**Ηπατικές μεταστάσεις από Νευροενδοκρινείς όγκους και από άλλους όγκους εκτός του καρκίνου του παχέος εντέρου.**

**Π. Μπροτζάκης Χειρουργός Δ/ντης ΕΣΥ ΝΕΕΣ**

**Εισαγωγή**

Η εντόπιση μεταστατικών όγκων στο ήπαρ είναι συχνή. Οι μηχανισμοί για την ανάπτυξη των ηπατικών μεταστάσεων διαφέρουν ανάλογα με τη θέση του πρωτοπαθούς όγκου.

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του πεπτικού συστήματος (το αδενοκαρκίνωμα του παχέως εντέρου και οι νευροενδοκρινείς όγκοι που εντοπίζονται στο έντερο), συνήθως δίνουν μεταστάσεις στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας η άμεσα από τα ενδοκοιλιακά λεμφαγγεία.

Η αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου σε συνδυασμό με την αφαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων μπορεί να έχουν θεραπευτικό αποτέλεσμα. Αυτό ισχύει για τις ηπατικές μεταστάσεις του παχέος εντέρου όπου αναφέρεται 5ετης επιβίωση γύρω στο 40% και 10ετής επιβίωση 25%, [29]

Σε αντίθεση, στο ήπαρ πολύ συχνά μπορούν να γίνουν μεταστάσεις από άλλα όργανα και εκτός της περιτοναϊκής κοιλότητας .Ο συνήθης μηχανισμός δημιουργίας αυτών των μεταστάσεων είναι αιματογενώς μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας.

Για πολλά χρόνια επικρατεί η άποψη ότι για αυτές τις μεταστάσεις δεν υπάρχει έδαφος χειρουργικής αντιμετώπισης.

Με βάση αυτό το σκεπτικό, η ηπατική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων που δεν προέρχονται από το παχύ έντερο θα πρέπει να αξιολογείται με προσοχή.

**Α. Χειρουργική αντιμετώπιση Ηπατικών μεταστάσεων από νευροενδοκρινείς όγκους**

Τα κύτταρα των Nευροενδοκρινικών όγκων προέρχονται από το νευροεξώδερμα και έχουν εκκριτικά κοκκία.

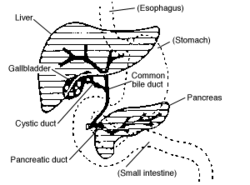
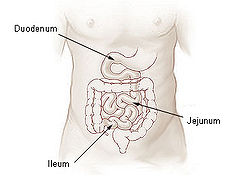
**Ιστολογικά** οι νευροενδοκρινείς όγκοι περιλαμβάνουν: το καρκινοειδές,(Carc 1-4), τους μη λειτουργικούς όγκους παγκρέατος (Pan-NET 1 ), το γαστρίνωμα (Pan -ΝΕΤ2), το ινσουλίνωμα (Pan –ΝΕΤ3), το γλουκαγόνωμα (Pan –ΝΕΤ4), το σωματοστατίνωμα το vipoma (Pan –ΝΕΤ5), τους όγκους των επινεφριδίων (AG1-4,) το φαιοχρωμοκύττωμα PHEO-1), το αδιαφοροποίητο (υψηλού Grade η αναπλαστικό /μικροκυτταρικό (ANAP-1) και τους νευροενδοκρινικούς όγκους αγνώστου πρωτοπαθούς αιτίας (NUP -1)

Μπορούν να παρουσιαστούν και στις πολλαπλές ενδοκρινικές νεοπλασίες **σύνδρομο MEN I** (αδενώματα παραθυρεοειδών - υπερπαραθυρεοειδισμός, όγκοι των νησιδίων του παγκρέατος: γαστρίνωμα, ινσουλίνωμα, σωματοστατίνωμα, βίπωμα, γλουκαγόνωμα, και όγκοι υποφύσεως)

**σύνδρομο MEN IΙ** (μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, φαιοχρωμοκύττωμα, υπερπαραθυρεοειδισμός)

**Ανάλογα με την εντόπιση τους ταξινομούνται** σε αυτούς που προέρχονται από το πρόσθιο ενδόδερμα (**foregut**) και εντοπίζονται από το στόμα μέχρι και την 2η μοίρα του 12δακτυλου, περιλαμβάνοντας και τους πνεύμονες, το μέσο ενδόδερμα (**midgut**), και εντοπίζονται στο λεπτό έντερο και μέχρι τα 2/3 του εγκαρσίου κόλου, και το οπίσθιο ενδόδερμα (**hindgut**), από το περιφερικό 1/3 του εγκαρσίου κόλου μέχρι και το ορθό.

Κλινικά διακρίνονται σε **λειτουργικούς** και **μη λειτουργικούς**.

** **

**Foregut Midgut και Hindgut**

**Συχνότητα ηπατικών μεταστάσεων από νευροενδοκρινείς όγκους.**

Στους περισσοτέρους ασθενείς κατά την αρχική διάγνωση διαπιστώνονται μεταστάσεις. Το ήπαρ είναι η συνηθέστερη εντόπιση και ακλουθούν τα οστά και οι πνεύμονες. Σχεδόν το 10% των ηπατικών μεταστάσεων είναι από νευροενδοκρινείς όγκους. Μέχρι 85% των νευροενδοκρινικών όγκων έχουν ηπατικές μεταστάσεις. (87% σύγχρονες, 10 μεταχρονες). Πλήρης εξαίρεση μπορεί να γίνει μόνο στο 7% - 15% των ασθενών.[36]

**Ταξινόμηση**

**Ανάλογα με τον βαθμό κακοηθείας τους ταξινομούνται σε:**

**Όγκους G1**

Όγκοι με < από 2 μιτώσεις/οπτικό πεδίο 400χ και < 3% Κι67 δείκτη

**Όγκους G2**

Όγκοι με 2 -20 μιτώσεις/οπτικό πεδίο 400χ και 3-20% Κι67 δείκτη

**Όγκους G3**

Όγκοι με> από 20 μιτώσεις/οπτικό πεδίο 400χ και > 20 % Κι67 δείκτη

**Ανάλογα με την διασπορά τους στο ήπαρ ταξινομούνται ως:**

**Τύπος Ι: "περιορισμένες μεταστάσεις»,**Οι μεταστάσεις περιορίζονται σε ένα λοβό του ήπατος  
ή περιορίζονται σε δύο γειτονικά τμήματα.  
  
Είναι περίπου το 20-25% των περιπτώσεων?  
  
Οι μεταστάσεις είναι **σαφώς χειρουργικά εξαιρέσιμες**

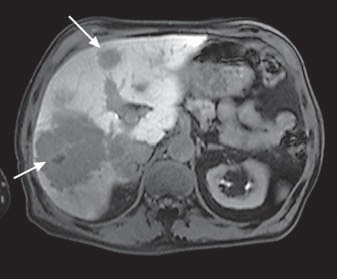
Προτείνεται η τυπική ανατομική ηπατεκτομή.



