**ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ**

*Υπό Εμμανουήλ Γοντικάκη*

*Χειρουργού*

Τα κακοήθη νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου είναι σχετικά σπάνιοι όγκοι και αποτελούν, περίπου, το 2% των όγκων του γαστρεντερικού συστήματος. Το ποσοστό αυτό είναι πολύ μικρό αν ληφθεί υπόψη ότι η βλεννογονική επιφάνεια του λεπτού εντέρου αποτελεί το 90% της συνολικής επιφάνειας του πεπτικού.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι το λεπτό έντερο παρουσιάζει σημαντική αντίσταση στην ανάπτυξη όγκων, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα και μια ποικιλία προστατευτικών μηχανισμών έχει, κατά καιρούς, αναφερθεί χωρίς κανείς από αυτούς να έχει διαπιστωθεί στον άνθρωπο.1 Ως τέτοιοι μηχανισμοί ενδεικτικά αναφέρονται οι εξείς:

* Ο πολύ γρήγορος κυτταρικός πολλαπλασιασμός προκαλεί απόπτωση των μερικώς μεταλλαγέντων κυττάρων και ελάττωση της «κριτικής κυτταρικής μάζας» με κυτταρική μετάλλαξη, που είναι απαραίτητη για κακοήθη ανάπτυξη.
* Η απουσία βακτηριδίων. Έχει διαπιστωθεί ότι ορισμένα καρκινογόνα προκαλούν ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου σε φυσιολογικά πειραματόζωα, αλλά όχι σε πειραματόζωα απαλλαγμένα βακτηριδίων.1
* Η ταχεία διέλευση του περιεχομένου περιορίζει την έκθεση σε καρκινογόνα προϊόντα.1
* Η υδαρής μορφή του περιεχομένου του λεπτού εντέρου ελαχιστοποιεί τον μηχανικό τραυματισμό και προστατεύει τον βλεννογόνο από τη δράση των καρκινογόνων.2
* Το αλκαλικό pH του λεπτού εντέρου αναστέλει την παραγωγή νιτροζαμινών, οι οποίες μπορεί να είναι καρκινογόνες στο όξινο περιβάλλον του στομάχου.2
* Η επαρκής παρουσία ανοσοσφαιρίνης Α, η οποία αποτελεί διεγέρτη του ανοσοποιητικού συστήματος. Ασθενείς με ανεπάρκεια αυτής της ανοσοσφαιρίνης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του λεπτού εντέρου.3
* Τα βλαστοκύτταρα του λεπτού εντέρου κατοικούν βαθιά μέσα στις εντερικές κρύπτες και, έτσι, προστατεύονται από τη δράση των ενδοαυλικών καρκινογόνων.2
* Η παρουσία υδατοδιαλυτών στοιχείωναναστολέων της καρκινογένεσης.4
* Η άφθονη παρουσία στο λεπτό έντερο του μικροσωμιακού ενζύμου υδρολάση του βενζοπυρενίου, το οποίο μετατρέπει το καρκινογόνο βενζοπυρένιο σε λιγότερο δραστικό στοιχείο.1

Μεγάλη δυσκολία στη μελέτη των κακοήθων νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου αποτελεί το γεγονός της σπάνιας εμφάνισής τους, με αποτέλεσμα κανένα κέντρο να μην έχει μεγάλο αριθμό ασθενών και, ως εκ τούτου, να απουσιάζουν προοπτικές μελέτες. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η συνολική εμπειρία του Roswell Park Institute5 και του Massachusetts General Hospital6 ήταν 67 και 86 ασθενείς αντίστοιχα σε μια περίοδο 45 ετών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να εμφανίζονται διαφορές στην επίπτωση και στην κατανομή των διαφόρων ιστολογικών τύπων των κακοήθων νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου, οι κυριότεροι των οποίων είναι: το αδενοκαρκίνωμα, το καρκινοειδές, τα σαρκώματα και τα λεμφώματα. Η μεγαλύτερη σειρά ασθενών με κακοήθη νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου, σε μια περίοδο 30 ετών, αναφέρεται από τις Clinics of the Saskatchewan Cancer Foundation και αφορά την εμπειρία των Cancer Center for Florida, University of Miami και Jackson Memorial Medical Center of Miami Florida, οποία περιγράφεται στους κάτωθι πίνακες.7

**Πίνακας 1. Καρκίνοι του Γαστρεντερικού**

Αριθμός ασθενών (%)

Όλες οι θέσεις 13.162 (100.0)

Στόμαχος 4.109 (31,2)

Λεπτό έντερο 209 (1,6)

Παχύ έντερο 5.441 (41,3)

Ορθό 3.403 (25,9)

**Πίνακας 2. Επίπτωση ιστολογικών τύπων κακοήθων όγκων του λεπτού**

**εντέρου**

Καρκινοειδές 45,0%

Αδενοκαρκίνωμα 35,4 %

Λειομυοσάρκωμα 9,1%

Λεμφώματα & άλλοι τύποι σαρκωμάτων 10,5%

**Πίνακας 3. Κατανομή των ιστολογικών τύπων κακοήθων**

**νεοπλασμάτων στα διάφορα τμήματα του λεπτού**

**εντέρου**

Καρκινοειδές Αδενοκαρκίνωμα Σάρκωμα

Δωδεκαδάκτυλο 6,4% 37,9% 15,8%

Νήστιδα 5,3% 36,5% 31,6%

Ειλεός 88,3% 25,6% 52,6%

Να σημειωθεί ότι ο κάθε τύπος κακοήθων νεοπλασμάτων του λεπτού εντέρου διαφέρει από τον άλλο όσον αφορά στη βιολογική έκφραση, στη μορφή επέκτασης και στην πρόγνωση με αποτέλεσμα να είναι αδύνατη η γενίκευση ως προς τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην ιδιαίτερη μελέτη του κάθε ιστολογικού τύπου.

**ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ**

***Παθοφυσιολογία***

Το αδενοκαρκίνωμα αποτελεί το συχνότερο, ίσως, κακόηθες νεόπλασμα του λεπτού εντέρου με ποσοστό 35% έως 40% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων και επιδημιολογικά εμφανίζει πολλές ομοιότητες με το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου. Για παράδειγμα, ενώ το αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου εμφανίζεται σε συχνότητα 1/15 της συχνότητας του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου, έχουν την ίδια γεωγραφική κατανομή με επικράτηση στις χώρες του Δυτικού κόσμου. Επιπλέον, έχουν την τάση να προσβάλουν, ταυτόχρονα ή ετεροχρονισμένα, τους ίδιους ασθενείς. Οι ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου που επιβιώνουν, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος του λεπτού εντέρου και αντίστροφα. Επιπλέον, παρόμοια με τα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου, αυτά του λεπτού εντέρου αναπτύσσονται σε έδαφος αδενωμάτων, τόσο των σποραδικών όσο και των κληρονομικών. Αντίθετα με τις ομοιότητές τους όμως, το αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου έχει την τάση να δημιουργείται σε θέσεις μακράν του παχέος εντέρου, συχνότερα στο δωδεκαδάκτυλο και λιγότερο συχνά στον ειλεό. (πίνακας 3) Το γεγονός ότι το δωδεκαδάκτυλο αποτελεί το πρώτο τμήμα του λεπτού εντέρου και συνεπώς υπόκειται πρώτο στη δράση προσλαμβανόμενων χημικών ουσιών και των χολοπαγκρεατικών εκκρίσεων, συνδυαζόμενο με τη μεγαλύτερη επίπτωση του αδενοκαρκινώματος στο τμήμα αυτό, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι προσλαμβανόμενες χημικές ουσίες και οι χολοπαγκρεατικές εκκρίσεις δυνατό να έχουν καρκινογόνο δράση. Επιπρόσθετα, γενετική ανάλυση σε σποραδικά αδενοκαρκινώματα του λεπτού εντέρου εμφανίζει ομοιότητες και διαφορές με την παθογένεση του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου. Έτσι, ενώ η μετάλλαξη του K-ras και η υπερέκφραση του p53 είναι κοινή και στα δύο αδενοκαρκινώματα, η μετάλλαξη του κατασταλτικού ογκογονιδίου APC είναι χαρακτηριστική μόνο στο αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου, ενώ δεν εμφανίζεται συχνά στο αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου.8,9

***Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά***

Το αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου, όπως έχει ήδη αναφερθεί, εμφανίζεται συχνότερα στις αναπυγμένες χώρες του Δυτικού κόσμου και λιγότερο συχνά στις χώρες της Ασίας και στις λιγότερο αναπτυγμένες περιοχές. Η σχέση μεταξύ ανδρών/γυναικών είναι 1,4/1,10 ενώ μελέτη από τις ΗΠΑ εμφανίζει σχεδόν διπλάσια επίπτωση στο μαύρο πληθυσμό σε σχέση με το λευκό (10,6 και 5,6/εκατομμύριο πληθυσμού αντίστοιχα).10 Η εμφάνιση της νόσου αυξάνεται με την ηλικία και η μέση ηλικία διάγνωσής της είναι τα 60 χρόνια. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου έχει υπολογισθεί ότι είναι 30-35%.

***Συμπτώματα***

Το αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου είναι ασυμπτωματικό στα αρχικά στάδια της νόσου, αλλά ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ασθενών θα εμφανίσουν συμπτώματα στη διάρκεια της εξέλιξής της και αυτά, δυστυχώς, σηματοδοτούν την παρουσία προχωρημένης νόσου. Τα συμπτώματα δεν είναι ειδικά και το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης, η οποία υπολογίζεται σε 6-8 μήνες. Τα συνηθέστερα αρχικά συμπτώματα είναι η ναυτία, ο έμετος, η εντερική απόφραξη, το κοιλιακό άλγος και η απώλεια βάρους. Η αιμορραγία από το πεπτικό είναι λιγότερο συχνή, σε σχέση με άλλα κακοήθη νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου, όπως τα σαρκώματα.

***Κλινικά Σημεία***

Οι ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου παρουσιάζουν αρκετά, αλλά μη ειδικά κλινικά σημεία. Ευαισθησία και μετεωρισμός της κοιλίας παρατηρείται σε εντερική απόφραξη, σημεία περιτοναϊσμού είναι ενδεικτικά διάτρησης του λεπτού εντέρου, ο ίκτερος εμφανίζεται σπανιότερα και αποδίδεται σε απόφραξη των εξωηπατικών χοληφόρων ή ηπατικές μεταστάσεις.

***Γενετικοί παράγοντες κινδύνου***

Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση. Οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό εμφανίζουν πολλαπλά αδενώματα κατά μήκος του λεπτού και του παχέος εντέρου, τα οποία δυνατό να εξελιχθούν σε αδενοκαρκινώματα. Μετά το παχύ έντερο, το δωδεκαδάκτυλο αποτελεί το συνηθέστερο σημείο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος. Μια μελέτη από το Johns Hopkins κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση παρουσιάζουν 300 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης δωδεκαδακτυλικού καρκινώματος, αλλά όχι μεγαλύτερο κίνδυνο γαστρικού ή μη δωδεκαδακτυλικού καρκινώματος του λεπτού εντέρου.11

Κληρονομικό, μη πολυποδιακό, καρκίνωμα παχέος εντέρου. Οι ασθενείς με το γενετικό σύνδρομο αυτό, εκτός του παχέος εντέρου, εμφανίζουν επίσης καρκινώματα ενδομητρίου, ωοθηκών, στομάχου, λεπτού εντέρου και ανώτερου ουροποιητικού συστήματος. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος του λεπτού εντέρου, στους ασθενείς αυτούς, υπολογίζεται ότι είναι 100 φορές μεγαλύτερος από τον κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό, εμφανίζεται, όμως, σε μικρότερες ηλικίες και η πρόγνωση είναι καλύτερη σε σχέση με τα σποραδικά αδενοκαρκινώματα του λεπτού εντέρου.

