

Piotr RICHTER
Wojciech MILANOWSKI
Krzysztof BUCKI
Aldona KUBISZ
Wojciech NOWAK

Wiek jako czynnik rokowniczy u chorych z rakiem jelita grubego

Age as a prognostic factor in colorectal cancer treatment

I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej
i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Tadeusz Popiela

Dodatkowe słowa kluczowe:

rak jelita grubego
rak odbytnicy
rak okrężnicy
wiek

Additional key words:

colorectal cancer
colom cancer
rectum cancer
age

Wzrost w populacji ilości ludzi starych prowadzi do zwiększania się odsetka osób w podeszłym wieku wymagających leczenia chirurgicznego. Szczyt zachorowalności na raka jelita grubego przypada między 60 a 70 rokiem życia. Wzrasta też grupa chorych z rakiem jelita grubego zdiagnozowanym przed 40 rokiem życia, w której przebieg choroby i rokowanie jest odmienne niż po 60 r.ż. W pracy analizie poddano dane zgromadzone w oparciu o protokoły badawcze 1332 chorych operowanych z powodu raka jelita grubego w I Katedrze Chirurgii CM UJ w latach 1984-2000. Porównano wyniki leczenia trzech grup wiekowych: I grupa – <40.r.ż (n=56), II grupa 41-70 rokiem życia (n=944), III grupa >70 lat (n=332). W badanych grupach nie istniały istotne statystycznie różnice pod względem zaawansowania zmian nowotworowych i odsetka chorych bezobjawowych. Grupę wiekową poniżej 40 lat charakteryzowała największa ilość zmian o mnogiej lokalizacji, a także niski odsetek zabiegów ze wskazań doraźnych. W tej grupie wykonano najwięcej zabiegów resekcyjnych, obserwując największy procent wznów procesu nowotworowego zarówno miejscowych, jak i systemowych. Pięcioletnie przeżycia w grupach poniżej 40 r.ż. i powyżej 70 r.ż. były podobne. Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto wnioski, że: rak jelita grubego u chorych przed 40. rokiem życia rokuje źle, a przeżycia odległe nie odbiegają od poziomu w grupie chorych powyżej 70. roku życia. Brak współistnienia innych chorób wśród najmłodszych chorych powoduje, że można mówić o tej grupie jako o grupie najgorzej rokującej.

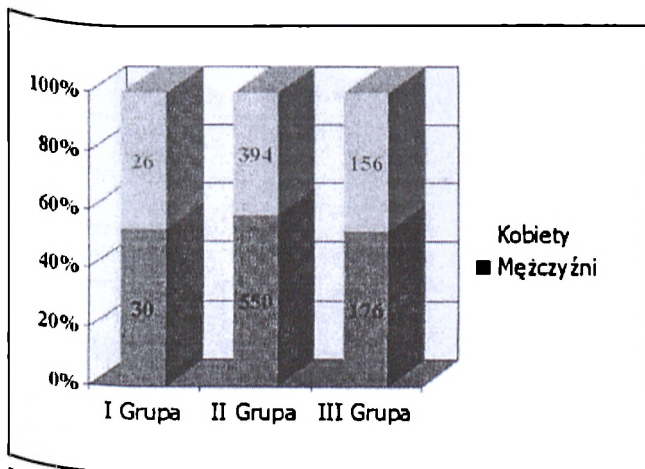
Wstęp

Postępujące zmiany demograficzne w krajach rozwiniętych prowadzą do wzrostu w populacji ilości ludzi starych. Rozwój metod leczenia chirurgicznego monitorowania okołoperacyjnego, techniki, farmakologii w znieczuleniu ogólnym, a także możliwości leczenia zachowawczego schorzeń towarzyszących czy zmian wywołanych starzeniem biologicznym organizmu sprawiają, że wiek nie jest obecnie wskaźnikiem ograniczającym leczenie radykalne, także w chorobach