**Εικόνα 1: Τύπος Ι Η μεταστάσεις περιορίζονται στον ένα λοβό του ήπατος**

**Τύπος ΙΙ:** «**Κύριες Μεταστάσεις και στους δυο λοβούς του ήπατος»,**

Υπάρχει μια κυρίαρχη μετάσταση αλλά με μικρές δορυφορικές ετερόπλευρες. Τέτοιες μορφές αμφοτερόπλευρων μεταστάσεων συμβαίνουν σε 10-15% των περιπτώσεων. **Εικόνα 2**



**Εικόνα 2: Τύπος ΙΙ,** **Μεταστάσεις και στους δυο λοβούς του ήπατος.**

**Υπάρχει μια κυρίαρχη μετάσταση αλλά με μικρές δορυφορικές ετερόπλευρες**

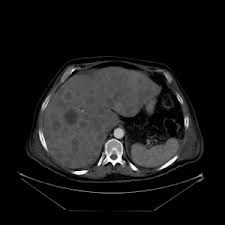
Η κατηγορία αυτή των μεταστάσεων δυνητικά μπορεί να εξαιρεθούν χειρουργικά, μπορεί όμως να αντιμετωπιστούν χειρουργικά σε συνδυασμό με καυτηριασμό με RF στον ετερόπλευρο λοβό.

**Τύπος ΙΙΙ: «διάσπαρτες , πολυεστιακές μεταστάσεις του ήπατος**"

βρίσκονται στο 60-70% των περιπτώσεων Εικόνα 3

Δεν είναι χειρουργικά εξαιρέσιμες.

Μπορεί να γίνει μεταμόσχευση ήπατος σε επιλεγμένους ασθενείς.



**Εικόνα 3**: **Τύπος ΙΙΙ «διάσπαρτες, πολυεστιακές μεταστάσεις του ήπατος**"

Όσο μεγαλύτερη η διασπορά των ηπατικών μεταστάσεων τόσο περιορίζεται η δυνατότητα εκτομής [4]

Είναι προφανές ότι οι Τύπου Ι μεταστάσεις από νευροενδοκρινικούς όγκους, έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με τους άλλους δύο τύπους [1, 2]

**Αντιμετώπιση**   
Ποια είναι η καλύτερη στρατηγική για την αντιμετώπιση των μεταστάσεων των Nευροενδοκρινικών όγκων ?  
Δεν  είναι ακόμα σαφώς καθορισμένο [5, 6] Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν την χειρουργική θεραπεία με την καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (RFA), τον χημειοεμβολισμό από την ηπατική αρτηρία (TACE), καθώς και την ενδοφλέβιο χημειοθεραπεία.

Λόγω της σποραδικότητας αυτών των όγκων, απαιτούνται πολυκεντρικές κλινικές μελέτες για να καθοριστεί ο ρόλος της χειρουργικής.

**Εκτομή**  
Η χειρουργική εκτομή πλεονεκτεί ?

Η Χειρουργική γενικά προτείνεται σε όλους τους ασθενείς με εξαιρέσιμες μεταστάσεις από καλά διαφοροποιημένους όγκους. [3]. Όμως **μόνο το 10-20%** των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις μπορούν να επιλεγούν για εκτομή.   
Πρέπει να τονιστεί ότι σπάνια αποφασίζονται οι λοβεκτομές διότι το 90% των μεταστάσεων είναι πολυεστιακές και αμφοτερόπλευρες.

Όμως ακόμα και όταν η εκτομή γίνει ριζικά, έχουμε πρώιμη υποτροπή συγκριτικά με τις μεταστάσεις από καρκίνο παχέος εντέρου.

Η συνολική επιβίωση μετά ηπατεκτομή έχει αναφερθεί 46-86% στα 5 χρόνια και 35-79% σε 10 χρόνια σε διάφορες σειρές [7].  
  
Πλήρης εξαίρεση του μεταστατικού όγκου (R0/R1) συνδέεται με την καλύτερη μακροπρόθεσμη επιβίωση [2, 8-11].  
  
Μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησε 339 ασθενείς οι οποίοι  
υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση των μεταστάσεων από νευροενδοκρινικούς όγκους από το 1985 έως το 2009 . Εκείνοι που ωφελήθηκαν περισσότερο από τη χειρουργική επέμβαση στο ήπαρ ήταν αυτοί οι ασθενείς με ορμονικά λειτουργικούς νευροενδοκρινικούς όγκους με R0/R1 εκτομή [12].  
  
Σε άλλη μεγάλη μελέτη [25], παρατηρήθηκε ότι οι R1 εκτομές, δεν είχαν χειρότερη συνολική επιβίωση μετά από εκτομή ήπατος για μεταστάσεις από νευροενδοκρινείς όγκους σε σχέση με τις μεταστάσεις από άλλους όγκους. ,  
  
Η χειρουργική εκτομή σχετίζεται με χαμηλή θνησιμότητα (0-5%) και αποδεκτή νοσηρότητα (κοντά στο 30%). Έως το 95% των ασθενών έχουν βελτίωση των συμπτωμάτων τους σε μια μεγάλη σειρά 170 χειρουργηθέντων ασθενών [11].  
  
Απαιτείται σχολαστική επιλογής των ασθενών. Για να αποφασιστεί η ηπατεκτομή, θα πρέπει να πληρούνται οι εξής προϋποθέσεις: [3, 7, 13].  
(I) Ο πρωτοπαθής όγκος να είναι χειρουργικά εξαιρέσιμος (να έχει ήδη εξαιρεθεί η να έχει εκτιμηθεί εξαιρέσιμος στην περίπτωση ταυτόχρονης εκτομής πρωτοπαθούς και μεταστατικού όγκου)   
(Ii) Ηπατική μετάσταση από καλά διαφοροποιημένο ΝΕΝ

(Iii) δυνατότητα εκτομής R0,  
(Iv) να έχει αποκλεισθεί μη εξαιρέσιμη εξωηπατική μεταστατική νόσος

(V) αξιόλογο προσδόκιμο επιβίωσης

(Vi) τη διόρθωση ή τη βελτίωση της καρδιακής νόσου από το καρκινοειδές πριν από μια επιθετική χειρουργική επέμβαση στο ήπαρ.

**Υποτροπή μετά από εκτομή R0.**  
Ποσοστά τοπικής υποτροπής μετά 5 χρόνια είναι έως και 97%   
ακόμη και όταν έχει επιτευχθεί πλήρης εκτομή [8, 10, 15, 16].  
  
Υποτροπή εξαρτάται κυρίως από την αρχική ριζική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων , καθώς είναι απαραίτητη η λεπτομερής προ-και διεγχειρητική εκτίμηση των μικρών ηπατικών μεταστάσεων. .  
  
  
**Στρατηγικές εκτομής σε σύγχρονες και μετάχρονες μεταστάσεις.**   
Εκτομή πρωτοπαθούς όγκου και ηπατικής μετάστασης εφόσον είναι εξαιρέσιμος?.  
  
Εφόσον υπάρχουν μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις, δεν ενδείκνυται η εκτομή μικρού πρωτοπαθούς όγκου.   
Στην σύγχρονη μεταστατική νόσο οι ηπατικές μεταστάσεις μπορούν να αφαιρεθούν ταυτόχρονα η σε δεύτερο χρόνο  [3, 10, 17].  
  
Οι μεταχρονες ηπατικές μεταστάσεις, μπορούν να αντιμετωπιστούν σε ένα στάδιο λόγω του χαμηλού χειρουργικού κινδύνου εφόσον είναι **ετερόπλευρες** . (<30% νοσηρότητα).  
  
Για **αμφοτερόπλευρες** η διάχυτες μεταστάσεις του ήπατος, απαιτείται συνδυαστική αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένης εκτομή με ή χωρίς θερμοκαυτηρίαση με ραδιοκύματα (RF), προεγχειρητικό εμβολισμό πυλαίας ή ενδο-αρτηριακο χημειοεμβολισμό [3, 18].  
  