Σύνδρομο Peutz-Jeghers. Έχει αναφερθεί ότι η παρουσία του συνδρόμου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του λεπτού εντέρου κατά 18 φορές, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.14

***Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες κινδύνου***

Δίαιτα. Η υπερκατανάλωση ζωϊκού λίπους, κόκκινου κρέατος, άλατος και καπνιστών τροφών αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος λεπτού εντέρου κατά 2-3 φορές.12

Καπνός και Αλκοόλ. Σε μια μελέτη βρέθηκε σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ και του αδενοκαρκινώματος του λεπτού εντέρου, η οποία, όμως, δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες μελέτες.13

***Προϋπάρχουσες νόσοι ως παράγοντες κινδύνου***

Νόσος Crohn. Η παρουσία της νόσου υπολογίζεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αδενοκαρκινώματος στο λεπτό έντερο κατά 15 έως πάνω από 100 φορές. Αντίθετα με ότι συμβαίνει γενικά, τα αδενοκαρκινώματα που σχετίζονται με τη νόσο του Crohn εμφανίζονται συχνότερα στον ειλεό ακολουθώντας την κατανομή της νόσου. Ο κίνδυνος ανάπτυξης του αδενοκαρκινώματος αρχίζει να αυξάνεται τουλάχιστον 10 χρόνια μετά την εμφάνιση της Crohn και τυπικά το αδενοκαρκίνωμα αναπτύσσεται μετά επιπλέον 20 χρόνια.

Κοιλιοκάκη (μη τροπικό sprue). Οι ασθενείς με τη νόσο αυτή αποδείχθηκε ότι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος και αδενοκαρκινώματος του λεπτού εντέρου. Υπολογίσθηκε ότι ο κίνδυνος αυτός είναι 300 φορές μεγαλύτερος για το λέμφωμα και 67 φορές μεγαλύτερος για το αδενοκαρκίνωμα. Ευτυχές γεγονός, όμως, είναι ότι το αδενοκαρκίνωμα διαγιγνώσκεται σε πρωϊμότερα στάδια και ως εκ τούτου έχει καλύτερη πρόγνωση.15

***Διαγνωστική προσέγγιση***

Εργαστηριακές εξετάσεις

Η αιματολογική εξέταση μπορεί να αναδείξει ήπια αναιμία αποτέλεσμα της χρόνιας απώλειας αίματος.

Εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας εμφανίζουν υπερχολερυθριναιμία, σε περίπτωση απόφραξης των εξωηπατικών χοληφόρων από περιληκυθικά αδενοκαρκινώματα. Αύξηση των τρανσαμινασών παρατηρείται επί παρουσίας ηπατικών μεταστάσεων.

Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) μπορεί να είναι αυξημένο.

Απεικονιστικές εξετάσεις

Η ακτινογραφία κοιλίας μπορεί να αποκαλύψει μερική ή πλήρη εντερική απόφραξη.

Η ακτινολογική απεικόνιση του ανώτερου πεπτικού μετά χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας και καθυστερημένες λήψεις για απεικόνιση του λεπτού εντέρου αναδεικνύουν διαταραχές στο 53-83% των ασθενών με καρκίνωμα του λεπτού εντέρου.

Η εντερόκλυση του λεπτού εντέρου, η οποία εκτελείται με διπλής αντίθεσης βαριούχο υποκλυσμό, εμφανίζει ευαισθησία 95% στην ανάδειξη του προβλήματος, αλλά έχει δυσκολίες στην εκτέλεσή της, καθώς απαιτείται η εισαγωγή στο λεπτό έντερο ενός μεγάλου μήκους σωλήνα για την εμφύσηση του αέρα και τη χορήγηση του σκιαγραφικού.

Η αξονική τομογραφία κοιλίας είναι δυνατό να αναδείξει τη θέση και την έκταση της τοπικής νόσου και την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων.

Ενδοσκοπικές εξετάσεις

Η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού με εντεροσκόπηση του λεπτού εντέρου (push enteroscopy) μπορεί να αποκαλύψει βλάβες στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα επιτρέποντας, συγχρόνως, τη λήψη βιοψιών. Η μέθοδος εμφανίζει δυσκολίες καθώς το ενδοσκόπιο είναι μεγάλου μήκους με δυσχέρεια στο χειρισμό του και η εξέταση απαιτεί πολύ χρόνο.

Η κολοσκόπηση με ανάστροφη ειλεοσκόπηση αποδεικνύεται χρήσιμη στην ανάδειξη όγκων που εντοπίζονται στον ειλεό.

Η ενδοσκόπηση με κατάποση καταγραφικής κάψουλας αποδείχθηκε χρήσιμη κυρίως σε περιπτώσεις υποκλινικής αιμορραγίας του πεπτικού. Ο Cobrin απέδειξε, με τη χρήση της μεθόδου αυτής οτι, το 9% των περιπτώσεων υποκλινικής αιμορραγίας του πεπτικού οφείλεται σε όγκους του λεπτού εντέρου.16

Άλλες εξετάσεις

Στις σπάνιες περιπτώσεις αιμορραγίας που οφείλεται σε όγκους του λεπτού εντέρου, οι διαγνωστικοί χειρισμοί είναι ίδιοι με αυτούς της αιμορραγίας του κατώτερου πεπτικού. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση αρνητικής ενδοσκόπησης του ανώτερου και του κατώτερου πεπτικού, το σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και η εκλεκτική αγγειογραφία μπορούν να αποδειχθούν χρήσιμες εξετάσεις για τον εντοπισμό της γενεσιουργού αιτίας.

***Σταδιοποίηση***

Ακολουθείται το ΤΝΜ σύστημα της American Joint Commitee on Cancer.

Πρωτοπαθής όγκος (Τ)

* Τ0: Δεν διαπιστώνεται η παρουσία του πρωτοπαθούς όγκου
* Tis: Παρουσία καρκινώματος in situ
* Τ1: Ο όγκος διηθεί μέχρι τον υποβλεννογόνιο
* Τ2: Ο όγκος διηθεί το μυϊκό χιτώνα
* Τ3: Ο όγκος διηθεί τον ορογόνο ή/και εισέρχεται στο μεσεντέριο σε βάθος

< 2εκ.

* Τ4: Ο όγκος διατιτραίνει τον ορογόνο ή διηθεί άλλα όργανα και στοιχεία.

Επιχώριοι λεμφαδένες (Ν)

* ΝΧ: Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν
* Ν0: Λεμφαδένες χωρίς μεταστατική διήθηση
* Ν1: Επιχώριοι λεμφαδένες με μεταστατική διήθηση

Μεταστάσεις (Μ)

* ΜΧ: Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν αξιολογήθηκε
* Μ0: Δεν βρέθηκαν απομακρυσμένες μεταστάσεις
* Μ1: Παρουσία μεταστάσεων

Στάδια

* Στάδιο 0: Tis, N0, M0
* Στάδιο Ι: Τ1-2, Ν0, Μ0
* Στάδιο ΙΙ: Τ3-4, Ν0, Μ0
* Στάδιο ΙΙΙ: Όποιο Τ, Ν1, Μ0
* Στάδιο IV: Όποιο Τ, όποιο Ν, Μ1

***Θεραπευτικοί χειρισμοί***

Η χειρουργική εκτομή του όγκου αποτελεί τη μοναδική αποτελεσματική

θεραπεία του αδενοκαρκινώματος του λεπτού εντέρου, η οποία είναι εφικτή στο σύνολο των ασθενών, ενώ η ριζική εκτομή του όγκου είναι δυνατή μόνο στο 50% των ασθενών.17 Στους υπόλοιπους δεν είναι δυνατό να εφαρμοσθεί ριζική χειρουργική θεραπεία λόγω εκτεταμένης τοπικής νόσου και μεταστάσεων στους επιχώριους λεμφαδένες, στο ήπαρ ή το περιτόναιο.

Ο τύπος και η έκταση της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από την εντόπιση του όγκου, το στάδιο της νόσου και τη γενική κατάσταση του ασθενούς.

Αδενοκαρκινώματα που εντοπίζονται στις δύο πρώτες μοίρες του δωδεκαδακτύλου αντιμετωπίζονται με παγκρεατο-δωδεκαδακτυλεκτομή, ενώ οι όγκοι που εντοπίζονται στην τρίτη και τέταρτη μοίρα είναι δυνατό να αντιμετωπισθούν με τμηματική εκτομή του δωδεκαδακτύλου και διάσωση του παγκρέατος αρκεί να εξασφαλισούν μη διηθημένα χειρουργικά όρια. Στα υπόλοιπα τμήματα του λεπτού εντέρου εφαρμόζεται η ευρεία εκτομή του τμήματος του λεπτού εντέρου, που φιλοξενεί τον όγκο, με συνοδό εκτομή των επιχωρίων λεμφαδένων.

Η μέση επιβίωση και η πενταετής επιβίωση, μετά ριζική εκτομή του όγκου, είναι 182 μήνες και 81% αντίστοιχα. Σε περιπτώσεις ατελούς εκτομής, η μέση επιβίωση περιορίζεται στους 33 μήνες και η πενταετής επιβίωση στο 42%, ενώ σε περιπτώσεις μη εξαιρέσιμων όγκων, οι αντίστοιχοι αριθμοί είναι 10 μήνες και 39%.18

Τέλος, να σημειωθεί ότι επιθετική χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται και σε περιπτώσεις μεγάλων όγκων με διήθηση των επιχωρίων λεμφαδένων, αρκεί να εξασφαλισθούν αρνητικά χειρουργικά όρια εκτομής, ενώ η παρηγορική εκτομή εφαρμόζεται, πολλές φορές, για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της απόφραξης και της αιμορραγίας.

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας, στην αντιμετώπιση των αδενοκαρκινωμάτων του λεπτού εντέρου, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, λόγω της μικρής επίπτωσης της νόσου και της ανυπαρξίας μεγάλων προοπτικών σειρών. Στη μεγαλύτερη σειρά που δημοσιεύθηκε το 1984 χορηγήθηκε χημειοθεραπεία, με βάση την 5-fluorouracil (5-FU), σε 14 ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα λεπτού εντέρου. Παρατηρήθηκε μικρή ανταπόκριση σε 2 ασθενείς και μερική ανταπόκριση σε 1 ασθενή, με μέση επιβίωση 9 μηνών.19 Σε άλλη αναδρομική μελέτη 65 ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου, οι Ouriel και Adams ανέφεραν μέση επιβίωση 10,7 μηνών σε 6 ασθενείς με μεταστατική νόσο, στους οποίους χορηγήθηκε χημειοθεραπεία με βάση την 5-FU. Αντίθετα, 6 ασθενείς με μεταστατική νόσο στους οποίους δεν χορηγήθηκε χημειοθεραπεία είχαν μέση επιβίωση 4 μηνών. Επιπλέον, 6 ασθενείς με υποτροπή της νόσου είχαν μέση επιβίωση 11,5 μηνών μετά χορήγηση της χημειοθεραπείας, ενώ 21 ασθενείς με υποτροπή, χωρίς τη χορήγηση χημειοθεραπείας είχαν μέση επιβίωση 7,9 μηνών.20 Το 1998 σε μια Βρετανική μελέτη ο Crawley και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν 8 ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο, στους οποίους χορηγήθηκε χημειοθεραπεία με βάση την 5-FU και διαπίστωσαν ανταπόκριση στο 37,5% των περιπτώσεων και μέση επιβίωση 13 μηνών.21

Νεώτερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου, μπορεί να είναι, επίσης, δραστικά στην αντιμετώπιση του αδενοκαρκινώματος του λεπτού εντέρου. Ο Bettini και οι συνεργάτες του αναφέρουν ασφαλή χορήγηση με ικανοποιητικά αποτελέσματα του σχήματος FOLFOX 4 (5-FU, oxaliplatin και leucovorin) ως επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με χειρουργηθέν αδενοκαρκίνωμα λεπτού εντέρου και περιτοναϊκές εμφυτεύσεις.22

Συμπερασματικά, παρά την απουσία προοπτικών μεγάλων σειρών και τη δυσκολία, που αυτό συνεπάγεται, στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας ως επικουρικής θεραπείας ή σε μεταστατική νόσο, σε ασθενείς με καλό βιολογικό υπόστρωμα η εφαρμογή της φαίνεται να είναι δικαιολογημένη.

