

Rak jelita grubego to najpowszechniejszy obecnie nowotwór w krajach wysoko rozwiniętych. Jego występowanie związane jest w ok. 25 proc. z obciążeniem dziedzicznym. Prowadzenie badań przesiewowych w grupie osób z dziedzicznym obciążeniem rakiem jelita grubego stanowi bardzo istotny element profilaktyki wtórnej tego schorzenia. Problemem pozostaje wyselekcjonowanie grup wysokiego ryzyka i nakłonienie pacjentów do poddania się badaniom kontrolnym. Jedną z możliwych metod jest prowadzenie badań ankietowych. Przeanalizowano 9 500 historii chorób pacjentów przebywających w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Poznaniu w latach 1996–2001. Wyodrębniono grupę 1 805 osób z chorobą nowotworową złośliwą i/lub niezłośliwą, z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym w obrębie jamy brzusznej, wśród nich 250 pacjentów poniżej 50. roku życia. Ankietę rozesłano do 94 pacjentów, u których dodatkowo stwierdzono występowanie nowotworu złośliwego dowolnego narządu u co najmniej jeszcze jednej osoby w rodzinie). Otrzymano 35 wypełnionych ankiet (37 proc. wysłanych ankiet), na podstawie wstępnej analizy podanych cech rodowodowych stwierdzono 8 przypadków HNPCC (8,5 proc. wysłanych ankiet) oraz 17 przypadków „podejrzanych” o HNPCC (18 proc. wysłanych ankiet). Chorzy z dziedzicznym obciążeniem rakiem jelita grubego zostali zakwalifikowani do badań kontrolnych. Badania ankietowe, zwłaszcza we wstępnie wyselekcjonowanych grupach pacjentów, mogą stanowić skuteczne uzupełnienie programów wczesnego wykrywania raka jelita grubego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, HNPCC, badania ankietowe.

Ocena skuteczności badań ankietowych w grupie osób obciążonych ryzykiem wystąpienia genetycznie uwarunkowanych nowotworów jelita grubego

Effectiveness of the questionnaire investigations in the group of patients with high risk of the hereditary colorectal cancers

Piotr Golusiński¹, Marcin Grochowalski²,
Agata Markiewicz-Grochowalska¹,
Agnieszka Kaluba-Skotarczak¹, Aleksander Niziołek¹,
Tomasz Banasiewicz²

¹Wojewódzki Szpital Zespolony w Poznaniu, Oddział Chirurgii Ogólnej z Zespołem ds. Urologii, Chirurgii Naczyniowej i Koloproktologii; ²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM w Poznaniu

WSTĘP

Rak jelita grubego to obecnie drugi co do częstości występowania u obu płci nowotwór złośliwy [1]. Liczba chorych z tym schorzeniem systematycznie wzrasta. Uwagę zwraca coraz częstsze pojawianie się tego nowotworu u kobiet i obniżanie się wieku zachorowania. Wczesne wykrycie r.j.g. pozwala, w większości przypadków, na wykonanie zabiegu radykalnego i całkowite wyleczenie chorego, dlatego też bardzo dużą rolę w poprawie wyników odległych leczenia r.j.g. odgrywa odpowiednia profilaktyka, zwłaszcza wtórna, oraz badania przesiewowe. Grupą, w której profilaktyka i regularnie przeprowadzane badania okresowe mają szczególne znaczenie, są członkowie rodzin, w których stwierdzono nowotwory jelita grubego uwarunkowane genetycznie. Wśród nich na pierwszym miejscu plasuje się

dziedziczny niepolipowaty r.j.g. (HNPCC – ang. *hereditary non-polyposis colon cancer*) stanowiący 5–10 proc. nowotworów tego narządu [2]. Kilkakrotnie rzadsza jest przemiana rakowa na podłożu polipowatości rodzinnych, głównie polipowatości rodzinnej gruczolakowatej (FAP – ang. *familial adenomatous polyposis*) [3]. Wiedza na temat rozpoznania HNPCC i zasad postępowania z pacjentami z rodzin obciążonych ryzykiem wystąpienia tego schorzenia ulega stałym modyfikacjom. Analiza rodowodowa chorych na r.j.g. i określenie ryzyka wystąpienia uwarunkowań genetycznych jest zagadnieniem stosunkowo nowym, stosowanym w rutynowej praktyce chirurgicznej od kilku lat.