Τα αποτελέσματα εξαρτώνται από τις χειρουργικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται και από την εμπειρία του χειρουργού. .  
  
Το διεγχειρητικό υπερηχοτομογράφημα είναι απαραίτητο για να καθορισθεί η έκταση των ήδη γνωστών μεταστάσεων και για να ανιχνεύθουν τυχόν πρόσθετες μικρότερες βλάβες οι οποίες είχαν διαλάθει από τον προεγχειρητικό έλεγχο.  
  
Η χειρουργική αφαίρεση των μεταστάσεων θα πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή πριν ασθενής εκτιμηθεί ότι χρήζει μεταμόσχευση ήπατος

**Μήπως ωφελεί η μειωτική του όγκου επέμβαση (Debulking)**   
Αρκετές αναδρομικές μελέτες έχουν προτείνει ότι επιλεγμένοι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε επιθετική μειωτική του όγκου επέμβαση"debulking" για μεταστάσεις από νευροενδοκρινείς όγκους όπου το μεγαλύτερο μέρος αλλά όχι όλη η έκταση της νόσου έχει αφαιρεθεί, έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής και μεγαλύτερης διάρκειας επιβίωση σε σχέση με εκείνους που δεν υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση [1,2, 19].  
Ο Soreide και συν . [20] διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με μεταστάσεις από νευροενδοκρινείς όγκους που υποβλήθηκαν σε μειωτική του όγκου επέμβαση (περιλαμβάνονται και οι επαναλαμβανόμενες επεμβάσεις) είχαν τρεις-τέσσερις φορές μεγαλύτερο μέσο χρόνος επιβίωσης σε σύγκριση με εκείνους που δεν χειρουργηθήκαν . Ωστόσο, οι επιπλοκές και τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν υψηλά (33% και 9%, αντιστοίχως.), Η διάρκεια της ανακούφισης των συμπτωμάτων στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν 6-24 μήνες.  
Η ελλιπής μειωτική του όγκου επέμβαση debulking (R2) έχει περιορισμένες ενδείξεις, ακόμη και εάν μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα της ζωής σε επιλεγμένους ασθενείς για τους οποίους η χημειοθεραπεία έχει αποτύχει.

Ωστόσο, προκειμένου να είναι αποτελεσματική, απαιτείται η εκτομή τουλάχιστον του 90% του όγκου [9, 11, 21, 22].

Ο συνδυασμός των τεχνικών, δηλαδή, εκτομή και καυτηριασμός με ραδιοκύματα (RF), ή εκτομή σε συνδυασμό με άλλες στοχευμένες στο ήπαρ θεραπείες, ήπατος-κατευθυνόμενη θεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για να επιτευχθεί η πλήρης θεραπεία του όγκου εφόσον δεν μπορούν να εξαιρεθούν χειρουργικά οι μεταστάσεις. .  
  
**Τεχνικές που συνδυάζουν την χειρουργική εκτομή με άλλες μεθόδους**.  
**1. Χειρουργική εκτομή σε συνδυασμό Κρυοθεραπεία (Cryoablation)**

Ενώ η ηπατεκτομή για τις μεταστάσεις από νευροενδοκρινικούς όγκους δίδει καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, δυστυχώς δεν είναι εφικτή σε όλους τους ασθενείς, διότι πολύ συχνά υπάρχουν διάσπαρτες ηπατικές μεταστάσεις.

Συνδυάζοντας την εκτομή με την τοπική κρυοθεραπεία μπορεί δυνητικά να επεκταθούν τα κριτήρια για εκτομή και έτσι να βελτιωθεί η επιβίωσης [26].

Σε μια πρόσφατη μελέτη, 40 ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από νευροενδοκρινείς όγκους υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη εκτομή του ήπατος και κρυοπληξία από το 1992 και 2010 με παρακολούθηση 61 μηνών (για τους ζώντες ασθενείς). Το μέσο διάστημα σταθεροποιημένης νόσου και η συνολική επιβίωση μετά την εκτομή ήταν 22 και 95 μήνες, αντίστοιχα. Η 5ετής και 10-ετής επιβίωση ήταν 61% και 40% αντίστοιχα. Ο παράγοντας Grade σχετίζεται με τη συνολική επιβίωση, και η παρουσία εξωηπατικής νόσου συνδέεται με την συνολικη επιβίωση και την επιβίωση σταθεροποιημένης νόσο. (free progression survival)  
Φαίνεται έτσι ότι η ταυτόχρονη εκτομή του ήπατος και η κρυοπηξία, έχει καλά αποτελέσματα επιβίωσης σε καλά επιλεγμένους ασθενείς.

Η μελέτη αυτή προτείνει ότι με τον τρόπο αυτό, ασθενείς με προχωρημένη νόσο και με οριακά εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις, μπορεί να υποβληθούν σε χειρουργική αντιμετώπιση. [26].

**2. Εκτομή και Καυτηρίαση με ραδιοκύματα**.

Η θεραπεία μόνο με RFA, συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής σε σύγκριση με την εκτομή και RFA, σε ασθενείς των οποίων οι μεταστάσεις  
θα ήταν σε διαφορετική περίπτωση ανεγχείρητες ή δύσκολης χειρουργικής πρόσβασης , ο συνδυασμός της εκτομής και των RFA καταφέρνει την πλήρη αφαίρεση του όγκου.

Ο Elias και συν. [27] ανέφεραν συνολικό ποσοστό επιβίωσης 84% στα 3 χρόνια αντιμετωπίζοντας ταυτόχρονα ηπατεκτομή (για μεγάλες ή συνεχόμενες ΝΕΝ-ΗΜ) συνδυασμένη μαζί με διεγχειρητική χρήση πολλαπλών θερμοκαυτηριάσεων με ραδιοκύματα (RFA) (για τις υπόλοιπες μεταστάσεις <2,5 cm). Κατά μέσον όρο 15 ± 9 NEN-ΗΜ αφαιρέθηκαν χειρουργικά και 12 ± 8 (μέση τιμή 10) NEN-ΗΜ ανά ασθενή αφαιρέθηκαν με ραδιοκύματα. .  
Ο συνδυασμός θερμοκαυτηριάσεων με ραδιοκύματα (RFA), και οι τμηματεκτομες που έχουν ως αποτέλεσμα την διατήρηση ηπατικού παρεγχύματος, δίνουν λύσεις σε περιπτώσεις πολλαπλών αμφοτερόπλευρων ηπατικών μεταστάσεων, που δεν θα μπορούσαν αλλιώς να αντιμετωπιστούν μόνο χειρουργικά.

**3 Εκτομή και χημειοεμβολισμός**.  
Ο χημειοεμβολισμός ενδείκνυται για ασθενής με εξαιρέσιμες πολλαπλές αμφοτερόπλευρες μεταστάσεις. Σε διάφορες μελέτες το 55% -100% των ασθενών με κακοήθη NEN που αντιμετωπίζονται με εμβολισμό της ηπατικής αρτηρίας .(HAE) / ενδοαρτηριακό χημειοεμβολισμό (TACE). έχουν βελτίωση των συμπτωμάτων τους, ενώ το 20% -80% έχουν μείωση του όγκου.   
Η πρόοδος στις μείζονες επεμβάσεις του ήπατος έχει ως αποτέλεσμα  
στην περαιτέρω ανάπτυξη των συνδυασμένων θεραπειών όπου οι χειρουργοί και οι επεμβατικοί ακτινολόγοι συνεργάζονται προκειμένου να αξιολογηθεί εάν η TACE και η χειρουργική επέμβαση μπορεί να έχουν μια συνεργική δράση. Η ηπατική εκτομή μπορεί να γίνει μετά κυτταρομείωση του όγκου σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε TACE και άλλες  
θεραπείες [23], ωστόσο, υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με αυτό το θέμα.   
  