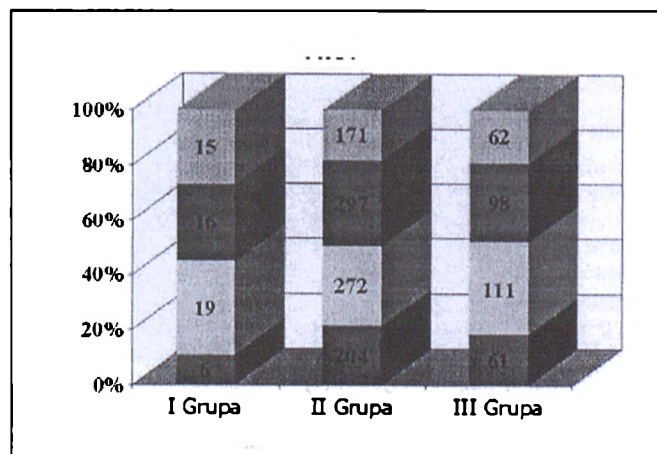
Aging of the population leads to increasing the numbers of patients requiring surgical interventions. Though highest incidence of colorectal cancer occurs in the age range between 60-70 years, the incidence of colorectal cancer in the age group below 40 years has been also increasing. In this age group the course of the disease and prognosis are different than in the patients over 60 years of age. The authors are analysing data from the study protocols of 1332 patients operated for colorectal cancer at our Department of Surgery between 1984-2000. The results obtained in 3 age groups were compared: group I – patients ≤ 40 years (n=56), group II patients between 41-70 years (n=944), group III >70 years (n=332). No significant differences related to the stage of the disease and the number of asymptomatic patients were observed between groups. The patients below 40 years had more lesions of multiple type, and the number of emergency procedures was lower. The number of resective procedures was the highest in this group similarly as the rates of recurrent disease, either local or systemic. The patterns of five-year survival in the age group below 40 years and over 70 were similar. Colorectal cancer in the patients below 40 years of age has poor prognosis, however long-term survivals are similar as in the patients over 70 years. Due to the lack of concomitant diseases in the patients with colorectal cancer below 40 years, prognosis in this group is the worst.

nowotworowych. Głównym celem operacji onkologicznych jest radykalne usunięcie nowotworu, zarówno w operacjach doraźnych jak i planowych. Zasada ta jest przestrzegana niezależnie od wieku chorego. Największy szczyt zachorowalności w raku okrężnicy i odbytnicy przypada pomiędzy 60 a 70. rokiem życia. Odsetek chorych w wieku starszym jest obecnie znacznie wyższy niż w latach 80. Obecnie obserwuje się również wzrost liczby nowotworów złośliwych u chorych poniżej 40. roku życia. Dodatkowym

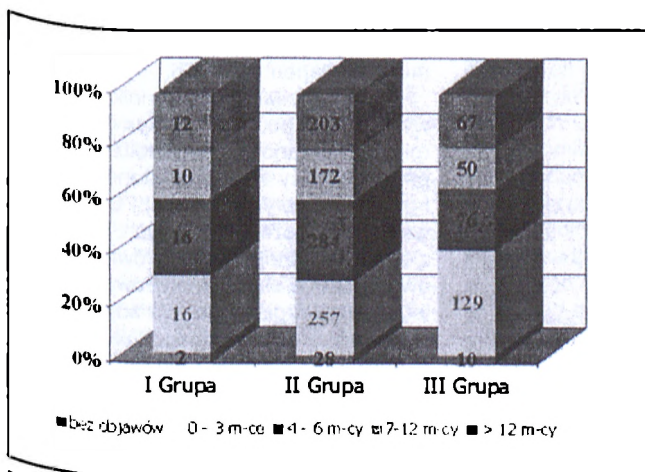
Adres do korespondencji:
Dr hab. med. Piotr Richter
31-501 Kraków, ul. Kopernika 40
Tel.: 012 424 80 01



