



Centrum Onkologii

– Instytut im. Marii

Skłodowskiej-Curie

Rejestracja nowotworów złośliwych. Zasady i metody

pod redakcją
Urszuli Wojciechowskiej
Joanny Didkowskiej
Witolda Zatońskiego

we współpracy z
Arkadiuszem Chylem
Beata Kościańska
Ewą Kraszewską
Tadeuszem Pieńkowskim
Jarosławem Regułą
Jerzym Tyczyńskim

Warszawa 2007

Rejestracja nowotworów złośliwych

zasady i metody

pod redakcją:

Urszula Wojciechowska

Joanna Didkowska

Witold Zatoński

we współpracy z

Arkadiuszem Chilem, Beatą Kościańską, Ewą Kraszewską, Tadeuszem Pieńkowskim, Jarosławem Regułą, Brunonem Zemłą

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Warszawa 2007

Publikacja sfinansowana z funduszu Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w ramach programu polityki zdrowotnej „Poprawa działania systemu zbierania i rejestrowania danych o nowotworach złośliwych”

ISBN 83-88681-44-3 EAN 9788388681448

Wydawca:

Weda s.c

ul. Człuchowska 66

01-360 Warszawa

1 SPIS TREŚCI

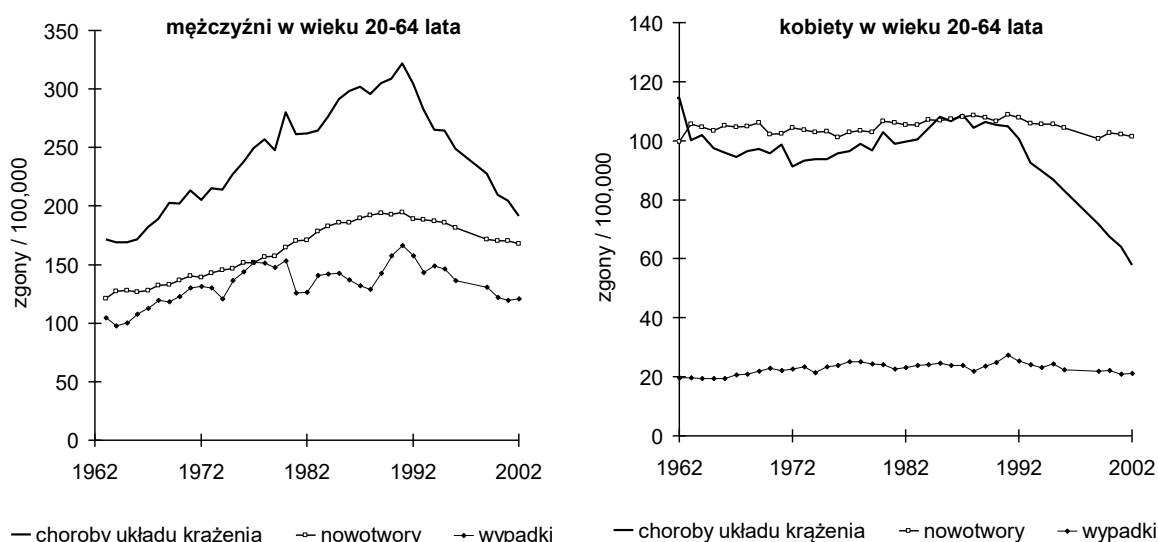
3	ROZDZIAŁ 1 EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW W POLSCE	4
4	ROZDZIAŁ 2 HISTORIA REJESTRACJI NOWOTWORÓW	15
5	ROZDZIAŁ 3 REJESTRACJA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH	23
6	ROZDZIAŁ 4 PODSTAWY ROZPOZNANIA NOWOTWORU ZŁOŚLIWEGO	33
7	ROZDZIAŁ 5 REKOMENDACJE WHO	41
8	ROZDZIAŁ 6 POUFNOŚĆ I TAJNOŚĆ DANYCH W REJESTRZE NOWOTWOROWYM	53
9	ROZDZIAŁ 7 METODY STATYSTYCZNE W BADANIU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH	55
10	ROZDZIAŁ 8 MIERNIKI EPIDEMIOLOGICZNE	61
11	ROZDZIAŁ 9 GEOGRAFIA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH	79
12	ROZDZIAŁ 10 METODY LICZENIA PRZEŻYĆ W ONKOLOGII	85
13	ROZDZIAŁ 11 BADANIA PRZESIEWOWE	104
14	ROZDZIAŁ 12 REJESTR JAKO NARZĘDZIE WALKI Z RAKIEM	132

2 ROZDZIAŁ 1 EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW W POLSCE

WITOLD ZATOŃSKI, JOANNA DIDKOWSKA

Epidemiologia zajmuje się stanem zdrowia społeczeństw w zależności od pewnych dających się określić czynników. Czynniki te można podzielić na demograficzne (wiek, płeć, grupa etniczna, stan cywilny, zawód, status społeczno-ekonomiczny), geograficzne (kontynent, kraj, województwo, powiat, gmina), związane z upływem czasu (zmiany cykliczne, długofalowe) czy etiologiczne (częstość palenia tytoniu, otyłość, zachowania prokreacyjne). Nowoczesna epidemiologia dysponuje odpowiednimi narzędziami do badania związków zachodzących między występowaniem chorób a określonymi czynnikami. Podstawowym jednak zadaniem epidemiologii jest pomiar zagrożenia badanej populacji konkretnymi schorzeniami.

Polscy epidemiolodzy od połowy ubiegłego wieku podejmowali starania mające na celu stworzenie wysokiej jakości zbioru danych o zagrożeniu nowotworami złośliwymi (szerzej historię rejestracji nowotworów złośliwych omówiono w rozdziale 2). Dzięki ich wysiłkowi dysponujemy długoletnią statystyką dotyczącą zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce, umożliwiającą ocenę narażenia polskiej populacji. W Polsce od ponad czterdziestu lat działa Krajowy Rejestr Nowotworów, którego kompletność w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku uległa znacznej poprawie i obecnie szacujemy, że rejestruje on prawie 90% przypadków zachorowań. Statystyka zgonów, chociaż odzwierciedla jedynie ostatnią fazę choroby nowotworowej, jest szczególnie ważnym źródłem danych ze względu na jej kompletność.

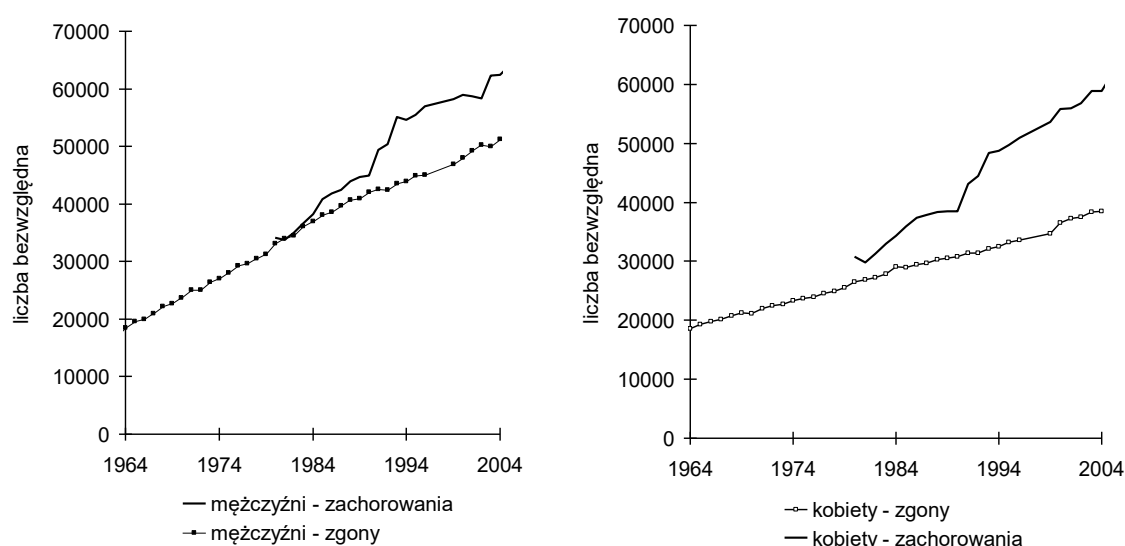


Rysunek 1.1. Umieralność na wybrane przyczyny w Polsce w latach 1963-2002

Na początku XXI wieku zachorowania i zgony z powodu nowotworów złośliwych są jednym z najpoważniejszych problemów zdrowia publicznego w Polsce. Ponad 136000 nowych zachorowań, prawie 90000 zgonów rocznie i około 375000 osób z chorobą nowotworową w początku XXI wieku pokazują skalę problemu (Wojciechowska i wsp. 2006). Notowany w Polsce w latach dziewięćdziesiątych gwałtowny

spadek chorób układu krążenia u obu płci (Zatoński, McMichael, Powles 1998) spowodował, że wśród młodych i w średnim wieku dorosłych zgony z powodu nowotworów złośliwych są nie tylko najpoważniejszym problemem zdrowotnym u kobiet (współczynniki umieralności o połowę wyższe niż dla chorób układu krążenia), ale także u mężczyzn stają się równie częstym zjawiskiem jak choroby układu krążenia (rys. 1.1).

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w minionych czterech dekadach wzrosła prawie 3,5 razy, liczba zgonów ponad 2,5-krotnie (rys. 1.2). Wzrost ten jest znacznie szybszy w populacji mężczyzn. W 1963 roku przyczynę około 14% ogółu zgonów u mężczyzn stanowiły nowotwory, w 2004 roku odsetek ten wynosił ponad 26%. U kobiet odsetek zgonów nowotworowych wzrósł z 16% ogółu w 1963 roku do prawie 23% w 2004 roku. W latach dziewięćdziesiątych wzrost liczby zachorowań i zgonów uległ wyraźnemu spowolnieniu, przede wszystkim u mężczyzn, jednak szacunki epidemiologiczne wskazują, że liczba zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce będzie prawdopodobnie nadal rosła w najbliższych dziesięcioleciach.



Rysunek 1.2. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1964-2004

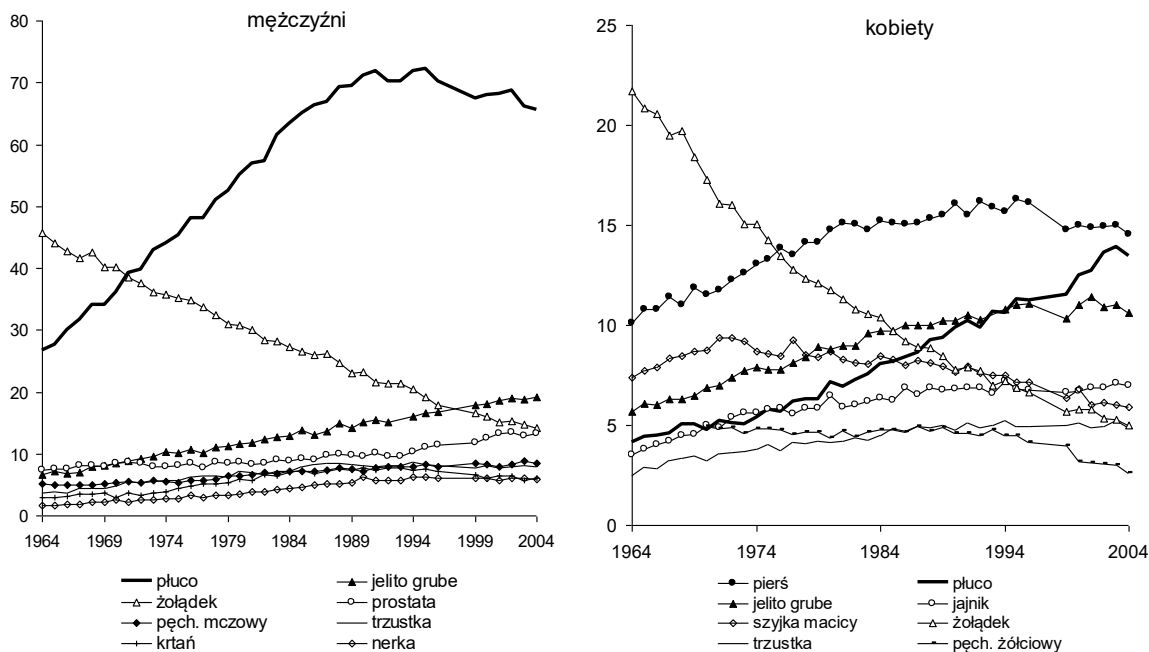
Przyrost zachorowań na nowotwory złośliwe w ciągu minionych dekad jest wynikiem wielokierunkowych przemian zachodzących w polskiej populacji:

- zwiększenie liczby ludności Polski w ostatnim półwieczu (1950 r. 25 mln, 2004 r. około 38 mln);
- wydłużenie trwania życia i w związku z tym wzrost liczby ludności po pięćdziesiątym roku życia (w 1950 r. 4,3 mln ludności, w 2004 r. 11,5 mln), i to zarówno w liczbach bezwzględnych jak i w odsetkach. (20% w 1963 r. i 30% w 2004 r.);
- zwiększenie ekspozycji na czynniki rakotwórcze i rozpowszechnieniem zachowań sprzyjających rozwojowi nowotworów;
- zmiany stylu życia.

Nowotwory złośliwe charakteryzuje bardzo długi okres inkubacji, to znaczy od rozpoczęcia ekspozycji na czynnik rakotwórczy do wystąpienia objawów choroby upływają zwykle dziesiątki lat. Generalnie nowotwory złośliwe są grupą schorzeń występujących w starszym wieku dotyczą głównie populacji po 65 roku życia. W Szwecji 85% zgonów nowotworowych u kobiet i 80% u mężczyzn ma miejsce po 65 roku życia. Inaczej niż w krajach rozwiniętych, polską populację na początku XXI wieku charakteryzuje jedna z najwyższych na świecie częstości nowotworów złośliwych u osób w średnim wieku. W Polsce znacznie większa część zgonów z powodu nowotworów złośliwych ma miejsce przed 65 rokiem życia (35% u mężczyzn, 38% u kobiet w 2004 r.). Nowotwory złośliwe przed 65 rokiem życia są w Polsce na 1-2 miejscu wśród przyczyn przedwczesnej umieralności. Na początku lat dziewięćdziesiątych zapadalność i umieralność z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) osiągnęły w Polsce (i na Węgrzech) najwyższy, dotąd nigdy nigdzie w Europie nie obserwowany poziom (Zatoński 2000).

Wzrost umieralności na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce spowodowany jest przede wszystkim wzrostem zagrożenia tak zwanymi nowotworami tytoniozależnymi (są to nowotwory złośliwe jamy ustnej, gardła, przełyku, krtani, płuca, pęcherza moczowego, trzustki oraz nerki). Wprowadzenie na początku XX wieku palenia papierosów do zwyczaju ludzkiego zdeterminowało po II wojnie światowej obraz nowotworów złośliwych w Polsce (podobnie jak w innych rozwiniętych krajach świata). Wielkość ekspozycji na dym papierosowy zadecydowała o różnicy w wielkości zachorowań między mężczyznami a kobietami (w połowie lat siedemdziesiątych prawie 90% mężczyzn należało do kategorii kiedykolwiek palących, a prawie 70% kobiet nigdy nie paliło). W Polsce tempo wzrostu zagrożenia nowotworami złośliwymi płuca i krtani u mężczyzn (występującymi prawie wyłącznie u palaczy tytoniu) należało do końca lat osiemdziesiątych do najwyższych na świecie (Doll i wsp. 1993, Zatoński, Przewoźniak 1992, Zatoński i wsp. 1993, Kubik i wsp. 1995).

W populacji mężczyzn najczęstszym nowotworem złośliwym, stanowiącym około jedną trzecią zachorowań i zgonów z powodu nowotworów, jest nowotwór złośliwy płuca (Didkowska i wsp. 2002). W drugiej połowie XX wieku zagrożenie tym nowotworem gwałtownie rosło i zdominował on obraz nowotworów u mężczyzn (rys. 3). W Polsce w ostatnich dwóch dekadach wzrost ten został zahamowany i odwrócony (zmniejszenie częstości palenia papierosów). Zachorowania i umieralność z powodu raka płuca u młodych i w średnim wieku dorosłych spadły o 30% (Didkowska i wsp. 2005). Drugim co do częstości występowania i charakteryzującym się największą dynamiką wzrostu schorzeniem nowotworowym są nowotwory jelita grubego. Warto zwrócić uwagę, że trzeci po względem częstości rak żołądka, gdzie przez ostatnie pół wieku stale obserwuje się spadek zachorowań i umieralności, jest jedyną u mężczyzn lokalizacją o długoletniej tendencji spadkowej. Kolejnym schorzeniem nowotworowym u mężczyzn są nowotwory gruczołu krokowego, gdzie w ostatniej dekadzie obserwuje się przyspieszenie tempa wzrostu.



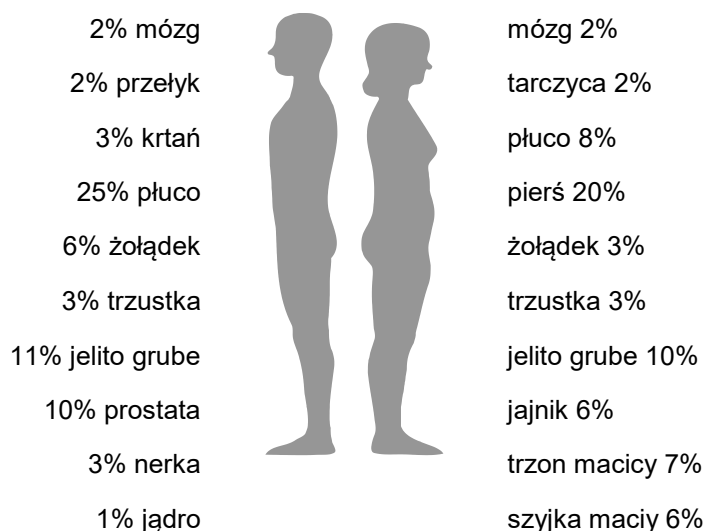
Rysunek 1.3. Umieralność na najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1965-2004

W populacji kobiet najczęściej rozpoznawanym nowotworem i główną nowotworową przyczyną zgonów jest rak piersi, chociaż od początku lat osiemdziesiątych nastąpiła stabilizacja umieralności, a ostatnia dekada przyniosła nawet niewielki jej spadek (rys. 1.3) (przy stałe utrzymującym się wzroście zachorowalności – Didkowska i wsp. 2002). Szczególnie gwałtownie w populacji kobiet rosły w ostatnich dwóch dekadach zachorowania i zgony z powodu nowotworów złośliwych płuca. Nowotwór złośliwy płuca stał się nowotworem nr 2 u kobiet. W najbliższej dekadzie rak płuca może stać się najczęstszym nowotworem także u kobiet. Umieralność z powodu nowotworów żołądka wykazuje, podobnie jak u mężczyzn, systematyczny spadek, stając się z najczęstszego nowotworu jeszcze w połowie lat siedemdziesiątych nowotworem rzadkim (4-krotny spadek umieralności). Polska charakteryzuje się stale wysoką umieralnością z powodu nowotworów szyjki macicy, które w innych krajach europejskich (np. w Finlandii, Szwecji) stały się schorzeniem niezwykle rzadkim, co było efektem skutecznych systematycznych populacyjnych badań przesiewowych.

Sytuacja epidemiologiczna w zakresie chorób nowotworowych w Polsce jest doskonałym materiałem do omówienia podstawowych zależności między czynnikami społeczno-demograficznymi a częstością występowania chorób nowotworowych. Analizy epidemiologiczne wskazują na kilka problemów, bez rozwiązania których nie można myśleć o rozwiązaniu problemu nowotworów złośliwych w Polsce.

Jedną z pierwszych czynności, jakie należy przeprowadzić w badaniu epidemiologicznym, jest **zdefiniowanie zjawiska**. Choroby nowotworowe są chorobami przewlekłymi i w związku z tym można wykorzystać dwa rodzaje informacji: fakt **zachorowania** i **zgonu** z powodu choroby nowotworowej. W statystyce zachorowań wykorzystuje się rejestry nowotworowe, gromadzące informacje o nowych zachorowaniach, w statystyce zgonów - informacje pochodzące z kart zgonu. Nowotwory złośliwe są grupą około 100 schorzeń (ICD-10), które różnią się **częstością występowania** w zależności od płci.

Nowotworami złośliwymi najczęściej rejestrowanymi w 2004 roku w Polsce u mężczyzn były nowotwory złośliwe płuca – 25,2%, jelita grubego – 11,3% i gruczołu krokowego – 10,0%. W dalszej kolejności zgłaszane były nowotwory złośliwe pęcherza moczowego – 6,6% i żołądka – 5,7%. Największy odsetek zgonów nowotworowych stanowiły zgony z powodu nowotworów złośliwych płuca (32,3%), jelita grubego (okrężnica, odbytnica i odbył 9,7%), żołądka (7,2%), dalsze miejsca zajmowały nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (7,0%) oraz pęcherza moczowego (4,4%) (rys. 1.4).

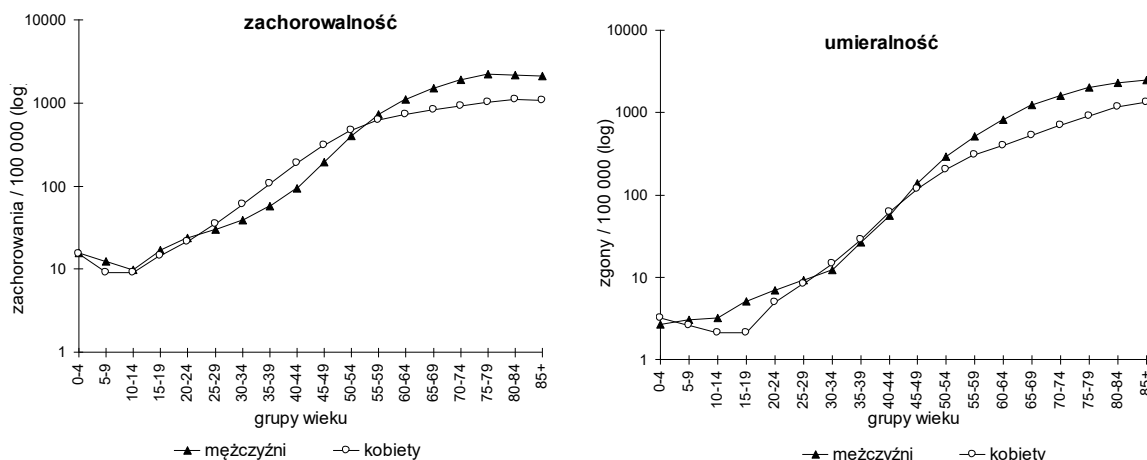


Rysunek 1.4. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku

U kobiet w 2004 roku najczęściej rejestrowany był nowotwór złośliwy piersi – 20,5%, jelita grubego – 10,4%, a następnie płuca – 7,8%, trzonu macicy – 7,1%, szyjki macicy – 5,6% i jajnika – 5,5%. Największy odsetek zgonów nowotworowych u kobiet stanowiły zgony na nowotwór złośliwy sutka (12,7%), drugą pozycję zajmowały nowotwory złośliwe płuca (12,1%), w następnej kolejności znajdowały się nowotwory złośliwe jelita grubego (okrężnica, odbytnica i odbył 11,4%), jajnika (5,9%), żołądka (5,5%), trzustki (5,2%) i szyjki macicy (4,8%) (rys. 1.4).

Wśród podanych wcześniej przyczyn zmian w obrazie epidemiologicznym nowotworów w Polsce wspomniano zmiany struktury wieku polskiej populacji. **Wiek** jest bardzo silnym czynnikiem modyfikującym częstość występowania chorób, szczególnie chorób degeneracyjnych związanych z zaburzeniami procesów naprawy i odnowy komórek. Ma on również wpływ na kumulację czynników rakotwórczych, szczególnie w chorobach o długim okresie latencji (przykładem może być długość ekspozycji na dym tytoniowy u wieloletnich palaczy tytoniu). Mechanizm ten można śledzić analizując częstość występowania chorób nowotworowych w zależności od wieku. W Polsce współczynniki zachorowalności na nowotwory złośliwe w przedziale wiekowym 20-64 lata i umieralności w przedziale wiekowym 25-64 lata wykazują wykładniczą zależność od wieku (rys. 1.5). W młodszych i starszych przedziałach wieku widoczny jest liniowy związek wartości współczynników z wiekiem, co może świadczyć o różnych zależnych od wieku czynnikach ryzyka. Jeżeli obrazy chorobowe obserwowane w różnych grupach wieku różnią się między sobą cechami epidemiologicznymi, to podejrzenie udziału odmiennego zespołu czynników etiologicznych

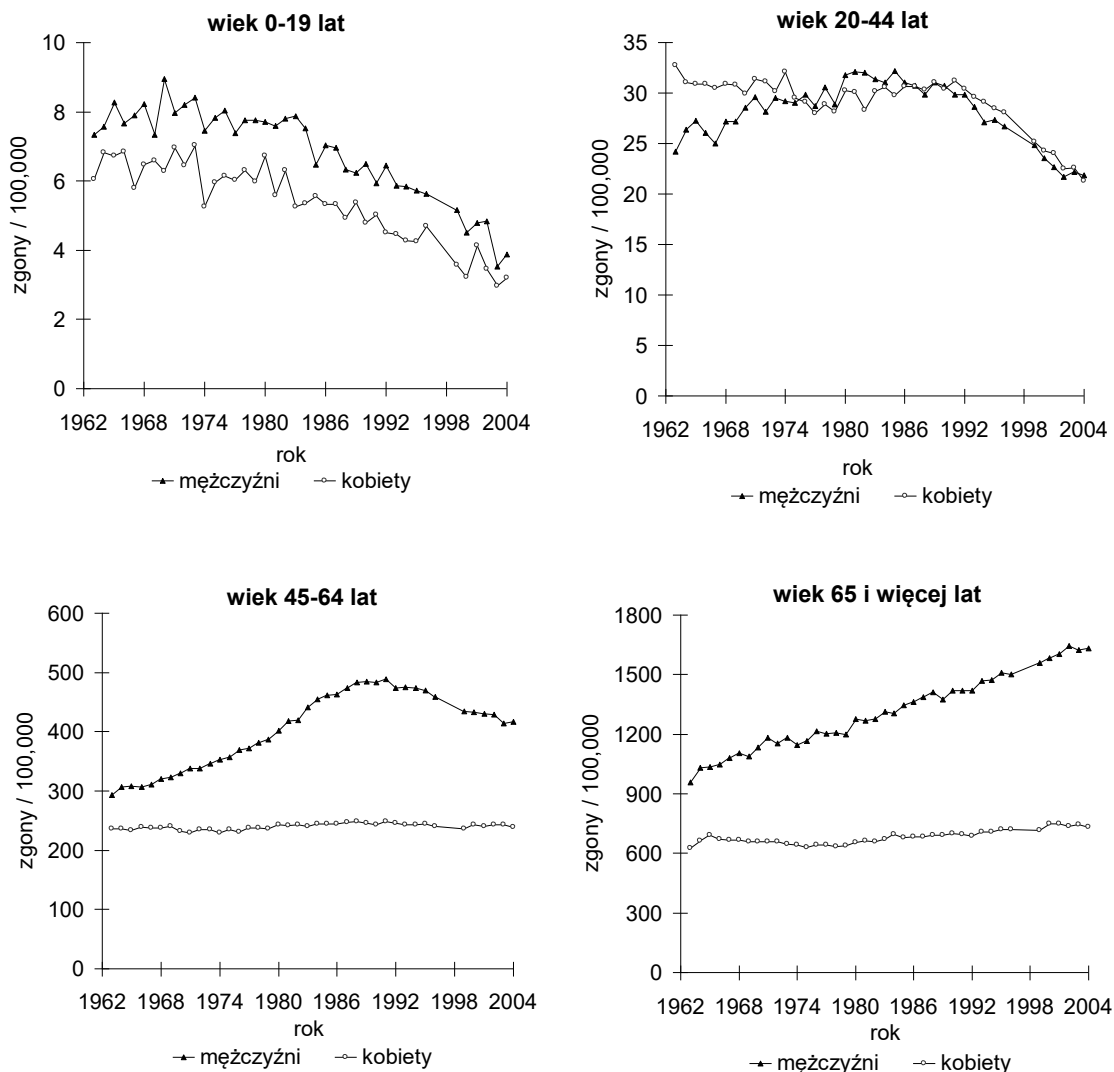
staje się bardzo prawdopodobne. Bimodalną krzywą zależności od wieku obserwuje się na przykład w nowotworach jądra czy chłoniakach nieziarniczych.



Rysunek 1.5. Zachorowalność i umieralność w 5 letnich grupach wieku w Polsce w 2004 roku

Trendy czasowe współczynników umieralności z powodu chorób nowotworowych w ostatnich dziesięcioleciach w poszczególnych grupach wiekowych różnią się ze względu na występowanie odmiennych schorzeń nowotworowych charakterystycznych dla tych grup. W najmłodszych grupach (0-19 lat) współczynniki umieralności znacząco zmniejszyły się w ciągu ostatnich czterech dekad, u młodszych (20-44 lat) i w średnim wieku (45-64) dorosłych w ostatnim dziesięcioleciu umieralność zmniejsza się lub wykazuje zahamowanie wzrostu, natomiast w najstarszej grupie wiekowej (po 65 roku życia) utrzymuje się stały, znaczący wzrost współczynników umieralności (rys. 1.6).

Choroby nowotworowe u dzieci (0-19 lat) są stosunkowo rzadką przyczyną zgonu (6,7% zgonów w tej grupie wiekowej), a umieralność z tego powodu zmniejsza się od około trzydziestu lat, z tym że poziom współczynników w Polsce jest nieco wyższy niż w innych rozwiniętych krajach Europy. Dzieci, u których rozpoznano chorobę nowotworową, stanowią w Polsce około 2% pacjentów z nowo rozpoznanym nowotworem złośliwym.



Rysunek 1.6. Umieralność na nowotwory złośliwe w Polsce w wybranych grupach wieku

W Polsce nowotwory złośliwe w grupie młodych dorosłych (20-44 lata) w porównaniu z innymi krajami są znacznie częściej przyczyną zgonów. Były one przyczyną 10% zgonów u mężczyzn w 2002 roku (9% w 1963 r.). Umieralność z powodu nowotworów złośliwych ogółem u mężczyzn wzrastała do połowy lat osiemdziesiątych. Od tamtej pory notuje się istotny spadek wartości współczynników umieralności. U młodych kobiet poziom współczynników utrzymywał się na dość stałym poziomie między 1960 a 1990 rokiem, od początku lat dziewięćdziesiątych natomiast wykazuje istotny spadek. W populacji młodych dorosłych systematycznie rośnie udział nowotworów jako przyczyny zgonu kobiet (z 24% w 1963 r. do 35% w początku XXI w.).

W grupie wieku 45-64 lat nowotwory są od ponad trzydziestu lat drugą, po chorobach układu krążenia, przyczyną zgonów wśród mężczyzn. W populacji kobiet w średnim wieku w połowie lat sześćdziesiątych odsetek zgonów nowotworowych utrzymywał się na podobnym poziomie co odsetek zgonów spowodowanych chorobami układu krążenia (ok. 30-35%). Od początku lat dziewięćdziesiątych spada częstość zgonów z powodu chorób układu krążenia (Zatoński i wsp. 1998), a stąd relatywnie rośnie częstość zgonów nowotworowych. W 2004 roku 47% zgonów wśród kobiet w średnim wieku

spowodowanych było nowotworami, stając się w ten sposób przyczyną nr 1 (przed chorobami układu krążenia) umieralności kobiet w średnim wieku i powodując prawie co drugi zgon w tej grupie wiekowej. Bardzo szybko rosnący trend umieralności z powodu nowotworów złośliwych charakteryzował populację mężczyzn w średnim wieku do początku lat dziewięćdziesiątych ($300/10^5$ w początku lat sześćdziesiątych, $490/10^5$ w 1991 roku). Po 1991 roku umieralność dalej nie rosła, wydaje się natomiast, że można obserwować pierwsze oznaki tendencji spadkowej ($490/10^5$ w 1991 r., $416/10^5$ w 2004 r.). W populacji kobiet obserwuje się podobne tendencje, jednak zaznaczone bardzo dyskretnie – w początku lat sześćdziesiątych współczynnik umieralności wynosił około $230/10^5$, w 1988 roku osiągnął maksymalną wartość $250/10^5$, po czym jego wartość systematycznie spadała do poziomu $240/10^5$ w 2004 roku.

W najstarszej grupie wieku (powyżej 65 roku życia) notuje się stały przyrost umieralności u mężczyzn ($1000/10^5$ w początku lat sześćdziesiątych, $1600/10^5$ w początku XXI w.). W populacji kobiet krzywa umieralności także wykazuje pewien wzrost, szczególnie od 1975 roku ($690/10^5$ w 1963 roku, $630/10^5$ w 1975 roku, $730/10^5$ w 2004 roku).

Podział badanej populacji ze względu na **pleć** wydaje się oczywisty i wyraźne różnice w częstości występowania nowotworów u mężczyzn i u kobiet wskazują, że narażenie na czynniki ryzyka może być determinowane płcią (na przykład częstsze u mężczyzn palenie tytoniu i rak płuca), ale również zależne od płci cechy mogą modyfikować wpływ czynników ryzyka (przykładem może być rak tarczycy czy rak pęcherzyka żółciowego, które są częstsze w populacji kobiet (rys. 1.3).

W polskiej populacji, dość jednorodnej etnicznie, nie występuje zróżnicowanie częstości występowania nowotworów zależnie od **grupy etnicznej**. W Polsce nie ma także licznych i jednorodnych etnicznie grup imigrantów. Interesujące może być natomiast kontynuowanie badań dotyczących polskich migrantów, które rozpoczęto w Polsce w latach siedemdziesiątych (Staszewski 1979, Tyczyński 1991). Rosnąca emigracja zarobkowa może również przyczynić się do gwałtownych zmian w liczbie nowotworów (w Polsce jest to narastający, trudny do oszacowania problem, który powstał wraz z przystąpieniem Polski do Unii Europejskiej).

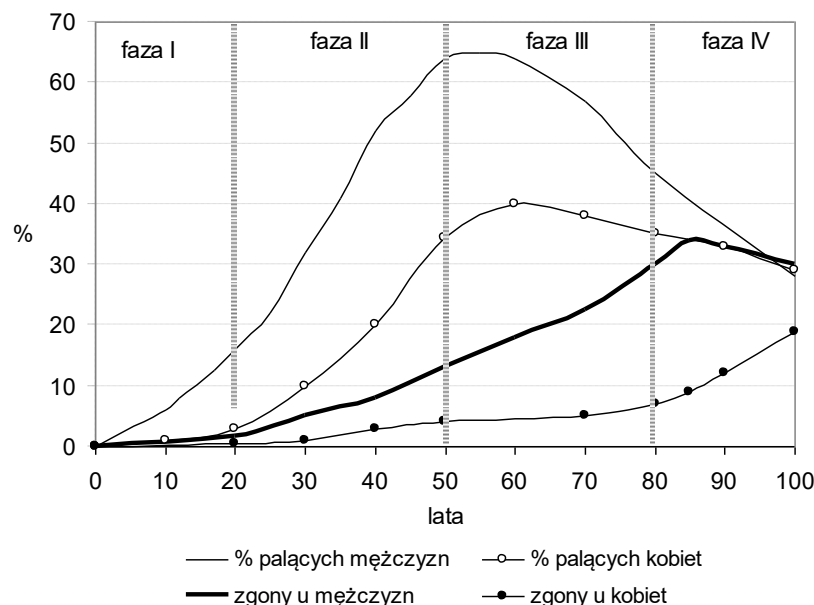
Ważnymi czynnikami wpływającym na stan zdrowia oraz determinującym zachorowania zdrowotne są **stan cywilny** i **wykształcenie**. Badania polskiej populacji wykazały, że wykształcenie jest ważnym czynnikiem różnicującym zagrożenie nowotworami złośliwymi (Wojciechowska 2005). Wykształcenie determinuje wiele zachowań wpływających na ryzyko powstania i rozwoju chorób nowotworowych (palenie tytoniu jest częstsze u osób gorzej wykształconych – Zatoński, Przewoźniak 1999; częstość korzystania z badań diagnostycznych jest wyższa u osób z wyższym wykształceniem – GUS 1996, 2005). W Polsce jednym z zasadniczych powodów niskiej skuteczności populacyjnych programów badań przesiewowych w kierunku nowotworów (szczególnie raka piersi, szyjki macicy i jelita grubego) jest brak świadomości i aktywnego udziału w nich populacji (analfabetyzm zdrowotny i mizerny udział lekarzy w edukacji zdrowotnej społeczeństwa).

Kolejną grupę czynników, których często nie da się precyzyjnie określić, umownie nazywa się **stylem życia**, chociaż można byłoby określić je także mianem **czynników środowiskowych**. Istnieje cała

grupa cech, które definiują styl życia (zawód, higiena osobista, dieta, aktywność fizyczna, nałogi, warunki mieszkaniowe, zachowania reprodukcyjne). Badania epidemiologiczne, głównie analityczne (badania kohortowe czy porównawcze przypadków - *case-control study*) pozwoliły zidentyfikować liczne czynniki stylu życia będące powodem zachorowań na nowotwory złośliwe. Mimo ogromnego postępu w zakresie badań nad uwarunkowaniami genetycznymi procesu nowotworzenia nie ulega wątpliwości, że zachorowania na nowotwory złośliwe w ponad 80% są uwarunkowane szeroko pojętymi czynnikami środowiska, z których najważniejszym, najlepiej opisanym i możliwym do taniej prewencji jest dym papierosowy. Oszacowane przez Dolla i Peto (1981) proporcje zgonów przypisywane różnym czynnikom ryzyka w USA wyglądają następująco: tytoń (25-40%), alkohol (2-4%), dieta (10-70%), zachowania seksualne i reprodukcyjne (1-13%), ekspozycja zawodowa (2-8%), zanieczyszczenia środowiska (1-5%). Wydaje się, że przedstawiony szacunek przystaje do sytuacji zagrożenia w Polsce w początku XXI wieku.

Mimo ogromnego postępu w zakresie badań nad uwarunkowaniami genetycznymi procesu nowotworzenia nie ulega wątpliwości, że zachorowania na nowotwory złośliwe w ponad 80% są uwarunkowane szeroko pojętymi czynnikami środowiska, z których najważniejszym, najlepiej opisanym i możliwym do taniej prewencji jest dym papierosowy.

Czas jest podstawową zmienną, którą należy uwzględnić w opisie epidemiologicznym. Analiza zmian częstości zachorowań i zgonów na nowotwory jest jednym z podstawowych badań epidemiologii nowotworów złośliwych. Analiza trendów czasowych pozwala na ocenę zmiany zagrożenia populacji w czasie, śledzenie zmian wraz ze zmianami czynników ryzyka, prognozowanie wielkości zjawiska w przyszłości. Interesującym przykładem ilustrującym wagę analizy trendów czasowych jest porównanie zmian częstości raka płuca w populacji mężczyzn z historią spożycia tytoniu. Wieloletnie obserwacje trendów spożycia tytoniu, częstości palenia w różnych krajach, przede wszystkim jednak w USA, oraz częstość zgonów spowodowanych chorobami odytoniowymi pozwoliły na stworzenie teoretycznego modelu rozwoju skutków zdrowotnych epidemii palenia tytoniu (Lopez, Collishaw, Piha 1994). Model oparto na założeniu, że umieralność z powodu raka płuca może służyć do śledzenia zmian w ekspozycji na dym tytoniowy w kolejnych generacjach. Dobrą ilustracją tego zjawiska są różne interwały między szczytem zachorowalności czy umieralności na nowotwory płuca w różnych populacjach czy grupach wiekowych, co można tłumaczyć jedynie różnicami w ekspozycji na dym tytoniowy. Model ten można rozszerzyć na sytuacje, gdy następuje interwencja i zmniejsza się częstość nałogu palenia w populacji. W wielu europejskich krajach (np. Wielka Brytania – Peto i wsp. 2000, Finlandia – Heloma i wsp. 2004, również Polska – Zatoński i wsp. 1999) interwencja na skalę populacyjną doprowadziła bądź do skrócenia poszczególnych faz, bądź do spłaszczenia amplitudy zmian (rys. 1.7).



Rysunek 1.7. Model zależności między częstością palenia a częstością zgonów wywołanych paleniem tytoniu (Lopez, Collishaw, Piha 1994)

Określenie przez Johna Snowa w 1854 roku **geograficznego zróżnicowania** częstości występowania cholery w Londynie było pierwszym badaniem epidemiologicznym pozwalającym na wykrycie źródeł epidemii. Zróżnicowanie geograficzne jest charakterystyczne nie tylko dla schorzeń zakaźnych, ale także przewlekłych. Nowotwory złośliwe występują z różnym nasileniem w różnych częściach świata i obraz geograficzny zmienia się również w czasie. W Polsce zróżnicowanie geograficzne umieralności na nowotwory złośliwe ogółem od wielu lat wskazuje na wyższe zagrożenie nowotworami w zachodniej i zachodnio-północnej części Polski i niższe w południowo-wschodniej części (Zatoński i wsp. 1993). Wzorec ten jest charakterystyczny dla obu płci. Nowym zjawiskiem jest notowana od 2003 roku zmiana na pierwszej pozycji wśród najczęstszych nowotworów u kobiet: w jedenastu województwach nowotwory złośliwe sutka są najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych, jednak w pięciu województwach (dolnośląskim, mazowieckim, pomorskim, warmińsko-mazurskim i zachodniopomorskim) najczęstszą przyczyną zgonów były nowotwory złośliwe płuca (Wojciechowska i wsp. 2006). Należy podkreślić, że udział nowotworów płuca jest porównywalny z udziałem nowotworów sutka, dotychczas wiodącą lokalizacją u kobiet.

Piśmiennictwo

Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Centrum Onkologii 2002

Didkowska J., Mańczuk M., McNeill A., Powles J., Zatoński W. Lung cancer mortality at ages 35-54 in the European Union: ecological study of evolving tobacco epidemics. *BMJ*. 2005 Jul 23;331(7510):189-91

Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-1308.

- Doll R., Peto R., Wheatley K., Gray R., Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *BMJ* 1994, 309: 901-11
- GUS Stan zdrowia ludności Polski w 1996 r. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 1997
- GUS Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2006
- Heloma A, Nurminen M, Reijula K, Rantanen J. Smoking prevalence, smoking-related lung diseases, and national tobacco control legislation. *Chest*. 2004 Dec;126(6):1825-31.
- Kubik A. K., Parkin D. M., Plesko I., Zatoński W., Kramarowa E., Möhner M., Friedl H. P., Juhasz L., Tzvetansky CH. G., Reissigova J. Patterns of Cigarette Sales and Lung Cancer Mortality in Some Central and Eastern European Countries, 1960-1989. *Cancer* 1995; 75; 10: 2452-2460
- Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. 1994. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control* 1994(3):242-247.
- Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000 Aug 5;321(7257):323-9.
- Snow J. On the mode of communication of cholera." *Edinburgh Medical Journal* 1 (January 1856): 668-70
- Staszewski J. Regionalne różnice umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1970-1974. Centrum Onkologii-Instytut, Gliwice 1979
- Tyczyński J. Geografia wybranych lokalizacji nowotworów złośliwych w Polsce – zmiany w czasie. Praca doktorska. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 1991
- Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2006
- Zatoński WA, McMichael AJ, Powles JW. Ecological study of reasons for sharp decline in mortality from ischaemic heart disease in Poland since 1991. *BMJ*, 1998; 316: 1047-51.
- Zatoński W. A. Demokracja jest zdrowsza. Cud zdrowotny nad Wisłą. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2002
- Zatoński W. Rozwój sytuacji zdrowotnej w Polsce na tle innych krajów Europy Środkowej i Wschodniej. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2001
- Zatoński W., Pukkala E., Didkowska J., Tyczyński J., Gustavsson N. Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1986-1990 (Atlas of cancer mortality in Poland 1986-1990) Centrum Onkologii-Instytut, INTERSPAR - Oficyna Wydawnicza, Warszawa 1993
- Zatoński W, Przewoźniak K. (red.) Palenie tytoniu w Polsce: postawy, następstwa zdrowotne i profilaktyka. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1999

3 ROZDZIAŁ 2 HISTORIA REJESTRACJI NOWOTWORÓW

URSZULA WOJCIECHOWSKA

Zainteresowanie zjawiskami demograficznymi ma w historii cywilizacji długą tradycję. Przez zjawiska demograficzne rozumiemy przemiany zachodzące w społecznościach ludzkich związane z ich powstawaniem i przemijaniem, obejmujące takie zagadnienia, jak: struktura wieku, przyrost naturalny, migracje oraz inne czynniki społeczne i socjologiczne mające wpływ na kształtujące je procesy. Jednym z narzędzi śledzenia i odkrywania praw rządzących tymi zmianami są różne formy rejestracji zdarzeń demograficznych, w tym również zachorowań i zgonów z powodu nowotworów.

Od niepamiętnych czasów władcy gromadzili dane o ludności i zasobach państwa. Celem zbierania informacji było m.in. oszacowanie liczby mężczyzn zdolnych do służby wojskowej, czy też wysokości podatków, stanowiących dochód państwa. W starożytnych Chinach, Egipcie, Indiach i Rzymie istniały dobrze zorganizowane instytucjonalne systemy zbierania i gromadzenia danych, łącznie ze spisami ludności. Systematyczną rejestrację narodzin, małżeństw i zgonów podjęto w Anglii i we Francji już w XVI wieku, w Szwecji w XVII, a w Norwegii w XVIII wieku.

Zainteresowanie informacją medyczną poprzedzone było wielowiekową obserwacją chorych i próbami ich leczenia w specjalnie wyznaczonych miejscach. Pierwsze pewne wiadomości o miejscu, w którym leczono chorych, znaleziono w Sebaście (Azja Mniejsza) w 356 roku. Także w Azji Mniejszej biskup Bazyli Wielki założył w 369 roku na przedmieściach Cezarei Kapadockiej „Miasto Miłosierdzia” i nakazał organizowanie podobnych ośrodków w innych miejscowościach. Ośrodek założony przez bpa Bazylego nosił nazwę „xenodochium” (hospicjum) i był przeznaczony dla potrzebujących wszelkiego rodzaju, a więc bezdomnych, chorych i wędrowców. Od nazwy swego pomysłodawcy ośrodki te nazywano także „bazylejami”. Rozwój nowożytnej idei szpitala wiąże się również ze światem kultury arabskiej. Najśłynniejsze szpitale powstały w Bizancjum, Bagdadzie, Damaszku, Kairze, Kordobie. Były one często podzielone na oddziały, dysponowały własną apteką i salami wykładowymi (Scott 2002).

Do Europy ideę szpitala sprowadzili krzyżowcy. Do najbardziej znanych pierwszych europejskich szpitali należą: szpital św. Bartłomieja (założony w Londynie w 1123 r.), Hôtel Dieu (ufundowany przez Ludwika XII w Paryżu, 1231 r.) czy Santa Maria Nuova (Florencja, 1288 r.). W budowie i prowadzeniu szpitali w Średniowieczu najwięcej zasług mieli zakonnicy (np. kawalerowie maltańscy czy cystersi). Poświęcanie się chorym było bowiem często elementem reguł zakonnych. Do XVIII wieku w świadomości społecznej krajów europejskich dominował pogląd, że szpital ma służyć przede wszystkim ubogim, co wiąże się z chrześcijańską ideą miłosierdzia. Do najstarszych szpitali w Polsce należą obiekty założone przez zakon cystersów: przy kościele Najświętszej Marii Panny we Wrocławiu (1108 r.) i w Jędrzejowie (1152 r.). Prowadzili je głównie cystersi i bożogrobcy.