  
**4. Μεταμόσχευση ήπατος**.

Σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμες, διάσπαρτες ηπατικές μεταστάσεις που έχουν επικίνδυνες για τη ζωή τους ορμονικές διαταραχές και δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακευτική αγωγή, η μεταμόσχευση του ήπατος μπορεί να είναι μια επιλογή σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς [3].  
Η επιβίωση συσχετίζεται με την θέση εντόπισης του πρωτοπαθούς όγκου μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Η 5-ετή επιβίωση ήταν 68% σε ασθενείς με περιορισμένη ηπατική νόσο και μη παγκρεατο12δακτυλικους όγκους, ενώ μειώθηκε σε 12% στην περίπτωση ηπατομεγαλίας και πρωτοπαθούς όγκου στο δωδεκαδακτύλου η το πάγκρεας Η πλειονότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος, θα αναπτύξουν τελικά υποτροπή της νόσου και έχει αναφερθεί 5-ετής επιβίωση ελεύθερης νόσου από 24 έως 45% με συνολική επιβίωση από 36-57% [28].  
Ο Mazzaferro και συνεργάτες αναφέρουν 5ετη συνολική επιβίωση 90% και 77% επιβίωση ελεύθερης υποτροπής αντίστοιχα, καθορίζοντας ειδικά κριτήρια για την ένδειξη της μεταμόσχευσης ήπατος που είναι: (α) καλά διαφοροποιημένου NEN (χαμηλής λειτουργικότητας, η μη λειτουργικά), (β) να έχει προηγηθεί θεραπευτική εκτομή πρωτοπαθούς όγκου που παροχετεύεται στο πυλαίο σύστημα, (γ) μεταστάσεις σε ≤ 50% όγκου του ήπατος, (δ) καλή απόκριση ή σταθερή νόσος για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη μεταμόσχευση, και (ε) ηλικίας ≤ 50 ετών [24].  
Η πρώιμη υποτροπή της νόσου, η σημαντική μετεγχειρητική θνησιμότητα, η έλλειψη επαρκούς εμπειρίας , και οι ανεπαρκείς ενδείξεις έχουν αποκλείσει την ορθοτοπική ηπατική μεταμόσχευση ως μια καλή επιλογή για τους περισσότερους ασθενείς με μη εξαιρέσιμο NEN- Η Μ . Επιπλέον, η περιορισμένη διαθεσιμότητα των δωρητών οργάνων σε πολλές περιοχές είναι ένα εμπόδιο για την διαδεδομένη χρήση της μεταμόσχευσης ήπατος εν γένει. Έτσι, το δυνητικό όφελος της μεταμόσχευσης ήπατος σε ασθενείς με κακοήθη NEN πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με την περιεγχειρητική θνησιμότητα, και την ηθικά καλύτερη διανομή των μοσχευμάτων [3].  
Ένας τροποποιημένος αλγόριθμος για τη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό NEΝ όγκο με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές ENETS [3]  
παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.

χημειοθεραπεία

Τύπος ΙΙΙ

Διάχυτες

Τύπος ΙΙ

Κυρίαρχη και πολυεστιακές στον άλλο λοβό

Τύπος Ι

περιορισμένες

Μεταμόσχευση ήπατος

Διάχυτες

Εκτομή

Μετάστασης

η ανατομική

ηπατεκτομή

Χειρ 1 στάδιο

Μείζονα ηπατεκτομή

+

RFA

Χειρ 2 στάδια

1. (1) Μικρή

Ηπατεκτομή

+ RFA,PVE,PVL

1. (2) Μεγάλη ηπατεκτομή

Αντένδειξη

Χειρουργείου

Βιοθεραπεία

Χημειοθεραπεία

Ραδιοσημασμένοι πεπτιδικοί υποδοχείς (PRRT)

RFA

TACE

Αντένδειξη

Χειρουργείου

TACE

TAE

**Σχήμα 1**: Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις από νευροενδοκρινείς όγκους( ΝΕΝ-LM) NEN: νευροενδοκρινικό νεόπλασμα,

LM: ηπατικές μεταστάσεις, RFA: καυτηριασμός με ραδιοκύματα,

TACE: ενδοαρτηριακός χημειοεμβολισμός, TAE: ενδοαρτηριακός εμβολισμός,

PVE: εμβολισμός πυλαίας φλέβας, PVL: απολίνωση πυλαίας φλέβας

**Συμπεράσματα**

Η χειρουργική εκτομή παραμένει η πρώτη επιλογή, ιδίως σε καλά διαφοροποιημένες ΝΕΝ ηπατικές μεταστάσεις τόσο για την ανακούφιση των συμπτωμάτων όσο και για τη μακροπρόθεσμη επιβίωση. Τόσο σε σύγχρονες όσο και σε μεταχρονες ηπατικές μεταστάσεις, μπορούν να γίνουν ενός η δύο σταδίων εκτομές , ανάλογα με το εάν η εντόπιση είναι ετερόπλευρος η αμφοτερόπλευρες.  
Οι μειωτικές του όγκου επεμβάσεις (Debulking) δικαιολογούνται σε λειτουργικούς NEN . Ωστόσο είναι απαραίτητο να αφαιρεθεί τουλάχιστον το 90% του όγκου .  
Ο θερμοκαυτηριασμός με ραδιοκύματα (RFA) μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά ως θεραπεία κατά των όγκων και ως μια μόνη θεραπεία για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με NEN ηπατικές μεταστάσεις αλλά όταν συνδυάζεται με εκτομή τα αποτελέσματα είναι καλύτερα

Η μεταμόσχευση ήπατος θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά στην περίπτωση μεταστάσεων που εντοπίζονται μόνο στο ήπαρ, και είναι αμφοτερόπλευρες ειδικά σε (χαμηλό grade) και καλά διαφοροποιημένου NEN.

Μετά την χειρουργική αντιμετώπιση, συμπληρωματικά μπορεί να γίνουν εφόσον απαιτείται, RFA η κρυοθεραπεία, ενδοαρτηριακός εμβολισμός και χημειοεμβολισμός (ΤAE / TACE) και συστηματικές θεραπείας (ραδιοσημασμένων πεπτιδικών υποδοχέων), κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, ανάλογα σωματοστατίνης, και νεότερων μοριακών στοχευμένων θεραπειών).

Είναι απαραίτητη η συνεργασία πολλών ειδικοτήτων για την αντιμετώπιση κάθε ξεχωριστής περίπτωσης ασθενούς με ηπατικές μεταστάσεις από νευροενδοκρινικούς όγκους,

**Β. Χειρουργική αντιμετώπιση Ηπατικών μεταστάσεων από άλλους όγκους εκτός των Nευροενδοκρινικών και του καρκίνου του παχέος εντέρου.**

Πολλές μελέτες συγκρίνουν τα αποτελέσματα ηπατεκτομών σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από άλλους όγκους, μεταξύ εκείνων που οι μεταστάσεις είναι από νευροενδοκρινείς όγκους και αυτών που είναι από άλλους όγκους αντίστοιχα. [30-33] (Πίνακας 1).