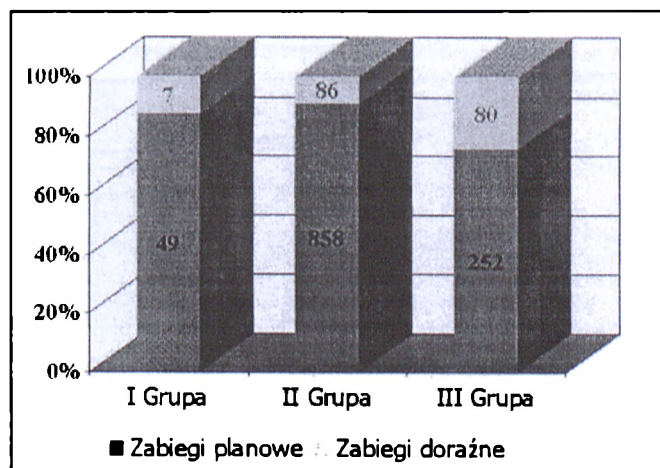
Rycina 1
Udział płci w badanych grupach.
Influence of sex in the study group.



Rycina 2
Stopień zaawansowania raka w badanych grupach wg UICC.
Stage of cancer advancement in the studied group according to UICC.



Rycina 3
Czas trwania objawów klinicznych do leczenia operacyjnego.
Duration of clinical symptoms until surgical treatment.



Rycina 4
Odsetek chorych operowanych doraźnie.
Percentage of patients treated by emergency surgical procedure.

problemem jest wpływ stanu ogólnego na przebieg choroby nowotworowej. Wiek biologiczny po wyeliminowaniu obecności schorzeń dodatkowych może stanowić dodatkowy element prognostyczny. Wiek chorego może być podstawą do ewentualnego prowadzenia modyfikowanej formy terapii tj. radykalnej albo paliatywnej. Wyniki mogą być zależne od doboru strategii leczenia i dostosowania jej do wieku chorego.

Material i metoda

W latach 1984-2000 w I Katedrze Chirurgii CM UJ operowano łącznie 1332 chorych z powodu raka jelita grubego. Dane o chorych zbierano w oparciu o jednolity protokół badawczy i gromadzone oraz opracowywano w bazie danych dBase IV. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programów Kwikstat 3.1 i Statistica 5.0.

Dla potrzeb analizy zależności wyników leczenia od wieku chorego wydzielono 3 grupy:

1. Pierwszą grupę stanowili chorzy, którzy nie przekroczyli 40 roku życia – łącznie 56 chorych (26 kobiet i 30 mężczyzn).

2. Do drugiej grupy zaliczono chorych w wieku 41-70 lat. łącznie 944 chorych (394 kobiety i 550 mężczyzn).

3. Do trzeciej grupy zaliczono chorych w wieku 71 i więcej lat – 332 osoby (156 kobiet i 176 mężczyzn).

Porównywane grupy nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pod względem procentowego udziału płci (rycina 1).

Wyniki

W porównywanych grupach nie stwierdzono różnic pod względem stopnia zaawansowania raka. Odsetek chorych ze zmianami w poszczególnych stopniach zaawansowania nie różnił się istotnie statystycznie – ok. 50 % stanowili chorzy z procesem o charakterze rozszanym tzn. z zajęciami przerzutowo węzłami chłonnymi i/lub przerzutami odległymi (rycina 2). Czas trwania objawów chorobowych wykazywał istotne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi grupami. Szczególnie w I grupie pacjentów (najmłodszych) obserwowano wyjątkowo długi czas pomiędzy pojawieniem się objawów klinicznych a rozpoznaniem choroby i leczeniem operacyjnym (rycina 3).

Największy odsetek chorych operowanych w trybie doraźnym z powodu objawów niedrożności lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego charakteryzował grupę najstarszą (rycina 4).

