

## Gruczolakorak jelita cienkiego — opis przypadku

Joanna Polczyk

**Wprowadzenie.** Nowotwory jelita cienkiego stanowią mniej niż 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych oraz około 1–3% złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego. Dwa najczęściej występujące to rakowiaki i gruczolakorak. Gruczolakorak zlokalizowany jest najczęściej w dwunastnicy i jelicie czczym, a najrzadziej w jelicie krętym.

**Opis przypadku.** W niniejszym opracowaniu chcemy przedstawić opis przypadku 67-letniej pacjentki chorej na gruczolakoraka jelita krętego. Chora przyjęta była z powodu niespecyficznego, uporczywie nawracających dolegliwości bólowych nadbrzusza z podejrzeniem podniedożności jelit, a wykonana wcześniej diagnostyka (kolonoskopia, tomografia komputerowa jamy brzusznej, pasaż jelitowy) nie wykazała istotnych zmian. W laparotomii stwierdzono guz zamykający światło jelita cienkiego około 40 cm od zastawki Bauhina. Zmianę resekowano z marginesem zdrowych tkanek. Badanie histopatologiczne wykazało gruczolakoraka jelita krętego z naciekiem na otaczającą tkankę tłuszczową (*adenocarcinoma G3 partim gelatinosum*), bez zajęcia węzłów chłonnych i pozostałych narządów (pT3N0M0; stadium zaawansowania klinicznego IIA), i zalecono dalsze leczenie onkologiczne.

**Wnioski.** Rzadkie występowanie tego typu guzów, brak specyficznych objawów oraz jasno określonego protokołu postępowania zarówno diagnostycznego, jak i terapeutycznego utrudnia wczesne rozpoznanie i wymaga dalszych badań, zwłaszcza w kierunku specyficznych markerów biochemicznych czy immunologicznych.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 2: 171–175

**Słowa kluczowe:** fluoropirymidyny, gruczolakorak, jelito cienkie, jelito kręte, KRAS, oxaliplatyna

### Wprowadzenie

Jelito cienkie stanowi ok. 75% długości i 90% powierzchni całego przewodu pokarmowego [1]. Nowotwory jelita cienkiego stanowią mniej niż 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 1–3% złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego [2]. W 2013 r. rozpoznano je w Polsce u 126 kobiet i 134 mężczyzn [3]. Do najczęstszych typów histologicznych nowotworów złośliwych jelita cienkiego należą gruczolakorak i rakowiak. Pozostałe to chłoniaki, mięsaki oraz nowotwory podścieliska układu pokarmowego (GIST — *gastrointestinal stromal tumour*) (tab. I) [2]. Najczęściej gruczolakorak zlokalizowany jest w dwunastnicy (57%)

i jelicie czczym (29%), a najrzadziej w jelicie krętym (10%) [2, 4, 5]. Z kolei rakowiaki i mięsaki odnajduje się najczęściej w jelicie biodrowym [1, 2, 6].

Do czynników ryzyka gruczolakoraka jelita cienkiego należą: zespół polipowatości rodzinnej (FAP — *familial adenomatous polyposis*), zespół Lynch II (HNPCC — *hereditary non-polyposis colorectal cancer* — zespół niepolipowatego raka jelita grubego), zespół Peutza-Jeghersa, obecność polipów sporadycznych, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroba trzewna (celiakia), AIDS, przebyta cholecystektomia, nikotynizm, spożywanie alkoholu [1, 2, 5, 7]. Średnia wieku w momencie rozpoznania choroby to 67 lat, przy 85-pro-

Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Oddział Chirurgii Ogólnej, Szpital Miejski w Zabrze

#### Artykuł w wersji pierwotnej:

Polczyk J. Small bowel adenocarcinoma (SBA) — a case report. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 137–141.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Tabela I.** Częstość występowania poszczególnych typów histologicznych nowotworów jelita cienkiego [2, 4]