Αυτές έδειξαν ότι οι ασθενείς με μεταστάσεις από νευροενδοκρινικό όγκο είχαν καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς με μεταστάσεις άλλων όγκων, .

Παρόλα αυτά οι μελέτες έχουν δείξει ότι η εκτομή ήπατος και στην περίπτωση μεταστάσεων από άλλους όγκους, είναι εξίσου ασφαλής με την εκτομή ήπατος για μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου στο ήπαρ. Αναφέρονται αποτελέσματα, με 5-ετή επιβίωση μεταξύ 30% και 40% .(Πίνακας 1).

Τα στοιχεία αυτά συνέβαλαν στην κατανόηση της εξέλιξης αυτών των παθήσεων και στην κατανόηση της ανταπόκρισής τους στην χειρουργική θεραπεία. Έχει όμως διευκρινιστεί η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής του ήπατος σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις άλλες εκτός από νευροενδοκρινικών όγκων και του καρκίνου του παχέος εντέρου ;

Η απάντηση είναι όχι. Παραμένει αδιευκρίνιστη, λόγω της ετερογένειας του τύπου του πρωπαθούς όγκου, της συχνής ενσωμάτωσης σε αυτές τις μελέτες, ασθενών με μεταστάσεις από νευροενδοκρινικούς όγκους καθώς και λόγω του περιορισμένου αριθμού των ασθενών.

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is 7TT1.jpg Object name is 7TT1.jpg

**Πίνακας 1**: Ποσοστά 5ετούς επιβίωσης σε μελέτες που έχουν ανασκοπηθεί , για ηπατικές μεταστάσεις από άλλους όγκους εκτός των νευροενδοκρινικών όγκων και του καρκίνου του παχέως εντέρου. Διαπιστώνεται ο περιορισμένος αριθμός ασθενών .

Στην μελέτη ανασκόπησης 1452 ασθενών [35]., φαίνεται αύξηση των ηπατεκτομών για τους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις άλλες εκτός των ενδοκρινών όγκων και του καρκίνου του παχέος εντέρου. (Σχήμα 2). Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980, ο μέσος αριθμός των ηπατεκτομών για την κατηγορία αυτή των ασθενών δεν υπερβαίνει τις 17. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990, ο αριθμός αυτός αυξήθηκε σε 70 και, κατά τη διάρκεια της πιο πρόσφατης δεκαετίας της δεκαετίας του 2000, ο μέσος αριθμός των ηπατεκτομές ανά έτος ήταν 115, με αιχμή από 143 περιπτώσεις το 2003.

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is 7FF1.jpg Object name is 7FF1.jpg

**Σχήμα 2** . Ο ετήσιος αριθμός των ηπατεκτομών για ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνους άλλους , εκτός από καρκίνο παχέως εντέρου και από νευροενδοκρινείς όγκους. Σε 41 κέντρα από το 1983 μέχρι το 2004

Στην μελέτη των R. Adam και συν [35] το συχνότερο είδος του πρωτοπαθούς όγκου ήταν ο καρκίνος μαστού 32% (Πίνακας 2.)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Είδος Πρωτοπαθούς όγκου** | **Αριθμός ασθενών** | **Ποσοστό %** |
| Καρκίνος μαστού | 460 | 32% |
| Γαστρεντερικός καρκίνος | 230 | 16% |
| Ουροποιογεννητικού καρκίνος | 206 | 14% |
| Μελάνωμα | 148 | 10% |

**Πίνακας 2.** Ο αριθμός των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις σε σχέση με το είδος του πρωτοπαθούς όγκου.

Ιστολογικά από τους μεταστατικούς όγκους του ήπατος συχνότεροι είναι τα αδενοκαρκινώματα 60% και σπανιότερα τα σαρκώματα 14% και τα μελανώματα 13%. (Πίνακας 3)

|  |  |
| --- | --- |
| **Ιστολογικός τύπος** | **Ποσοστό %** |
| Αδενοκαρκίνωμα | 60% |
| Σάρκωμα , στρωματικός όγκος | 14% |
| Μελάνωμα | 13% |

**Πίνακας 3.** Αναλογίαμεταστατικών όγκων του ήπατος, σε σχέση με τον Ιστολογικό τύπο.

Οι ηπατικές μεταστάσεις είναι είτε σύγχρονες (έχουν διαγνωστεί εντός 3 μηνών από την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου) , στο 24% των ασθενών, είτε συνηθέστερα παρουσιάζονται μετάχρονα στο 76% των ασθενών. (Πίνακας 4)

|  |  |
| --- | --- |
| **Ποτέ διαγνώστηκαν οι μεταστάσεις** | **Ποσοστό %** |
| Μετάχρονες μεταστάσεις | 76% |
| Σύγχρονες μεταστάσεις | 24% |

**Πίνακας 4**.

Το μεσοδιάστημα που μεσολαβεί από την διάγνωση της μετάστασης του ήπατος μέχρι την χειρουργική της εκτομή μπορεί να είναι 7 μήνες [35].

Στην μελέτη των Adam R, και συν [35] ανατομικές εκτομές βασιζόμενες στην ταξινόμηση των τμημάτων του ήπατος κατά Couinaud, έγιναν στο 77% των ασθενών. Μείζονες ηπατεκτομές (αφαιρέθηκαν περισσότερα από 2 τμήματα) έγιναν στο 55% των ασθενών.

Η εκτομή πρέπει να γίνεται με αρνητικά χειρουργικά όρια (R0), και η περιεγχειρητική θνησιμότητα πρέπει να είναι χαμηλή 2-3% . (Πίνακας 5)

|  |  |
| --- | --- |
| Χειρουργικά όρια | Ποσοστό |
| R0 (αρνητικά όρια εκτομής) | 83% |
| R1 (μικροσκοπική διήθηση) | 8% |
| R2 (μακροσκοπική διήθηση) | 9% |

.

**Πίνακας 5** Ποσοστά ριζικότητας εκτομής μεταστατικών όγκων

Συνολικά το μεσοδιάστημα από την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου μέχρι την διάγνωση της μετάχρονης μετάστασης είναι 38 μήνες (διακύμανση 0-448)

**Επιβίωση**

Έχουν αναφερθεί και υψηλά ποσοστά 5ετούς επιβίωσης σε αναδρομικές μελέτες ανασκόπησης, που φθάνουν και το 36% (Πίνακες 6, 7) και ίσως οφείλονται στην επιλογή των ασθενών. Από ένα σύνολο 1452 ασθενών, 209 ασθενείς (14%) ήταν πραγματικά επιζώντες 5 χρόνια μετά την πρώτη ηπατεκτομή, και 46 ασθενείς (4%) ήταν επιζώντες μετά από 10 έτη. [35]

**Επιβίωση ελευθέρας νόσου.**

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθηση, μετά την εγχείρηση στο ήπαρ. σε 49% των ασθενών δημιουργηθήκαν νέες ηπατικές μεταστάσεις. Αυτές οι μεταστάσεις ήταν αποκλειστικά ενδοηπατικές στο 24% των ασθενών, ενώ 25% των ασθενών είχαν ταυτόχρονα και εξωηπατικές.

