

**UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI**

**WYDZIAŁ LEKARSKI**

**lek. Kasper Maryńczak**

**Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej w Łodzi**

**ANALIZA CZYNNIKÓW PROGNOSTYCZNYCH  
ROZWOJU RAKA JELITA GRUBEGO CHORYCH  
Z NIESWOISTYMI CHOROBYMI ZAPALNYMI JELIT**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

**Promotor:**

**dr hab. n. med. Łukasz Dziki**

**Promotor pomocniczy:**

**dr n. med. Marcin Włodarczyk**

**Łódź 2020**

# STRESZCZENIE

Rak jelita grubego jest trzecim najczęściej diagnozowanym rodzajem nowotworu i czwartą pod względem liczby zgonów chorobą na świecie. Spośród wszystkich krajów europejskich największa dynamikę liczby zachorowań na raka jelita grubego charakteryzuje niestety Polska.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NZJ) obejmują grupę chorób o podłożu autoimmunologicznym, które charakteryzują się długim czasem trwania, w tym okresami remisji i nawrotów. Wyróżnia się wśród nich dwie główne jednostki chorobowe: chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Szacuje się, że jedynie od 1 do 2% raków jelita grubego związanych jest z NZJ. Pamiętać należy jednak, że powoduje on zgon u około 15% pacjentów z NZJ, a ryzyko jego wystąpienia jest u nich od 1,5 do 2,4 razy większe niż w ogóle populacji. Dysplazja i rak jelita grubego w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit rozwijają się w inny sposób niż ma to miejsce w przypadku sporadycznego raka jelita grubego. Są najprawdopodobniej wtórnym skutkiem długotrwałego procesu zapalnego, a zmiany nowotworowe są często związane z czasem trwania i stopniem zaawansowania stanu zapalnego.

Szczególnie niepokojąca jest obserwowana w ostatnich czasie tendencja wzrostowa w liczbie nowo rozpoznanych przypadków raka w przebiegu NZJ w krajach rozwijających się. Konieczne jest więc dokładne poznanie czynników ryzyka rozwoju raka jelita grubego w przebiegu chorób zapalnych i wyników podjętego leczenia. Stąd za podstawowe cele niniejszego badania przyjęto analizę czynników socjodemograficznych pacjentów (wiek, płeć, miejsce zamieszkania, wykształcenie, BMI czy palenie papierosów); ocenę poziomu markerów nowotworowych (CEA i Ca19-9); określenie stopnia zaawansowania procesu nowotworowego; analizę leczenia operacyjnego i jego wczesnych wyników oraz ocenę 5-letnich przeżyć w grupie pacjentów z rakiem jelita w przebiegu NZJ oraz pacjentów z sporadycznym rakiem jelita grubego.

Badaniem o charakterze retrospektywnym objęto 2204 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2006 – 2016, u których rozpoznano i leczono operacyjnie raka jelita grubego. Grupę badaną stanowili pacjenci, u których rozwinął się rak jelita grubego w przebiegu NZJ (49 pacjentów). Grupę kontrolną stanowili pacjenci z sporadycznym rakiem jelita grubego, u których nie wykazano klinicznych i histopatologicznych cech NZJ (98 osób).

Dobór pacjentów do grup dokonano z wykorzystaniem techniki Propensity Score Matching. Podstawowymi kryteriami dopasowania były: wiek, płeć, lokalizacja zmiany oraz choroby współistniejące. Analizowane wyniki zostały wyrażone w przypadku zmiennych ciągłych jako średnie  $\pm$  odchylenie standardowe, a w przypadku zmiennych kategorycznych w postaci liczb i procentów. W analizie porównawczej wykorzystano test t-Studenta, test  $\chi^2$ , analizę wariancji ANOVA, test Kruskala-Wallisa oraz test Levena. Korelacje wyznaczono za pomocą testu Pearsona lub korelacji rang Spearmana. W ocenie 5-letnich przeżyć zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Za istotne statystycznie uznano wyniki, dla których p było niższe od 0,05.

W oparciu o uzyskane wyniki i przeprowadzoną dyskusję wyciągnięto następujące wnioski:

1. Szeroko rozumiany postęp cywilizacyjny odgrywa ważną rolę w indukcji NZJ i rozwijającego się na ich podłożu raka jelita grubego. Spośród wszystkich analizowanych danych socjodemograficznych pacjentów jedynie miejsce zamieszkania było cechą różnicującą grupę pacjentów z rakiem jelita w przebiegu NZJ od grupy pacjentów z sporadycznym rakiem jelita grubego. Chorzy z rakiem jelita grubego na podłożu NZJ istotnie statystycznie częściej mieszkali w mieście.
2. Antygen Ca19-9 jest lepszym predyktorem raka jelita grubego rozwijającego się w NZJ. Wykazano istotny statystycznie wyższy poziom markera nowotworowego Ca 19-9 w grupie pacjentów z rakiem jelita grubego w przebiegu NZJ. Nie odnotowano takiej różnicy w przypadku drugiego badanego antygenu CEA.
3. Rak jelita grubego w przebiegu NZJ cechuje bardziej agresywny przebieg kliniczny. Rak jelita grubego u pacjentów z NZJ charakteryzował się większym zaawansowaniem według skali TNM-UICC. Zaobserwowano większą średnicę guza oraz częstsze naciekanie sąsiednich struktur anatomicznych w porównaniu do raka u chorych z sporadycznym rakiem jelita grubego.
4. Rak jelita grubego w przebiegu NZJ charakteryzuje większa nieresekcyjność zamian. Leczenie operacyjne obejmuje większą ilość zabiegów paliatywnych, a jego wczesne wyniki obarczone są większym ryzykiem powikłań. Pacjenci z rakiem jelita grubego na podłożu NZJ istotnie częściej poddawani byli zabiegowi paliatywnemu, a zamiana nowotworowa częściej charakteryzowana była śródoperacyjnie jako nieresekcyjna. Częściej wyłaniana była u nich ileostomia pętlowa. Czas operacji i hospitalizacji był w tej grupie pacjentów dłuższy, a ilość wczesnych powikłań około- i pooperacyjnych była większa.