W średniowiecznej Europie właściwszym określeniem na ówczesne instytucje szpitalne był termin „przytułek”, ponieważ w miejscach tych łączono opiekę nad chorymi i biednymi, a także izolowano chorych na choroby zakaźne. W XII-wiecznej Polsce istniało pewne zróżnicowanie instytucji wspomagających

chorych, np. na domy dla podrzutków, leprozoria oraz przytułki dla starców. Później szpitale zaczęły w coraz większym stopniu realizować także funkcje medyczne. Sekularyzacja szpitali rozpoczęła się po rewolucji francuskiej. Wraz z rewolucyjnymi zmianami w wiedzy i technologii medycznej z początkiem XX wieku szpitale zaczęły odgrywać dominującą rolę w systemach opieki zdrowotnej.

Pierwsze prześliski zainteresowania losem chorych na nowotwory w Polsce sięgają XVI wieku, kiedy to Piotr Skarga razem z dostojnikami świeckimi i duchownymi, przy wsparciu Zygmunta III Wazy założył w roku 1584 Bractwo Miłosierdzia Bogarodzicy mające na celu opiekę nad „niemocą trapiionymi”. Bractwo to jednak miało na celu tylko niesienie chorym pomocy materialnej i duchowej, nie uwzględniało natomiast zapewnienia opieki lekarskiej i szpitalnej. Tę lukę wypełnił Piotr Skarga przez założenie w Wielki Poniedziałek 1592 roku Bractwa Św. Łazarza, które już wyraźnie miało za zadanie hospitalizację i pielęgnowanie „leżących po ulicach chorych”. Bractwo objęło zarząd szpitala mieszczącego się przy ulicy Mostowej w Warszawie, zwanego „szpitalem dla „gnojników”. Chorzy na nowotwory stanowili zdecydowaną większość pacjentów szpitala. Był to pierwszy szpital w Polsce i pierwszy w Europie zajmujący się przede wszystkim schorzeniami nowotworowymi. W Anglii dopiero w 1792 roku powstał szpital „Middlesex”, mający te same zadania co nasz szpital przy ulicy Mostowej. Polska wyprzedza więc pod tym względem o 200 lat Anglię, a o 40 lat działalność św. Wincentego a Paulo we Francji (Wejnert 1922).

Po okresie Piotra Skargi przez długie lata nie było w szpitalnictwie polskim większego zainteresowania leczeniem schorzeń nowotworowych. Dopiero na początku XIX wieku w warszawskim w szpitalu przy ulicy Książęcej utworzono oddział specjalny dla chorych na nowotwory, a w końcu tego stulecia dzięki, staraniom Towarzystwa Opieki nad Nieuleczalnymi, w „Królikarni” pod Warszawą, na posesji ofiarowanej przez Zygmunta Pusłowskiego otworzono przytułek dla kobiet, gdzie przebywały prawie wyłącznie chore na nowotwory.

Od końca XVI wieku do początku XIX wieku, mimo braku zorganizowanego systemu leczenia onkologicznego, idea walki z rakiem w Polsce systematycznie się rozwijała. Przejawy zainteresowania nowotworami znajdujemy w ówczesnym piśmiennictwie. W *Compedium Medicum auction* z roku 1767 znajdujemy opis zewnętrznych cech raka oraz ówczesne sposoby jego leczenia. W innej książce - *Dykcyonarz powszechny Medyki, Chirurgii i sztuki hodowania bydła czyli Lekarz Wieyski* z roku 1791 - znajduje się omówienie rozwoju i objawów raka, ze szczególnym uwzględnieniem raka piersi. Po włączeniu chirurgii do wydziałów medycznych na najśłynniejszych uniwersytetach we Francji, Niemczech oraz w Polsce zaczęły powstawać podręczniki omawiające metody radykalnego (chirurgicznego) leczenia niektórych nowotworów – szczególnie nosa, wargi, języka, prącia i piersi. Szczegółowy opis operacji tego typu znajdujemy w wydanych w latach 1817-1819 pierwszym i drugim tomie *Chirurgii* Józefa Czekierskiego, kierownika i współzałożyciela pierwszej w Warszawie Kliniki Chirurgicznej w szpitalu Św. Rocha. Niektóre informacje zawarte w tym podręczniku, oparte jedynie na wnikliwej obserwacji i doświadczeniu, bez podstaw naukowych, okazały się nadzwyczaj trafne.

Do czasu, w którym wynaleziono współczesne metody leczenia raka (naświetlania, chemioterapia), leczenie nowotworów pozostawało wyłącznie w rękach chirurga. Podwaliną do upowszechnienia leczenia chirurgicznego stało się uznanie chirurgii (będącą do połowy XVIII w. domeną cyrulików) za dziedzinę nauk medycznych oraz przeprowadzenie w 1847 roku w Bostonie przez Williama Mortona pierwszej narkozy eterowej. Rozwój chirurgii przyspieszyło również odkrycie w 1867 roku antyseptyki. Karbol wprowadzony przez Listera zmniejszył znacznie liczbę powikłań z powodu zakażeń. Wiek XIX był okresem wielu pionierskich operacji, których przebieg i wyniki były dokumentowane w licznych publikacjach zawierających kliniczne analizy przypadków.

Wraz z gromadzeniem coraz większych ilości danych (nie tylko medycznych) pojawiła się potrzeba ich odpowiedniego opracowania i interpretacji, by tą drogą uzyskać informacje użyteczne zarówno w medycynie, jak i we wszystkich innych dziedzinach funkcjonowania państwa.

Statystyka rozwinęła się w latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych XVII stulecia, a jej początki stanowiły raporty o długości życia i zamożności ludności miejskiej, potrzebne do regulacji finansów państwa. W 1797 roku *Encyclopædia Britannica* pojęcie „statystyka” wyjaśnia jako „słowo wprowadzone, aby wyrazić obraz lub zwięzły opis jakiegoś królestwa, hrabstwa albo gminy”. Wraz z umocnieniem podstaw naukowych statystyka zaczęła wchodzić do aparatu administracyjnego pod postacią statystyki publicznej, której środki i metody regulują przepisy prawa. W Wielkiej Brytanii już w 1834 roku utworzono Królewskie Towarzystwo Statystyczne. W późniejszym okresie coraz więcej państw powoływało urzędy statystyczne w celu „uzyskiwania, porządkowania i publikowania faktów mających na celu przedstawienie warunków życia i stanu pomyślności narodu”.

Statystyka wcześnie wkroczyła do niemal wszystkich dziedzin nauki oraz praktyki, a punktem jej zainteresowań stała się również diagnoza i terapia medyczna. Jednym z pionierów w tej dziedzinie okazał się Philippe Pinel (1745-1826), francuski lekarz, naukowiec i nauczyciel, który wszystkie swoje badania opierał na systematycznie prowadzonej szczegółowej dokumentacji historii chorób, co zalecał również swoim studentom. W 1798 roku opublikował własną systematyczną klasyfikację chorób. Była to kolejna systematyka chorób opublikowana w XVIII wieku. Poprzedzały ją prace Carla von Linné (1707-1783), Williama Cullena (1710-1790) i Davida Macbride (1726-1778), wydane w latach 1769-1772.

Nowy impuls do rozwoju rejestracji i analizy populacyjnych danych medycznych przyniosła rewolucja francuska. Najważniejszymi postaciami dla rozwoju epidemiologii tego okresu byli: Pierre Charles-Alexandre Louis (1787-1872), twórca tzw. metod numerycznych, oraz współczesny mu Jules Gavarret, autor słynnej książki *Principes généraux de statistique médicale* (1840).

Ogromny wpływ na rozwój epidemiologii mieli również William Augustus Guy (1810-1885) oraz William Farr (1807-1883). Guy był jednym z najznamieńszych angielskich lekarzy, który zapoczątkował rozwój epidemiologii chorób zawodowych. Farr, pracując w Registrar General's Office, wprowadził do epidemiologii takie pojęcia, jak *prevalence*, *standardized mortality rate*, *person-years* oraz *dose-response effect*. Był on pierwszą osobą, która zaproponowała prowadzenie badań prospektywnych i retrospektywnych. Farr

wprowadził pierwszy nowoczesny populacyjny system rejestracji, a także we współpracy z d'Espine'em stworzył pierwszą Międzynarodową Klasyfikację Chorób (1853).

Do początków XX wieku epidemiologia nowotworów złośliwych była oparta wyłącznie na statystyce zgonów. W tym też okresie pojawiły się w Anglii i Niemczech głosy krytyczne, postulujące konieczność poprawy jakości danych stanowiących podstawę do badań nad przyczynami powstawania nowotworów. W 1900 roku ukonstytuował się w Berlinie pod przewodnictwem profesora Ernsta von Leydena „Komitet do badań nad rakiem”, który podjął próbę rejestracji wszystkich leczonych w Niemczech pacjentów nowotworowych. Do wszystkich lekarzy w Niemczech rozesłano dwa kwestionariusze, z których pierwszy zawierał pytania dotyczące demograficznych i medycznych danych o pacjencie, drugi natomiast dane o środowisku pacjenta. Spis ten datowano na 15 października 1900 roku.

Analiza spisu przeprowadzonego w Niemczech pokazała, że tylko około połowa lekarzy, do których wysłano kwestionariusze, wypełniła je i odesłała. W 165 okręgach, gdzie stwierdzono najwyższą liczbę chorych na raka, spis powtórzono w listopadzie 1902 roku, zadając szczegółowe pytania dotyczące warunków życia, sposobu odżywiania się i rodziny osoby chorej na nowotwór. W kolejnych spisach przeprowadzonych w Niemczech w roku 1931 (Württemberg) i w latach 1930-1934 (Baden), około 97% lekarzy przesłało wypełnione kwestionariusze. Trwające pięć lat (1933-1938) spisy osób chorych na nowotwory przeprowadzono również w takich miastach, jak Getynga, Halle, Kolonia i Norymberga.

W wielu krajach europejskich sporządzono podobne spisy pacjentów chorych na nowotwory złośliwe. W Holandii pierwszy spis powstał w tym samym roku (1900) co w Niemczech, przy użyciu takiego samego kwestionariusza. Analogiczne badanie wykonano w Hiszpanii (1902 r.), Portugalii i na Węgrzech (1904 r.), Szwecji (lata 1905-1906) oraz Danii i Islandii (1908 r.). Również na terenach Polski (będącej wtedy pod zaborami) odbyły się próby spisu chorych na nowotwory. Pierwszy kwestionariusz został rozesłany w 1904 roku do 465 lekarzy. Wyniki spisu pokazały, że: nowotwory częściej występowały w miastach niż na wsi, zagrożenie nimi wzrastało wraz z wiekiem oraz że najczęstszym nowotworem u mężczyzn w tamtych czasach był nowotwór żołądka, a u kobiet szyjki macicy (Serkowski, Meybaum 1906). Dwa lata później, w 1906 roku, o wypełnienie podobnego formularza zostali poproszeni lekarze działający pod zaborem rosyjskim. Zebrano informacje o wieku, płci, zawodzie, statusie społecznym oraz wyznaniu chorych na nowotwory. W 1908 roku rozesłano trzeci formularz zawierający jeszcze szerszy zakres informacji o chorych. Po odzyskaniu niepodległości w 1918 roku wprowadzono w Polsce obowiązek wypełniania kart statystycznych wszystkim chorym na nowotwory (jednak nie stworzono instytucji, która w sposób ciągły gromadziłaby dane o zachorowaniach na nowotwory). Stały się one podstawą do stworzenia w Polsce w 1924 roku pierwszego Programu Walki z Rakiem.

Zdając sobie sprawę z niedoskonałości prowadzonej za pomocą okresowych ankiet rejestracji nowotworów złośliwych, F.C. Wood, dyrektor Instytutu Badań nad Rakiem z Uniwersytetu Columbia, zaproponował w 1930 roku, aby wprowadzić obowiązkową zgłaszalność zachorowań na nowotwory złośliwe. W 1940 roku radiolog z Rostoku C.H. Lasch wprowadził innowację do rejestracji nowotworów, polegającą na rejestrowaniu poszczególnych nowotworów jako przypadków zachorowań, zamiast rejestrowania poszczególnych pacjentów. Zapewniało to eliminację z rejestrów wielokrotnych zgłoszeń tych samych

zachorowań na nowotwory złośliwe. Było to znaczne przybliżenie do prowadzonej obecnie statystyki zachorowań.

Ciągła rejestracja nowotworów złośliwych rozpoczęła się w Meklenburgii, w Niemczech, w 1937 roku. Poszczególni lekarze, szpitale oraz pracownice anatomii patologicznej otrzymały karty zgłoszeń nowotworów złośliwych. Karty te, wypełniane dla każdego pacjenta chorego na nowotwór, przesyłano następnie do odpowiedniego biura statystycznego raz na dwa tygodnie. Zgłoszenia były weryfikowane i wprowadzane do katalogu nowych zachorowań, a brakujące informacje uzyskiwano telefonicznie w ciągu ośmiu dni. O efektywności tego systemu rejestracji świadczy obserwowana częstość nowych zachorowań na poziomie 200 na 100000.

W Stanach Zjednoczonych dane o zachorowaniach na nowotwory złośliwe były gromadzone za pomocą spisów osób chorych na raka organizowanych ad hoc. Spisy takie miały miejsce w latach 1937-1939, 1947-1948 oraz 1969-1971 (Haenszel 1975) i miały na celu zebranie danych użytecznych do działań związanych z walką z rakiem.

Jednym z najstarszych, a być może najstarszym działającym do dzisiaj rejestrem nowotworów złośliwych jest rejestr w Hamburgu (Wagner 1985). Rejestr ten rozpoczął działalność w 1927 roku, początkowo jako organizacja prywatna, a od 1929 roku jako organizacja publiczna (Follow-up Patient Care Service) (Keding, 1973). Na uwagę zasługuje fakt, że dane o chorych na nowotwory złośliwe były porównywane z informacjami pochodzącymi z aktów zgonów, co wpływało na poprawę kompletności gromadzonych informacji.

Pierwsze nowoczesne rejestry nowotworów złośliwych powstały na krótko przed wybuchem II wojny światowej, a celem ich powstania były przede wszystkim względy natury badawczej. W Stanach Zjednoczonych pierwszym rejestrem był, istniejący do dziś, rejestr nowotworów dla stanu Connecticut, który powstał w 1936 roku (Connelly i wsp. 1968). Niedługo później w 1940 r. powstał rejestr stanu Nowy Jork (Petrakis 1979). W Kanadzie początki rejestracji datują się na rok 1944, kiedy rozpoczął działalność rejestr nowotworów w prowincji Saskatchewan. Zarówno w stanie Nowy Jork, jak i w prowincji Saskatchewan rejestracja oparta była na obowiązku zgłaszania zachorowań na nowotwory.

W Europie pierwsze nowoczesne rejestry nowotworów złośliwych powstały w latach czterdziestych w Danii (1942 r.), Belgii (1943 r.) oraz Wielkiej Brytanii (1945 r. - region południowo-zachodni).

Niewątpliwie jednym z najważniejszych wydarzeń w rozwoju rejestracji nowotworów złośliwych była konferencja, która odbyła się w Kopenhadze w dniach 2-6 września 1946 roku. Jej inicjatorem był J. Clemmesen, a udział w niej wzięło 12 czołowych przedstawicieli epidemiologii i walki z rakiem tego okresu. Uczestnicy spotkania podkreślili konieczność utworzenia systemu rejestracji nowotworów złośliwych, który zapewniłby dane o zachorowalności na wysokim poziomie, porównywalne pomiędzy poszczególnymi krajami. Proponowali oni również wprowadzenie jednakowego nazewnictwa oraz wspólnej standardowej populacji. Aby osiągnąć ten cel, postulowali tworzenie we wszystkich krajach rejestrów nowotworów złośliwych. Uczestnicy spotkania przyjęli wspólną rezolucję, w której czytamy m.in.:

- rejestracja nowotworów złośliwych prowadzona w tak wielu krajach, jak to jest możliwe, przyniesie wiele korzyści;
- dane powinny być gromadzone według ogólnie zaakceptowanego protokołu, aby były porównywalne;
- każdy kraj powinien posiadać centralny rejestr nowotworów, koordynujący rejestrację na terenie danego kraju;
- powinno istnieć międzynarodowe gremium, którego zadaniem byłoby łączenie danych gromadzonych w poszczególnych krajach.

Przyjmując powyższe rekomendacje, Światowa Organizacja Zdrowia - Komitet Ekspertów d.s. Statystyki Zdrowia powołała „Podkomisję d.s. Rejestracji Nowotworów oraz Statystycznej Analizy”, która zebrała się po raz pierwszy w Paryżu w marcu 1950 roku. Na spotkaniu tym oraz kolejnych, w Paryżu (1951 r.) i Genewie (1957 r.), opracowano zalecenia do organizowania i prowadzenia rejestrów nowotworów złośliwych (Stocks 1959). Dało to początek szybkiemu rozwojowi rejestracji nowotworów złośliwych w wielu krajach świata.

Aby zapewnić koordynację działań poszczególnych rejestrów nowotworów złośliwych i poprawić porównywalność gromadzonych w różnych krajach danych, powołano organizację zrzeszającą krajowe i regionalne rejestry nowotworowe. Z inicjatywą powołania takiej organizacji wystąpili podczas IX Kongresu Raka w Tokio w 1966 roku profesor Segi z Japonii oraz S. Cutler z Narodowego Instytutu Raka z Bethesda w USA. Organizacja powstała oficjalnie w maju 1968 roku w Lozannie (Szwajcaria) i przyjęła nazwę Międzynarodowy Związek Rejestrów Nowotworowych (International Association of Cancer Registries).

Obecnie na świecie działa ponad 200 populacyjnych rejestrów nowotworów złośliwych w różnych krajach na wszystkich kontynentach (Coleman i Wahrendorf, 1989). Ponadto działa kilkadziesiąt rejestrów, których zadaniem jest gromadzenie informacji jedynie o wybranych nowotworach złośliwych lub grupach nowotworów. Istnieje również wiele tzw. rejestrów szpitalnych.

Rejestracja zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce jest prowadzona od 1952 roku na mocy wydanego w 1951 roku zarządzenia Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej. Ustawa ta zobowiązywała wszystkie jednostki służby zdrowia i poszczególnych lekarzy do wypełniania Kart Zgłoszenia Nowotworów Złośliwych dla wszystkich pacjentów, u których stwierdzono bądź podejrzewano chorobę nowotworową. W tym samym roku w Zakładzie Epidemiologii i Prewencji Nowotworów w Centrum Onkologii w Warszawie utworzono Krajowy Rejestr Nowotworów, do którego wysyłano wypełnione Karty Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego i którego zadaniem było i jest gromadzenie informacji o zachorowaniach i zgonach na nowotwory złośliwe na terenie Polski, ich analiza oraz interpretacja wyników. Jakość i kompletność zgłaszanych danych w pierwszych latach rejestracji była bardzo niska. Pod koniec lat pięćdziesiątych kierując się rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization - WHO), podjęto działania w celu stworzenia sieci regionalnych rejestrów nowotworów oraz wprowadzono standardowe, oparte na wytycznych WHO zasady kodowania diagnozy zgodne z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów. Toteż od

początku lat sześćdziesiątych podział nowotworów, w zależności od umiejscowienia, jest dokonywany zgodnie z obowiązującą wersją Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów ogłaszanej przez WHO.

W pierwszym etapie rozwoju w Polsce regionalnej sieci rejestracji nowotworów złośliwych zorganizowano w Instytucie Onkologii trzy rejestry nowotworów - w Warszawie oraz dwóch jego filiach: w Krakowie i Gliwicach. Oprócz trzech rejestrów zlokalizowanych w Instytucie Onkologii, które od połowy lat sześćdziesiątych prowadziły mniej lub bardziej aktywną rejestrację nowotworów złośliwych, przez cały ten czas wypełnione Karty Zgłoszeń Nowotworów były przysyłane w sposób niekontrolowany z całej Polski do Krajowego Rejestru Nowotworów.

W roku 1975, w związku ze zmianą podziału administracyjnego kraju, zarządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej dokonano rejonizacji opieki onkologicznej w Polsce, tworząc 11 regionalnych ośrodków onkologicznych przy wybranych Wojewódzkich Zespołach Opieki Zdrowotnej. Od tego czasu, w oparciu o wprowadzoną rejonizację, zaczęły stopniowo powstawać Regionalne i Wojewódzkie Rejestry Nowotworów Złośliwych. Rejestry regionalne znajdowały się w następujących miastach: Białystok (obejmujący województwa: białostockie, łomżyńskie, olsztyńskie, suwalskie), Lublin (obejmujący województwa: lubelskie, chełmskie, zamojskie, białkopodlaskie), Łódź (obejmujący województwa: łódzkie, piotrkowskie, sieradzkie, skierniewickie, włocławskie), Poznań (obejmujący województwa: leszczyńskie, kaliskie, konińskie, pilskie, zielonogórskie, poznańskie), Szczecin (obejmujący województwa: gorzowskie, koszalińskie, szczecińskie), Warszawa (obejmujący województwa: stołeczne warszawskie, ciechanowskie, radomskie, ostrołęckie, płockie, siedleckie) i Wrocław (obejmujący województwa: jeleniogórskie, legnickie, wałbrzyskie, wrocławskie). Rejestry wojewódzkie znajdowały się w: Bielsko-Białej, Brzozowie (rejestr obejmujący województwo krośnieńskie), Bydgoszczy, Częstochowie, Elblągu, Gdańsku, Kielcach, Krakowie, Gliwicach (rejestr obejmujący województwo katowickie), Nowym Sączu, Opolu, Przemyślu, Rzeszowie, Tarnobrzegu, Tarnowie i Toruniu. Karty Zgłoszeń Nowotworów Złośliwych z terenu województwa śląskiego (pozostającego przez pewien czas bez rejestru) przysyłano bezpośrednio do Krajowego Rejestru Nowotworów w Warszawie, gdzie dane były wczytywane, przetwarzane i dołączane do zbiorów przysyłanych przez rejestry regionalne i wojewódzkie. W niektórych rejestrach terenowych miała miejsce częściowa analiza zebranych danych, niekiedy z wykorzystaniem technik komputerowych (ale bez jednolitego w skali kraju systemu kodowania danych). Wszystkie rejestry gromadziły dane na Kartach Zgłoszenia Nowotworów Złośliwych, a następnie przysyłały je do Krajowego Rejestru Nowotworów.

Poszczególne rejestry regionalne i wojewódzkie charakteryzowały się zróżnicowaną kompletnością rejestracji oraz różną jakością gromadzonych danych. Od połowy lat osiemdziesiątych Centrum Onkologii w Warszawie podjęło działania prowadzące do poprawy kompletności i jakości rejestracji nowotworów złośliwych w skali całego kraju. Działania te przyniosły wymierny efekt w postaci znacznej poprawy kompletności rejestracji. Profesor Tadeusz Koszarawski we współpracy z prof. Heleną Gadomską ocenili, że na początku lat osiemdziesiątych zbiór danych o zachorowaniach obejmował około 70% wszystkich przypadków (Koszarowski, Gadomska i wsp. 1987). Szacunek wykonywany dla roku 1993 oceniał kompletność danych na 95% (Zatoński, Tyczyński 1995).

W początkowych latach rejestracji, przed okresem upowszechnienia personalnych stanowisk komputerowych, Karty Zgłoszenia nadsyłane do Krajowego Rejestru Nowotworów kodowane były w sposób jednolity (w specjalnie do tego celu przeznaczonym obszarze karty), a następnie przesyłane do GUS (posiadającego duże, wielozadaniowe maszyny liczące), gdzie wczytywano dane z kart i tworzone przekrojowe tabele zachorowań, na podstawie których Krajowy Rejestr Nowotworów sporządzał roczne raporty zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce. Od początku lat osiemdziesiątych dane z Kart Zgłoszenia wprowadzone w GUS-ie przekazywano do Krajowego Rejestru Nowotworów na nośnikach magnetycznych i tu dokonywano wszechstronnej analizy danych na minikomputerze PDP 11/24.

Wraz z rozwojem i rozpowszechnieniem technik komputerowych, w systemie rejestracji nowotworów złośliwych zaczęto stosować coraz bardziej zaawansowane metody elektronicznego przetwarzania danych. Rejestry Regionalne stopniowo zostały skomputeryzowane, co korzystnie wpłynęło na jakość i kompletność danych oraz stworzyło możliwość samodzielnej analizy danych przez wszystkie regionalne Rejestry Nowotworów.

Od roku 1990 dane z Rejestrów Regionalnych i Wojewódzkich zaczęły napływać do Krajowego Rejestru Nowotworów wyłącznie w formie elektronicznej, w ujednoliconym formacie. Stworzyło to możliwość zrezygnowania z kodowania Kart Zgłoszenia i pośrednictwa GUS w przenoszeniu informacji na nośniki elektroniczne. Jednolity format nadsyłanych zbiorów ułatwił kontrolę jakości danych.

Obecnie Wojewódzkie Rejestry Nowotworów są w pełni skomputeryzowane i (poza nielicznymi przypadkami) pracują w specjalnie dla nich stworzonym systemie rejestracji nowotworów, który zapewnia bezpieczeństwo przechowywanych w nim danych oraz jednolite metody wprowadzania i analizowania danych. Przekazywanie przez Wojewódzkie Rejestry do Rejestru Krajowego zarejestrowanych przypadków zachorowań odbywa się wyłącznie drogą elektroniczną przy użyciu protokołów zapewniających bezpieczny transfer danych.

Piśmiennictwo

- Coleman M. Wahrendorf J. *Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology*, IARC Scientific Publications No. 10, Lyon 1989
- Connelly R.R., Campbell P.C., Eisenberg H. *Central Registry of Cancer Cases in Connecticut*. *Publ. Health Rep.* 83, No. 5) Washington DC, US Public Health Service, pp. 386-390, 1968
- Haenszel W. *The United States network of Cancer Registries*. In: Grundmann E. & Redersen E. eds. *Cancer Registry*, Berlin Springer 1975
- Keding G. *Annotation zur Krebs epidemiologie*. *Hambg. rzteblatt*, 27 (No. 8), 1973
- Koszarawski T., Gadomska H. i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1952-1982*. Centrum Onkologii, Warszawa 1987
- Petrakis N. L. *Historic milestones In cancer epidemiology*. *Sem. Oncol.*: 433-444, 1979
- Scott H. *Kronika Medycyny. Horyzont* (Grupa Wydawnicza Bertelsmann) 2002
- Serkowski S., Meybaum J. *Materiały do etiologii i statystyki raka*. *Gaz Lek* 26: 705-800, 1906
- Stocks P. *Cancer registration and studiem of incidence by surveys*. *Bull. World Health Organ.*: 20:697-715, 1959
- Wagner G. *Cancer registration: Historical aspects* In: Parkin D.M. i wsp. *The Role of Cancer Registry in Cancer Control*. IARC Scientific Publications No. 66), Lyon 1985

4 ROZDZIAŁ 3 REJESTRACJA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

URSZULA WOJCIECHOWSKA

W 2002 roku, według szacunków, odnotowano na świecie prawie 11 mln nowych zachorowań na nowotwory złośliwe (Globocan 2002). W 2006 roku w Europie chorobę nowotworową rozpoznano u około 3,2 mln osób oraz zmarło z tego powodu około 1,7 mln osób (Ferley i wsp. 2006).

Choroba nowotworowa, która od wielu lat stanowi poważny problem w krajach o wyższej stopie życiowej, jest obecnie jednym z najważniejszych problemów stojących przed państwową służbą zdrowia na całym świecie.

Aby uruchomić jakiegokolwiek program kontroli zagrożenia nowotworami, konieczne jest pełne zrozumienie ciężaru, jaki choroba ta powoduje w społeczeństwie. „Rak” to termin określający wiele różnych chorób. Nie wystarczy zatem znać ogólną liczbę zachorowań w danej populacji, gdyż typowe wzorce występowania tej choroby różnią się zasadniczo w zależności od położenia geograficznego, grup etnicznych, kategorii społeczno-ekonomicznych, grup zawodowych i wielu różnorodnych czynników kulturowych. Dlatego też dane dotyczące występowania choroby muszą pokazywać rozkład różnych typów nowotworów w danej populacji.

Powstanie podstawowej bazy danych o chorobie daje możliwość analizy czynników etiologicznych lub związków przyczynowych oraz uruchamiania odpowiednich działań interwencyjnych w celu ograniczenia częstości jej występowania. Do działań prewencyjnych należą masowe badania populacji w celu wykrycia nowotworów, szczególnie raka szyjki macicy (tzw. prewencja wtórna, gdyż rozwój choroby zostaje powstrzymany poprzez jej usunięcie we wczesnym stadium) oraz działania edukacyjne na temat szkodliwości tytoniu lub korzyści, jakie zapewnia zdrowa dieta (prewencja pierwotna, polegająca na zapobieganiu występowania chorób).

Rejestr Nowotworów Złośliwych to instytucja, która zajmuje się zbieraniem danych o zachorowaniach na nowotwory złośliwe, gromadzeniem tych danych, ich analizowaniem i interpretowaniem. Populacyjny rejestr nowotworów złośliwych gromadzi dane o zachorowaniach z określonego obszaru, o populacji dokładnie określonej co do jej struktury i wielkości.

Zadania Rejestru Nowotworów Złośliwych można określić następująco:

- a) bieżące gromadzenie danych o zachorowaniach na nowotwory w określonej populacji oraz ich analiza i interpretacja;

- b) stworzenie jednorodnego i porównywalnego w skali międzynarodowej zbioru danych o nowotworach złośliwych;
- c) ocena efektywności rozpoznawania i leczenia nowotworów złośliwych poprzez analizę przeżyć;
- d) wykrywanie i ocena na podstawie badań epidemiologicznych i laboratoryjnych czynników ryzyka nowotworów złośliwych oraz ocena wpływu eliminacji określonych czynników rakotwórczych ze środowiska na poziom zachorowań na nowotwory złośliwe;
- e) śledzenie zmian w czasie i przestrzeni występowania nowotworów złośliwych w Polsce;
- f) przygotowanie podstaw dla epidemiologicznych badań analitycznych i formułowania hipotez badawczych.

Gromadzone dane pozwalają na uzyskanie podstawowej informacji potrzebnej do stwierdzenia jakie, grupy osób częściej zapadają na nowotwory złośliwe, w jakich regionach geograficznych jest najwyższa zapadalność, w których regionach i w jakich populacjach mieszkańców występują najbardziej czy też najmniej zaawansowane postacie poszczególnych nowotworów. Są to podstawowe dane potrzebne do tego, by odpowiednio ukierunkować działania zwalczające nowotwory złośliwe na grupy najwyższego ryzyka i obszary geograficzne, w których jest najwyższa zapadalność na dane nowotwory, co daje jednocześnie największe szanse na uzyskanie potencjalnych korzyści.

4.1 3.1. SYSTEM REJESTRACJI W POLSCE, PODSTAWOWE DOKUMENTY I ICH OBIEG.

Dr Urszula Wojciechowska

W Polsce rejestracja nowotworów złośliwych od początku swojego istnienia oparta jest na sieci rejestrów regionalnych i wojewódzkich, gromadzących dane z mniejszych obszarów administracyjnych i przesyłających zgromadzone dane raz w roku do Krajowego Rejestru Nowotworów, którego zadaniem jest łączenie danych i ich analiza pod kątem zagrożenia populacji Polski nowotworami w poszczególnych latach. Dzięki takiej organizacji Krajowy Rejestr Nowotworów jest jednym z niewielu na świecie rejestrów populacyjnych (obejmującym około 40-milionową populację całego kraju). W innych krajach (poza Skandynawią, o prawie 10 krotnie mniejszych populacjach) istnieją jedynie rejestry gromadzące dane z ograniczonych terenów.

Obecnie działający w Polsce system rejestracji nowotworów oparty jest na sieci 16 Wojewódzkich Rejestrów Nowotworowych, obejmujących populacje poszczególnych województw (jeden rejestr w każdym województwie). Rejestry umiejscowione są w wojewódzkich ośrodkach onkologicznych (poradniach, szpitalach oraz oddziałach Centrum Onkologii) (zał. 1). Wszystkie rejestry są skomputeryzowane i wyposażone w specjalny program do rejestracji nowotworów złośliwych, zapewniający autoryzowany dostęp do przechowywanych w bazach danych informacji. Każdy rejestr posiada własne, chronione

hasłami konto na serwerze KRN, które wykorzystywane jest do wymiany wrażliwych danych między rejestrami wojewódzkimi a KRN.

Pracownicy rejestrów przechodzą coroczne szkolenia, które pozwalają na systematyczną poprawę i utrzymanie wysokiej jakości i kompletności danych dotyczących zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce. Kompletność rejestracji (mierzona proporcją liczby zachorowań / liczby zgonów) w latach 1996-2004 wynosiła około 90-95%.

Rejestry polskie gromadzą informacje o wszystkich nowych zachorowaniach na nowotwory złośliwe, które występują w określonej populacji, wykorzystując wszystkie dostępne źródła celem uzyskania optymalnej informacji o nowotworach złośliwych wstępujących na danym terenie.

Podstawowym dokumentem źródłowym w rejestracji nowotworów jest Karta Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego (KZNZ). Od 1962 roku obowiązywała KZNZ nosząca symbol Mz/N1. Dążenie do zwiększenia kompletności i poprawy jakości rejestrowanych danych sprawiło, że karta ta musiała zostać poddana modyfikacji. Jednocześnie karta okazała się niewystarczająca do wykorzystania jej jako dokumentu źródłowego w skomputeryzowanym systemie rejestracji (opartym o wielozadaniowe komputery w ośrodkach obliczeniowych).

W efekcie opracowany został nowy wzór karty, o rozszerzonym zakresie informacji na stronie medycznej, opatrzony symbolem druku Mz/N1-a (zał. 2). Nowa KZNZ została wprowadzona w 1989 roku i składa się z dwóch stron: strony administracyjnej, służącej do identyfikacji chorego, oraz strony medycznej, służącej do identyfikacji schorzenia. Karta Mz/N1-a była przystosowana do innego systemu gromadzenia i przetwarzania danych, posiadała część przeznaczoną do kodowania informacji, którą po odcięciu wysyłano do Zakładu Techniki Obliczeniowej, gdzie zakodowane dane wczytywano, a następnie tworzone tabele wynikowe. Rozwój technik komputerowych, wprowadzenie do powszechnego użytku komputerów osobistych spowodowały potrzebę stworzenia nowej wersji karty. Przede wszystkim usunięto nieużywaną część kodową karty oraz dodano nowe pola rozszerzające zakres gromadzonych danych. W obecnie obowiązującej KZNZ, która zachowała symbol Mz/N1-a, wszystkie informacje o pacjencie zawarte są na jednej stronie, a rewers dokumentu został przeznaczony na instrukcję wypełniania karty. Zakres gromadzonych danych poszerzony został o pola: wykształcenie, nowotwór mnogi, strona ciała (dla narządów parzystych), nowotwór wykryty w screeningu, leczenie skojarzone, numer statystyczny lekarza zgłaszającego nowotwór (zał. 3).

KZNZ są wypełniane za każdym razem, gdy pacjent zgłosi się do lekarza z rozpoznaniem lub podejrzeniem nowotworu złośliwego. Wszystkie karty wysyłane są do właściwych dla miejsca zameldowania chorego Wojewódzkich Rejestrów Nowotworów Złośliwych. Karty wypełnione poza miejscem zameldowania pacjenta są odsyłane do jego rejonu onkologicznego, co zapobiega wielokrotnemu występowaniu jednego przypadku w rejestrach komputerowych. KZNZ wypełniana jest wielokrotnie dla jednego pacjenta, czyli za każdym razem, gdy zaszły ważne fakty dotyczące diagnostyki, leczenia lub stanu chorego. Kolejne karty nadesłane do rejestrów służą osobom wprowadzającym dane do uzupełniania rekordu dotyczącego danego pacjenta.

Szybko postępujący system informatyzacji ośrodków medycznych spowodował, że dane zawarte w Karcie Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego przekazywane są do Rejestrów Nowotworów z wielu źródeł również w wersji elektronicznej (bezpośrednio z systemów rejestracji medycznej istniejących w poszczególnych ośrodkach). Każda nowa KZNZ (w wersji papierowej lub elektronicznej) trafiająca do Rejestru Nowotworów podlega wstępnej weryfikacji w celu sprawdzenia, czy jest to przypadek nowego zachorowania czy też dane uzupełniające pacjenta już zarejestrowanego (nawet wiele lat wcześniej).

Rejestry nowotworowe powinny mieć możliwość wykorzystywania wszystkich dostępnych źródeł informacji celem uzyskania optymalnej informacji o nowotworach złośliwych wstępujących na danym terenie. Takimi źródłami są m.in.: księgi główne szpitali, pracownie patologiczne, cytologiczne, przychodnie specjalistyczne, zakłady diagnostyczne, akty zgonu.

Rejestry Wojewódzkie, stosując się do zaleceń WHO, gromadzą i uzupełniają dane o zachorowaniach na nowotwory w danym roku przez 2 kolejne lata. Raz w roku (do 30 czerwca) wysyłają zbiór przypadków zachorowań, które wystąpiły 2 lata wcześniej na objętym rejestracją terenie, do Krajowego Rejestru Nowotworów, gdzie zbiory są łączone i analizowane. Na ich podstawie powstają roczne raporty zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce.

4.2 LEGISLACJA

Joanna Didkowska

Polska ma długą tradycję prowadzenia rejestru zachorowań na nowotwory złośliwe. Rejestracja zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce jest prowadzona od 1952 roku na mocy wydanego w 1951 roku zarządzenia Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej (Dz. Urz. M. Zdrowia 1951 nr 2 poz. 8 1962.04.07). Ustawa ta zobowiązywała wszystkie jednostki służby zdrowia i poszczególnych lekarzy do wypełniania Kart Zgłoszenia Nowotworów Złośliwych dla wszystkich pacjentów, u których stwierdzono, bądź podejrzewano występowanie nowotworu.

Obecnie we wszystkich krajach Unii Europejskiej działają rejestry nowotworowe (w niektórych obejmujące cały kraj, na przykład kraje skandynawskie, Słowenia, w niektórych wybrane regiony). Rejestry te działają na podstawie regulacji prawnych zgodnych z prawem wspólnotowym.

Parlament Europejski wydał dwa akty prawne regulujące przepływ i zasady ochrony danych osobowych (dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 95/46/WE z dnia 24 X 1995 roku oraz rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady 45/2000/WE z dnia 18 XII 2000 roku). We wszystkich krajach Unii obowiązują przepisy dotyczące ochrony danych osobowych, jednak wszędzie prawodawca dopuszcza zbieranie danych w celach naukowych. Także w Polsce ustawodawca w ustawie o ochronie danych osobowych dopuszcza zbieranie danych osobowych w celach naukowych

Obecną jedyną podstawą prawną funkcjonowania rejestracji nowotworów w Polsce jest Ustawa o statystyce publicznej (Dz. U. nr 88 z 1995 r poz. 439 art. 31), na podstawie której wydawane jest co roku Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie programu badań statystycznych statystyki publicznej (punkt dotyczący zdrowia i ochrony zdrowia) oraz załącznik do rozporządzenia RM w sprawie badań statystycznych statystyki publicznej na dany rok określający zasady gromadzenia danych.

Schemat i terminarz oraz wzór obowiązujących dokumentów publikowane są co roku w Dzienniku Ustaw:

- a. Wydawane co roku na podstawie Ustawy o statystyce publicznej (Dz. U. nr 88 z 1995 r poz. 439 art. 31) Rozporządzenia Rady Ministrów w sprawie programu badań statystycznych statystyki publicznej (punkt dotyczący zdrowia i ochrony zdrowia)
- b. Załączniki do rozporządzenia RM w sprawie badań statystycznych statystyki publicznej na dany rok
- c. Rozporządzenia Rady Ministrów w sprawie określania wzorów formularzy sprawozdawczych, objaśnień co do sposobu ich wypełniania oraz wzorów kwestionariuszy i ankiet statystycznych stosowanych w badaniach statystycznych ustalonych w programie badań statystycznych statystyki publicznej

Ponadto gromadzenie danych o zachorowaniach na nowotwory złośliwe podlega przepisom ustawy o ochronie danych osobowych z dnia 29 sierpnia 1997 r. (tekst jednolity: Dz. U. z 2002 r. Nr 101, poz. 926). W 2005 roku powstał akt prawny, który również uprawomocnia działalność rejestrów nowotworowych, a mianowicie ustawa o ustanowieniu programu wieloletniego „Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych” (Dz. U. z 2005 r 05.143.1200.).

Informacje z kart zgłoszenia nowotworu przechowywane są przez Krajowy Rejestr Nowotworów działający w ramach Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów - Centrum Onkologii w Warszawie, który na ich podstawie określa liczbę zachorowań na poszczególne typy nowotworów złośliwych. Status administratora danych o zachorowaniach na nowotwory złośliwe przysługuje kierownikom Wojewódzkich Rejestrów Nowotworowych i kierownikowi Krajowego Rejestru Nowotworów. Centrum Onkologii świadome poufności gromadzonych danych medycznych (relacja pacjent-lekarz) od lat wprowadza wysokie standardy ochrony danych w rejestrach nowotworowych:

- Wojewódzkie Rejestry Nowotworów są w pełni skomputeryzowane i (poza nielicznymi przypadkami) pracują w specjalnie dla nich stworzonym systemie rejestracji nowotworów (w środowisku Progress), który zapewnia bezpieczeństwo przechowywanych w nim danych. Przekazywanie przez Wojewódzkie Rejestry do Rejestru Krajowego zarejestrowanych przypadków zachorowań odbywa się wyłącznie drogą elektroniczną przy użyciu protokołów zapewniających bezpieczny transfer danych (SSL).
- pracownicy rejestrów przechodzą coroczne szkolenia, w których stałym punktem jest poufność, ochrona i bezpieczeństwo danych
- Centrum Onkologii opublikowało zalecenia dla rejestrów nowotworowych dotyczące ochrony danych

- Publikowane przez Centrum Onkologii oraz Wojewódzkie Rejestry Nowotworowe sprawozdania i biuletyny zawierają wyłącznie dane wysoko zagregowane i zanonimizowane.

4.3 KONTROLA JAKOŚCI, KOMPLETNOŚCI I PORÓWNYWALNOŚCI DANYCH

Urszula Wojciechowska

Podstawowym zadaniem rejestru nowotworów prowadzonym dla danej populacji jest rejestrowanie wszystkich nowych przypadków nowotworów występujących na obszarze geograficznym objętym rejestracją. Zgromadzone informacje są podstawą do oceny zagrożenia nowotworami na danym terenie oraz powinny stwarzać możliwość porównania wyników z innymi populacjami lub z tą samą populacją w innym okresie czasu. **Kompletność** (zakres, w jakim wszystkie przypadki raka zostały zidentyfikowane), **jakość** (stopień, w jakim zawarte informacje dotyczące różnych zmiennych są prawdziwe lub dokładne) i **porównywalność** (przyjęcie zestawu uniwersalnych standardów lub definicji) danych są podstawowym warunkiem rzetelnej i wiarygodnej oceny sytuacji.

Wiarygodność danych zgromadzonych przez rejestr jest wynikiem wielu czynników, zarówno wewnętrznych (organizacja i styl pracy rejestru) jak i zewnętrznych (współpraca z ośrodkami dysponującymi podstawowymi informacjami, legislacja). Do osiągnięcia wysokiej wiarygodności danych potrzebne są wielostopniowe procedury kontroli jakości pracy rejestru. Procedury kontroli przeprowadzane okresowo pozwalają ocenić kompletność i jakość danych. Regularnej kontroli powinny podlegać nieprawidłowości powstałe podczas zapisu i kodowania danych. Skuteczny system kontroli jakości pracy rejestru pozwala szybko zauważyć nieprawidłowości w systemie funkcjonowania rejestru oraz podjąć niezwłoczne działania w celu ich wyeliminowania.

Minimalnym zadaniem rejestru jest oszacowanie częstości zachorowań (w zależności od płci, wieku, lokalizacji i typu histologicznego nowotworu, stopnia zaawansowania itp.) w zagrożonej populacji. Wyniki te mogą być następnie wykorzystywane do badań epidemiologicznych lub też do planowania i oceny skuteczności programów zwalczania raka. Dodatkowo oprócz danych o częstości zachorowań, niektóre rejestry nowotworów gromadzą informacje o wynikach leczenia i są w stanie obliczyć przeżycia lub oszacować częstość występowania nowotworów.

A. Kompletność danych

Podstawą osiągnięcia wysokiej kompletności danych dotyczących chorób nowotworowych jest uwzględnienie wszystkich źródeł informacji. Rejestr powinien więc mieć dostęp do wszelkich informacji na temat diagnostyki i leczenia nowotworów pochodzących z państwowych i prywatnych placówek

działających na danym terenie oraz instytucji rejestrujących akty zgonów (rejestracja na podstawie aktu zgonu).

Każda informacja napływająca do rejestru z poszczególnych źródeł musi być niezwłocznie sprawdzona pod względem merytorycznym, aby ocenić, czy dany przypadek podlega rejestracji czy też nie. Weryfikacji wymagają: diagnoza (musi zawierać się w zakresie schorzeń podlegających rejestracji), miejsce zamieszkania zgłoszonego pacjenta (z terenu objętego rejestracją), data zachorowania (wcześniejsza niż data zgłoszenia oraz zgonu).

Rejestr musi także uniknąć dublowania wpisów, ponieważ powoduje to sztuczne zwiększenie wskaźnika zapadalności na choroby nowotworowe. Powinien dysponować dostateczną liczbą informacji potrzebnych do identyfikacji pacjenta, aby natychmiast wychwycić próbę ponownej jego rejestracji. Należy też zidentyfikować występowanie mnogich ognisk pierwotnych u tego samego pacjenta bez względu na czas ich powstania. Powinien być również ustalony sposób rejestrowania nowotworów mnogich u tego samego pacjenta.

Istnieje wiele metod monitorowania kompletności danych w rejestrze. Jedną z nich jest śledzenie wskaźnika zachorowalności w zależności od płci i umiejscowienia nowotworu oraz porównywanie wyników z każdego roku. Wszelkie istotne zmiany należy gruntownie przeanalizować w celu wykrycia przyczyny rozbieżności w wynikach. Inną metodą jest porównywanie współczynników zachorowalności pomiędzy sąsiadującymi rejestrami. Wartości współczynników powinny być podobne. Wszelkie istotne różnice muszą być szczegółowo przeanalizowane w celu identyfikacji tych obszarów, z których nadchodzą niepełne informacje.

Dodatkową metodą oceny kompletności danych jest wyrywkowe sprawdzanie liczby pacjentów przyjętych do ośrodków specjalistycznych i porównanie jej z przypadkami zgłoszonymi przez dany ośrodek do rejestru. Pozwala to ustalić odsetek przypadków zgłoszonych do rejestru.

