

Η αντιμετώπιση
της περιτοναϊκής
καρκινωμάτωσης:
Μια σύντομη
ιστορική αναδρομή

Paul H. Sugarbaker
Μετάφραση: Ντάτσης Χ. Αναστάσιος

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εξέλιξη στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης και του μεσοθηλιώματος του περιτοναίου οδήγησαν στη δημιουργία εξελίξεων τόσο στη φαρμακολογία και στη χειρουργική όσο και στην τεχνική υποστήριξη. Η σημαντικότερη καινούργια πληροφορία στον τομέα της φαρμακολογίας ήταν η περιγραφή του περιτοναιο-αιματικού φραγμού¹. Οι σχετικές μελέτες περιέγραψαν τη συμπεριφορά των μεγαλομοριακών ενώσεων, όπως τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, κατά την επαφή τους με την περιτοναϊκή κοιλότητα μετά από διάλυσή τους σε μεγάλη ποσότητα υγρού. Η καινοτομία στη χειρουργική τεχνική ήταν η περιγραφή της περιτοναιο-εκτομής². Η καινούργια αντίληψη ότι η περιτοναϊκή επιθηλιακή μεμβράνη αποτελεί ένα όργανο που μπορεί να αφαιρεθεί με σκοπό την προετοιμασία της περιτοναϊκής κοιλότητας για την επακόλουθη χημειοθεραπεία αποτέλεσε μια κρίσιμη προσθήκη στις τεχνικές της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. Τελικά, καθώς όλο και περισσότεροι ασθενείς αντιμετωπίζονταν με αυτή τη συνδυασμένη τεχνική, υπήρξε και εξέλιξη στις μικρές τεχνικές λεπτομέρειες που απαιτούνται για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών³. Αυτή η αντιμετώπιση που στηρίζονταν στην αποκτηθείσα γνώση, εξαρτώνταν από την οργάνωση κέντρων για τη θεραπεία της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης. Η υποχρέωση των ιδρυμάτων προς περαιτέρω ανάπτυξη των θεραπειών για την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση επέτρεψε τη συσσώρευση δεδομένων, τα οποία είναι δυνατόν να διαμοιράζονται σε όλες τις ομάδες. Επιπλέον, η τακτική αλληλεπίδραση μεταξύ των ογκολογικών ομάδων που ασχολούνται με την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση στις Η.Π.Α., στην Ευρώπη, Κορέα και Ιαπωνία, οδήγησε σε ανταλλαγή ιδεών και θεραπευτικών συμπερασμάτων που επιτάχυναν σε μεγάλο βαθμό την εξέλιξη πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών πλάνων⁴. Σημαντικό κομμάτι αυτής της ανταλλαγής ήταν η ανάπτυξη ποσοτικών προγνωστικών δεικτών, γνώση που επιτρέπει την επιλογή των ασθενών όχι μόνο στα πλαίσια ενός και μόνο κέντρου, αλλά και τον καταμερισμό των δεδομένων παρομοίων πληθυσμών ασθενών μεταξύ περισσότερων κέντρων⁵. Η συνδυαστική θεραπεία της περιτονεκτομής με ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με την πιο σωστή αντιμετώπιση των ασθενών και τη συγκέντρωση δεδομένων από τη χρήση των προγνωστικών δεικτών έχει οδηγήσει σε παγκόσμιο ενδιαφέρον για αυτή την πιθανώς θεραπευτική προσέγγιση σε μια νόσο που στο παρελθόν ήταν πάντα θανατηφόρος. Νεότερες θεραπείες με περισσότερα πλεονεκτήματα και μειωμένη νοσηρότητα και θνησιμότητα έχουν αρχίσει να δημοσιοποιούνται σε τακτική βάση από τη σχετική βιβλιογραφία.

1 ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟ – ΑΙΜΑΤΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ

Οι πρώτες αρχές της φαρμακολογίας σχετικά με τη συμπεριφορά των μεγαλομοριακών ενώσεων που ενσταλάζονται απευθείας στην περιτοναϊκή κοιλότητα, διαλελυμένες σε μεγάλη ποσότητα ενός φυσιολογικού υγρού, περιγράφηκαν ως επί το πλείστον από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας στην Bethesda, Maryland, των Η.Π.Α. Οι πρώιμες εργαστηριακές πειραματικές δημοσιεύσεις των Flessner and Dedrick και οι αντίστοιχες των Meyers, Collins και Spreyer και συν. σε ασθενείς αφύπνισαν το μεγάλο ενδιαφέρον για αυτή τη νέα οδό χορήγησης της αντικαρκινικής χημειοθεραπείας⁶⁻⁸. Η σημασία της επιλογής του είδους του φαρμάκου και της κατάλληλης δοσολογίας για την ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία τόσο για φάρμακα όπως η doxorubicin όσο και για φάρμακα που μεταβολίζονται στο ήπαρ όπως η 5-φλουορακίλη περιγράφηκαν από τον Sugarbaker και συν.^{9,10} Η σημασία του μεγέθους του μορίου για τη διατήρηση του περιτόναιο-αιματικού φραγμού διευκρινίστηκε νωρίτερα από τον Meyers και τους συνεργάτες του⁷.