5. Rokowania w przypadku raka jelita grubego w przebiegu NZJ są gorsze. 5-letnie przeżycia były niższe u pacjentów z rakiem jelita grubego na podłożu NZJ w stosunku do 5-letniego przeżyć pacjentów z sporadycznym rakiem jelita grubego.

# THE SUMMARY

Colorectal cancer is the third most often diagnosed cancer and the fourth most common cause of death. Among all the European countries it is unfortunately Poland which is characterized by the biggest dynamics of the cancer incidence.

Inflammatory bowel disease (IBD) involves a group of autoimmune, long-lasting diseases with remission and recurrence periods. They consist of two major illnesses: Crohn's disease and ulcerative colitis. It is estimated that only 1 to 2% of colorectal cancers are connected with IBD. Nevertheless, it must be remembered that IBD-related cancer causes the death of about 15% of IBD patients and the risk is 1.5-2.4 fold higher among them than in the general population. The dysplasia and the IBD-related colorectal cancer develop in a way different from sporadic colorectal cancer. They probably arise from secondary, long-standing inflammation and the tumor changes depend on the inflammation duration and stage.

The recent rising number of IBD-related cancers in developing countries is particularly worrying. Thus, the knowledge about the risk factors and the treatment outcomes in IBD-related cancers is essential. Hence, the main aims of the following research were to analyze the patients' sociodemographic factors (age, sex, place of living, education level, BMI, smoking); to check the tumor marker levels (CEA and Ca 19-9); to assess the tumor progression; to analyze the surgical treatment and its outcomes as well as 5-year survival rates in the group of patients with IBD-related colorectal cancer and in the group of patients with sporadic colorectal cancer.

The retrospective study involved 2204 patients hospitalized in The Clinic of General and Colorectal Surgery at Medical University of Lodz in the years 2006-2016 who were diagnosed and surgically treated due to colorectal cancer. The treatment group consisted of the patients with colorectal cancer related to IBD (49 patients). The control group comprised patients with sporadic colorectal cancer who did not have clinical or histopathological features characteristic for IBD (98 patients).

The selection of patients was based on Propensity Score Matching technique. The main matching criteria were: age, sex, location of neoplasms and comorbidities. The analyzed results were presented as the mean  $\pm$  standard deviation in case of the continuous variables and as numbers and percentages in case of the categorical variables. The comparative analysis was conducted with the use of the t-Student test, the  $\chi^2$  test, analysis of variance ANOVA, the

Kruskal-Wallis test and the Levene's test. Correlations were calculated with the Pearson test or the Spearman's rank correlation test. The 5-year survival rates analysis was performed using the Kaplan-Meier method. The results with the p-value less than 0.05 were classified as statistically significant differences.

Based on the research findings and their discussion, the following conclusions were reached:

1. Civilization progress understood in a broad sense plays an important role in IBD induction and the colorectal cancer developed in their course. Among all analyzed patients' sociodemographic characteristics it was the place of living that was the only variable statistically different in the group of patients with IBD-related colorectal cancer and the group with sporadic colorectal cancer. The patients with IBD-related colorectal cancer significantly more often lived in cities.
2. CA 19-9 antigen is a better predictor of IBD-related colorectal cancer. The level of CA 19-9 was significantly higher in the group of patients with IBD-related colorectal cancer. There was no statistically significant difference between the groups in case of CEA antigen.
3. IBD-related colorectal cancer is characterized by more aggressive clinical course. IBD-cancers had higher staging according to TNM-UICC classification. The tumor diameter was bigger and lesions more often extended into surrounding structures in the patients with IBD-related colorectal cancer when compared to sporadic colorectal cancers.
4. IBD-related colorectal cancer is more often unresectable. Surgical treatment involves more palliative operations and its early outcomes are at a higher risk of complications. The patients with IBD-related colorectal cancer significantly more often underwent surgical palliation than the patients with sporadic colorectal cancer. In their case, the neoplasm was more frequently intraoperatively described as unresectable. They also underwent loop ileostomy more often. The operation and hospitalization time was longer in the group of the patients with IBD-related colorectal cancer and the number of perioperative and postoperative complications was greater.
5. The patient prognosis is worse in patients with IBD-related colorectal cancer. The 5-year survival rates were lower for the patients with IBD-related colorectal cancer in comparison to the 5-year survival rates of the patients with sporadic colorectal cancer.