Wśród analizowanych pacjentów największą resekcyjność uzyskano w grupie chorych poniżej 40 roku życia. Największy odsetek zabiegów nieresekcyjnych wykonano w grupie III tj. chorych po 70 roku życia (rycina 5).

Pomimo większej liczby powikłań poopercyjnych w grupie chorych po 70 roku życia nie stwierdzono istotnych statystycznie

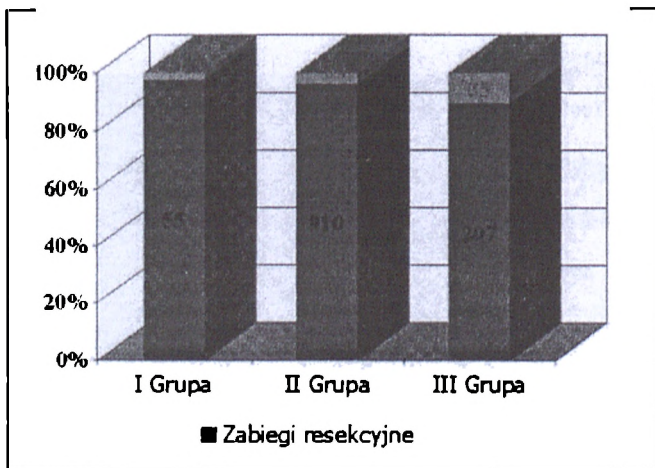
różnic w badanych grupach (rycina 6).

W I grupie chorych stwierdzono największy odsetek nawrotów choroby nowotworowej (miejscowych i systemowych) w ciągu 5 lat obserwacji po zabiegu. Różnice te między grupami były znamienne statystycznie ($p=0,024$) (rycina 7).

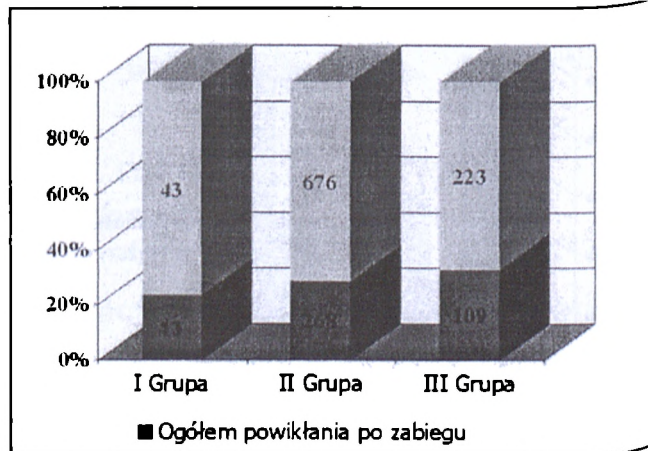
Zaobserwowano również istotne statystycznie różnice w przeżyciach odległych. Pięcioletnie przeżycia w grupach I i III nie różniły się między sobą, natomiast w porównaniu z grupą drugą były jednoznacznie skrócone. Powyższa analiza uwzględniała zgony spowodowane zarówno chorobą nowotworową, jak i innymi przyczynami np.: z powodu przewlekłych schorzeń układu krążenia i układu oddechowego (rycina 8).