Typ nowotworu jelita cienkiego	Rakowiak	Gruzołakorak	Chłoniak	Mięsak	Nowotwory neuroendokrynne (GEP-NET)	GIST
Częstość występowania %	35–42	30–40	15–20	10–15	20–50	7

GIST (*gastrointestinal stromal tumors*) — nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego; GEP-NET (*gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*) — guzy neuroendokrynne układu pokarmowego

centowym odsetku chorych z ustaloną diagnozą w wieku powyżej 50 r.ż. [1]. Opóźnienie prawidłowej diagnozy wynosi średnio ok. 6 miesięcy i spowodowane jest m.in. faktem, iż rak jelita cienkiego długo pozostaje bezobjawowy [4]. Gdy objawy już występują, są to najczęściej niespecyficzne dolegliwości bólowe brzucha lub/i objawy takie jak: spadek masy ciała, anemia, krwawienie do przewodu pokarmowego, biegunka, poposiłkowe bóle brzucha. W ostateczności, w bardziej zaawansowanych miejscowo przypadkach, pacjent trafia z objawami tzw. „ostrego brzucha” [1, 2, 5, 8].

Klasycznie dostępne metody diagnostyczne — badania ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, gastroskopia, kolonoskopia — pozwalają na rozpoznanie jedynie guzów zlokalizowanych w dwunastnicy, a tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej często nie wykazuje żadnych zmian lub wykazuje jedynie zmiany niespecyficzne, jak powiększenie węzłów chłonnych czy pogrubienie ściany jelita. Brak rozpoznania i podejrzenie obecności zmian w obrębie dystalnego odcinka jelita cienkiego skłania do wykorzystania bardziej zaawansowanych metod: endoskopii (kapsułka endoskopowa, enteroskopia dwubalonowa), badań obrazowych z wykorzystaniem tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego (MRI — *magnetic resonance imaging*): enterokliza TK/MRI i enterografia TK/MRI. Ponadto wykonuje się arteriografię, scyntyografię czy pasaż przewodu pokarmowego [1–2, 5, 7, 8]. Pomimo szerokiego spektrum wyżej wymienionych badań nadal brakuje jednej określonej metody przesiewowej spełniającej jednocześnie poniższe kryteria: kosztu, dostępności, dokładności oceny światła jelita z możliwością pobrania wycinka do badania histopatologicznego, inwazyjności. Mimo iż wyżej opisane metody są wykonywane w Polsce, nadal dostęp do nich zarezerwowany jest najczęściej dla ośrodków wysokospecjalistycznych.

### Opis przypadku

67-letnia pacjentka po przebytej pół roku wcześniej cholecystektomii laparoskopowej z powodu kamicy pęcherzyka żółciowego została przyjęta w trybie ostrym na Oddział Chirurgii Ogólnej Szpitala Miejskiego w Zabrze z podejrzeniem podniekroźności przewodu pokarmowego. Chora dodatkowo obciążona była niedoczynnością tarczycy, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, chorobą uchyłkową jelita grubego.