W badaniach przesiewowych, mających na celu wyselekcjonowanie grupy pacjentów o wysokim ryzyku wystąpienia r.j.g. zwraca się uwagę

Colon cancer is one of the most common cancers, in 25% of cases the positive familial history is recognized. In the group of patients with hereditary colon cancers screening and presymptomatic clinical examination is very effective method in the prevention of the malignant transformation. Early detection of the high-risk patient is still not sufficient, one of the useful method may be questionnaire investigation. We analyzed 9000 patients hospitalized in the Central Regional Hospital in Poznań in 1996-2001. The malignant disease was recognized in 1805 patients, in 250 cases the age of diagnosis was below 50 years. In 94 cases at least one of the family members was treated due to malignant process. The questionnaire was sent to all these 94 patients.

We received 35 completed questionnaires (37% of all questionnaires), after analysis of pedigree HNPCC was recognized in 8 cases (8.5% of the questionnaires), HNPCC-suspected in 17 cases (18% of the questionnaires). The patients with familial risk of the colorectal cancer were qualified to clinical control examinations.

Questionnaire investigation of the patients may be a very useful method of the recognition of patients with familial risk of the colorectal cancer.

Key words: colon cancer, HNPCC, questionnaire investigation.

przede wszystkim na wywiad rodzinny. Celem zebrania jak największej grupy pacjentów potencjalnie narażonych na powstanie r.j.g. analizowane są istniejące rejestry onkologiczne, szpitalna dokumentacja medyczna, czy bazy wyników patomorfologicznych. Działania te mają na celu ustalenie wskazań do badań profilaktycznych i terapeutycznych (zabiegi endoskopowe), a w konsekwencji do zmniejszenia częstości występowania nowotworów złośliwych jelita grubego. Problemem pozostaje właściwa edukacja osób o podwyższonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych. Odsetek osób zgłaszających się do badań kontrolnych mimo różnego rodzaju programów informacyjnych, jest wciąż zbyt niski. Jedną z metod pozwalających na dotarcie do osób z rodzinnym obciążeniem rakiem przewodu pokarmowego jest ankieta listowna, rozsyłana do pacjentów ze zweryfikowanym w badaniu histopatologicznym nowotworem złośliwym. Ankieta ta ma na celu uzupełnienie danych rodowodowych (inne osoby z nowotworem w rodzinie, stopień pokrewieństwa, wiek wystąpienia), celem precyzyjniejszego rozpoznania dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów jelita grubego, jej głównym jednak celem jest informacja dla członków rodziny osoby z rozpoznaniem nowotworem złośliwym o możliwości prowadzenia profilaktyki. Ankiety listowne stanowią metodę o dyskutowanej w literaturze użyteczności, największym ich mankamentem jest niski odsetek odpowiedzi [4]. Podkreśla się jednak, iż odpowiedni dobór pytań (niewielka ich liczba, jasność sformułowań, jednoznaczność odpowiedzi) oraz właściwy dobór grupy docelowej pozwalają na uzyskanie wartościowych wyników.

MATERIAŁ I METODA

Analizie poddano dokumentację medyczną Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Poznaniu z lat 1996-2001. Weryfikowano historie choroby pacjentów hospitalizowanych

na Oddziałach Chirurgii (A i B), Chorób Wewnętrznych (A i B), Ginekologii i Położnictwa. Wyodrębnienie grupy pacjentów, do których rozsyłano ankiety przeprowadzono wg schematu przedstawionego na ryc.