Omówienie

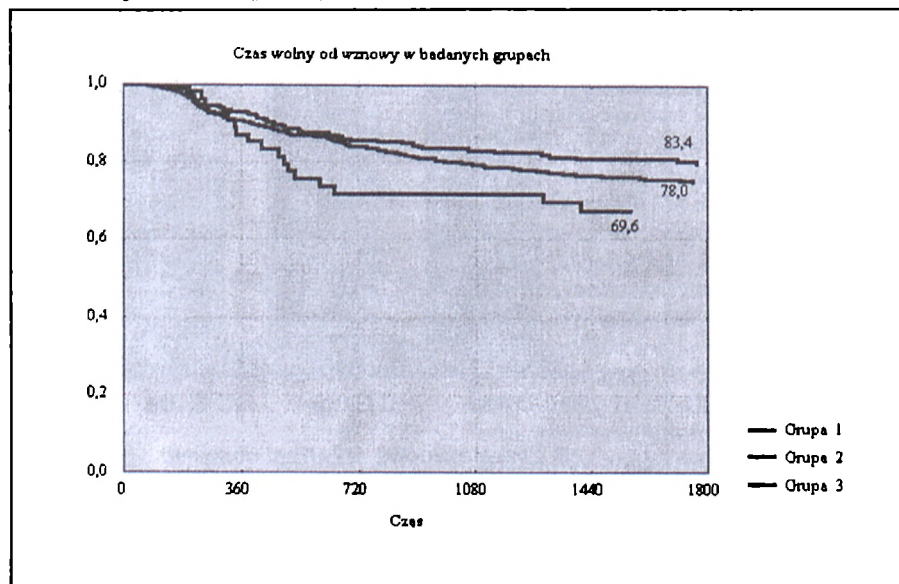
Rak jelita grubego jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego i drugim, co do częstości rakiem zarówno u kobiet jak i u mężczyzn [7]. Spośród wielu czynników prognostycznych (zaawansowanie guza, radykalność resekcji, skojarzone leczenie z chemioterapią systemową) istotnym również wydaje się wpływ wieku chorego na przebieg choroby zasadniczej [2,4]. Interpretacja wpływu tego czynnika zależy od wielkości analizowanych grup chorych i jednorodności materiału badaw-



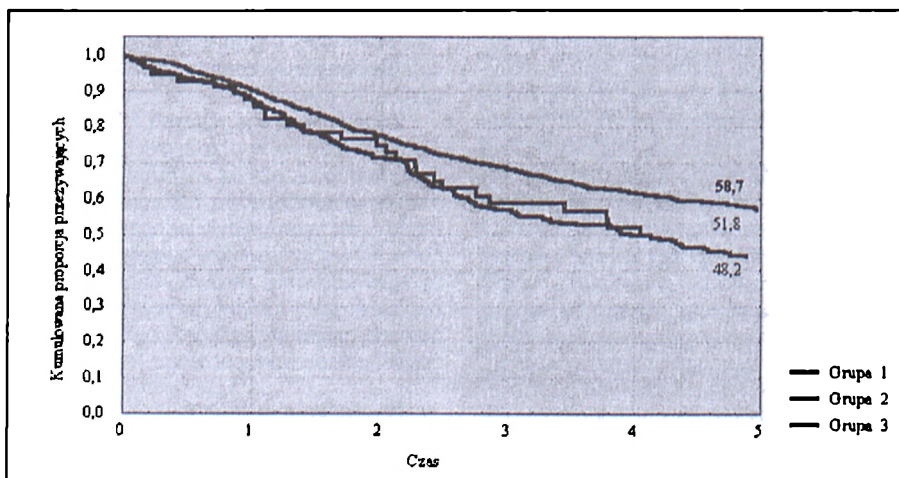
Rycina 5
Liczba zabiegów resekcyjnych ($p < 0,001$).
Number of surgical resections ($p < 0,001$).



Rycina 6
Odsetek powikłań pooperacyjnych.
Percentage of post operative complications.



Rycina 7
Czas wolny od nawrotu choroby (Kaplan-Meier). Skumulowana proporcja przeżyjących Kaplan-Melera
Duration free of disease recurrence (Kaplan-Meier) cumulative proportion living through Kaplan-Meier.



Rycina 8
Pięcioletnie przeżycia w badanych grupach (Kaplan-Meier).
Five-year survival of studied groups (Kaplan-Meier).

czego. Często jest to trudne do przeprowadzenia, ponieważ protokoły badawcze ulegają okresowym modyfikacjom. Możliwość stratyfikacji w oparciu o duże grupy badawcze prowadzone w jednolitym protokole pozwala na wiarygodną ocenę wpływu tego

czynnika.