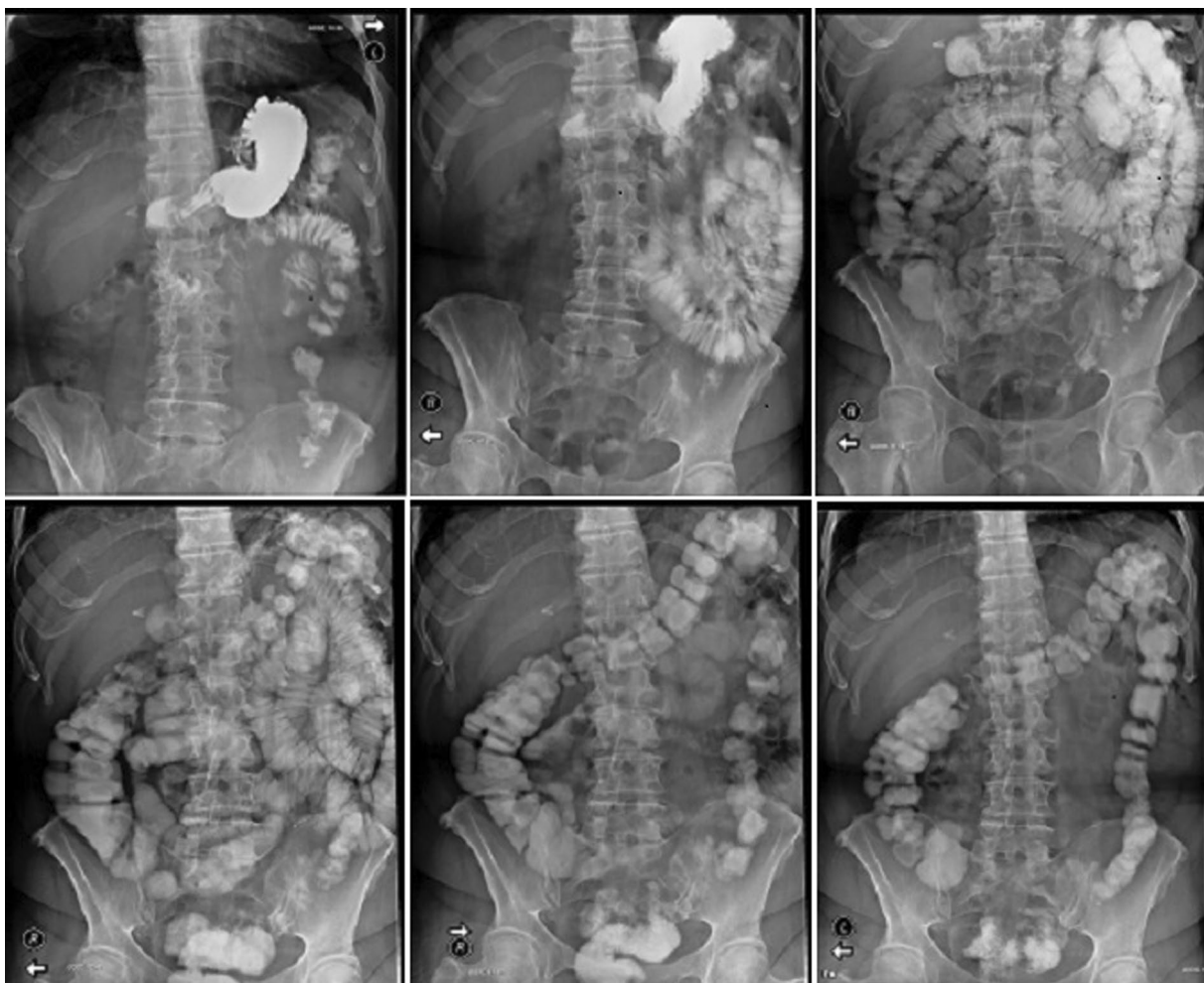
Od około 6 miesięcy zgłaszała nawracające dolegliwości bólowe nadbrzusza środkowego o charakterze kolkowym.

Po jednym z pierwszych incydentów pacjentka przeszła szeroką diagnostykę na tutejszym Oddziale Chirurgii Ogólnej, która nie wykazała istotnej patologii. Wykonano wówczas gastroskopię, która wykazała żółciowe nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka. W kolonoskopii stwierdzono polipy hiperplastyczne w kątnicy, przy ujściu wyrostka robaczkowego, w poprzecznicy, esicy oraz odbytnicy, które jednocześnie usunięto. Pasaż przewodu pokarmowego z gastrografią nie wykazał żadnych odchyłeń od normy (ryc. 1). W TK jamy brzusznej z miednicą małą nie uwidoczniło się poziomów płynu w pętliach jelitowych, jedynie odinkowe poszerzenie pętli jelita czczego do około 29 mm i zgrubienia ściany w obrębie pętli jelita krętego, szerokości do około 11–13 mm, sugerujące możliwość występowania zmian zapalnych. Nie uwidoczniło się powiększonych węzłów chłonnych śród- i pozaotrzewnowych w jamie brzusznej i w miednicy małej (ryc. 2). Przeprowadzone badania laboratoryjne poza nieznacznym stanem zapalnym innych patologii nie wykazały (tab. II).

