

Εισαγωγή – Γενική Θεώρηση

Nicholas C. Gourtsoyiannis

1. Ιστορικά δεδομένα

Η πρώτη τεκμηριωμένη περίπτωση κακοήθους νεοπλάσματος του λεπτού εντέρου ήταν ένα καρκίνωμα του δωδεκαδακτύλου, που περιγραφεί ο Hamburger το 1746 [1] και το πρώτο καλόθες νεοπλασματικό λεπτού νεοπλάσματος του λεπτού εντέρου δημοσιεύθηκε από τον Liechtenstein το 1876 [3], ένώ αναφορά στα καλοήθη νεοπλάσματα δημοσιεύθηκε από τον Heartex το 1899 [4]. Οι Rankin και Mayo το 1930 [5] ήταν οι πρώτοι που προκάλεσαν το ενδιαφέρον για τα κακοήθη νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου και οι Darling και Welch το 1959 [6], με τη δημοσίευση εμπεριστατωμένης ανασκόπησης, αναζωπύρωσαν το ενδιαφέρον επί του θέματος. Παράλληλα, οι πρώτες εργασίες σχετικά με την ακτινολογική διάγνωση των νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου δημοσιεύθηκαν από τον Golden το 1928 [7] και τον Raiford το 1931 [8], ένώ η πιο ακριβής περιγραφή της ακτινολογικής εικόνας παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από τον Good το 1963 [9].

Έκτοτε, έχουν αναφερθεί περί τις 5.000 περιπτώσεις και έχουν συμβάλει στη γνώση μας για τα επιμέρους χαρακτηριστικά και τη φυσική ιστορία των νεοπλασμάτων αυτών. Εντούτοις, μέχρι σήμερα, πολύ λίγα έχουμε αποκομίσει αναφορικά με το χειρισμό των νεοπλασμάτων αυτών, δεδομένου ότι η έγκαιρη αναγνώση και η πρόσφορη θεραπευτική αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου, εξακολουθεί να είναι ασυνήθης.

2. Το πρόβλημα με τα νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου

Αν και παράδοξο, τα νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου είναι σπάνια. Παρ' ότι το λεπτό έντερο αντιστοιχεί στο 75% περίπου του μήκους και στο 90% της επιφάνειας του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα, υπολογίζεται ότι τα νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου αντιπροσωπεύουν το 3-6% όλων των νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα και λιγότερο από το 2% όλων των πρωτοπαθών κακοήθων νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα [7, 9-13]. Παρά ταύτα, η πραγματική τους επίπτωση είναι δύσκολο να καθοριστεί, δεδομένου ότι η αναφερόμενη συχνότητά τους ποικίλει σημαντικά και εξαρτάται από το κατά πόσο τα στοιχεία περιορίζονται στα νεοπλάσματα του μεσεντερικού λεπτού εντέρου ή συμπεριλαμβάνουν το δωδεκαδάκτυλο και από το αν οι βλάβες έχουν διαπιστω-

Θεί κατά την εγχείρηση ή τη νεκροτομή ή και με τους δύο τρόπους. Ο αριθμός των καλοήθων νεοπλασμάτων, που προκύπτει από νεκροτομικά ευρήματα, υπερέχει αφού το πλείστον αυτών των αλλοιώσεων, ανάλογα με τον τύπο και το μέγεθός τους, διαδράμουν χωρίς συμπτωματολογία. Αντίθετα, τα κακοήθη νεοπλάσματα περιλαμβάνονται συχνότερα σε κλινικές σειρές, δεδομένου ότι συνήθως εμφανίζουν κλινική συμπτωματολογία. Για παράδειγμα, ο Good [9] δημοσίευσε ανασκόπηση 659 περιπτώσεων νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου που παρατηρήθηκαν στη Mayo Clinic σε χρονική περίοδο 20 ετών. Ανέφερε 304 νεοπλάσματα που διαπιστώθηκαν με νεκροτομή, από τα οποία τα 200 (65%) ήσαν καλοήθη και μόνο 104 (34%) κακοήθη και 355 που διαπιστώθηκαν στην εγχείρηση, από τα οποία 227 (63%) ήσαν κακοήθη και μόνο 128 (36%) καλοήθη. Οι Darling και Welch [6] δημοσίευσαν ανασκόπηση 17.070 νεκροτομικών πρωτοκόλλων και βρήκαν 93 νεοπλάσματα λεπτού εντέρου, από τα οποία 69 ήσαν καλοήθη (74%). Αντίθετα, στο εγχειρητικό υλικό τους, τα καλοήθη νεοπλάσματα αποτελούσαν μόνο το 35% των περιπτώσεων (46 σε σύνολο 132).