Από την ομάδα των 331 ασθενών με μόνο ηπατική υποτροπή ή νέα μετάσταση, 105 ασθενείς (32%) υποβλήθηκαν σε δεύτερη ηπατεκτομή. Σε τρίτη ηπατεκτομή υποβλήθηκαν 14 ασθενείς, σε 4η 2 ασθενείς και σε 5η 2 ασθενείς.

Μετά την πρώτη ηπατεκτομή, τη 5ετής και 10ετής επιβίωση ήταν 14% και 10%, αντίστοιχα, με διάμεση επιβίωση ελευθέρας νόσου 11 μηνών .

**Επιβίωση σε συσχετισμό με την θέση του πρωτοπαθούς όγκου**.

**Καρκίνος μαστού**

Η μεγαλύτερη σειρά ασθενών ήταν με μεταστάσεις από καρκίνο μαστού (Ν=460 ) πίνακας 6 . Αυτοί οι ασθενείς είχαν 5ετή και 10ετη επιβίωση 41% και 22% αντίστοιχα με μέση επιβίωση 45 μήνες.

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is 7TT2.jpg Object name is 7TT2.jpg

**Πίνακας 6:** Ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από άλλους όγκους εκτός των νευροενδοκρινικών όγκων και του καρκίνου του παχέως εντέρου. Ευνοϊκά αποτελέσματα Group 1, ενδιάμεσα αποτελέσματα Group 2, πτωχά αποτελέσματα Group 3.

**Πρωτοπαθείς όγκοι του γαστρεντερικού**Η δεύτερη μεγαλύτερη υποομάδα ασθενών ήταν αυτοί με μεταστάσεις του ήπατος που προερχόταν από πρωτοπαθείς όγκους του γαστρεντερικού (Ν = 230). Σε γενικές γραμμές, αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν καλές και ενδιάμεσες επιβιώσεις μετά από την εκτομή, με συνολική 5-ετή επιβίωση 31% και μέση επιβίωση 26 μήνες. Ωστόσο, σε αυτή την ομάδα των πρωτοπαθών όγκων του γαστρεντερικού κάποιες υποομάδες παρουσίασαν σχετικά καλύτερες επιβιώσεις (δηλαδή, του λεπτού εντέρου 5-ετή επιβίωση, 49%), ενώ άλλες όπως της γαστροοισοφαγικής συμβολής είχαν κακή 5-ετή επιβίωση, 12%.

**Ουρολογικοί πρωτοπαθείς όγκοι**  
Οι μεταστάσεις από πρωτοπαθείς όγκους του ουροποιητικού, αντιπροσώπευαν το τρίτο μεγαλύτερο υποσύνολο της σειράς (Ν = 206). Εδώ οι ασθενείς είχαν 5-ετή επιβίωση 48% και μέση επιβίωση 51 μήνες. Κατά φθίνουσα σειρά, οι μεταστάσεις των επινεφριδίων, των όρχεων, και του νεφρού , είχαν 5ετη επιβίωση 66%, 51%, και 38%, αντίστοιχα.

**Μελάνωμα**

Οι ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από μελάνωμα ήταν η τέταρτη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών (η = 148). Αυτό περιλαμβάνει 104 ασθενείς με μελάνωμα του χοριοειδούς χιτώνα και 44 ασθενείς με δερματικό μελάνωμα. Η 5ετης επιβίωση ήταν 21% και 22%, αντίστοιχα. Οι ηπατικές μεταστάσεις από μελάνωμα του χοριοειδούς χιτώνα ήταν πολλαπλές, ενώ οι μεταστάσεις δερματικού μελανώματος συνδυαζόταν συχνότερα και με εξωηπατικές μεταστάσεις.

**Γυναικολογικοί πρωτοπαθείς όγκοι**Οι ασθενείς με γυναικολογικούς πρωτοπαθείς όγκους, ήταν η 5η κατά σειρά συχνότητας ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις (η = 126). Η 5-ετής επιβίωση ήταν 48%.

**Χολοπαγκρεατικοί πρωτοπαθείς όγκοι**Οι ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους του παγκρέατος ή των χοληφόρων ήταν η 6η κατά σειρά συχνότητας ομάδα ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις. (n = 84). Σε αυτούς περιλαμβάνονταν 41 ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο παγκρέατος, 23 ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο της χοληδόχου κύστεως, 15 ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο της ληκύθου του Vater, και 5 ασθενείς με καρκίνο χοληδόχου πόρου. Αυτή η υποομάδα παρουσίασε ενδιάμεση 5-ετή επιβίωση του 27%. Μόνο οι ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο της ληκύθου του Vater είχαν καλή 5-ετή επιβίωση (46%). Ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από πρωτοπαθή όγκο παγκρέατος είχαν 5-ετή επιβίωση 25%, και το υποσύνολο με παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα είχε 5-ετή επιβίωση 20%.

**Πρωτοπαθείς όγκοι κεφαλής τραχήλου πνευμόνων**   
Ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους στην κεφαλή , τον τράχηλο και τους πνεύμονες ήταν η 7η σειρά ασθενών (n = 50). Σε γενικές γραμμές, αυτοί οι ασθενείς είχαν ιστολογικά όγκους από πλακώδες επιθήλιο και είχαν φτωχές έκβαση μετά από την εκτομή του ήπατος με 5ετη επιβίωση λιγότερο από 15%.

**Πρωτοπαθείς όγκοι άγνωστης προέλευσης**  
Είκοσι-εννέα ασθενείς με όγκους άγνωστης προέλευσης περιελήφθησαν στη μελέτη. Η ομάδα αυτή ασθενών ειχε 5-ετή επιβίωση 38%.

**Επιβίωση με βάση την ιστολογία του πρωτοπαθούς όγκου.**   
Εκτός από την θέση του πρωτοπαθούς όγκου, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν και ανάλογα με την ιστολογία πρωτοπαθούς του όγκου (Πίνακας 7).

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is 7TT3.jpg Object name is 7TT3.jpg

**Πίνακας 7**. Ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από άλλους όγκους εκτός των νευροενδοκρινικών όγκων και του καρκίνου του παχέως εντέρου σε σύγκριση με τον ιστολογικό τύπο του πρωτοπαθούς όγκου.

Αδενοκαρκίνωμα ήταν το 60% των πρωτοπαθών όγκων, ενώ σάρκωμα και στρεμματικοί όγκοι ήταν 14%, μελάνωμα 13%, και πλακώδους επιθήλιου 6%, των πρωτοπαθών όγκων. Η υψηλότερη 5ετής επιβίωση ήταν σε ασθενείς με στρωματικούς όγκους (κυρίως GIST) όγκους (70%), ενώ τα αδενοκαρκινώματα είχαν (36%), τα σαρκώματα (31%), το μελάνωμα (21%) και οι πλακώδεις όγκοι είχαν (19%).

**Προγνωστικοί παράγοντες.**

Διαπιστώθηκαν 16 παράγοντας που συσχετίζονται με την επιβίωση (Πίνακας 8)

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is 7TT4.jpg Object name is 7TT4.jpg

**Πίνακας 8.** Καθορισμός προγνωστικών παραγόντων σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από άλλους όγκους εκτός των νευροενδοκρινικών όγκων και του καρκίνου του παχέως εντέρου.

Χωρίστηκαν σε 4 ομάδες: παράγοντες ασθενών, παράγοντες πρωτοπαθούς όγκου, παράγοντες ηπατικών μεταστάσεων, παράγοντας ηπατεκτομής.