Λίγα έχουν αλλάξει στις τελευταίες τρεις δεκαετίες όσον αφορά στις αρχές της φαρμακολογίας που καθιερώθηκαν από αυτούς τους πρώτους ερευνητές. Έχουν προκύψει κάποιες διευκρινήσεις σχετικά με τη χρήση της χημειοθεραπείας εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας¹¹. Καί' αρχάς, έγινε ξεκάθαρο ότι η έκταση της περιτονεκτομής λίγο έχει να κάνει με τη συνεχιζόμενη παρουσία του περιτόναιο-αιματικού φραγμού. Οι Vazquez και συν. εδραίωσαν ότι το ποσοστό εκτομής του τοιχωματικού περιτοναίου έχει ελάχιστη ή καθόλου επίδραση στη φαρμακολογία της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας με 5-φλουορακίλη¹². Δεύτερον, έγινε ξεκάθαρο ότι η ποσότητα του ενδοπεριτοναϊκού υγρού που χρησιμοποιήθηκε για να διαλυθεί η χημειοθεραπεία και που ακολούθως γεμίζει την περιτοναϊκή κοιλότητα έχει μεγάλη επίδραση στη φαρμακολογία του ενσταλαζόμενου φαρμάκου^{13,14}. Τόσο ο Elias και συν. όσο και ο Sugarbaker και συν. απέδειξαν ότι τόσο ο όγκος του υγρού όσο και η δόση του χημειοθεραπευτικού θα πρέπει να καθοριστούν με βάση την επιφάνεια σώματος και το μέγεθος του σώματος αντίστοιχα. Μόνο εφόσον ο όγκος και η δόση της χημειοθεραπείας ήταν ελεγχόμενα μπορούσε να προβλεφθεί η συστηματική έκθεση και να παραμείνουν σταθερές από ασθενή σε ασθενή οι ενδοπεριτοναϊκές και συστηματικές επιδράσεις της. Τρίτον, φάνηκε ότι η χρήση υπερθερμικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας είχε μικρή ή καθόλου επίδραση στην επακόλουθη θεραπεία με 5-φλουορακίλη που χρησιμοποιήθηκε στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο¹⁵.

2 Η ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΠΛΗΡΗ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΣΗ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΤΟΝΕΚΤΟΜΗΣ

Ίσως, το πλέον σαφώς καταδειχθέν κλινικό εύρημα με τη χρήση της συνδυαστικής θεραπείας στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο παχέος εντέρου και σκωληκοειδούς απόφυσης είναι η απόλυτη ανάγκη καθαρισμού της περιτοναϊκής κοιλότητας από την κακοήθεια με σκοπό την επίτευξη μακρόχρονης επιβίωσης με τη χρήση της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας³. Παρόμοια παρατήρηση έγινε και για τον καρκίνο του στομάχου που συνοδεύεται από περιτοναϊκή καρκινωμάτωση¹⁶. Στον καρκίνο της ωοθήκης και στο περιτοναϊκό μεσοθηλίωμα είναι αναγκαία η σημαντική μείωση του καρκινικού φορτίου και ως εκ τούτου ενδείκνυται οι τεχνικές περιτοναίο-εκτομής· παρ' όλα αυτά, δεν είναι αναγκαίος ο πλήρης καθαρισμός του ορατού όγκου από την περιτοναϊκή κοιλότητα ώστε να επιτευχθούν μακροχρόνια οφέλη από την ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία.

Οι τεχνικές της περιτοναίο-εκτομής περιγράφηκαν αρχικά από τον Sugarbaker το 1995². Ο Yonemura και συν. δημοσίευσαν παρόμοιες τεχνικές με ειδική εφαρμογή στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης από καρκίνο του στομάχου¹⁷. Επιπλέον τεχνικές συμπεριέλαβαν την πλήρη εκτομή του πρόσθιου τοιχωματικού περιτοναίου¹⁸. Εκτεταμένες εκτομές σπλάχνων όπως η ολική γαστρεκτομή επέτρεψαν την επέκταση της χειρουργικής τεχνικής της περιτοναίο-εκτομής και είχαν ως αποτέλεσμα την καταλληλότερη κυτταρομείωση σε μεγαλύτερο αριθμό καρκινοπαθών¹⁹.

