50%.



HCC recurrence post Rx + TACE



3.7.13

FIRST DEPARTMENT OF SURGERY, NKUOA
MS, LAIKO, ATHENS



Εικόνα 15: (Άνω) Αριστερή ημι-ηπατεκτομή σε ασθενή με μεγάλο ΗΚΚ. Μετά από ένα χρόνο υποτροπίασε στο δεξιό λοβό και υπεβλήθη σε TACE. Επί έξι χρόνια αργότερα υποβάλλεται

ακόμα σε TACE, κάθε 2 μήνες. Υποτροπίασε με εξωηπατική νόσο 2 φορές και υπεβλήθει σε εκτομή των μεταστάσεων (επίπλουν και πνεύμονας) με συνολική επιβίωση 8,5 έτη.

Κλινικές μελέτες από την Ασία και τις ΗΠΑ απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Η προσωπική μας εμπειρία δείχνει, ότι παρόλο που δεν μπορεί να θεωρήσει κανείς ότι αυτή είναι θεραπευτική, η παράταση της ζωής που εμφανίζουν οι συγκεκριμένοι ασθενείς του σταδίου IV, είναι εντυπωσιακή. Διάφορα τέτοια πρωτόκολλα υφίστανται παγκοσμίως, με καλά αποτελέσματα, παρόμοιο δε πρωτόκολλο υπάρχει και στην κλινική μας. Ο απλός εμβολισμός της HA (TAE) παίζει και αυτός ρόλο, σε ασθενείς που δεν δύνανται να υποβληθούν σε TACE, μερικοί δε πιστεύουν ότι είναι αρκετός και δεν απαιτείται να υποβληθούν σε χημειοεμβολισμό. Ο ραδιοεμβολισμός αποτελεί μια καινούργια μέθοδο, η οποία ίσως προσφέρει μια άλλη εναλλακτική θεραπεία.

Συντηρητική θεραπεία

Συστηματική χημειοθεραπεία

Η συστηματική χημειοθεραπεία είναι μη αξιόπιστη θεραπεία για τους περισσότερους των ασθενών με ανεγχείρητο ΗΚΚ, με ανταπόκριση <25%. Διάφορα θεραπευτικά σχήματα έχουν προταθεί (adriamycin, epirubicin, mitoxantrone, cisplatin, 5 -fluorouracil etoposide, tegafur, GEMOX κ.ά.). Έτσι, σήμερα, δεν υπάρχει ένδειξη για συστηματική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ΗΚΚ που μπορούν να υποβληθούν σε κάποια άλλη μορφή θεραπείας, μιας και οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται ολιγότερο του 20%, η δε ανταπόκριση είναι μικρής διάρκειας. Όμως, σύγχρονα φάρμακα εισάγονται προς θεραπεία των ασθενών με ΗΚΚ (π.χ. sorafenib (Nexavar), που είναι αναστολέας των κινασών), ενώ οι προσπάθειες συνεχίζονται με φάρμακα όπως το Sutent (sunitinib malate, multitargeted Tyrosine kinase Inhibitor) ευρίσκονται στη διαδικασία αξιολόγησης των πρώτων κλινικών δοκιμών

Neoadjuvant θεραπεία

Είναι επίσης δυνατόν με τη χρήση μερικών εκ των προαναφερθεισών μεθόδων συντηρητικής θεραπείας [HAI, TACE, ραδιοανοσοθεραπεία, περιοχική ακτινοθεραπεία (XRT), συστηματική χημειοθεραπεία] να επιτευχθεί ελάττωση του μεγέθους και της έκτασης του όγκου (downstaging) και να επιχειρηθεί εν συνεχεία θεραπευτική εκτομή.

Πειραματικές μέθοδοι θεραπείας: Το μέλλον

Την τελευταία δεκαετία, καινούργιες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί στη θεραπεία του ΗΚΚ. Αυτές περιλαμβάνουν τη χημειοθεραπεία με adriamycin παγιδευμένη σε λιποσώματα, τη χορήγηση ενός ακυκλικού retinoid polypropenoic acid για την πρόληψη νέων πρωτοπαθών ΗΚΚ, κυρίως δε την εσωτερική ή υψηλής έντασης εστιασμένη υπερηχογραφία (high-intensity focused sonography) και ακόμη τη γονιδιακή θεραπεία. Η ανοσοθεραπεία είναι ένα πεδίο έντονης έρευνας, ιδιαίτερα δε η ανοσοστόχευση (immunotargeting). Οι τελευταίες αυτές τεχνικές χρησιμοποιούν μονοκλωνικά αντισώματα έναντι ογκοαντιγόνων, και χορηγούνται ως ελεύθερα αντισώματα εναντίον του όγκου ή συνδεδεμένα με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και ιδίως την adriamycin. Η χορήγηση ιντερφερόνης-α, ιντερλευκίνης-2, ή TNF (Tumor necrosis factor) δεν έχει προσδώσει μέχρι τώρα επιτυχία σε πιλοτικές μελέτες.