Αυτή η ανάλυση διαπίστωσε 10 παράγοντες, που συνδυάζονται με κακή έκβαση.

**Οι παράγοντες των ασθενών**Ηλικία μεγαλύτερη από 60 ετών και ηλικία μεγαλύτερη από 30 ετών

#### Παράγοντες πρωτοπαθούς όγκου.

**Παράγοντες Ηπατικής Μετάστασης**  
Το μεσοδιάστημα ελευθέρας νόσου μεταξύ της αντιμετώπισης του πρωτοπαθούς όγκου και της διάγνωσης της μετάστασης < 12μήνες και < 24 μήνες. Η παρουσία εξωηπατικών μεταστάσεων πριν η κατά τον χρόνο της ηπατεκτομής. Η ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία πριν την ηπατεκτομή. Η 5ετης επιβίωση ήταν 37% αυτών που είχαν σταθεροποίηση η είχαν μερική ανταπόκριση στην περιεγχειρητική θεραπεία, και 20% αυτοί που εξέλιξη της νόσου.

**Παράγοντες Ηπατεκτομής**  
Η εκτομή R2 εκτομή και η ανάγκη μείζονος ηπατεκτομής (≥ 3 τμήματα). Σε μελέτη ενός κέντρου οι επαναλαμβανόμενες ηπατεκτομές επί ηπατικής υποτροπής, συνδυάστηκε με σημαντική αύξηση της 5ετους επιβίωσης σε σχέση με τους ασθενείς με μια μόνο ηπατεκτομή. 5-ετή 69% έναντι 33%,). Ωστόσο, αυτός ο παράγοντας δεν βρέθηκε να είναι σημαντικός στην πολυκεντρική ανάλυση.

**Η ανάλυση της έκβασης των ασθενών σε σχέση με την χρονική περίοδο**.

Αυτοί που χειρουργήθηκαν την χρονική περίοδο 2000-2004 είχαν 5ετη επιβίωση 45%, ενώ εκείνοι που χειρουργήθηκαν την περίοδο 1995-1999 είχαν μικρότερη επιβίωση 36%

**Η ανάπτυξη ενός προγνωστικού μοντέλου κινδύνου**.

Με βάση τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής ανάλυσης αναπτύχθηκε ένα προγνωστικό μοντέλο κινδύνου. Πίνακας 9

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is 7TT5.jpg Object name is 7TT5.jpg

**Πίνακας 9**: Υπολογισμός της 5ετους επιβίωσης σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από άλλους όγκους εκτός των νευροενδοκρινικών όγκων και του καρκίνου του παχέως εντέρου συγκριτικά με την κλίμακα score: που είναι το άθροισμα των προγνωστικών παραγόντων.

Βαθμονομήθηκαν 6 από τις παραμέτρους. Δόθηκε βαθμός ένα (1) για την παρουσία ενός από τους ακόλουθους παράγοντες: παρουσία εξωηπατικής μετάστασης πριν ή κατά το χρόνο της ηπατεκτομή, μείζονα ηπατεκτομή, και εκτομή R2. Εφόσον απουσίαζαν αυτοί οι παράγοντες δόθηκε 0 βαθμός.

Δύο παράγοντες (η ηλικία του ασθενούς και το μεσοδιάστημα ελεύθερο νόσου μεταξύ της θεραπείας του πρωτογενούς όγκου και τη διάγνωση των μεταστάσεων) βαθμονομήθηκε σε κλίμακα 3-βάθμίδων. Σε ασθενείς κάτω των 30 ετών δόθηκε ο βαθμός 0, ενώ από 30 έως 60 ετών δόθηκε βαθμός 1 ασθενείς και άνω των 60 ετών δόθηκε βαθμός 2 . Ασθενείς με διάστημα ελεύθερο νόσου μεγαλύτερο από 24 μήνες δόθηκε βαθμός 0, ελεύθερο νόσου μεσοδιάστημα μεταξύ 12 και 24 μηνών έλαβαν βαθμό 1 και οι ασθενείς με ελεύθερο νόσου μεσοδιάστημα μικρότερο των 12 μηνών έλαβαν βαθμό 2. Τέλος, τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου (η θέση, και η ιστολογία) βαθμονομήθηκαν σε κλίμακα 4 βαθμίδων Ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους μαστού έλαβαν 0 βαθμό, ασθενείς με ιστολογικά πλακώδη όγκο έλαβαν 2 βαθμούς, ασθενείς με μελάνωμα έλαβαν 3 βαθμούς. Όλοι οι άλλοι ασθενείς έλαβαν 1 βαθμό. .  
Με βάση αυτό το σύστημα, δημιουργήθηκε μία κλίμακα από 0 έως 10 μονάδες Η 5-ετής επιβίωση μειώνεται από 69% για ασθενείς με 0 βαθμούς έως 0% για ασθενείς με 10 βαθμούς (Πίνακας 9).

Η 5-ετή επιβίωση ήταν 46% (διακύμανση 36%-69%) σε ασθενείς με 0 έως 3 βαθμούς, 33% για εκείνους με 4 έως 6 βαθμούς, και 2% 5ετής επιβίωση για εκείνους που είχαν > 6 βαθμούς.

**Συμπεράσματα**

Φαίνεται ότι οι ηπατεκτομές για την ομάδα αυτή των ασθενών έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια και ο εγχειρητικός κίνδυνος έχει μειωθεί ( 2,3% για τις 60 μετεγχειρητικές ημέρες)

Είναι σχεδόν αδύνατο οι ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις να επιτύχουν 5ετη επιβίωση χωρίς χειρουργική αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων.

Σε αντίθεση εφόσον δεν γίνει επιλογή ασθενών, δύσκολα διακρίνεται όφελος της χειρουργικής στην 5ετη επιβίωση σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από άλλους όγκους σε σχέση με την χημειοθεραπεία.

Τα αποτελέσματα λοιπόν στην ομάδα αυτή των ηπατικών μεταστάσεων, εξαρτώνται από την αυστηρότερη επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργική ήπατος. Αυτό επιβεβαιώνεται και εκ του ότι έχουμε φτωχά αποτελέσματα εφόσον συνδυάζονται θετικά χειρουργικά όρια εκτομής και η ανάγκη μεγάλων ηπατεκτομών.

Συνεπώς η χειρουργική θεραπεία πρέπει να συστήνεται μόνο όταν η μεταστατική νόσος έχει ελεγχθεί και ανταποκρίνεται καλά στην χημειοθεραπεία.

Η διαπίστωση ότι υπάρχει βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών μετά από επαναλαμβανόμενες εγχειρήσεις ήπατος, ενισχύει την άποψη ότι η χειρουργική θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνεται στην διεπιστημονική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Το δόγμα λοιπόν ότι «δεν έχει θέση η χειρουργική στην αντιμετώπιση των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις από άλλους όγκους εκτός των νευροενδοκρινικών όγκων και του καρκίνου του παχέως εντέρου» δεν φαίνεται να ισχύει.

Φαίνεται ότι στις ηπατικές μεταστάσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου, η χειρουργική έχει τον κύριο ρόλο και η χημειοθεραπεία έχει συμπληρωματικό ρόλο.

Σε αντίθεση στην περίπτωση των ηπατικών μεταστάσεων από άλλους όγκους εκτός των νευροενδοκρινικών και του καρκίνου του παχέος εντέρου, η χημειοθεραπεία παίζει τον πρώτο ρόλο και η χειρουργική έχει τον συμπληρωματικό ρόλο.