Istnieją udokumentowane doniesienia o gorszym rokowaniu chorych, u których rak jelita grubego wystąpił w młodym wieku [4,5]. Wiek może stanowić przesłankę nie tylko jako element prognostyczny, ale także może

być podstawą do zmiany charakteru leczenia skojarzonego na bardziej agresywne modele terapeutyczne [2].

Analizując wiek jako czynnik rokowniczy wydzielono 3 podgrupy. Grupa I, poniżej 40 roku życia stanowiła 4,3% leczonych; grupa II, pomiędzy 41 a 70 r.ż. stanowiła 70,8% i grupa III chorych powyżej 70 r.ż. 24,9% wszystkich leczonych chorych. Podział ten z uwagi na jednorodność porównawczą (zaawansowanie choroby, stosowane zasady leczenia chirurgicznego oraz adjuwancyjnego leczenia pooperacyjnego) nie wykazywał różnic poza wiekiem chorego. Wieloletni okres badawczy obejmujący lata 1984-2000 pozwolił na analizę dużych grup badawczych. Stwierdzono istotne statystyczne różnice w ilości operacji resekcyjnych i nieresekcyjnych. Najmniejszy odsetek zabiegów resekcyjnych był przeprowadzony u chorych powyżej 70 r.ż. Tego typu zależności są obserwowane również w innych doniesieniach [1,5]. Śmiertelność okołoperacyjna towarzyszyła również w sposób znamienny statystycznie w większym stopniu grupie III, co odpowiada danym cytowanych powyżej autorów. Nie stwierdzono natomiast różnic w badanych trzech grupach chorych w częstości powikłań okołoperacyjnych jak zakażenie rany, ropień wewnątrzbrzuszny, nieszczelność zespolenia niedrożność pooperacyjna. Różnice występowały natomiast w liczbie powikłań ze strony układu oddechowego i krążenia.

Porównując przeżycia odległe stwierdzono znamienne różnice przeżycia w grupie I i III w porównaniu z grupą II. Obie te grupy tj. chorych poniżej 40 i powyżej 70 roku życia przeżywały krócej (51,8% i 48,2%) aniżeli chorzy z grupy II (58,7%). Wyniki te są zgodne z danymi Parafa [6], ale różne od doniesień Maruscha i wsp. [5] którzy w oparciu o dane 3756 chorych nie wykazali wpływu wieku na przeżycia odległe. Należy jednak podkreślić, że są to doniesienia wielośrodkowe z 75 niemieckich szpitali i w charakterystyce materiału nie zostały sprecyzowane dane dotyczące jednolitego protokołu badawczego, zasad leczenia chirurgicznego oraz pooperacyjnego leczenia skojarzonego. Paraf i Jothy [6] wykazali w porównywanych grupach chorych $n=34 < 40$ r.ż. i $n=34 > 65$ r.ż. brak statystycznych różnic w przeżyciach odległych.

wore kształtowały się na poziomie 57-60%. Wyższy odsetek przeżyć odległych w tych badaniach należy wiązać z selekcją materiału, w którym objęto badaniem jedynie chorych, u których wykonano pierwotną resekcję. Dane te potwierdza również *Simmonds* [7] wykazując jedynie różnice w przebiegu poopercyjnym z większą ilością powikłań sercowo-płucnych u chorych w wieku starszym. W analizowanej grupie 55 chorych leczonych w ośrodkach amerykańskich nie stwierdzono gorszych wyników aniżeli w grupie kontrolnej [2]. Należy jednak podkreślić, że większość chorych z badań amerykańskich, czy niemieckich wykazuje w wieku młodym udowodniony czynnik genetyczny jako wyróżniający młody wiek leczonych, co może mieć wpływ na przeżycia. Różnice w przebiegu choroby nowotworowej jelita grubego w zespołach takich jak HNPCC, FAP czy FM jak dotychczas nie został jednoznacznie udowodniony jako predysponujący do lepszego przeżycia w porównaniu z rakiem występującym sporadycznie, niemniej jest wykazywany w niektórych badaniach jako istotny [7].