Η διάγνωση των νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου έχει καταστεί ακόμα πιο περίπλοκη, με την αναγνώριση περισσότερο από 30 διαφορετικών ιστολογικών τύπων και την ασαφή κλινική συμπτωματολογία. Η παραπλανητική ασαφής ή ήπια και μη ειδική συμπτωματολογία συνήθως παραβλέπεται και εύκολα αγνοείται. Ο Hancock [10], για παράδειγμα, αναφέρει ότι περισσότεροι από τους μισούς, επί 153 αρρώστων με αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου, είχαν αρχικά χαρακτηριστεί ως νευρωτικοί. Οι Herbsman και συν. [14] αναφέρουν ότι το 50% των αρρώστων τους με νεοπλάσμα του λεπτού εντέρου θεωρήθηκαν, σε κάποιο στάδιο της νόσου, ότι ήσαν νευρωτικοί άρρωστοι.

Συμπερασματικά, τα νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου συμπεριλαμβάνονται συνήθως στις λιγότερο πιθανές διαγνώσεις διαγνωσκονται τότε μόνο όταν βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο [15]. Στις περισσότερες δημοσιευμένες σειρές, αναφέρεται ότι το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης ή της εγχείρησης είναι μεγάλο και φτάνει κατά μέσο όρο τους 6-8 μήνες [12, 16-18]. Έχει αναφερθεί [19], ότι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από το σύμπτωμα στη διάγνωση φτάνει μέχρι 3 χρόνια για τα καλοήθη νεοπλάσματα και 18 μήνες για τα κακοήθη.

Η καθυστέρηση στη διάγνωση μπορεί να αποδοθεί σε συνδυασμό αιτίων, όπως ότι οι άρρωστοι είναι απρόθυμοι να ζητήσουν έγκαιρα ιατρική συμβουλή, είτε επειδή τα συμπτώματα είναι ήπια ή από άγνοια και ότι οι γιατροί δεν αξιολογούν τη σημασία τέτοιων συμπτωμάτων [11, 17, 19]. Πιο πρόσφατα, για την καθυστέρηση στη διάγνωση έχει ενοχοποιηθεί και η ανεπαρκής ή λανθασμένη ερμηνεία των ευρημάτων της ακτινολογικής εξέτασης. Έτσι, σε 77 αρρώστους με πρωτοπαθή κακοήθη νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου, τα οποία διαγνώστηκαν σε χρονικό διάστημα 20 ετών, η καθυστέρηση μέχρις ότου τεθεί η διάγνωση υπολογίστηκε ότι ήταν μικρότερη από 2 μήνες επειδή ο άρρωστος δεν ανέφερε τα συμπτώματά του, μεγαλύτερη από 8 μήνες επειδή ο γιατρός δεν προχώρησε στις κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις και 12 μήνες επειδή ο ακτινολόγος δεν έθεσε τη σωστή διάγνωση [20].

Έχει αποδειχθεί ότι η ακτινολογική εξέταση είναι η καλύτερη και η πιο ευρύτερα διαθέσιμη διαγνωστική μέθοδος για τη διαπίστωση των νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου. Αναδρομικές μελέτες, παλαιότερα, έχουν αποδείξει ότι η αναγνώριση των νεοπλασμάτων αυτών με την ακτινολογική εξέταση με χρήση βάριού, είναι πιθανή σε ποσοστό 60-90% των περιπτώσεων [9, 21]. Σε άλλες δημοσιεύσεις αναφέρεται ότι η ακτινολογική εξέταση με βάριο μπορεί να αναδείξει τη βλάβη σε ποσοστό μόνο 30-40% των αρρώστων, ενώ σε ποσοστό 30-35% μπορεί να αναδειχθούν παθολογικά ευρήματα σχετικά με την εντόπιση της βλάβης αλλά όχι η επεξεργασία αυτή καθεαυτή [17, 18]. Οι περισσότερες όμως αναφορές και ανασκοπήσεις, συμφωνούν ότι η ακριβής προεγχειρητική διάγνωση, με την εφαρμογή της συμβατικής ακτινολογικής εξέτασης, επιτυγχάνεται σε ποσοστό μόνο 20-50% των συμπτωματικών αρρώστων [11, 15, 19, 22-25].