**Βιβλιογραφία**

[ 1] J. G. Touzios, J. M. Kiely, S. C. Pitt et al., “Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival?”

*Annals of Surgery*, vol. 241, no. 5, pp. 776–785, 2005.

[ 2] R. S. Chamberlain, D. Canes, K. T. Brown et al., “Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes?”

*Journal of the American College of Surgeons*, vol. 190, no. 4, pp. 432–445, 2000.

[ 3 ] T. Steinmuller, R. Kianmanesh, M. Falconi et al., “Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary,”

*Neuroendocrinology*, vol. 87, no. 1, pp. 47–62, 2008.

[4] I. Ihse, B. Persson, and S. Tibblin, “Neuroendocrine metastases of the liver,” *World Journal of Surgery*, vol. 19, no. 1, pp. 76–82, 1995.

[ 5] K. S.Gurusamy, V. Pamecha, D. Sharma, and B. R. Davidson, “Techniques for liver parenchymal transection in liver resection,”

*Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, Article ID CD006880, 2009.

[6 ] K. S. Gurusamy, V. Pamecha, D. Sharma, and B. R. Davidson, “Palliative cytoreductive surgery versus other palliative treatments in patients with unresectable liver metastases from gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours,”

*Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, Article ID CD007118, 2009.

[7] A. Frilling, G. C. Sotiropoulos, J. Li, O. Kornasiewicz, and U. Pl¨ockinger, “Multimodal management of neuroendocrine liver metastases,”

*International Hepato-Pancreato-Biliary Association* , vol. 12, no. 6, pp. 361–379, 2010.

[ 8] J. M. Sarmiento, G. Heywood, J. Rubin, D. M. Ilstrup, D. M. Nagorney, and F. G. Que, “Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival,”

*Journal of the American College of Surgeons*, vol. 197, no. 1, pp. 29–37, 2003.

[ 9] J. M. Sarmiento and F. G. Que, “Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors,”

*Surgical Oncology Clinics of North America*, vol. 12, no. 1, pp. 231–242, 2003.

[10] D. Elias, P. Lasser, M. Ducreux et al., “Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study,”

*Surgery*, vol. 133, no. 4, pp. 375–382, 2003.

[11] H. Chen, J. M. Hardacre, A. Uzar, J. L. Cameron, and M. A. Choti, “Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival?”

*Journal of the American College of Surgeons*, vol. 187, no. 1, pp. 88–93, 1998.

[12] S. C. Mayo, M. C. de Jong, C. Pulitano et al., “Surgical management of hepatic neuroendocrine tumormetastasis: results from an international multi-institutional analysis,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 17, pp. 3129–3136, 2010..

[13] J. C. Yao and J. N. Vauthey, “Primary and metastatic hepatic carcinoid: is there an algorithm?” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 10, no. 10, pp. 1133–1135, 2003.

[14] K. O¨ berg, L. Kvols, M. Caplin et al., “Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system,”

*Annals of Oncology*, vol. 15, no. 6, pp. 966–973, 2004.

[15] S. Scigliano, R. Lebtahi, F. Maire et al., “Clinical and imaging follow-up after exhaustive liver resection of endocrine metastases: a 15-year monocentric experience,” *Endocrine-Related Cancer*, vol. 16, no. 3, pp. 977–990, 2009.

[16] D. Gomez, H. Z. Malik, A. Al-Mukthar et al., “Hepatic resection for metastatic gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumours: outcome and prognostic predictors,”

*InternationalHepato-Pancreato-Biliary Association*, vol. 9, no. 5, pp. 345–351, 2007.

[17] R. Kianmanesh, A. Sauvanet, O. Hentic et al., “Two-step urgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection,” *Annals of Surgery*, vol. 247, no. 4, pp. 149–614, 2008.

[18] D. Jaeck, E. Oussoultzoglou, P. Bachellier et al., “Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery,” *World Journal of Surgery*, vol. 25, no. 6, pp. 689–692, 2001.

[19] C. S. Landry, C. R. Scoggins, K. M. Mcmasters, and R. C. G. Martin, “Management of hepatic metastasis of gastrointestinal carcinoid tumors,”

*Journal of Surgical Oncology*, vol. 97, no. 3, pp. 253–2, 2008.

[20] O. Soreide, T. Berstad, A. Bakka et al., “Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors,”

*Surgery*, vol. 111, no. 1, pp. 48–54, 1992.

[21] H. Ahlman, B. W¨angberg, S. Jansson et al., “Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours,”

*Digestion*, vol. 62, supplement 1, pp. 59–68, 2000.

[22] F. G. Que, D. M. Nagorney, K. P. Batts, L. J. Linz, and L. K. Kvols, “Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas,”

*American Journal of Surgery*, vol. 169, no. 1, pp. 36–43, 1995.

[23] C. Proye, “Natural history of liver metastasis of gastroenteropancreatic

neuroendocrine tumors: place for chemoembolization,”

*World Journal of Surgery*, vol. 25, no. 6, pp. 685– 688, 2001.

[24] V. Mazzaferro, A. Pulvirenti, and J. Coppa, “Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation?”

*Journal of Hepatology*, vol. 47, no. 4, pp. 460–466, 2007.

[25] E. S. Glazer, J. F. Tseng, W. Al-Refaie et al., “Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases,” *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*, vol. 12, no. 6, pp. 427–433, 2010

[26] A. Saxena, T. C. Chua, F. Chu et al., “Optimizing the surgical effort in patients with advanced neuroendocrine neoplasm hepatic metastases: a critical analysis of 40 patients treated by hepatic resection and cryoablation,”

*American Journal of Clinical Oncology*. In press.

[27] D. Elias, D. Go´er´e, G. Leroux et al., “Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver,”

*European Journal of Surgical Oncology*, vol. 35, no. 10, pp.1092–1097, 2009

[28] W. C. Blonski, K. R. Reddy, A. Shaked, E. Siegelman, and D. C. Metz, “Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumor: a case report and review of the literature,”

*World Journal of Gastroenterology*, vol. 11, no. 48, pp. 7676–7683, 2005.

[29] Adam R, Pascal G, Azoulay D, et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. Ann Surg. 2003;238:871–883.

[30]. Paineau J, Hamy A, Savigny B, et al. Resection of hepatic metastases from non colorectal cancers: our experience apropos of 20 cases. J Chir (Paris). 1995;132:1–6

[31]. Benevento A, Boni L, Frediani L, et al. Result of liver resection as treatment for metastases from noncolorectal cancer. J Surg Oncol. 2000;74:24–29.

[32]. van Ruth S, Mutsaerts E, Zoetmulder FA, van Coevorden F. Metastasectomy for liver metastases of non-colorectal primaries. Eur J Surg Oncol. 2001;27:662–667. [33]. Goering JD, Mahvi DM, Niederhuber JE, et al. Cryoablation and liver resection for noncolorectal liver metastases. Am J Surg. 2002;183:384–389.

[34]. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. Ann Surg. 2005;241:269–276.

[35] Adam R, L. Chiche, T. Aloia, D Elias, R. Salmon, M. Rivoire, D Jaeck, J. Saric, Annals of Surgery 2006: 524;535 – 244

[36].K. O¨ berg and B. Eriksson, “Endocrine tumours of the pancreas,”

*Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*,

vol. 19, no. 5, pp. 753–781, 2005.