Η ακτινοθεραπεία δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των αδενοκαρκινωμάτων του λεπτού εντέρου. Η μόνη αναφορά με καλά αποτελέσματα έγινε από τον Coia και τους συνεργάτες του, οι οποίοι εφάρμοσαν την προεγχειρητική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία σε 4 περιπτώσεις εξαιρέσιμων καρκινωμάτων του δωδεκαδακτύλου. Μετά την επέμβαση διαπιστώθηκε πλήρης παθολογοανατομική υποστροφή της νόσου και σε παρακολούθηση 4,5 ετών όλοι οι ασθενείς ήταν υγιείς χωρίς ενδείξεις υποτροπής.23 Παρά το γεγονός ότι η επικουρική ακτινοθεραπεία δεν προσφέρει στην επιβίωση των ασθενών, η εφαρμογή της μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στην ανακούφιση του πόνου, σε περιπτώσεις εκτεταμένης νόσου και στον περιορισμό της χρόνιας απώλειας αίματος.

***Παρακολούθηση***

* Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή εντοπισμένου αδενοκαρκινώματος λεπτού εντέρου πρέπει να επισκέπτονται τα εξωτερικά ιατρεία κάθε 3 μήνες για αξιολόγηση των συμπτωμάτων και σημείων ενδεικτικών υποτροπής της νόσου.
* Στις επισκέψεις αυτές πρέπει να εκτελείται αιματολογικός και εργαστηριακός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας προκειμένου να διαπιστωθεί αναιμία, αποτέλεσμα απώλειας αίματος και διαταραχή των ηπατικών ενζύμων, αποτέλεσμα ηπατικών μεταστάσεων ή απόφραξης των εξωηπατικών χοληφόρων.
* Αξονική τομογραφία κοιλίας πρέπει να γίνεται κάθε 6 μήνες προκειμένου να διαπιστωθεί έγκαιρα υποκλινική υποτροπή της νόσου, η οποία απαιτεί επανεγχείρηση.
* Η κολοσκόπηση θεωρείται απαραίτητη, καθώς οι ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου.
* Ασθενείς με μεταστατική νόσο, οι οποίοι υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, πρέπει να εξετάζονται συχνά λόγω του κινδύνου αιματολογικών και άλλων τοξικών δράσεων της χημειοθεραπείας.

***Πρόγνωση***

Μεγάλες μελέτες απο τους Howe, Bakaeen και Ryder κατέληξαν στο

συμπέρασμα ότι οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες, για την εξέλιξη της νόσου, είναι: η ηλικία του ασθενούς, η εντόπιση του όγκου, με ευνοϊκότερη εξέλιξη να εμφανίζουν οι όγκοι στη νήστιδα και στον ειλεό, το κλινικό στάδιο, ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας του όγκου και η ριζικότητα της επέμβασης.24,25,26

**ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΣ**

Ο όρος καρκινοειδές χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Obemdorfer το 1907 για να περιγράψει ορμονικά ενεργείς όγκους, οι οποίοι ακολουθούν μια περισσότερο καλοήθη πορεία από άλλους κακοήθεις όγκους.

Το καρκινοειδές του λεπτού εντέρου, ένας καλά διαφοροποιημένος νευροενδοκρινής όγκος, αποτελεί τον πιο συχνό κακοήθη όγκο του περιφερικού τμήματος του λεπτού εντέρου και η συχνότητα εμφάνισής του υπολογίζεται σε 1 ανά 300 αυτοψίες, ενώ η συχνότητα εμφάνισης μεταστάσεων είναι μικρή και υπολογίζεται σε 1/300.000 περιπτώσεις. Συχνότερες εντοπίσεις των μεταστάσεων αποτελούν οι επιχώριοι και οι παραορτικοί λεμφαδένες και το ήπαρ. Να σημειωθεί ότι η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων και κυρίως στο ήπαρ, μπορεί να συνοδεύεται από την εμφάνιση του καρκινοειδούς συνδρόμου.

Η σχέση καρκινοειδών όγκων και των συμπτωμάτων του καρκινοειδούς συνδρόμου: ερυθρότητα δέρματος, διάρροια, βρογχόσπασμος και δεξιά καρδιακή βαλβιδική νόσος, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Thorson το 1954.27 Το εύρημα ότι η παρουσία της ουσίας 5-υδροξυτρυπταμίνης (σεροτονίνης) είναι εμφανής στους καρκινοειδείς όγκους και ότι οι ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο αποβάλλουν αυξημένες ποσότητες 5-υδροξυινδολοξεικού οξέος, μεταβολίτου της σεροτονίνης, οδήγησε στην υπόθεση ότι οι εκδηλώσεις του καρκινοειδούς συνδρόμου οφείλονται σε υπερπαραγωγή σεροτονίνης από τους όγκους αυτούς.

***Παθοφυσιολογία***

Οι καρκινοειδείς όγκοι του λεπτού εντέρου εξορμώνται από τα χρωμόφιλα κύτταρα ή κύτταρα του Kulchitsky, τα οποία βρίσκονται διάσπαρτα στις εντερικές κρύπτες του Lieberkuhn. Τα κύτταρα αυτά αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως αργυρόφιλα κύτταρα, λόγω της χημικής συγγένειάς τους με τις χρωστικές του αργύρου.

Τα χρωμόφιλα κύτταρα του λεπτού εντέρου ανήκουν σε ένα σύστημα ενδοκρινικών κυττάρων, τα οποία ανευρίσκονται και σε άλλα όργανα όπως τα επινεφρίδια, ο θυρεοειδής αδένας, οι πνεύμονες και το πάγκρεας και τα οποία εκκρίνουν πολυπεπτίδια, μέσω ενός μηχανισμού πρόσληψης και αποκαρβοξυλίωσης πρόδρομων αμινοξέων των βιογενών αμινών, όπως της σεροτονίνης και των κατεχολαμινών.28 Το σύστημα αυτό των ενδοκρινικών κυττάρων (APUD) έχει κοινή εμβρυϊκή καταβολή από το νευρικό έξω βλαστικό δέρμα και η δυσπλασία του έξω βλαστικού δέρματος μπορεί να εξηγήσει την εμφάνιση πολλαπλών ενδοκρινικών νεοπλασιών και την παραγωγή ποικιλίας πεπτιδικών ορμονών. Έτσι, παρατηρούνται ιστολογικές ομοιότητες των καρκινοειδών όγκων με νησιδιακούς όγκους του παγκρέατος και με μυελοειδή καρκινώματα του θυρεοειδούς όπως, επίσης, όγκοι που ιστολογικά εμφανίζονται ως καρκινοειδή μπορεί να παράγουν, εκτός της σεροτονίνης, γαστρίνη, καλσιτονίνη, ινσουλίνη, νευροτενσίνη και κατεχολαμίνες. Η κοινή αυτή εμβρυϊκή καταγωγή μπορεί, τέλος, να εξηγήσει το γεγονός της παρουσίας πολλαπλών πρωτοπαθών καρκινοειδών όγκων σε ένα ασθενή.

***Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά***

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η συχνότητα εμφάνισης καρκινοειδών όγκων υπολογίζεται σε 1/300 ασθενείς, η συχνότητα του καρκινοειδούς συνδρόμου σε 1/300.000 περιπτώσεις και οι δύο στους τρείς καρκινοειδείς όγκους αφορούν το πεπτικό σύστημα. Η επίπτωση σε άνδρες και γυναίκες είναι ίδια, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση μεταξύ των διαφόρων φυλών. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου φθάνει τη μέγιστη τιμή της στα 62 χρόνια, ενώ είναι πολύ μικρή σε νεαρά άτομα και αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι τα αργυρόφιλα κύτταρα, από τα οποία εξορμώνται οι καρκινοειδείς όγκοι, αναγνωρίζονται μόνο σε παιδιά μεγαλύτερα των 4 ετών.29

***Διάκριση των Καρκινοειδών όγκων***

Οι καρκινοειδείς όγκοι εμφανίζουν κλινικές, βιοχημικές και μορφολογικές διαφορές, οι οποίες σχετίζονται με τη θέση εξόρμησής τους. Ένας τρόπος διάκρισής τους στηρίζεται στο εάν εξορμώνται από όργανα που σχηματίζονται από το πρόσθιο εμβρυϊκό έντερο (foregut): βρόγχοι, στόμαχος, πάγκρεας, δωδεκαδάκτυλο, από το μέσο εμβρυϊκό έντερο (midgut): από το σύνδεσμο του Treitz έως τη μεσότητα του εγκαρσίου κόλου και από το οπίσθιο εμβρυϊκό έντερο (hindgut): από το μέσο του εγκαρσίου έως το ορθό. Ένας άλλος τρόπος διάκρισης στηρίζεται στο εάν υπερπαράγουν ή όχι πεπτιδικές ορμόνες: εκκριτικοί και μη εκκριτικοί όγκοι. Χαρακτηριστικά, οι όγκοι που εξορμώνται από όργανα του μέσου εμβρυϊκού εντέρου εκκρίνουν σεροτονίνη και οι ασθενείς αυτοί αποβάλλουν αυξημένες ποσότητες 5-υδροξυινδολοξεικού οξέος στα ούρα. Οι όγκοι από το πρόσθιο εμβρυϊκό έντερο εμφανίζουν, συνήθως, μικρή δραστηριότητα του ενζύμου της αποκαρβοξυλάσης των L-αμινοξέων, το οποίο μετατρέπει την 5-υδροξυτρυπτοφάνη σε 5-υδροξυτρυπταμίνη (σεροτονίνη). Έτσι, οι όγκοι αυτοί εκκρίνουν κυρίως 5-υδροξυτρυπτοφάνη αν και μερικές φορές συνυπάρχει και έκκριση σεροτονίνης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μετά την έκκριση της 5-υδροξυτρυπτοφάνης αυτή μεταβολίζεται σε σεροτονίνη και τους μεταβολίτες της σε άλλα όργανα του σώματος. Έτσι, ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους του πρόσθιου εμβρυϊκού εντέρου, ενώ δεν εκκρίνουν άμεσα μεγάλες ποσότητες σεροτονίνης, είναι δυνατό να αποβάλλουν στα ούρα αυξημένες ποσότητες 5-υδροξυινδολοξεικού οξέος. Αντίθετα, όγκοι που εξορμώνται από όργανα του οπισθίου εμβρυϊκού εντέρου δεν εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες 5-υδροξυτρυπτοφάνης ή σεροτονίνης και, έτσι, οι ασθενείς αυτοί δεν αποβάλλουν αυξημένες ποσότητες 5-υδροξυινδολοξεικού οξέος στα ούρα.

***Κλινικές Εκδηλώσεις***

Οι κλινικές εκδηλώσεις των καρκινοειδών όγκων διακρίνονται σε ενδοκρινικές και μη ενδοκρινικές.