Τα μη ικανοποιητικά αυτά αποτελέσματα οφείλονται εν μέρει στους εγγενείς περιορισμούς της συμβατικής εξέτασης με διάβαση εντέρου, τεχνική η οποία εφαρμόζεται συνηθέστερα. Η ανεπαρκής διάταση των εντερικών τμημάτων και η δυσκολία ικανοποιητικής μελέτης των επιμέρους εντερικών ελίκων που επιπροβάλλονται και δύσκολα διαχωρίζονται, αποτελούν τα μειονεκτήματα της εξέτασης με την κλασσική διάβαση εντέρου. Ορογόνιες επεξεργασίες που δεν παρουσιάζουν χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα όταν οι έλικες δεν έχουν διαταθεί καλά αφ' ενός και αφ' ετέρου η μη ενδελεχής ακτινοσκοπική εξέταση με πίεση στις εντερικές έλικες, στη φάση της αρχικής τους σκιαγράφησης, αποτελούν επιτρόπους αιτίες για τη μη επιτυχή διάγνωση, σε αρρώστους με μικρά νεοπλάσματα [26, 27].

Η εντεροκόλωνη έχει μόλις τελευταία γίνει δημοφιλής εξέταση για τη διερεύνηση των νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου και ακόμη δεν έχουν καταγραφεί σε μεγάλο αριθμό στατιστικά δεδομένα από την εφαρμογή της. Αρχικές όμως ήδη αναφορές έχουν αποδείξει ότι η μέθοδος παρουσιάζει ευαισθησία και ακρίβεια στην ανάδειξη ακόμα και δυσδιάκριτων αλλοιώσεων του λεπτού εντέρου και θα πρέπει πλέον να καθιερωθεί ως η μέθοδος εκλογής για ακριβή αναγνώριση και εντοπισμό των νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου [20, 28].

Σε δλες τις δημοσιεύσεις, το πρόβλημα της καθυστερημένης διάγνωσης αναδεικνύεται από το γεγονός της πολύ κακής πρόγνωσης των κακοηθειών του λεπτού εντέρου. Η πρόγνωση για τα αδενοκαρκινώματα και τα σαρκώματα είναι δυσοίωνη. Η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται από 0 έως 28% [11-13, 18, 29], είναι χειρότερη εάν πρόκειται για δωδεκαδακτυλικές επεξεργασίες, αλλά πολύ καλύτερη εάν προηγηθεί θεραπευτική εγχειρητική εκτομή, αμέσως μετά από πολύ έγκαιρη διάγνωση [30-32]. Ανάλογα είναι και τα αντίστοιχα ποσοστά για τα λεμφώματα, που κυμαίνονται μεταξύ 14% και 30% [17, 31, 33], ενώ για τα καρκινοειδή, τα οποία είναι γνωστό ότι αναπτύσσονται με βραδύ όνθιμό και μεθίστανται καθυστερημένα, η πενταετής επιβίωση σύμφωνα με δημοσιεύσεις, φτάνει σε ποσοστό, κατά μέσο όρο, 60% [13, 17, 18]. Τα πρωτοπαθή κακοήθη νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου παραμένουν, στο σύνολό τους, τα πιο δυσοίωνα νεοπλάσματα του γαστρεντερικού σωλήνα, αφού, όταν διαγνωσθούν, λιγότερα από το 50% απ' αυτά επιδέχονται χειρουργική αφαίρεση.