Οι πρόοδοι στη χειρουργική τεχνική σχετικά με την πλήρη κυτταρομείωση μέσω περιτοναίο-εκτομής οδήγησαν στη χρήση των αυτοσυγκρατούμενων αγκίστρων και της διαθερμίας υψηλής τάσης με σφαιρική κεφαλή. Μια πρόσφατη πρόοδος, της οποίας όμως τα αποτελέσματα δεν έχουν ακόμη επιτευχθεί πλήρως, είναι η επανεπιθηλιοποίηση των εκτεταμένων γυμνών ιστικών επιφανειών με τη χρήση αντισκληρυντικών παραγόντων. Επίσης αναγκαίες για τα θεραπευτικά κέντρα είναι οι οδηγίες σχετικά με την προχωρημένη χειρουργική τεχνολογία που απαιτείται για την περιτοναίο-εκτομή.

3 ΜΑΚΡΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι πρωιμότερες προσπάθειες ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας έγιναν με την εφαρμογή διαλυμάτων αρκετές εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με διάγνωση περιτοναϊκής διασποράς. Επίσης, μα-

κράς διάρκειας προεγχειρητική χημειοθεραπεία με συνδυασμό ενδοπεριτοναϊκής 5-φλουορακίλης και συστηματικής μιτομυκίνης C για καρκίνο παχέος εντέρου, ορθού ή σκωληκοειδούς απόφυσης αναφέρθηκε από τον Esquivel και συν.²⁰ Μακράς διάρκειας ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία για 1 χρόνο, μετά από εκτομή καρκίνου του παχέος εντέρου ή του ορθού σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για τοπική-περιοχική υποτροπή, αναφέρθηκε από τον Sugarbaker et al. Αυτή ήταν ίσως η πρώτη τυχαίοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη που έδειξε ότι η μακράς διάρκειας ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία θα μπορούσε να μειώσει τη συχνότητα της περιτοναϊκής διασποράς, όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία²¹. Η μακράς διάρκειας ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία έδειξε να πλεονεκτεί στον καρκίνο της ωοθήκης όπως περιγράφηκε από τον Alberts και συν. σε μια μελέτη φάσης III²². Σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη οι ερευνητές χρησιμοποίησαν παρόμοιες δόσεις ενδοπεριτοναϊκής cisplatin έναντι ενδοφλέβιας cisplatin σε ασθενείς που λάμβαναν συστηματική θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη για ωοθηκικό καρκίνο. Στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση παρατηρήθηκε στις 654 τυχαίοποιημένες ασθενείς. Ο Markman και συν. έδειξαν την ίδια βελτίωση στην επιβίωση με τη χρήση ενδοπεριτοναϊκής paclitaxel²³. Πιο πρόσφατα, ο Armstrong και συν. σε μια πολυκεντρική μελέτη (3rd Gynecologic Oncology Group) έδειξαν ότι η χρήση διπλής κατεύθυνσης χημειοθεραπείας με cisplatin και paclitaxel ήταν ανώτερη από τη συστηματική θεραπεία με έναν παράγοντα²⁴. Αυτό οδήγησε στη δημοσίευση μια κλινικής προειδοποίησης εκ μέρους του NCI (National Cancer Institute) που προτρέπει όσους εμπλέκονται στην αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών να λαμβάνουν υπ' όψιν την ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία κατά τον χειρισμό τέτοιων ασθενών.

Ως αποτέλεσμα αυτών των τριών προσπαθειών του Gynecologic Oncology Group έχει προκύψει ένα αναθεωρημένο πλάνο για την καταλληλότερη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με περιτοναϊκή διασπορά από γαστρεντερική κακοήθεια, περιτοναϊκό μεσοθηλώμα και γυναικολογικούς καρκίνους. Μια νέα εξερεύνηση της μακράς διάρκειας χημειοθεραπείας διπλής κατεύθυνσης με επιλεγμένα φάρμακα που χορηγούνται ενδοφλεβίως και των μεγαλομοριακών φαρμάκων που χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά είναι επί του παρόντος στόχος υψηλής προτεραιότητας στο κλινικό ερευνητικό έργο.

4

ΠΡΩΪΜΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι πρώτες αναφορές μεγάλου αριθμού ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και σκωληκοειδούς απόφυσης, στους οποίους επιτεύχθηκαν μακράς