Οι ενδοκρινικές εκδηλώσεις χαρακτηρίζονται με τον όρο καρκινοειδές σύνδρομο και είναι: ερυθρότητα δέρματος, κυρίως κεφαλής και τραχήλου, διάρροια, βρογχόσπασμος και δεξιά καρδιακή βαλβιδική νόσος. Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους δεν εμφανίζουν το σύνδρομο, ενώ οι ενδοκρινικές εκδηλώσεις είναι συχνότερες σε όγκους του μέσου εμβρυϊκού εντέρου και ποικίλουν ανάλογα με το σημείο εξόρμησής τους. Έτσι, ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους του λεπτού εντέρου και του αρχικού τμήματος του παχέος εντέρου εμφανίζουν το καρκινοειδές σύνδρομο σε ποσοστό 40-50%. Λιγότερο συχνά το εμφανίζουν ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους των βρόγχων, σπάνια εμφανίζεται σε ασθενείς με όγκους της σκωληκοειδούς, ενώ ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους του ορθού δεν εμφανίζουν το σύνδρομο ακόμα και σε περιπτώσεις τοπικά εκτεταμένης νόσου ή παρουσίας μεταστάσεων. Η παρουσία του καρκινοειδούς συνδρόμου εξαρτάται, επίσης, από το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου και από την παρουσία ή μη μεταστάσεων. Η εμφάνισή του είναι ασυνήθης σε περιπτώσεις μικρών όγκων, ενώ η παρουσία του συνδυάζεται, σχεδόν πάντοτε, με ηπατικές μεταστάσεις. Η σχέση του συνδρόμου με τις ηπατικές μεταστάσεις αποδίδεται στη μη αποτελεσματική αδρανοποίηση από το ήπαρ των ορμονών που απελευθερώνονται από ενδοκοιλιακούς όγκους στην πυλαία κυκλοφορία. Επιπλέον, λόγω του ότι η φλεβική αποχέτευση των ηπατικών μεταστάσεων κατευθύνεται στη συστηματική κυκλοφορία, μέσω των ηπατικών φλεβών, οδηγεί τις ορμόνες που παράγονται από τους ηπατικούς μεταστατικούς όγκους στη συστηματική κυκλοφορία παρακάμπτοντας την πυλαία κυκλοφορία.

Η αναγνώριση των μη ενδοκρινικών εκδηλώσεων σε πρώϊμη φάση της νόσου αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης πριν παρουσιασθούν απομακρυσμένες μεταστάσεις ή οι ενδοκρινικές εκδηλώσεις της νόσου. Οι ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους που εξορμώνται από όργανα του μέσου εμβρυϊκού εντέρου, όπως το λεπτό έντερο, εμφανίζουν συμπτώματα για μεγάλο χρονικό διάστημα (2-5 χρόνια) πριν τη διάγνωση και αυτά είναι: το κοιλιακό άλγος, η διαλείπουσα εντερική απόφραξη και η ψηλαφητή κοιλιακή μάζα, καθένα από τα οποία παρουσιάζεται σε ποσοστό 50% των ασθενών.Να σημειωθεί ότι η εντερική απόφραξη συνήθως εμφανίζεται μετά τη διήθηση του μεσεντερίου και την ακόλουθη δεσμοβλαστική αντίδραση, η οποία οδηγεί στη δημιουργία συμφύσεων μεταξύ των εντερικών ελίκων και στη δημιουργία μάζας. Έτσι, το σύμπτωμα της υποτροπιάζουσας και διαλείπουσας εντερικής απόφραξης πρέπει να θέτει την υποψία ύπαρξης καρκινοειδούς όγκου.

Ειδικότερα, τα συμπτώματα των καρκινοειδών όγκων του λεπτού εντέρου οφείλονται στην παρουσία του πρωτοπαθούς όγκου, στην ύπαρξη ή μη μεταστατικής νόσου και στο καρκινοειδές σύνδρομο. Να σημειωθεί, όμως, ότι πολλοί καρκινοειδείς όγκοι του λεπτού εντέρου είναι μικροί και ασυμπτωματικοί και η ύπαρξή τους αποδεικνύεται τυχαία κατά τη διάρκεια νεκροτομής.

* Τα συμπτώματα της μερικής εντερικής απόφραξης είναι αποτέλεσμα της δεσμοβλαστικής αντίδρασης του μεσεντερίου, όταν ο όγκος διηθήσει το μεσεντέριο.
* Αιμορραγία του κατώτερου πεπτικού είναι αποτέλεσμα της εξέλκωσης του υπερκείμενου του όγκου εντερικού βλεννογόνου.
* Εντερική ισχαιμία εμφανίζεται δευτερογενώς, λόγω αγγειοπάθειας των αγγείων του μεσεντερίου, η οποία οφείλεται στη δεσμοβλαστική αντίδραση του μεσεντερίου.
* Γενικά συμπτώματα ανορεξίας, απώλειας βάρους και κόπωσης αποδίδονται στην παρουσία μεταστατικής νόσου στους επιχώριους λεμφαδένες και στο ήπαρ.
* Το καρκινοειδές σύνδρομο, σε περιπτώσεις καρκινοειδών όγκων του λεπτού εντέρου, συνδυάζεται μόνο με μαζική κατάληψη του ήπατος από μεταστάσεις. Αυτό οφείλεται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, στο ότι η σεροτονίνη και άλλες αγγειοδραστικές ουσίες, που εκκρίνονται από τους μεταστατικούς όγκους, απάγονται προς τη συστηματική κυκλοφορία αποφεύγοντας το μεταβολισμό τους από το ήπαρ.
  + Το σύνδρομο δύσκολα διαγιγνώσκεται στα αρχικά στάδια, καθώς οι ασθενείς αναφέρουν ασαφή κοιλιακά ενοχλήματα και ερυθρότητα δέρματος κεφαλής και τραχήλου και, συνήθως, η ακριβής διάγνωση καθυστερεί περισσότερο από 8 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων.
  + Η αρχική διάγνωση είναι ευερέθιστο έντερο ή ιδιοπαθές flushing.
  + Τα σημαντικότερα συμπτώματα του συνδρόμου είναι: ηπατομεγαλία, διάρροια και ερυθρότητα δέρματος στο 80% των ασθενών, δεξιά καρδιακή βαλβιδική νόσος στο 50% των ασθενών και βρογχικό άσθμα σε ποσοστό 25% των ασθενών.
  + Η ερυθρότητα του δέρματος είναι, συχνά, το πρωϊμότερο σύμπτωμα του συνδρόμου, εμφανίζεται αυτόματα, κυρίως στην κεφαλή και στον τράχηλο και μπορεί να προκληθεί από σωματική άσκηση, ψυχική διέγερση, λήψη ορισμένων τροφών ή αλκοόλ.
  + Η διάρροια αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα, Συνήθως είναι επεισοδιακή και συχνά παρατηρείται μετά τα γεύματα. Αποδίδεται στο γεγονός ότι οι αυξημένες ποσότητες σεροτονίνης στην κυκλοφορία προκαλούν αυξημένη έκκριση υγρών και ηλεκτρολυτών από το λεπτό έντερο, με αποτέλεσμα αυξημένη κινητικότητα του εντέρου.
  + Η δεξιά καρδιακή βαλβιδική νόσος, συνήθως, εμφανίζεται μετά αρκετά χρόνια από την έναρξη του συνδρόμου. Η κυκλοφορούσα σεροτονίνη προκαλεί μη αναστρέψιμη ενδοκαρδιακή ίνωση της τριγλώχινος και της πνευμονικής βαλβίδας με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία τους, στένωση ή ανεπάρκεια. Οι πνεύμονες μεταβολίζουν τη σεροτονίνη και, έτσι, προστατεύονται οι βαλβίδες των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων. Η κατάληξη της βαλβιδοπάθειας των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων είναι η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.
  + Το βρογχικό άσθμα οφείλεται σε βρογχόσπασμο που προκαλεί η σεροτονίνη, η βραδυκινίνη και το στοιχείο Ρ, που εκκρίνονται από τον καρκινοειδή όγκο. Να σημειωθεί ότι η θεραπεία του άσθματος, στην περίπτωση αυτή, πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή καθώς, τα αδρενεργικά φάρμακα είναι δυνατό να προκαλέσουν την απελευθέρωση ουσιών από τον όγκο με κατάληξη το status asthmaticus.
  + Η καρκινοειδής κοιλιακή κρίση είναι ένα σπάνιο οξύ κοιλιακό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από έντονο σπαστικό κοιλιακό άλγος χωρίς εκδηλώσεις εντερικής απόφραξης. Αποδίδεται σε εντερική ισχαιμία, η οποία οφείλεται στην έκκριση, από τον όγκο, αγγειοδραστικών ουσιών, σε συνδυασμό με μειωμένη αιματική ροή στα μεσεντέρια αγγεία, αποτέλεσμα της περιαγγειακής μεσεντερίου ίνωσης.

***Κλινικά Σημεία***

Συχνά οι ασθενείς δεν εμφανίζουν παθολογικά κλινικά σημεία και

φαίνονται υγιείς. Οι ασθενείς με κρίση καρκινοειδούς συνδρόμου εμφανίζουν ερυθρότητα δέρματος προσώπου, τραχήλου και ανώτερου θωρακικού τοιχώματος, η οποία διαρκεί ώρες έως ημέρες. Δυνατό να παρουσιάζουν χαμηλή αρτηριακή πίεση, δακρύρροια, πυρετό και μέτρια έως έντονη ανησυχία.

* Απο το δέρμα: τηλεαγγειεκτασίες παρειάς άμφω και εξάνθημα στα άκρα, συνήθως σε τελικού σταδίου μη ελεγχόμενη νόσο.
* Από τους πνεύμονες: ακρόαση συριγμών.
* Από την ακρόαση της καρδιάς: συνήθως φυσιολογικούς ήχους. Σε παρατεταμένη, όμως, και ανεξέλεγκτη έκκριση σεροτονίνης παρατηρούνται ήχοι ανεπάρκειας της τριγλώχινος και σπανιότερα ήχοι στένωσης της πνευμονικής βαλβίδας.
* Από την εξέταση της κοιλίας: πιθανά διάταση χωρίς ευαισθησία, εντερικοί ήχοι φυσιολογικοί ή ήχοι στάσεως, πιθανά ηπατομεγαλία.
* Από τα άκρα: αμφοτερόπλευρο κατώτερο οίδημα.

***Παρακλινικός Έλεγχος***

Δυστυχώς, οι περισσότεροι ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους του

λεπτού εντέρου εμφανίζονται με μεταστατική νόσο και μόνο 20% των πασχόντων διαγιγνώσκονται σε εξαιρέσιμη φάση της νόσου.30

Εργαστηριακές εξετάσεις. Η μόνη εργαστηριακή εξέταση που θέτει τη διάγνωση του καρκινοειδούς συνδρόμου είναι ο προσδιορισμός υψηλών επιπέδων, συνήθως πενταπλάσιων του φυσιολογικού, 5-υδροξυινδολοξεικού οξέος σε συλλογή ούρων 24ώρου. Να σημειωθεί ότι 24 ώρες πριν τη συλλογή των ούρων πρέπει να αποκλεισθούν από το διαιτολόγιο: μπανάνες, ανανάδες, ντομάτες,αβοκάντος, δαμάσκηνα, καρύδια και μελιτζάνες.

Απεικονιστικές εξετάσεις.

* Το υπερηχογράφημα έχει περιορισμένη αξία και, κυρίως, σε όγκους μικρότερους του 1 εκ.
* Η αξονική τομογραφία, χωρίς τη χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής των μεταστατικών καρκινοειδών όγκων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι όγκοι αυτοί είναι πολύ αγγειοβριθείς και, έτσι, εμφανίζονται με την ίδια πυκνότητα με τον παρακείμενο ιστό, εάν χορηγηθεί σκιαγραφικό.30 Η αξονική τομογραφία μπορεί να αναδείξει και τη διήθηση του μεσεντερίου στο 50% των ασθενών με μεταστατική νόσο.
* Η μαγνητική τομογραφία αρχικά είχε περιορισμένη χρήση, λόγω της ανεπαρκούς διάθεσης του εξοπλισμού και της δυσκολίας διάκρισης μεταξύ μικρών αγγειοβριθών ενδοηπατικών όγκων και καλοήθων αιμαγγειομάτων. Με την τεχνική εξέλιξη της μεθόδου, η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο ως συμπληρωματική διαγνωστική εξέταση των ενδοκοιλιακών καρκινοειδών όγκων.
* Το σπινθηρογράφημα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε περιπτώσεις που οι άλλες εξετάσεις ρουτίνας έχουν αποτύχει να αναδείξουν την εντόπιση του καρκινοειδούς όγκου. Η μέθοδος στηρίζεται στην ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσεσημασμένων νουκλεοτιδίων, τα οποία προσλαμβάνονται από τα κύτταρα του νευροενδοκρινούς όγκου με αποτέλεσμα τον εντοπισμό του. Το πλεόν συχνά χρησιμοποιούμενο σπινθηρογράφημα είναι το OctreoScan, κατά το οποίο η οκτρεοτίδη, ανάλογο της σωματοστατίνης, σημαίνεται με ένα ραδιενεργό ισότοπο, συνήθως 111In και ενίεται ενδοφλεβίως. Η επιφάνεια των κυττάρων των καρκινοειδών όγκων έχουν, συχνά, υποδοχείς της σωματοστατίνης και, έτσι, το σεσημασμένο ανάλογο συνδέεται με τα νεοπλασματικά κύτταρα επιτρέποντας την απεικόνιση του όγκου.
* Το PET scan χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις αβέβαιων αποτελεσμάτων του σπινθηρογραφήματος. Στηρίζεται στη δυνατότητα των όγκων να προσλαμβάνουν ραδιοσεσημασμένα στοιχεία, που χρησιμοποιούνται στο μεταβολισμό τους και ο όγκος ανιχνεύεται μέσω της μεταβολικής του δραστηριότητας. Σε λιγότερο διαφοροποιημένους όγκους, οι οποίοι έχουν εντονότερο μεταβολισμό, χρησιμοποιείται FDG (18F deoxyglucose). Σε καλά διαφοροποιημένους όγκους, με λιγότερο έντονο μεταβολισμό, η πρόσληψη της FDG είναι ανεπαρκής και, στην περίπτωση αυτή, χρησιμοποιείται 5-υδροξυτρυπτοφάνη σεσημασμένη με C15.
* Η ενδοσκόπηση είναι μέθοδος περιορισμένης αξίας για τη διάγνωση καρκινοειδών όγκων του λεπτού εντέρου, εκτός του δωδεκαδακτύλου και οι ακτινολογικές εξετάσεις δεν εμφανίζουν ειδικότητα.