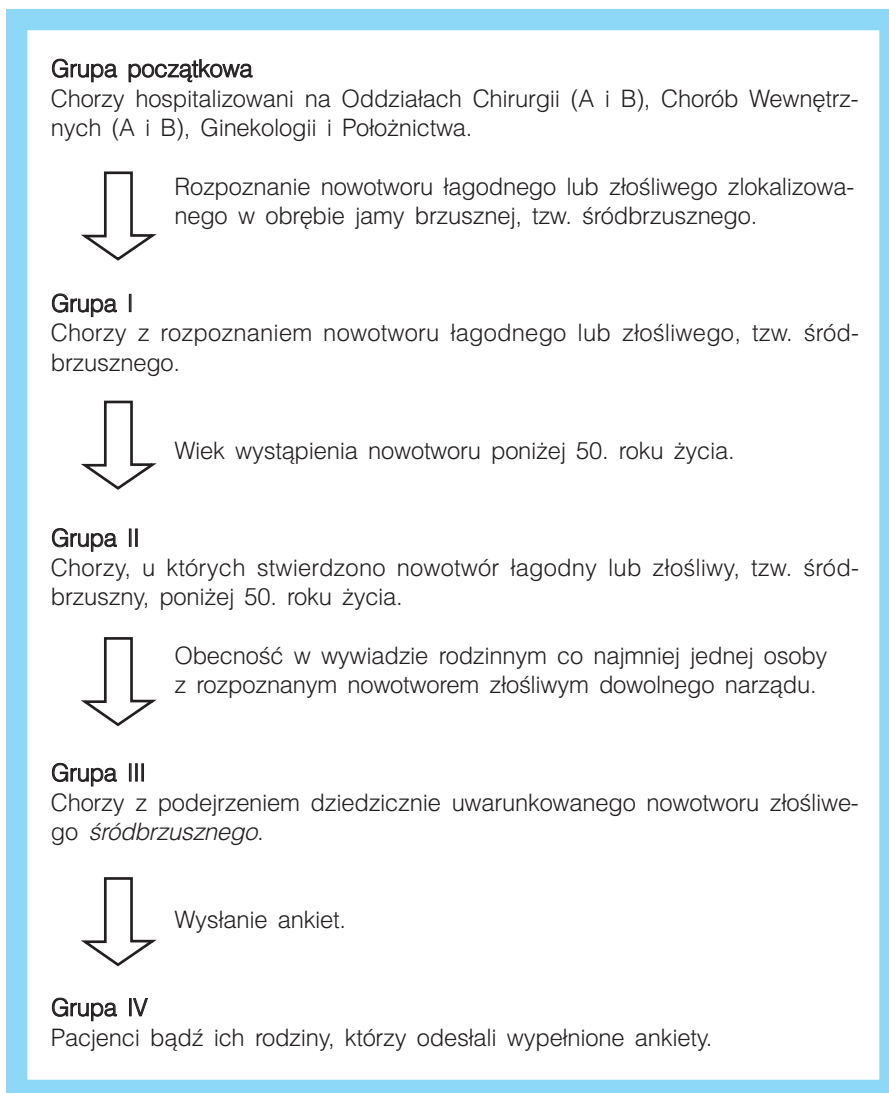
Ankieta wraz z informacją dla pacjenta wysłana została do wszystkich pacjentów z grupy III. Podstawowe pytania ankiety brzmiały (w nawiasie podano odpowiedzi do zakreślenia):

1. Czy u członków Pana rodziny występowały choroby nowotworowe (TAK/NIE);
2. Nowotwory stwierdzono u: (rodziców/dziadków/rodzeństwa/dzieci/dalszej rodziny);
3. Nowotwory występowały łącznie u: (1 osoby/2 osób/3 osób/4 osób/5 i więcej osób);
4. Nowotwory dotyczyły: (jelita grubego/piersi/żołądka/wątroby/płuc/macicy/prostaty/jajnika/tarczycy/innych narządów);
5. Czy u któregoś z członków rodziny rozpoznano nowotwór poniżej 50. roku życia: (TAK/NIE);
6. Czy wśród członków Państwa rodziny występowały inne poważne schorzenia, jeśli TAK proszę wymienić jakie i u kogo (stopień pokrewieństwa).