Προσυμπτωματικός έλεγχος για μικρά ΗΚΚ

Εξ όσων έχουν αναφερθεί, συνάγεται ότι υπάρχει επείγουσα ανάγκη, ειδικά στην Ελλάδα, για την ανεύρεση των ΗΚΚ σε ένα προσυμπτωματικό στάδιο, όταν η χειρουργική επέμβαση είναι ακόμα δυνατή. Τα προγράμματα για τα υποκλινικά ηπατοκυτταρικά καρκινώματα είναι δύο ειδών:

1. αυτά που καλύπτουν ολόκληρες πληθυσμιακές ομάδες, με υψηλή συχνότητα του όγκου, και
2. αυτά που είναι εξατομικευμένα για κάθε ασθενή υψηλού κινδύνου ανάπτυξης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Ο έλεγχος πληθυσμιακών ομάδων είναι δύσκολος και ακριβός, σπάνια δε έχει επιτευχθεί, ενώ ο εξατομικευμένος έλεγχος είναι πιο εύκολος και καθόλου ακριβός, περιλαμβάνει δε βμηνιαίο προσδιορισμό των AFP και US ήπατος.

Με το τρόπο αυτό πρέπει να ελέγχονται ασθενείς φορείς της HBV και αυτοί με HCV, αλλά και κάθε άρρωστος με χρόνια ηπατική νόσο (εικόνα 16). Έτσι, όταν ανευρίσκονται μικρές βλάβες <1 cm ή υπάρχει μικρή αλλά σταδιακή αύξηση της AFP, τότε ο έλεγχος εντατικοποιείται κάθε τρίμηνο και αν χρειαστεί, η βιοψία επιβεβαιώνει αν υπάρχει ΗΚΚ. Η διάγνωση ΗΚΚ στους ασθενείς αυτούς, τους οδηγεί πρώιμα στο χειρουργείο με σημαντικές (70%) πιθανότητες 5ετούς επιβίωσης. Έτσι, ελπίζουμε να σταματήσει κάποτε και το φαινόμενο το οποίο παρατηρείται συχνά, ασθενείς φορείς ή νοσούντες από ηπατίτιδα, να μην έχουν υποβληθεί σε κανένα έλεγχο μετά τη δικαιολογία «γιατί δεν μου είπε ο γιατρός μου» ή «είχα φυσιολογικές τρανσαμινάσες».

Ομάδες υψηλού κινδύνου για ΗΚΚ					
Παράγων	Κίνδυνος			Screening	
	Υψηλός	Μεσαίος	Χαμηλός	Ναι	Όχι
- Φορέας HBV	-	-	-	-	-
- Πρώιμη έναρξη	+	-	-	+	-
- Αργή έναρξη	-	+	-	-	-
- HCV	+	-	-	+	-
- Αιμοχρωμάτωση	+	-	-	+	-
- Κίρρωση από άλλες αιτίες	-	-	+	-	+

Εικόνα 16: Προσυμπτωματικός έλεγχος για ομάδες υψηλού κινδύνου

Πρόληψη

Ο μαζικός εμβολιασμός του πληθυσμού για την HBV, που και στην Ελλάδα πλέον είναι υποχρεωτικός, έχει μειώσει σημαντικά την επίπτωση του ΗΚΚ της HBV, όμως δυστυχώς δεν συμβαίνει το ίδιο και με αυτό της HCV. Το μέλλον εδώ καθίσταται δύσκολο, ειδικά για τις Ευρωπαϊκές χώρες, μια και το εμβόλιο για την HCV δεν φαίνεται να είναι έτοιμο στο ορατό μέλλον.