***Σταδιοποίηση***

Δεν υπάρχει ένα σύστημα ταξινόμησης και σταδιοποίησης των καρκινοειδών όγκων. Τα διάφορα συστήματα ταξινόμησης είναι:

* Του WHO (World Health Organization), που στηρίζεται στο βαθμό κακοήθειας του όγκου και τους διακρίνει σε: καλοήθεις νευροενδοκρινείς όγκους και σε κακοήθεις, τους οποίους επιπλέον διακρίνει σε: καλά διαφοροποιημένους (μη επιθετικούς) και σε κακά διαφοροποιημένους (επιθετικούς).
* Με βάση την επέκτασή τους οι καρκινοειδείς όγκοι διακρίνονται σε: εντοπισμένους (περιορισμένους στο όργανο ανάπτυξής τους), περιοχικά επεκτεινόμενους (περιορισμένη διήθηση των πέριξ ιστών) και σε μεταστατικούς.

***Θεραπεία***

Χειρουργική θεραπεία. Η χειρουργική αποτελεί την πλέον

αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης των καρκινοειδών όγκων του λεπτού εντέρου. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης πρέπει να εκτελείται σχολαστικός έλεγχος σε όλο το μήκος του εντέρου, καθώς η πιθανότητα ύπαρξης πολλαπλών όγκων είναι αρκετά μεγάλη. Το μέγεθος του όγκου αποτελεί ένα καλό δείκτη του βαθμού κακοήθειας. Έτσι, για όγκους μικρότερους του 1 εκ. η τοπική εκτομή του είναι, συνήθως, αρκετή. Αντίθετα, για όγκους με διάμετρο μεγαλύτερη του 1,5 εκ. απαιτείται τμηματική εκτομή του λεπτού εντέρου και περιοχική λεμφαδενεκτομή, καθώς η πιθανότητα υποτροπής είναι σημαντική.

Φαρμακευτική αγωγή.

* Χημειοθεραπεία. Η πιθανότητα ανταπόκρισης των καρκινοειδών όγκων στη χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων ποικίλλει, αλλά σπάνια υπερβαίνει το 30% και είναι προσωρινή με ρόλο παρηγορικό. Κυρίως, έχουν χρησιμοποιηθεί σχήματα με βάση την 5-Fluorouracil και Streptozocin σε ασθενείς με μεταστατικούς καρκινοειδείς όγκους. Η αξία νεώτερων φαρμάκων όπως, οι ταξάνες, η gemcitabine (Gemzar) και η irinotecan (Campto) δεν έχει αποδειχθεί.
* Ακτινοθεραπεία. Ο ρόλος της είναι παρηγορικός και, κυρίως, σε επώδυνες οστικές μεταστάσεις.
* Άλλες θεραπείες. Υψηλές δόσεις ραδιοσεσημασμένης με I131 metaiodobenzylguanidine, μικρές δόσεις ιντερφερόνης-α και οκτρεοτίδη έχουν χρησιμοποιηθεί με αποτέλεσμα κάποια βελτίωση των συμπτωμάτων. Ανταπόκριση, όμως, του όγκου σπάνια παρατηρείται και, όταν συμβαίνει, είναι προσωρινή.31 Η χορήγηση οκτρεοτίδης, ανάλογου της σωματοστατίνης, προκαλεί ύφεση των συμπτωμάτων του καρκινοειδούς συνδρόμου, εφόσον στο OctreoScan έχει αποδειχθεί η παρουσία υποδοχέων σωματοστατίνης στον όγκο. Σε ασθενείς με σημαντικά διαρροϊκά επεισόδια, η χορήγηση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων αποδεικνύεται χρήσιμη. Συνήθως χρησιμοποιείται Cyproheptadine και αναστολείς των υποδοχέων της ισταμίνης-2, καθώς προκαλούν καταστολή της παραγωγής των αγγειοδραστικών αμινών και εμποδίζουν την περιφερική τους δράση.

Θεραπεία των μεταστάσεων. Η χειρουργική αντιμετώπιση των μεταστάσεων ενδείκνυται στις περισσότερες περιπτώσεις, καθώς αποτελεί την αποτελεσματικότερη μέθοδο ανακούφισης των συμπτωμάτων.

* Ο πρωτοπαθής όγκος του λεπτού εντέρου πρέπει να εξαιρείται, έστω και εάν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, προς αποφυγή μελλοντικής εντερικής απόφραξης.
* Σε περιπτώσεις απόφραξης, το αποφραχθέν τμήμα του λεπτού εντέρου αφαιρείται ή παρακάμπτεται.
* Πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις, σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο, αφαιρούνται ή καυτηριάζονται με αποτέλεσμα σημαντική ύφεση των συμπτωμάτων του συνδρόμου.
* Σε περιπτώσεις μεγάλων και μη εξαιρέσιμων ηπατικών μεταστάσεων, μπορεί να εφαρμοσθεί απολίνωση ή εμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας σε συνδυασμό με ενδοηπατική έγχυση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Η μέθοδος προκαλεί σημαντική νέκρωση του όγκου με μείωση της μάζας του έως και 60% σε μερικές περιπτώσεις, αλλά δυνατό να εμφανισθούν τοξικές παρενέργειες όπως, πυρετός, ναυτία, έμετοι και κοιλιακό άλγος.32

***Πρόγνωση***

Η πρόγνωση των καρκινοειδών όγκων εξαρτάται από τη θέση και το

μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου. Γενικά, οι ασθενείς με όγκους που εξορμώνται από όργανα του μέσου εμβρυϊκού εντέρου επιβιώνουν για μεγαλύτερο διάστημα από ασθενείς με όγκους του προσθίου και του οπισθίου εμβρυϊκού εντέρου. Η πενταετής επιβίωση, από τη στιγμή διάγνωσης μεταστατικής νόσου, είναι περίπου 67% και καμία θεραπεία δεν έχει καταφέρει να παρατείνει την επιβίωση στους ασθενείς αυτούς. Όλοι οι θεραπευτικοί χειρισμοί έχουν παρηγορικό χαρακτήρα. Να τονισθεί ότι μόνο οι μισοί ασθενείς (57%) με καρκινοειδείς όγκους του λεπτού εντέρου εμφανίζονται με εντοπισμένη νόσο. Από τους υπόλοιπους, το 67% των ασθενών εμφανίζεται με περιοχικές μεταστάσεις και το 40% με απομακρυσμένες μεταστάσεις.

***Παρακολούθηση***

Για τους ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους του λεπτού εντέρου απαιτείται συχνή παρακολούθηση για μεγάλο χρονικό διάστημα. Περιλαμβάνει τον, ανά 6 μήνες, για τα 3 πρώτα χρόνια και μετά ανά έτος, προσδιορισμό των βιολογικών δεικτών στο αίμα και στα ούρα. Επιπλέον απεικονιστικός έλεγχος, με αξονική ή μαγνητική τομογραφία, εξαρτάται από τα αποτελέσματα των βιοχημικών εξετάσεων και τα κλινικά ευρήματα.33

**ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ**

**(GastroIntestinal Stromal Tumors – GIST)**

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού είναι οι πιο συχνοί μεσεγχυματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος, οι οποίοι, σπανίως, μπορεί να εξορμώνται από το μεσεντέριο και το επίπλουν.

Αρχικά είχαν ταξινομηθεί ως λειομυώματα και λειομυοσαρκώματα, γιατί εμφάνιζαν χαρακτηριστικά λείων μυϊκών ινών στην εξέταση στο μικροσκόπιο. Από την εποχή που οι Mazur και Clark εισήγαγαν τον όρο GIST, το 1983, εργαστηριακές μελέτες σε υποκυτταρικό και μοριακό επίπεδο έδειξαν ότι οι όγκοι αυτοί δεν έχουν ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά διαφοροποίησης των λείων μυϊκών ινών, τα οποία παρατηρούνται στα λειομυώματα και στα λειομυοσαρκώματα.34 Έτσι, θεωρήθηκε ότι οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού δεν εξορμώνται από τα κύτταρα των λείων μυών, αλλά από άλλα μεσεγχυματικά στοιχεία όπως τα ατρακτοειδή και επιθηλιοειδή κύτταρα. Η μελέτη του Kindblom, το 1998, απέδειξε ότι τα κύτταρα από τα οποία εξορμώνται οι GIST είναι κάποια πολυδύναμα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, τα οποία είναι προγραμματισμένα να διαφοροποιηθούν στα διάμεσα κύτταρα του Cajal.35 Τα κύτταρα αυτά αποτελούν το βηματοδότη του πεπτικού σωλήνα και είναι υπεύθυνα για την έναρξη και το συντονισμό της κινητικότητας του γαστρεντερικού. Το πιο κρίσιμο σημείο στη μελέτη των όγκων αυτών, το οποίο τους χαρακτηρίζει ως ενιαία κλινική οντότητα, είναι η ανακάλυψη, από τον Hirota το 1998, οτι εμφανίζουν μετάλλαξη του c-kit ογκογονιδίου.36

Οι προαναφερθείσες εξελίξεις οδήγησαν στην ταξινόμηση των στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού ως μια οντότητα διαφορετική από τους όγκους των λείων μυών, στην αποσαφήνιση της αιτιολογίας και της παθογένεσής τους σε μοριακό επίπεδο και βοήθησαν στην ανάπτυξη μοριακά κατευθυνόμενων θεραπευτικών χειρισμών.

***Παθοφυσιολογία***

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού είναι υποβλεννογόνιοι όγκοι, οι οποιοι, συνηθέστερα, αναπτύσσονται ενδοφυτικά και παράλληλα με τον αυλό του οργάνου εξόρμησής τους. Δυνατόν, όμως να αναπτύσσονται και ως εξωφυτικοί εξωαυλικοί όγκοι. Το μέγεθός τους ποικίλλει από 1εκ έως και 40 εκ. Το λεπτό έντερο και, κυρίως, η νήστιδα και ο ειλεός αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη εντόπιση των όγκων με ποσοστό 20-30%. Ο στόμαχος αποτελεί τη συχνότερη εντόπιση με ποσοστό 50-70%, ενώ το παχύ έντερο και ο οισοφάγος αποτελούν σπανιότερες εντοπίσεις με ποσοστά 5-15% και < 5%, αντίστοιχα.

***Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά***

Η συχνότητα εμφάνισής τους υπολογίζεται σε 10-20 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Δεν έχει αναφερθεί διαφορά στην επίπτωση μεταξύ των διαφόρων φυλών, ενώ οι άνδρες φαίνεται να υπερέχουν ελαφρά έναντι των γυναικών. Συχνότερα η διάγνωσή τους γίνεται στην ηλικία μεταξύ 55 και 65 ετών και σπανιότερα σε νεότερους ενήλικες, ενώ είναι εξαιρετικά σπάνιοι στην παιδική ηλικία.

***Κλινικές εκδηλώσεις***

Ποσοστό μεγαλύτερο του 75% των στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού διαγιγνώσκεται όταν το μέγεθός τους είναι <4 εκ και είναι ασυμπτωματικοί ή συνδυάζονται με μη ειδικά συμπτώματα. Η διάγνωση, στην περίπτωση αυτή, γίνεται τυχαία κατά τη διάρκεια ενδοσκοπικού ή ακτινολογικού ελέγχου, που εκτελούνται για την ανίχνευση της αιτίας κάποιων εκδηλώσεων από το πεπτικό και κατά τη διάρκεια εκλεκτικών ή επειγουσών επεμβάσεων, λόγω αιμορραγίας ή απόφραξης του πεπτικού σωλήνα.

Όγκοι μεγαλύτεροι των 4 εκ είναι, συνήθως, συμπτωματικοί και το συνηθέστερο σύμπτωμα είναι ασαφές, μη ειδικό κοιλιακό άλγος ή δυσφορία. Άλλα συμπτώματα των ασθενών αποτελούν ο πρώϊμος κορεσμός ή αίσθημα κοιλιακής πληρότητας. Σπανίως, διαπιστώνεται η παρουσία ψηλαφητής κοιλιακής μάζας. Τέλος, οι στρωματικοί όγκοι δυνατό να προκαλέσουν συμπτώματα δευτερογενή της απόφραξης ή της αιμορραγίας. Η αιμορραγία προκαλείται από ισχαιμική νέκρωση και εξέλκωση του υπερκείμενου βλεννογόνου, ενώ η απόφραξη προκαλείται από την ενδοαυλική ανάπτυξη ενός ενδοφυτικού όγκου ή από την εξωαυλική πίεση ενός εξωφυτικού όγκου.

***Κλινικά σημεία***

Δεν υπάρχουν ειδικά κλινικά σημεία, διαγνωστικά της παρουσίας των εν λόγω όγκων.

Μερικοί ασθενείς εμφανίζονται με ψηλαφητή ενδοκοιλιακή μάζα και άλλοι με μη ειδικά κλινικά ευρήματα, τα οποία συνδυάζονται με την απώλεια αίματος από το πεπτικό, την απόφραξη ή τη διάτρηση του εντέρου και το σχηματισμό αποστήματος.

* Οι ασθενείς με απώλεια αίματος εμφανίζουν επηρεασμό των ζωτικών σημείων ή, σε σοβαρότερες περιπτώσεις, σημεία shock. Σε ηπιότερου βαθμού απώλεια αίματος διαπιστώνεται θετικό το test μικροσκοπικής αιμορραγίας του πεπτικού.
* Οι ασθενείς με απόφραξη του λεπτού εντέρου εμφανίζουν μετεωρισμό της κοιλίας και ευαισθησία στην ψηλάφηση. Σε περίπτωση απόφραξης του 12/δακτύλου, που περιλαμβάνει και το φύμα του Vater, δυνατό να εμφανισθεί ίκτερος και, σπανίως, η χοληδόχος κύστη είναι διατεταμένη και ψηλαφητή.
* Οι ασθενείς με διάτρηση του εντέρου εμφανίζουν σημεία εντοπισμένης ή διάχυτης περιτονίτιδος.

***Αιτιολογία***

Οι περισσότεροι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συνδέονται με

μετάλλαξη στο εξόνιο11 του πρωτο-ογκογονιδίου c-kit, το οποίο βρίσκεται στο χρωμοσωμιακό σκέλος 4q11-12, προκαλώντας ενεργοποίηση της μεμβρανικής κινάσης της τυροσίνης. Η μετάλλαξη οδηγεί σε υπερέκφραση και αυτοφωσφορυλίωση του ογκογονιδίου, η οποία προκαλεί την ενεργοποίηση ενός καταρράκτη ενδοκυτταρίων μηνυμάτων, τα οποία, με τη σειρά τους, προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό ή/και αναστέλλουν τους μηχανισμούς απόπτωσης των κυττάρων.

Έχει αναφερθεί μικρό ποσοστό στρωματικών όγκων με αρνητικό c-kit, στους οποίους παρατηρήθηκε μετάλλαξη στον υποδοχέα άλφα του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων και της πρωτεϊνικής κινάσης C.

Τέλος, ένας μικρός αριθμός όγκων GIST αποτελεί τμήμα κληρονομικών συνδρόμων:

* Ένα από αυτά χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών στρωματικών όγκων σε συνδυασμό με ή χωρίς δερματική και βλεννογονική υπέρχρωση, δημιουργία πολλαπλών μελαγχρωματικών σπίλων και χρωστική κνίδωση. Άλλες εκδηλώσεις του συνδρόμου αποτελούν η δυσλειτουργία των βλαστικών κυττάρων και η διάχυτη υπερπλασία των ατρακτοειδών κυττάρων του γαστρεντερικού.
* Στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού εμφανίζονται, με συχνότητα μεγαλύτερη του αναμενομένου, σε ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου 1.
* Τέλος, οι εν λόγω όγκοι αποτελούν στοιχείο της σπάνιας τριάδας του Camey, η οποία παρατηρείται, κυρίως, σε νεαρές γυναίκες. Η τριάδα περιλαμβάνει επιθηλιοειδείς γαστρικούς στρωματικούς όγκους, πνευμονικά χονδρώματα και εξω-επινεφριδιακά παραγαγγλιώματα.

***Παρακλινικός Έλεγχος***

Εργαστηριακές Εξετάσεις. Δεν υπάρχουν εργαστηριακές εξετάσεις, οι

οποίες να προσδιορίζουν ή να αποκλείουν την παρουσία των GISTs. Οι όποιες εξετάσεις εκτελούνται γίνονται στο πλαίσιο ελέγχου των άτυπων κοιλιακών ενοχλημάτων ή των επιπλοκών τους: αιμορραγίας, εντερικής απόφραξης και διάτρησης.

Απεικονιστικές εξετάσεις.

* Οι απλές ακτινογραφίες κοιλίας δεν είναι ειδικές για τη διάγνωση των όγκων αυτών, αλλά παραγγέλλονται ως τμήμα του ελέγχου ασθενών με επείγουσες καταστάσεις (εντερική απόφραξη η διάτρηση).
* Η εντερόκλυση είναι δύσκολο να διαγνώσει ή να εντοπίσει τους στρωματικούς όγκους, όπως συμβαίνει και με τους άλλους όγκους του λεπτού εντέρου. Είναι δυνατόν, όμως, να αποδειχθεί χρήσιμη και στην περίπτωση αυτή ό όγκος παρουσιάζεται ως έλλειμμα πληρώσεως, με σαφή όρια και υπεγερμένο βλεννογόνο, ο οποίος είναι ομαλός εκτός και αν έχει δημιουργηθεί εξέλκωση, λόγω της μεγάλης ανάπτυξης του υποκείμενου όγκου.
* Το διαδερμικό υπερηχογράφημα κοιλίας δεν αποτελεί την ιδανική επιλογή για την απεικόνιση των GISTs, εκτός και αν ο όγκος είναι μεγάλου μεγέθους. Καλύτερη απεικόνιση παρουσιάζει το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, με το οποίο είναι δυνατό να ληφθεί και βιοψία με λεπτή βελόνα, αλλά μπορεί να εφαρμοσθεί μόνο σε όγκους του στομάχου ή του παχέος εντέρου.
* Η αξονική τομογραφία κοιλίας και πυέλου αποτελεί μια ενδιαφέρουσα απεικονιστική μέθοδο για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση των στρωματικών όγκων του λεπτού εντέρου. Παρέχει πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος και την εντόπιση του όγκου και τη σχέση του με παρακείμενους ιστούς. Μπορεί, επίσης, να διαπιστώσει την παρουσία πολλαπλών όγκων και τη μεταστατική διασπορά. Ο Ghanem, ανάλογα με τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας, διέκρινε τους όγκους σε μικρούς (<5 εκ), μέτριους (5-10 εκ) και μεγάλους (>10 εκ). Οι μικροί είναι σαφώς αφοριζόμενοι, ομοιογενείς, με ενδοαυλική ανάπτυξη. Οι μέσου μεγέθους εμφανίζονται με ανώμαλο περίγραμμα, παρουσιάζουν ετερογένεια στην πυκνότητα, ενδοαυλική και εξωαυλική ανάπτυξη και σημεία βιολογικής επιθετικότητας, όπως διήθηση παρακείμενων οργάνων. Οι μεγάλοι εμφανίζονται με ανώμαλα όρια, ετερογένεια στην πυκνότητα, επιθετική τοπική συμπεριφορά και απομακρυσμένες ή περιτοναϊκές μεταστάσεις.37 Ο Tateishi συνδύασε τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας με το βαθμό κακοήθειας των όγκων και τη θνητότητα. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα της αξονικής, που συνδέονται με υψηλό βαθμό κακοήθειας και μεγάλη θνητότητα είναι: μέγεθος όγκου μεγαλύτερο των 11,1 εκ, ανώμαλο περίγραμμα του όγκου, ασαφή όρια, ετερογένεια στην πυκνότητα, διήθηση παρακείμενων οργάνων και ηπατικές ή περιτοναϊκές μεταστάσεις.38
* Η μαγνητική τομογραφία (MRI) αν και δεν έχει μελετηθεί τόσο πολύ όσο η αξονική τομογραφία, για τη διάγνωση των στρωματικών όγκων του λεπτού εντέρου, παρουσιάζει την ίδια ευαισθησία και παρέχει τις ίδιες πληροφορίες με την αξονική τομογραφία.
* Το PET scan, με χορήγηση 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose σεσημασμένης με F18, έχει τελευταία αξιολογηθεί ως μια εξαιρετική μέθοδος ανίχνευσης μεταστατικής νόσου και εκτίμησης της ανταπόκρισης σε επικουρικές θεραπείες, όπως είναι η χορήγηση imatinib mesylate.39
* Η αγγειογραφία σπανίως χρησιμοποιείται για τη διάγνωση των GISTs. Έχει αναφερθεί περιστασιακά η χρήση της για την ανίχνευση της αιτίας αιμορραγίας από το πεπτικό. Έτσι, με τη μέθοδο αυτή, ο Gordon εντόπισε την παρουσία στρωματικού όγκου στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο της κοιλίας,40 οι Au και Peh διέγνωσαν την παρουσία του όγκου στον ειλεό, σε ασθενή με μέλαινες κενώσεις και αναιμία.41 Τέλος, οι Nakagawa και Suzuki με τη χρήση της αγγειογραφίας διαπίστωσαν την παρουσία εξωγαστρικού, στο μείζον επίπλουν, GIST.42,43

***Θεραπεία***

Η χειρουργική εξαίρεση των στρωματικών όγκων αποτελεί την πλέον

αποτελεσματική μέθοδο θεραπείας των ασθενών. Η ριζική και πλήρης αφαίρεσή τους προσφέρει τη μοναδική ευκαιρία ίασης. Η χειρουργική εκτομή ενδείκνυται και σε συμπτωματικούς ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη ή μεταστατική νόσο. Η εκτομή μεγάλου τμήματος του όγκου, αν και όχι πλήρης, βοηθά στη δράση επικουρικών θεραπειών, όπως της χορήγησης imatinib mesylate. Να σημειωθεί ότι ριζική εκτομή του όγκου με αρνητικά όρια εκτομής επιτυγχάνεται στο 79%, περίπου, των ασθενών.44,45

Η μόνη αποτελεσματική και ειδική, μη χειρουργική, θεραπεία των GISTs είναι η χορήγηση του imatinib mesylate (Gleevec), το οποίο αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα της κινάσης της τυροσίνης και δρα έναντι των αποτελεσμάτων της μετάλλαξης του ογκογονιδίου c-kit. Η εφαρμογή του αποτέλεσε επανάσταση στη φαρμακευτική αντινεοπλασματική θεραπεία, καθώς στοχεύει έναντι ειδικών μοριακών διαταραχών. Η απαιτούμενη δοσολογία του φαρμάκου, ως επικουρικής ή προεγχειρητικής θεραπείας, εξακολουθεί να βρίσκεται υπό μελέτη. Το 2001 ο Blanke ανακοίνωσε τα αποτελέσματα από τη χορήγηση 400-600 mg/d σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο όγκο ή μεταστατική νόσο.46 Δεν παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση του όγκου σε οποιονδήποτε ασθενή. Μερική κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 59% των ασθενών, ενώ στο 13% σημειώθηκε επιδείνωση της νόσου. Το 2002 ο van Oosterom δημοσίευσε τα αποτελέσματα από τη χορήγηση του φαρμάκου, σε δόση 400-1000 mg/d, σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.47 Μερική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 54% των ασθενών και παρέμεινε σταθερή στο 37% των ασθενών. Οι συχνότερες επιπλοκές ήταν: οίδημα πέριξ των κόγχων (40%), περιφερικό οίδημα (37%), κόπωση (30%), εξάνθημα (30%), ναυτία και έμετοι (25%). Η μεγαλύτερη καλά ανεκτή δόση ήταν 400mgX2. Δόση 500mgX2 ενεφάνισε υψηλό ποσοστό παρενεργειών του φαρμάκου.