Badania *Chunga* i wsp. [1] wykazały brak korelacji pomiędzy wiekiem a przebiegiem choroby nowotworowej, a jedynie wysoki wskaźnik korelacji pomiędzy odsetkiem dodatniego wywiadu rodzinnego oraz pozostałymi czynnikami ryzyka u chorych poniżej 40 roku życia. Spośród 2064 chorych u 5,1% stwierdzono wystąpienie raka w młodym

wiek. Badania te porównywalne pod względem populacji w prezentowanymi przez autorów odbiegają od naszych wyników, w których młody wiek rokuje bardziej niekorzystnie aniżeli w populacji pomiędzy 40 a 70 rokiem życia. Wyniki te są odnotowywane dla różnych populacji tj. europejskiej i azjatyckiej, co może mieć wpływ na ostateczną ocenę. Pozostałe parametry badanych grup tj. brak różnic w charakterystyce histopatologicznej, płci pozostają zgodne z naszym materiałem. Istotnym wydaje się podkreślenie, że badana grupa poniżej 40 roku życia w naszym materiale miała potencjalnie najlepsze szanse przeżycia odległego z uwagi na najwyższy odsetek resekcyjności zmiany (na poziomie $p < 0,001$), a jednak nie tylko rokowanie odległe było mniej korzystne, ale również czas przeżycia wolny od wznowy był najkrótszy ($p < 0,024$), co wykazano w sposób znamieny statystycznie. Wyniki te pokazują również, że ocena klinicznych parametrów choroby w okresie diagnostyki nie wyróżnia żadnej z grup badawczych. Jedynym zasadnym wnioskiem jest natomiast podkreślenie potrzeby pełnych badań skryningowych jelita grubego również w populacji poniżej 40 roku życia, a w szczególności badań okresowych w grupie ryzyka tj. nieswoistych zapalenia jelita grubego (IBD), polipowatości rodzinnej, rodzinach z niepolipowatym rakiem jelita grubego czy rodzinnym występowaniem raka wewnątrzbrzusznego.

Wnioski

1. Młody wiek (poniżej 40 roku życia) jest czynnikiem o niekorzystnym rokowaniu, co do przeżycia odległego jak i czasu wolnego od nawrotu choroby.

2. Wiek powyżej 70 roku życia choć stwarza wyższe ryzyko okołoperacyjne, niemniej nie pogarsza odległych wyników leczenia.

3. Konieczne wydaje się przeprowadzenie badań przesiewowych również w grupie poniżej 40 roku życia, szczególnie u chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym choroby nowotworowej lub niespecyficznego chorób zapalnych jelita grubego.

Piśmiennictwo

1. Chung Y., Machin D., Ho J. et al.: Young age is not poor prognostic marker in colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 1998, 8, 1255.
2. Cozart D., Lang N., Hauer-Jensen M.: Colorectal cancer in patients under 30 years of age. *Am. J. Surg.* 1993, 166, 764.
3. Griffin P.M., Liff J.M., Greeberg R.S. et al.: Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A population-based study. *Gastroenterology* 1991, 100, 1033.
4. Lee P.Y., Fletcher W.S., Sullvan E.S. i et al.: Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Am. Surg.* 1994, 60, 607.
5. Marusch F., Koch A., Schmidt U et al.: Impact of age on the short-term postoperative outcome of patients undergoing surgery for colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum.* 2000, 43, 1222.
6. Paraf F., Jothy S.: Colorectal cancer before the age of 40. *Dis. Colon Rectum.* 2000, 43, 1222.
7. Simmonds: Cancer - specific survival after colorectal cancer surgery does not vary by age. *Lancet* 2000, 356, 968.