Aby ocenić kompletność zebranych danych, można również posłużyć się aktami zgonu będącymi ważnym źródłem informacji o chorobach nowotworowych. Jednym z mierników jest odsetek przypadków zgłaszanych do biura rejestrowego po raz pierwszy na podstawie aktu zgonu (ang. *death certificate only-DCO*). Duża liczba przypadków ujawnienia chorób nowotworowych na podstawie aktów zgonu wskazuje na to, iż baza danych o chorobach nowotworowych jest niekompletna. Jeśli liczba przypadków chorób nowotworowych zidentyfikowanych na podstawie aktów zgonu jest wysoka, pracownicy biura muszą znaleźć przyczynę tego stanu rzeczy i wprowadzić środki zapewniające lepszy przepływ informacji. Przypadki zgonów powinny być szczegółowo przeanalizowane za pośrednictwem szpitali, w których nastąpiły zgony, i poprzez kontakt z lekarzem, który podpisał akt zgonu. W ten sposób będzie można sprawdzić, w którym miejscu (w szpitalu lub w innej placówce zdrowia) biuro rejestrowe ma trudności z dotarciem do właściwych informacji.

Należy odróżniać przypadki oznaczone skrótem DCN („zgłoszenie aktu zgonu”, ang. *death certificate notification*) od oznaczonych skrótem DCO („wyłącznie na podstawie aktu zgonu”). Tylko te przypadki DCN, co do których nie można uzyskać dodatkowych informacji w szpitalu lub od lekarza

podpisującego akt zgonu mogą, być zarejestrowane jako DCO. Rejestracja dokonana wyłącznie na podstawie aktu zgonu, bez żadnych dodatkowych informacji, jest z reguły mniej dokładna niż diagnoza oparta na badaniu histopatologicznym bądź przynajmniej na potwierdzeniu badaniem klinicznym.

Najprostszą miarę kompletności rejestracji nowotworów złośliwych jest wskaźnik zachorowania/zgonu, który jest ilorazem liczby nowo zarejestrowanych nowotworów złośliwych ogółem do liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych w tym samym okresie. Jeżeli wskaźnik ten jest mniejszy lub równy 1, jest to zazwyczaj znak sugerujący znacznie zaniżoną rejestrację przypadków. Oczywiście, dla małych rejestrów w sytuacji gdy rejestrowane są nieliczne przypadki zachorowań i zgonów lub w przypadku rzadkich nowotworów oraz w przypadku nowotworów charakteryzujących się krótkimi przeżyciami, oszacowana wartość może być bliska 1. Ocenę kompletności danych należy przeprowadzać nieustannie.

B. Jakość danych

Dokumentacja medyczna, a w przypadku rejestrów nowotworów – karta zgłoszenia nowotworu, zawiera określony zestaw informacji wpisywanych w określone pola. Wszelkie dane zawarte w karcie zgłoszenia powinny być niezwłocznie sprawdzane, aby upewnić się, że wszystkie istotne szczegóły zostały w nich ujęte. Jest to pierwszy etap weryfikacji danych umożliwiający korektę błędów pojawiających się w trakcie wypełniania kart zgłoszenia, przepisywania informacji, kodowania lub uzupełniania odpowiednich pól na formularzach.

Kontrola jakości danych w systemie rejestracji służy sprawdzeniu poprawności podstawowych informacji, takich jak: kod topograficzny i histologiczny nowotworu, nowotwory specyficzne dla płci, nowotwory specyficzne dla wieku, najbardziej wiarygodna podstawa rozpoznania, wiek i płeć pacjenta, chronologia dat (urodzenia, rozpoznania choroby, zgonu), zgodność kodu topograficznego z typem morfologicznym, wystąpienie drugiego nowotworu (lub przerzutu).

Niektóre z wymienionych elementów kontroli powinny być dokonywane automatycznie przez program komputerowy używany do rejestracji nowotworów. Inne, niemożliwe do zautomatyzowania, przeprowadzane na podstawie raportów przekrojowych sygnalizujących przypadki wymagające dokładniejszego sprawdzenia.

Miernikami wysokiej jakości danych jest niski odsetek zgonów zarejestrowanych na podstawie aktu zgonu (DCO), wysoki odsetek potwierdzeń histologicznych oraz niski odsetek nowotworów o nieznanym umiejscowieniu.

Jako przykład wykorzystania wielu źródeł informacji do poprawy jakości rejestracji nowotworów warto przybliżyć model zbierania danych stosowany w jednym z brytyjskich rejestrów - The Eastern Cancer Registration and Information Centre w Cambridge. Rejestr nowotworowy we wschodniej Anglii działa od 1960 roku i zbiera dane dotyczące zachorowań na nowotwory i niektóre stany przednowotworowe. Po

ustaleniu zakresu wymogów informacyjnych określono źródła informacji i metody niezbędne do zebrania wymaganych danych. W rejestrze nowotworów The Eastern Cancer Registration and Information Centre rejestrowany jest każdy przypadek nowotworu, który dotyczy mieszkańca tego regionu z wykorzystaniem informacji z pracowni patomorfologicznych, danych klinicznych oraz aktów zgonu (oraz mniejszym zakresie danych uzyskanych od lekarzy rodzinnych, z badań pośmiertnych oraz z prywatnych klinik). Ponadto rejestr zbiera informacje dotyczące danego przypadku nowotworu w sposób ciągły aż do śmierci pacjenta. Jest to jeden z nielicznych rejestrów prowadzonych na terenie Wielkiej Brytanii, w którym, od samego początku, rejestrowano informacje dotyczące stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania (w większości przypadków stopień klinicznego zaawansowania choroby określany był przez onkologa klinicznego) oraz prowadzono aktywną obserwację pacjentów (de Bono i Kingsley Pillers, 1978). Każdy przypadek jest obserwowany przez okres trzech lat po postawieniu rozpoznania, a następnie co 5 lat aż do momentu zgonu, dlatego też dane dotyczące stanu pacjenta są wiarygodne i odpowiadają aktualnej sytuacji pacjenta. Od momentu rozpoczęcia programu badań przesiewowych w kierunku raka piersi w rejestrze wprowadzono taktykę „szybkiego wykrywania” wszystkich zapisów dotyczących raka gruczołu piersiowego, zapewniając szybką rejestrację wszystkich przypadków, co umożliwia bardziej wiarygodną i prowadzoną w odpowiednim czasie ocenę działań skринingu. Rejestr nowotworów dostarcza też informacji na temat wszystkich przypadków raka gruczołu piersiowego w populacji docelowej dla programu badań przesiewowych. Częstość występowania nowotworów w okresie pomiędzy kolejnymi wizytami przesiewowymi ma kluczowe znaczenie dla oceny programu badań przesiewowych (Day i wsp., 1995).

Zbieranie danych w rejestrze nowotworów dotyczących wszystkich przypadków w danej populacji prowadzone jest w sposób regularny, przy pomocy komputerowego pobierania niezbędnych informacji. Informacje te mogą jednak wymagać ręcznego uzupełnienia danych uzyskanych z karty zgłoszenia choroby nowotworowej, notatek klinicznych oraz wyników badań patomorfologicznych. Dane zbierane przez Rejestru Nowotworów Wschodniej Anglii, szczególnie w celu oceny programu badań przesiewowych, obejmują dane osobowe (imię i nazwisko, data urodzin, adres, itp.), jak również dane kliniczne oraz szczegóły patomorfologiczne danego przypadku (data rozpoznania, stopień klinicznego zaawansowania choroby, stopień złośliwości raka, wielkość zmiany, ocena węzłów chłonnych, itp.). Jeżeli jest to możliwe, gromadzi się kopię oryginalnego wyniku badań patomorfologicznych, co ułatwia analizę historyczną (np. przed wprowadzeniem aktualnie obowiązującej Klasyfikacji Chorób i Przyczyn Zgonów). Należy ustalić jasne zasady dotyczące klasyfikacji oraz kodowania danych. Wśród tych zasad istotne jest ustalenie, który system klasyfikacji złośliwości raka należy stosować oraz w jaki sposób interpretować i kodować informacje uzyskane z różnych systemów klasyfikacyjnych; w jaki sposób określany jest stopień klinicznego zaawansowania nowotworu, jeżeli nie pobrano wycinka węzłów chłonnych (Rejestr Nowotworów Wschodniej Anglii określił także dla nowotworów piersi wskazówki dla oceny stopnia zaawansowania, np. z ilu węzłów należy pobrać wycinki i ile węzłów musi być uznanych za wolne od komórek nowotworowych, aby móc stwierdzić, że w danym przypadku nie doszło do zajęcia węzłów chłonnych). Kompletna baza danych powinna być szczególnie starannie prowadzona od momentu wprowadzenia badań przesiewowych, szczególnie w kierunku raka piersi i jelita grubego). Rejestr The Eastern Cancer

Registration and Information Centre w Cambridge cieszy się dobrą sławą zarówno w kraju, jak i zagranicą z uwagi na kompletność, aktualność oraz wiarygodność danych.

Rejestr nowotworów powinien funkcjonować w oparciu o określone standardy (zasady funkcjonowania rejestru, dokładne definicje informacji, jakie należy gromadzić, terminy wyznaczające kolejne etapy rejestracji, minimalny poziom błędów itd.). Standardy te powinny być spisane na papierze i ogólnie dostępne dla personelu rejestru. Mogą być też wydane w formie instrukcji, zobowiązującej do ich stosowania wszystkich pracowników, bez względu na zmiany zachodzące w samym rejestrze. Jeśli zasady funkcjonowania rejestru lub definicje ulegają zmianom, należy dokładnie wyjaśnić zainteresowanym ich znaczenie i podać właściwą interpretację. W sytuacjach, w których wymagane jest zajęcie subiektywnego stanowiska, należy się konsultować z pracownikami na wyższym stanowisku lub posiadającymi większe doświadczenie, a powody podjęcia ostatecznej decyzji powinny być udokumentowane w formie wskazówki przy rozwiązywaniu podobnych problemów w przyszłości.

Szczegółowe zasady rejestracji podaje zestaw podręczników: *Rejestracja zachorowań na nowotwory złośliwe. Podręcznik dla personelu rejestrów nowotworowych*, *Porównywalność i kontrola jakości danych w rejestrach nowotworowych*, *Standardy rejestracji nowotworów złośliwych w Polsce*, *Patologia guzów dla personelu rejestrów nowotworowych*, które zostały przygotowane przez WHO i IARC a przetłumaczone na język polski oraz wydane w 2002 roku dzięki dotacji MZiOŚ, oraz *Słownik pojęć histologicznych polsko-lacińsko-angielski dla rejestrów nowotworowych*.



Piśmiennictwo

- Day, N.E., McCann, J., Camilleri-Ferrante, C, Britton, P., Hurst, G., Cush, S. and Duffy, S.W. (1995). Monitoring interval cancers in breast screening programmes: the East Anglian experience. *Journal of Medical Screening*, 2, 180-5.
- De Bono, A.M. and Kingsley Pillers, E.M. (1978). Carcinoma of the breast in East Anglia 1960-1975: a changing pattern of presentation? *J. Epidemiol. Comm. Health*, 32, 178-82.
- Esteban D, Whelan S i wsp. (2002) *Rejestracja zachorowań na nowotwory złośliwe – Podręcznik dla personelu rejestrów nowotworowych*. Wydanie polskie. Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007 Mar;18(3):581-92. Epub 2007 Feb
- Wojciechowska U, Didkowska J. (2002) *Standardy rejestracji nowotworów złośliwych w Polsce (rekomendacje) – Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa*
- Parkin D.M., Chen V.W.i wsp., (2002) *Porównywalność i kontrola jakości danych w rejestrach nowotworowych*. Wydanie polskie. Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszaw

5 ROZDZIAŁ 4 PODSTAWY ROZPOZNANIA NOWOTWORU ZŁOŚLIWEGO

BEATA KOŚCIAŃSKA

W przypadku podejrzenia wystąpienia u pacjenta nowotworu złośliwego najistotniejszym elementem postępowania jest uzyskanie potwierdzenia charakteru schorzenia badaniem histopatologicznym oraz ustalenie typu histologicznego nowotworu. Ma to ogromne znaczenie przede wszystkim ze względu na odmienne podejście terapeutyczne zależnie od typu guza nowotworowego. Typ histologiczny oraz umiejscowienie guza, podobnie jak zaawansowanie kliniczne, decydują bowiem zarówno o sposobie postępowania diagnostycznego, jak i wyborze metody leczenia, a często także o klasyfikacji, kodowaniu i ustalaniu pierwotnej lokalizacji nowotworu.

4.1 ZMIANY NOWOTWOROPODOBNE

Istnieje wiele zmian chorobowych, które w badaniu klinicznym oraz w diagnostycznych badaniach obrazowych wyglądem swym przypominają złośliwe guzy nowotworowe. Mogą to być nacieki zapalne, torbiele, zbiorniki płynów w przewodach wyprowadzających, nacieki gruczłowe, promienica, ciała obce, łagodne zmiany rozrostowe i inne. W praktyce klinicznej dążymy więc zawsze do ustalenia charakteru stwierdzanych zmian jeszcze przed podjęciem zasadniczego leczenia.

W pracy Rejestrów Nowotworowych podobne dążenie do uzyskania potwierdzenia histologicznego rodzaju guza pozwala na uniknięcie mylnej rejestracji guzów łagodnych lub zmian nowotworopodobnych jako przypadków nowotworu złośliwego.

4.2. NOWOTWORY ŁAGODNE I ZŁOŚLIWE

Nowotwory możemy podzielić ze względu na ich charakter, czyli zachowanie wobec otaczających tkanek. Dość ogólnie dzielimy je więc na:

- nowotwory łagodne,
- nowotwory złośliwe,
- guzy o tzw. granicznej złośliwości (o niepewnym i nieznanym charakterze).

Nowotwory łagodne wzrastają miejscowo w sposób rozprężający, nie niszcząc otaczających tkanek inaczej jak skutek prostego fizycznego ucisku. Nie mają zdolności dawania przerzutów. Bywają czasem

groźne dla pacjenta jedynie ze względu na swoje szczególne umiejscowienie w ważnych dla życia strukturach organizmu, np. w mózgu (tzw. złośliwość kliniczna). W nowotworach tych zazwyczaj wystarczającym postępowaniem jest miejscowe chirurgiczne usunięcie guza lub wyjątkowo radioterapia, np. stereotaktyczna (trójwymiarowa) radioterapia naczyniaków mózgu.

W nowotworach o tzw. granicznej złośliwości charakter guza i jego zachowanie nie dają się przewidzieć na podstawie jego obrazu morfologicznego. Wygląd mikroskopowy komórek i tkanek nie daje pewności co do biologii i przyszłego zachowania nowotworu. Po usunięciu nowotworu pacjent wymaga ścisłej obserwacji, bowiem niepewny charakter choroby nie pozwala także określić jego reakcji na ewentualne leczenie uzupełniające.

Nowotwory złośliwe mają w swej biologii zdolność do niemal niepohamowanego rozwoju. Komórki nowotworowe teoretycznie mogą dzielić się i rozmnażać w sposób nieograniczony. Tkanka nowotworowa wzrasta naciekając i niszcząc otaczające ją tkanki. Przedostając się do układu limfatycznego i krwionośnego komórki nowotworowe mogą krążyć w organizmie i osiedlać się w miejscach odległych, zapoczątkowując wzrost guzów przerzutowych. Taka biologia nowotworu wymaga zazwyczaj leczenia skojarzonego:

- Chirurgicznego usunięcia guza wraz z marginesem tkanek zdrowych oraz usunięcia okolicznych węzłów chłonnych. Są to zazwyczaj rozległe, bywa że okaleczające zabiegi, powodujące dysfunkcję zajętego chorobą narządu.
- Napromieniania guza nowotworowego lub łoża po usuniętym guzie, z objęciem marginesu tkanek zdrowych i regionalnego dla danego narządu spływu chłonki. Leczenie to obarczone jest licznymi objawami ubocznymi w trakcie napromieniania, a także ryzykiem rozwoju późnych uszkodzeń w postaci zwłóknień, zaburzeń krążenia, a nawet martwicy w terenie napromienianym.
- Systemowego leczenia chemicznego cytostatykami w celu zapobieżenia przerzutom odległym lub leczenia choroby już rozsianej. Ogólnoustrojowe działanie cytostatyków obok niszczenia rozprzestrzenionych komórek nowotworowych uszkadza równocześnie wiele tkanek (szpik kostny, śluzówki) oraz upośledza funkcję wielu narządów (wątroba, nerki).

Zrozumiałe jest, że przed podjęciem tak ciężkiego, aczkolwiek ratującego życie leczenia niezbędna jest stuprocentowa pewność co do charakteru nowotworu.

5.3 TYPY HISTOLOGICZNE NOWOTWORÓW¹

Drugim ważnym powodem dążenia do pobrania wycinka i ustalenia typu histologicznego nowotworu jest jego zachowanie oraz wrażliwość na leczenie zależne od pochodzenia guza. Zmienna jest biologia nowotworu, tempo i sposób jego wzrostu, zdolność i szybkość dawania przerzutów oraz reakcja na leczenie zależne od tkanki z jakiej się rozwinął. Możemy więc wszystkie nowotwory podzielić pod względem pochodzenia tkankowego (pod względem histologicznym) na:

- Nowotwory pochodzenia ektodermalnego, a w tym:
 - nowotwory centralnego układu nerwowego (np. glejaki, oponiaki),
 - nowotwory obwodowego układu nerwowego (np. nerwiaki, zwojaki, nowotwory tkanki barwnikowej),
 - nowotwory skóry i przydatków skóry (np. raki z nabłonka skóry, raki gruczołów potowych, łojowych).
- Nowotwory pochodzenia mezodermalnego, a w tym:
 - nowotwory tkanki łącznej i pochodnych (np. nowotwory tkanki włóknistej, tłuszczowej, nowotwory kości, tkanki chrzęstnej),
 - nowotwory tkanki mięśniowej (np. nowotwory tkanki gładkiej i poprzecznie prążkowanej),
 - nowotwory śródbłonka (np. naczyń krwionośnych, limfatycznych, nowotwory ciał przyzwojowych),
 - nowotwory tkanki nerkowej (rak jasnokomórkowy nerki, nephroblastoma).
- Nowotwory pochodzenia entodermalnego, a w tym:
 - nowotwory z nabłonka płaskiego,
 - nowotwory z nabłonka gruczołowego i przewodów wyprowadzających,
 - nowotwory z nabłonka oddechowego,
 - nowotwory z komórek wątrobowych,
 - nowotwory z nabłonka dróg żółciowych,
 - nowotwory z nabłonka dróg moczowych.
- Nowotwory mieszane.
- Nowotwory z zawiązków narządów i pozazarodkowe (np. nasieniaki, raki zarodkowe, potworniaki).
- Nowotwory tkanki krwiotwórczej i limfoidalnej, a w tym:
 - nowotwory tkanki krwiotwórczej (np. białaczki, zaburzenia mieloproliferacyjne),

¹ - „Patologia guzów dla personelu rejestrów nowotworowych” – Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa 2002.

- nowotwory tkanki limfatycznej (np. chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze).

Każda tkanka w organizmie pełni określoną funkcję. Inna jest jej biologia, zachowanie, zdolności odnowy i reakcja na czynniki uszkodzające. Nowotwory wywodzące się z poszczególnych tkanek zachowują swego rodzaju pamięć biologiczną o swoim pochodzeniu. Ich budowa komórkowa oraz struktura tkankowa są w mniejszym lub większym stopniu zbliżone do tkanki macierzystej. Zachowują też szczątkową funkcję wydzielniczą właściwą dla tkanki swego pochodzenia. Podobna do tkanek miejsca pochodzenia jest także ich wrażliwość i reakcja na stosowane metody leczenia. Różna jest tendencja nowotworu do szerzenia się w organizmie, a także sposób jego rozsiewu, w zależności od tkanki i miejsca pochodzenia.

Wszystko to razem powoduje, że o większości decyzji diagnostycznych i terapeutycznych w przypadku podejrzenia i rozpoznania zmiany nowotworowej decyduje właśnie pobranie wycinka i potwierdzenie histologiczne nowotworu.

4.4. Jakość danych i ustalanie pierwotnego umiejscowienia^{2,3}

W pracy Rejestru Nowotworów podejmowanie decyzji terapeutycznych na podstawie uzyskanego potwierdzenia histologicznego nie odgrywa znaczącej roli. Ma jednak znaczenie z dwóch istotnych powodów.

Pierwszy z nich to jakość danych. Odsetek potwierdzeń histologicznych w zgłoszonych przypadkach jest miernikiem jakości danych i jakości pracy Rejestru. Rejestrowanie przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe bez uzyskania wyników histologicznych niesie z sobą ryzyko nadmiernej rejestracji poprzez wciągnięcie do spisu zmian łagodnych, bądź nowotoropodobnych. Może też prowadzić do zafałszowywania danych dotyczących lokalizacji. Zgłaszane do Rejestru nowe lokalizacje nowotworu nie potwierdzone histologicznie mogą w rzeczywistości być wtórnymi przypadkami rozsiewu nowotworów o innym punkcie wyjścia.

Kolejny ważny powód, z punktu widzenia pracy Rejestru, to możliwość wnioskowania na podstawie obrazu mikroskopowego o punkcie wyjścia nowotworu. Istnieją typy nowotworów, które mogą występować niemal w każdej lokalizacji (np. mięsaki). Są jednak typy, które rozwijają się wyłącznie w jednym rodzaju tkanki (np. glejaki w tkance nerwowej) lub jednym narządzie (np. siatkówczak w siatkówce oka). Rozpoznanie typu histologicznego nowotworu niecharakterystycznego dla danego narządu może zadecydować o zaklasyfikowaniu zmiany jako przerzutowej lub pozwolić na prawidłowe ustalenie pierwotnego punktu wyjścia nowotworu. Na przykład rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego w usuniętym guzie mózgu lub kości oznacza jego wtórne przerzutowe pochodzenie z nieznanego ogniska

² Rejestracja zachorowań na nowotwory złośliwe – Podręcznik dla personelu rejestrów nowotworowych– D.Esteban, S.Whelan i wsp., Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa 2002.

³ Porównywalność i kontrola jakości danych w rejestrach nowotworowych– D.M.Parkin, V.W.Chen i wsp., Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa 2002.

pierwotnego. Natomiast potwierdzenie histologiczne nerczaka płodowego z guza przestrzeni zaotrzewnowej pozwala na prawidłowe zaklasyfikowanie nowotworu jako guza nerki.

4.5. KODOWANIE TOPOGRAFICZNE W OPARCIU O POSTAĆ HISTOLOGICZNĄ⁴

Obowiązująca obecnie 10 Rewizja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych wykorzystuje w znacznym stopniu rozpoznanie histopatologiczne jako klucz identyfikujący niektóre nowotwory pod danym numerem kodowym, przez co klasyfikacja topograficzna stała się klasyfikacją morfologiczno – topograficzną.

Otrzymane wraz z Kartą Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego potwierdzenie histologiczne nowotworu decyduje o kodowaniu zgłoszenia na trzech poziomach:

- Zaliczenie nowotworu zależnie od jego charakteru i zachowania do jednej z czterech grup kodowych:
 - C00 – C97 – nowotwory złośliwe,
 - D00 – D09 – nowotwory *in situ*,
 - D10 – D36 - nowotwory łagodne,
 - D37 – D48 - nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze.

Spośród nich dwie grupy (nowotwory złośliwe i nowotwory *in situ*) podlegają rejestracji.

- Niektóre grupy, a nawet typy histologiczne nowotworów posiadają odrębne kategorie kodowe w klasyfikacji, np.:
 - C43 – czerniak złośliwy skóry,
 - C45 – międzybłoniak,
 - C46 - mięsak Kaposi'ego,
 - C81 – choroba Hodgkina,
 - C82-C85 – chłoniaki nieziarnicze,
 - C88 – złośliwe choroby immunoproliferacyjne,
 - C90 – nowotwory z komórek plazmatycznych,
 - C91-C95 – białaczki.

Jak widać, klasyfikacja topograficzna według 10 Rewizji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych jest powiązana z morfologią nowotworu w znacznie większym stopniu niż jej poprzedniczka.

- W obrębie niektórych kategorii narządowych typ histologiczny nowotworu decyduje o wyborze kodu szczegółowego na równi z lokalizacją anatomiczną w obrębie narządu, np.:
 - W obrębie lokalizacji topograficznej C22 (nowotwory złośliwe wątroby) rozpoznanie wątrobiaka zarodkowego decyduje o wyborze kodu szczegółowego C22.2.

⁴ Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – Rewizja 10 – Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Kraków 2000.

- W obrębie lokalizacji topograficznej C54 (nowotwory złośliwe trzonu macicy) rozpoznanie mięsaka gładkokomórkowego decyduje o wyborze kodu szczegółowego C54.2.
- W obrębie zakresu kodów właściwych dla nowotworów układu chłonnego i krwiotwórczego (C81-C96) to postać histologiczna schorzenia decyduje o właściwym topograficznym kodzie szczegółowym.

Powyższe pokazuje, że potwierdzenie histologiczne nowotworu odgrywa rolę zasadniczą także w zakresie stosowania międzynarodowej klasyfikacji topograficznej dla rejestracji nowotworów.

4.6. Dopuszczalne lokalizacje postaci histologicznych^{5,6,7}

Nowotwory złośliwe rozwijają się z tkanek prawidłowych właściwych dla danego narządu lub z pozostałości tkankowych z życia płodowego. W konsekwencji takiego właśnie mechanizmu rozwoju dany typ nowotworu może się rozwinąć tylko w narządzie, w którym występuje dana tkanka prawidłowa. Stwierdzenie obecności nietypowej dla danego narządu tkanki nowotworowej, np. raka gruczołowego w kości albo raka endometrioidalnego w skórze, oznacza jego przerzutowe pochodzenie lub błąd zapisu zgłoszenia. Wystąpienie zaś glejaka w narządzie miękkim w rodzaju nerka lub wątroba jest po prostu niemożliwe.

Na podstawie budowy tkankowej nowotworu i wyglądu jego komórek można czasami z dużą dokładnością określić pochodzenie narządowe nowotworu. Istnieją oczywiście nowotwory o tak niskim zróżnicowaniu tkankowym (anaplastyczne), że ustalenie ich punktu wyjścia jest praktycznie niemożliwe. Guzy takie mogą rozwinąć się właściwie w każdym narządzie i tkance.

Znajomość choćby przybliżonej budowy histologicznej narządów pozwala na ocenę prawidłowości lokalizacji zgłaszanych w KZN nowotworów. Czasami odwrotnie, na podstawie rozpoznania histologicznego można ustalić rzeczywisty punkt wyjścia nowotworu. Przykładowo oponiak (*meningioma*) zgłoszony jako guz wewnątrzczaszkowy lub wręcz jako guz mózgu, może być przez pracowników Rejestru sklasyfikowany z całą pewnością jako nowotwór opon C70.

Załącznik 4 zawiera tabelę prezentującą przybliżony zakres kodów morfologicznych dopuszczalnych w niektórych umiejscowieniach. Dla pewnych postaci histologicznych wymagają one jeszcze weryfikacji z patologiem.

4.7. Stopień zróżnicowania nowotworu

Raport patologa z badania pobranego wycinka tkanki nowotworowej zawiera zwykle, oprócz opisu typu nowotworu i jego zachowania, określenie stopnia jego zróżnicowania, czyli stopnia złośliwości.

⁵ Grupy histologiczne dla studiów porównawczych – Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa 2002.

⁶ Patologia guzów dla personelu rejestrów nowotworowych – Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa 2002.

⁷ Słownik pojęć histologicznych polsko-łacińsko-angielski dla rejestrów nowotworowych – B.Kościańska, S.Strojnowski – Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa 2002.

Oznaczony literą G (ang. *Grading*) oraz skalą cyfrową od 1 do 3, pozwala w sposób prosty przewidywać zachowanie nowotworu, jego zdolność do ekspansji i tempo wzrostu. Im niższy stopień złośliwości, tym większe podobieństwo tkanki nowotworowej do tkanki prawidłowej, tym mniejsza liczba figur podziału i wolniejszy wzrost.

Wysoki stopień złośliwości oznacza znaczne odróżnicowanie nowotworu w stosunku do tkanki wyjściowej, dużą szybkość podziału komórek i wzrostu. W niektórych typach guzów nowotworowych stosuje się także czwart stopień złośliwości, oznaczający guzy o znacznym odróżnicowaniu, tracące całkowicie podobieństwo do tkanki wyjściowej, tzw. anaplastyczne. Ten opisywany przez patologa stopień zróżnicowania nowotworu pozwala wnioskować o przewidywanym zachowaniu nowotworu oraz wpływa na dobór leczenia uzupełniającego.

Jeśli Rejestr nie prowadzi zapisu stopnia złośliwości w rozpoznaniu histologicznym, znajomość stopniowania histologicznego pozwala na uniknięcie dość częstych błędów w postaci mylnego podawania i kodowania stopnia złośliwości zamiast stopnia zaawansowania klinicznego.

4.8. Stopień zaawansowania nowotworu

Pełne potwierdzenie histologiczne nowotworu, dołączone czasami do karty Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego, może być także źródłem danych odnośnie do zaawansowania procesu nowotworowego. Zawarta w raporcie patologa informacja o naciekaniu sąsiednich tkanek, o stanie usuniętych węzłów chłonnych, a czasem pTNM pozwalają określić stopień kliniczny zaawansowania nowotworu, nawet jeśli nie został on zaznaczony przez wypełniającego.

4.9. Metody potwierdzenia histologicznego

Histologicznego potwierdzenia nowotworu dokonuje się na podstawie dwojakiego rodzaju badań:

- Badania cytologicznego próbki płynów ustrojowych lub komórek uzyskanych drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej.
- Mikroskopowego badania histologicznego próbki fragmentów tkankowych (pobranymi drogą biopsji) lub całych zmian nowotworowych (pobranymi drogą wycięcia chirurgicznego) wraz z przyległymi tkankami.

Po pobraniu do badania fragmentu tkanek guza lub osadu komórek na szkiełku mikroskopowym dokonuje się odpowiedniego utrwalenia i wybarwienia preparatu. Następnie badanie mikroskopowe pozwala określić wygląd komórek i niejednokrotnie strukturę tkankową guza oraz jego stosunek do tkanek prawidłowych (obecność lub brak naciekania nowotworowego).

Obecnie w diagnostyce nowotworów znajdują zastosowanie także metody immunohistochemiczne, polegające na doprowadzeniu do reakcji badanej tkanki z odpowiednio znakowanymi przeciwciałami. Pozwalają na określenie jakościowe i ilościowe charakterystycznych receptorów komórkowych w badanej tkance. Metody immunohistochemiczne stosuje się między innymi w diagnostyce różnicowej białaczek i

chłoniaków, nowotworów neuroendokrynnych oraz jako badanie receptorowych czynników prognostycznych w nowotworach piersi, rakach regionu głowy i szyi oraz płuc.

Prawidłowo opisany raport patologiczny, będący potwierdzeniem histologicznym nowotworu, jest niezbędnym źródłem informacji dla klinicysty podejmującego decyzje terapeutyczne. Jest także bezcennym źródłem danych dla pracowników Rejestrów Nowotworowych.

6 ROZDZIAŁ 5 REKOMENDACJE WHO

BEATA KOŚCIAŃSKA

Na całym świecie Rejestry Nowotworowe gromadzą dane opisujące zjawiska, jakimi są zachorowania i zgony z powodu nowotworów złośliwych. Chcąc jednak porównywać je pomiędzy krajami i kontynentami, stosowane muszą być nie tylko jednakowe metody statystyczne analizy danych. Najważniejsze jest, aby wszystkie rejestry stosowały jednolite zasady rejestracji i kodowania, tak aby zapewnić porównywalność zgromadzonych danych.

Europejska Sieć Rejestrów Nowotworowych (ENCR), działająca przy IARC, będącej agendą WHO, opracowuje zalecenia WHO dla działających na świecie Rejestrów Nowotworowych odnośnie do reguł rejestracji nowotworów złośliwych. Dotychczas ukazały się rekomendacje dotyczące następujących zagadnień:

- Kodowanie daty zachorowania,
- Kodowanie podstawy rozpoznania,
- Kodowanie stopnia zaawansowania nowotworu,
- Rejestracja nowotworów u dzieci,
- Rejestracja nowotworów centralnego układu nerwowego,
- Rejestracja nowotworów pęcherza moczowego,
- Kodowanie pierwotnych mnogich umiejscowień.

Podobne zasady kodowania nowotworów złośliwych zostały opisane we wstępie do Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób dla Onkologii (ICD-O-3).

W niektórych krajach stosuje się pewne modyfikacje tych reguł. Na przykład w Stanach Zjednoczonych Ameryki większość rejestrów stosuje się do zasad ustalonych przez *Surveillance, Epidemiology and Results Program* (SEER). Dokładne wskazania według SEER są zamieszczone w podręczniku kodowania (*SEER Program Code Manual*). Pokazuje to, iż we wszystkich krajach prowadzących zorganizowaną rejestrację zjawiska jakim są nowotwory złośliwe, zauważa się konieczność stosowania jednolitych zasad rejestracji.

5.1. Kodowanie daty zachorowania^{8,9}

Ustalenie daty początku zachorowania ma istotne znaczenie z wielu powodów związanych przede wszystkim ze statystyką przeżyć. W onkologii prowadzi się ocenę nie tylko czasu upływającego od rozpoczęcia leczenia do chwili nawrotu choroby lub do chwili zgonu pacjenta, istotnym elementem statystyki przeżyć jest całkowity czas przeżycia liczony od chwili ustalenia rozpoznania. Ponadto znaczący, z punktu widzenia jakości diagnostyki oraz szans pacjenta na wyleczenie, jest czas upływający od rozpoznania nowotworu do momentu rozpoczęcia leczenia.

Rekomendacje WHO określają rodzaj i poziom ważności zdarzeń, które mogą być uznane za początkową datę rozpoznania.

Za datę zachorowania powinno się przyjmować datę chronologicznie pierwszego zdarzenia, jednego z sześciu wymienionych poniżej. Podano je w kolejności nadrzędności (wiarygodności) zdarzeń mogących stanowić podstawę rozpoznania nowotworu złośliwego, począwszy od najważniejszego.

1. Data pierwszego histologicznego lub cytologicznego potwierdzenia nowotworu złośliwego, z wyjątkiem badania wykonanego przy autopsji. Ta data powinna być określona z uwzględnieniem następującego porządku:
 - a) data pobrania próbki (biopsji),
 - b) data przyjęcia przez patologa,
 - c) data raportu patologa.
2. Data przyjęcia do szpitala z powodu potwierdzenia nowotworu złośliwego.
3. W przypadku oceny dokonanej tylko ambulatoryjnie: data pierwszej konsultacji ambulatoryjnej, do której doszło z powodu potwierdzenia nowotworu złośliwego.
4. Data rozpoznania dokonanego inaczej niż w pkt. 1, 2 lub 3.
5. Data śmierci, jeśli brak innej informacji poza tą, że pacjent zmarł na nowotwór złośliwy.
6. Data śmierci, jeśli złośliwy charakter choroby stwierdzono podczas autopsji.

Jeśli w ciągu trzech miesięcy od pierwotnie obranej daty zgłoszone zostanie zdarzenie znajdujące się wyżej w hierarchii pierwszeństwa, należy przyjąć datę tego właśnie zdarzenia nadrzędnego.

Niezależnie od tego, która data zostanie przyjęta jako data zachorowania, nie powinna ona być późniejsza ani od daty rozpoczęcia leczenia, ani od daty podjęcia decyzji o odstąpieniu od leczenia, ani od daty zgonu. Wybór daty zachorowania nie wpływa na kodowanie pozycji „podstawa rozpoznania”.

⁸ Standardy rejestracji nowotworów złośliwych w Polsce (rekomendacje) – U.Wojciechowska, J.Didkowska, Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa 2002.

⁹ Rejestracja zachorowań na nowotwory złośliwe – Podręcznik dla personelu rejestrów nowotworowych – D.Esteban, S.Whelan i wsp., Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa 2002.

5.2. Kodowanie podstawy rozpoznania

Rejestry Nowotworowe powinny gromadzić wszystkie otrzymane informacje dotyczące danego przypadku nowotworu, m.in. datę, źródło i podstawę rozpoznania. Jako miarodajny układ odniesienia powinna obowiązywać tylko „najważniejsza” (najbardziej znacząca) podstawa rozpoznania”.

W poniższej tabeli zaproponowano hierarchiczny układ (to znaczy wyższy numer odpowiada bardziej wiarygodnej podstawie rozpoznania) metod diagnostycznych kodowanych jako podstawa rozpoznania nowotworu.

Tabela 5.1. Podstawa rozpoznania wg stopnia miarodajności dla potwierdzenia nowotworu złośliwego

Kod miarodajności rozpoznania	Podstawa rozpoznania	Kryteria
0	Tylko świadectwo zgonu - DCO	Jedyna informacja dla rejestru pochodzi ze świadectwa zgonu.
NIEMIKROSKOPOWE		
1	Badanie kliniczne	Diagnoza postawiona przed śmiercią, lecz bez oparcia na metodach, którym przypisano numery kodowe 2–7.
2	Badanie diagnostyczne	Wszystkie techniki diagnostyczne, m.in. prześwietlenie rentgenowskie, endoscopia, obrazowanie, ultradźwięki, chirurgia zwiadowcza (np. laparotomia) i autopsja, z wyłączeniem badania tkanki.
4	Specyficzne markery nowotworowe	Markery biochemiczne i/lub immunologiczne, specyficzne dla lokalizacji guza (patrz tabela 6.2).
MIKROSKOPOWE		
5	Cytologia	Badanie komórek zarówno z pierwotnej, jak i wtórnej lokalizacji, łącznie z płynami zassanymi podczas użycia endoskopu czy igieł. Także mikroskopowe badanie rozmazu krwi obwodowej i szpiku kostnego.
6	Histologia przerzutu	Histologiczne badanie tkanki z przerzutu, łącznie z materiałem pobranym w czasie autopsji.
7	Histologia guza pierwotnego	Histologiczne badanie tkanki guza pierwotnego, bez względu na to, jak uzyskanej – np. przez nacięcia czy biopsję szpiku kostnego; zaliczono no tu także materiał pobrany w trakcie autopsji.

Oznaczanie markerów nowotworowych generalnie nie ma w onkologii znaczenia diagnostycznego. Zwiększone poziomy tych białek stwierdza się bowiem nie tylko w niektórych nowotworach, lecz także w

stanach patologicznych o charakterze nienowotworowym. Stosuje się więc markery jako oznaczenie monitorujące w powiązaniu ze stwierdzoną innymi metodami patologią.

W niektórych nowotworach, bądź z uwagi na szczególną czynność wydzielniczą, bądź ze względu na szczególnie wysoki poziom we krwi, markery mogą mieć jednak znaczenie diagnostyczne. Zostały one wymienione w tabeli 6.2.

Tabela 5.2. Markery biochemiczne i immunologiczne, specyficzne dla lokalizacji guza nowotworowego.

Specyficzne markery nowotworowe	Rozpoznanie
Ludzka gonadotropina kosmówkowa (HCG)	Nabłoniak kosmówkowy złośliwy (zazwyczaj >100000 IU w moczu)
Specyficzny antygen prostaty (PSA)	Raka prostaty (zazwyczaj >10µg/l surowicy krwi)
Alfafetoproteina (AFP)	Rak komórkowy wątroby (zazwyczaj >200ng/ml surowicy krwi)
Produkty rozkładu amin katecholowych (HVA, VMA)	Nerwiak niedojrzały
Podwyższony poziom immunoglobuliny w surowicy krwi	Szpiczak (IgG>35g/l lub IgA>20g/l), macroglobulinemia Waldenstörma (IgM>10g/l)
Immunoglobuliny w moczu	Szpiczak (wydalanie łańcuchów lekkich >1g/24h)

Stosowanie hierarchii miarodajności rozpoznania pozwalałoby ocenić udział poszczególnych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu nowotworów pod warunkiem rejestrowania metod najważniejszych pod względem skuteczności.

5.3. Kodowanie stopnia zaawansowania nowotworu

Zaawansowanie nowotworu w chwili rozpoczęcia leczenia jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym. Decyduje ono o wyborze metody terapeutycznej i determinuje szansę pacjenta na wyleczenie. Stąd znaczenie, jakie przypisuje się rejestracji stopnia zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania.

Zgodnie z rekomendacjami ENCR/WHO zaawansowanie choroby powinno być rejestrowane z użyciem trójkodowego kodu według klasyfikacji TNM. Jeżeli Rejestry mają dostęp do raportów patologicznych, powinno się rejestrować zaawansowanie zgodnie z pTNM (klasyfikacją patologiczną), jako bardziej wiarygodną niż cTNM (klasyfikacją opartą na badaniu klinicznym).

Atlas TNM jest użyteczną pomocą w pracach Rejestrów, nawet gdy stopień kliniczny nie został bezpośrednio podany w Karcie Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego. W przypadkach gdy nowotwór nie został w zgłoszeniu wystopniowany według klasyfikacji TNM, Rejestry Polski stosują uproszczony podział stopni zaawansowania na:

- nowotwór *in situ*,
- zaawansowanie miejscowe,
- zaawansowanie regionalne,
- zaawansowanie uogólnione.

Można go stosować dla wszystkich typów nowotworów.

Analogicznie do tej uproszczonej rejestracji stopnia zaawansowania, w przypadkach braku oznaczenia zgodnego z klasyfikacją TNM, ENCR/WHO proponuje wprowadzenie uproszczonej klasyfikacji TNM na potrzeby rejestracji nowotworów. Ta uproszczona klasyfikacja TNM opierałaby się na poniższych oznaczeniach:

1. Cecha T (*Tumor*):

- a) TL - nowotwór zLokalizowany – odpowiadający klinicznie cesze T1 - T2;
- b) TA - nowotwór zaAawansowany – odpowiadający klinicznie T3 - T4.

2. Cecha N (*Nodulus*):

- a) N0 - regionalne węzły chłonne wolne od przerzutów;
- b) N+ - regionalne węzły chłonne zmienione przerzutowo.

3. Cecha M (*Metastases*):

- a) M0 – brak przerzutów odległych;
- b) M+ - obecne przerzuty odległe.

Także ta uproszczona klasyfikacja TNM wymaga przynajmniej orientacyjnej wiedzy co do rozmiarów guza oraz znajomości lokalizacji regionalnych dla danego narządu węzłów chłonnych. Nie ma ona zastosowania dla takich nowotworów jak guzy mózgu, chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze oraz białaczki.

Ewentualne zastosowanie uproszczonej klasyfikacji TNM zamiast stopniowania opisowego wymagałoby wcześniejszego uzgodnienia i zmiany zasad kodowania.

5.4. Rejestracja nowotworów u dzieci¹⁰

Uwzględniając potrzeby środowisk onkologów pediatrycznych oraz opinie epidemiologów ENCR/WHO przychyła się do zasady, iż w przypadku nowotworów wieku dziecięcego, inaczej niż przy nowotworach u osób dorosłych, klasyfikacja nowotworów powinna opierać się raczej na morfologii niż umiejscowieniu guza.

W Polsce nadal obowiązuje reguła rejestracji nowotworów wieku dziecięcego zgodnie z zasadami przyjętymi dla nowotworów u dorosłych.

5.5. Rejestracja nowotworów centralnego układu nerwowego¹¹

Analogicznie do nowotworów pęcherza moczowego ENCR/WHO czyni pewien wyjątek dla nowotworów centralnego układu nerwowego. Zgodnie z tymi rekomendacjami zaleca się, aby Rejestry Nowotworów włączały do swoich baz danych wszystkie nowotwory wewnątrzczaszkowe i wewnątrzrdzeniowe niezależnie od ich charakteru i zachowania (nowotwory łagodne, złośliwe oraz o niepewnym charakterze).

Jako uzasadnienie takiego podejścia podaje się fakt, iż:

- Trudno jest odróżnić guzy łagodne od złośliwych jedynie na podstawie objawów.
- Wszystkie guzy mózgu i rdzenia kręgowego zdolne są do wywoływania ciężkich skutków klinicznych niezależnie od swego stopnia złośliwości.
- Przyczynowe i kliniczne objawy towarzyszące pewnym guzom łagodnym budzą zainteresowanie klinicystów (np. oponiaki, guzy szyszynki).
- W pewnych guzach – szczególnie w gwiaździakach (*astrocytoma*) – w ich przebiegu klinicznym następuje przemiana od niskiego stopnia histologicznego (łagodne) do wysokiego (złośliwe).

Podobne podejście, aczkolwiek dobrze uzasadnione wymagałoby również wcześniejszego uzgodnienia i zmiany zasad kodowania.

¹⁰ International Classification of Childhood Cancer - E.Kramarova, C.A.Stiller i wsp. – ENCR, Lyon 1996.

¹¹ -Standardy rejestracji nowotworów złośliwych w Polsce (rekomendacje) – U.Wojciechowska, J.Didkowska, Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa 2002.

5.6. Rejestracja nowotworów pęcherza moczowego¹²

Nowotwory pęcherza moczowego, zwłaszcza wywodzące się z nabłonka przejściowego dróg moczowych, należą do specyficznych nowotworów pod względem swojej biologii. Charakteryzują się tendencją do wieloogniskowego rozwoju oraz skłonnością do nawrotów po leczeniu chirurgicznym. Ponadto szczególna budowa tkankowa oraz dobre zróżnicowanie (podobieństwo do tkanki prawidłowej) nawet złośliwych zmian nowotworowych może sprawić trudność w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych. Kolejna cecha to skłonność do stopniowego odróżnicowywania się guzów (przechodzenia od form bardziej dojrzałych do bardziej odróżnicowanych i złośliwych) wraz z kolejnymi nawrotami.

Wszystko to razem sprawia, że w wielu krajach obok guzów złośliwych rejestruje się także „łagodne” brodawczaki pęcherza. Guzy te, mimo braku cech inwazji, traktowane są przez wielu patologów jako nowotwory o granicznej złośliwości, czyli o niepewnym i nieznanym charakterze.

Opierając się na powyższym WHO zaleca rejestrowanie wszystkich guzów pęcherza, niezależnie od typu histologicznego czy poziomu inwazji.

Stosuje się następujące zasady kodowania zachowania nowotworu:

1. Kod zachowania guza /1 - nie dający się określić czy guz jest zdecydowanie łagodny, czy złośliwy)

Budowa histologiczna guza jest prawidłowa lub lekko nieprawidłowa. Brak jest cech inwazji. W różnych anatomopatologicznych klasyfikacjach guzy te są określane jako:

- łagodne lub proste brodawczaki
- guzy brodawkowe nabłonka dróg moczowych
- nowotwór I stadium (klasyfikacja BRODERA)
- dobrze zróżnicowany nowotwór brodawkowy (klasyfikacja JEWETTA)
- nowotwór I stopnia (klasyfikacja WHO)
- klasa I lub IIs (klasyfikacja CHOME'A)

2. Kod zachowania guza /2 - rak przedinwazyjny, nie naciekający (*in situ*).

W obrazie mikroskopowym widoczne jest występowanie mitoz i większej liczby wyraźnie atypowych komórek niż w poprzednich kategoriach. Brak jest cech inwazji. Zalicza się tu zarówno duże guzy brodawkowe nabłonka dróg moczowych, jak i guzy płaskie.

3. Kod zachowania guza /3 - inwazyjny guz złośliwy w swym pierwotnym umiejscowieniu.

W Rejestrach Nowotworowych w Polsce prowadzi się rejestrację jedynie nowotworów inwazyjnych i *in situ* (kod zachowania nowotworu /3 i /2). Biorąc jednak pod uwagę, odzwierciedlone w kolejnych

¹² Standardy rejestracji nowotworów złośliwych w Polsce (rekommendacje) – U.Wojciechowska, J.Didkowska, Centrum Onkologii-Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa 2002.

edycjach klasyfikacji patologicznej nowotworów, zmiany w podejściu patologów do guzów o tzw. granicznej złośliwości, być może należałoby rozważyć zastosowanie się do zaleceń WHO w tym względzie.