Η πλέον πρόσφατη φαρμακευτική αγωγή, για την αντιμετώπιση των στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού, αποτελεί η χορήγηση του sunitinib (Sutent). Δρα μέσω αναστολής πολλαπλών υποδοχέων της κινάσης της τυροσίνης, οι οποίοι εμπλέκονται στην ανάπτυξη του όγκου, στην αγγειογένεση και στη μεταστατική διαδικασία. Αναστέλλει: τους υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGFR-α και PDGFR-β), τους υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), τους υποδοχείς του παράγοντα των βλαστικών κυττάρων (ΚΙΤ) κ.α. Η χορήγησή του ενδείκνυται σε περιπτώσεις επιδείνωσης της νόσου ή μη καλής ανοχής στη χορήγηση του imatinib. Η δόση του είναι 50mgX1 per os για 4 εβδομάδες και ακολουθούν 2 εβδομάδες χωρίς θεραπεία και μετά επαναλαμβάνεται ο κύκλος. Η δόση μπορεί να αυξάνεται ή να μειώνεται κατά 12,5mg, ανάλογα με την ανταπόκριση της νόσου ή την ανοχή του φαρμάκου. Οι συχνότερες παρενέργειες του φαρμάκου είναι: κόπωση, ανορεξία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, στοματίτις και αποχρωματισμός του δέρματος.

Ο ρόλος της συστηματικής χημειοθεραπείας έχει περιορισθεί σημαντικά μετά την εφαρμογή του imatinib, καθώς τα αποτελέσματά της είναι πενιχρά. Σήμερα εφαρμόζεται μόνο σε περιπτώσεις που η χορήγηση του imatinib δεν είχε αποτέλεσμα. Τα καλύτερα αποτελέσματα αναφέρονται από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών σχημάτων με βάση την doxorubicin και την dacarbazine με ή χωρίς ifosfamide. Μερική ανταπόκριση σημειώθηκε σε ποσοστό 15-27%.48,49

Η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία εφαρμόσθηκε λόγω των απογοητευτικών αποτελεσμάτων της συστηματικής χημειοθεραπείας και η χρήση της περιορίζεται σε περιπτπώσεις αποτυχίας του imatinib, ως παρηγορική θεραπεία. Τα φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι cisplatin με doxorubicin και mitoxantrone και κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν επιτευχθεί σε ασθενείς με νόσο που περιορίζεται στο περιτόναιο.50,51

Η ακτινοθεραπεία δεν είναι ευρέως αποδεκτή ως μέθοδος επικουρικής θεραπείας των στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού. Σποραδικές ανακοινώσεις αναφέρουν την εφαρμογή της σε όγκους συμφυόμενους με το κοιλιακό τοίχωμα ή παρακείμενα όργανα. Την αποτελεσματικότητά της περιορίζουν η κινητικότητα των ελίκων του εντέρου και η ευαισθησία των ενδοκοιλιακών οργάνων στη χορήγηση μεγάλων δόσεων ακτινοβολίας. Ο Crosby αμφισβήτησε την αξία της, καθώς περιέγραψε υποτροπές της νόσου εντός και εκτός του πεδίου ακτινοβόλησης.

***Πρόγνωση***

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού εμφανίζουν ευρύ φάσμα κλινικής συμπεριφοράς, από βραδέως αναπτυσσόμενους και «αθόρυβους» όγκους, έως επιθετικούς και κακοήθεις με τάση να διηθούν παρακείμενα όργανα, να μεθίστανται, κυρίως στο ήπαρ και να υποτροπιάζουν τοπικά.

Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το μέγεθος του όγκου, τη συχνότητα των μιτώσεων και τη δυνατότητα ριζικής εκτομής του όγκου με επίτευξη αρνητικών χειρουργικών ορίων. Διάφορες μελέτες αναφέρουν 5/ετή επιβίωση 30-60%, ενώ η διαφορά, στην επιβίωση, μεταξύ ασθενών με περιορισμένη νόσο (μέση επιβίωση 5 χρόνια) και ασθενών με μεταστάσεις ή υποτροπή της νόσου (μέση επιβίωση 10-20 μήνες), είναι μεγάλη.52,53,54 Τη σημασία του αριθμού των μιτώσεων, ως προγνωστικού δείκτη και δείκτη της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου, προσδιόρισε ο Dougherty το 1991.55 Διαπίστωσε ότι, έστω και μετά ριζική εκτομή του όγκου, οι ασθενείς με αριθμό μιτώσεων >10/50 HPFs είχαν μέση επιβίωση 18 μήνες. Αντίθετα, οι ασθενείς με αριθμό μιτώσεων <10/50 HPFs είχαν, σε ποσοστό 80%, επιβίωση ελεύθερης νόσου 8 χρόνια.

Το 2002 ο Fletcher και οι συνεργάτες του δημιούργησαν ένα σύστημα προσδιορισμού της επιθετικής ή κακοήθους συμπεριφοράς των GISTs ανάλογα με το μέγεθος του όγκου και της συχνότητας των μιτώσεων.56

* Πολύ μικρού κινδύνου: όγκοι <2εκ, μιτώσεις <5/50 HPFs
* Μικρού κινδύνου: όγκοι 2-5 εκ, μιτώσεις <5/50 HPFs
* Μέσου κινδύνου: είτε όγκοι <5εκ και μιτώσεις 6-10/50 HPFs,

ή όγκοι 5-10 εκ και μιτώσεις <5/50 HPFs

* Μεγάλου κινδύνου: είτε όγκοι >5εκ και μιτώσεις >5/50 HPFs

ή όγκοι >10εκ και όποιος αριθμός μιτώσεων

ή όποιο μέγεθος όγκου και μιτώσεις >10/50 HPFs

Το 2003 ο Besana-Ciani δημοσίευσε 5/ετή επιβίωση 63%, για ασθενείς των τριών πρώτων κατηγοριών του συστήματος του Fletcher και 34% για τους ασθενείς της τελευταίας κατηγορίας.45

***Παρακολούθηση***

Στους ασθενείς πρέπει να τονισθεί η ανάγκη συστηματικής και στενής, δια βίου, παρακολούθησης, καθώς οι στρωματικοί όγκοι έχουν την τάση να υποτροπιάζουν, έστω και μετά ριζική εκτομή. Η παρακολούθηση πρέπει να περιλαμβάνει:

* Περιοδική κλινική εξέταση
* Περιοδική εκτέλεση αξονικής τομογραφίας, η οποία δυνατό να ανακαλύψει τοπική υποτροπή της νόσου ή την παρουσία μεταστάσεων. Η ιδανική συχνότητα επανάληψης της εξέτασης δεν είναι ακόμα γνωστή.
* Το PET scan ενδείκνυται, κυρίως, σε ασθενείς που λαμβάνουν imatinib, λόγω ατελούς εκτομής, υποτροπής ή μεταστατικής νόσου.

**ΜΕΛΑΝΩΜΑ**

Το μελάνωμα είναι ένα κακόηθες νεόπλασμα, το οποίο αποτελεί

ποσοστό 1-3% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων. Το πρωτοπαθές μελάνωμα του λεπτού εντέρου είναι εξαιρετικά σπάνιο και μόνο λίγες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, ενώ το μεταστατικό μελάνωμα είναι συχνότερο, καθώς το νεόπλασμα αυτό επιδεικνύει μια ασυνήθιστη τάση να μεθίσταται στο γαστρεντερικό σύστημα.57 Μόνο στο 1-4% των ασθενών με κακόηθες μελάνωμα, η μετάσταση στο γαστρεντερικό σωλήνα ανιχνεύεται ακτινολογικά ή ενδοσκοπικά,58 ενώ στο 60% οι μεταστάσεις διαπιστώνονται στη νεκροτομή.59,60 Μεταξύ των κακοήθων νεοπλασμάτων, τα οποία μεθίστανται στο λεπτό έντερο, το κακόηθες μελάνωμα ευθύνεται για το 50-70% των περιπτώσεων.61 Υπό το πρίσμα αυτών των δεδομένων, μερικοί ερευνητές θεωρούν ότι τα κακοήθη μελανώματα του λεπτού εντέρου είναι, γενικά, μεταστατικά.62,63 Παρόλα αυτά, 17 περιπτώσεις πρωτοπαθούς μελανώματος του λεπτού εντέρου έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία τα τελευταία 25 χρόνια.

Προκειμένου να θεωρηθεί ένας όγκος του λεπτού εντέρου ως πρωτοπαθές μελάνωμα, πρέπει να αποκλεισθεί η ύπαρξη άλλων πρωτοπαθών μελανωμάτων, τα οποία, κυρίως, εμφανίζονται στο δέρμα, στον αμφιβληστροειδή, στον πρωκτό και, σπανιότερα, στον οισοφάγο, στο πέος και στον κόλπο. Επιπλέον, δεν πρέπει να υπάρχει ιστορικό προηγηθείσας εκτομής άτυπου μελανοκυτταρικού δερματικού όγκου και να απουσιάζει μεταστατική επέκταση σε άλλα όργανα.64

Διάφορες θεωρίες έχουν αναπτυχθεί σχετικά με την προέλευση των κακοήθων μελανωμάτων του λεπτού εντέρου. Αν και το λεπτό και παχύ έντερο δεν έχουν, φυσιολογικά, μελανοκύτταρα, αυτά μπορεί να ανευρεθούν, ευκαιριακά, στον πεπτικό σωλήνα, στις αναπνευστικές οδούς και, τέλος, στους λεμφαδένες.65,66 Το γεγονός αυτό ενισχύει τη θεωρία της ανάπτυξης πρωτοπαθών μελανωμάτων στις θέσεις αυτές. Μια δεύτερη θεωρία υποστηρίζει ότι κακοήθη μελανώματα μπορεί να προέρχονται από τα κύτταρα του ραχιαίου τμήματος του μυελικού (νευρικού) σωλήνα του εμβρύου.67,68 Τα πολυδύναμα αυτά κύτταρα μεταναστεύουν στο σώμα, όπου διαφοροποιούνται σε εξειδικευμένα κύτταρα. Στο έντερο φθάνουν μέσω του ομφαλο-μεσεντερικού σωλήνα, όπου διαφοροποιούνται σε κύτταρα πρόσληψης και αποκαρβοξυλίωσης πρόδρομων αμινών (κύτταρα APUD). Τα τελευταία αυτά κύτταρα είναι δυνατό να υποστούν νεοπλασματικό μετασχηματισμό και να δώσουν γέννεση σε όγκους, όπως τα καρκινοειδή και τα γαστρινώματα. Τα μελανώματα είναι πιθανό να εξορμώνται από τα κύτταρα APUD, αν και, αντίθετα με τα συνηθισμένα «APUDώματα», δεν παράγουν ορμόνες. Σύμφωνα με τη θεωρία της προέλευσης των μελανωμάτων του λεπτού εντέρου από τα εν λόγω κύτταρα, ο ειλεός, ο οποίος αποτελεί το απώτερο άκρο του ομφαλο-μεσεντερικού σωλήνα, πρέπει να είναι το τμήμα του λεπτού εντέρου με τη συχνότερη εντόπιση των κακοήθων μελανωμάτων.69 Πράγματι, από τη μελέτη όλων των αναφερθέντων περιστατικών πρωτοπαθούς μελανώματος του λεπτού εντέρου, το 83% αναπτύχθηκαν στον ειλεό.