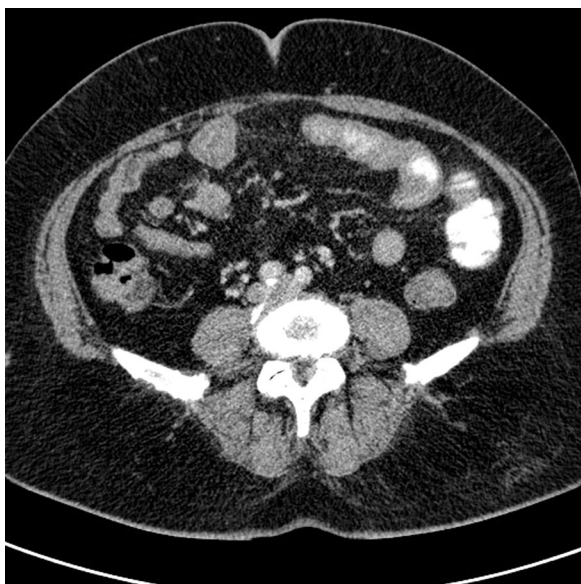
Podejrzewano, iż stale utrzymujący się ból środkowego nadbrzusza spowodowany był żółciowym zapaleniem błony śluzowej żołądka po cholecystektomii. Powodem zgłoszenia się pacjentki na Oddział były dolegliwości o takim charakterze trwające nieprzerwanie od kilku dni. Kilkakrotnie w dniu poprzedzającym przyjęcie i w dniu przyjęcia wystąpiły wymioty treści pokarmową. Gazy oddawała, ostatni stolec oddała tydzień przed przyjęciem na Oddział.

W badaniu fizykalnym w chwili przyjęcia z odchyłkami stwierdzono bolesność palpacyjną środkowego nadbrzusza. Nie wyczuwano oporów patologicznych. Perystaltyka była prawidłowa, bez tonów metalicznych, a *per rectum* — bańka odbytu wypełniona brązowym stolcem. W przeglądowym badaniu rentgenowskim (RTG) jamy brzusznej na stojąco stwierdzono odcięte pętle jelitowe z poziomem płynu; nie obserwowano cech perforacji (ryc. 3).

Z uwagi na pogorszenie stanu ogólnego i nasilenie dolegliwości bólowych podjęto decyzję o doraźnym leczeniu operacyjnym. Cięciem środkowym, z ominięciem pępka po stronie lewej, otwarto jamę brzuszną. W jamie otrzewnej stwierdzono niedużą ilość płynnej treści surowiczej, którą pobrano do badania bakteriologicznego. Jelito cienkie było wzdęte, z pogrubiałą, przepracowaną ścianą prawie na całej długości, aż do przeszkody. Około 40 cm od zastawki Bauhina stwierdzono guz zamykający całkowicie światło jelita krętego, naciekający kreskę tej okolicy. Część jelita krętego wraz



**Rycina 1.** Pasaż przewodu pokarmowego z gastrografią. Na zdjęciach widoczne swobodne przejście kontrastu do jelita grubego



**Rycina 2.** TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem. W obrębie pętli jelita krętego odcinkowe zgrubienie ściany

z guzem oraz naciekiem krezki zresekowano i wysłano do badania histopatologicznego. Ciągłość przewodu pokarmowego odtworzono, wykonując zespolenie jelitowo-jelitowe bok do boku dwoma warstwami szwów ciągłych. Następnie zamknięto ubytek w krezce. Po uprzedniej kontroli hemostazy wypłukano jamę otrzewną solą fizjologiczną. Założono szwy warstwowe powłok, a następnie opatrunek sterylny.

Badanie histopatologiczne preparatu operacyjnego wykazało gruczolakoraka jelita krętego z naciekiem na otaczającą tkankę tłuszczową (*adenocarcinoma G3 partim gelatinosum*), bez zajęcia węzłów chłonnych i pozostałych narządów (pT3N0M0; stadium zaawansowania klinicznego IIA). Poziom antygenu karcynoembrionalnego (CEA — *carcino-embryonic antigen*) był w granicach normy (< 5 mg/ml).

Przebieg pooperacyjny był niepowikłany i pacjentkę wypisano do domu w 12 dobie po zabiegu w stanie ogólnym dobrym, z zaleceniem dalszego leczenia systemowego w Klinice Radioterapii i Chemioterapii Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach,

**Tabela II.** Badania laboratoryjne z okresu całej diagnostyki

Data/ /badanie	CRP [mg/L]	Leukocyty (WBC) [tys./ $\mu$ l]	Erytrocyty (RBC) [mln/ $\mu$ l]	Hemoglobina (Hgb) [g/dl]	Płytki krwi (PLT) [tys./ $\mu$ l]	Kreatynina [mg/dl]	Potas [mmol/l]
18.04	7,39	12	4,2	15	340	0,92	3,9
22.04	13,32	15	4,65	13,8	397	0,74	4
26.04	10,31	10,9	4,06	12,9	352	0,89	4,51
11.05	44	10	4,51	13,5	374	1,47	5,23
17.05	20	10,7	3,99	11,9	371	0,9	3,74
8.06	4,42	12,1	5,3	15,3	437	1,39	4,22

WBC (white blood cell count) — leukocyty; RBC (red blood cell count) — erytrocyty; PLT (platelets) — płytki krwi; CRP (C-reactive protein) — białko C-reaktywne



**Rycina 3.** RTG przegładowe jamy brzusznej z widocznymi poziomami płynów w pętlach jelitowych

gdzie aktualnie poddawana jest V cyklowi chemioterapii według schematu LF1 (5-fluorouracyl + sodium levofolinate).

## Dyskusja

Jak pokazuje opis naszego przypadku, ustalenie prawidłowego rozpoznania nowotworów jelita cienkiego nadal jest trudne i często możliwe dopiero podczas laparotomii. Wprowadzenie zaawansowanych metod diagnostyki obrazowej, np. kapsułki endoskopowej, przyczyniło się do zwiększenia ilości prawidłowych rozpoznań, ale w Polsce nadal jest to metoda trudno dostępna [8]. Brak jednoznacznych markerów biochemicznych czy immunologicznych oraz niespecyficzne objawy często powodują znaczne opóźnienie diagnostyczne, i wydłuża się czas do wdrożenia właściwej terapii tego typu nowotworu. Wydaje się zatem być konieczne poszukiwanie nowych prostych, wysokoczułych i wysokospecyficznych markerów gruczolaka jelita cienkiego.

Jedyną skuteczną metodą leczenia jest radykalne wycięcie jelita wraz z marginesem onkologicznym i regionalnymi węzłami chłonnymi (minimum 8) [1–2, 4–5, 8, 9]. Rokowa-

nie uzależnione jest od zaawansowania miejscowego i od stopnia resekcyjności guza. Do czynników złego rokowania należą umiejscowienie w dwunastnicy, płeć męska, rasa afroamerykańska, podeszły wiek, niski stopień zróżnicowania komórek, dodatnie marginesy oraz zajęcie węzłów chłonnych [1]. Leczenie uzupełniające przerzutowego gruczolaka jelita cienkiego stanowi adiuwantowa chemioterapia z zastosowaniem fluoropirymidyny (tj. 5-fluorouracyl lub kapecytabina) z oxaliplatyną, która poparta jest obiecującymi wynikami analizy retrospektywnej dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych [1, 10]. Okazało się, że protokół chemioterapii stosowany w leczeniu gruczolaka jelita grubego jest skuteczny także w przypadku gruczolaka jelita cienkiego. Spośród 4 prospektywnych badań klinicznych z zastosowaniem fluoropirymidyny z oxaliplatyną w 3 zanotowano podobny efekt mierzony dwoma punktami końcowymi: współczynnikiem odpowiedzi na leczenie (RR — *response rate*) pomiędzy 42% a 50% oraz średnim czasem wolnym od choroby (TTP — *time to progression*) mieszczącym się w przedziale 7,8–9,8 miesiąca [1, 11–13].

Pomimo faktu, iż jelito cienkie zajmuje znaczącą część powierzchni wchłaniania całego przewodu pokarmowego, gruczolak jelita cienkiego występuje około 50-krotnie rzadziej niż w przypadku jelita grubego. Istnieje kilka hipotez tłumaczących tę rozbieżność. Uważa się, że szybka odnowa nabłonka jelita cienkiego eliminuje gromadzenie się uszkodzeń materiału genetycznego, a zwiększona ilość tkanki limfatycznej przyczynia się do wzmożonej kontroli immunologicznej. Dzięki szybkiemu tranzytowi treści pokarmowej zawartość tlenowych Gram-dodatnich bakterii wzrasta w kierunku dystalnego odcinka jelita, a zasadowe środowisko i brak aktywności degradacji bakteryjnej zmniejszają ekspozycję na czynniki nowotworowe zawarte w pokarmie [1, 5].

Niestety, gruczolak jelita cienkiego ma gorszą prognozę i wyniki leczenia w porównaniu do gruczolaka jelita grubego. Ze względu na lokalizację utrudniającą badanie, podstępny przebieg choroby i niejasny obraz kliniczny, 32% pacjentów z gruczolakiem jelita cienkiego jest w IV stadium zaawansowania w momencie rozpoznania. Już sama lokalizacja gruczolaka w dwunastnicy przy-

czynia się do niekorzystnego rokowania, czego przyczyna nie została jeszcze wyjaśniona. Zakłada się, iż niekompletna resekcja węzłów chłonnych w trakcie leczenia operacyjnego, a także błędne zakwalifikowanie u części pacjentów gruczolakoraka brodawki Vatera jako gruczolakorak dwunastnicy mogłoby być wytłumaczeniem tego zjawiska, bowiem rak brodawki Vatera powinien być leczony według schematu gemcytabiną [10, 14].

Prowadzone są badania mające na celu wykazanie podobieństw molekularnych pomiędzy gruczolakorakiem jelita cienkiego i gruczolakolakiem jelita grubego w celu odnalezienia alternatywnych metod terapeutycznych. Nową szansę dają próby terapii celowanej z zastosowaniem ludzkiego przeciwciała monoklonalnego (cetuksymab, bewacyzumab), wykazującego duże powinowactwo i specyficzność wobec receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR — *epidermal growth factor receptor*). Zanotowano do tej pory kilka przypadków skutecznej terapii z użyciem inhibitorów EGFR w przypadku gruczolakoraka jelita cienkiego u chorych z genem *KRAS* typu dzikiego [1, 5, 15].

Nadal dysponujemy niejasnym schematem postępowania w leczeniu gruczolakoraka jelita cienkiego, głównie z powodu niskiego odsetka zanotowanych przypadków i nielicznych badań prospektywnych z zakresu tej jednostki chorobowej [10].

## Podsumowanie

Z uwagi na brak reprezentatywnej grupy pacjentów oraz dość rzadki odsetek zarejestrowanych przypadków gruczolakoraka jelita cienkiego wciąż dalecy jesteśmy od opracowania optymalnego sposobu rozpoznania i leczenia.

Badanie guzów rzadkich jest wyzwaniem dla nauki i wymaga wieloosobowych badań oraz ścisłej współpracy lekarzy klinicystów i szerokiej grupy naukowców. Dokładne poznanie biologii molekularnej gruczolakoraka jelita cienkiego może przyczynić się nie tylko do wzmożenia naszej czujności onkologicznej, ale także i do znalezienia właściwej metody leczenia grupy pacjentów szczególnie narażonych na tego typu schorzenie (chorych na celiakię, chorobę Leśniowskiego-Crohna, zespół Lynch II). Decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane zespołowo. W skład zespołu powinien wchodzić chirurg onkolog, onkolog kliniczny, radioterapeuta, radiolog oraz patomorfolog.

## Lista stosowanych skrótów

GIST — *gastrointestinal stromal tumour*  
FAP — *familial adenomatous polyposis*  
HNPCC — *hereditary non-polyposis colorectal cancer*  
AIDS — *acquired immune deficiency syndrome*  
USG — ultrasonografia  
TK — tomografia komputerowa  
MRI — *magnetic resonance imaging*  
RTG — badanie rentgenowskie

CEA — *carcino-embryonic antygen*

RR — *response rate*

TTP — *time to progression*

EGFR — *epidermal growth factor receptor*

KRASV-Ki-ras2 — *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*

WBC — *white blood cell count*

RBC — *red blood cell count*

PLT — *platelets*

CRP — *C-reactive protein*

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Lek. Joanna Polczyk**

*Szpital Miejski Sp. z o.o.*

*Oddział Chirurgii Ogólnej*

*ul. Zamkowa 4*

*41-803 Zabrze*

*tel. 32 277 61 57*

*e-mail: joannapolczyk@gmail.com*

*Otrzymano: 25 listopada 2016 r.*

*Przyjęto do druku: 6 lutego 2017 r.*

## Piśmiennictwo

- Overman MJ. *Rare but real: Management of small bowel adenocarcinoma. ASCO educational book 2013*: 189–193 [asco.org/edbook].
- Herman R, Pałucki J, Potemski P. Nowotwory jelita cienkiego. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013*. Gdańsk: Via-Medica, 2013: 135–139.
- Didkowska J, Wojciechowska U. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku*. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów, 2015.
- Li J, Wang Z, Liu N i wsp. Small bowel adenocarcinoma of the jejunum: a case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 177. doi: 10.1186/s12957-016-0932-3.
- Aparicio T, Zaanan A, Svrcek M i wsp. Small bowel adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 97–104.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10–29.
- Shenoy S. Genetic risks and familial associations of small bowel carcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 509–519.
- Herman J, Szmeja J, Borejsza-Wysocki M i wsp. Rak jelita cienkiego — wyzwanie diagnostyczne. *Now Lek* 2010; 79: 317–319.
- Overman MJ, Hu CY, Wolff RA i wsp. Prognostic value of lymph node evaluation in small bowel adenocarcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer* 2010; 116: 5374–5382.
- Halfdanarson TR, Grothey A. Establishing a standard of care for small bowel adenocarcinomas: challenges and lessons learned. *Oncologist* 2012; 17: 1133–1134.
- McWilliams RR, Mahoney MR, Marchello BT i wsp. Pharmacogenetic dosing by UGT1A1 genotype as first-line therapy for advanced small bowel adenocarcinoma: A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 Suppl 4; abstr 314.
- Xiang XJ, Liu YW, Zhang L i wsp. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 561–566.
- Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S i wsp. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of vater: A single center, open-label, phase 2 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2598–2603.
- Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S i wsp. Immunophenotype and molecular characterisation of adenocarcinoma of the small intestine. *Br J Cancer* 2010; 102: 144–150.
- Santini D, Fratto ME, Spoto C i wsp. Cetuximab in a small bowel adenocarcinoma: a new friend? *Br J Cancer* 2010; 103: 1305; author reply 1306.