6.7 KODOWANIE PIERWOTNYCH MNOGICH UMIEJSCOWIEŃ – ZALECENIA ENCR

W celach porównawczych należy stosować zasady IARC/IACR. W poszczególnych krajach rejestry mogą kierować się kryteriami pozwalającymi na uwzględnianie większej liczby mnogich guzów pierwotnych, ale te kryteria, które nie odpowiadają definicjom IARC/IACR, powinny być specjalnie oznaczone (np. guzy mnogie).

Każdy guz należy odnotować osobno, lecz powinny istnieć odniesienia umożliwiające zebranie pełnej informacji o pacjencie.

Każda publikacja rejestrów na temat danych dotyczących zachorowań powinna zawierać zastosowaną definicję guzów mnogich.

6.8 . KODOWANIE NOWOTWORÓW MNOGICH

Beata Kościańska

Dziesiąta Rewizja Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób wprowadziła całkowicie nową kategorię (C97), dającą możliwość oddzielnego kodowania pierwotnych mnogich umiejscowień nowotworu występujących u jednego pacjenta. Zastosowanie tej kategorii jest istotne ze względu na wzrastającą długość przeżycia pacjentów po leczeniu przeciwnowotworowym, karcinogenne działanie niektórych środków leczniczych stosowanych w onkologii oraz wzrastające znaczenie badań nad genetycznie uwarunkowanymi zespołami nowotworów. Niestety, użycie kategorii C97 wiąże się z utratą danych na temat rzeczywistych umiejscowień składających się na nią nowotworów. Ponadto stosuje się ją zarówno gdy pierwotne mnogie nowotwory wykazują udowodniony związek etiologiczny (np. nowotwory krtani i płuc, czy nowotwory piersi i trzonu macicy), jak i w przypadkach nowotworów całkowicie pozbawionych związku etiologicznego (np. nowotwory skóry i jakiegokolwiek nowotwory organów wewnętrznych).

Tak rozumiana kategoria C97, jako pozbawiona informacji o lokalizacji tworzących ją nowotworów, jest klinicznie i epidemiologicznie nieprzydatna. Może natomiast znaleźć zastosowanie w specjalnych zestawieniach statystycznych, oceniających skalę zjawiska, jakim jest występowanie mnogich nowotworów pierwotnych w danej populacji. Warunkiem użyteczności tej kategorii jest możliwość zachowania przez Rejestry Nowotworowe informacji o rzeczywistych pierwotnych umiejscowieniach nowotworów składających się na kategorię C97.

W związku z powyższym, istnieje konieczność ustalenia wspólnych zasad stosowania tej kategorii, bowiem spełniony musi być warunek utrzymania porównywalności danych pomiędzy rejestrami.

Przystępując do kodowania z użyciem kategorii C97 istotne jest zapoznanie się z zasadami pozwalającymi na rozpoznanie więcej niż jednego nowotworu u jednego pacjenta. IARC zaproponował następujące reguły:

Reguła 1

Rozpoznanie dwóch lub więcej pierwotnych nowotworów nie zależy od czasu, jaki upłynął pomiędzy ich wystąpieniem.

W praktyce klinicznej spotykamy się z przypadkami występowania równoczesnego lub w bardzo krótkim odstępie czasu drugiego lub nawet kolejnych nowotworów w tym samym narządzie. Istnieją także przykłady kliniczne późnego nawrotu tego samego nowotworu, nawet po wielu latach od leczenia. Zasada ta, rezygnująca z różnicowania nawrotu schorzenia od drugiego pierwotnego nowotworu na podstawie odstępu czasowego pomiędzy zdarzeniami, pozwala na uniknięcie błędów różnicowania wynikających ze zbyt prostego stosowania czasu jako ewentualnego kryterium, prowadzącego do wielokrotnego rejestrowania tego samego procesu nowotworowego.

Reguła 2

Pierwotny nowotwór jest tym, który powstaje w pierwotnym umiejscowieniu lub tkance i nie jest ani progresją, ani nawrotem, ani przerzutem.

Reguła ta, nawiązując do reguły nr 1, nakłada na Rejestry obowiązek różnicowania guza pierwotnego od jego nawrotu bądź rozsiewu, które mogą wystąpić także w obrębie tego samego narządu. Nawrót lub rozsiew guza nie mogą być rejestrowane jako kolejny nowotwór pierwotny.

Reguła 3

Tylko jeden nowotwór może być rozpoznawany w danym narządzie, parze narządów lub tkance.

W niektórych narządach obserwuje się zjawisko wieloogniskowego rozwoju nowotworu. W takich wieloogniskowych guzach odosobnione masy nowotworowe wydają się nie znajdować w ciągłości z innymi pierwotnymi ogniskami nowotworowymi rozwijającymi się w tym samym pierwotnym umiejscowieniu. Powstają jednak pod wpływem tego samego czynnika etiologicznego w tej samej tkance. Przykładem może być wieloogniskowy rozwój raka zrazikowego w gruczole piersiowym lub raka z nabłonka przejściowego w pęcherzu moczowym. Guzy takie powinny być liczone jako pojedynczy nowotwór.

Specjalny problem przedstawiają sobą raki skóry, jako że u tej samej osoby mogą rozwijać się one wielokrotnie w ciągu życia. Zgodnie z zasadami IARC/IARC tylko pierwszy guz o określonym typie morfologicznym może być rejestrowany jako przypadek zachorowania, gdziekolwiek w obrębie skóry się

rozwinie. Wyjątek stanowią nowotwory o różnej morfologii, gdy przykładowo, pierwszym nowotworem jest melanoma, a następnym rak podstawnokomórkowy (patrz także Reguła 4).

Pewne nowotwory rozwijają się na pograniczu okolic anatomicznych bądź ich lokalizacja zostaje nieprecyzyjnie opisana w kolejnych Kartach Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego. Kolejne zgłoszenie nowotworu o lokalizacji bezpośrednio sąsiadującej z poprzednio opisanym lub zgłoszenie z podaniem lokalizacji wzajemnie się zawierających, powinno być traktowane jako ten sam pierwotny nowotwór. Z tego właśnie powodu niektóre grupy kodów są traktowane jak jeden narząd dla celów różnicowania i definiowania nowotworów mnogich i pierwotnych pojedynczych umiejscowień. Wspomniane grupy kodów topograficznych zostały wyszczególnione w tabeli 7.1.

Tabela 5.1. Grupy kodów topograficznych, które traktowane mogą być jako pojedyncze umiejscowienia w różnicowaniu nowotworów pojedynczych i mnogich.

Kod ICD-10	Lokalizacja
C01	Nasada języka
C02	Inne i nieokreślone części języka
C05	Podniebienie
C06	Inne i nieokreślone części jamy ustnej
C07	Ślinianka przyuszna
C08	Inne i nieokreślone duże gruczoły ślinowe
C09	Migdałek
C10	Ustna część gardła / Gardło środkowe
C12	Zachyłek gruszkowaty
C13	Krtaniowa część gardła / Gardło dolne
C19	Zagięcie esiczo-odbytnicze
C20	Odbytnica
C23	Pęcherzyk żółciowy
C24	Inne i nieokreślone części dróg żółciowych
C30	Jama nosowa i ucho środkowe
C31	Zatoki przynosowe
C33	Tchawica
C34	Oskrzela i płuca
C37	Grasica
C38.0-3	Serce i śródpiersie

C38.8	Zmiana przekraczająca granice serca, śródpiersia i opłucnej
C40	Kości i chrząstki stawowe kończyn
C41	Kości i chrząstki stawowe innych i nieokreślonych umiejscowień
C51	Srom
C52	Pochwa
C57.7	Inne określone narządy płciowe żeńskie
C57.8-9	Zmiana przekraczająca granice żeńskich narządów płciowych
C60	Prącie
C63	Inne i nieokreślone męski narządy płciowe
C64	Nerka
C65	Miedniczka nerkowa
C66	Moczowód
C68	Inne i nieokreślone części układu moczowego
C74	Nadnercza
C75	Inne i nieokreślone gruczoły wydzielania wewnętrznego i struktury pokrewne

Reguła 4

Zasada nr 3 nie dotyczy nowotworów o różnej histologii rozwijających się w jednym narządzie.

Nowotwory o odmiennej histologii wywodzące się z różnych zawiązków tkankowych powstają pod wpływem odrębnych czynników etiologicznych. Nie mogą więc być traktowane jako pojedynczy nowotwór nawet rozwijając się w tym samym narządzie, na przykład rak i rakowiak jelita grubego lub chłoniak i potworniak w śródpiersiu. Zgłoszenia podobnie różniących się morfologicznie guzów powinny być traktowane jako dwa pierwotnie mnogie nowotwory.

Z odwrotną sytuacją spotykamy się, gdy dwa kolejne raporty patologiczne opisują ten sam rodzaj nowotworu, różniąc się jedynie szczegółowością rozpoznania; na przykład opis gruczolakoraka (*adenocarcinoma*) i opis gruczolakoraka cewkowego (*adenocarcinoma tubulare*) różniące się jedynie stopniem szczegółowości rozpoznania tego samego nowotworu. Podobne zgłoszenia w tej samej lokalizacji powinny być rejestrowane jako pojedynczy nowotwór.

Poniższa tabela przedstawia grupy morfologiczne nowotworów, które w celu różnicowania nowotworów pojedynczych i pierwotnie mnogich mogą być traktowane jako histologicznie „różne” (patrz tabela 7.2).

Tabela 5.2. Grupy nowotworów złośliwych traktowane jako histologicznie "różne" w celu różnicowaniu nowotworów pojedynczych i mnogich. (Berg, 1994).

		Nowotwory nabłonkowe (raki)	Kody morfologiczne
1	I	A – płaskonabłonkowe	8050-8080, 8120-8130
2		B - podstawnokomórkowe	8090-8110
3		B - gruczolakoraki	8140, 8160, 8180-8230, 8250-8550, 8940
4		C - Inne określone raki	8030-8040, 8150, 8170, 8240, 8560, 8580-8670
(5)		D - raki nieokreślone (NOS)	8010-8020
6	II	Mięsaki	8680-8710, 8800-8920, 8990, 9040-9050, 9120-9340, 9370, 9490-9500, 9540-9580
7	III	Chłoniaki	9590-9740
8	IV	Białaczki	9800-9960, 9980
9	V	Mięsak Kaposi'ego	9140
10	VI	Mesothelioma (międzybłoniak)	9050
11	VII	Inne określone typy nowotworów (i o specyficznym umiejscowieniu)	8720-8790, 8930, 8950-8980, 9000-9030, 9060-9110, 9350-9360, 9380-9480, 9520-9530, 9730-9760
(12)	VIII	Nieokreślone typy nowotworów	8000, 9990

Tabela ta dzieli nowotwory na 12 uproszczonych grup, przydatnych do określenia, czy nowotwory są „różne” histologicznie przy kodowaniu pierwotnych mnogich umiejscowień. Grupy nowotworów o ustalonym typie histologicznym, oznaczone numerami 1, 2, 3, 4, 6 i 11, można określić jako „różne” morfologicznie. Grupy 5 i 12 zawierają nowotwory, których typ morfologiczny nie jest określony w sposób wystarczający, a zatem nie mogą być one odróżniane od innych grup.

Reguła 5

Za posiadające jedną pierwotną lokalizację nowotworu powinny być również uznawane:

- nowotwory wieloogniskowe** – odrębne, tj. pozornie pojawiające się bez związku z innymi pierwotnymi nowotworami w tym samym narządzie lub tkance, na przykład nowotwory pęcherza moczowego;
- nowotwory układowe** (wielośrodkowe) – pierwotne nowotwory powstające w różnych częściach tkanki limfatycznej i krwiotwórczej.

Do układowych, czyli wieloogniskowych nowotworów, potencjalnie obejmujących wiele odosobnionych narządów, należą cztery grupy histologiczne - chłoniaki, białaczki, mięsak Kaposi'ego i międzybłoniak (grupa 7, 8, 9 i 10 w tabeli 7.2). Są one rejestrowane tylko jeden raz u jednego pacjenta.

Przestrzeganie powyższych zasad jest szczególnie zalecane przy przygotowywaniu danych do międzynarodowych zestawień, takich jak np. *Cancer Incidence in Five Continents*.

Każdy rejestr musi zdecydować, które z zasad będą stosowane do określania guzów mnogich i powinny być podane przy prezentacji danych.

7 ROZDZIAŁ 6 POUFNOŚĆ I TAJNOŚĆ DANYCH W REJESTRZE NOWOTWOROWYM

JOANNA DIDKOWSKA

Rejestr nowotworowy jest ogniwem pośrednim, gdzie dane identyfikowalne są gromadzone i przetwarzane na informację anonimową, udostępnianą w formie łącznej. Zachowanie anonimowości gromadzonych danych wymaga przestrzegania pewnych zasad i procedur, z których najważniejsze są następujące:

- Za bezpieczeństwo danych (odpowiednie zabezpieczenia biura rejestrowego, ochrona przed nieuprawnionym dostępem) odpowiedzialny jest Kierownik rejestru
- Kierownik jest też odpowiedzialny za przestrzeganie poufności danych.
- Pracownicy rejestru powinni podpisać, jako część swojego kontraktu z pracodawcą, deklarację, że nie będą udostępniać poufnych informacji osobom nieupoważnionym. Deklaracja ta powinna mieć moc prawną również po zakończeniu zatrudnienia.
- Personel rejestru powinien stosować się do takich samych zasad poufności, jakie obowiązują w relacjach pacjent-lekarz (dotyczy to także informacji o osobach zmarłych).
- Pracownicy rejestru są odpowiedzialni za poufność **wszystkich** danych napotkanych w trakcie aktywnej rejestracji.
- Dane do KRN mogą być przesyłane **wyłącznie** w wersji elektronicznej przy użyciu bezpiecznych protokołów transmisji.
- Poufność dotyczy wszystkich informacji identyfikowalnych przechowywanych w rejestrze (także o osobach i instytucjach dostarczających dane). Identyfikowalne dane mogą być udostępniane klinicyście do wykorzystania w leczeniu tylko po pisemnym uzyskaniu zgody kierownika rejestru.
- Dane o osobach zmarłych podlegają takim samym procedurom poufności, jak dane o osobach żyjących.

- Udostępnianie danych z rejestru nowotworów dla celów klinicznych, badań naukowych i planowania opieki zdrowotnej jest zasadniczym zadaniem rejestru. Rejestr powinien stworzyć procedury udostępniania danych zapewniające ich poufność.
- Kierownik rejestru powinien rozpatrywać jedynie zapytania o udostępnienie danych z rejestru przekazane w formie pisemnej.
- Kierownik rejestru jest odpowiedzialny za decyzję, czy prośba o dane spełnia wytyczne rejestru co do poufności.
- Identyfikowalne informacje o przypadkach zachorowań lub dostarczycielach danych nie powinny być udostępniane dla celów innych niż te uprzednio określone przez rejestr.
- W innych przypadkach udostępniania konieczna jest pisemna zgoda osób widniejących w rejestrze, dostarczona przez osobę (instytucję) zainteresowaną danymi lub zgoda odpowiednich urzędów (np. sądu).
- Lekarze powinni mieć dostęp do danych niezbędnych do leczenia ich chorych
- Wykorzystanie danych z rejestru w badaniach naukowych powinno być poprzedzone dokładnym uzasadnieniem konieczności uzyskania danych identyfikowalnych i potwierdzone zgodą Komisji Bioetycznej na prowadzenie takich badań. Kierownik rejestru powinien uzyskać dowody, że badacze wykorzystują dane zgodnie z wytycznymi rejestru co do poufności danych.
- W przypadku publikacji dotyczących małych obszarów zamieszkałych przez małe populacje, należy podjąć kroki uniemożliwiające identyfikację poszczególnych osób.
- W badaniach międzyośrodkowych lub międzynarodowych udostępnia się wyłącznie dane zanonimizowane.
- Zapytania prasy powinny być kierowane do kierownika rejestru lub do pracownika nominowanego do tego celu.
- Rejestry powinny dysponować **dokumentem określającym procedury**, jakich wymagają, przy udostępnianiu danych (zwłaszcza identyfikowalnych). Dokument ten powinien być dostępny dla badaczy ubiegających się o dostęp do danych rejestrowych.
- W przypadku likwidacji rejestru należy zapewnić szczególną ochronę istniejącej bazy danych oraz możliwość wykorzystania danych w przyszłości przy jednoczesnym zabezpieczeniu ich poufności

JOANNA DIDKOWSKA

Określenie częstości występowania nowotworów złośliwych pozwala na prowadzenie porównań między populacjami, podgrupami w danej populacji (subpopulacjami), badanie zmian w czasie oraz zmian występowania danego schorzenia na określonym obszarze geograficznym. Aby takie porównania były możliwe, konieczne jest ustalenie wspólnych mierników występowania danej choroby oraz takie ich zdefiniowanie, które w maksymalnym stopniu wyeliminuje różnice między badanymi populacjami czy grupami.

Pojęcie „epidemiologia” jest zlepkiem trzech greckich słów: *epi*, *demos* i *logos*, których znaczenie jest następujące: *epi* – na, nad; *demos* – populacja; *logos* – nauka. Epidemiologia jest zatem nauką zajmującą się częstością występowania chorób (lub innych zdarzeń i stanów wpływających na kondycję człowieka) w czasie i przestrzeni oraz wpływem różnych czynników szeroko rozumianego środowiska na ten rozkład. Obecnie terminem „epidemiologia” określa się zespół wielu dziedzin nauk zajmujących się kondycją zdrowotną ludzkiej populacji w zależności od czynników wpływających na tę kondycję.

Często termin „epidemiologia” jest zawężany wyłącznie do chorób zakaźnych, poprzez skojarzenie z epidemią, czyli masowym szerzeniem się określonej choroby, zwłaszcza przebiegającym gwałtownie (termin „epidemia” odnosi się również do zdarzeń i zachowań, które negatywnie wpływają na zdrowie populacji, na przykład epidemia palenia tytoniu w Polsce po II wojnie światowej). Opanowanie chorób zakaźnych w połowie XX wieku sprawiło, że coraz większym problemem zdrowotnym nowoczesnych społeczeństw są choroby przewlekłe, w tym nowotwory złośliwe.

Zwiększająca się częstość występowania chorób przewlekłych stała się przyczyną rosnącego zainteresowania nimi naukowców zajmujących się zdrowiem publicznym i rozwoju badań oraz metod epidemiologicznych.

Przedstawione typy badań epidemiologicznych i mierniki stosowane do analizy tego zjawiska są jedynie ogólnym przeglądem metod stosowanych w epidemiologii.

Formułując hipotezy badawcze należy zadbać o to, żeby związki zachodzące między potencjalnymi przyczynami a faktem zachorowania (lub innym zjawiskiem, np. wyleczeniem) były związkami przyczynowo-skutkowymi, a nie jedynie statystycznymi. Łatwo można wskazać wiele zależności, które cechuje wysoka korelacja statystyczne, lecz które nie wykazują takiego związku np.: umieralność niemowląt i powierzchnia zalesienia.

Badania epidemiologiczne można wyróżniać na podstawie wielu kryteriów, wydaje się jednak, że dosyć naturalnym podziałem jest rozróżnienie na podstawie wybranej metody badawczej. Posługując się tym podziałem można wyróżnić badania opisowe, analityczne i eksperymentalne.

8.1 EPIDEMIOLOGIA OPISOWA (DESKRYPTYWNA)

Badania opisowe (epidemiologia deskryptywna) oparte są na podstawowych miernikach występowania chorób w populacji (liczby bezwzględne, częstość występowania) w zależności od cech charakterystycznych dla badanej populacji (wiek, grupa etniczna, status zawodowy, miejsce zamieszkania, czas). Ich przedmiotem jest zwykle fakt zachorowania lub zgonu.

- **Badanie zachorowalności:** zachorowalność jest najbardziej naturalnym miernikiem występowania choroby. Stosowanie tego miernika wymaga jednak informacji o fakcie wystąpienia choroby, a w przypadku nowotworów złośliwych jedynym wiarygodnym źródłem danych o zachorowaniach jest rejestr nowotworowy. Opis epidemiologiczny na podstawie zachorowań odwzorowuje rzeczywiste procesy zachodzące w danej populacji.
- **Badanie umieralności:** dane dotyczące umieralności często są wykorzystywane do badań epidemiologicznych ze względu na łatwy dostęp do tego typu danych. Dane dotyczące przyczyny zgonu są rutynowo zbierane przez służby statystyczne większości krajów, gdzie wystawienie aktu zgonu jest obowiązkowe, więc dane te są zwykle pełne i rzetelne. Opis epidemiologiczny na podstawie danych dotyczących zgonów jest jednak obciążony pewnymi wadami. Różnica w czasie między zachorowaniem a zgonem, zgon z innej przyczyny niż badana choroba, odnotowywany wówczas jako zgon z powodu innej choroby niż ta, którą się zajmujemy, różnice w skuteczności leczenia (w czasie i między regionami) mogą wpływać na rozkład umieralności (w czasie i geograficzny).

8.2 BADANIA ANALITYCZNE

- **Badania ekologiczne** (*ecological study*): oparte na miernikach wykorzystywanych w epidemiologii deskryptywnej. W badaniach ekologicznych jednostką obserwacji jest populacja (lub określona jej część, np. ograniczona do jednej jednostki administracyjnej na obszarze danego kraju). Często podstawą pozyskania danych o narażeniu są ogólnie dostępne informacje (np. częstość palenia w populacji).
- **Badania przekrojowe** (pomiar ekspozycji w momencie badania) (*cross-sectional study*): badanie związku między określonym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby w danej populacji w jednym punkcie czasowym, czyli jednoczesna ocena ekspozycji i efektu (faktu wystąpienia choroby).
- **Badania kliniczno-kontrolne retrospektywne** (zbiera się przypadki zachorowania i wstecz ocenia narażenie): w celu wykazania związku między narażeniem na dany czynnik ryzyka a wystąpieniem

określonej choroby porównuje się wstecz (retrospektywnie) ekspozycję (odsetek narażonych) w grupie osób, u których wystąpiła choroba, z ekspozycją w odpowiednio dobranej grupie osób (grupie kontrolnej), u których nie wystąpiła choroba.

- **Prospektywne badania kohortowe** (obserwacja grupy osób narażonych na potencjalny czynnik ryzyka w czasie i prospektywna ocena częstości występowania choroby): w celu wykazania związku między narażeniem na dany czynnik a wystąpieniem określonego schorzenia obserwuje się w czasie grupę osób (kohortę) aż do wystąpienia badanej choroby lub zaplanowanego zakończenia badania.

8.3 BADANIA EKSPERYMENTALNE

- **Losowe badanie kontrolowane** (*randomised controlled trial*): procedura mająca na celu wyeliminowanie nieprawdziwych bądź fałszywych związków. Najczęściej badania takie są stosowane do testowania skuteczności leków bądź procedur leczniczych, ale także do oceny skuteczności badań profilaktycznych (np. skuteczności szczepień lub badań przesiewowych). Przypisanie do poszczególnych grup następuje w sposób przypadkowy, często ani pacjent, ani lekarz nie wiedzą, jakie procedury są stosowane w konkretnym przypadku. Ocena skuteczności następuje poprzez porównanie różnic wynikających z zastosowanych procedur za pomocą testów statystycznych.
- **Badania interwencyjne** (*intervention study*): celem jest ocena, czy podjęcie działań interwencyjnych jest skuteczne na poziomie praktycznym i czy działania interwencyjne będą efektywne w dużej populacji. Swego rodzaju przykładem działań interwencyjnych mogą być badania przesiewowe.

8.4 ANALIZA WYNIKÓW BADAŃ EPIDEMIOLOGICZNYCH

Badania epidemiologiczne mają zwykle na celu ustalenie czynników etiologicznych i oszacowanie powiązań między tymi czynnikami a występowaniem danego schorzenia. Oszacowania tych powiązań, czyli ustalenie związku między czynnikiem ryzyka a częstością występowania danej choroby, dokonuje się zwykle obliczając ryzyko względne (lub dla badań retrospektywnych iloraz szans) i ryzyko przypisane.

Ryzyko względne

Ryzyko względne (*relative risk*) jest określane jako iloraz ryzyka wystąpienia choroby w populacji narażonej na określony czynnik ryzyka i ryzyka wystąpienia choroby w populacji nienarażonej. Ryzyko wystąpienia choroby w populacji jest równe współczynnikowi zachorowalności, więc ryzyko względne jest ilorazem współczynników zapadalności w populacji narażonej i nienarażonej.

Zatem wzór na ryzyko względne można przedstawić jako

$$RR = \frac{\text{współczynniki zachorowalności w populacji narażonej } (I_e)}{\text{współczynnik zachorowalności w populacji nienarażonej } (I_n)}$$

W badaniach prospektywnych powyższy wzór można przedstawić jako

$$RR = \frac{\frac{p}{p+q}}{\frac{n}{n+m}}$$

gdzie

p – liczba osób eksponowanych na badany czynnik ryzyka, u których wystąpiła choroba;

q - liczba osób eksponowanych na badany czynnik ryzyka, u których nie wystąpiła choroba;

n - liczba osób nieeksponowanych na badany czynnik ryzyka, u których wystąpiła choroba;

m - liczba osób nieeksponowanych na badany czynnik ryzyka, u których nie wystąpiła choroba.

W badaniach retrospektywnych, gdzie nie ma informacji o zapadalności ani w populacji, ani w próbie, nie można obliczyć ryzyka względnego. Korzysta się wówczas z ilorazu szans (*odds ratio*) mającego podobną interpretację, który oblicza się według następującego wzoru:

$$OR = \frac{p \cdot m}{q \cdot n}$$

Błąd standardowy w obu przypadkach liczy się według jednego wzoru:

$$se(RR) = RR \cdot \sqrt{\left(\frac{1}{p} + \frac{1}{q} + \frac{1}{m} + \frac{1}{n} \right)}$$

lub

$$se(OR) = OR \cdot \sqrt{\left(\frac{1}{p} + \frac{1}{q} + \frac{1}{m} + \frac{1}{n}\right)}$$

Ryzyko przypisane

Ryzyko przypisane mierzy, ile przypadków zachorowań można przypisać danemu czynnikowi. Określenie ryzyka przypisanego jest niezwykle istotne z punktu widzenia zdrowia publicznego, gdyż pozwala wyliczyć odsetek zachorowań, którym można zapobiec eliminując dany czynnik ryzyka (przykładowo ryzyko przypisane paleniu tytoniu wynosi 85%, co oznacza, że w 85% rakom płuca można byłoby zapobiec przez eradykację palenia tytoniu).

Jeśli zapadalność w grupie osób nienarażonych oznaczmy jako I_n , a w grupie narażonych jako I_e , to różnica $I_e - I_n$ oznacza nadwyżkę ryzyka wystąpienia choroby u osób ekspozowanych. Ryzyko przypisane jest zatem ilorazem tej różnicy i zapadalności w populacji generalnej (I):

$$AR = \frac{I_e - I_n}{I}$$

W przypadku gdy nie są znane współczynniki zapadalności u osób ekspozowanych i nieekspozowanych, można korzystać z informacji dotyczących ryzyka względnego (obliczonego na podstawie badań epidemiologicznych, np. retrospektywnych) i dotyczących częstości występowania czynnika ryzyka w populacji (np. częstości palenia tytoniu). Wzór na populacyjne ryzyko przypisane ma wówczas postać:

$$PAF = \frac{p \cdot (RR - 1)}{p \cdot (RR - 1) + 1}$$

gdzie p jest proporcją osób narażonych w populacji generalnej (np. frakcja osób palących w populacji).

8.5 WCZESNE WYKRYWANIE CHOROÓB — BADANIA PRZESIEWOWE

Pod pojęciem „badanie przesiewowe” rozumie się przebadanie określonej populacji, podczas którego za pomocą prostego i taniego testu diagnostycznego wykrywającego symptomy określonej choroby dzieli się tę populację na dwie części: osoby, u których z dużym prawdopodobieństwem wykluczono chorobę, oraz osoby, które prawdopodobnie są chore. Celem badania przesiewowego jest zmniejszenie zachorowalności i/lub umieralności z powodu określonej choroby wśród osób poddawanych tym badaniom.

Badania przesiewowe mogą być przeprowadzane z różnych powodów. W chorobach zakaźnych wykrycie osób zakażających umożliwia odizolowanie ich od reszty społeczeństwa lub umożliwia

określenie populacji, która powinna być zaszczepiona. Celem badań przesiewowych może być także wykrycie choroby w takiej fazie jej rozwoju, w której skuteczność leczenia jest najwyższa.

W niektórych typach nowotworów można wskazać stany przednowotworowe, których występowanie zwiększa prawdopodobieństwo rozwinięcia się raka w najbliższej przyszłości. Jednocześnie wysoka podatność na leczenie takich stanów zapobiega rozwojowi pełnoobjawowej choroby (jeżeli zostanie podjęte leczenie). Przykładem takiego schorzenia może być rak szyjki macicy, który często jest poprzedzony rozwojem nieprawidłowych komórek w śródbłonku szyjki macicy. Stany takie można skutecznie leczyć, zanim rozwinię się inwazyjny rak szyjki macicy, zapobiegając rozwojowi choroby. Podobnie gruczolakowate polipy jelita grubego jako zwiastuny raka jelita grubego lub rogowacenie białej jamy ustnej (*leukoplakia*) jako stan przednowotworowy w jamie ustnej można uznać za przykłady chorób, gdzie wczesna interwencja lekarska jest skuteczna.

Wprowadzenie badań przesiewowych jest zatem bardzo atrakcyjnym działaniem na skalę populacyjną. W 1968 roku sformułowano wymogi (Wilson, Jungner 1968), które powinny być spełnione, aby badanie przesiewowe przynosiło korzyści indywidualne i społeczne:

1. Choroba jest ważnym problemem zdrowotnym i społecznym;
2. Naturalna historia choroby jest dobrze znana i rozumiana;
3. Choroba jest rozpoznawalna we wczesnym stadium;
4. Wyniki leczenia we wczesnym stadium są znacznie lepsze;
5. Istnieją odpowiednie testy (o wysokiej czułości i swoistości) pozwalające wykryć chorobę;
6. Istniejące testy (procedury diagnostyczne) są akceptowalne;
7. Istnieje możliwość wyleczenia wykrytej choroby;
8. Screening jest wykonywany w powtarzalnych odstępach czasu, dopóki istnieje ryzyko choroby;
9. Korzyści wynikające z udziału w badaniu przesiewowym przewyższają ryzyko wynikające z poddania się testom diagnostycznym;
10. Populacyjne koszty badania przewyższają koszty leczenia.

Kryteria te obecnie uznaje się za zbyt słabe (nie zawierają warunku, że leczenie choroby wykrytej we wczesnym stadium daje lepsze wyniki niż leczenie choroby wykrytej później) i kontrowersyjne (zawierają one warunek poznania naturalnego przebiegu choroby, czego do tej pory nie udało się poznać w przypadku raka piersi czy raka szyjki macicy, a są to nowotwory, dla których empirycznie udowodniono korzyści wynikające z badań przesiewowych).

W Polsce dotychczas najbardziej skutecznym populacyjnym badaniem przesiewowym było badanie w kierunku gruźlicy płuc. Powszechność tych badań, a także ich doskonała organizacja pozwoliły wykreślić

to schorzenie z listy chorób stanowiących poważne zagrożenie polskiego społeczeństwa. Obecnie choroby zakaźne wydają się być opanowane, natomiast coraz większym problemem stają się choroby przewlekłe, związane ze zwiększającą się długością życia, charakterystyczne dla osób starszych (głównie choroby układu krążenia i choroby nowotworowe).

Wprowadzenie w 2005 roku Narodowego Programu Zwalczania Chorób nowotworowych pozwoliło uruchomić w Polsce przesiewowe badania populacyjne w kierunku nowotworów szyjki macicy, piersi i raka jelita grubego.

9 ROZDZIAŁ 8 MIERNIKI EPIDEMIOLOGICZNE

EWA KRASZEWSKA

Zapadalność (zachorowalność; ang. *incidence rate*) jest miarą tempa pojawiania się nowych przypadków w populacji i jest zdefiniowana jako liczba nowych przypadków danej choroby, która pojawia się w badanej populacji w określonym czasie. Miernikiem zapadalności jest współczynnik zapadalności zdefiniowany jako wielkość frakcji, jaką stanowią nowe przypadki choroby w badanej populacji w określonej jednostce czasu (np. rocznie). Ze względu na trudną interpretację współczynnik ten mnożny jest na przykład przez 10^5 i wyraża wówczas liczbę nowych zachorowań w danej jednostce czasu przypadająca na 100 000 osób.

Chorobowość (ang. *prevalence*) określa nasilenie występowania choroby w danej populacji w określonej jednostce czasu. Współczynnik chorobowości jest wyrażony wielkością frakcji, jaką stanowi liczba wszystkich przypadków choroby w badanej populacji w określonej jednostce czasu (np. rok).

Umieralność (ang. *mortality*) jest miarą tempa zgonów pojawiających się w badanej populacji w ustalonym czasie. Jest to miara analogiczna do zapadalności, z tym że zdarzeniem, które jest zliczane, jest zgon. Miernikiem umieralności jest współczynnik umieralności zdefiniowany jako frakcja, którą stanowi liczba zgonów w badanej populacji w ustalonym czasie. Umieralność może być rozważana dla wybranej przyczyny zgonu lub bez względu na przyczynę.

Populacja narażenia (ang. *population at risk*) to populacja osób, które są narażone na wystąpienie zdarzenia będącego przedmiotem analizy. W odniesieniu do zapadalności populację narażenia stanowią osoby zdrowe. W przypadku chorób specyficznych dla wybranej płci populację narażenia stanowią jedynie osoby danej płci.

Osobo-lata (ang. *person-lat*) to jednostka, w której wyrażony jest łączny czas obserwacji obserwowanej populacji. Liczba osobo-lat obserwacji, to liczba powstała ze zsumowania wyrażonego w latach czasu obserwacji dla wszystkich poddanych jej osób. W przypadku gdy czas obserwacji dla każdej osoby jest równy 1 rok, liczba osobo-lat populacji jest równa liczbie obserwowanych osób. Na przykład

1000 osób obserwowanych przez 1 rok da łącznie 1000 osobo-lat obserwacji, podobnie jak 100 osób obserwowanych przez 10 lat.

Obliczanie współczynników

Współczynnik surowy zapadalności - I

$$I = \frac{Z}{N}$$

gdzie Z oznacza liczbę nowych zachorowań w danej jednostce czasu, a N oznacza liczbę osobo-lat badanej populacji.

Analogicznie oblicza się surowe współczynniki w grupach wieku (tzw. współczynniki cząstkowe). Współczynnik I w i-tej grupie wieku wynosi:

$$I_i = \frac{Z_i}{N_i}, \quad i = 1, \dots, K$$

gdzie Z_i oznacza liczbę nowych zachorowań w danej jednostce czasu w i-tej grupie wieku, a N_i liczbę osobo-lat badanej populacji w i-tej grupie wieku, a K liczbę grup wiekowych.

Współczynnik surowy umieralności - M

$$M = \frac{D}{N}$$

gdzie D oznacza liczbę zgonów w danej jednostce czasu, a N liczbę osobo-lat badanej populacji.

Analogicznie oblicza się surowe współczynniki w grupach wiekowych (tzw. współczynniki cząstkowe). Współczynnik M w i-tej grupie wieku wynosi:

$$M_i = \frac{D_i}{N_i}, \quad i = 1, \dots, K$$

gdzie D_i oznacza liczbę zgonów w danej jednostce czasu w i-tej grupie wieku, a N_i liczbę osobo-lat badanej populacji w i-tej grupie wieku.

$$\sum_{i=1}^K Z_i = Z \quad \sum_{i=1}^K D_i = D \quad \sum_{i=1}^K N_i = N$$

Współczynniki surowe obrazują prędkość pojawiania się nowych przypadków (zachorowań, zgonów) w określonym momencie w populacji.

Przykład

W Tabeli 10.1 podano cząstkowe współczynniki umieralności z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego (C18-cC21) u kobiet w 2002 roku w Polsce przypadające na 100000 osób. Całkowity współczynnik umieralności wynosi 21,83 i oznacza, że w podanym roku spośród każdych 100000 kobiet blisko 22 zmarło z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego.

Tabela 8.1

Zgony z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego (C18-C21) u kobiet w 2002 roku w Polsce

Grupa wieku	Liczba zgonów	Wielkość populacji	Współczynniki cząstkowe
	D_i	N_i	$M_i = (D_i/N_i) \times 10^5$
0-4 lat	0	917 887	0,0000
5-9 lat	0	1 110 084	0,0000
10-14 lat	0	1 346 177	0,0000
15-19 lat	1	1 601 423	0,0624
20-24 lat	2	1 556 408	0,1285
25-29 lat	3	1 431 682	0,2095
30-34 lat	10	1 216 486	0,8220
35-39 lat	21	1 207 313	1,7394
40-44 lat	51	1 449 550	3,5183
45-49 lat	110	1 578 296	6,9695
50-54 lat	189	1 439 636	13,1283
55-59 lat	252	947 686	26,5911
60-64 lat	334	892 943	37,4044
65-69 lat	533	906 314	58,8096
70-74 lat	795	856 652	92,8032
75-79 lat	867	667 847	129,8202
80-84 lat	622	340 247	182,8084
85+ lat	513	248 491	206,4461
Razem	4303	19 715 122	21,8259

Standaryzacja współczynników

Jednym z najważniejszych czynników wpływających na poziom zachorowalności czy umieralności jest wiek. Porównanie pomiędzy sobą surowych współczynników nie ma większego sensu, jeśli populacje, których te współczynniki dotyczą, nie mają tej samej struktury wieku. Istnieje jednak możliwość porównania poziomu zachorowalności czy umieralności przekształcając strukturę zaobserwowaną w badanej populacji na tzw. populację standardową.

Metoda bezpośrednia

Współczynnik wystandaryzowany metodą bezpośrednią oznacza liczbę zachorowań (zgonów) oczekiwaną w populacji standardowej, gdyby frakcje populacji zapadającej na badaną chorobę (zmarłe) w poszczególnych grupach wieku (współczynniki częściowe) były takie, jak te zaobserwowane w badanej populacji.

Znając liczebność grupy n oraz prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w danej grupie p , oczekiwaną liczbę zdarzeń w tej grupie wyznacza się obliczając iloczyn $n \cdot p$.

Niech R_i oznacza frakcję zachorowań (zgonów) w i -tej grupie wieku w naszej populacji (współczynnik częściowy), a L_i – liczebność i -tej grupy wiekowej w populacji standardowej.

Wówczas oczekiwana liczba zachorowań (zgonów) w i -tej grupie wiekowej w populacji standardowej wynosi:

$$D_i^S = R_i \cdot L_i$$

Oczekiwana liczba zachorowań (zgonów) w całej populacji standardowej wynosi zatem:

$$D^S = \sum_{i=1}^K D_i^S .$$

Natomiast standaryzowany współczynnik oblicza się zgodnie ze wzorem:

$$R^S = \frac{D^S}{L} = \frac{\sum_{i=1}^K D_i^S}{\sum_{i=1}^K L_i}$$

Populacja standardowa

Sformułowanie „populacja standardowa” oznacza ustaloną strukturę wieku hipotetycznej populacji. Wielkość populacji standardowej $L = \sum L_i$ jest umowną, natomiast wielkość poszczególnych grup wieku w tej populacji, L_i - stanowi ustalone części L .

$$w_i = \frac{L_i}{L}, \quad i = 1, \dots, K.$$

Innymi słowy, bez względu na to, czy przyjmiemy, że wielkość populacji standardowej wynosi 100000 czy 1000000, liczebność grupy wiekowej 15-19 lat stanowić będzie 9% (0,09) tej populacji i będzie wynosić odpowiednio 9000 lub 90000.

Zwróćmy uwagę, że

$$R^S = \frac{D^S}{L} = \frac{\sum_{i=1}^K D_i^S}{L} = \frac{\sum_{i=1}^K R_i \cdot L_i}{L} = \sum_{i=1}^K R_i \cdot \frac{L_i}{L} = \sum_{i=1}^K R_i \cdot w_i$$

jest średnią ważoną współczynników cząstkowych, z wagami w_i , dla których zachodzi

$$\sum_{i=1}^K w_i = 1$$

Najczęściej stosowane populacje standardowe podano w tabelach 10.2 i 10.3.

Tabela 8.2

Struktura wieku populacji standardowych

Grupa wieku	Świat	Europa	Afryka
0-4 lat	12 000	8 000	10 000
5-9 lat	10 000	7 000	10 000
10-14 lat	9 000	7 000	10 000
15-19 lat	9 000	7 000	10 000
20-24 lat	8 000	7 000	10 000
25-29 lat	8 000	7 000	10 000
30-34 lat	6 000	7 000	10 000
35-39 lat	6 000	7 000	10 000
40-44 lat	6 000	7 000	5 000
45-49 lat	6 000	7 000	5 000
50-54 lat	5 000	7 000	3 000
55-59 lat	4 000	6 000	2 000

60-64 lat	4 000	5 000	2 000
65-69 lat	3 000	4 000	1 000
70-74 lat	2 000	3 000	1 000
75-79 lat	1 000	2 000	500
80-84 lat	500	1 000	300
85+ lat	500	1 000	200
Razem	100 000	100 000	100 000

Tabela 8.3

Struktura wieku populacji standardowych – wagi w_i

Grupa wieku	Świat	Europa	Afryka
0-4 lat	0,12	0,08	0,10
5-9 lat	0,10	0,07	0,10
10-14 lat	0,09	0,07	0,10
15-19 lat	0,09	0,07	0,10
20-24 lat	0,08	0,07	0,10
25-29 lat	0,08	0,07	0,10
30-34 lat	0,06	0,07	0,10
35-39 lat	0,06	0,07	0,10
40-44 lat	0,06	0,07	0,05
45-49 lat	0,06	0,07	0,05
50-54 lat	0,05	0,07	0,03
55-59 lat	0,04	0,06	0,02
60-64 lat	0,04	0,05	0,02
65-69 lat	0,03	0,04	0,01
70-74 lat	0,02	0,03	0,01
75-79 lat	0,01	0,02	0,005
80-84 lat	0,005	0,01	0,003
85+ lat	0,005	0,01	0,002
Razem	1	1	1

Przykład

Standaryzowany współczynnik umieralności z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego (C18-C21) u kobiet w 2002 roku w Polsce wynosi $1089668/100000=10,897$. Szczegóły podano w tabeli 10.4.

Oznacza on, że w populacji, dla której struktura wieku wyglądałaby tak, jak w populacji standardowej, a umieralność z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego w poszczególnych grupach wieku kształtowałaby się na poziomie umieralności dla kobiet w Polsce w 2002 roku, wówczas w populacji tej należałoby się spodziewać blisko 11 zgonów na każde 100000 osób.

Tabela 8.4

Standaryzowany współczynnik umieralności na nowotwory złośliwe jelita grubego u kobiet w 2002 roku

Grupa wieku	Współczynniki częstkowe na 10 ⁵	Wielkość populacji standardowej	Oczekiwana liczba zgonów w populacji standardowej
	R _i		D _i ^S =R _i *L _i
0-4 lat	0	12 000	0
5-9 lat	0	10 000	0
10-14 lat	0	9 000	0
15-19 lat	0,062444	9 000	561,996
20-24 lat	0,128501	8 000	1028,008
25-29 lat	0,209544	8 000	1676,352
30-34 lat	0,822040	6 000	4932,240
35-39 lat	1,739400	6 000	10436,400
40-44 lat	3,518333	6 000	21110,000
45-49 lat	6,969542	6 000	41817,250
50-54 lat	13,128320	5 000	65641,600
55-59 lat	26,591090	4 000	106364,400
60-64 lat	37,404400	4 000	149617,600
65-69 lat	58,809640	3 000	176428,900
70-74 lat	92,803150	2 000	185606,300
75-79 lat	129,820200	1 000	129820,200
80-84 lat	182,808400	500	91404,200
85+ lat	206,446100	500	103223,100
Razem		100 000	1 089 668

Precyzja współczynników

Wartości współczynników należy traktować jako oszacowanie prawdziwych, nieznanych parametrów nieskończenie dużej populacji, dla której badana populacja stanowi jedynie reprezentatywną próbę. Im lepsza precyzja wyznaczonych współczynników, tym pewniej możemy wyciągać wnioski co do wartości współczynników w docelowej populacji.

Miarą precyzji współczynnika jest jego błąd standardowy SE i wariancja $V=SE^2$.

Wariancję współczynnika standaryzowanego oblicza się według wzoru

$$V = \frac{\sum_{i=1}^K \frac{R_i(L_i)^2 \cdot 100000}{N_i}}{\left(\sum_{i=1}^K L_i \right)^2}$$

Błąd standardowy dla współczynnika wynosi $SE = \sqrt{V}$.

Przykład

Wariancja standaryzowanego współczynnika umieralności z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego (C18-C21) u kobiet w 2002 roku w Polsce wyniosła

$V = 324123331,18/(100000)^2 = 0,0324$, a odchylenie standardowe dla tego współczynnika:

$$SE = \sqrt{0,0324} = 0,18.$$

Tabela 10.5

Grupa wieku	Współczynniki częstkowe na 10 ⁵	Wielkość populacji standardowej	Wielkość badanej populacji	$\frac{R_i(L_i)^2 100000}{N_i}$
	R_i	L_i	N_i	V_i
0-4 lat	0	12 000	917 887	0
5-9 lat	0	10 000	1 110 084	0
10-14 lat	0	9 000	1 346 177	0
15-19 lat	0,062444	9 000	1 601 423	315 841,85
20-24 lat	0,128501	8 000	1 556 408	528 400,27
25-29 lat	0,209544	8 000	1 431 682	936 717,51

30-34 lat	0,822040	6 000	1 216 486	2 432 698,77
35-39 lat	1,739400	6 000	1 207 313	5 186 592,04
40-44 lat	3,518333	6 000	1 449 550	8 737 883,34
45-49 lat	6,969542	6 000	1 578 296	15 897 113,85
50-54 lat	13,128320	5 000	1 439 636	22 797 985,05
55-59 lat	26,591090	4 000	947 686	44 894 346,86
60-64 lat	37,404400	4 000	892 943	67 022 239,94
65-69 lat	58,809640	3 000	906 314	58 399 932,03
70-74 lat	92,803150	2 000	856 652	43 332 952,00
75-79 lat	129,820200	1 000	667 847	19 438 613,93
80-84 lat	182,808400	500	340 247	13 432 036,14
85+ lat	206,446100	500	248 491	20 769 977,58
Razem		100 000	19 715 122	324 123 331,18

Przedział ufności

Przedział ufności na poziomie $1-\alpha$ dla nieznanej wartości parametru W to taki przedział (a, b) , że

$$P(a \leq W \leq b) = 1 - \alpha$$

W szczególności 95-procentowy przedział ufności dla parametru W to taki przedział (a, b) , że

$$P(a \leq W \leq b) = 95\%$$

Na podstawie teorii prawdopodobieństwa wiadomo, że jeżeli W jest populacyjną (nieznaną) wartością parametru, a $\hat{W}$ i $SE(\hat{W})$ wartością tego parametru i jego błędem standardowym, oszacowanymi na podstawie dostępnych danych, wówczas

$$Z = \frac{\hat{W} - W}{SE(\hat{W})}$$

jest zmienną losową o rozkładzie normalnym, ze średnią 0 i odchyleniu standardowym 1. Rozkład ten oznaczamy przez $N(0,1)$.