Η γενική εμπειρία που έχει αποκτηθεί κατά τα τελευταία 60 χρόνια, σχετικά με τα νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου, ενισχύει την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση. Είναι απογοητευτικό το γεγονός ότι η μεγαλύτερη καθυστέρηση στην αναγνώριση τέτοιων νεοπλασμάτων συμβαίνει όταν ο άρρωστος βρίσκεται υπό ιατρική παρακολούθηση [20]. Ελπίζεται ότι στο μέλλον οι κλινικοί γιατροί θα συμπεριλαμβάνουν, όλοι και περισσότερο, στη διαγνωστική τους προσέγγιση και το λεπτό έντερο [19]. Θα πρέπει να στρέφουν περισσότερο την προσοχή τους προς αυτό, όταν ο άρρωστος εμφανίζει μη ειδικά ή/και ανεξήγητα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σωλήνα όπως: περιοδικό άλγος, επεισόδια ατελούς απόφραξης, μακροσκοπικά μη εμφανή απώλεια αίματος ή χρόνια αναιμία. Ο κλινικός γιατρός πρέπει να συνεργάζεται στενά με τον ακτινολόγο και να έχουν αμφότεροι συνειδητοποιήσει την ανάγκη εφαρμογής ευαίσθητων ακτινολογικών μεθόδων. Επιπρόσθετα, ο ακτινολόγος πρέπει να αποκτήσει εμπειρία στην εξέταση του λεπτού εντέρου, ώστε η ορθή διάγνωση να μπορεί να τεθεί σ' ένα αρχικό στάδιο της νόσου.

Πριν από 15 περίπου χρόνια ο C.E. Welch, σε ανασκόπηση των επιτευγμάτων στη διάγνωση και θεραπεία των κακοήθων παθήσεων του λεπτού εντέρου, σε διάστημα 40 ετών περίπου που μεσολάβησε [7, 17], κατέληξε ότι εναπόκειται σε ένα πολύ ικανό κλινικό γιατρό να θέσει μια τόσο πολύ σημαντική διάγνωση. Θα μπορούσε να προστεθεί ότι, μόνο σε συνεργασία με έναν καλά ενημερωμένο και ικανό ακτινολόγο, είναι σε θέση ο κλινικός γιατρός να βελτιώσει τον τρόπο ζωής, την πρέπουσα θεραπευτική αγωγή και πρόγνωση αρρώστων με τέτοιες παθήσεις.

Είθισται οι γιατροί που υποπτεύονται πάθηση του λεπτού εντέρου, να παραγγέλλουν ακτινολογική εξέταση με διάβαση εντέρου. Ο σύγχρονος ακτινολόγος διαθέτει ποικιλία ακτινολογικών μεθόδων προκειμένου να αναδείξει υπάρχουσες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις στο λεπτό έντερο. Στις περιπτώσεις που η διάγνωση είναι δυσχερής, στη διαθέσιμη διαγνωστική φαρέτρα περιλαμβάνονται οι επισταμένες ακτινολογικές εξετάσεις του εντέρου με χρήση βαρίου, η υπερηχοτομογραφία, η υπολογιστική-αξονική τομογραφία, η αγγειογραφία, οι ραδιοϊσοτοπικές μελέτες και ακόμη η εντεροσκόπηση. Ελπίζουμε ότι οι αναγνώστες του βιβλίου αυτού θα βελτιώσουν τις γνώσεις τους αναφορικά με το πως θα επιλέξουν και εφαρμόσουν αυτές τις εξεταστικές μεθόδους, όταν αντιμετωπίζουν αρρώστους με συμπτώματα, τα οποία θα μπορούσαν να οφείλονται σε νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου.

3. Παθογένεια – Αιτιολογία

Η σπανιότητα των νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου έχει οδηγήσει στην άποψη ότι τοπικοί παράγοντες που υπάρχουν στο λεπτό έντερο, εμποδίζουν την ανάπτυξη νεοπλασίας. Έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις προκειμένου, κατά κύριο λόγο, να ερμηνευτεί η σχετική σπανιότητα αυτών των νεοπλασμάτων σε σύγκριση με τα νεοπλάσματα του παχέος εντέρου. Επιδημιολογικές μελέτες, που περιλαμβάνουν και τη συχνότητα των νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου σε πλη-

θυσμούς οι οποίοι παρουσιάζουν μεγάλο ποσοστό καρκίνου του παχέος εντέρου, υποδηλώνουν ότι οι παράγοντες κινδύνου είναι ίδιοι [34]. Εξάλλου, έχει διαπιστωθεί ότι η ανανέωση των κυττάρων και η ανάπτυξή τους συντελείται με τον ίδιο ρυθμό, τόσο στο λεπτό όσο και στο παχύ έντερο, ώστε και τα δύο αυτά οργανα να καθίστανται το ίδιο ευαίσθητα στην επίδραση καρκινογόνων [35, 36].