W dołączonej do ankiety informacji podano również numer telefonu i godziny dyżuru lekarza udzielającego wszelkich informacji w przypadku wątpliwości związanych z wypełnieniem ankiety. W otrzymanych ankietach na podstawie analizy rodowodu rozpoznawano typowe zespoły dziedzicznego niezwiązanego z polipowatością raka jelita grubego (HNPCC), wydzielono również grupę rodzin *podejrzanych* o występowanie HNPCC

Przy rozpoznaniu klasycznego zespołu HNPCC za obowiązujące przyjęto tzw. kryteria amsterdamskie, ustalone przez międzynarodową grupę ekspertów (*International Collaborative Group on HNPCC* – ICG HNPCC) [5]:

■ co najmniej 3 osoby w rodzinie zachorowały na r.j.g., a jedna z nich



Ryc. Schemat, wg którego wyodrębniono grupy pacjentów, do których rozesłano ankietę

jest krewnym pierwszego stopnia dla pozostałych dwóch (wykluczono FAP, rozpoznania r.j.g. potwierdzone histologicznie),

- ▶ r.j.g. występuje w co najmniej dwóch kolejnych pokoleniach,
- ▶ co najmniej jeden r.j.g. został zdiagnozowany przed 50. rokiem życia.

Występowanie raka endometrium traktowano jako równoważne wystąpieniu r.j.g.

W rozpoznaniu rodzin *podejrzanych* o HNPCC kierowano się kryteriami ustalonymi w badaniach przeprowadzonych na dużej populacji w Polsce [6], do grupy tej kwalifikowano rodziny spełniające następujące warunki:

A. W rodzinach z dwoma r.j.g. stwierdzenie co najmniej jednej z takich cech, jak:

- ▶ pionowa transmisja – 1 r.j.g. + 1 r.j.g.,
- ▶ 2 r.j.g. + 1 rak *śródbrzuszy*; poniżej 50. roku życia,
- ▶ u co najmniej jednego chorego rozpoznanie r.j.g. poniżej 50. roku życia.

B. W rodzinach z jednym r.j.g. stwierdzenie co najmniej jednej z cech, jak:

- ▶ 1 r.j.g. + 2 raki *śródbrzusze*; poniżej 50. roku życia,
- ▶ rozpoznanie r.j.g. poniżej 40. roku życia,
- ▶ nowotwory mnogie u chorego na r.j.g.

Przeprowadzono również analizę statystyczną badanych grup, mającą na celu ocenę reprezentatywności uzyskanych wyników i możliwość fak-

tycznego oszacowania na ich podstawie częstości występowania badanych cech (występowanie HNPCC, występowanie *podejrzania* o HNPCC) w populacji. Do analiz statystycznych użyto wzoru na wielkość próby przy populacji skończonej:

$$n = \frac{P(1 - P)}{\frac{e^2}{Z^2} + \frac{P(1 - P)}{N}}$$

Objaśnienia:

P – oszacowana proporcja w populacji;

e – dopuszczalny błąd;

n – wielkość próby;

N – wielkość badanej populacji;

Z – wartość Z wynikająca z przyjętego poziomu ufności, dla 95-proc. poziomu ufności Z=1,96 (ok. 2).

WYNIKI

Przeanalizowano 9 500 historii chorób pacjentów przebywających na Oddziałach Chirurgii (A i B), Chorób Wewnętrznych (A i B), Ginekologii i Położnictwa. Wyodrębniono grupę 1 805 chorych na nowotwory złośliwe i/lub niezłośliwe, z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym w obrębie jamy brzusznej (grupa I). Do grupy II (chorzy, u których stwierdzono nowotwór łagodny lub złośliwy tzw. śródbrzuszy, poniżej 50. roku życia) zakwalifikowano 250 pacjentów. Ankietę rozesłano do 94 pacjentów, u których dodatkowo stwierdzono występowanie nowotworu złośliwego dowolnego narządu u co najmniej jeszcze jednej osoby w rodzinie.