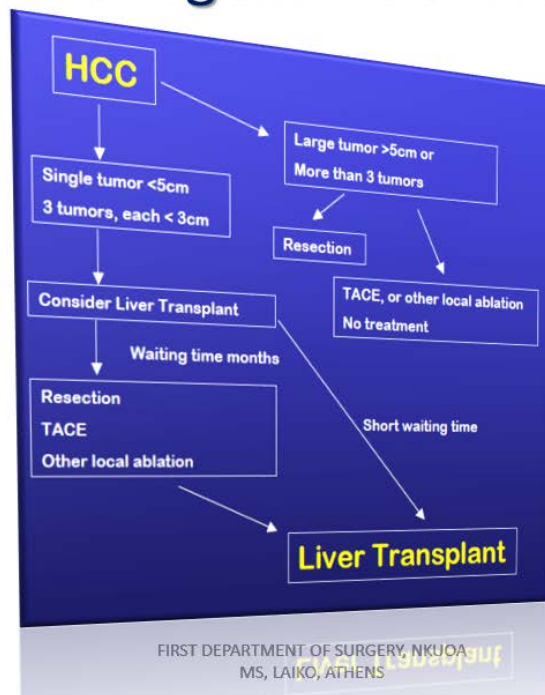
Σύντομη θεραπευτική προσέγγιση ασθενούς με ΗΚΚ (εικόνα 17)

1. Ασθενείς με ΗΚΚ (βιοψία-ιστολογική διάγνωση) υποβάλλονται σε προεγχειρητικό έλεγχο για τον αποκλεισμό μεταστατικής νόσου
2. Αν ο όγκος είναι εντοπισμένος στο ήπαρ, γίνεται εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητάς του
3. Ασθενείς με επαρκή λειτουργικότητα υποβάλλονται σε ερευνητική λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία

4. Αν δεν υπάρχει μεταστατική ενδοπεριτοναϊκή νόσος και ο διεγχειρητικός υπερηχοτομογραφικός έλεγχος είναι αρνητικός για διήθηση ή θρόμβωση μειζόνων φλεβικών στελεχών, ο ασθενής υποβάλλεται σε ανατομική τμηματική ηπατεκτομή με θεραπευτικό σκοπό ή σε ηπατεκτομή με αρνητικά όρια εκτομής R0, αν η προηγούμενη δεν είναι δυνατή
5. Ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για ηπατεκτομή, αλλά είναι για ΜΗ γιατί πληρούν τα κριτήρια του Μιλάνου ή του San Francisco, πρέπει να τους προσφέρεται η επιλογή της ΜΗ και κάθε θεραπεία όπως TACE, RFA στην πορεία προς αυτή
6. Ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για ηπατεκτομή ή λόγω μη επαρκούς λειτουργικής ικανότητας του ήπατος ή πολυεστιακού ή αμφοτερόπλευρου όγκου ή λόγω διήθησης ή θρόμβωσης μειζόνων φλεβικών στελεχών, είναι υποψήφιοι για τοπική-περιοχική θεραπεία, αν η νόσος είναι εντοπισμένη στο ήπαρ
 - Ασθενείς με όγκους μικρότερους των 5 cm και σημαντική κίρρωση θα πρέπει να υποβληθούν σε δια δερμική ή λαπαροσκοπική ή και ανοικτή θεραπεία με RFA ή σε καταστροφή του όγκου με έγχυση αλκοόλης (PEI) ή άλλο ανάλογο θεραπευτικό πρωτόκολλο
 - Ασθενείς με πολλαπλούς όγκους ή κάθε ανεγχείρητο όγκο ή όταν είναι συμπτωματικοί, θεραπεύονται με TACE Περιοχική ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία (HAI) με συνδυασμό φαρμάκων αναλόγως της προτίμησης του κέντρου, μπορεί να γίνει εναλλακτικά ή μετά από τον TACE
7. Άλλες θεραπείες, παρόλο που έχουν μικρή επίδραση στην επιβίωση, μπορεί να εφαρμοστούν στα πλαίσια πρωτοκόλλου
8. Η συστηματική χημειοθεραπεία λόγω απογοητευτικών αποτελεσμάτων σπάνια έχει θέση στη θεραπεία του ΗΚΚ, όμως εναλλακτικές επιλογές με φάρμακα νέας γενιάς εφαρμόζονται σήμερα
9. Η υποστηρικτική θεραπεία συνοδεύει κάθε θεραπευτική μας προσέγγιση



Management of HCC



3.7.13



Εικόνα 17: Συνοπτική θεραπεία του ΗΚΚ

Το κέντρο μας έχει πάνω από 20 έτη εμπειρία στην αντιμετώπιση όλων των μορφών του ΗΚΚ και με σχεδόν όλες της υπάρχουσες θεραπείες και η διεπιστημονική ομάδα μας καλύπτει όλο το φάσμα της διαγνώσεως και των θεραπειών του ΗΚΚ.

ΕΣ Φελέκουρας

Αν. καθ. Χειρουργικής

Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ

ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

<http://surgery.gr/>