Παράγοντες οι οποίοι μπορεί να παίζουν έναν προασπιστικό όρλο, περιλαμβάνουν το υδαρές περιεχόμενο του εντέρου το οποίο προκαλεί μικρότερο μηχανικό ερεθισμό, το μικρότερο χρόνο διάβασης του περιεχομένου στο λεπτό έντερο που ελαττώνει την έκθεση του βλεννογόνου σε πιθανά καρκινογόνα, το αλκαλικό pH και τη μειωμένη περιεκτικότητα σε βακτηρίδια, που έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της παραγωγής ή παρουσίας καρκινογόνων παραγώγων στο έντερο [14, 37-39]. Όμως, κατά παράδοξο τρόπο, όλ' αυτά παρατηρούνται περισσότερο στο εγγύς λεπτό έντερο, όπου το καρκίνωμα εμφανίζεται πιο συχνά, παρά στον ειλεό, όπου η συχνότητά του είναι μικρότερη. Επιπρόσθετα, πειραματικές μελέτες σε ζώα, δεν ενισχύουν αυτές τις θεωρίες [40].

Άλλη άποψη που έχει διατυπωθεί, στηρίζεται στην παρουσία βλεννογονικών ενζύμων, τα οποία είναι γνωστό ότι αποτελούν ένα μεταβολικό εμπόδιο ή έχουν αντιτοξική δράση επί ενδεχομένων εξωγενών ή ενδογενών καρκινογόνων. Οι συγκεντρώσεις στο λεπτό έντερο του ενζύμου benzpyrene hydroxylase είναι 10 φορές μεγαλύτερες απ' αυτές που απαντώνται στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου και επομένως το λεπτό έντερο μπορεί να προφυλάσσεται από την βλαπτική επίδραση του benzpyrene, που πιθανότατα συνδέεται με την ανάπτυξη καρκίνου στο παχύ έντερο [41, 42]. Εντούτοις, έχει διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση του ενζύμου είναι ίδια, τόσο στο εγγύς λεπτό έντερο όσο και στον απώτερο ειλεό [43].

Έχει ακόμη διερευνηθεί ο προστατευτικός μηχανισμός που ασκείται από ενδογενή παράγοντα. Οι πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις της IgA, η σύνθεση της οποίας σχετίζεται με την παρουσία άφθονου λεμφικού ιστού στο λεπτό έντερο, μπορεί να αποτελούν έναν ιδιαίτερα ισχυρό ανοσοπροασπιστικό μηχανισμό στην ανάπτυξη κακοήθειας, σε σύγκριση με τα ισχύοντα στο παχύ έντερο [37]. Θεωρείται ότι ο προστατευτικός αυτός μηχανισμός είναι πιο αποτελεσματικός στον ειλεό, όπου υπάρχει πλούσιος λεμφικός ιστός και εξηγείται έτσι η σχετική αντίστασή του στην ανάπτυξη καρκινώματος. Η άποψη αυτή μπορεί επίσης να εξηγήσει τη μεγαλύτερη συχνότητα ανάπτυξης κακοήθειας στο λεπτό έντερο, σε αρρώστους που παρουσιάζουν ανοσοκαταστολή [37].

Σε μελέτες σχετικές με την καρκινογένεση στο λεπτό έντερο, τα αδενοκαρκινώματα που αναπτύχθηκαν με azoxymethane σε ποντικούς, παρουσιάζουν όμοια κατανομή και παρατηρούνται πολύ περισσότερα στη νήστιδα παρά στον ειλεό [33]. Έχει ακόμα βρεθεί ότι όταν στα ζώα που χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο αφαιρεθούν τα φυσιολογικά ανοσοαμυντικά τους στοιχεία, τότε η συχνότητα των νεοπλασμάτων στη νήστιδα είναι ίδια με αυτήν του ειλεού. Επίσης, όταν τα ανοσοαμυντικά στοιχεία αποκατασταθούν στο φυσιολογικό βαθμό στα ζώα αυτά, τότε η ανάπτυξη νεοπλασμάτων στη νήστιδα είναι πολύ πιο συχνή απ' ότι στον ειλεό [40, 44].