Otrzymano 35 wypełnionych ankiet (37 proc. wysłanych ankiet), na podstawie wstępnej analizy podanych cech rodowodowych stwierdzono 8 przypadków HNPCC (8,5 proc. wysłanych ankiet) oraz 17 przypadków *podejrzanych* o HNPCC (18 proc. wysłanych ankiet). Telefonicznie przed odesłaniem ankiety konsultowało się 9 osób, wszystkie te osoby nadesłały następnie wypełnione ankietę.

Minimalna wielkość próby, tj. minimalna liczba pacjentów analizowanych ankietowo wynosiła 80 ($n_{\min.}=80$), rozesłanie 94 ankiet spełniało kryteria potrzebne, by li-

czesność badanej ankietowo grupy była adekwatna do liczebności badanej populacji hospitalizowanych pacjentów.

DYSKUSJA

W analizowanym przez nas materiale jako wstępne kryterium kwalifikujące do dalszych etapów oceny ryzyka wystąpienia dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów przyjęto obecność zarówno nowotworów złośliwych, jak i niezłośliwych. Większość nowotworów niezłośliwych zlokalizowanych w obrębie jamy brzusznej ma charakter zmian przedrakowych (gruczolaki), w miarę upływu czasu ulegają one transformacji złośliwej. Dla celów epidemiologicznych można je więc traktować jako stadium poprzedzające wystąpienie nowotworów złośliwych [7, 8]. Kolejnym stosowanym przez nas kryterium była obecność co najmniej jednej osoby w rodzinie chorującej na nowotwory złośliwe dowolnego narządu. Spowodowane było to bardzo często obserwowaną niepełną wiedzą na temat występowania nowotworów złośliwych w rodzinie oraz lokalizacji choroby nowotworowej (traktowanie zmian przerzutowych jako lokalizacji pierwotnej).

Uzyskany przez nas odsetek wypełnionych ankiet, wynoszący 37 proc. ankiet wysłanych, można uznać za przeciętny wynik skuteczności badań ankietowych. W literaturze obecne są co prawda prace, donoszące o bardzo wysokim odsetku odpowiedzi, dochodzącym do 90 proc. [9], najczęściej jednak liczba ankiet zwrotnych waha się w szerokich granicach 20–70 proc. Duże znaczenie ma przy tym przekrój społeczny analizowanej grupy oraz tzw. zamożność społeczeństw, idąca zazwyczaj w parze z większą świadomością zdrowotną [10]. Badania ankietowe są uznaną formą prowadzenia badań, autorzy zajmujący się problematyką proktologiczną zwracają również uwagę na fakt, iż ze względu na szybki postęp wiedzy w tej dziedzinie często taka forma uzupełnienia danych o nowe

pytania czy aspekty jest niezbędna do naukowej analizy dokumentacji medycznej [11].

Wśród potencjalnych przyczyn stosunkowo niskiego odsetka odpowiedzi uzyskanego w naszych badaniach wymienić można brak wiedzy na temat występowania nowotworów wśród członków rodziny (nieujawnianie diagnozy przez lekarzy, obecność nowotworu jest nadal dla wielu osób wstydliva), niechęć do badań profilaktycznych (zakorzenione wśród części społeczeństwa przeświadczenie, iż nie należy ruszać nowotworu), uraz spowodowany śmiercią chorego członka rodziny oraz problemy techniczne, związane z wypełnieniem ankiety. Mimo ograniczenia liczby pytań i ich maksymalnego uproszczenia (zaznaczenie jednej odpowiedzi) dla części chorych wypełnienie ankiety było możliwe dopiero po konsultacji telefonicznej. Potwierdza to celowość prowadzenia konsultacji telefonicznej, która wpływa na wzrost odsetka prawidłowo wypełnionych ankiet.