Dolną i górną granicę przedziału ufności na poziomie $1-\alpha$ dla Z oznaczamy odpowiednio przez $z_{1-\alpha/2}$ i $z_{\alpha/2}$. Rozkład $N(0,1)$ jest rozkładem symetrycznym względem wartości 0 i zachodzi $z_{1-\alpha/2} = -z_{\alpha/2}$.

Z własności rozkładu normalnego $N(0,1)$ wiadomo, że dla $\alpha=5\%$ mamy $z_{\alpha/2} = 1,96$, a zatem $P(-1,96 \leq Z \leq 1,96) = 95\%$. Dla $\alpha=1\%$ mamy $z_{\alpha/2} = 2,58$, więc $P(-2,58 \leq Z \leq 2,58) = 99\%$. Dla innych poziomów ufności $1-\alpha$ wartości $z_{\alpha/2}$ można odczytać z tablic statystycznych.

Konstrukcja 95-procentowego przedziału ufności dla parametru W wykorzystuje oszacowanie $\hat{W}$ uzyskane na podstawie zebranych danych i własności zmiennej Z zdefiniowanej powyżej.

$$P\left(-1,96 \leq \frac{\hat{W} - W}{SE(\hat{W})} \leq 1,96\right) = 0,95$$

Dokonując prostych przekształceń arytmetycznych otrzymamy równość:

$$P(\hat{W} - 1,96 \cdot SE(\hat{W}) \leq W \leq \hat{W} + 1,96 \cdot SE(\hat{W})) = 0,95$$

Przedział $(\hat{W} - 1,96 \cdot SE(\hat{W}), \hat{W} + 1,96 \cdot SE(\hat{W}))$, zgodnie z podaną wyżej definicją, jest zatem 95-procentowym przedziałem ufności dla W .

Jeżeli R^S jest standaryzowanym współczynnikiem a SE jego odchyleniem standardowym, wówczas przedział ufności na poziomie $1-\alpha$ dla populacyjnej wartości współczynnika R wyznacza się zgodnie ze wzorem

$$(R^S - z_{\alpha/2} \cdot SE, R^S + z_{\alpha/2} \cdot SE)$$

Przykład

Dolna i górna granica 95-procentowa przedziału ufności dla współczynnika standaryzowanego umieralności z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego u kobiet w 2002 roku w Polsce wynoszą odpowiednio: $10,897 - 1,96 \cdot 0,18 = 10,54$ i $10,897 + 1,96 \cdot 0,18 = 11,25$.

Można zatem stwierdzić, z 95-procentową pewnością, że rzeczywista wartość standaryzowanego współczynnika umieralności z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego u kobiet w 2002 roku znajduje się pomiędzy 10,54 na 100000 a 11,25 na 100000.

Porównywanie współczynników

Zbadanie różnic pomiędzy dwoma współczynnikami wymaga wykonania formalnego testu. W tym celu oblicza się standaryzowany wskaźnik zapadalności (umieralności) SRR , będący ilorazem współczynników standaryzowanych R_1^S i R_2^S :

$$SRR = \frac{R_1^S}{R_2^S}$$

a następnie wyznacza przedział ufności na poziomie $1-\alpha$ dla SRR.

Na podstawie granic przedziału ufności można wnioskować, na poziomie istotności α , o istnieniu różnicy pomiędzy R_1^S a R_2^S , jeżeli przedział ten nie zawiera wartości 1, lub o braku różnicy pomiędzy R_1^S a R_2^S , jeżeli przedział ten zawiera wartość 1.

Granice przedziału ufności na poziomie $1-\alpha$ wynoszą:

$$\left(\frac{R_1^S}{R_2^S}\right)^{1-\frac{z_{\alpha/2}}{X}} \quad i \quad \left(\frac{R_1^S}{R_2^S}\right)^{1+\frac{z_{\alpha/2}}{X}}$$

gdzie

$$X = \frac{R_1^S - R_2^S}{\sqrt{SE(R_1^S)^2 + SE(R_2^S)^2}}$$

Przykład

Czy umieralność z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego u kobiet w 2002 roku różni się od umieralności z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego u kobiet odnotowanej w roku 1999?

Tabela 8.6

Zgony z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego (C18-C21) u kobiet w 1999 roku w Polsce

Grupa wieku	Wielkość badanej populacji	Współczynniki częstkowe na 10^5	Wielkość populacji standardowej	Oczekiwana liczba zgonów w populacji standardowej	$\frac{R_i(L_i)^2 \cdot 100000}{N_i}$
	N_i	R_i	L_i	D_i^S	V_i
0-4 lat	1 009 876	-	12 000	0	0
5-9 lat	1 254 960	-	10 000	0	0
10-14 lat	1 493 297	-	9 000	0	0
15-19 lat	1 644 223	0,12	9 000	1 094,74	599 230,04
20-24 lat	1 542 000	0,06	8 000	518,81	269 160,44
25-29 lat	1 329 297	0,45	8 000	3 610,93	2 173 137,34
30-34 lat	1 193 779	0,75	6 000	4 523,45	2 273 511,42
35-39 lat	1 354 834	1,48	6 000	8 857,17	3 922 476,25
40-44 lat	1 617 651	3,09	6 000	18 545,41	6 878 644,17

45-49 lat	1 549 465	7,36	6 000	44 144,27	17 094 004,38
50-54 lat	1 183 478	11,91	5 000	59 570,18	25 167 422,68
55-59 lat	876 138	23,85	4 000	95 418,76	43 563 346,52
60-64 lat	954 775	39,07	4 000	156 267,18	65 467 647,72
65-69 lat	938 311	57,02	3 000	171 052,03	54 689 339,22
70-74 lat	826 491	85,54	2 000	171 084,74	41 400 267,54
75-79 lat	580 150	122,55	1 000	122 554,51	21 124 624,97
80-84 lat	263 127	167,22	500	83 609,82	15 887 730,22
85+ lat	253 077	186,5	500	93 252,25	18 423 691,46
Razem	19 864 929	19,08	100 000	1 034 104,26	318 934 234,38

Współczynnik standaryzowany umieralności z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego u kobiet w 1999 roku wynosi:

$$R^S = \frac{D^S}{L} = \frac{\sum_{i=1}^K D_i^S}{\sum_{i=1}^K L_i} = \frac{1034104,256}{10^5} = 10,34$$

Wariancja dla tego współczynnika wynosi $V=318934234,38/(100000)^2=0,0319$, a odchylenie standardowe dla tego współczynnika $SE = \sqrt{0,0319} = 0,1786$.

Porównanie współczynnika standaryzowanego z 2002 roku ze współczynnikiem z 1999 roku daje standaryzowany wskaźnik umieralności (iloraz współczynników standaryzowanych) $SRR = 1,054$ i 95-procentowy przedział ufności $= [1,006 ; 1,104]$.

Na podstawie wyznaczonego przedziału ufności można powiedzieć, że na 95% (lub na poziomie istotności 5%) umieralność z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego u kobiet w 2002 roku jest trochę wyższa niż w roku 1999.

Porównywanie współczynników standaryzowanych może dotyczyć tej samej populacji i zmian zachodzących w jej obrębie w czasie lub dwóch różnych populacji (np. dwóch różnych województw) obserwowanych w tym samym czasie.

Metoda pośrednia

W odróżnieniu od metody bezpośredniej (wyznaczenie oczekiwanej liczby zdarzeń w populacji standardowej) metoda pośrednia standaryzacji współczynników zachorowalności (umieralności) polega na wyznaczeniu oczekiwanej liczby zdarzeń w badanej populacji, gdyby cząstkowe współczynniki były takie,

jak te w populacji referencyjnej, a następnie porównaniu tej oczekiwanej liczby zdarzeń z liczbą zdarzeń zaobserwowaną w badanej populacji.

Standaryzowany wskaźnik M wyraża procent jaki stanowi zaobserwowana liczba zdarzeń w badanej populacji (D) w stosunku do oczekiwanej liczby zdarzeń (E), gdyby częstość zdarzeń w poszczególnych grupach wieku była taka, jak w populacji referencyjnej.

Niech

$$\sum_{i=1}^K D_i = D$$

będzie sumą liczby zdarzeń zaobserwowanych w poszczególnych grupach wieku w badanej populacji, a N_i oznacza wielkość i -tej grupy wiekowej, $i = 1, \dots, K$.

Założmy, że w populacji referencyjnej, do której chcemy odnieść badaną populację, cząstkowe współczynniki zachorowalności (umieralności) na 100 000 wynoszą R_i^r , wówczas oczekiwaną liczbę zdarzeń na 100 000 w poszczególnych grupach wieku badanej populacji E_i oblicza się zgodnie ze wzorem:

$$E_i = \frac{R_i^r \cdot N_i}{10^5} \quad dla \quad i = 1, \dots, K$$

Łączna oczekiwana liczba zdarzeń na 100 000 w badanej populacji wynosi:

$$E = \sum_{i=1}^K E_i$$

Wskaźnik standaryzowany oblicza się jako iloraz

$$M = \frac{D}{E} = \frac{\sum_{i=1}^K D_i}{\sum_{i=1}^K E_i}$$

M wyrażone w procentach (razy 100) w odniesieniu do zgonów nazywa się standaryzowanym wskaźnikiem umieralności (ang. *standardized mortality ratio*, SMR), natomiast w odniesieniu do zachorowalności - standaryzowanym wskaźnikiem zapadalności (ang. *standardized incidence ratio*, SIR).

Wariancja wskaźnika standaryzowanego M wyraża się wzorem:

$$\text{var}(M) = \frac{D}{E^2} = \frac{\sum_{i=1}^K D_i}{\left(\sum_{i=1}^K E_i \right)^2}$$

a błąd standardowy jest pierwiastkiem kwadratowym z wariancji:

$$s.e.(M) = \frac{\sqrt{D}}{E} = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^K D_i}}{\sum_{i=1}^K E_i}$$

Przedział ufności na poziomie $1-\alpha$ dla M

$$M \pm z_{\alpha/2} \cdot s.e.(M)$$

W szczególności 95-procentowego przedział ufności dla M otrzymamy na podstawie

$$M \pm 1,96 \cdot s.e.(M)$$

I odpowiednio dla SMR:

$$SMR \pm z_{\alpha/2} \cdot s.e.(SMR) = SMR \pm z_{\alpha/2} \cdot 100 \cdot s.e.(M)$$

jako że, $SMR = 100 \cdot M$, więc

$$\text{var}(SMR) = \text{var}(100 \cdot M) = 100^2 \cdot \text{var}(M)$$

i

$$s.e.(SMR) = 100 \cdot s.e.(M)$$

Przykład

Standaryzowany wskaźnik umieralności w 2002 roku w odniesieniu do roku 1999 wynosi $SMR = 100 \cdot 4303/4044,21 = 106,4\%$, jego wariancja $\text{var}(SMR) = \text{Var}(100 \cdot M) = 100^2 \cdot \text{Var}(M) = 100^2 \cdot 4303/(4044,21)^2 = 100^2 \cdot 0,000263 = 2,63$ i błąd standardowy $s.e.(SMR) = 100 \cdot \sqrt{0,00026} = 1,622$. Szczegółowe dane podano w tabeli 10.7.

Tabela 8.7

Oczekiwane w 2002 roku zgony z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego (C18-C21) u kobiet na bazie współczynników częściowych z 1999 roku

Grupa wieku	Współczynniki	Wielkość	Oczekiwana	Zaobserwowana
	częstkowe	badanej	liczba zgonów	liczba zgonów
	na 10 ⁵	populacji	w 2002 roku	w 2002 roku
	1999 rok	2002 rok	na 10 ⁵	
	R _i ^r	N _i	E _i	D _i

0-4 lat	0,00	917 887	0,0000	0
5-9 lat	0,00	1 110 084	0,0000	0
10-14 lat	0,00	1 346 177	0,0000	0
15-19 lat	0,12	1 601 423	1,9479	1
20-24 lat	0,06	1 556 408	1,0093	2
25-29 lat	0,45	1 431 682	6,4621	3
30-34 lat	0,75	1 216 486	9,1712	10
35-39 lat	1,48	1 207 313	17,8223	21
40-44 lat	3,09	1 449 550	44,8042	51
45-49 lat	7,36	1 578 296	116,1212	110
50-54 lat	11,91	1 439 636	171,5188	189
55-59 lat	23,85	947 686	226,0676	252
60-64 lat	39,07	892 943	348,8442	334
65-69 lat	57,02	906 314	516,7562	533
70-74 lat	85,54	856 652	732,8004	795
75-79 lat	122,55	667 847	818,4766	867
80-84 lat	167,22	340 247	568,9598	622
85+ lat	186,50	248 491	463,4469	513
Razem	19,08	19 715 122	4044,2090	4303

Dolna i górna granica 95-procentowego przedziału ufności dla standaryzowanego wskaźnika umieralności w 2002 roku w odniesieniu do roku 1999 wynoszą odpowiednio $106,4 - 1,96 \cdot 1,622$ i $106,4 + 1,96 \cdot 1,622$, czyli 103,22 i 109,58.

Można zatem stwierdzić, z pewnością 95%, że umieralność z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego u kobiet w 2002 roku wzrosła w stosunku do roku 1999 o co najmniej 3%.

W ten sposób, za pomocą wskaźnika standaryzowanego metodą pośrednią, można wyznaczyć ilościową zmianę w poziomie współczynników.

Ryzyko skumulowane i współczynnik skumulowany

Ryzyko skumulowane interpretuje się jako prawdopodobieństwo zachorowania (zgonu) na daną chorobę w określonym przedziale wieku, jeżeli nie zachoruje się na inną chorobę (odpowiednio: jeżeli nie nastąpi zgon z innych przyczyn).

Ryzyko skumulowane dla czasu T oblicza się na podstawie wzoru:

$$CR = 1 - e^{-SR}$$

gdzie SR jest skumulowanym współczynnikiem zachorowania (zgonu) w czasie T.

Współczynnik zachorowania (zgonu) oznacza chwilową (przypisaną do pewnego krótkiego odcinka czasu) prędkość pojawiania się nowych przypadków. Współczynnik skumulowany dla czasu T to łączna liczba przypadków oczekiwana w czasie T, który zdefiniowany jest jako suma współczynników wyznaczonych w odcinkach t_i , gdzie $\sum_i t_i = T$, pomnożonych przez długość każdego odcinka.

Skumulowany współczynnik zachorowania (zgonu) oblicza się wykorzystując współczynniki cząstkowe wyznaczone dla kolejnych grup wieku (najczęściej 5-letnich), sumując te współczynniki pomnożone przez długość czasu przypadającą na daną grupę wieku, najczęściej przez 5 lat.

Skumulowany współczynnik dla czasu T:

$$SR = \sum_{i=1}^K R_i \cdot t_i, \quad \sum_i t_i = T$$

gdzie R_i jest współczynnikiem cząstkowym wyznaczonym dla i-tej grupy wieku, a t_i – długością czasu obserwacji przypadającą na tę grupę wieku, zaś K – brzegowa grupa wieku stanowiąca granicę czasu kumulacji.

Najczęściej stosowane granice wieku to 0-74 dla oszacowania skumulowanego współczynnika dla przeciętnej długości życia, 0-14 dla oszacowania skumulowanego współczynnika dla wieku dziecięcego.

Współczynnik skumulowany interpretuje się jako przybliżenie skumulowanego ryzyka zachorowania (zgonu) na daną chorobę.

Tabela 8.8

Skumulowany współczynnik umieralności z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego u kobiet w 2002 roku

Grupa wieku	Współczynniki		Czas	$R_i \cdot t_i$
	cząstkowe na 10^5			
	R_i	t_i		
0-4 lat	0	5		0
5-9 lat	0	5		0
10-14 lat	0	5		0
15-19 lat	0,0624	5		0,3122
20-24 lat	0,1285	5		0,6425
25-29 lat	0,2095	5		1,0477

30-34 lat	0,8220	5	4,1102
35-39 lat	1,7394	5	8,6970
40-44 lat	3,5183	5	17,5917
45-49 lat	6,9695	5	34,8477
50-54 lat	13,1283	5	65,6416
55-59 lat	26,5911	5	132,9555
60-64 lat	37,4044	5	187,0220
65-69 lat	58,8096	5	294,0482
70-74 lat	92,8032	5	464,0158
75-79 lat	129,8202	-	
80-84 lat	182,8084	-	
85+ lat	206,4461	-	

$$1210,932/10^5 = 0,0121 = ,21\%$$

Skumulowany (0-74) współczynnik umieralności SR z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego u kobiet w 2002 roku wynosi 1210,93 na 100000, czyli 1,21%.

Błąd standardowy współczynnika skumulowanego

Błąd standardowy współczynnika skumulowanego oblicza się następująco:

$$Var(SR) = \sum_{i=1}^K \frac{R_i t_i^2}{N_i}$$

i odpowiednio błąd standardowy

$$s.e.(SR) = \sqrt{Var(SR)} = \sqrt{\sum_{i=1}^K \frac{R_i t_i^2}{N_i}}$$

Tabela 8.9

Wariancja skumulowanego współczynnika umieralności z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego u kobiet w 2002 roku

Grupa wieku	Wielkość badanej populacji	Czas t_i	Współczynniki częstkowe na 10^5	
	N_i		R_i	$R_i t_i^2 / N_i$
0-4 lat	1 009 876	5	0	0
5-9 lat	1 254 960	5	0	0
10-14 lat	1 493 297	5	0	0

15-19 lat	1 644 223	5	0,0624	0,0000010
20-24 lat	1 542 000	5	0,1285	0,0000021
25-29 lat	1 329 297	5	0,2095	0,0000037
30-34 lat	1 193 779	5	0,8220	0,0000169
35-39 lat	1 354 834	5	1,7394	0,0000360
40-44 lat	1 617 651	5	3,5183	0,0000607
45-49 lat	1 549 465	5	6,9695	0,0001104
50-54 lat	1 183 478	5	13,1283	0,0002280
55-59 lat	876 138	5	26,5911	0,0007015
60-64 lat	954 775	5	37,4044	0,0010472
65-69 lat	938 311	5	58,8096	0,0016222
70-74 lat	826 491	5	92,8032	0,0027083

suma 0,0065380

Wariancja skumulowanego (0-74) współczynnika umieralności z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego u kobiet w 2002 roku wynosi 0,006538 na 100000, więc błąd standardowy $0,00025 = 0,025\%$

Można zatem wyznaczyć 95-procentowy przedział ufności dla tego współczynnika:

$$95\% \text{ C.I. (SR)} = [1,21 - 1,96 \cdot 0,025 ; 1,21 + 1,96 \cdot 0,025] = [1,16 ; 1,26]$$

BRUNON ZEMŁA

Obraz kartograficzny, który stanowi zarazem treść mapy, zawiera różne informacje o obiektach (np. chory nowotworowo, wyrażony jako punkt przypisany na mapie według adresu miejsca zamieszkania) lub zjawiskach (może to być np. częstość zachorowań na nowotwory płuca na tle poziomu stężeń pyłów drobnopylek-respiracyjnych, o właściwościach mutagennych) – ich dystrybucji, wzajemnych związkach, a często również dynamice, co wyrażane jest odpowiednimi znakami, barwami, napisami itp.

Wydawnictwa kartograficzne koncentrują się na opracowywaniu atlasów i map (autorskie przygotowania tzw. oryginałów wydawniczych, tj. czystorysów, ich redakcja merytoryczna, graficzna i techniczna, jak również cała procesa reprodukcyjna) – z których można generalnie wyodrębnić cztery podstawowe podgrupy : 1. atlasy i mapy dla potrzeb szkolnictwa (ścienne, podręczne, globusowe), 2. atlasy i mapy ogólnoprzeglądowe o charakterze polityczno-administracyjnym (do użytku ogólnego), 3. atlasy i mapy turystyczno – krajoznawcze, samochodowe, plany miast itp. oraz 4. atlasy i mapy specjalne (zamawiane i wykorzystywane przez różnorodne wyspecjalizowane urzędy i instytucje, w tym naukowe). Do tych ostatnich należą niewątpliwie atlasy/mapy chorób ściśle związane z dziedziną nozogeografii, tj. wizualizacji chorologicznej określonej jednostki chorobowej w układzie dwu- lub wielowymiarowym w tym onkokartografią (przestrzenny obraz występowania nowotworów), które to dziedziny wchodziły w skład zarówno geografii medycznej opisowej (geografia medyczna lub geomedycyna) (May 1950), jak i epidemiologii opisowej. Język map chorób (jak język wzorów matematycznych, stałych fizycznych i wzorów chemicznych) musi być zrozumiały dla wszystkich badających istotę związków na przykład pomiędzy występowaniem chorób nowotworowych a patogennymi (etiologicznymi – w którym to pojęciu skupiają się zagadnienia teorii i praktyki medycyny) czynnikami środowiska leżącymi w przewadze u podłoża tych chorób.

Właściwy sposób gromadzenia informacji o nowotworach złośliwych, pozyskiwanie danych demograficznych, transformacja matematyczna tych surowych materiałów na porównywalne wartości statystyczne, wykorzystywane również w konstrukcji map - zostały już wyczerpująco opisane gdzie indziej (Bailey 2001, Staszewski 1972 i 1979, Zemła 1984, 1993 i 2003). Same mapy opracowywane według odpowiednich procedur mają niezaprzeczalne **wartości: aplikacyjne i teoretyczne**. Aplikacyjne, bo przykładowo w odniesieniu do raka piersi (lub innych umiejscowień) ujawniają natychmiast rejony (jednostkę lub jednostki administracyjne) o największej na przykład częstości zachorowań (lub zgonów) na ten nowotwór i w pierwszym rzędzie uzyskuje się niezbędną informację o tym, że w obrębie takich rejonów należałoby podjąć natychmiastowo:

- a) organizację screeningu profilaktycznego (wczesne wykrywanie nieinwazyjnych zmian nowotworowych, celem poprawy wskaźników przeżyć i regresji w zgonach),

b) próbę wyeliminowania rzeczywistych karcinogenów, rozpoznanych w środowisku danej populacji (czynników ryzyka). Były by to działania racjonalne, zwłaszcza dla wybranych populacji najbardziej zagrożonych tymi nowotworami, a u podstaw takich procedur leżą: długotrwały monitoring (rejestracja) i *mapping* nowotworowy. Z kolei teoretyczne wartości to przede wszystkim badanie i weryfikacja szeregu wątpliwości, pytań i hipotez, np:

- na wysokie wartości współczynników w danym rejonie nakładają się zachorowania zarówno w populacjach stacjonarnych (autochtonicznych), jak i migracyjnych, a zatem powinniśmy dociec, jaki jest faktyczny współdział tych frakcji populacyjnych przy współtworzeniu wartości współczynników (umieralności czy zachorowalności);
- rozpoznanie tego zjawiska byłoby konieczne jeśli, założyć, że czasokres działania karcinogenów środowiskowych jest różny: długo trwalszy na przykład u kobiet-autochtonek danego rejonu niż dla przybyłych w obręb tego obszaru imigrantek;
- czy długotrwałe (pokoleniowe) narażenia na różnego rodzaju ekotoksyny u autochtonek pozwolą na uzyskanie manifestacyjnie wysokich wartości zachorowalności czy umieralności w przeciwieństwie do bardzo niskich u imigrantek?

Na podstawie statystyk zgonów na nowotwory złośliwe oraz danych demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego opracowano przestrzenny obraz (geografię) umieralności (oparty na współczynnikach współczynników standaryzowanych metodą bezpośrednią) dla umiejscowień nowotworowych według poszczególnych narządów zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów, rewizja 8, z 1965 roku, stosując metodę **kartogramu prostego**, z użyciem procentowej skali (3- lub 4-stopniowej), dla siedemnastu wówczas województw w Polsce (i pięciu miast wydzielonych). Skala procentowa określała charakterystyczne dla każdego województwa (lub miasta) natężenie występowania nowotworów, wyższe lub niższe, w odniesieniu do przyjętych wartości w całym kraju, z uwzględnieniem podziału populacji według płci (Staszewski 1979). Wizualizacja przestrzenna tego typu jest stosunkowo prosta metodologicznie i dawała możliwość ogólnego oglądu częstości zgonów na nowotwory w Polsce w latach 1970-1974 wraz z wykazaniem różnic przy uwzględnieniu podziału administracyjnego i płci.

Podobną analizę, ale dla dłuższego, bo 11-letniego okresu (1959-1969), wykonano dla ujawnienia częstości zgonów na nowotwory złośliwe według umiejscowień narządowych (lokalizacje pierwotne), płci i wieku – również dla siedemnastu województw i pięciu wybranych miast wydzielonych. Praca ta (Staszewski 1972) stanowiła względnie dobre źródło oceny występowania różnic regionalnych w umieralności na nowotwory. Analizę wykonano przy użyciu współczynników standaryzowanych metodą pośrednią - standaryzowanego ilorazu umieralności (ang. *SMR – standardized mortality ratio*). SMR-y dystrybuowano na podstawie 3-stopniowej skali, dając wyraz różnicom regionalnym (według województw) w zgonach na nowotwory, a używano w tym celu metody **kartogramu prostego** (Staszewski 1972). Była to jednak mało dokładna (jedynie pogładowa) próba, z uwagi na to, że wartość SMR-ów, jako miary

regionalnego występowania nowotworów dla zbyt wcześnie otwartej grupy wieku (70+), jest nieco zawodna w przypadku nowotworów (np. gruczołu krokowego) dynamicznie wzrastających w późniejszym wieku, chociaż w miarę poprawna dla nowotworów przyrastających szybko w populacjach przed siedemdziesiątym rokiem życia (np. raka piersi czy szyjki macicy u kobiet).

W innych, nowszych pracach (Zatoński 1993, Zatoński, Pukkala 1993) także dokonano prób ukazania regionalnych różnic w umieralności na nowotwory złośliwe. Opracowano dla Polski lat 1963-1989 - według płci, miejsca zamieszkania (województwo, gmina) i większości umiejscowień narządowych - szereg map. Na przykład w pracy W. Zatońskiego (1993) przyjęte zostały dwie wersje obrazowania chorologicznego (wzajemnie koherentne):

- a) mapy dla województw wykonane przez Zakład Epidemiologii Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie – techniką **kartogramu**, z użyciem skali względnej 5-stopniowej;
- b) mapy dla gmin wykonane w Geochemical Institute of Finland (W. Gustavsson) we współpracy z E. Pukkala z Finnish Cancer Registry, przy użyciu techniki **quasi-izarytmicznej** (mapa 1 w załączniku 5) z wykorzystaniem średnich ważonych współczynników umieralności dla każdej z gmin. Wagi dla współczynników były odwrotnie proporcjonalne do odległości pomiędzy danym punktem a (wyznaczonym geometrycznie) centrum gminy. Ponadto wagi były wprost proporcjonalne do liczby ludności w danej gminie.

Mapy typu a i b wzajemnie się uzupełniają, umożliwiają obserwację i korelację typu bezpośredniego, przyczyniając się w ten sposób do obiektywizacji występowania badanego zjawiska, tj. umieralności na nowotwory złośliwe w obrębie Polski.

Umieralność na nowotwory w Polsce z okresu 1986-1990 dla Polski również obrazowano przy użyciu metody quasi-izarytmicznej w odniesieniu do płci, wybranych lokalizacji narządowych nowotworów, dla około 2,5 tys. podstawowych jednostek administracyjnych typu gmina, istniejących w badanym okresie. Wyodrębniono z tej struktury miasta liczące powyżej 350 000 mieszkańców. Wagi obliczonych standaryzowanych współczynników umieralności były odwrotnie proporcjonalne pomiędzy danym punktem a geometrycznym centrum gminy (Zatoński, Pukkala 1993). Uzyskany poglądowy obraz umieralności na nowotwory w populacjach mężczyzn i kobiet w Polsce przedstawia mapa 2 w załączniku 5.

Na podstawie 6-letnich (1985-1990) obserwacji zgonów na nowotwory w obrębie byłego województwa katowickiego opracowano szczegółowe mapy umieralności na podstawie współczynników standaryzowanych metodą bezpośrednią według struktury wieku populacji świata). Geografię częstości zgonów opracowano przy użyciu **kartograficznej metody izarytmii** (wykonanie manualne), używając mapy małoskalowej (1:300 000) pomniejszonej fotokserograficznie do formatu A4 (mapa 3. w załączniku 5). Tak niskoskalowy podkład uprawnia do użycia takiej metody kartograficznej, w której wykorzystano 93 tzw. punkty pomiarowe (punkty siatki izarytmicznej), a w tym przypadku były to przypisane im średnie wartości standaryzowanej umieralności na nowotwory złośliwe dla każdej najniższego szczebla jednostki terytorialnej: 45 miast i 48 gmin. Im większa gęstość punktów w siatce izarytmicznej, tym chorologia danego zjawiska dokładniejsza. Izolinie tworzą zatem w oparciu o sieć trójkątów ostrokątnych z

zastosowaniem specyficznego rozwiązania w przypadku trójkątów rozwartokątnych. Jednocześnie stosowano metodę tzw. **konturowania interpretacyjnego** (np. dopasowywanie izolinii do zakreślonych w podkładzie mapy terenów zurbanizowanych) (Zemła i wsp. 1993).

Kolejne opracowanie (Zemła i wsp. 1994) dotyczyło zachorowalności na wybrane nowotwory złośliwe (płuco, żołądek, piersi i szyjka macicy u kobiet) w obrębie województwa órnośląskiego w latach 1965-1975 uwzględniało różne czynniki ryzyka: na przykład związane z poziomem uprzemysłowienia dziesięciu dzielnic Wrocławia (według cech typologicznych stosowanych w analizach geograficzno – ekonomicznych, tj. przy użyciu metody **taksonomii** wrocławskiej i weryfikacyjnie metody Czekanowskiego. Do grupowania dzielnic o podobnym poziomie uprzemysłowienia zastosowano kartogramy sygnaturowe, skalowane przestrzennie. Następnie opisano przy użyciu metody **izoliniowej** kontaminację atmosfery (SO_2 , pyły sedymentujące) posługując się dodatkowo metodą Kendalla-Smitha, wartościującą systematyczność opadów – wysoką, niską – zanieczyszczeń. Oceny jakości wody do picia dokonano w odniesieniu do poszczególnych dzielnic z użyciem **kartogramów chorologicznych**. Do rozkładu przypadków zachorowania na wybrane nowotwory według dzielnic badanego miasta użyto metody **topograficznej** (punktowej).

Praca ta była próbą praktycznego wykorzystania koncepcji wynikających z definicji przedmiotu i zakresu badań w geografii medycznej: zatem jest możliwa metoda typu eksperymentalnego, która określałaby fakty odnoszące się do ilościowej i przestrzennej dystrybucji różnych czynników (cech) środowiska i wstępowania nowotworów, a z analiz porównawczych wynika także możliwość segregacji (bądź agregacji) rozmaitych faktów i dostrzegania pewnych prawidłowości o charakterze chorologiczno-korelacyjnym na linii: rak a środowisko. Zastosowana różnorodność metod i technik kartograficzno-statystycznych pozwoliła na lepszą ocenę badanych zjawisk.

Kiedy nie istniały jeszcze programy komputerowe, do kreślenia **map izarytmicznych**, tę żmudną i czasochłonną pracę wykonywano manualnie (obliczanie wartości interpolacyjnych, kreślenie interpolacyjno-interpretacyjne izolinii itp.). Była to tzw. **metoda klasyczna**. Jej uciążliwość, związana przede wszystkim z długotrwałym generowaniem map, spowodowała liczne próby wyeliminowania tej komplikacji. Jedną z nich było stworzenie w Samodzielnej Pracowni Epidemiologii Nowotworów Centrum Onkologii mieszczącej się w Oddziale w Gliwicach programu komputerowego w oparciu o tzw. algorytm grafiki trójwymiarowej (ang. 3D graphics) (Zemła i wsp. 1993). Został on wykorzystany podczas tworzenia Atlasu zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w obrębie województwa katowickiego w latach 1985-1993 (mapa 4 w załączniku 5) (Zemła i wsp. 1999).

W ogólnopolskich (Staszewski 1972 i 1979, Zatoński 1993) i regionalnych (Tukiendorf 1997, Zemła 2002, Zemła i wsp. 2003) opracowaniach stosunkowo często dla zobrazowania występowalności nowotworów używa się metod z zakresu prostszej kartografii, tj. kartogramu. Mapy typu kartogram opracowano na przykład dla 36 powiatów województwa śląskiego, gdzie standaryzowane według struktury wieku populacji świata współczynniki zachorowalności na nowotwory złośliwe piersi (Zemła i wsp. 2002) dystrybuowano jako przeciętne wartości dla siedmioletniego zbioru (1994-2000) (mapa 5 w załączniku 5). Przedstawiono zachorowalność przed i po menopauzie oraz uwzględniono niektóre typy histologiczne.

Mapy typu kartogram opracowano także do przedstawienia dla 36 powiatów województwa śląskiego zachorowalności na nowotwory mające swą lokalizację w następujących w narządach moczowo-płciowych: u mężczyzn – pęcherz moczowy, nerka, jądro, gruczoł krokowy, a u kobiet – szyjka i trzon macicy, jajnik, nerka i pęcherz moczowy (Zemła 2002).

Duży wkład w metodologię obrazowania kartograficznego nowotworów wnoszą także opracowania dla województwa opolskiego (Drosik i wsp. 1998, Tukiendorf i wsp. 1996, 1997 i 2004). Na przykład zachorowalność w obrębie województwa opolskiego (z uwzględnieniem podziału administracyjnego na miasta i gminy) według standaryzowanych współczynników opracowano przy użyciu jednej z nowszych i polecanych w kartografii metod interpolacyjnych krigingu. Ta geostatystyczna metoda opracowywania map (ang. *mapping*) umożliwia, na podstawie określonego zbioru punktów (tzw. węzłów siatki interpolacyjnej), wykreślenie poziomicowe nozoareatów o różnych stopniach intensywności występowania choroby (tutaj nowotworów), a odpowiednie postępowanie (model) wariogramowe pozwala zastosować odpowiednie techniki wygładzania (ang. *smoothing*) w zależności od zmienności parametrów, np. dopasowując je (tutaj częstość zachorowań) do wykreślonych na podkładzie mapy obszarów zamieszkałych (zurbanizowanych) (mapa 6 w załączniku 5).

Jedną z uznanych obecnie metod analizy epidemiologicznej jest chorologiczne modelowanie zachorowalności (bądź umieralności) na nowotwory z wykorzystaniem założeń własności rozkładu Poissona i dodatkowo z podejściem bayessowskim (empirycznym i pełnym) (Bailey 2001, Withers i wsp. 2002) (mapa 7 w załączniku 5). Tego typu procedury zostały wykorzystane na przykład w pracach poświęconych rozkładowi geograficznemu empirycznemu (np. dla raka gruczołu krokowego) (mapa 8 w załączniku 5) i pełnym (także np. dla raka gruczołu krokowego) (mapa 9 w załączniku 5) estymatorów bayesowskich relatywnego ryzyka w nowotworach dla województwa opolskiego. Z kolei dla rozkładu zapadalności na raka wątroby wprowadzono do analizy przestrzennej tzw. **model efektów stałych i efektów losowych**, uzyskując kartogramiczną mozaikowość obrazów: większą w modelu z efektami stałymi, a mniejszą w modelu efektów losowych (tj. z udziałem zmiennej ekologicznej), które modelowane procedurami bayesowskimi opartymi na regresji logistycznej (włączenie prawdopodobnego, tj. zidentyfikowanego czynnika ryzyka danego nowotworu) przyczyniają się do zmniejszania dysproporcji, czasami występujących jako ostre różnice, w zachorowalności na nowotwory pomiędzy sąsiadującymi ze sobą jednostkami administracyjnymi (Drosik i wsp. 1998, Tukiendorf i wsp. 2004).

Podsumowanie

Z przeglądu wybranych metod obrazowania kartograficznego takich zjawisk, jak występowalność nowotworów (najczęściej mierzona wskaźnikowo jako zachorowalność bądź

umieralność) i ich związek ze środowiskowymi czynnikami ryzyka (przynajmniej o charakterze korelacji chorologicznej) wynika, że:

1. Nie istnieją „idealne” (tj: w pełni obiektywne) metody obrazowania wyżej wymienionych zjawisk; wszystkie obarczone są mniejszymi lub większymi błędami, u podstaw których leżą niedoskonałości matematyczno-statystyczno-graficzne.
2. Wybór obrazowania kartograficznego najczęściej dyktowany jest umiejętnością (zakresem znajomości metod) posługiwania się takimi narzędziami analizy, jakie zdołał opanować badający zależności typu korelacji chorologicznych.
3. Poprawność interpretacyjna zależności przedstawionych w punkcie 2 zależy głównie od pojemności erudycyjnej badającego te związki – przy jej ograniczoności możemy mieć do czynienia zarówno z nadinterpretacją (nadmierna spekulatywność) jak i z niedointerpretacją istniejących obiektywnie zależności: zarówno pierwszy, jak i drugi przypadek należy uznać za krytyczny z punktu widzenia jakości naukowej takich prac.

Piśmiennictwo

- Bailey T.C.: *Spatial statistical methods in health*. Cad. "Sande Publica", 2001, 17(5), 1083-1098.
- Boczarow M.K.: *Metody statystyki matematycznej w geografii*. PWN. Warszawa, 1976.
- Cressie N.A.C.: *Statistics for spatial data*. Ed. J. Sons, Inc., N. Jork, 1991.
- Drosik K., Michalski A., Sadowski S., Tukiendorf A., Zmyślony R.: *Neoplastic disease incidence in Opole Province. An assesment of possible demographic and environmental risk factors*. Wyd. Uniwersytetu Opolskiego. Opole, 1998, 5-155.
- Ihnatowicz J., Markiewicz L., Zemła B.: *Practical aspects of image processing application for epidemiology analysis purposes. Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. Moscou, 1995, 5, 1, 145-148.
- May J. M.: *Medical geography: its methods and objectives*. Geographical Rev. 40, 1950, 1, 9-41.
- Staszewski J.: *Epidemiologia nowotworów wybranych umiejscowień w Polsce i wśród polskich emigrantów. Studium porównawcze*. Wyd. Śl. Akad. Med., Katowice, 1972, 1-169.
- Staszewski J.: *Regionalne różnice umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1970-1974*. Wyd. Instytut Onkologii. Gliwice, 1979, 2-79.
- Tukiendorf A., Makowiecki J., Drosik K.: *Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w województwie opolskim w latach 1985-1991*. Uniw. Opolski, Przed. Związkowe „Solpress”. Opole, 1996, 5-127.
- Tukiendorf A., Drosik K., Michalski A., Wasielewski M.: *Nowotwory złośliwe w województwie opolskim w latach 1985-1991. Część I. Atlas zachorowalności*. Wyd. Uniwersytetu Opolskiego. Opole, 1997, 7-165.
- Tukiendorf A.: *Wybrane aspekty współczesnej epidemiologii przestrzennej na przykładzie zachorowalności na raka w województwie opolskim (Rozprawa Habilitacyjna)*. Wyd. Oficyna Wydawnicza Inst. Med. Pracy im. Prof. J. Nofera w Łodzi. Łódź, 2004, 6-118.
- Withers S. D.: *Quantitative methods: Bayesian inference, Bayesian thinking*. Prog. Hum. Geogr. 2002, 26, 4, 553-566.
- Zatoński W. A.: *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Wyd. Z-d Organizacji Walki z Rakiem i Epidemiologii Nowotworów. Centrum Onkologii-Institut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Warszawa, 1993, 4-206.
- Zatoński W., Pukkala E. (red.): *Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1986-1990*. Wyd. „Interspar” w Warszawie. Warszawa, 1993, 3-55.
- Zemła B.: *Geografia nowotworów złośliwych najczęstszych umiejscowień wśród mężczyzn i kobiet w świetle uprzemysłowienia i innych czynników ryzyka*. Wyd. Polska Akademia Nauk. Wrocław, 1984, 4-180.
- Zemła B., Kołosza Z., Banasik R.: *Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w województwie katowickim 1985-1990*. Wyd. Wojewódzki Zespół Metodyczny Opieki Zdrowotnej w Katowicach. Katowice, 1993, 5-45.

- Zemła B., Banasik T.R., Kołosza Z.: *Algorytm grafiki trójwymiarowej w zastosowaniu do map nowotworowych (opracowanie metodologiczne)*. Nowotwory 1994, 44, 123-126.
- Zemła B.F.P., Kołosza Z., Banasik T.R.: *Atlas zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w obrębie województwa katowickiego w latach 1985-1993*. Wyd. Z-d Epidem. Nowotworów Centrum Onkologii-Inst. im. M. S. C. Oddz. w Gliwicach. Gliwice 1999, 8-83 (+116 tabel i 61 rycin).
- Zemła B. F. P.: *Epidemiologia nowotworów złośliwych narządów płciowo-moczowych w populacjach śląskich kobiet i mężczyzn*. Wyd. Z-d Epidem. Nowotworów Centrum Onkologii-Inst. Im. M.S.C. Oddz. w Gliwicach. Gliwice, 2002, 3-106.
- Zemła B.F.P., Banasik T.R., Tomaka A., Kołosza Z., Włodarczyk-Marciniec B.: *Epidemiologia nowotworów złośliwych piersi w populacji śląskich kobiet*. Wyd. Z-d Epidem. Nowotworów Centrum Onkologii-Inst. im. M. S. C. Oddz. w Gliwicach. Gliwice, 2003, 1-78.

11 ROZDZIAŁ 10 METODY LICZENIA PRZEŻYĆ W ONKOLOGII

EWA KRASZEWSKA, JOANNA DIDKOWSKA

Dla każdego z zarejestrowanych pacjentów należy wyznaczyć czas, który pacjent przeżył od daty rozpoznania choroby do daty zgonu lub do ostatniej daty, co do której wiadomo, że pacjent był osobą żyjącą (tzw. data ostatniej obserwacji).

Informacje o zgonach osób zarejestrowanych w Rejestrach uaktualniane są na podstawie danych udostępnianych przez Biuro Ewidencji Ludności (BEL). Rejestr przygotowuje listę osób, co do których wymagana jest weryfikacja statusu. Na jej podstawie identyfikowane są osoby, dla których BEL posiada informacje o zgonie. Osoby, odnośnie do których BEL nie posiada informacji o zgonie, uznawane są za osoby żyjące. Jako datę ostatniej obserwacji dla tych osób przyjmuje się datę aktualizacji bazy danych.

Dokładność przeżycia oszacowanego na podstawie **biernej obserwacji** zależy od poprawności procedury identyfikacji pacjentów zarejestrowanych w bazie Rejestru i w bazie Biura Ewidencji Ludności oraz od zjawiska migracji, gdyż osoby zarejestrowane, zmarłe poza regionem właściwym dla danego Biura Ewidencji Ludności, będą uznane za osoby żyjące.

Terminem **aktywna obserwacja** (ang. *active follow-up*) określa się zbieranie informacji o statusie pacjentów w sposób regularny, np. bezpośrednio od lekarzy prowadzących, na podstawie innych rejestrów klinicznych, innych baz danych (firmy ubezpieczeniowe).

W przypadku osób zmarłych datą ostatniej obserwacji jest data zgonu. Dla osób żyjących należy ustalić wspólną **datę końca obserwacji**, np. datę ostatniej aktualizacji statusu osób zarejestrowanych w bazie.

Przeżycie jest wyrażane jako odsetek osób, które przeżyły wyznaczony odcinek czasu, spośród wszystkich osób żyjących na początku danego odcinka. Grupę osób uznanych za żyjących na początku

danego odcinka nazywamy grupą ryzyka. Interpretacja odsetka przeżycia wyznaczonego dla określonego odcinka czasu zależy od liczby osób będących w grupie ryzyka na początku czasu obserwacji. Prawdopodobieństwo przeżycia wyznaczone na podstawie grupy ryzyka o liczebności poniżej 10 osób uznaje się za mało wiarygodne.

Odsetek przeżycia może być wyznaczany dla dowolnych odcinków czasu. Jedną z najczęściej używanych miar służących do porównywania losów różnych grup pacjentów jest odsetek przeżycia 5-letniego.

12.1. Metoda bezpośrednia

Najprostszym sposobem obliczenia prawdopodobieństwa przeżycia jest obliczenia odsetka pacjentów żyjących na koniec pewnego odcinka czasu, np. 5 lat od daty rozpoznania, spośród grupy osób narażonych na zgon przez co najmniej 5 lat. Ten sposób obliczania prawdopodobieństwa nosi nazwę metody bezpośredniej.

Przykład

Nowotwory jelita grubego (tabela 12.1).

Ostatnia aktualizacja statusu pacjentów zarejestrowanych w bazie danych została przeprowadzona 31-08-2006 roku. Tę datę przyjęto za datę ostatniej obserwacji dla osób uznanych za żyjące. Wyznaczenie prawdopodobieństwa przeżycia 5 lat będzie więc możliwe dla osób, które były narażone na ryzyko zgonu przez okres co najmniej 5 lat, a więc u których rak jelita grubego został rozpoznany nie później niż 31-08-2001 roku. Z obliczeń należy więc wykluczyć pacjentów o rozpoznaniach późniejszych, w przykładzie oznaczonych numerami od 37 do 50.

Odsetek 5-letnich przeżyć obliczony zostanie na podstawie danych dostępnych dla 36 osób. W tej grupie przed upływem 5 roku obserwacji odnotowano 20 zgonów. Pacjenci, którzy zmarli po upływie 5 lat obserwacji (nr 10 i 26), są zaliczani do osób żyjących w 5 roku obserwacji. Prawdopodobieństwo zgonu w ciągu 5 lat od rozpoznania obliczone metodą bezpośrednią wynosi więc $20/36 = 0,56$. Zatem prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat w tej grupie wynosi 44%.