Κλινικά, τα μελανώματα του λεπτού εντέρου εμφανίζονται με μη ειδικά συμπτώματα, όπως: κοιλιακό άλγος, ναυτία, εμέτους, απώλεια βάρους, αιμορραγία από το πεπτικό και αναιμία. Προσβάλλουν ενήλικες οποιασδήποτε ηλικίας, από 26-81 χρόνων, με μέση ηλικία τα 54 χρόνια και η σχέση ανδρών/γυναικών είναι 1,4:1.

Η χειρουργική αποτελεί την ενδεικνυόμενη θεραπεία και το γεγονός ότι το 75% των ασθενών παρουσιάζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, τη στιγμή της διάγνωσης, υπογραμμίζει την αναγκαιότητα του επιχώριου λεμφαδενικού καθαρισμού.

Οι κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες είναι ο χρόνος της διάγνωσης και η παρουσία μεταστάσεων.64 Χρόνος επιβίωσης μεγαλύτερος των 3 χρόνων αναφέρθηκε, μόνο, σε 4 ασθενείς και το 50% των ασθενών, με γνωστό follow-up, πέθαναν από τη νόσο. Το γεγονός αυτό προσδιορίζει την κακή πρόγνωση των ασθενών με πρωτοπαθή μελανώματα του λεπτού εντέρου, των οποίων η κλινική πορεία είναι παρόμοια με αυτή των μελανωμάτων άλλων, συνηθέστερων, εντοπίσεων.

***Βιβλιογραφία***

1. Neugut AI, Jacobson JS, Suh S, et al. The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 1998; 7: 243-51.*
2. Potten CS. Clonogenic, stem and carcinogen-target cells in small intestine. *Scand J* *Gastroenterol 1984; (Suppl)104: 3-14.*
3. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, et al. Lymphoproliferative disorders and other tumors complicating immunodeficiencies. *Immunodeficiency 1994; 5: 91-112.*
4. Abruma J, Cruicchi ET. A factor responsible for resistance to cancer. *Curr Ther Res 1996; 40: 745-9.*
5. Goel IP, Didolkar MC, Elias EG. Primary malignant tumors of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet 1976; 143: 717-719.*
6. Darling RC, Welch CE. Tumors of the small intestine. *N Engl J Med 1959: 260: 397-408.*
7. Barclay THC, Schapira DV. Malignant Tumors of the Small Intestine. *Cancer 1983; 51: 878-881.*
8. Arai M, Shimizu S, Imai Y, et al. Mutations of the Ki-ras, p53 and APC genes in adenocarcinomas of the human small intestine. *Int J Cancer*. Feb 7 1997;70(4):390-5.
9. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, et al. An insight into the genetic pathway of adenocarcinoma of the small intestine. *Gut*. Feb 2002;50(2):218-23.
10. Haselkorn T, Whittemore AS, Lilienfeld DE. Incidence of small bowel cancer in the United States and worldwide: geographic, temporal, and racial differences. *Cancer Causes Control*. Sep 2005;16(7):781-7.
11. Kashiwagi H, Spigelman AD, Talbot IC, et al. p53 and K-ras status in duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. Jun 1997;84(6):826-9.
12. Chow WH, Linet MS, McLaughlin JK, et al. Risk factors for small intestine cancer. *Cancer Causes Control*. 1993;4(2):163-9.
13. Chen CC, Neugut AI, Rotterdam H. Risk factors for adenocarcinomas and malignant carcinoids of the small intestine: preliminary findings. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(3):205-7.
14. Hemminki A. *Inherited predisposition to gastrointestinal cancer: The molecular backgrounds of Peutz-Jeghers syndrome and hereditary nonpolyposis colorectal cancer* [dissertation/master's thesis]. University of Helsinki; 1998.
15. Potter DD, Murray JA, Donohue JH, et al. The role of defective mismatch repair in small bowel adenocarcinoma in celiac disease. *Cancer Res*. 2004;64(19):7073-7.
16. Cobrin GM, Pittman RH, Lewis BS. Increased diagnostic yield of small bowel tumors with capsule endoscopy. *Cancer*. 2006;107(1):22-7.
17. Ojha A, Zacheri J, Scheuba C, et al. Primary small bowel malignancies: single-center results of three decades. *J Clin Gastroenterol 2000; 30: 289-93.*
18. North JH, Pack MS. Malignant tumors of the small intestine: a review of 144 cases. *Am Surg 2000; 66: 46-51.*
19. Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer*. 1984;53(1):23-5.
20. Ouriel K, Adams JT. Adenocarcinoma of the small intestine. *Am J Surg*. 1984;147(1):66-71.
21. Crawley C, Ross P, Norman A, et al. The Royal Marsden experience of a small bowel adenocarcinoma treated with protracted venous infusion 5-fluorouracil. *Br J Cancer*. 1998;78(4):508-10.
22. Bettini AC, Beretta GD, Sironi P, et al. Chemotherapy in small bowel adenocarcinoma associated with celiac disease: a report of three cases. *Tumori*. 2003;89(2):193-5.
23. Coia L, Hoffman J, Scher R, et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. *Int J Rad Onc Biol Phys 1994; 30: 161-67.*
24. Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer*. 1999;86(12):2693-706.
25. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma?. *Arch Surg*. 2000;135(6):635-41; discussion 641-2.
26. Ryder NM, Ko CY, Hines OJ, et al. Primary duodenal adenocarcinoma: a 40-year experience. *Arch Surg*. 2000;135(9):1070-4; discussion 1074-5.
27. Thorson A, Biorck G, Bjorkman G, Waldenstrom J. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *Am Heart J*. 1954;47(5):795-817.
28. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem*. 1969;17(5):303-13.
29. Deans GT, Spence RA. Neoplastic lesions of the appendix. *Br J Surg*. 1995;82(3):299-306.
30. Sugimoto E, Lorelius LE, Eriksson B, Oberg K. Midgut carcinoid tumours. CT appearance. *Acta Radiol*. 1995;36(4):367-71.
31. Diaco DS, Hajarizadeh H, Mueller CR, Fletcher WS, Pommier RF, Woltering EA. Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide acetate, intra-arterial chemotherapy, and hepatic arterial chemoembolization. *Am J Surg*. 1995;169(5):523-8.
32. Carrasco CH, Charnsangavej C, Ajani J, Samaan NA, Richli W, Wallace S. The carcinoid syndrome: palliation by hepatic artery embolization. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147(1):149-54.
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
34. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(6):507-19.
35. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*. May 1998;152(5):1259-69.
36. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. Jan 23 1998;279(5350):577-80.
37. Ghanem N, Altehoefer C, Furtwangler A, Winterer J, Schafer O, Springer O, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol*. 2003;13(7):1669-78.
38. Tateishi U, Hasegawa T, Satake M, Moriyama N. Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(5):792-8.
39. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J, et al. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer*.  2003;39(14):2012-20.
40. Gordon BM, Herlong J, Uflacker R, Gordon L. Recurrent lower gastrointestinal hemorrhage: ileal neoplasm diagnosed by scintigraphy with Tc 99m red blood cells and angiography. *South Med J*. 1996;89(12):1204-7.
41. Au VW, Peh WC. Clinics in diagnostic imaging (16). Lower gastrointestinal bleeding caused by ileal tumour. *Singapore Med J*. 1996;37(4):434-7.
42. Nakagawa M, Akasaka Y, Kanai T, Yamashita T, Kuroda M, Takayama H, et al. Extragastrointestinal stromal tumor of the greater omentum: case report and review of the literature. *Hepatogastroenterology*.  2003;50(51):691-5.
43. Suzuki K, Kaneko G, Kubota K, Horigome N, Hikita H, Senga O, et al. Malignant tumor, of the gastrointestinal stromal tumor type, in the greater omentum. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):985-8.
44. Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MC. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. *Surgery*. 2003;134(4):656-65; discussion 665-6.
45. Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, Benevento A, Dionigi R. Outcome and long term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Scand J Surg*. 2003;92(3):195-9.
46. Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. ; Presented at: American Society of Clinical Oncology 37th Annual Meeting,. In: *Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI571, in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing C-KIT*. Vol 20. San Francisco, Calif; 2001:abst 2.
47. van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, Stroobants S, Dumez H, Donato di Paola E, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2002;38 Suppl 5:S83-7.
48. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol*. 1993;11(7):1276-85.
49. Elias A, Ryan L, Sulkes A, Collins J, Aisner J, Antman KH. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1989;7(9):1208-16.
50. Berthet B, Sugarbaker TA, Chang D, Sugarbaker PH. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. *Eur J Cancer*. 1999;35(3):413-9.
51. Eilber FC, Rosen G, Forscher C, Nelson SD, Dorey F, Eilber FR. Recurrent gastrointestinal stromal sarcomas. *Surg Oncol*. 2000;9(2):71-5.
52. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(1):50-9.
53. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol*.  2002;33(5):466-77.
54. Conlon KC, Casper ES, Brennan MF. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol*. 1995;2(1):26-31.
55. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg*. 1991;214(5):569-74.
56. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*.  2002;33(5):459-65.
57. Reintgen DS, Thompson W, Garbutt J, Seigler HF. Radiologic, endoscopic and surgical consideration of melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. Surgery 1984; 95: 635-9.
58. Backman H. Metastasis of malignant melanoma in the gastrointestinal tract. Geriatrics 1969; 24: 112-20.
59. Ihde JK, Coit DG. Melanoma metastatic to stomach, small bowel or colon. Am J Surg 1991; 162: 208-11.
60. Blecker D, Abraham S, Furth EE, Kochman ML. Melanoma in the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol 1999;94: 3427-33.
61. Mac Beth WA, Gwynne JF, Jamieson MG. Metastatic melanoma in the small bowel. Aust NZ J Surg 1969; 38: 309-15.
62. Wilson BG, Anderson JR. Malignant melanoma involving the small bowel. Postgrad Med J 1986; 62: 355-7.
63. Elsayed AM, Motaz A, Ugochukwu CN, Sobin LH. Malignant melanomas in the small intestine: a study of 103 patients. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1001-6.
64. Atmatzidis KS, Pavlidis TE, Papaziogas BT, Papaziogas TB. Primary malignant melanoma of the small intestine: report of a case. Surg Today 2002; 32: 831-3.
65. Woodruff JM. Pathology of malignant melanoma, Part I. Clin Bull 1976; 6: 15-23.
66. Ridolfi RL, Rosen PP, Thaler H. Nevus cell aggregates associated with lymph nodes. Cancer 1977; 39: 164-71.
67. Krausz MM, Ariel I, Behar AJ. Primary malignant melanoma of the small intestine and the APUD cell concept. J Surg Oncol 1978; 10: 283-8.
68. Tabaie HA, Citta RJ, Gallo L, Biondi RJ, Meoli FG, Silverman D. Primary malignant melanoma of the small intestine: report of a case and discussion of the APUD cell concept. J Am Osteopath Assoc 1984; 83: 374-7.
69. Kruger S, Noack F, Blochle C, Feller A. Primary malignant melanoma of the small bowel. A case report and review of the literature. Tumori 2005; 91: 73-6.