Osobnym zagadnieniem pozostaje częstość występowania HNPCC i zespołów *podjezanych* o HNPCC wśród uzyskanych odpowiedzi. Odsetek ten był zbliżony dla częstości występowania powyższych zespołów wśród chorych na nowotwór jelita grubego. Wydaje się więc, iż zastosowane przez nas dodatkowe kryteria (obecność co najmniej jednego członka rodziny chorego na nowotwór dowolnego narządu) nie wpłynęły na bardziej selektywne wyodrębnienie grupy chorych z dziedzicznie uwarunkowanymi nowotworami przewodu pokarmowego. Z drugiej strony oznacza to, iż w kolejnych badaniach ankietowych kryterium kwalifikującym do wysłania ankiety może być jedynie obecność raka jelita grubego, co pozwoli na rezygnację z czasochłonnej i nie zawsze możliwej dokumentacji medycznej.

Efektom prowadzonych przez nas badań jest zakwalifikowanie 25 rodzin do programu profilaktycznych badań kontrolnych. Z grupy tej członkowie

tylko 6 rodzin wiedzieli o możliwości prowadzenia takich badań.

Sądzymy, iż przeprowadzone przez nas badania ankietowe, mimo stosunkowo niskiego odsetka odpowiedzi, pozwoliły na wyodrębnienie grupy osób wymagających wdrożenia kontrolnych badań profilaktycznych. Badania ankietowe będą przez nas kontynuowane, mamy nadzieję, iż staną się one jedną z metod prowadzących do stworzenia regionalnych rejestrów genetycznie uwarunkowanych chorób nowotworowych, docelowo zaś przyczynią się do zmniejszenia śmiertelności w grupie młodych (40–50 lat), zazwyczaj aktywnych zawodowo osób z rodzinnym występowaniem nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Nowacki MP. *Komentarz do: Badanie przesiewowe oraz badania kontrolne u osób obciążonych przeciętnym i zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego. Zalecenia American Gastroenterology Association*. Med Praktyczna 1998; 4: 129-31.
2. Fitzgibbons RJ jr, et al. *Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II)*. Ann Surg 1987; 206 (3): 289-95.
3. Shackert HK. *Molekularbiologie des kolorektalen Karzinoms: Konsequenz fur molekulare Diagnostik und Gentherapie*. In: Buchler MW, et al. *Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision*. Red. Basel. Karger 1998; 17-26.
4. Sztumski J. *Wstęp do metod i technik badań społecznych*. Wydawnictwo ŚLĄSK 2003.
5. Vasen HFA, et al. *The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)*. Dis Colon Rectum 1991; 34: 424-5.
6. Kładny J, Brzosko M, Lubiński J. *Kryteria kliniczne w wykrywaniu dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego*. Gastroenterologia Polska 1997; 4 (2): 149-56.
7. Hamilton SR. *The adenoma-adenocarcinoma sequence in the large bowel: variations on a theme*. J Cell Biochem Suppl 1992; 16G: 41-6.

8. Yao YF, Nakamura SI, Arai T, Sugai T, Uesugi N, Habno W, Suzuki M, Tazawa H, Goukon Y. *Adenoma, adenocarcinoma and mixed carcinoid-adenocarcinoma arising in a small lesion of the colon*. *Pathol Int* 2003 Jul; 53 (7): 457-62.
9. Longinus B, Brucher K, Dauch W. *Influences on the outcome of lumbar disc-surgery*. *Schmerz* 1997; 11 (3): 172-9.
10. Mangan CE, Quintoli RL, Sedlacek TV, Rocereto T, Rubin E, Burtnett M, Mikuta JJ. *Six years' experience with screening of a diethylstilbestrol-exposed population*. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134 (8): 860-5.
11. Shamberger RC, Masek BJ, Leichtner AM, Winter HS, Lillehei CW. *Quality-of-life assessment after ileoanal pull-through for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis*. *J Pediatr Surg* 1999; 34 (1): 163-6.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Piotr Golusiński**

Oddział Chirurgii Ogólnej

z Zespołem ds. Urologii,

Chirurgii Naczyniowej i Koloproktologii

Wojewódzki Szpital Zespolony w Poznaniu

ul. Juraszów 7/19

60-479 Poznań

tel. 0 (prefiks) 61 821 23 20

faks 0 (prefiks) 61 841 14 82