Tabela 10.1

Zbiór chorych na nowotwory jelita grubego

Numer pacjenta	Płeć	Wiek	ICD10	Data rozpoznania	Data zgonu	Data ostatniej obserwacji	Pełne lata obserwacji	Zgony	
								Zgony	Zgony przed upływem 5 lat
1	K	75	C18	01-12-1990		31-08-2006	15	0	0
2	K	73	C20	01-03-1991	07-03-1991		0	1	1
3	K	81	C18	01-07-1991	22-06-1992		0	1	1
4	K	49	C18	01-11-1991	11-12-1991		0	1	1
5	M	60	C20	01-10-1992		31-08-2006	13	0	0
6	K	65	C18	01-10-1992	30-05-1993		0	1	1
7	M	78	C18	01-12-1992	14-12-1992		0	1	1
8	M	68	C18	01-03-1993	21-03-1993		0	1	1
9	K	70	C18	01-10-1993		31-08-2006	12	0	0
10	M	70	C20	14-02-1994	02-07-1999		5	1	0
11	M	80	C20	29-07-1994	20-07-1996		1	1	1
12	M	57	C20	13-01-1995		31-08-2006	11	0	0
13	K	58	C18	02-03-1995		31-08-2006	11	0	0
14	M	72	C20	23-05-1995	12-07-1996		1	1	1
15	K	61	C18	31-05-1995		31-08-2006	11	0	0
16	K	44	C18	21-07-1995	15-04-1996		0	1	1
17	M	74	C18	26-05-1996	20-08-1999		3	1	1
18	K	53	C20	09-08-1996	09-01-1997		0	1	1
19	M	63	C20	07-09-1996	01-10-1999		3	1	1
20	M	67	C18	01-10-1996		31-08-2006	9	0	0
21	M	72	C18	28-10-1996		31-08-2006	9	0	0
22	K	61	C18	03-04-1997	02-06-2000		3	1	1
23	M	76	C18	04-01-1998		31-08-2006	8	0	0
24	M	83	C20	02-02-1998	26-07-1998		0	1	1
25	M	73	C20	26-05-1998	30-11-2001		3	1	1
26	K	73	C19	29-07-1998	24-11-2004		6	1	0
27	K	43	C18	12-08-1998		31-08-2006	8	0	0
28	M	63	C20	14-12-1998		31-08-2006	7	0	0
29	M	70	C18	01-01-1999		31-08-2006	7	0	0

30	M	77	C20	04-01-1999	25-05-1999		0	1	1
31	K	71	C21	23-08-1999		31-08-2006	7	0	0
32	M	73	C18	26-09-1999	22-06-2000		0	1	1
33	M	71	C20	08-10-1999	11-06-2002		2	1	1
34	K	59	C20	01-12-2000	18-04-2003		2	1	1
35	M	53	C18	01-01-2001	15-11-2001		0	1	1
36	K	78	C18	28-03-2001		31-08-2006	5	0	0
37	M	81	C20	15-10-2001	11-03-2002		0	1	Nd
38	M	62	C18	29-11-2001		31-08-2006	4	0	Nd
39	K	51	C18	11-01-2002	22-09-2003		1	1	Nd
40	M	70	C18	15-01-2002	28-02-2002		0	1	Nd
41	K	73	C18	15-10-2002		31-08-2006	3	0	Nd
42	K	56	C21	01-01-2003	29-04-2003		0	1	Nd
43	M	80	C20	01-01-2003		31-08-2006	3	0	Nd
44	K	80	C20	01-02-2003		31-08-2006	3	0	Nd
45	M	45	C18	17-02-2003		31-08-2006	3	0	Nd
46	M	72	C20	01-12-2003		31-08-2006	2	0	Nd
47	M	70	C18	01-01-2004	06-06-2004		0	1	Nd
48	M	69	C20	01-01-2004	01-06-2004		0	1	Nd
49	K	70	C20	01-06-2004		31-08-2006	2	0	Nd
50	K	74	C18	06-10-2004		31-08-2006	1	0	Nd

Metoda bezpośrednia nie uwzględnia wszystkich dostępnych informacji. Przede wszystkim wyklucza pacjentów, którzy nie mogli być obserwowani dostatecznie długo. Dotyczy to nie tylko pacjentów, u których rozpoznano nowotwór później niż na przykład 5 lat wstecz od daty ustalonej jako koniec obserwacji, lecz również pacjentów, u których rozpoznano nowotwór odpowiednio wcześniej, ale nie jest znany ich dalszy los. Wiadomo o nich na przykład tylko to, że wyemigrowali 2 lata po rozpoznaniu, więc nie mogą być uwzględnieni w obliczeniach.

11.1 METODA AKTUARIALNA

Jedną z metod obliczania prawdopodobieństwa przeżycia, które w pełniejszy sposób wykorzystują zebrane informacje, jest metoda aktuarialna, opierająca się na tzw. tablicach przeżyć. Pozwala ona obliczyć prawdopodobieństwo przeżycia w kilku punktach czasowych i tym samym ocenić rokowania pacjentów w dłuższym przedziale czasu.

Założeniem tej metody jest stwierdzenie, że pacjenci straceni z obserwacji (cenzurowani) wypadają z obserwacji w sposób jednorodny, co oznacza pacjenci ci są obserwowani średnio przez połowę danego roku. Wyznacza się w ten sposób tzw. efektywną liczebność grupy ryzyka na każdy rok obserwacji będącą liczbą osób żyjących na początku danego roku pomniejszoną o połowę liczby pacjentów straconych z obserwacji w trakcie trwania danego roku.

Sposób postępowania przy obliczaniu prawdopodobieństwa przeżycia tą metodą przedstawia tabela 11:

- Dla każdego pacjenta obliczono czas obserwacji w pełnych latach oraz podano status na koniec obserwacji, a następnie uporządkowano pacjentów pod względem długości czasu obserwacji (tabela 10.)
- Dla każdego roku obserwacji wyliczono liczbę pacjentów zmarłych (R_i) i pacjentów cenzurowanych (C_i) w trakcie danego roku (tabela 11, kol. 3 i 4). I tak w ciągu pierwszego roku obserwacji zmarło 17 osób i nikt nie był stracony z obserwacji, w ciągu drugiego roku zmarły 3 osoby, 1 była cenzurowana itd.
- Liczbę osób rozpoczynających kolejny rok obserwacji (N_i , kol. 2) obliczono odejmując od liczby osób rozpoczynających poprzedni rok obserwacji liczbę osób zmarłych i cenzurowanych w poprzednim roku. Obserwację rozpoczęło 50 osób. Przed upływem pierwszego roku zmarło 17 osób, więc pozostały 33 osoby – dla nich czas obserwacji wynosi co najmniej jeden rok. W trakcie drugiego roku obserwacji umierają lub są stracone z obserwacji 4 osoby. Po dwóch latach od diagnozy w grupie ryzyka pozostaje 29 osób – dla nich czas obserwacji wynosi co najmniej dwa lata.
- Wyznaczono tzw. efektywną liczebność grupy ryzyka (N_i^* , kol. 5), odejmując od liczby osób rozpoczynających dany rok obserwacji (N_i) połowę liczby osób cenzurowanych w trakcie trwania danego roku (C_i). Podczas pierwszego roku nikt nie był stracony z obserwacji – liczba osób cenzurowanych wynosi 0. Efektywna liczba osób w grupie ryzyka jest zatem równa liczbie osób rozpoczynających obserwację, czyli 50. W trakcie trwania drugiego roku obserwacji jedna osoba była cenzurowana. Efektywna liczba osób w grupie ryzyka w drugim roku obserwacji wyniosła zatem $50 - 0,5 = 49,5$. Trzeci rok obserwacji rozpoczęło 29 osób, z czego dwie były cenzurowane w trakcie trwania tego roku. Efektywna liczba osób w grupie ryzyka dla trzeciego roku obserwacji wynosi więc $29 - 1 = 28$.
- Prawdopodobieństwo zgonu w trakcie trwania danego roku (kol. 6) obliczono się dzieląc liczbę osób zmarłych w trakcie trwania roku (R_i) przez efektywną liczbę osób w grupie ryzyka (N_i^*). Jeżeli w danym roku nie zaobserwuje się żadnych zgonów, prawdopodobieństwo zgonu wynosi 0. W trakcie trwania pierwszego roku obserwacji zmarło 17 z 50 osób. Prawdopodobieństwo zgonu przed upływem roku wynosi więc $17/50 = 0,34$, czyli 34%. W drugim roku obserwacji zmarła jedna z efektywnej liczby 49,5 osób, czyli prawdopodobieństwo zgonu w drugim roku wynosiło $1/49,5 = 0,02$.

- Prawdopodobieństwo przeżycia danego roku (p_i , kol. 7) wynosi 1- prawdopodobieństwo zgonu w trakcie trwania danego roku. Jest to tzw. prawdopodobieństwo warunkowe. Mówimy wówczas o prawdopodobieństwie przeżycia danego roku pod warunkiem, że przeżyło się wcześniejsze lata. Jeżeli w danym roku nie zaobserwowano żadnych zgonów, prawdopodobieństwo przeżycia danego roku wynosi 1. Prawdopodobieństwo przeżycia pierwszego roku, $p_1 = 1-0,34 = 0,66$, czyli 66%. Prawdopodobieństwo przeżycia drugiego roku, p_2 , pod warunkiem, że przeżyło się pierwszy rok, wynosi $1-0,09=0,91$.
- Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia od momentu diagnozy do końca każdego roku obserwacji $S(t)$ obliczono mnożąc przez siebie prawdopodobieństwo przeżycia danego roku i prawdopodobieństwa przeżycia poprzednich lat (oznaczone przez Πp_i , czyli iloczyn p_i , kol. 8). Prawdopodobieństwo przeżycia pierwszego roku, $S(1)$, wynosi 66%. Prawdopodobieństwo przeżycia dwóch lat od rozpoznania nowotworu, $S(2)$, wynosi 60%. ($p_1 \cdot p_2 = 0,66 \cdot 0,91 = 0,6$). Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat obliczone metodą aktuarialną, $S(5)$, wynosi 46%.

Tabela 10.2

Tablica danych

Numer pacjenta	Płeć	ICD10	Data rozpoznania	Data zgonu	Data ostatniej obserwacji	Zgon	Czas obserwacji w latach	Pełne lata obserwacji
1	K	C18	01-12-1990		31-08-2006	0	15,75	15
2	K	C20	01-03-1991	07-03-1991		1	0,02	0
3	K	C18	01-07-1991	22-06-1992		1	0,98	0
4	K	C18	01-11-1991	11-12-1991		1	0,11	0
5	M	C20	01-10-1992		31-08-2006	0	13,91	13
6	K	C18	01-10-1992	30-05-1993		1	0,66	0
7	M	C18	01-12-1992	14-12-1992		1	0,04	0
8	M	C18	01-03-1993	21-03-1993		1	0,05	0
9	K	C18	01-10-1993		31-08-2006	0	12,91	12
10	M	C20	14-02-1994	02-07-1999		1	5,38	5
11	M	C20	29-07-1994	20-07-1996		1	1,98	1
12	M	C20	13-01-1995		31-08-2006	0	11,63	11
13	K	C18	02-03-1995		31-08-2006	0	11,50	11
14	M	C20	23-05-1995	12-07-1996		1	1,14	1
15	K	C18	31-05-1995		31-08-2006	0	11,25	11
16	K	C18	21-07-1995	15-04-1996		1	0,74	0
17	M	C18	26-05-1996	20-08-1999		1	3,23	3

18	K	C20	09-08-1996	09-01-1997		1	0,42	0
19	M	C20	07-09-1996	01-10-1999		1	3,06	3
20	M	C18	01-10-1996		31-08-2006	0	9,91	9
21	M	C18	28-10-1996		31-08-2006	0	9,84	9
22	K	C18	03-04-1997	02-06-2000		1	3,16	3
23	M	C18	04-01-1998		31-08-2006	0	8,65	8
24	M	C20	02-02-1998	26-07-1998		1	0,48	0
25	M	C20	26-05-1998	30-11-2001		1	3,52	3
26	K	C19	29-07-1998	24-11-2004		1	6,32	6
27	K	C18	12-08-1998		31-08-2006	0	8,05	8
28	M	C20	14-12-1998		31-08-2006	0	7,71	7
29	M	C18	01-01-1999		31-08-2006	0	7,66	7
30	M	C20	04-01-1999	25-05-1999		1	0,39	0
31	K	C21	23-08-1999		31-08-2006	0	7,02	7
32	M	C18	26-09-1999	22-06-2000		1	0,74	0
33	M	C20	08-10-1999	11-06-2002		1	2,67	2
34	K	C20	01-12-2000	18-04-2003		1	2,38	2
35	M	C18	01-01-2001	15-11-2001		1	0,87	0
36	K	C18	28-03-2001		31-08-2006	0	5,43	5
37	M	C20	15-10-2001	11-03-2002		1	0,40	0
38	M	C18	29-11-2001		31-08-2006	0	4,75	4
39	K	C18	11-01-2002	22-09-2003		1	1,69	1
40	M	C18	15-01-2002	28-02-2002		1	0,12	0
41	K	C18	15-10-2002		31-08-2006	0	3,88	3
42	K	C21	01-01-2003	29-04-2003		1	0,32	0
43	M	C20	01-01-2003		31-08-2006	0	3,66	3
44	K	C20	01-02-2003		31-08-2006	0	3,58	3
45	M	C18	17-02-2003		31-08-2006	0	3,53	3
46	M	C20	01-12-2003		31-08-2006	0	2,75	2
47	M	C18	01-01-2004	06-06-2004		1	0,43	0
48	M	C20	01-01-2004	01-06-2004		1	0,42	0
49	K	C20	01-06-2004		31-08-2006	0	2,25	2
50	K	C18	06-10-2004		31-08-2006	0	1,90	1

Tabela 10.3

Tablica przeżycia

1	2	3	4	5	6	7	8
Lata od diagnozy	Liczebność grupy ryzyka	Zmarli	Cenzurowani	Efektywna liczebność grupy ryzyka	P-stwo zgonu w danym roku	P-stwo przeżycia roku	P-stwo przeżycia od początku obserwacji
t_i	N_i	R_i	C_i	$N_i^* = N_i - C_i/2$	R_i/N_i^*	$p_i = 1 - R_i/N_i^*$	$S(t) = \prod p_i$
0	50	17	0	17,0	0,34	0,66	0,66
1	33	3	1	32,5	0,09	0,91	0,60
2	29	2	2	28,0	0,07	0,93	0,56
3	25	4	4	23,0	0,17	0,83	0,46
4	17	0	1	16,5	0,00	1,00	0,46
5	16	1	1	15,5	0,06	0,94	0,43
6	14	1	0	14,0	0,07	0,93	0,40
7 i więcej	13	0	13				
	Suma	28	22				

11.2 PRZEŻYCIE ZWIĄZANE Z CHOROBA

Prawdopodobieństwo przeżycia obliczone w poprzednim punkcie uwzględnia wszystkie zaobserwowane zgony bez względu na ich przyczynę. Niekiedy interesujące jest rozważenie wyłącznie zgonów, których przyczyna jest jednoznacznie określona, np. jako choroba podstawowa (nowotwór). Wówczas osoby zmarłe z innych przyczyn, np. w wyniku wypadku komunikacyjnego, są traktowane jak osoby stracone z obserwacji (cenzurowane) i jako datę ostatniej obserwacji przyjmuje się datę zgonu. Tak wyznaczone prawdopodobieństwo przeżycia nosi nazwę przeżycia związanego z chorobą (ang. *cancer-specific survival*).

Niestety bardzo często rozpoznanie pierwotnej przyczyny zgonu jest niemożliwe. Wykluczenie (zaliczenie do osób straconych z obserwacji) przypadków zgonów przyczyn z innych niż choroba podstawowa może prowadzić do zaniżonych oszacowań prawdopodobieństwa zgonu.

11.3 PRZEŻYCIE WZGLĘDNE

Jak już wspomniano, rozpoznanie pierwotnej przyczyny zgonu jest często niemożliwe. Możliwe jest jednak uwzględnienie w obliczeniach ryzyka zgonu związanego z wszystkimi innymi przyczynami zgonu różnymi od nowotworu. W tym celu wyznacza się tzw. przeżycie względne, które jest ilorazem zaobserwowanego prawdopodobieństwa przeżycia w badanej grupie i oczekiwanego przeżycia dla grupy osób z generalnej populacji podobnej do grupy badanej pod względem rozkładu płci, wieku, kalendarzowego czasu obserwacji.

$$\text{przeżycie względne} = \text{przeżycie zaobserwowane} / \text{przeżycie oczekiwane}$$

Przeżycie względne obliczane jest dla ustalonych okresów obserwacji, np. 5-letnich.

Przeżycie oczekiwane obliczamy na podstawie udostępnianych przez GUS tablic oczekiwanego prawdopodobieństwa przeżycia dla poszczególnych lat kalendarzowych, poszczególnych lat życia (wieku) osobno dla każdej płci.

Na podstawie tablic należy obliczyć oczekiwane prawdopodobieństwo przeżycia kolejnych 5 lat dla każdego pacjenta z grupy badanej, a następnie średnie oczekiwane prawdopodobieństwo przeżycia dla całej grupy.

Przykład

W przypadku pacjentki nr 13 (tabela 9), u której nowotwór rozpoznano w 58 roku życia w 1995 roku, oczekiwane prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat jest równe iloczynowi prawdopodobieństwa przeżycia jednego roku dla 58-letniej kobiety w roku 1995, 59-letniej w roku 1996, 60-letniej w roku 1997, 61-letniej w roku 1998 oraz 62-letniej w roku 1999 i wynosi 96,15% (tabela 12A).

W przypadku pacjenta nr 24 (tabela 9), u którego nowotwór rozpoznano w 83 roku życia w 1998 roku, oczekiwane prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat jest równe iloczynowi prawdopodobieństwa przeżycia jednego roku dla 83-letniego mężczyzny w roku 1998, 84-letniego w roku 1999, 85-letniego w roku 2000, 86-letniego w roku 2001 oraz 87-letniego mężczyzny w roku 2002 i wynosi 89,64% (tabela 12B).

Tabela 10.4*Prawdopodobieństwo przeżycia kolejnego roku wg GUS*

A. Kobiety

	1995	1996	1997	1998	1999	Oczekiwane 5-letnie
Wiek 58	0,9932	0,9934	0,9933	0,9937	0,9935	
59	0,9926	0,9928	0,9928	0,9931	0,993	
60	0,9919	0,9922	0,9922	0,9924	0,9925	
61	0,9912	0,9914	0,9916	0,9917	0,9918	
62	0,9904	0,9905	0,9908	0,9909	0,991	0,961505

B. Mężczyźni

	1998	1999	2000	2001	2002	Oczekiwane 5-letnie
Wiek 83	0,9761	0,9762	0,9754	0,9749	0,9741	
84	0,9776	0,9777	0,9767	0,9762	0,9755	
85	0,9794	0,9795	0,9783	0,9778	0,9771	
86	0,9811	0,9812	0,9799	0,9794	0,9787	
87	0,9828	0,983	0,9817	0,981	0,9803	0,896378

Przyjmijmy, że oczekiwane przeżycie 5-letnie dla badanej grupy wynosi tyle, ile podano w tabeli 5. Średnie oczekiwane przeżycie 5-letnie wynosi zatem 89,84%.

Tabela 10.5*Oczekiwane przeżycie 5-letnie*

Numer pacjenta	Płeć	Wiek	Data rozpoznania	5-letnie przeżycie oczekiwane
1	K	75	01-12-1990	0,8363
2	K	73	01-03-1991	0,8537
3	K	81	01-07-1991	0,8185
4	K	49	01-11-1991	0,9784

5	M	60	01-10-1992	0,9019
6	K	65	01-10-1992	0,9230
7	M	78	01-12-1992	0,8783
8	M	68	01-03-1993	0,8743
9	K	70	01-10-1993	0,8880
10	M	70	14-02-1994	0,8706
11	M	80	29-07-1994	0,8838
12	M	57	13-01-1995	0,9198
13	K	58	02-03-1995	0,9615
14	M	72	23-05-1995	0,8687
15	K	61	31-05-1995	0,9500
16	K	44	21-07-1995	0,9866
17	M	74	26-05-1996	0,8669
18	K	53	09-08-1996	0,9739
19	M	63	07-09-1996	0,8948
20	M	67	01-10-1996	0,8798
21	M	72	28-10-1996	0,8681
22	K	61	03-04-1997	0,9528
23	M	76	04-01-1998	0,8664
24	M	83	02-02-1998	0,8964
25	M	73	26-05-1998	0,8666
26	K	73	29-07-1998	0,8741
27	K	43	12-08-1998	0,9888
28	M	63	14-12-1998	0,8971
29	M	70	01-01-1999	0,8725
30	M	77	04-01-1999	0,8655
31	K	71	23-08-1999	0,8953
32	M	73	26-09-1999	0,8660
33	M	71	08-10-1999	0,8699
34	K	59	01-12-2000	0,9628
35	M	53	01-01-2001	0,9424
36	K	78	28-03-2001	0,8335
37	M	81	15-10-2001	0,8764
38	M	62	29-11-2001	0,9064
39	K	51	11-01-2002	0,9786
40	M	70	15-01-2002	0,8750

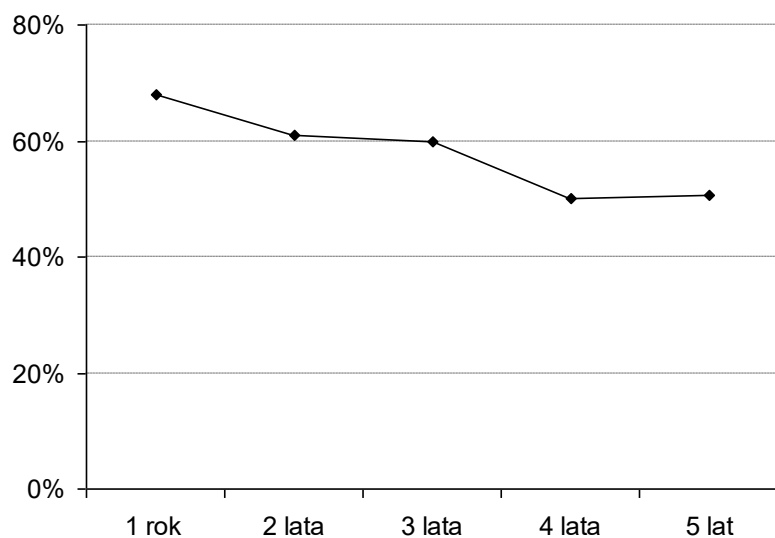
41	K	73	15-10-2002	0,8860
42	K	56	01-01-2003	0,9701
43	M	80	01-01-2003	0,8683
44	K	80	01-02-2003	0,8212
45	M	45	17-02-2003	0,9691
46	M	72	01-12-2003	0,8691
47	M	70	01-01-2004	0,8761
48	M	69	01-01-2004	0,8798
49	K	70	01-06-2004	0,9168
50	K	74	06-10-2004	0,8811
Średnie:				0,8980

Wówczas:

$$\text{przeżycie względne} = 0,46 / 0,8980 = 0,512 = 51,2\%$$

Uzyskana wartość oznacza, że prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat w grupie z rozpoznanym nowotworem jelita grubego stanowi połowę oczekiwanego prawdopodobieństwa przeżycia 5 lat w populacji generalnej podobnej do grupy chorych pod względem rozkładu wieku, płci i obserwowanej w tym samym okresie kalendarzowym.

Posługiwanie się przeżyciem względnym nie wymaga informacji o rzeczywistej przyczynie zgonu.

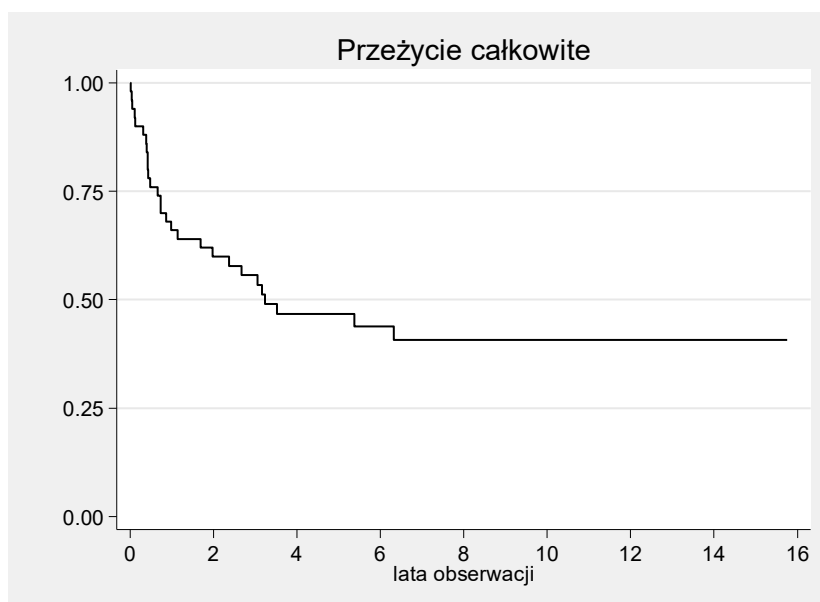


Rysunek 10.1. Przeżycie względne

11.4 METODA KAPLANA-MEIERA

Najbardziej popularną metodą obliczania przeżycia jest metoda Kaplana-Meiera. Jest ona bardzo zbliżona do metody aktuarialnej, ale zamiast skumulowanego prawdopodobieństwa obliczanego na koniec każdego roku, prawdopodobieństwo to jest obliczane na koniec każdego odcinka czasu obserwacji.

Metodę zilustrowano w tabeli 6. Krzywą przeżycia przedstawiającą skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od czasu obserwacji przedstawiono na rys. 12.1.



Rysunek 10.2. Prawdopodobieństwo przeżycia dla całej grupy.

Tabela 10.6. Estymator Kaplana-Meiera

Czas obserwacji w latach	Liczebność			Prawdopodobieństwo zgonu w danym roku	Prawdopodobieństwo przeżycia roku	Prawdopodobieństwo przeżycia od początku obserwacji
	grupy ryzyka na początku odcinka	Zgony	Cenzurowani			
	N_i	R_i	C_i	R_i/N_i	$p_i=1-R_i/N_i$	$S(t) = \prod p_i$
0,02	50	1	0	0,02	0,98	0,98
0,04	49	1	0	0,02	0,98	0,96
0,05	48	1	0	0,02	0,98	0,94
0,11	47	1	0	0,02	0,98	0,92
0,12	46	1	0	0,02	0,98	0,90
0,32	45	1	0	0,02	0,98	0,88
0,39	44	1	0	0,02	0,98	0,86
0,40	43	1	0	0,02	0,98	0,84
0,42	42	2	0	0,05	0,95	0,80
0,43	40	1	0	0,03	0,98	0,78
0,48	39	1	0	0,03	0,97	0,76
0,66	38	1	0	0,03	0,97	0,74
0,74	37	2	0	0,05	0,95	0,70
0,87	35	1	0	0,03	0,97	0,68
0,98	34	1	0	0,03	0,97	0,66
1,14	33	1	0	0,03	0,97	0,64
1,69	32	1	0	0,03	0,97	0,62
1,90	31	0	1	0,00	1,00	0,62
1,98	30	1	0	0,03	0,97	0,60
2,25	29	0	1	0,00	1,00	0,60
2,38	28	1	0	0,04	0,96	0,58
2,67	27	1	0	0,04	0,96	0,56
2,75	26	0	1	0,00	1,00	0,56
3,06	25	1	0	0,04	0,96	0,53
3,16	24	1	0	0,04	0,96	0,51
3,23	23	1	0	0,04	0,96	0,49
3,52	22	1	0	0,05	0,95	0,47
3,53	21	0	1	0,00	1,00	0,47
3,58	20	0	1	0,00	1,00	0,47

3,66	19	0	1	0,00	1,00	0,47
3,88	18	0	1	0,00	1,00	0,47
4,75	17	0	1	0,00	1,00	0,47
5,38	16	1	0	0,06	0,94	0,44
5,43	15	0	1	0,00	1,00	0,44
6,32	14	1	0	0,07	0,93	0,41
7,02	13	0	1	0,00	1,00	0,41
7,66	12	0	1	0,00	1,00	0,41
7,71	11	0	1	0,00	1,00	0,41
8,05	10	0	1	0,00	1,00	0,41
8,65	9	0	1	0,00	1,00	0,41
9,84	8	0	1	0,00	1,00	0,41
9,91	7	0	1	0,00	1,00	0,41
11,25	6	0	1	0,00	1,00	0,41
11,50	5	0	1	0,00	1,00	0,41
11,63	4	0	1	0,00	1,00	0,41
12,91	3	0	1	0,00	1,00	0,41
13,91	2	0	1	0,00	1,00	0,41
15,75	1	0	1	0,00	1,00	0,41

11.5 PORÓWNANIE PRZEŻYCIA

Porównanie dwóch odsetków wymaga wyznaczenia błędów standardowych dla tych odsetków.

Błąd standardowy dla odsetka przeżycia wyznaczonego metodą bezpośrednią wyraża się wzorem:

$$s.e.(p) = \sqrt{\frac{p \cdot (1-p)}{N}}$$

gdzie p jest wyznaczonym prawdopodobieństwem przeżycia, a N liczbą osób w grupie ryzyka.

Błąd standardowy dla odsetka przeżycia w chwili j wyznaczonego metodą aktuarialną oblicza się wykorzystując formułę Greenwooda:

$$s.e.(p_j) = p_j \sum_{i=0}^j \sqrt{\frac{q_i}{N_i^* - R_i}} = p_j \sum_{i=0}^j \sqrt{\frac{R_i}{N_i^* (N_i^* - R_i)}}$$

gdzie q_i jest prawdopodobieństwem zgonu w chwili j , $p_i = 1 - q_i$.

Błąd standardowy dla przeżycia względnego (ang. *relative*) p_R :

$$s.e.(p_R) = s.e.(p_O)/p_E$$

gdzie p_O oznacza zaobserwowane (ang. *observed*) prawdopodobieństwo przeżycia, a p_E - oczekiwane (ang. *expected*) prawdopodobieństwo przeżycia.

Wykorzystując błąd standardowy można wyznaczyć 95-procentowy przedział ufności (95% *confidence interval* - C.I.) dla odsetka p , zgodnie z regułą: 95% C.I. = $[p \pm 1,96 \cdot s.e.(p)]$

Standardowym testem służącym do porównania dwóch odsetków jest test wykorzystujący statystykę pochodzącą z rozkładu normalnego $N(0,1)$:

$$z = \frac{|P_1 - P_2|}{\sqrt{(s.e.(P_1))^2 + (s.e.(P_2))^2}} \sim N(0,1)$$

gdzie P_i oraz $s.e.(P_i)$ oznaczają odpowiednio odsetek i jego błąd standardowy, $i=1, 2$, a $|P_1 - P_2|$ oznacza wartość bezwzględną z różnicy pomiędzy P_1 a P_2 .

11.6 TEST LOGRANK

Test weryfikuje hipotezę, że ryzyko zgonu w dowolnej chwili jest identyczne w porównywanych grupach. Wykorzystuje on informacje o przeżyciu zgromadzone w ciągu całego czasu obserwacji. Założenie o identycznym ryzyku oznacza, że dla danego odcinka czasu zgony rozkładają się pomiędzy grupy proporcjonalnie do liczby pacjentów w obu grupach ryzyka. Test porównuje zaobserwowaną i oczekiwaną liczbę zgonów w każdej grupie.

Oczekiwaną liczbę zgonów dla danego odcinka czasu w i -tej grupie wyznacza się następująco:

$$e_1 = \frac{N_1}{N_1 + N_2} \cdot (R_1 + R_2) \quad \text{oraz} \quad e_2 = \frac{N_2}{N_1 + N_2} \cdot (R_1 + R_2),$$

gdzie N_1 i N_2 oznaczają liczbę osób w grupie ryzyka na początku odcinka, R_1 i R_2 - zaobserwowaną liczbę zgonów na danym odcinku. Łączną oczekiwaną liczbę zgonów w danej grupie uzyskuje się sumując oczekiwane liczby zgonów dla poszczególnych odcinków czasu.

Statystyka testowa:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^j \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}, \text{ gdzie } j \text{ jest liczbą porównywanych grup, ma rozkład } \chi^2(j-1).$$

E_i oznacza łączną oczekiwaną liczbę zgonów w i -tej grupie, O_i łączną zaobserwowaną liczbę zgonów w i -tej grupie, $i=1, \dots, j$. Przykład przedstawiono w Tabeli 15.

Test logrank nie wykryje różnicy w przeżyciu, jeżeli krzywe przeżycia się krzyżują, tj. w sytuacji gdy nie można przyjąć założenia o proporcjonalnym ryzyku dla porównywanych grup.

Tabela 10.7. Test logrank.

	Kobiety			Mężczyźni			Razem		Oczekiwana liczba zgonów	
									Kobiety	Mężczyźni
czas	N_1	C_1	R_1	N_2	C_2	R_2	R_1+R_2	N_1+N_2	e_1	e_2
0,02	22	0	1	28	0	0	1	50	0,44	0,56
0,04	21	0	0	28	0	1	1	49	0,43	0,57
0,05	21	0	0	27	0	1	1	48	0,44	0,56
0,11	21	0	1	26	0	0	1	47	0,45	0,55
0,12	20	0	0	26	0	1	1	46	0,43	0,57
0,32	20	0	1	25	0	0	1	45	0,44	0,56
0,39	19	0	0	25	0	1	1	44	0,43	0,57
0,4	19	0	0	24	0	1	1	43	0,44	0,56
0,42	19	0	1	23	0	1	2	42	0,90	1,10
0,43	18	0	0	22	0	1	1	40	0,45	0,55
0,48	18	0	0	21	0	1	1	39	0,46	0,54
0,66	18	0	1	20	0	0	1	38	0,47	0,53
0,74	17	0	1	20	0	1	2	37	0,92	1,08
0,87	16	0	0	19	0	1	1	35	0,46	0,54
0,98	16	0	1	18	0	0	1	34	0,47	0,53
1,14	15	0	0	18	0	1	1	33	0,45	0,55

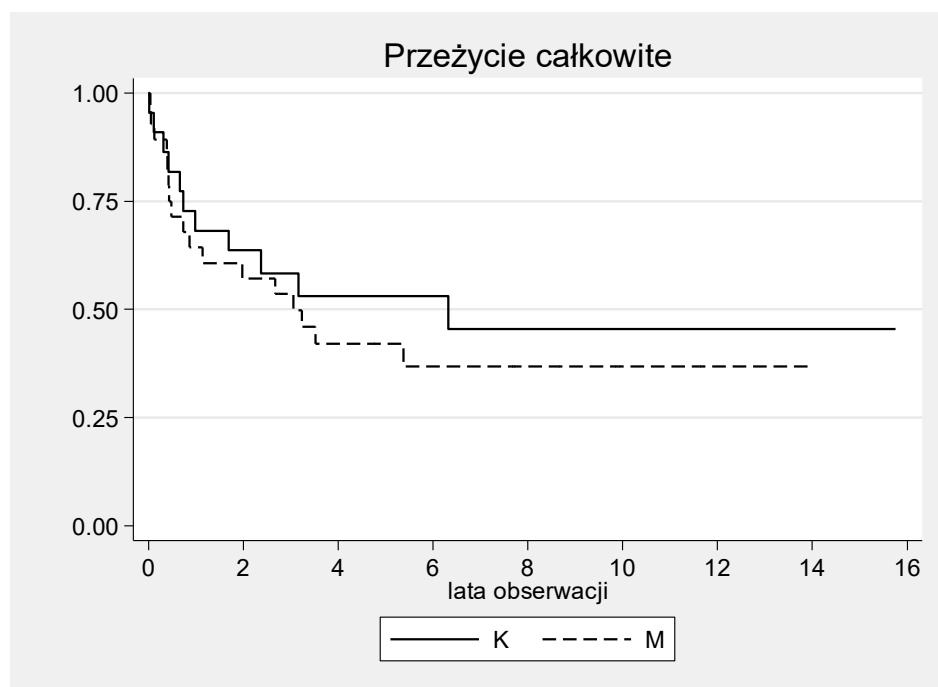
1,69	15	0	1	17	0	0	1	32	0,47	0,53
1,9	14	1	0	17	0	0	0	31	0,00	0,00
1,98	13	0	0	17	0	1	1	30	0,43	0,57
2,25	13	1	0	16	0	0	0	29	0,00	0,00
2,38	12	0	1	16	0	0	1	28	0,43	0,57
2,67	11	0	0	16	0	1	1	27	0,41	0,59
2,75	11	0	0	15	1	0	0	26	0,00	0,00
3,06	11	0	0	14	0	1	1	25	0,44	0,56
3,16	11	0	1	13	0	0	1	24	0,46	0,54
3,23	10	0	0	13	0	1	1	23	0,43	0,57
3,52	10	0	0	12	0	1	1	22	0,45	0,55
3,53	10	0	0	11	1	0	0	21	0,00	0,00
3,58	10	1	0	10	0	0	0	20	0,00	0,00
3,66	9	0	0	10	1	0	0	19	0,00	0,00
3,88	9	1	0	9	0	0	0	18	0,00	0,00
4,75	8	0	0	9	1	0	0	17	0,00	0,00
5,38	8	0	0	8	0	1	1	16	0,50	0,50
5,43	8	1	0	7	0	0	0	15	0,00	0,00
6,32	7	0	1	7	0	0	1	14	0,50	0,50
7,02	6	1	0	7	0	0	0	13	0,00	0,00
7,66	5	0	0	7	1	0	0	12	0,00	0,00
7,71	5	0	0	6	1	0	0	11	0,00	0,00
8,05	5	1	0	5	0	0	0	10	0,00	0,00
8,65	4	0	0	5	1	0	0	9	0,00	0,00
9,84	4	0	0	4	1	0	0	8	0,00	0,00
9,91	4	0	0	3	1	0	0	7	0,00	0,00
11,25	4	1	0	2	0	0	0	6	0,00	0,00
11,5	3	1	0	2	0	0	0	5	0,00	0,00
11,63	2	0	0	2	1	0	0	4	0,00	0,00
12,91	2	1	0	1	0	0	0	3	0,00	0,00
13,91	1	0	0	1	1	0	0	2	0,00	0,00
15,75	1	1	0	0	0	0	0	1	0,00	0,00
	Suma	11		17				12,62	15,38	

R – liczba zgonów, C – liczba osób cenzurowanych, N- liczba osób w grupie ryzyka

Ostatecznie zaobserwowana i oczekiwana liczba zgonów w grupie kobiet wynosi odpowiednio 11 i 12,62, a w grupie mężczyzn 17 i 15,38. Wartość statystyki testowej wynosi zatem:

$$\chi^2 = \frac{(11 - 12,62)^2}{12,62} + \frac{(17 - 15,38)^2}{15,38} = 0,38 .$$

Z rozkładu $\chi^2(1)$ otrzymujemy $p=0,54$ i na tej podstawie wnioskujemy, że nie zaobserwowano różnic w przeżyciu pomiędzy grupą mężczyzn a grupą kobiet. Krzywe przeżycia dla obu grup wyznaczone metodą Kapłana-Meiera przedstawiono na rysunku 12.3.



Rysunek. 10.3. *Prawdopodobieństwo przeżycia dla kobiet i mężczyzn.*

12 ROZDZIAŁ 11 BADANIA PRZESIEWOWE

Omówienie badań przesiewowych w Polsce realizowanych w ramach Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych przy współudziale Narodowego Funduszu Zdrowia należy poprzedzić wyjaśnieniem idei i zasad, które przyczyniły się uznania badań przesiewowych za skuteczny i efektywny sposób ograniczania skutków niektórych chorób.

Badanie przesiewowe polega na podzieleniu przy użyciu prostego, taniego i akceptowalnego testu dokładnie zdefiniowanej populacji na dwie podgrupy: jedną, do której trafiają osoby, u których wynik testu wykluczył chorobę i drugą, u której wynik testu sugeruje chorobę (ta grupa powinna zostać poddana szczegółowej diagnostyce). Badania przesiewowe mają na celu zmniejszenie zachorowalności i /lub umieralności z powodu danej choroby w populacji poddawanej tym badaniom.

Badania przesiewowe powinny spełniać szereg wymogów, które zostały określone już w 1968 roku przez Wilson i Jungner z World Health Organisation:

1. Ważny problem zdrowotny i społeczny;
2. Naturalna historia choroby jest dobrze znana i rozumiana;
3. Choroba jest rozpoznawalna we wczesnym stadium;
4. Wyniki leczenia we wczesnym stadium są znacznie lepsze;
5. Istnieją odpowiednie testy (o wysokiej czułości i swoistości) pozwalające wykryć chorobę;
6. Istniejące testy (procedury diagnostyczne) są akceptowalne;
7. Istnieje możliwość wyleczenia wykrytej choroby;
8. Screening jest wykonywany w powtarzalnych odstępach czasu dopóki istnieje ryzyko choroby;
9. Korzyści przewyższają ryzyko;
10. Populacyjne koszty badania przewyższają koszty leczenia.

W Polsce dotychczas najbardziej skutecznym populacyjnym badaniem przesiewowym były badania w kierunku gruźlicy płuc. Powszechność tych badań, a także ich doskonała organizacja pozwoliły wykreślić to schorzenie z listy chorób stanowiących poważne zagrożenie społeczeństwa. Obecnie choroby zakaźne wydają się być opanowane, natomiast coraz większym problemem stają się choroby przewlekłe, związane ze zwiększającą się długością życia, charakterystyczne dla osób starszych (głównie choroby układu krążenia i choroby nowotworowe).

Choroby nowotworowe stanowią specyficzną grupę schorzeń, w których okres utajenia choroby (czas latencji) jest bardzo długi (na przykład w nowotworach płuca szacuje się go na 15-20 lat, w rakach szyjki macicy na podłożu przetrwałych infekcji HPV na około 15 lat). Proces nowotworowy toczy się zatem przez

dłuższy czas w bardzo ograniczonym miejscu. Jeżeli choroba zostanie wykryta w tej fazie (zanim jeszcze nastąpi manifestacja kliniczna), to wówczas usunięcie chorych tkanek może zapobiec rozprzestrzenieniu się choroby na otaczające tkanki i dalszemu rozsiewowi. Takie postępowanie poprawia szanse chorego na pełne wyleczenie z choroby nowotworowej i jednocześnie pozwala ograniczyć środki wydatkowane na leczenie. W przypadku niektórych schorzeń nowotworowych można dodatkowo określić cechy osób szczególnie podatnych na dane schorzenie (np. płeć, wiek, nałogi, itp.). Cechy te pozwalają wyłonić grupę osób szczególnie zagrożonych danym typem nowotworu – taką grupę określa się mianem populacji docelowej dla danego skringingu i zwykle skringing dotyczy takiej właśnie populacji.

Oczywiście nie wszystkie schorzenia nowotworowe mogą podlegać skringingowi (konieczne jest spełnienie wymagań poprawnego skringingu, aby przyniósł on korzyści społeczne). Spośród wielu schorzeń nowotworowych w chwili obecnej w populacji europejskiej przesiewowe badania populacyjne są rekomendowane dla trzech typów nowotworów: nowotworów jelita grubego, nowotworów piersi i nowotworów szyjki macicy.

12.1 SCREENING NOWOTWORÓW PIERSI

Tadeusz Pieńkowski

Epidemiologia i czynniki ryzyka

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet, u których występuje on około 100 razy częściej niż mężczyźni. Obecnie w ciągu roku jest rejestrowanych ponad 13000 nowych przypadków (standaryzowany współczynnik zapadalności wynosi $45/10^5$). Rocznie z powodu raka piersi umiera ponad 5000 chorych (Wojciechowska i wsp. 2006).

Zidentyfikowano wiele czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi. Jednakże u większości chorych to jest u około 75-80% nie stwierdza się obecności tych czynników.

Do najistotniejszych czynników ryzyka należą:

- Rak piersi w wywiadzie. Ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi wynosi około 1%.
- Rak piersi u krewnych. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet, u których wystąpił rak piersi wśród krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa, rośnie, a gdy wystąpił przed menopauzą – rośnie 3-krotnie.
- Wiek. Zachorowania przed trzydziestym rokiem życia są bardzo rzadkie. Ryzyko zachorowania w sposób istotny wzrasta powyżej pięćdziesiątym roku życia.
- Łagodne choroby piersi przebiegające z proliferacją. Wystąpienie atypowej hiperplazji wewnątrzprzewodowej lub zrazikowej powoduje wzrost ryzyka 4-5-krotnie. Rozpoznanie przedinwazyjnego raka zrazikowego związane jest z 8-11-krotnym zwiększeniem ryzyka. Ryzyko dodatkowo rośnie u kobiet, u których rozpoznano łagodne choroby przebiegające z proliferacją i

stwierdzono zachorowania wśród krewnych.

- Fizjologiczna aktywność hormonalna. Wczesna pierwsza miesiączka (poniżej dwunastego roku życia) związana jest ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Menopauza powyżej pięćdziesiątego piątego roku życia jest również czynnikiem zwiększającym ryzyko. Pierwsza zakończona porodem ciąża przed dwudziestym piątym rokiem życia jest czynnikiem zmniejszającym ryzyko. Pierwszy poród w późnym wieku lub bezdzietność są czynnikiem zwiększającym ryzyko. Karmienie piersią jest czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia raka.
- Promieniowanie jonizujące. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi.
- Otyłość. Nadmierna waga ciała i spożycie dużych ilości tłuszczów zwierzęcych jest prawdopodobnie czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka piersi.
- Alkohol. Regularne, nawet umiarkowane spożycie alkoholu zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi (Vogel 2000).
- Egzogenne hormony płciowe. Długotrwale (ponad 5-7 lat) prowadzenie hormonalnej terapii zastępczej związane jest ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi.
- Czynniki genetyczne. Stwierdzenie mutacji w obrębie genu BRCA1 lub BRCA2 powoduje zwiększenie życiowego ryzyka zachorowania od 40 do 80%. Istnieją inne, słabo poznane zaburzenia genetyczne, zwiększające ryzyko zachorowania na raka piersi. Wśród wszystkich chorych na raka piersi mutacje w obrębie genów BRCA1 lub BRCA2 stwierdza się w 5-10% (Blackwood, Weber 1996).

Biologia i przebieg naturalny rozwoju raka piersi

Rak piersi przy naturalnym przebiegu rozwija się powoli. Ciąg zmian prowadzący do rozwoju nowotworu złośliwego rozpoczyna się od wystąpienia zmian genetycznych. W konsekwencji utrwalenia się tych zmian dochodzi do utrwalenia się fenotypu komórkowego. Komórki nowotworowe charakteryzują się zdolnością do nieograniczonych podziałów, opornością na apoptozę, zdolnością do inwazji oraz do dawania przerzutów odległych. Guz nowotworowy jest zmianą heterogenną i składa się z komórek nowotworowych zdolnych do nieograniczonych podziałów, komórek nowotworowych uszkodzonych w różnym stopniu, których zdolność do podziałów i przerzutowania jest upośledzona. W skład guza nowotworowego wchodzi również komórki podścieliska a wśród nich komórki układu immunologicznego, naczynia, tkanka łączna, nerwy. Ciąg przemian od zmian genetycznych do powstania guza nowotworowego trwa wiele lat. Guz nowotworowy nawet we wczesnej fazie swego rozwoju jest złożonym „organizmem”, zdolnym do wykorzystywania zasobów organizmu chorego dla zapewnienia sobie wzrostu oraz do modyfikowania fizjologicznie istniejących mechanizmów odpornościowych w taki sposób, aby działały one stymulująco na jego wzrost. Wszystkie inwazyjne raki piersi charakteryzują się zdolnością do dawania przerzutów odległych. Przerzuty odległe jest to pojawienie się zmian o identycznym obrazie

morfolologicznym jak w guzie pierwotnym w odległych geograficznie narządach. Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów odległych jest niejednakowe w różnych rakach i zależy od występowania całego szeregu czynników prognostycznych. Rozwój przerzutów odległych jest niepomysłnym czynnikiem rokowniczym. Wyniki leczenia chorych na uogólnionego raka piersi umożliwiają uzyskanie długotrwałych remisji. U większości chorych dochodzi jednak niestety do kolejnych nawrotów choroby. Leczenie umożliwia złagodzenie dolegliwości związanych z przerzutami i wydłużenie przeżycia. Najsilniejszym czynnikiem rokowniczym jest pierwotne zaawansowanie nowotworu. Rozpoznanie raka piersi w bardzo wczesnych, przedklinicznych fazach rozwoju stwarza największą szansę zapobieżenie rozwoju przerzutów odległych i w decydujący sposób wpływa na wydłużenie życia chorych (Clarke i wsp. 1990).

Profilaktyka

Badania przesiewowe polegają na wykonaniu testu u ludzi bez żadnych objawów choroby, który umożliwi dokonanie podziału populacji na populację o prawidłowym wyniku testu i populację o nieprawidłowym wyniku testu. U ludzi z nieprawidłowym wynikiem testu wskazana jest dalsza diagnostyka. W efekcie tych badań u części badanych osób zostanie rozpoznana choroba, której celem jest skринing.

Badania przesiewowe mogą doprowadzić do spadku współczynników umieralności, gdy

- Możliwe jest rozpoznanie choroby we wczesnym, przedklinicznym stadium;
- Leczenie choroby we wczesnym stadium rozwoju jest bardziej skuteczne niż leczenie chorych w bardziej zaawansowanej fazie choroby.

Rak piersi jest częstą chorobą. W przypadku tego nowotworu zostało dobrze udokumentowane, że wynik leczenia jest ściśle związany z zaawansowaniem. W przypadku chorych na raka w pierwszym stopniu zaawansowania możliwe jest uzyskanie 90% przeżyć ponad pięcioletnich.

W odniesieniu do raka piersi oceniano przydatność dla badań przesiewowych kilka rodzajów testów (Wald i wsp. 1991).

Samobadanie piersi

Zaleca się wykonywanie przez wszystkie kobiety samobadania piersi, co miesiąc począwszy od dwudziestego roku życia. Wykazano, że u kobiet chorych na raka piersi, które regularnie i prawidłowo wykonują samobadanie, rzadziej występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, a guz pierwotny jest mniejszy niż u kobiet, które tego badania nie wykonują. Samobadanie piersi jest metodą zalecaną przez onkologiczne towarzystwa naukowe i organizacje kobiece. W przypadku stwierdzenia przez kobietę podejrzanych zmian powinna się ona zgłosić do lekarza. Główną wadą samobadania jest fakt, że jedynie 2-3% kobiet wykonuje je regularnie i poprawnie przez dłuższy okres czasu (Austoker i wsp. 2003).

Przedmiotowe badanie lekarskie

Przedmiotowe badanie lekarskie zalecane jest u wszystkich kobiet powyżej dwudziestego roku życia. Badanie to powinno być wykonywane w wieku 20- 40 lat co trzy lata, a następnie co roku powinno składać się ze starannego obejrzenia obu piersi i dokładnego badania palpacyjnego w pozycji stojącej i leżącej. W przypadku stwierdzenia zmian podejrzanych konieczna jest dalsza diagnostyka. Na podstawie badania przedmiotowego wykrywanych jest 14-20% raków. Czułość badania klinicznego piersi w wykrywaniu raka piersi została oceniona na 54%. W dwóch badaniach randomizowanych wykazano, że stosowanie badania przedmiotowego i mammografii powoduje obniżenie ryzyka zgonu z powodu raka piersi. Przeprowadzone analizy nie potwierdziły jednak istotnego wpływu badania przedmiotowego na wyniki skriningu mammograficznego. Ocenę przydatności badania przedmiotowego przeprowadzono w grupie kobiet, u których rak piersi pojawił się w ciągu roku od badania przedmiotowego. U kobiet z fałszywie negatywnym wynikiem mammografii 35% raków zostało wykrytych badaniem przedmiotowym. W sumie jedynie 5,7% wszystkich raków zostało wykrytych jedynie za pomocą badania przedmiotowego (Oestreicher i wsp. 2002).

Mammografia

We wczesnym wykrywaniu raka piersi największe znaczenie ma mammografia. Przesiewowe badania mammograficzne wykonywane są w grupie kobiet bez żadnych objawów raka piersi. Ma ono na celu wykrycie raka w przedklinicznej, bezobjawowej fazie choroby. Dane potwierdzające skuteczność przesiewowej mammografii pochodzą z ośmiu badań randomizowanych, do których włączano kobiety w wieku 40-74 lata. We wszystkich tych trialach kobiety były zapraszane do wykonywania badań mammograficznych w ustalonych interwałach czasowych. W poszczególnych badaniach przyjmowano różne interwały czasowe wahające się od roku do 33 miesięcy. W części badań dodatkowo wykonywane było przedmiotowe badanie lekarskie. Mediana obserwacji wynosiła od 7 do 18 lat. Wyniki tych triali są niejednoznaczne. W poszczególnych badaniach uzyskano spadek ryzyka zgonu z powodu raka piersi u kobiet w wieku powyżej 50 lat o około 30%, ale były badania w których nie odnotowano tego efektu. Na podstawie wyników triali szwedzkich wykazano również zmniejszenie ryzyka zgonu u kobiet w wieku 40-49 lat.

Przesiewowe badania mammograficzne szczególnie zalecane są u kobiet w wieku ponad 50 lat. Warunkiem ich przeprowadzenia jest zapewnienie ich wysokiej jakości. Możliwe jest to do uzyskania przez wprowadzenie systemu kontroli jakości wykonywanej mammografii.

Drugim niezwykle istotnym podstawowym warunkiem jest uzyskanie zgłaszalności na poziomie co najmniej 70% zapraszanej populacji.

Większość rekomendacji światowych zaleca rozpoczynanie przesiewowej mammografii w wieku 50 lat i wykonywanie jej w odstępach 1-3 letnich. W większości przypadków zalecane jest wykonywanie zdjęć obu piersi, w projekcji bocznej i krio-kaudalnej.

U kobiet z grup podwyższonego ryzyka zalecane jest wcześniejsze podjęcie badań przesiewowych.

U kobiet o wyższym niż przeciętne ryzyko zachorowania wynikającym z dodatniego wywiadu rodzinnego zalecane jest w wieku wcześniejszym o 5-10 lat niż najwcześniejsze zachorowanie w rodzinie. Istnieją dane przemawiające za większą czułością i swoistością rezonansu magnetycznego niż mammografii u kobiet nosicielek mutacji genu BRCA 1 lub BRCA2 (Smith i wsp. 2004, Hulka 1995, Tilanus-Linthorst i wsp. 2000).

Profilaktyka pierwotna

W badaniach randomizowanych wykazano, że stosowanie tamoksyfenu u kobiet z grup podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi obniża prawdopodobieństwo wystąpienia tej choroby o około 50% (Cuzick i wsp. 2003).

Rozpoznanie, klasyfikacja i stopniowanie

Ustalenie rozpoznania raka piersi winno opierać się na zgodnej ocenie dokonanej za pomocą trzech metod:

- badania klinicznego;
- diagnostyki obrazowej, mammografii, badania USG ewentualnie rezonansu magnetycznego;
- mikroskopowego badania materiału pobranego z podejrzanej zmiany.

Najczęstszym objawem klinicznym raka piersi jest bezbolesny guz lub zgrubienie w obrębie gruczołu piersiowego. Zmiana ta jest zwykle źle odgraniczona i słabo ruchoma. Innymi objawami, które mogą wskazywać na raka piersi są:

- zaburzenia symetrii i deformacja piersi;
- zmiany na skórze piersi: wciągnięcie, obrzęk, zaczerwienienie, owrzodzenie, objaw skórki pomarańczy;
- guz w okolicy pachowej lub nadobojczykowej;
- ból piersi;
- wyciek z brodawki;
- złuszczenie skóry z okolic brodawki.

W każdym przypadku kliniczne rozpoznanie raka piersi musi być potwierdzone badaniem histologicznym lub cytologicznym. U chorych bez ustalonego rozpoznania mikroskopowego nie należy podejmować leczenia.

Subkliniczny rak piersi rozpoznawany jest najczęściej na podstawie profilaktycznych badań mammograficznych. Jego objawami są mikrozwapnienia, zmiany spikularne lub zaburzenia architektury. W

przypadku zmian subklinicznych biopsję zmian podejrzanych wykonujemy za pomocą różnych technik lokalizacyjnych. Materiał można pobrać pod kontrolą klasycznej mammografii, z zastosowaniem skalowanych płytek, przystawki stereotaktycznej lub aparatów do cyfrowej mammograficznej stereotakcji. W przypadku zmian widocznych w badaniu ultrasonograficznym materiał można pobrać przy ich zastosowaniu.

Powszechnie przyjętą klasyfikacją nowotworów gruczołu piersiowego jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia. Zgodnie z tym podziałem nowotwory piersi dzieli się na łagodne i złośliwe, a wśród nowotworów złośliwych wyróżnia się raki przedinwazyjne i inwazyjne (Leicht i wsp. 1997).

Zaburzenia czynności poszczególnych genów w komórce raka mogą mieć znaczenie prognostyczne i predykcyjne. Technika mikromacierzy umożliwia zbadanie czynności setek genów. Można zatem uzyskać „genetyczny podpis raka”. Stwierdzono, że istnieją zaburzenia czynności wielu genów o znaczeniu rokowniczym. Możemy mówić o korzystnym lub niekorzystnym podpisie genetycznym raka (van Veer i wsp. 2002).

Badania profilu genetycznego raka przyczyniły się do wprowadzenia nowego podziału raka piersi na raka o typie raka przewodowego (*luminal type*) i raka o typie raka podstawno komórkowego (*basal cell-like*). Oba te typy różnią się stopniem ekspresji różnych genów i mają fenotyp (Perou i wsp. 2002).

Wybór metody leczenia zależy od typu raka i stopnia zaawansowania klinicznego. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych najistotniejsze jest przyporządkowanie chorego do jednej z następujących grup:

- chorych na czystą postać raka przedinwazyjnego;
- chorych na raka inwazyjnego o zaawansowaniu umożliwiającym wykonanie pierwotnie radykalnego leczenia miejscowego;
- chorych na miejscowo zaawansowanego raka inwazyjnego;
- chorych, u których stwierdzono przerzuty odległe.

Stopień zaawansowania klinicznego ma podstawowe znaczenie rokownicze. Rokowanie w zależności od stopnia zaawansowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Przeżycia 5-letnie w zależności od stopnia pierwotnego zaawansowania

Stopień zaawansowania	Przeżycie 5-letnie w %
I	90
II	70
III	40
IV	10

Radykalne leczenie raka inwazyjnego.

Podstawowymi metodami leczenia miejscowego inwazyjnego raka piersi jest leczenie oszczędzające pierś lub mastektomia radykalna.

Do leczenia oszczędzającego mogą być zakwalifikowane chore w I stopniu i część chorych w II stopniu zaawansowania. Leczenie to polega na usunięciu guza pierwotnego z marginesem tkanek zdrowych. We wszystkich przypadkach wykonywana jest limfangiektomia pachowa. Radioterapia obejmująca pierś jest integralną częścią tej metody. Bezwzględными przeciwwskazaniami do leczenia oszczędzającego są:

- brak możliwości uzyskania negatywnych marginesów chirurgicznych,
- rozległe mikrozwapnienia,
- wieloośrodkowość,
- uprzednio przebyte napromienianie,
- przeciwwskazania do radioterapii.

Względными przeciwwskazaniami są:

- przebyte kolagenozy,
- ciąża,
- przewidywany zły efekt estetyczny.

Radykalna zmodyfikowana mastektomia polega na usunięciu w jednym bloku guza pierwotnego wraz z piersią, pokrywającą ją skórą i węzłami chłonnymi pachy. Pierwotnie radykalna mastektomia przeciwwskazana jest u chorych w IIIB stopniu zaawansowania. Radykalne leczenie chirurgiczne w tej grupie chorych możliwe jest po uzyskaniu regresji zmian za pomocą pierwotnego leczenia systemowego (National Institute for Health Consensus Conference 1991, Clarc i wsp. 1992).

Systemowe leczenie uzupełniające (adiuwantowe) stosowane jest po leczeniu radykalnym u chorych, u których nie stwierdza się żadnych cech czynnego procesu nowotworowego. Celem tego postępowania jest zniszczenie mikroprzerzutów raka, istniejących w chwili radykalnego leczenia miejscowego. Miernikiem skuteczności tego leczenia jest długość przeżycia całkowitego i bezobjawowego oraz współczynnik zmniejszenia ryzyka zgonu i nawrotu z powodu raka. Istotnym elementem oceny wartości tego leczenia jest ocena jego wpływu na jakość życia. Ze względu na duże prawdopodobieństwo uzyskania długoletnich przeżyć ważne znaczenie ma ocena ryzyka wystąpienia późnych toksyczności związanych z prowadzeniem leczenia uzupełniającego. Decyzja o leczeniu uzupełniającym zapada na podstawie wyników badania mikroskopowego usuniętego guza pierwotnego i węzłów chłonnych.

W każdym przypadku decyzja o leczeniu uzupełniającym powinna uwzględniać:

- ryzyko związane z nawrotem raka piersi,
- zagrożenia związane z prowadzeniem leczenia,
- stan sprawności ogólnej chorych,
- choroby współistniejące,
- prawdopodobne przeżycie uwzględniając inne niż rak piersi powody.

Leczenie chemiczne należy rozpoczynać w czasie do 4 tygodni od leczenia radykalnego. Zgodnie z obecnymi poglądami chemioterapia uzupełniająca powinna być stosowana w należnych dawkach – w założonym czasie leczenia należy podać co najmniej 85% należnej dawki. Za optymalny czas leczenia uważa się 4-6 miesięcy. U wszystkich chorych na raka hormonozależnego istnieją wskazania do stosowania hormonoterapii. Dodatkową korzyścią z leczenia inhibitorami aromatazy lub tamoksyfenem jest zmniejszenie ryzyka raka drugiej piersi. U chorych z nadmierną ekspresją receptora HER2 i ze wskazaniami do chemioterapii wskazane jest leczenie trastuzumabem.

Radioterapia stanowi integralną część leczenia oszczędzającego chorych na inwazyjnego raka piersi. U wszystkich chorych leczonych tą metodą napromieniana jest cała leczona pierś. Zwykle na lożę po usuniętej zmianie pierwotnej podawana jest dodatkowa dawka. U chorych podanych pierwotnej radykalnej mastektomii uzupełniające napromienianie jest wskazane przy dużym ryzyku wystąpienia nawrotu miejscowego (Goldhirsch i wsp. 2007).

Leczenie chorych na uogólnionego raka piersi

U chorych na uogólnionego raka piersi stosowana jest chemioterapia, hormonoterapia, przeciwciała monoklinalne.

Pomimo postępu w leczeniu chorych na raka piersi nadal najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorych, u których wykonano pierwotnie radykalne leczenie miejscowe, pozostaje progresja raka pod postacią wystąpienia przerzutów odległych. Wyniki leczenia chorych na uogólnionego raka piersi są nadal

niezadowalające. U zdecydowanej większości chorych będących w tej fazie nowotworu niemożliwe jest uzyskanie trwałego wyleczenia.

Ze względu na niewielkie możliwości znacznego wydłużenia życia podstawowym celem leczenia chorych na uogólnionego raka piersi jest zapewnienie dobrej jakości życia. W tym celu leczenie należy zaplanować i prowadzić tak, aby zlikwidować dolegliwości związane z nowotworem, a zarazem nie pogorszyć stanu chorych z powodu objawów niepożądanych, związanych z prowadzeniem leczenia. Od początku leczenia przyczynowego należy prowadzić leczenie wspomagające. Celem tego rodzaju terapii jest zapobieganie i leczenie toksyczności związanych z przyczynowym leczeniem nowotworu.

W leczeniu uogólnionego raka piersi stosowana jest hormonoterapia, chemioterapia i radioterapia oraz nowe leki o molekularnym sposobie działania. W ciągu ostatnich lat do leczenia chorych na uogólnionego raka piersi wprowadzono bisfosfoniany, trastuzumab i bewacizumab. W niektórych sytuacjach wskazane może być wykonanie paliatywnych zabiegów chirurgicznych. Decyzja o wyborze metody leczenia zależy od lokalizacji przerzutów, liczby i rodzaju zajętych narządów, dolegliwości spowodowanych przez przerzuty. Istotne znaczenie dla wyboru metody leczenia ma również dotychczas przebyte leczenie przeciwnowotworowe, czas przeżycia bezobjawowego, zawartość ER, PgR i receptora HER2 w komórkach raka, wiek, stan hormonalny, stan sprawności chorych i obecność chorób współistniejących (Wolff i wsp. 2006, Olin, Muss 2000).

- American Society of Clinical oncology policy statement update genetic testing for cancer susceptibility J Clin Oncol 21,2397-2406,2003;
- Austoker J Breast self examination BMJ 2003, 326 1-2, Baxter N Preventive health care 2001 update: should women be routinely taught breast self examination to screen for breast cancer? CMAJ 2001, 164 1837-1846)
- Blackwood MA, Weber BL, BRCA1 And BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine J Clin Oncol 16,1969-1977,1996);
- Clarac RM, McCulloch PB, Levine MN i wsp. Randomized clinical trial to asses the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and auxiliary dissection for node-negative breast cancer J Natl Cancer Inst 84, 683-689, 1992;
- Clarke R, Dickson RB, Brunne R The process of malignant progression in human breast cancer. Ann Oncol 1990; 1: 401-407
- Cuzick J, Powels T, Veronesi U i wsp. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials Lancet 361,296-300, 2003).
- Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D i wsp. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Annals of Oncology 18: 1133-1144, 2007;
- Hulka Bs, Stark AT Breast cancer cause and prevention Lancet 1995, 346, 883-887;
- Leicht AM Dodd GD Constanza M i wsp American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer CA Cancer J Clin 47,150-153,1997;
- National Institute for Health Consensus Conference. Treatment of early stage breast cancer. JAMA 1991; 265: 391-395;
- Oestreicher N, White E, Lehman CD i wsp Predictors of sensitivity of clinical breast examination (CBE) Breast Cancer Res Treat 2002, 76, 73-81;
- Olin JJ, Muss HB. New strategies for managing metastatic breast cancer. Oncology 2000; 14: 629;
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB i wsp. Molecular portrait of human breast tumors Nature, 406, 747-752, 2002;
- Smith R.A., Duffy S.W, Gabe R i wsp The randomized trials of breast cancer screening what we have learned? Radiol Clin N Am 2004, 42,793-806;
- Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM Bartels KC i wsp First experience s in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging Breast Cancer Res Treat 2000,63, 53-60;
- van Veer LJ, Dai H, van De Vijer MJ i wsp Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer Nature 415, 530-536, 2002;
- Vogel VG Breast cancer prevention: A overview of current evidence. CA Cancer J clin 50, 156-170,2000, 3 Pike m, Krailo M, Henderson B I wsp "Hormonal" risk factors, "breast tissue age and age –incidence of breast cancer. Nature, 303, 767-770,1983);
- Wald N, Cuckle H, Frost C Breast cancer screening: The current position. Br Med j 1991: 302: 845-846;
- Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W Zatoński W Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku „WEDA” Warszawa, 2006;
- Wolff A.C., Cianfrocca M., Johnston S.R.D. Optimizing Endocrine Therapy for Women with Breast Cancer Regardless of Menopausal Status. Am Soc Clin Oncol, 2006 Educational Book: 22-29;

12.2 SCREENING NOWOTWORÓW SZYJKI MACICY

Arkadiusz Chil

Naturalny przebieg choroby

Rak szyjki macicy jest w skali globalnej drugim, po raku piersi, najczęstszym nowotworem wśród kobiet. W krajach rozwijających się może stanowić nawet do 30% wszystkich nowotworów złośliwych występujących wśród kobiet. W krajach, w których udało się wprowadzić skrining cytologiczny, stanowi tylko 4-6% nowotworów złośliwych u kobiet. Do głównych czynników rozwoju raka szyjki macicy zalicza się:

- przewlekłe zakażenie wysokoonkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV typ 16, 18, 31, 33, 41, 45 i inne),
- wiek (40-50 rok życia),
- wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego,

- dużą liczbę partnerów płciowych,
- dużą liczbę porodów,
- wieloletnie palenie papierosów,
- niski status socjo-ekonomiczny,
- neoplazję (dysplazję) nabłonka szyjki macicy w wywiadzie (CIN).

Rak szyjki macicy rozwija się na podłożu stanu przedrakowego, którym jest śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy. Wiek kobiet z rozpoznaną śródnabłonkową neoplazją jest niższy o około 10 lat od kobiet, u których stwierdza się raka inwazyjnego. Świadczy to o długotrwałym rozwoju choroby. Rozróżnia się trzy stopnie neoplazji, w zależności od zaawansowania procesu. Neoplazja niskiego stopnia (CIN 1 lub LSIL) najczęściej związana jest z zakażeniem typami wirusa HPV niskiego ryzyka onkogennego i ulega progresji do raka przedinwazyjnego w około 10% przypadków. Progresję zmian typu CIN 2 stwierdza się w około 20% przypadków. Uznaje się, że większość zmian typu CIN 3 ulega progresji do raka inwazyjnego. Nie prowadzone są, ze względów etycznych, badania oceniające ryzyko progresji do raka u kobiet z CIN 3. Neoplazja nabłonka szyjki macicy rozwija się zwykle w strefie transformacji (tzw. „nadżerki”), będącej obszarem, w obrębie którego dochodzi do zastępowania nabłonka gruczołowego przez nabłonek wielowarstwowy płaski. Proces ten w niektórych przypadkach może zostać zaburzony, co powoduje powstanie zmian neoplastycznych nabłonka. Czynnikiem, które zaburzają proces dojrzewania nabłonka w strefie transformacji, może być zakażenie wirusem HPV, infekcje bakteryjne (np. chlamydia, rzęsistek, rzeżączka) i wirusowe (wirus opryszczki), produkty spalania tytoniu lub leki immunosupresyjne. Rak szyjki macicy praktycznie nie występuje u kobiet żyjących w celibacie, co świadczy, że jego patogenеза jest związana z czynnikiem przenoszonym drogą płciową (wirusem brodawczaka ludzkiego). Samo zakażenie HPV nie jest jednak czynnikiem wystarczającym, aby rak się rozwinął. Konieczne jest współdziałanie innych czynników (np. infekcje innymi wirusami i drobnoustrojami, wpływ związków chemicznych, hormonów, czynniki genetyczne).

Wykrywanie raka szyjki macicy

Stany chorobowe nabłonka szyjki macicy (śródnabłonkową neoplazję oraz raka) można wykryć za pomocą badania cytologicznego. Ostateczne rozpoznanie jednak może być postawione tylko na podstawie wyniku badania histopatologicznego z wykonanej biopsji (wycinków). Należy pamiętać, że badanie cytologiczne szyjki macicy jest badaniem o dosyć niskiej czułości. Zależnie od laboratorium, wyniki fałszywie negatywne stwierdza się w 15-30% rozmazów. Rzadko popełniane są natomiast błędy fałszywie pozytywne. Specyficzność badań cytologicznych ocenianych w systemie Papanicolau określa się na 0,98.

Neoplazja nabłonka szyjki macicy oznacza obecność w nim nieprawidłowych komórek. Na podstawie badania cytologicznego i nasilenia zmian morfologicznych w komórkach można z grubsza

oszacować stopień zaawansowania tych zmian. Do niedawna stosowana powszechnie klasyfikacja Papanicolau obejmowała pięć grup cytologicznych. Poznanie roli wirusa HPV w procesie rozwoju neoplazji nabłonka szyjki macicy spowodowało zmianę w klasyfikacji rozmazów cytologicznych. Obecnie używany system Bethesda wyraźnie rozgranicza neoplazję małego stopnia (LSIL) od neoplazji średniego i dużego stopnia (HSIL). Termin LSIL obejmuje zmiany, które wcześniej określane były jako łagodna dysplazja, CIN1, atypia koilocytowa, koilocytoza oraz kłykciny płaskie. U podstawy podziału neoplazji nabłonka szyjki macicy na dwie grupy leżą epidemiologiczne, kliniczne i molekularne obserwacje pokazujące, że LSIL jest heterogenną grupą zmian, z których wiele jest efektem przejściowego zakażenia różnymi typami wirusa HPV. HSIL obejmuje stany określane we wcześniejszych klasyfikacjach jako umiarkowana i ciężka dysplazja, CIN 2 i CIN 3 oraz CIS (*carcinoma in situ*). HSIL związany jest z przewlekłym zakażeniem wysokoonkogennymi typami wirusa HPV i znacznym ryzykiem progresji. Dwuczłonową terminologię zmian nieinwazyjnych nabłonka szyjki macicy wspierają dodatkowo badania wykazujące, że:

- próg diagnostyczny pomiędzy LSIL a HSIL jest wyraźny dla odczytujących preparaty patologów i ma kliniczne implikacje odnośnie do dalszego postępowania (w LSIL jest akceptowane postępowanie wyczekujące, ponieważ większość tych zmian samoistnie ulega regresji).
- Podział HSIL na CIN 2 i CIN 3 charakteryzuje się stosunkowo niskim procentem powtarzalności rozpoznań pomiędzy oceniającymi patologami.
- Zmiany wywoływane przez HPV nie mogą być wiarygodnie odróżnione od CIN 1 (łagodnej dysplazji).

Tabela 11.1. Zestawienie systemu Papanicolau i systemu Bethesda

System Papanicolau	System Bethesda
Grupa I Grupa II	Norma (ujemny pod względem zmian śródnabłonkowych lub złośliwych)
Grupa III Dysplazja małego stopnia Dysplazja średniego i dużego stopnia	LSIL HSIL
Grupa IV (rak przedinwazyjny)	HSIL
Grupa V	Rak płaskonabłonkowy

Ostateczne rozpoznanie dysplazji nabłonka szyjki macicy oraz raka stawiane jest przez patologa na podstawie oceny mikroskopowej wycinka pobranego z szyjki macicy. Dysplazję małego stopnia (CIN 1) rozpoznaje się, gdy komórki nie zróżnicowane nie przekraczają dolnej jednej trzeciej nabłonka licząc od warstwy podstawnej ku jego powierzchni. Dysplazja średniego stopnia (CIN 2) rozpoznawana jest, gdy takie komórki obejmują ponad jedną trzecią grubości nabłonka, ale nie przekraczają dwóch trzecich. Kiedy komórki nie zróżnicowane stwierdza się w całej szerokości nabłonka, ale bez naciekania błony podstawnej, rozpoznawana jest dysplazja dużego stopnia lub rak przedinwazyjny (CIN 3). Od czasu opracowania przez Richarta w latach sześćdziesiątych XX wieku klasyfikacji CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) rak

przedinwazyjny jest opisywany przez większość histopatologów jako CIN III. Określenia „dysplazja” i „carcinoma in situ” lub „rak przedinwazyjny” używane w starszej terminologii sugerowały dwuetapowy przebieg choroby, co w przeszłości implikowało decyzje terapeutyczne. Wprowadzenie terminu „CIN” ma sugerować, że proces nowotworzenia jest procesem ciągłym, przebiegającym przez trzy etapy.

Określanie stopni zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy

Należy wyraźnie podkreślić, że badanie cytologiczne rozmazu z szyjki macicy ze względu na swoją ograniczoną czułość jest jedynie badaniem przesiewowym. Stwierdzenie nieprawidłowych zmian w rozmazie cytologicznym wymaga dalszej diagnostyki. W przypadku zmian określanych jako LSIL, zwłaszcza u młodych kobiet, u których częste są przemijające zakażenia HPV, akceptowane jest postępowanie wyczekujące i powtórzenie badania cytologicznego po 4-6 miesiącach. Standardowe postępowanie w przypadku stwierdzenia w cytologii zmian typu LSIL (szczególnie u kobiet powyżej 30 roku życia) i HSIL wymaga wykonania kolposkopii oraz pobrania wycinków z miejsc podejrzanych w obrazie kolposkopowym. Należy przy tym pamiętać, że u 1-2% kobiet, u których wykryto w cytologii HSIL, w badaniu histologicznym stwierdza się raka inwazyjnego. Rozpoznanie w wycinkach raka inwazyjnego wymaga określenia stopnia jego zaawansowania, co ma znaczenie dla dalszego leczenia. Stwierdzenie w wycinkach raka mikroinwazyjnego w stopniu IA1 wymaga potwierdzenia takiej diagnozy za pomocą konizacji i przebadania większego fragmentu tkanki, jeżeli planowane jest leczenie oszczędzające (amputacja szyjki macicy lub prosta histerektomia). Stopień kliniczny raka szyjki macicy ustalany jest w oparciu o badanie ginekologiczne, a klasyfikacja ta nie może być później zmieniana, nawet jeżeli w trakcie operacji stwierdza się inny stopień zaawansowania. Ponieważ kobiety z rakiem szyjki macicy w wyższych stopniach zaawansowania (powyżej IIA według FIGO) zwykle nie są leczone operacyjnie, zmiana stopnia u niektórych chorych leczonych operacyjnie spowodowałaby niejednorodność klasyfikacji według FIGO. Określanie stopnia zaawansowania jest sposobem komunikowania się między różnymi ośrodkami klinicznymi oraz porównywania wyników leczenia, dlatego w ocenie stopnia zaawansowania dopuszcza się wykonanie następujących, powszechnie dostępnych badań: badanie ginekologiczne i *per rectum* (także w znieczuleniu ogólnym), zdjęcie klatki piersiowej, kolposkopia, cystoskopia, histeroskopia, proktosigmoidoskopia, urografia oraz badania kontrastowe dolnego odcinka jelita grubego i odbytnicy. Wyników innych badań, takich jak limfografia, ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, arteriografia, wenografia oraz laparoscopia, nie powinno brać się pod uwagę przy ustalaniu stopnia zaawansowania (Berek, Hacker 2005). Ponieważ nie są one dostępne w każdym ośrodku, ich uwzględnienie spowodowałoby, że klasyfikacja FIGO straciłaby swój uniwersalny charakter. W przypadkach leczonych chirurgicznie możliwa jest bardzo dokładna ocena stopnia zaawansowania choroby. Powinna być ona wtedy zapisana w klasyfikacji TNM, ale nie może zmieniać pierwotnej oceny stopnia zaawansowania. Tylko w przypadkach kiedy zasady klinicznej oceny stadium zaawansowania nowotworów są ściśle przestrzegane, możliwe jest porównywanie wyników badań między ośrodkami klinicznymi i różnych sposobów terapii (DiSaia, Creasman 1999).

Rak przedinwazyjny (*in situ*) ograniczony jest do nabłonka, bez naciekania błony podstawnej (obecnie najczęściej jest określany jako CIN III). Kiedy rak inwazyjny nie przekracza granic zewnętrznych narządu, z którego pochodzi, mówimy o jego zaawansowaniu regionalnym, gdy przekracza granice zewnętrzne narządu, z którego się wywodzi, poprzez bezpośredni naciek na sąsiadujące organy, lub gdy wystąpiły przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych mamy odczynienia z zaawansowaniem regionalnym. Rak szyjki macicy uogólniony to taki, w przebiegu którego wystąpiły przerzuty do odległych węzłów chłonnych (poza miednicą mniejszą) lub bezpośrednio nacieka narządy zlokalizowane poza miednicą. Jeśli informacje w dokumentacji medycznej nie są wystarczające, aby określić stopień zaawansowania raka, klasyfikowany jest on jako nieokreślony.

Tabela 11.2. Stopnie zaawansowania raka szyjki macicy

Według FIGO	UICC			Stadium
	T	N	M	
0	Tis rak przedinwazyjny	N0	M0	<i>in situ</i>
IA1	T1A1 ognisko inwazji nie przekracza 3 mm grubości i 7 mm szerokości	N0	M0	miejscowe
IA2	T1A2 ognisko inwazji wynosi 3-5 mm grubości i 7 mm szerokości	N0	M0	miejscowe
IB1	T1B1 rak nie przekracza wielkości 4 cm	N0	M0	miejscowe
IB2	T1B2 rak przekracza wielkość 4 cm	N0	M0	miejscowe
IIA	T2A rak zajmuje górne 2/3 pochwy	N0	M0	regionalne
IIB	T2B rak nacieka przymacicza, ale nie dochodzi do ścian kostnych miednicy	N0	M0	regionalne
IIIA	T3A rak nacieka dolną 1/3 pochwy, ale nie stwierdza się naciekania ścian miednicy	N0	M0	regionalne
IIIB	T1, T2, T3A T3B naciek dochodzi do ścian miednicy i/lub powoduje wodonercze	N1 N0/N1	M0	regionalne / uogólnione (gdy przerzuty stwierdza się w węzłach chłonnych poza miednicą mniejszą)
IVA	T4 Rak nacieka śluzówkę pęcherza moczowego lub odbytnicy i/lub przechodzi za miednicą mniejszą	N0/N1	M0	regionalne / uogólnione (gdy nacieki lub przerzuty do węzłów stwierdza się poza miednicą mniejszą)
IVB	T1, T2, T3, T4	N0/N1	M1	uogólnione

W większości przypadków nawet znacznie zaawansowany rak szyjki macicy jest ograniczony do miednicy, a w powszechnej opinii ocena zaawansowania klinicznego nowotworu nie ma istotnego znaczenia w rokowaniu (Knapp 2002).

Drogi szerzenia się raka szyjki macicy

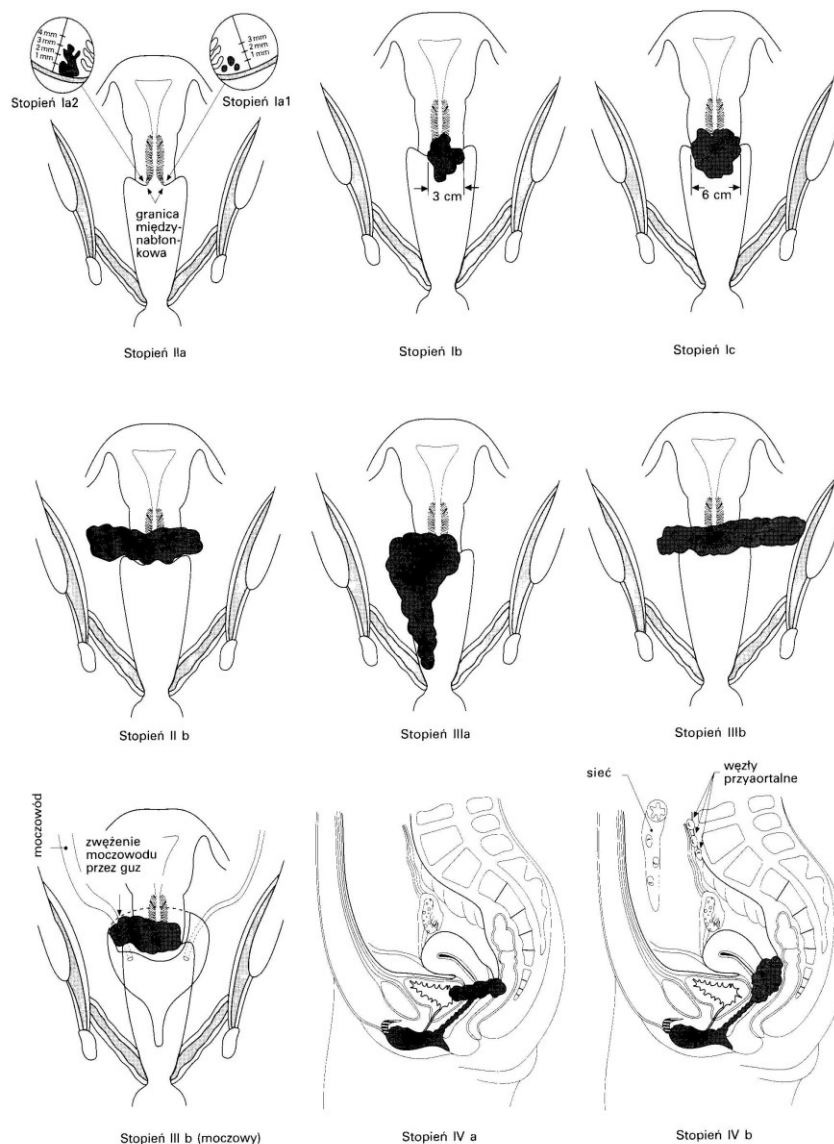
Rak szyjki macicy szerzy się następującymi drogami:

- poprzez bezpośredni naciek na podścielisko szyjki macicy, trzon macicy, pochwę i przymacicze;
- drogami chłonnymi do okolicy okołoszyjkowej, stąd najczęściej przechodzi do węzłów chłonnych miednicy (zasłonowych, biodrowych wewnętrznych i zewnętrznych);
- drogą krwionośną.

Bezpośredni naciek raka szyjki macicy może zajmować wszystkie struktury przylegające do szyjki. Oprócz pochwy, trzonu macicy i więzadeł krzyżowych, naciek może się szerzyć na pęcherz moczowy, otrzewną zatoki Douglasa i odbytnicę. Obecność przerzutów odległych wyklucza leczenie radykalne (zarówno operacyjne, jak i radioterapię). Zgon u chorych na raka szyjki macicy najczęściej następuje w wyniku nacieku i upośledzenia drożności moczowodów. Obecność komórek rakowych w narządach wymienionych powyżej każe przede wszystkim myśleć o nacieku lub przerzutach ogniska pierwotnego. Rak szyjki macicy nie ma tendencji do występowania synchronicznego (jednoczasowego) z nowotworem o innej lokalizacji narządowej.

Zajęcie węzłów chłonnych stwierdza się w 15-20% przypadków raka szyjki w stopniu I wg FIGO. W stopniu II odsetek ten wynosi 25-40%, zaś w stopniu III - powyżej 50% (DiSaia, Creasman 1999). Rak szyjki macicy może dawać przerzuty do wszystkich grup węzłów miednicy. Częściej występują przerzuty do węzłów zlokalizowanych bliżej miejsca pierwotnego nowotworzenia. Najczęściej przerzuty stwierdza się w węzłach zasłonowych. Często, ale nie zawsze zajęte są węzły w przymaciczach. Do grupy węzłów pierwszej kolejności występowania przerzutów należą także węzły biodrowe wewnętrzne i zewnętrzne. Do węzłów, które są zajmowane w dalszej kolejności, należą węzły biodrowe wspólne, pachwinowe i przyaortalne. Niekiedy (w około 1% przypadków) rak szyjki macicy w stopniu IB może dawać przerzuty naczyniami chłonnymi do jajników. Podobnie rzadko występują przerzuty do kości.

Drogą krwionośną rak szyjki macicy może dawać przerzuty do wszystkich części ciała, ale najczęściej zajętymi organami są: płuca, wątroba i kości. Rzadko stwierdza się przerzuty odległe: do jelit, nadnerczy, śledziony i mózgu.



Rysunek 11.1. Podział kliniczny raka szyjki macicy wg FIGO (DiSaia, Creasman 1999)

Wznowa raka szyjki macicy

U około 35% kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki macicy dochodzi po leczeniu do rozpoznania zmiany przetrwałej lub wznowy (DiSaia, Creasman 1999). Wznowy raka szyjki macicy najczęściej (w około 80%) stwierdza się w ciągu 2 lat po leczeniu. Należy jednak pamiętać, że normalnie wyglądające komórki rakowe mogą przetrwać kilka miesięcy po napromienianiu, pomimo że są one w rzeczywistości martwe. Dlatego na podstawie badania cytologicznego (biopsji) nie można postawić w takich przypadkach rozpoznania choroby przetrwałej. Decydujące znaczenie ma tutaj badanie histopatologiczne pobranego fragmentu tkanki. Najczęściej nawroty u kobiet po usunięciu macicy (w 25% przypadków) stwierdza się w górnej części pochwy. U kobiet po radioterapii z zachowaną macicą wznowy zwykle występują w przymaciczach oraz szyjce macicy, trzonie macicy lub górnej części pochwy. Pojawienie się niedrożności moczowodów u kobiety po leczeniu z powodu raka szyjki macicy także każe myśleć o obecności wznowy,

choć niekiedy może być wynikiem zwłóknienia po radioterapii. U około 15% pacjentek z nawrotami raka szyjki macicy występują przerzuty do płuc, które mogą objawiać się kaszlem i krwiotokiem. W przypadku wznowy w węzłach chłonnych okołoaortalnych może dochodzić do naciekania raka na trzony kręgów. O nowym przypadku raka szyjki macicy mówi się wtedy, kiedy zmiana miejscowa występuje w okresie ponad 10 lat po terapii pierwotnej.

Rejestracja przypadków raka szyjki macicy

Rozpoznanie punktu wyjścia zaawansowanego raka lub stwierdzenie wznowy raka szyjki macicy może być niekiedy bardzo trudne. Różnicowanie ich dla celów klasyfikacji w rejestrze nowotworów ułatwić może zapamiętanie następujących zasad:

- W przypadku raka płaskonabłonkowego występującego w trzonie macicy za punkt wyjścia należy uznać szyjkę macicy.
- Pierwotne nowotwory pochwy występują rzadko. Najczęściej jest to rak szyjki macicy lub rak trzonu macicy i jego wznowy.
- U kobiet po leczeniu radykalnym (operacyjnym lub radioterapią) raka szyjki macicy jego wznowy na ogół występują w kikutach pochwy. Stwierdzenie raka pochwy w ciągu dwóch lat u chorej po usunięciu macicy z powodu raka szyjki macicy zwykle wskazuje na jego wznowę.
- Rozpoznanie ogniska nowotworu (w pochwie, miednicy mniejszej, płucach, kościach) w ciągu dwóch lat po leczeniu chorej z powodu raka szyjki macicy zwykle oznacza rozpoznanie jego wznowy.
- W przypadku obecności nowotworu pęcherza moczowego lub odbytnicy należy sprawdzić, czy u pacjentki nie występuje (lub nie występował) rak szyjki macicy (lub trzonu macicy).

Zasady skringu raka szyjki macicy

Skrining aktywny a skring okazjonalny

Dotychczasowy skring raka szyjki macicy w Polsce prowadzony był na zasadach skringu okazjonalnego (inaczej zwanego oportunistycznym lub spontanicznym), co oznacza praktykę pobierania rozmazu cytologicznego kiedy nadarzy się taka okazja, czyli najczęściej w trakcie wizyty u ginekologa z innego powodu. I chociaż w niektórych miastach okresowo prowadzone były działania aktywne, polegające na wysyłaniu zaproszeń na badania cytologiczne, obejmowały one tylko niewielką część populacji. Niedogodnością skringu okazjonalnego, polegającego na pobieraniu cytologii pacjentkom, które zgłaszają się do ginekologa w ramach rutynowych wizyt, jest to, że obejmuje on głównie kobiety świadome konieczności wykonywania badań profilaktycznych. Kobiety żyjące w mniej uprzemysłowionych regionach kraju, które mają utrudniony dostęp do świadczeń zdrowotnych i przekazów mających na celu zwiększenie

ich świadomości, badaniom cytologicznym poddawały się rzadziej. Sytuację pogarsza dodatkowo fakt, że jednym z czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy jest niski status socjalno-ekonomiczny. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka szyjki macicy (współczynnik standaryzowany za rok 2003 – 12,3). Jednak niekorzystna struktura rozpoznanych przypadków raka szyjki macicy przekłada się na wskaźniki umieralności jedne z najwyższych w Europie (współczynnik standaryzowany według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2004 wynosił 6,0/10⁶). Ocenia się, że tylko około 30% Polek regularnie wykonuje badania cytologiczne. Także w innych krajach, w których funkcjonuje model skringu okazjonalnego zgłaszalność kobiet na badania cytologiczne jest znacznie niższa niż w krajach, które wprowadziły skringing aktywny. W Niemczech, gdzie prowadzony jest skringing okazjonalny i refundowane jest coroczne badanie cytologiczne, zgłasza się do niego około 50% kwalifikujących się kobiet. Dla porównania w krajach, które prowadzą skringing aktywny (Finlandia, Norwegia, Anglia, Holandia, Szwecja, Dania) odsetek ten wynosi ponad 70%.

Negatywnymi cechami skringingu okazjonalnego są:

- samoselekcja pacjentek i nadzgłaszalność w jednych grupach, a niższa zgłaszalność w innych;
- brak bieżącej oceny wyników i szacowania jego kosztów;
- tendencja do utrwalania się niekorzystnych jego efektów;
- wyższe koszty spowodowane zbyt częstym wykonywaniem badań, nie przestrzeganiem granic wiekowych, niepotrzebnym leczeniem zmian, które same uległyby regresji.

Modele prowadzenia skringingu w poszczególnych krajach europejskich znacznie się różnią. W krajach, w których funkcjonuje aktywny skringing populacyjny, prowadzony jest także skringing oportunistyczny, obejmujący co najmniej połowę badań cytologicznych. Należy pamiętać, że objęcie zaproszeniami jak największej części populacji ma swój efekt w zgłaszalności kobiet na badania w ramach skringingu oportunistycznego. Istotne jest, aby wyniki skringingu oportunistycznego były zintegrowane z bazą danych skringingu populacyjnego. Pozwala to na uniknięcie powtarzania badań u kobiet niedawno przebadanych. W większości krajów te dwa modele skringingu prowadzone są niezależnie. Model zintegrowany udało się wprowadzić w Europie tylko w Holandii i Norwegii, gdzie wymóg rejestracji wyników cytologicznych został nałożony pod sankcjami prawnymi na laboratoria cytologiczne (Antilla i wsp. 2004).

Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce

W połowie roku 2005 rozpoczęto wdrażanie w Polsce założeń prowadzenia skringingu aktywnego. W postępowaniu konkursowym ogłoszonym przez Ministerstwo Zdrowia powołanych zostało 16 Wojewódzkich Ośrodków Koordynujących Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy (WOK-ów) oraz Centralny Ośrodek Koordynujący (COK). Jednostki te zostały powołane do obsługi administracyjno-logistycznej programu profilaktyki raka szyjki macicy przewidzianego na lata 2005-2010, wchodzącego w skład Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Realizacja części administracyjno -

logistycznej programu ma doprowadzić do stworzenia systemu umożliwiającego wieloletnie, ciągle prowadzenie aktywnego skriningu raka szyjki macicy w Polsce. Dla celów programu stworzona została komputerowa baza danych rejestrująca kobiety uczestniczące w programie, będąca częścią prowadzonej przez Narodowy Fundusz Zdrowia centralnej bazy danych SIMP (Systemu Informatycznego Monitorowania Profilaktyki). Baza danych pozwoli na aktywne zaproszenie do badania raz na trzy lata kobiet z prawidłowym poprzednim wynikiem wymazu cytologicznego oraz monitorowanie losów kobiet z dodatnim wynikiem badania cytologicznego.

Podstawowym elementem skriningu jest wysyłanie zaproszeń na badania do kobiet w wieku kwalifikującym je do udziału w programie skriningowym (25-59 lat). Ze względu na ochronę danych osobowych wysyłanie zaproszeń na badanie ma być realizowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Zaproszenia mają zawierać listę gabinetów uczestniczących w programie profilaktyki raka szyjki macicy w danym województwie. Obecnie w Programie udział wziąć mogą jedynie jednostki, które wzięły udział w konkursie ogłaszającym przez NFZ na prowadzenie programu profilaktyki raka szyjki macicy na najbliższe 3 lata. Na przykład, w województwie świętokrzyskim funkcjonuje w roku 2006 38 takich jednostek, rozproszonych nierównomiernie w poszczególnych powiatach na ogólną populację około 300 000 kobiet w wieku kwalifikującym je do udziału w programie badań cytologicznych.

Niewątpliwie w Polsce istnieje potrzeba wprowadzenia jak najszybciej skutecznego programu badań przesiewowych. Według symulacji przeprowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie, gdyby w Polsce po wprowadzeniu programu skriningowego udało się osiągnąć tempo spadku umieralności na raka szyjki macicy tak samo szybkie jak w Finlandii (-5,2% rocznie), to dopiero za 30 lat możliwe u nas będzie osiągnięcie poziomu umieralności z powodu nowotworów szyjki macicy takiego, jaki jest obecnie notowany w Finlandii (około $1/10^5$) (Berek, Hacker 2005). Wprowadzenie programu profilaktyki oznacza zatem konieczność prowadzenia wieloletnich systematycznych działań profilaktycznych. Należy też mieć na uwadze, że przerwy w funkcjonowaniu skriningu mogą spowodować zaprzepaszczenie osiągniętych już efektów.

Piśmiennictwo

- Antilla A., Ronco G., Clifford G., Bray F., Hakama M., Arbyn M., Weiderpass E. *Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries*. Br. J. Canc. 2004; 91, 935-41.
- Antilla A., Ronco G., Lynge E., Fender M., Arbyn M. *Materiały informacyjne z Konferencji EUNICE dotyczącej rejestracji wyników skriningu raka szyjki macicy*. 9-10 luty 2006, Tallin, Estonia.
- Berek J.S., Hacker N.F. *Practical Gynecologic Oncology*, wyd. Lipton Williams & Willkins Philadelphia USA 2005. Rozdz.9, s. 341.
- DiSaia P.J.: *Staging and surgical therapy of uterine malignancies*, Adv Oncol 8(2): 15, 1992 - za DiSaia P.J. , Creasman W.T. *Ginekologia Onkologiczna*. Rozdz. 3. *Inwazyjny Rak Szyjki Macicy*. Redakcja naukowa wyd. polskiego R. Sikorski. Wydawnictwo Czelej Lublin 1999)
- Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. *Nowotwory szyjki macicy w Polsce - epidemiologiczny bilans otwarcia i perspektywy*. Gin Pol 2006; 77 (9), 660-666.
- IARC Press 2005. *IARC Handbooks of Cancer Prevention, Rozdział 3: Use of screening for cervical cancer*. s. 123
- Knapp P. *Obraz kliniczny raka szyjki macicy*. W: *Onkologia Ginekologiczna* red. J. Markowska. Wyd. Urban&Partner Wrocław 2002 s.422.

- Smith R.A., Cokkinides V., Eschenbach A.C. *American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical neoplasia and Cancer*. *CA Cancer J. Clin* 2002; 52 (1), 8-22.
- U.S. Preventive Services Task Force. *Badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy*. *Medycyna Praktyczna Ginekologia i Położnictwo* 2003/03.
- van Ballegoijen M., van den Akker-van Marle E., Patnick J., Lynge E., Arbyn M., Antilla A., Ronco G., Dik J., Habbema F. *Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness*. *Eur J Canc* 2000; 36, 2177-88.

12.3 SCREENING NOWOTWORÓW JELITA GRUBEGO

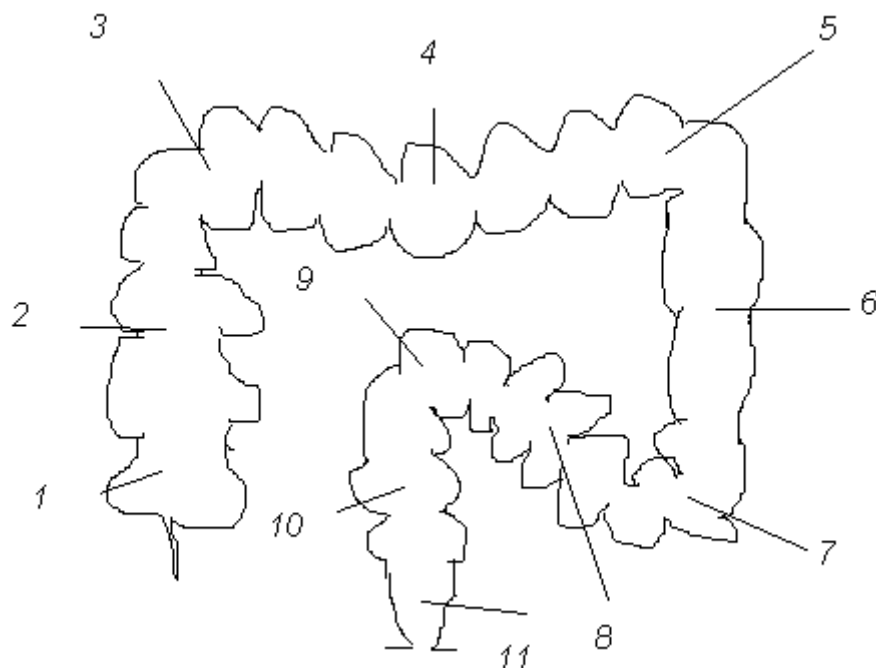
Jarosław Reguła

Budowa anatomiczna jelita grubego

Jelito grube składa się z następujących części anatomicznych przesuając się zgodnie z ruchem treści jelitowej od części najbardziej proksymalnych do części najbardziej dystalnych:

1. Kątnica (*caecum*)
2. Wstępnica (*colon ascendens*)
3. Zagięcie wątrobowe (*flexura hepatica*)
4. Poprzecznicznica (*colon transversum*)
5. Zagięcie śledzionowe (*flexura lienalis*)
6. Zstępnica (*colon descendens*)
7. Zagięcie zstępniczo-esicze
8. Esica (*colon sigmoideus*)
9. Zagięcie esiczo-odbytnicze (*rectosigmoideum*)
10. Odbytnica (*rectum*)
11. Kanał odbytu (*anus*)

Rysunek 11.3. Schemat budowy jelita grubego



Powyższe lokalizacje zgrupowane są dla celów rejestracji tylko na 4 grupy:

C18 – okrężnica (od kątnicy do esicy, na rysunku od nr 1 do 8),

C19 – zagięcie odbytniczo-esicze (na rysunku nr 9),

C20 – odbytnica (na rysunku nr 10),

C21 – kanał odbytu (na rysunku nr 11).

Dotychczas stosowany powyższy podział był nierównomierny, ponieważ aż trzy numery (C19, C20 i C21) odpowiadały małym odcinkom jelita grubego (zagięcie odbytniczo-esicze, odbytnica i kanał odbytu). Całe pozostałe jelito grube oznakowane było tylko jednym numerem jako okrężnica (*colon*) obejmująca jelito grube od kątnicy do esicy.

Ten podział jelita grubego powodował, że przez wiele lat cztery lokalizacje, każda oddzielnie, znajdowały się na dalszych miejscach w hierarchii najczęstszych nowotworów. Dopiero połączenie wszystkich części jelita grubego w całość (jako jelito grube C18-C21)

pozwoili stwierdzić, że jest to drugi co do częstości nowotwór w wysoko rozwiniętych krajach świata (po raku sutka u kobiet i raku płuca u mężczyzn).

12.3.1 Sytuacja epidemiologiczna

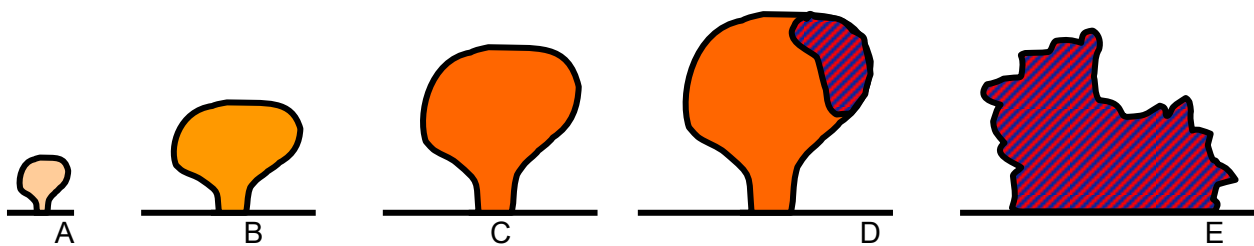
W Polsce aktualnie zapadalność na raka jelita grubego wynosi $17/10^5$ rocznie u kobiet i $30/10^5$ u mężczyzn. Wskaźnik ten stale narasta od ponad 20 lat w tempie około 3% rocznie. W Europie (po wykluczeniu Federacji Rosyjskiej), według danych z Globocanu 2002 rak jelita grubego znajduje się na pierwszym miejscu u obu płci razem (323930 przypadków) przed rakiem płuca (317317 przypadków), i rakiem sutka (312201 przypadków).

Polska należy do krajów o najniższym odsetku 5-letnich przeżyć w Europie (<25%), co wynika przede wszystkim z tego, że ponad połowa przypadków trafia do lekarza w zbyt zaawansowanym stadium choroby. Odsetek pięcioletnich przeżyć zależy od stopnia zaawansowania raka w chwili rozpoczęcia leczenia. U chorych w stopniu A w klasyfikacji Dukes'a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 90%, w stopniu B – 60%, w stopniu C - 25% i w stopniu D – poniżej 10%.

Rozwój raka jelita grubego

Rak jelita grubego powstaje z gruczolaków. Gruczolaki uznawane są więc za zdefiniowany stan przedrakowy. Przyjmują one formę makroskopową polipów, które mogą być uszypułowane, półuszypułowane, siedzące i płaskie. Gruczolaki rosną bardzo powoli. Proces przemiany od postaci małego gruczolaka do raka jelita grubego trwa około 7-12 lat; usunięcie polipa w czasie tego procesu jego wzrostu oznacza przerwanie sekwencji gruczolak - rak i stanowi prewencję raka. Badania na dużych grupach chorych wykazały, że usuwanie polipów zmniejsza ryzyko raka o 76-90%. Dlatego badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego za pomocą kolonoskopii, która pozwala usuwać polipy, nie tylko uznawane jest za działanie klasycznie skринingowe (wykrywanie wczesnych postaci raka w fazie bezobjawowej), ale także stanowi działanie profilaktyczne – poprzez usuwanie polipów. Proces przemiany gruczolaków w raka przedstawia rysunek 2.

Rysunek 13.3.2. *Proces przemiany od małego gruczolaka do raka*



Proces ten trwa zwykle około 7- 12 lat. Kolejne etapy to: A) mały gruczolak (do 1 cm średnicy), B) średni gruczolak (1-2 cm średnicy), C) duży gruczolak (powyżej 2 cm średnicy), D) rak w polipie – który może być usunięty doszczętnie endoskopowo w czasie kolonoskopii za pomocą pętli diatermicznej bez potrzeby operacji oraz E) rak.

Stadia gruczolaka od A do D są zwykle bezobjawowe – polipy nie dają żadnych objawów!!! Dopiero duże polipy mogą być odpowiedzialne za krwawienie lub obecność śluzu w wypróżnieniach. Stadium E (rak) jest długo bezobjawowy; objawy zwykle ujawniają się, gdy guz ma duże rozmiary i jest w stadium zaawansowanym. W Polsce ponad połowa raków wykrywana była dotychczas w stadium zaawansowanym. Nie ma typowych objawów raka jelita grubego; objawami sugerującymi tego raka są: zmiana rytmu wypróżnień, obecność krwi wymieszanej ze stolcem, anemia, chudnięcie, objawy podniedrożności lub pełna niedrożność. Bóle brzucha nie są typowym objawem raka jelita grubego. Proces przemiany od gruczolaka trwający wiele lat może być przerwany za pomocą polipektomii endoskopowej (w czasie endoskopowego badania jelita grubego - kolonoskopii). Można on być także zablokowany, zahamowany lub nawet cofnięty przy zastosowaniu chemoprewencji, czyli podawania odpowiednich substancji chemicznych w postaci leków lub produktów spożywczych. Aktualnie chemoprewencja nie weszła jednak jeszcze do praktyki klinicznej, ale badania w tej dziedzinie trwają.

12.3.2 Histopatologia gruczolaków

Wyróżnia się gruczolaki cewkowe (*adenoma tubulare*), gruczolaki cewkowo-kosmkowe (*adenoma tubulo-villosum*, w którym element kosmkowy stanowi 25-75% utkania gruczolaka), gruczolaki kosmkowe (*adenoma villosum*, w którym element kosmkowy stanowi ponad 75% utkania) oraz gruczolaki ząbkowane (*adenoma serratum*). Ta ostatnia postać gruczolaka została wprowadzona do klasyfikacji niedawno; rozpoznaje się ją, gdy w danym polipie występują, w uproszczeniu, cechy zarówno polipa hiperplastycznego jak, i gruczolaka – dysplazja.

Z definicji w każdym gruczolaku stwierdza się dysplazję. Może ona być małego stopnia lub dużego stopnia. Dawniej wyróżniano także dysplazję średniego stopnia, która aktualnie zaliczana jest do dysplazji małego stopnia. W gruczolaku może występować ognisko raka inwazyjnego – z definicji oznacza to, że utkanie raka przekroczyło blaszkę mięśniową błony śluzowej. Mimo tego rak w polipie może być leczony endoskopowo bez konieczności operacji, ale pod warunkiem spełnienia trzech kryteriów: (a) gruczolak z rakiem musi być usunięty doszczętnie, a linia cięcia musi przechodzić co najmniej 2 mm od utkania raka; (b) nie można stwierdzać zatorów z komórek raka w naczyniach limfatycznych i krwionośnych; oraz (c) rak musi być dobrze lub średnio zróżnicowany.

Inne typy polipów jelita grubego, które nie mają potencjału nowotworowego, to: polipy hiperplastyczne, polipy młodzieńcze i polipy Peutz-Jeghersa. Polipy mogą być mnogie i tworzyć zespoły polipowatości (z definicji powyżej 100 polipów).

Histopatologia raka jelita grubego

Najczęstszą postacią jest rak gruczolowy - gruczolakorak. Inne postacie to: rak śluzotwórczy, syngnetowokomórkowy, drobnokomórkowy, niezróżnicowany i inne.

W jelicie grubym występują również nowotwory pochodzenia nienabłonkowego: łagodne (tłuszczaki, mięśniaki gładkokomórkowe), jak i złośliwe (leiomyosarcoma, angiosarcoma i inne).

12.3.3 Stopnie zaawansowania raka jelita grubego

Na świecie i w Polsce stosuje się kilka różnych klasyfikacji służących do określania stopnia zaawansowania nowotworów jelita grubego. Aktualnie powszechną metodą klasyfikacji jest połączenie klasyfikacji Dukes'a zmodyfikowanej przez Astlera i Collera z metodą klasyfikacji TNM. Wyróżnia się następujące kategorie:

- Stopień A (T1N0M0). Są to powierzchowne guzy, które nie naciekają błony mięśniowej i nie zajmują węzłów chłonnych.
- Stopień B. Te guzy penetrują głębiej w ścianę jelita, ale bez zajęcia węzłów chłonnych; wyróżnia się podkategorię B1 (T2N0M0), w której guz nie przekracza błony mięśniowej, oraz podkategorię B2 (T3-4N0M0), w której guz penetruje do i przez surowiczkę, ale węzły chłonne nie są zajęte.

- Stopień C. Te guzy zajmują regionalne węzły chłonne; wyróżnia się podkategorię C1 (T2N1M0) i C2 (T3-4N1M0).
- Stopień D. Są to guzy, które dają przerzuty do wątroby, płuc, kości i innych odległych narządów.

Uwagi dodatkowe do klasyfikacji:

- W odniesieniu do jelita grubego nie stosuje się pojęcia „carcinoma in situ”, ze względu na brak unaczynienia chłonnego jego błony śluzowej.
- Liczbę przerzutów w węzłach chłonnych można skategoryzować jako N1 (przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych) i N2 (przerzuty w 4 i więcej węzłach chłonnych).

Metody badań przesiewowych w raku jelita grubego

Do badań przesiewowych jelita grubego można wykorzystywać wiele metod, brak jest jednak przekonujących dowodów, która z metod jest najlepsza i optymalna. Te metody to:

- Coroczne powtarzanie badania kału na obecność krwi utajonej w stolcu; wynik testu wypada dodatnio u około 3-5% osób poddających się badaniom i nakazuje wykonanie kolonoskopii, która jest w tym przypadku badaniem weryfikującym. Czulość i specyficzność testu jest niska. Należy podkreślić, że jednorazowe wykonanie testu nie spełnia kryteriów badania przesiewowego i wynik ujemny takiego testu może dawać fałszywe poczucie bezpieczeństwa.
- Sigmoidoskopia wykonywana raz na 5 lat; jest to endoskopowe badanie odbytnicy i esicy (czasami włącznie ze zstępnicą). Wykryte polipy powinny być usuwane; jeśli stwierdzi się gruczolaki w zbadanym odcinku jelita wskazane jest także wykonanie kolonoskopii.
- Możliwe jest łączenie obu powyższych testów, czyli coroczne badania kału na krew utajoną plus sigmoidoskopia raz na 5 lat.
- Kolonoskopia co 10 lat; ta metoda, mimo że najdroższa, ma wiele zalet i zdobywa sobie coraz większą popularność zarówno wśród lekarzy jak i wśród kandydatów do badań. Jest ona najlepszą metodą diagnostyczną. Dzięki swej dużej czulości i specyficzności pozwala wykrywać stany przedrakowe – gruczolaki, które występują u 25% osób po 50 roku życia. Olbrzymią zaletą kolonoskopii jest to, że umożliwia jednoczesne usuwanie polipów, przez co stanowi sposób prewencji raka, prowadząc

do spadku zapadalności. Można ją wykonywać raz na 10 lat, co jest niespotykane długim i wygodnym odstępem czasu między badaniami. Wadą kolonoskopii jest wysoki koszt jednorazowego badania oraz możliwość wywołania powikłań.

W przyszłości wprowadzone będą prawdopodobnie również inne badania przesiewowe w raku jelita grubego. Oceniana jest przydatność takich metod, jak: kolonoskopia wirtualna oparta na badaniu NMR lub tomografii komputerowej, badanie stolca celem wykrycia mutacji DNA typowych dla raka jelita grubego oraz stosowanie samobieżnych kolonoskopów.

Uzasadnienie wyboru kolonoskopii jako metody badań przesiewowych w Polsce

Kolonoskopia jako badanie przesiewowe daje szansę wykrycia raka na wczesnym etapie rozwoju, w fazie bezobjawowej. Drugim bardzo ważnym zadaniem kolonoskopii jest usuwanie gruczolaków jelita grubego (polipów), co jest niczym innym, jak prewencją raka, i powoduje spadek możliwości pojawiania się nowotworu w przyszłości. Dzięki temu, że polipy rosną wolno, kolonoskopię można wykonywać raz na 10 lat, zaczynając od pięćdziesiątego roku życia. Wadą kolonoskopii jest jej stosunkowo wysoki koszt (około 300 zł) i jako jednorazowe badanie jest najdroższe ze wszystkich pozostałych testów przesiewowych. Tańszym od kolonoskopii badaniem przesiewowym jest badanie obecności krwi utajonej (niewidocznej gołym okiem) w kale. Niestety takie badanie, aby miało sens profilaktyczny, trzeba powtarzać co roku i dopiero wtedy gdy wskaże obecność tej krwi, wykonuje się kolonoskopię. Natomiast jeśli wybierzemy jako formę prewencji samą kolonoskopię, to badanie wystarczy wykonywać co 10 lat. Strategia kolonoskopowa, która jest coraz popularniejsza, m.in. w Niemczech i USA, ma tę przewagę, że jest jednostopniowa i nie wymaga corocznych badań. Zapewnia również prewencję raka dzięki usuwaniu polipów. Najważniejsze jest jednak to, że w odległej wieloletniej perspektywie, po uwzględnieniu wszystkich kosztów, kolonoskopia raz na 10 lat okazuje się jednak tańsza niż coroczne badania kału na krew utajoną.

Program badań przesiewowych w Polsce

Program badań przesiewowych za pomocą kolonoskopii prowadzony jest w Polsce od roku 2000; liczba ośrodków stopniowo zwiększa się; w roku 2006 program realizowany był w 85 ośrodkach Polski. Do badań kwalifikowane są osoby po pięćdziesiątym roku życia

bez objawów sugerujących raka oraz osoby od czterdziestego roku życia, gdy wśród ich krewnych pierwszego stopnia wykryto raka jelita grubego. Praktyczne informacje można znaleźć na stronie internetowej www.coi.waw.pl oraz pod numerami telefonów: (22) 546-30-10 i 546-30-80. Na stronie internetowej znajdują się adresy wszystkich ośrodków wykonujących kolonoskopowe badania przesiewowe oraz informacje jak, zgłosić się do udziału w programie.

13 ROZDZIAŁ 12 REJESTR JAKO NARZĘDZIE WALKI Z RAKIEM

WITOLD ZATOŃSKI

Wzrost zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe to, obok wzrostu zagrożenia chorobami układu krążenia, jeden z głównych problemów zdrowotnych polskiego społeczeństwa. Dlatego walka z rakiem (*cancer control*) stała się istotnym elementem programu ochrony zdrowia w Polsce.

Walka z rakiem jest dyscypliną wielowątkową, mającą wiele różnych aspektów. W jej zakresie mieści się prewencja, wykrywanie nowotworów, leczenie, badania laboratoryjne, badania epidemiologiczne, opieka terminalna i rehabilitacja. We wszystkich tych elementach rejestr nowotworów może odgrywać ważną, a w niektórych przypadkach decydującą rolę.

Co należy rozumieć przez termin "Rejestr Nowotworów Złośliwych" i jaka jest jego rola w poszczególnych elementach walki z rakiem?

Rejestr Nowotworów Złośliwych to instytucja, której zadaniem jest zbieranie danych o zachorowaniach na nowotwory złośliwe, ich gromadzenie analizowanie i interpretowanie. Populacyjny rejestr nowotworów złośliwych (będący przedmiotem opisu w tej książce) gromadzi dane o zachorowaniach z określonego obszaru, o populacji dokładnie określonej co do jej struktury i wielkości.

Zadania Rejestru Nowotworów Złośliwych w kontroli nowotworów złośliwych można określić następująco:

- a) bieżące gromadzenie danych o zachorowaniach na nowotwory w określonej populacji oraz ich analiza i interpretacja;

- b) określenie potrzeb rozwoju leczenia onkologicznego, w tym liczby łóżek w szpitalach onkologicznych, wielkości personelu i wyposażenia koniecznych do zapewnienia opieki chorym na nowotwory w określonej populacji;
- c) ocena efektywności rozpoznawania i leczenia nowotworów złośliwych poprzez analizę przeżyć;
- d) wykrywanie i ocena na podstawie badań epidemiologicznych i laboratoryjnych czynników ryzyka nowotworów złośliwych oraz ocena wpływu eliminacji określonych czynników rakotwórczych ze środowiska na poziom zachorowań na nowotwory złośliwe.

Wydaje się, że najważniejszym z zadań, jakie stoją przed Rejestrem Nowotworów Złośliwych, jest gromadzenie informacji, które powinny być wykorzystywane przede wszystkim dla dobra pacjentów. Niezależnie od obowiązującego w danym kraju ustawodawstwa w zakresie rejestracji, efektywna rejestracja nowotworów możliwa jest tylko w przypadku dobrej woli obu stron zaangażowanych w jej proces. Dotyczy to zarówno samego rejestru jak i lekarzy, którzy wypełniają karty zgłoszeń nowotworów złośliwych. Jeśli tak, to korzyści płynące z rejestracji muszą być widoczne i dostępne dla wszystkich, którzy w tej działalności uczestniczą. Korzyści dla rejestru, polegające na możliwości prowadzenia badań naukowych, są w tym przypadku ewidentne. Korzyści dla lekarzy mogą natomiast polegać na dostępie do centralnie gromadzonej informacji o pacjentach, co może ułatwiać, na przykład, odszukanie informacji o poprzednio stosowanych u pacjentach metodach leczenia, o których sam pacjent nie musi być informowany. Informacje z rejestru mogą również pomagać w śledzeniu losów pacjentów, poprzez prowadzenie aktywnego *follow-up*.

Częstość zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe jest różna w różnych częściach kraju, a także zmienia się w czasie. Planowanie, rozwój i bieżące funkcjonowanie służb onkologicznych wymaga stałego dopływu informacji dotyczących wielkości zagrożenia danej populacji nowotworami złośliwymi. Populacyjny rejestr nowotworów jest jedynym narzędziem, które może dostarczyć relatywnie szybko wiarygodnych informacji dotyczących tego problemu. Dane pochodzące z rejestru nowotworów złośliwych mogą pomóc w określeniu przyszłych potrzeb w zakresie liczby łóżek szpitalnych, wielkości i struktury personelu oraz kształcenia kadr, koniecznych zakupów sprzętowych, wreszcie niezbędnych nakładów finansowych koniecznych do funkcjonowania całego systemu.

Podczas zbierania danych populacyjnych o występowaniu nowotworów złośliwych często zapomniany lub niejasny jest faktyczny powód, dla którego te informacje są gromadzone. Celem takiej pracy jest nie tylko zbieranie i przechowywanie informacji. Podstawową wartość populacyjnych rejestrów nowotworów złośliwych nie stanowi zbieranie danych na temat zachorowań na nowotwory złośliwe, lecz ich wykorzystywanie. Można

dyskutować nad tym czy jeśli dane zgromadzone w centralnych rejestrach nie mogą lub nie są wykorzystywane jako podstawa w programach walki z rakiem, to tworzenie i uzupełnianie tych rejestrów jest wówczas mniej uzasadnione.

Sformułowanie „zwalczanie nowotworów złośliwych” (*cancer control*) zyskało na popularności od ukazania się w USA w 1971 roku National Cancer Act (Narodowego Programu Zwalczania Raka) i utworzenia Zakładu Zwalczania Raka przy Narodowym Instytucie Zdrowia. Od tego czasu zarówno idea zwalczania nowotworów złośliwych, jak też jej definicja uległy zmianie. W najszerszym rozumieniu „zwalczanie nowotworów złośliwych” może być określone jako „czynności nakierowane na zmniejszenie zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Przedstawiony model sugeruje, że istnieją możliwości zwalczania nowotworów złośliwych na różnych etapach życia, począwszy od stanu dobrego zdrowia poprzez skryty rozwój choroby i objawy kliniczne nowotworów złośliwych do fazy leczenia i ciągłej opieki nad chorymi.

Najważniejszym celem działań zwalczających raka jest zapobieganie procesom kancerogenezy. Jest to często określane mianem „prewencji pierwotnej”. Działania nakierowane na przekonywanie społeczeństwa do niepalenia lub pomaganie w porzuceniu tego nałogu są przykładem prewencji pierwotnej, ponieważ jeśli zakończą się powodzeniem, mogą spowodować zmniejszenie zapadalności na raka płuc.

Niestety, prewencja pierwotna jest niemożliwa w wielu rodzajach nowotworów złośliwych. Jednakże znaczny spadek umieralności i zachorowalności można osiągnąć poprzez wczesne ich wykrywanie i natychmiastowe leczenie. Działania polegające na leczeniu, zwalnianiu postępu choroby, zapobieganiu powikłaniom leczenia i/lub zmniejszaniu niepełnosprawności są określane mianem „prewencji wtórnej”. Przykładami programów nastawionych na prewencję wtórną są programy przesiewowe nakierowane na wykrywanie wczesnych, możliwych do skutecznego leczenia, postaci raka szyjki macicy oraz sutka.

Działania zwalczające nowotwory złośliwe skupione na zapobieganiu lub wczesnym wykrywaniu są zwykle skierowane do osób nie związanych z medycyną w sposób profesjonalny. Te działania, które skutecznie motywują ludzi do zmiany swoich postaw życiowych na bardziej prozdrowotne lub do uczestniczenia w badaniach przesiewowych (wczesnego wykrywania), powinny wyrażać się w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Z tego punktu widzenia pracownicy ochrony zdrowia pełnią istotną rolę w propagowaniu i zachęcaniu do brania udziału w programach przesiewowych i podejmowaniu działań zmniejszających ryzyko zachorowania na raka.

Działania zwalczające nowotwory złośliwe ukierunkowane na poprawę diagnostyki, leczenia i/lub ciągłej opieki nad chorymi są na ogół podejmowane przez pracowników ochrony zdrowia. Ponieważ możliwości leczenia większości nowotworów złośliwych są w dużym stopniu zależne od wczesnego wykrycia choroby, szczególny nacisk kładziono na poprawienie metod diagnostycznych, tak aby leczenie mogło być włączone wtedy, kiedy jest najbardziej skuteczne, to znaczy we wczesnym stadium choroby. Jednakże odpowiednie leczenie w każdym stadium zaawansowania choroby może potencjalnie zmniejszyć współczynniki umieralności i/lub śmiertelności. Tak więc większość programów zwalczania nowotworów złośliwych bierze pod uwagę również to, czy pacjenci mają dostęp do najlepszych metod leczniczych we wszystkich okresach choroby.

Z najnowszego raportu Amerykańskiego Towarzystwa ds. Walki z Rakiem (American Cancer Society) wynika, że w roku 2006 rozpoznano w USA około 1 445 000 nowych przypadków nowotworów złośliwych (włączając w to raka *in situ* i raka skóry innego niż czerniak złośliwy). W tym samym roku z powodu nowotworów złośliwych umarło około 560 000 chorych. ACS ocenia, że rocznie można by ocalić około 150 000 osób poprzez skuteczne działania zwalczające nowotwory złośliwe polegające na ich wczesnym wykrywaniu i energicznym leczeniu. Dlatego też zwalczanie nowotworów złośliwych, określane jako „czynności nakierowane na obniżenie umieralności i śmiertelności z powodu nowotworów złośliwych” jest istotną częścią działań w ochronie zdrowia.

To, co jest ważne w programie zwalczania nowotworów złośliwych, to zastosowania populacyjnych rejestrów nowotworów złośliwych na wszystkich etapach walki z rakiem. Gdybyśmy nie wiedzieli, jak często występuje dany typ nowotworu złośliwego w określonej populacji, nie moglibyśmy wiedzieć, na czym skupić nasze wysiłki i jakie powinny być priorytety w wykorzystywaniu wciąż ograniczonych możliwości walki z rakiem. Skąd wiedzielibyśmy, że nasze pierwotne działania zapobiegawcze odniosły jakikolwiek skutek, gdybyśmy nie wiedzieli, jak często była ta choroba rozpoznawana przed oraz po zastosowaniu naszych działań? W jaki sposób można by określić, o ile zwiększyła się częstość rozpoznawania wczesnych postaci danego nowotworu w wyniku przeprowadzonych działań, gdyby nieznany był okres zaawansowania, w którym najczęściej rozpoznawano ten nowotwór przed naszą interwencją? Innymi słowy koncepcja badań gdzie i u kogo występują najczęściej dane typy nowotworów złośliwych, w jakim stopniu zaawansowania podczas diagnozy i czy występują zmiany w zapadalności na te choroby w ciągu upływu czasu jest nieodłączną częścią definicji zwalczania nowotworów złośliwych. Trudno jest wreszcie wyobrazić sobie skuteczne wysiłki w zwalczaniu nowotworów złośliwych, gdyby nie opierały się one chociaż w pewnym stopniu na danych o ich występowaniu oraz analizie tych danych. Bez tego typu informacji, które znajdują się w

większości centralnych rejestrów, nie wiedzielibyśmy, kto (mężczyźni, kobiety, osoby starsze czy młodsze) jest w najwyższym stopniu zagrożony określonymi typami nowotworów złośliwych. Nie moglibyśmy też wiedzieć, w których obszarach geograficznych jest najwyższa zapadalność na dany typ nowotworu oraz czy jest on rozpoznawany w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. Aby znaleźć odpowiedź na te i inne pytania, trzeba wykorzystać dane z centralnego populacyjnego rejestru nowotworów złośliwych.

Tak więc widzimy, że rejestry nowotworów złośliwych oparte na badaniach populacyjnych są integralną częścią procesów zwalczania raka. Umożliwiają one ukierunkowanie naszych ograniczonych środków w zwalczaniu nowotworów złośliwych do tych grup w obrębie populacji, które są w najwyższym stopniu zagrożone określonymi rodzajami nowotworów, i pozwalają na skupienie się na określonych obszarach geograficznych. Równocześnie rejestry nowotworów złośliwych dają możliwość oceny skuteczności działań zwalczających raka.

Rodzaje rejestrów nowotworów złośliwych z punktu widzenia walki z rakiem

Rejestry nowotworów złośliwych różnią się od siebie pod wieloma względami. Dla niektórych „rejestr nowotworów złośliwych” oznacza po prostu zebranie danych z kilku poszczególnych rejestrów dotyczących danego zagadnienia, bez względu na jakość i kompletność tych danych. W tych rozważaniach jednakże odnosimy się do rejestru, w którym usiłuje się zgromadzić informacje o wszystkich nowych zachorowaniach na nowotwory złośliwe, które występują w określonej populacji. Jeżeli znaczna liczba nowych przypadków zachorowań na raka jest systematycznie opuszczana i nie znajduje się w centralnym rejestrze, powoduje to poważne zmniejszenie użyteczności danych zebranych w takim rejestrze i poważna interpretacja zebranych informacji może być problematyczna. Dlatego też aby rejestr mógł być użyteczny w wielu różnych działaniach mających na celu zwalczanie nowotworów złośliwych, musi on odnosić się do określonej populacji osób badanych (opierać się na populacji).

Warto również zwrócić uwagę na różnicę pomiędzy tymi rejestrami, które odnotowują jedynie występowanie nowotworów złośliwych, a tymi, które mogą być wykorzystywane w wielu innych aspektach. Rejestry obejmujące tylko występowanie danego typu nowotworów złośliwych to takie, które zbierają dane o nowych przypadkach tego nowotworu w zależności od położenia geograficznego, od danych demograficznych oraz stopnia zaawansowania choroby.

W ostatnich latach prowadzono w różnych krajach eksperymenty dotyczące wykorzystania rejestrów nowotworów złośliwych, które sporządzono w całości w oparciu o tzw. dane drugorzędne, to znaczy karty wypisowe ze szpitala, rachunki za leczenie szpitalne, dane z firm ubezpieczeniowych itp. Okazało się, że takie rejestry mogą w istotny sposób ułatwić określenie zapadalności na dany typ nowotworu w określonych populacjach. Jednakże żaden z tych rejestrów nie posiadał wystarczających danych, aby określić stadium zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania, i w związku z tym ich użyteczność w ukierunkowaniu i określeniu działań mających na celu zwalczanie nowotworów złośliwych jest ograniczona.

Bardziej użytecznym rejestrem występowania nowotworów złośliwych byłby rejestr zawierający informacje na temat wieku chorych w momencie rozpoznania nowotworu, płci, numeru PESEL, danych dotyczących miejsca zamieszkania (województwo, kod pocztowy), stopnia zaawansowania choroby (np. na podstawie TNM) oraz rodzaju nowotworu złośliwego (w oparciu o badanie histopatologiczne i topografię guza). Takie dane pozwalają na stwierdzenie jakie grupy częściej zachorowują na nowotwory złośliwe, w jakich regionach geograficznych jest najwyższa zapadalność, w których regionach i w jakich populacjach występują najbardziej czy też najmniej zaawansowane postacie tego nowotworu. Są to podstawowe dane potrzebne do tego, by odpowiednio ukierunkować działania zwalczające nowotwory złośliwe na grupy najwyższego ryzyka i obszary geograficzne, w których jest najwyższa zapadalność na dane nowotwory, co daje jednocześnie największe szanse na uzyskanie realnych korzyści. Wymienione informacje zaczerpnięte z populacyjnych rejestrów nowotworów złośliwych mogą również służyć jako podstawa do działań mających na celu określenie, jaka jest skuteczność stosowanych metod ograniczających zapadalność na raka.

Szczególnego i uważnego rozważenia wymaga podjęcie kroków mających na celu stwierdzenie, czy udało się przyspieszyć wykrywanie nowotworów złośliwych w ich początkowym stadium. Jest rzeczą dobrze znaną, że po wprowadzeniu badań przesiewowych w danej populacji liczba przypadków badanego nowotworu, który jest wykrywany we wszystkich stadiach zaawansowania, zwiększa się. Tak więc aby stwierdzić, czy wykrywanie wczesnej postaci tego nowotworu w badanej populacji rośnie, należy określić współczynnik występowania jego wczesnej postaci skorelowany z wiekiem badanych, zarówno przed jak i po podjęciu czynności prewencyjnych (np. w przypadku nowotworów złośliwych sutka u przed i po wprowadzeniu przesiewowej mammografii).

W odróżnieniu od rejestrów uwzględniających jedynie zapadalność na nowotwory złośliwe, rejestry uniwersalne posiadają dane na temat postępowania medycznego z pacjentami oraz badają ich przeżycie w czasie. Obejmują też okresową kontrolę

zarejestrowanych pacjentów (*follow-up*), którą dzieli się na aktywną i bierną. Kontrola aktywna polega na zbieraniu informacji na temat statusu pacjentów chorych na raka (czy pacjent żyje) co najmniej raz w roku poprzez kontakt z ich lekarzami lub bezpośrednio z samymi chorymi. Mogą być również uzyskiwane dane na temat stopnia rozwoju choroby oraz podejmowanych działań terapeutycznych. Kontrola bierna opiera się na rejestrach zgonów otrzymywanych na podstawie karty zgonów. Rejestry uniwersalne są bardziej skomplikowane i wymagają dokładniejszych informacji w porównaniu z rejestrami samej zapadalności. Dlatego też wyższe są koszty ich utworzenia, jednakże posiadają wiele cennych zalet, pożytecznych w programach zwalczania nowotworów złośliwych. Dzięki uniwersalnym, populacyjnym rejestrům nowotworów złośliwych możliwe jest ukierunkowanie postępowania interwencyjnego do takich rejonów, które okazały się uboższe w dostęp do nowoczesnych technik diagnostycznych i terapeutycznych. Takie rejestry mogą być wykorzystane do odpowiedniego ukierunkowania określonych działań zwalczających nowotwory, które poprawią rokowanie określonych, wybranych grup w populacji pacjentów nowotworowych zamieszkujących dany obszar. Takie uniwersalne rejestry są potrzebne do określenia skuteczności stosowanych metod, zwłaszcza dlatego, że zwiększa się różnorodność i złożoność działań terapeutycznych podejmowanych zaraz po postawieniu diagnozy; często są one prowadzone w trybie ambulatoryjnym, w tym również w dalszym przebiegu choroby podczas nawrotów. Tak więc uniwersalne rejestry nowotworów złośliwych dostarczają nam niezbędnych możliwości zwalczania nowotworów złośliwych.

Modelowe przedstawienie możliwości zwalczania nowotworów złośliwych

Wykorzystanie centralnego rejestru nowotworów złośliwych może być połączone z innymi elementami planowania zwalczania nowotworów złośliwych, wraz ze świadczeniem określonych usług medycznych, w jednym modelu postępowania.

Po pierwsze należy dokładnie sprecyzować, jakiemu zagadnieniu mają być poświęcone przeprowadzone badania. Od razu stanie się widoczne, jak duże jest znaczenie rejestru opartego na badaniach populacyjnych oraz jak ważne jest wybranie określonej grupy w populacji w zależności np. od wieku, płci, typu nowotworu, miejsca zamieszkania, której mają dotyczyć działania prewencyjne. W takim stopniu, w jakim jest to możliwe, należy określić te parametry, które mogą być zmierzone. Pomiary są niezbędne nie tylko do określenia wielkości badanego zjawiska oraz jego poszczególnych elementów, ale również do oceny czy nastąpił pewien postęp w osiągnięciu częściowego lub końcowego celu podjętych działań interwencyjnych. Kiedy określone zostały obszary geograficzne

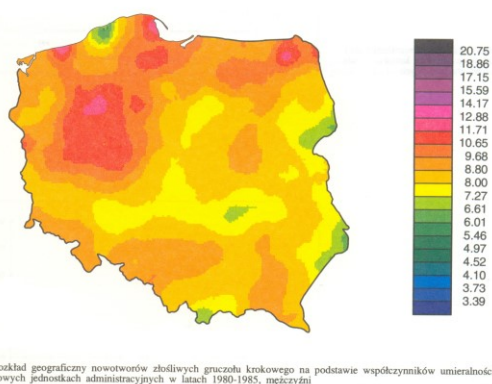
występowania i/lub populacje zwiększonego ryzyka, należy opracować plan podejmowanych działań, zrealizować ten plan i znowu posłużyć się rejestrem nowotworów, aby ocenić, czy podejmowane wysiłki na rzecz walki z rakiem okazały się skuteczne. Model zwalczania nowotworów złośliwych sprowadza się w ogólnym zarysie do następujących kroków:

- a) ocenić, gdzie i w jakiej populacji występuje określony problem dotyczący walki z rakiem;
- b) opracować plan działań interwencyjnych;
- c) wprowadzić ten plan w życie;
- d) ocenić, czy pożądane w opracowanym planie rezultaty doszły do skutku czy też nie.

Z powyższych rozważań wynika, że populacyjne rejestry nowotworów złośliwych są niezbędnymi elementami każdego poważnego programu zwalczania nowotworów złośliwych, a zwłaszcza tych programów, które są nakierowane na prewencję pierwotną lub wtórną. Populacyjne rejestry nowotworów złośliwych muszą być integralną częścią programów zwalczania nowotworów złośliwych.

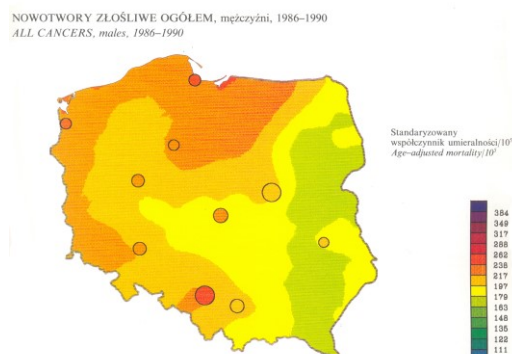
Załącznik 5

Mapa 1.



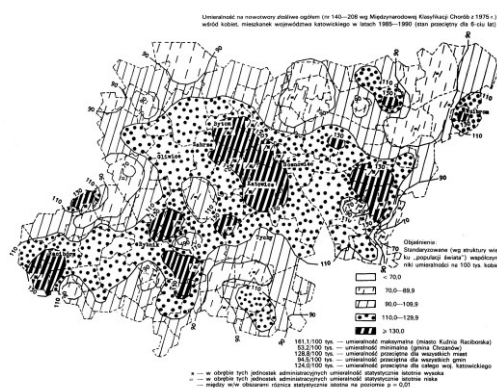
Zatoński W. A.: Nowotwory złośliwe w Polsce. Wyd. Z-d Organizacji Walki z Rakiem i Epidemiologii Nowotworów. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Warszawa, 1993, 4-206.

Mapa 2.



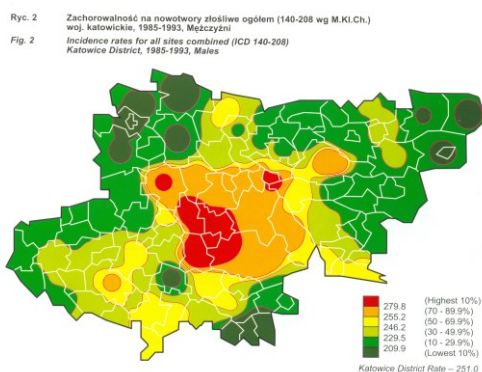
Zatoński W., Pukkala E. (red.): Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1986-1990. Wyd. „Interspar” w Warszawie. Warszawa, 1993, 3-55.

Mapa 3.



Zemła B., Kołosza Z., Banasik R.: Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w województwie katowickim 1985-1990. Wyd. Wojewódzki Zespół Metodyczny Opieki Zdrowotnej w Katowicach. Katowice, 1993, 5-45.

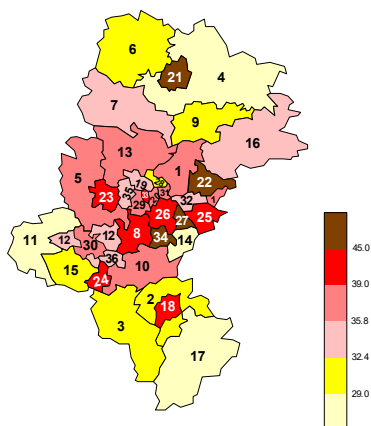
Mapa 4.



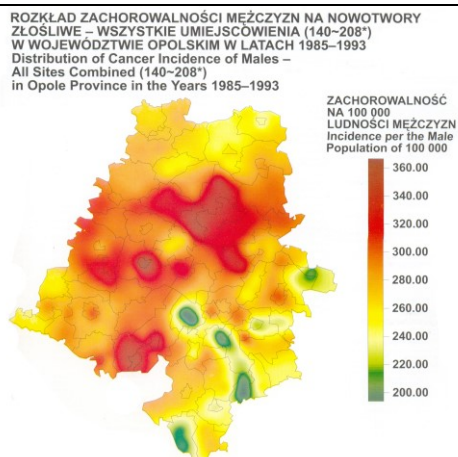
Zemła B.F.P., Kołosza Z., Banasik T.R.: Atlas zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w obrębie województwa katowickiego w latach 1985-1993. Wyd. Z-d Epidem. Nowotworów Centrum Onkologii-Inst. im. M. S. C. Oddz. w Gliwicach. Gliwice 1999, 8-83 (+116 tabel i 61 rycin).

Rysunek 5.

Rysunek 6.



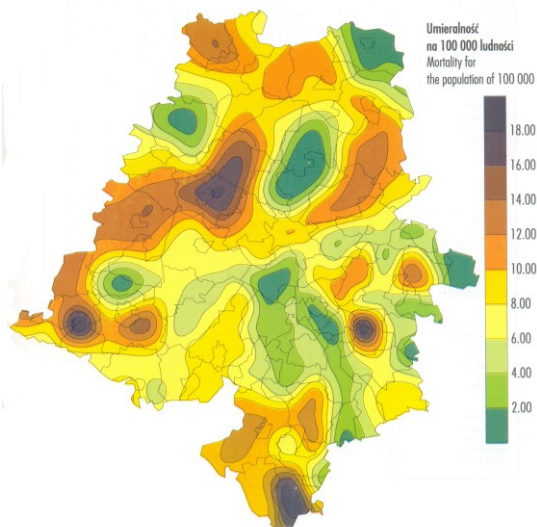
Zemła B. F. P.: Epidemiologia nowotworów złośliwych narządów płciowo-moczowych w populacjach śląskich kobiet i mężczyzn. Wyd. Z-d Epidem. Nowotworów Centrum Onkologii-Inst. Im. M.S.C. Oddz. w Gliwicach. Gliwice, 2002, 3-106.



Tukiendorf A., Drosik K., Michalski A., Wasielewski M.: Nowotwory złośliwe w województwie opolskim w latach 1985-1993. Część I. Atlas zachorowalności. Wyd. Uniwersytetu Opolskiego. Opole, 1997, 7-165.

Rysunek 7.

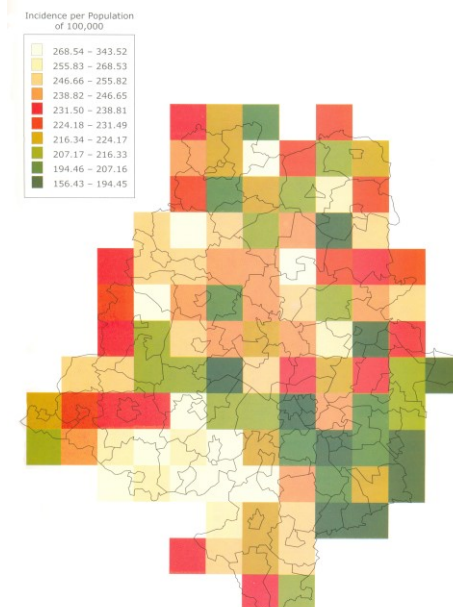
ROZKŁAD UMIERALNOŚCI KOBIEĆ Z POWODU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH SZYJKI MACICY (180*) W WOJEWÓDZTWIE OPOLSKIM W LATACH 1985-1991
Distribution of Women's Mortality from Cervix Uteri Cancer (180*) in Opole Province in the Years 1985-1991



Tukiendorf A., Makowiecki J., Drosik K.: Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w województwie opolskim w latach 1985-1991. Uniw. Opolski, Przed. Związkowe „Solpress”. