

# Rak gruczołowy jelita cienkiego: inne spojrzenie?

*Giovanna Speranza, James H. Doroshow, Shivaani Kummar*

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 387-393.

**Dr Speranza,**

Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, Stany Zjednoczone.

**Dr Doroshow,**

Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, Stany Zjednoczone.

**Dr Kummar,**

Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**

Dr Shivaani Kummar, Medical Oncology Branch, NCI, 9000 Rockville Pike, 10/13N240G, Bethesda, MD 20892, USA; e-mail: kummar@mail.nih.gov

## CEL PRACY

Rak gruczołowy jelita cienkiego (small bowel adenocarcinoma, SBA) jest rzadko występującym nowotworem o złym rokowaniu. Dotychczas zgromadzono niewiele informacji na temat jego rozpoznawania i leczenia. Wprowadzenie w ostatnich latach nowoczesnych technologii diagnostycznego obrazowania narządów, a także coraz większe doświadczenie w stosowaniu chemioterapii, mogą zmienić zasady postępowania u chorych na SBA. W niniejszym artykule przeglądowym podsumowano ostatnie osiągnięcia w charakteryzowaniu i obrazowaniu oraz leczeniu chorych na SBA.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Dokonane ostatnio postępy w zakresie mniej inwazyjnego obrazowania narządów mogą umożliwić wcześniejsze i częstsze rozpoznawanie SBA. Główną metodą leczenia pozostaje zabieg operacyjny, a znaczenie adiuwantowej chemioterapii pozostaje niejasne. Coraz częściej jednak jest wykorzystywane leczenie uzupełniające chirurgię. Zastosowanie nowych schematów chemioterapii może się okazać korzystne u chorych z przerzutami. Niemal wszystkie dotychczasowe obserwacje dotyczące SBA pochodzą z badań retrospektywnych. Nie przeprowadzono dotąd intensywnych badań oceniających przydatność metod leczenia ukierunkowanego.

## PODSUMOWANIE

Rzadkie występowanie oraz trudności diagnostyczne są przyczyną braku prospektywnych badań klinicznych oceniających metody leczenia chorych na SBA. Wyniki badań retrospektywnych wskazują na korzyści płynące ze stosowania skojarzonych schematów chemioterapii. Poprawa wyników leczenia chorych na SBA wymaga przeprowadzenia badań prospektywnych oceniających przydatność nowych leków przeciwnowotworowych i metod leczenia ukierunkowanego.

## SŁOWA KLUCZOWE

rak gruczołowy, chemioterapia, rak jelita cienkiego

## WPROWADZENIE

Rak gruczołowy jelita cienkiego (SBA) występuje rzadko, stanowiąc mniej niż 2,3% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Według danych American Cancer Society w 2009 r. w Stanach Zjednoczonych rozpoznano 6230 nowych przypadków raka jelita cienkiego, a 1110 osób zmarło z tego powodu.<sup>1</sup> Mimo rzadkiego występowania nowotworów jelita cienkiego na świecie Stany Zjednoczone są jednym z krajów, w których odnotowuje się największą dostosowaną do wieku zachorowalność,<sup>2</sup> a w ciągu ostatnich 30 lat obserwowano coraz częstsze wykrywanie SBA.<sup>3</sup> W Stanach Zjednoczonych częstość rozpoznawania SBA zwiększyła się z 5,7 na milion w 1973 r. do 7,3 na milion w 2004 r. (dane z bazy Surveillance Epidemiology and End Results [SEER] z lat 1973-2004).

Dawniej rak gruczołowy był najczęściej rozpoznawanym typem histopatologicznym wśród nowotworów jelita cienkiego, ostatnio jednak dane pochodzące z National Cancer Data Base (NCDB) świadczą, że przewagę w tej lokalizacji zyskują nowotwory z grupy rakowiaka.<sup>3</sup> W 2005 r. odsetkowy rozkład typów histopatologicznych nowotworów jelita cienkiego był następujący: rakowiaki 44%, raki gruczołowe 33%, chłoniaki 15% i nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) 7%. Częstość występowania raków gruczołowych w dwunastnicy, jelicie czczym i jelicie krętym wyniosła odpowiednio 56, 16 i 13%, pozostałe zaś to nowotwory o nieokreślonym umiejscowieniu. Do SBA zalicza się również nowotwory wywodzące się z brodawki Vater'a i jej okolicy, jednak w NCDB nie włączono ich do grupy nowotworów jelita cienkiego.

Rzadkość występowania gruczolakoraka jelita cienkiego sprawia, że jego patogeneza jest słabo poznana, rozpoznawanie opóźnione, a informacje dotyczące leczenia skąpe. W ostatnim czasie nie dokonano większych postępów w tej dziedzinie, ale tendencje do lepszego poznania cech molekularnych choroby, usprawnienia diagnostyki za pomocą nowych metod obrazowania, a także coraz większa liczba nowych schematów chemioterapii zmieniły zasady postępowania u chorych na SBA.

## ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Rak gruczołowy jelita cienkiego częściej występuje w przebiegu niektórych chorób uwarunkowanych genetycznie, takich jak zespół Peutza i Jeghersa, rodzinna polipowatość gruczolakowa oraz dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego, a także w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna i choroby trzewnej. Na ryzyko zachorowania wpływają ponadto te same czynniki rakotwórcze, które sprzyjają rozwojowi raka jelita grubego, w tym dieta obfitująca w czerwone mięso, nadużywanie alkoholu oraz palenie tytoniu.<sup>4</sup>

Podobnie jak w raku jelita grubego, również w jelicie cienkim prekursorami raka gruczołowego są gruczolaki.<sup>5</sup> Stwierdzono występowanie mutacji *APC*, *K-ras* i *TP53*.<sup>6</sup> W przeciwieństwie jednak do raka jelita grubego muta-

cje *APC* zdarzają się rzadko. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 21 chorych na SBA Wheeler i wsp.<sup>7</sup> nie wykryli ani jednej mutacji *APC*. Przeprowadzona w innym badaniu analiza molekularna SBA ujawniła u niemal 20% chorych występowanie niestabilności mikrosatelitarnej dużego stopnia (high-microsatellite instability, MSI-H), towarzyszącej wadliwej naprawie nieprawidłowo sparowanych zasad DNA.<sup>8</sup> Podobnie do MSI-H w rakach okrężnicy,<sup>9</sup> w SBA wykryto mutacje mirystylowanego, bogatego w alaninę substratu kinazy C (myristylated alanine-rich C-kinase substrate, MARCKS). Wśród 56 chorych na SBA u 11 (19,6%) stwierdzono MSI-H, w tym u 10 (91%) mutację *MARCKS*. Ponadto u chorych na te nowotwory często obserwowano utratę ekspresji białka *MARCKS*, przy czym ekspresja ta występowała na obszarach prawidłowej błony śluzowej jelita, co sugeruje, podobnie jak w raku okrężnicy, że inaktywacja *MARCKS* może odgrywać ważną rolę w patogenezie SBA.<sup>10</sup>

Mimo podobieństw w procesie nowotworzenia częstość występowania raka jelita grubego jest około 40-60 razy większa od zachorowalności na raka jelita cienkiego.<sup>4</sup> Uważa się, że rolę ochronną spełnia szybka odnowa błony śluzowej jelita cienkiego, zapobiegająca nagromadzeniu mutacji. Na podstawie porównania prawidłowego jelita cienkiego ( $n=40$ ), SBA ( $n=7$ ) i prawidłowej tkanki okrężnicy ( $n=30$ ) Gao i Wang<sup>11</sup> opisali, że mediana wskaźnika apoptotycznego wynosi 15,2% dla prawidłowej tkanki jelita cienkiego, 0,1% dla SBA i 1,6% dla prawidłowej tkanki okrężnicy. Podobny rozkład dotyczył nasilonej ekspresji proapoptotycznej cząsteczki BAX, natomiast ekspresja antyapoptotycznej cząsteczki Bcl-2 nie różniła się między powyższymi grupami. Zdaniem autorów obserwowane nasilenie apoptozy może odgrywać rolę w rzadszym występowaniu nowotworów jelita cienkiego. Rzadkość SBA utrudnia jednak badania porównawcze.

ROZPOZNAWANIE: UAKTUALNIENIE INFORMACJI  
O OBRAZOWANIU RAKA GRUCZOŁOWEGO  
JELITA CIENKIEGO

Objawy nowotworu jelita cienkiego są na ogół niecharakterystyczne i nie mają charakteru ogniskowego. Należą do nich: bóle brzucha, nudności, wymioty, inne objawy niedrożności jelit, ubytek masy ciała oraz krwawienie do przewodu pokarmowego.<sup>12</sup> Nieswoistość objawów przyczynia się do opóźnienia rozpoznania.<sup>13</sup> Stopień zaawansowania SBA ustala się na podstawie klasyfikacji TNM. W chwili rozpoznania nowotwór jest zwykle zaawansowany, a rokowanie złe. Odsetek 5-letniego przeżycia chorych na SBA w I-III stopniu zaawansowania ocenia się na 36%, zaś w IV stopniu zaawansowania na 5%.<sup>14</sup>

Jelito cienkie trudno ocenić ze względu na jego położenie w jamie brzusznej i kręty przebieg. Konwencjonalne metody radiologiczne, takie jak radiogramy górnego odcinka przewodu pokarmowego po podaniu barytu oraz tradycyjna tomografia komputerowa (TK),

cechują się niewielką czułością i umożliwiają jedynie pośrednią ocenę jelita cienkiego. Do niedawna badanie endoskopowe jelita cienkiego było ograniczone do jego odcinka bliższego, chyba że wykonywano je w trakcie operacji.

W ostatnim dziesięcioleciu dostęp do jelita cienkiego i jego obrazowanie uległy poprawie dzięki wprowadzeniu endoskopii kapsułkowej<sup>15</sup> i enteroskopii dwubalonowej (double-balloon endoscopy, DBE).<sup>16</sup> Endoskopia kapsułkowa jest wykonywana w trybie ambulatoryjnym. W ciągu 8 godzin dostarcza ona około 50 000 obrazów jelita. W miejscach zmienionych chorobowo dochodzi niekiedy do uwięźnięcia kapsułki,<sup>17</sup> natomiast w prawidłowym jelicie to się nie zdarza. Metoda ta pozwala na uwidocznienie całego jelita cienkiego, a jej zaletą jest nieinwazyjność. Po wykonaniu 416 endoskopii kapsułkowych stwierdzono, że spośród 27 nowotworów jelita cienkiego rozpoznanych dzięki tej metodzie zaledwie 6,3% podejrzewano na podstawie wykonanego wcześniej badania radiologicznego.<sup>18</sup> Endoskopia kapsułkowa może jednak przeoczyć zmiany w jelicie cienkim z powodu niewłaściwego przygotowania narządu, szybkiego przemieszczania się kapsułki lub występowania krwi w świetle jelita.

Podczas DBE wykorzystuje się endoskop oraz nasadkę z balonami przymocowanymi do każdego z nich. W trakcie wprowadzania i wycofywania endoskopu balony powodują fałdowanie się jelita na nasadce i przemieszczanie aparatu w głąb jelita. W przeciwieństwie do endoskopii kapsułkowej metoda ta stwarza możliwość pobrania wycinków ze ściany jelita i usuwania polipów. We wstępnie analizowanej populacji złożonej z ponad 300 chorych poddanych DBE u 18 wykryto zmiany w jelicie cienkim, a 15 spośród nich przeżyło wcześniej endoskopię kapsułkową.<sup>19</sup> Za pomocą kapsułki zmiany w jelicie cienkim rozpoznano zaledwie u jednej trzeciej chorych, przy czym przeoczono wszystkie cztery przypadki raka gruczołowego. Tak więc chociaż endoskopia kapsułkowa jest badaniem pierwszej linii wykonywanym z powodu krwawienia do przewodu pokarmowego, jej ujemny wynik u chorego z utrzymującymi się objawami nakazuje dalszą diagnostykę. Zarówno DBE, jak i endoskopia kapsułkowa mają wyjątkowe i swoiste zalety, dlatego zwykle wykorzystuje się je jako metody komplementarne.

Badania wykonywane za pomocą tomografów komputerowych nowych generacji oraz aparatów do rezonansu magnetycznego można obecnie łączyć z dojelitowym podaniem środka cieniującego w celu zwiększenia dokładności diagnostycznej. Uwidocznienie jelita podczas TK lub MR nie wymaga obecnie wprowadzania zgłębnika jelitowego, wystarczy bowiem wypicie dużej objętości neutralnego środka cieniującego. Dodatkową zaletą tych badań jest możliwość wykrycia nieprawidłowości położonych poza jelitem. W niedawnym badaniu przeprowadzonym z udziałem 219 chorych poddanych enterokliizie TK z powodu podejrzenia nowotworu jelita cienkiego

u 55 wynik tego badania był dodatni, co potwierdzono w trakcie operacji lub badania endoskopowego (czułość 84,7%, swoistość 96,9%).<sup>20</sup> Głównym ograniczeniem było to, że nie wszyscy chorzy z ujemnymi wynikami TK byli operowani, co nasuwa pytanie o rzeczywistą czułość i swoistość badania.

Nowe technologie obrazowania narządów zmieniły schematy diagnostyczne wykorzystywane u chorych z podejrzeniem zmian w jelicie cienkim. Stosowany algorytm zależy jednak od dostępności metod w danym ośrodku oraz doświadczenia jego personelu.

## LECZENIE

Główną metodą leczenia chorych na SBA pozostaje resekcja chirurgiczna, a jej doszczętność jest jednym z najważniejszych czynników determinujących czas przeżycia. W dużym retrospektywnym badaniu oceniającym wyniki uzyskane u 217 chorych na SBA leczonych w ośrodku MD Anderson w latach 1978-98 operacja była pierwotną metodą definitywnego leczenia w 146 przypadkach. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że resekcja chirurgiczna i wskaźnik zajęcia węzłów chłonnych (odsetek węzłów z przerzutami w stosunku do wszystkich usuniętych węzłów) okazały się jedynymi niezależnymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć przeżycie całkowite.<sup>14</sup> Podobne doświadczenie przedstawili autorzy badania przeprowadzonego z udziałem 80 chorych na Tajwanie. Sześćdziesięciu z nich leczono chirurgicznie, w tym 45 z intencją radykalnego wyleczenia. Wczesny stopień zaawansowania nowotworu (I lub II) i radykalizm resekcji były niezależnymi czynnikami wpływającymi na przeżycie całkowite, natomiast zajęcie węzłów chłonnych pozwalało przewidywać skrócenie czasu przeżycia całkowitego u chorych operowanych z intencją wyleczenia.<sup>21</sup> Wpływ liczby węzłów chłonnych z przerzutami na przeżycie chorych po operacji z założeniem oceniano też na podstawie danych bazy SEER, z której wyłoniono chorych, u których rozpoznanie SBA ustalono w latach 1988-2005. Przeżycie chorych na nowotwór w stopniu zaawansowania I lub II ( $n=1216$ ) zależało od łącznej liczby usuniętych węzłów chłonnych. Po usunięciu 1-8, 9-12 lub ponad 12 węzłów chłonnych 5-letnie przeżycie swoiste dla nowotworu u chorych na SBA w II stopniu zaawansowania wyniosło odpowiednio 66, 82 i 88%. W III stopniu zaawansowania SBA ( $n=775$ ) 5-letnie przeżycie swoiste dla nowotworu wyniosło 58% po stwierdzeniu przerzutów w mniej niż trzech węzłach chłonnych w porównaniu do 37% po wykazaniu przerzutów w co najmniej trzech węzłach.<sup>22••</sup>

### Chemioterapia adiuwantowa

Obecnie są dostępne jedynie nieliczne i nieprzekonujące dane dotyczące chemioterapii adiuwantowej u chorych na SBA. Nie przeprowadzono badań prospektywnych dotyczących tego zagadnienia. Nieliczne

TABELA 1

Doniesienia opisujące wyniki adiuwantowego leczenia chorych na raka gruczołowego jelita cienkiego

**Badania retrospektywne, przeprowadzone w pojedynczym ośrodku**

Badanie	Czas trwania	Umiejscowienie nowotworu	Leczenie adiuwantowe	Liczba chorych, u których oceniano leczenie adiuwantowe	Mediana czasu przeżycia całkowitego (miesiące)	
					Leczeni adiuwantowo	Nieleczeni adiuwantowo
Dabaja <sup>14</sup>	1978-1998	Jelito cienkie	Chemioterapia	120 58 leczonych 62 nieleczonych	19	36
Fishman <sup>23</sup>	1986-2004	Jelito cienkie	Chemioterapia (u jednego chorego radiochemioterapia)	60 15 leczonych 45 nieleczonych	22	28,5
Agrawal <sup>24</sup>	1971-2005	Jelito cienkie	Chemioterapia	30 11 leczonych 19 nieleczonych	56	41
Sohn <sup>25</sup>	1984-1996	Dwunastnica	5-FU/RT	48 11 leczonych 37 nieleczonych	27	35
Swartz <sup>26</sup>	1994-2003	Okolice brodawki Vatera	5-FU/RT	14 Porównanie z historyczną grupą kontrolną*	41 (5-letnie OS 44%)	21* (5-letnie OS 43%*)
Kelsey <sup>27</sup>	1975-2005	Dwunastnica	5-FU/RT	32 16 leczonych 16 nieleczonych	57% (5-letnie OS)	44% (5-letnie OS)

\* W badaniu tym wykorzystano przeżycie całkowite w historycznej grupie kontrolnej.

5-FU – 5-fluorouracyl, OS – przeżycie całkowite, RT – radioterapia.

TABELA 2

Doniesienia opisujące wyniki chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka gruczołowego jelita cienkiego

**Badania retrospektywne, przeprowadzone w pojedynczym ośrodku**

Badanie	Czas trwania	Chemioterapia	Liczba chorych, u których oceniano leczenie paliatywne	RR (%)	Mediana czasu przeżycia całkowitego (miesiące)	
					Otrzymujący chemioterapię	Nieotrzymujący chemioterapii
Jiyasu <sup>30</sup>	1950-1980	Głównie oparta na 5-FU	14: 6 leczonych 8 nieleczonych	21	9	NA
Ouriel <sup>32</sup>	1950-1981	Oparta na 5-FU	6 leczonych 8 nieleczonych	NR	10,7	4
Crawley <sup>31</sup>	1990-1995	Oparta 5-FU we wlewie dożylnym	8	38	13	NA
Czaykowski <sup>33</sup>	1990-2000	Głównie 5-FU	16 leczonych 21 nieleczonych	6	15,6	7,7
Locher <sup>34</sup>	1992-2000	5-FU + pochodna platyny	19	21	14	NA
Fishman <sup>23</sup>	1986-2004	Różne schematy	44 leczonych 61 nieleczonych	36	18,6	13,4
Overman <sup>35</sup>	1978-2005	5-FU + pochodna platyny	29 z pochodną platyny 41 bez pochodnej platyny	41 17	14,8 (z pochodną platyny)	12 (bez pochodnej platyny)
Ono <sup>36</sup>	1999-2007	Cisplatyna + irynotekan	8	12,5	17,3	NA
Suenaga <sup>37</sup>	2001-2006	I linia: 5-FU II linia: irynotekan	10 7	10 0	12	NA

5-FU – 5-fluorouracyl, NA – nie dotyczy, NR – nie podano, RR – wskaźnik odpowiedzi.

opublikowane doświadczenia mają charakter retrospektywny, a uczestniczyło w nich niewielu chorych pochodzących z pojedynczych ośrodków. Rutynowa praktyka opiera się zatem na doświadczeniu klinicznym w zakresie stosowania chemioterapii u chorych na raka żołądka lub jelita grubego.

W dwóch dużych badaniach retrospektywnych przeprowadzonych w ośrodkach MD Anderson oraz Princess Margaret Hospital nie wykazano żadnych korzyści wynikających z zastosowania chemioterapii u chorych na SBA. W MD Anderson Cancer Center<sup>14</sup> przeanalizowano dokumentację medyczną 217 chorych na SBA (wykluczono chorych na raka gruczołowego brodawki Vatera) zarejestrowanych w latach 1978-98. Chemioterapii adiuwantowej poddano 59 chorych w porównaniu do 62 chorych, u których nie przeprowadzono leczenia uzupełniającego resekcję. Wieloczynnikowa analiza nie wykazała wydłużenia przeżycia w grupie chorych otrzymujących chemioterapię. Nie podano schematów zastosowanej chemioterapii. W Princess Margaret Hospital przeanalizowano dokumentację medyczną 113 chorych na SBA.<sup>23</sup> Sześćdziesięciu z nich operowano z intencją wyleczenia, a u 15 zastosowano następnie chemioterapię. Niewielka liczba uczestników tego badania nie pozwala na wyciągnięcie ostatecznych wniosków dotyczących roli chemioterapii adiuwantowej. Autorzy zwrócili jednak uwagę na stwierdzoną wśród chorych poddanych chemioterapii tendencję do gorszego zróżnicowania nowotworu, zajęcia węzłów chłonnych oraz częstszego występowania nawrotów w porównaniu do chorych, którzy nie otrzymali leczenia uzupełniającego, co wskazuje na częstsze stosowanie chemioterapii adiuwantowej w przypadku występowania gorszych czynników rokowniczych. W innych badaniach retrospektywnych nie wykazano jakiegokolwiek korzyści odnoszonej dzięki zastosowaniu chemioterapii adiuwantowej u chorych na SBA (tab. 1).<sup>14,23-27</sup> We wszystkich tych badaniach jest możliwy błąd wynikający ze stroniczości doboru uczestników.

Dane dotyczące uzupełniającej radioterapii również są skąpe i nieprzekonujące. W prospektywnym badaniu III fazy przeprowadzonym przez EORTC 93 chorych na raka okolicy brodawki Vatera (w tym raka gruczołowego dwunastnicy) przydzielono losowo do grupy obserwowanej lub do grupy poddanej po operacji jednoczesnemu leczeniu 5-fluorouracylem (5-FU) i radioterapii.<sup>28</sup> Pięcioletnie przeżycie całkowite było w obu ramionach jednakowe. W innych przeprowadzonych niedawno badaniach retrospektywnych również nie stwierdzono znaczących różnic w odsetkach 5-letniego przeżycia całkowitego ani jego medianie między chorymi otrzymującymi lub nie otrzymującymi jednocześnie 5-FU z radioterapią w neoadiuwantowym lub adiuwantowym leczeniu chorych na raka gruczołowego dwunastnicy (tab. 1).

Mimo braku dowodów częstość wykorzystywania chemioterapii adiuwantowej u chorych na SBA znacznie się zwiększyła, z 8,1% w 1985 r. do 23,8% w 2005 r.<sup>3\*</sup> Biorąc pod uwagę aktualne tendencje w praktyce klinicznej,

znajomość przyczyny powstawania nawrotów nowotworu oraz niekorzystny wpływ zajęcia węzłów chłonnych na rokowanie, niewykluczone, że stosowanie chemioterapii adiuwantowej stanie się coraz częstsze, nawet mimo braku dowodów potwierdzających słuszność takiego postępowania pochodzących z randomizowanych badań prospektywnych.

### Chemioterapia paliatywna

Rak gruczołowy jelita cienkiego jest wrażliwy na chemioterapię opartą na 5-FU.<sup>29-31</sup> W przeciwieństwie do leczenia adiuwantowego zastosowanie chemioterapii u chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego SBA lub SBA z przerzutami wywiera pewien korzystny wpływ na przeżycie.<sup>14,23,32</sup> Nigdy nie próbowano jednak porównywać chemioterapii z najlepszym postępowaniem wspomagającym i nie przeprowadzono randomizowanych badań z grupą kontrolną w tym zakresie. W epoce nowoczesnej chemioterapii autorzy pochodzący z kilku ośrodków przedstawili własne doświadczenie w stosowaniu nowych schematów chemioterapii na podstawie oceny badań retrospektywnych, przy czym nie ustalono optymalnego schematu leczenia.

Największe doświadczenie dotyczy chemioterapii opartej na 5-FU stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Obserwowane odsetki odpowiedzi terapeutycznych wahały się od 6 do 41% (tab. 2).<sup>30-37</sup> Wśród ocenianych nowych leków przeciwnowotworowych są irynotekan, pochodne platyny i gemcytabina.

W niewielkiej grupie chorych na SBA odporne na 5-FU irynotekan zastosowany jako leczenie ratujące wykazał niewielką skuteczność.<sup>38</sup> Chemioterapia drugiej linii złożona z 5-FU i irynotekanu również przyniosła jedynie stabilizację nowotworu u czterech spośród ośmiu chorych leczonych wcześniej 5-FU i pochodną platyny, a mediana czasu ich przeżycia bez progresji nowotworu wyniosła 5 miesięcy.<sup>34</sup> Niedawno opublikowano opis przypadku chorego na raka gruczołowego dwunastnicy z przerzutami opornego na działanie schematu FOLFOX, u którego udokumentowano utrzymywanie się przez 8 miesięcy całkowitej odpowiedzi po zastosowaniu schematu FOLFIRI.<sup>39</sup> Fishmen i wsp.<sup>23</sup> opisali wyniki uzyskane w Princess Margaret Hospital w grupie 44 chorych na zaawansowanego SBA leczonych różnymi schematami chemioterapii zawierającymi 5-FU, kapecytabinę, gemcytabinę, oksaliplatinę i irynotekan w różnych skojarzeniach. Odsetki odpowiedzi wydawały się nieco większe wśród chorych otrzymujących gemcytabinę, irynotekan lub pochodną platyny (42-50%) w porównaniu do obserwowanych u chorych leczonych starszymi schematami zawierającymi fluorouracyl (0-13%). W analizie retrospektywnej<sup>35</sup> dodanie pochodnej platyny do 5-FU zwiększało odsetek uzyskanych odpowiedzi (41 vs 16%), wydłużało medianę czasu PFS (8,7 vs 3,9 miesiąca) i wykazywało tendencję do wydłużania mediany czasu przeżycia całkowitego.



Przeprowadzono zaledwie dwa prospektywne badania II fazy z udziałem chorych na SBA. W ramach wieloośrodkowego badania przeprowadzonego przez Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w latach 80. ubiegłego stulecia 39 chorych na raka gruczołowego jelita cienkiego lub brodawki Vatera leczono schematem złożonym z 5-FU, dokсорubicyny i mitomycyny C (FAM).<sup>40</sup> Odsetek odpowiedzi terapeutycznych wyniósł 18%, a mediana czasu przeżycia całkowitego 8 miesięcy. Nieco później w MD Anderson Cancer Center oceniano działanie schematu kojarzącego kapecytabinę z oksaliplatiną (CAPOX) u 30 chorych na raka gruczołowego jelita cienkiego lub brodawki Vatera zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami.<sup>41</sup> Odsetek odpowiedzi terapeutycznych wyniósł 50%, a u trzech chorych z przerzutami odległymi uzyskano całkowitą regresję zmian. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 20,4 miesiąca. W grupie 25 chorych z przerzutami mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 15,5 miesiąca. Nie obserwowano wprawdzie różnic znamienych statystycznie, ale odsetek odpowiedzi u chorych na raka gruczołowego brodawki Vatera wydawał się mniejszy niż wśród chorych na SBA (odpowiednio 33 i 61%). Zdaniem autorów różnica ta może odzwierciedlać heterogenność nabłonka, z którego wywodzą się nowotwory brodawki Vatera.

Nie oceniano dotąd roli leczenia ukierunkowanego przeciw receptorowi czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) ani receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR). Overman i wsp.<sup>42</sup> usiłowali scharakteryzować immunofenotyp i ekspresję molekularną białek onkogenów u 54 chorych na SBA w różnych stopniach zaawansowania. Ekspresję EGFR i VEGF-A stwierdzono odpowiednio aż u 71 i 96% chorych, co potwierdza słuszność założenia, że zastosowanie leczenia ukierunkowanego na EGFR i VEGFR u chorych na SBA może być korzystne. Autorzy niniejszego artykułu odnaleźli jedno doniesienie opisujące ukierunkowane paliatywne leczenie bewacyzumabem skojarzonym z gemcytabiną i oksaliplatiną zastosowane u chorej na zaawansowanego SBA.<sup>43</sup> Otrzymała ona osiem kursów tego leczenia, po czym w PET-TK stwierdzono znaczące zmniejszenie aktywności metabolicznej nowotworu. W trakcie przygotowywania tego artykułu po roku od rozpoznania zaawansowanego nowotworu u chorej nie występowały objawy kliniczne i otrzymywała ona leczenie podtrzymujące złożone z bewacyzumabu i kapecytabiny. Ostatnio zaprojektowano dwa badania oceniające nowoczesne schematy skojarzo-

nej chemioterapii, przeznaczone zwłaszcza dla chorych na SBA, zamieszczone na stronie internetowej clinicaltrials.gov. Pierwszym z nich jest badanie I fazy z użyciem gemcytabiny w połączeniu z erlotynibem, dla którego punktem uchwytu jest EGFR, drugim zaś badanie II fazy z użyciem irynotekanu, oksaliplatyny i gemcytabiny w leczeniu pierwszej linii chorych na raka jelita cienkiego miejscowo zaawansowanego i nieresekcyjnego lub z przerzutami.

#### PODSUMOWANIE

Rak gruczołowy jelita cienkiego jest nowotworem występującym rzadko, rozpoznawanym na ogół w wysokim stopniu zaawansowania i źle rokującym. Zgromadzone doniesienia sugerują, że nowe leki przeciwnowotworowe mogą się okazać przydatne w leczeniu chorych na SBA zaawansowane miejscowo lub z przerzutami. Rola chemioterapii adiuwantowej u chorych po przebytej resekcji radykalnej jest niejednoznaczna. W badaniu II fazy z użyciem schematu CAPOX wykazano możliwość przeprowadzenia prospektywnych badań z udziałem chorych na ten nowotwór. Ułatwi to współpraca między ośrodkami. Z uwagi na złe rokowanie niezmiernie ważne wydaje się lepsze poznanie mechanizmów molekularnych uczestniczących w patogenezie i progresji SBA.

#### OŚWIADCZENIE

Niniejsze doniesienie powstało dzięki wsparciu Division of Cancer Treatment and Diagnosis i Center for Cancer Research National Cancer Institute. Zawarte w nim treści niekoniecznie odzwierciedlają poglądy oraz stanowisko Department of Health and Human Services, nie podają też nazw handlowych, towarów rynkowych ani organizacji, co mogłoby sugerować wspieranie ich przez rząd Stanów Zjednoczonych. Praca uzyskała także wsparcie ze strony Intramural Research Program prowadzonego przez NIH, National Cancer Institute i Center for Cancer Research.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, July 2010; 22 (4): 387-393, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

## PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–249.
- Oceniono częstość występowania różnych nowotworów, umieralność oraz przeżycie chorych, a także proporcjonalny udział wybranych nowotworów w ogólnych trendach.
- 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* 2005;6:781–787.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States: Changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009;249:63–71.
- Badano zachodzące w czasie zmiany w częstości występowania nowotworów o swoistych cechach histopatologicznych, leczenie oraz przeżycie chorych, w celu lepszego poznania przyczyny zwiększającej się częstości występowania nowotworów jelita cienkiego.
- Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneaun FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol* 2009;19:58–69.
- Sellner F. Investigations on the significance of the adenoma-carcinoma sequence in the small bowel. *Cancer* 1990;66:702–715.
- Ari 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* 1997;70:512–517.
- Wheeler JMD, Warren BF, Mortensen NJ, et al. An insight into the genetic pathway of adenocarcinoma of the small intestine. *Gut* 2002;50:218–223.
- Planck M, Ericson K, Piotrowska Z, et al. Microsatellite instability and expression of MLH1 and MSH2 in carcinomas of the small intestine. *Cancer* 2003;97:1551–1557.
- Kim NG, Rhee H, Li LS, et al. Identification of MARCKS, FIJ11383 and TAF1B as putative novel target genes in colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Oncogene* 2002;21:5081–5087.
- Michel S, Kloor M, Singh S, et al. Coding microsatellite instability analysis in microsatellite unstable small intestinal adenocarcinomas identifies MARCKS as a common target of inactivation. *Molecular Carcinogenesis* 2010;49:175–182.
- Próba scharakteryzowania i poznania patofizjologii SBA. Utrata ekspresji białka MARCKS w tkance nowotworu wskazuje na ważną rolę inaktywacji genu *MARCKS* w jego patogenezie.
- Gao C, Wang AY. Significance of increased apoptosis and Bax expression in human small intestinal adenocarcinoma. *J Histochem Cytochem* 2009;57:1139–1148.
- Wykazano, że nasilenie apoptozy w prawidłowej tkance jelita cienkiego w porównaniu z jelitem grubym może uzasadniać rzadsze występowanie nowotworów jelita cienkiego.
- Talamonti MS, Goetz LH, Rao S, et al. Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Arch Surg* 2002;137:564–571.
- Maglante DD, O'Conner K, Besstte J, et al. The role of the physician in the late diagnosis of primary malignant tumors of the small intestine. *Am J Gastroenterol* 1991;86:304–308.
- Dabaja BS, Suki D, Pro B, et al. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004;101:518–526.
- Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405:417.
- Yamamoto H, Yano T, Kita H, et al. New system of double-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of small intestinal disorders. *Gastroenterology* 2003;125:1556–1557.
- McGowan CE, Lagares-Garcia JA, Bhattacharya B. Retained capsule endoscope leading to identification of small bowel adenocarcinoma in a patient with undiagnosed Crohn disease. *Ann Diagn Pathol* 2009;13:390–393.
- Bailey AA, Debinski HS, Appleyard MN, et al. Diagnosis and outcome of small bowel tumors found by capsule endoscopy: a three-center Australian experience. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2237–2243.
- Ross A, Mehdizadeh S, Tokar J, et al. Double balloon enteroscopy detects small bowel mass lesions missed by capsule endoscopy. *Dig Dis Sci* 2008;53:2140–2143.
- Pilleul F, Penigaud M, Milot L, et al. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology* 2006;241:796–801.
- Wu TJ, Yeh CN, Chao TC, et al. Prognostic factors of primary small bowel adenocarcinoma: univariate and multivariate analysis. *World J Surg* 2006;30:391–398.
- Overman MJ, Hu C, Wolff RA, et al. Impact of lymph node evaluation on survival for small bowel adenocarcinoma: Analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. *J Clin Oncol* 2009;27:15s. (suppl; abstr 4596).
- Pierwsze badanie oceniające wpływ zajęcia węzłów chłonnych na czas przeżycia po radykalnej resekcji SBA. Łączna liczba ocenianych węzłów chłonnych znacząco wpływała na przeżycie chorych na raka gruczołowego jelita cienkiego w I, II i III stopniu zaawansowania.
- Fishman PN, Pond GR, Moore MJ, et al. Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: a retrospective review of 113 cases. *Am J Clin Oncol* 2006;29:225–231.
- Agrawal S, McCarron EC, Gibbs JF, et al. Surgical management and outcome in primary adenocarcinoma of the small bowel. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2263–2269.
- Sohn TA, Lillemoie KD, Cameron JL, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long term survival. *J Gastrointest Surg* 1998;2:79–87.
- Swartz MJ, Hughes MA, Frassica DA, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for node-positive adenocarcinoma of the duodenum. *Arch Surg* 2007;142:285–288.
- Kelsey CR, Nelson J, Willett CG, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: the role of radiation therapy. Presented at the 2007 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 19–21, 2007(abstr 185).
- Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776–784.
- Rochlin D, Smart CR, Silva A. Chemotherapy of malignancies of the gastrointestinal tract. *Am J Surg* 1965;109:43–46.
- Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer* 1984;53:23–25.
- Crawley C, Ross P, Norman A, et al. The Royal Marsden experience of small bowel adenocarcinoma treated with protracted venous infusion 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 1998;78:508–510.
- Ouriel K, Adams JT. Adenocarcinoma of the small intestine. *Am J Surg* 1984;147:66–71.
- Czaykowski P, Hui D. Chemotherapy in small bowel adenocarcinoma: 10-year experience of the British Columbia Cancer Agency. *Clin Oncol* 2007;19:143–149.
- Locher C, Malka D, Boige V, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology* 2005;69:290–294.
- Overman MJ, Kopetz S, Wen S, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2008;113:2038–2045.
- Ono M, Shirao K, Takashima A, et al. Combination chemotherapy with cisplatin and irinotecan in patients with adenocarcinoma of the small intestine. *Gastric Cancer* 2008;11:201–205.
- Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, et al. Chemotherapy for small bowel adenocarcinoma at a single institution. *Surg Today* 2009;39:27–31.
- Polyzos A, Kouraklis G, Giannopoulos A, et al. Irinotecan as salvage chemotherapy for advanced small bowel adenocarcinoma: a series of three patients. *J Chemother* 2003;15:503–506.
- Catania C, Pelosi G, Fazio N, et al. A FOLFIRI-induced complete tumor response in a patient with FOLFOX-refractory metastatic duodenal adenocarcinoma. *Acta Oncologica* 2010;49:123–124.
- Opis przypadku chorego na SBA, u którego uzyskano utrzymującą się odpowiedź na leczenie schematem zawierającym irynotekan po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej pochodną platyny.
- Gibson K, Holcroft CA, Kvols LK, Haller D. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *The Oncologist* 2005;10:132–137.
- Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009;27:2598–2603.
- Jedno z zaledwie dwóch prospektywnych badań II fazy oceniających zastosowanie chemioterapii u chorych na zaawansowane SBA. Wyniki wykazały, że kapecytabina i oksaliplatin były dobrze tolerowane oraz pozwalały uzyskać lepszy odsetek odpowiedzi i dłuższe przeżycie całkowite niż inne schematy przytaczane w piśmiennictwie.
- Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S, et al. Immunophenotype and molecular characterization of adenocarcinoma of the small intestine. *Br J Cancer* 2010;102:144–150.
- Opis molekularnych cech SBA. Najważniejszą z nich wydaje się ekspresja zarówno EGFR, jak i VEGF w większości z tych nowotworów, co sugeruje, że chorzy mogliby odnieść korzyść dzięki leczeniu ukierunkowanemu przeciw receptorom EGF i VEGF.
- Tsang H, Yau T, Khong PL, Epstein RJ. Bevacizumab-based therapy for advanced small bowel adenocarcinoma. *Gut* 2008;57:1631–1632.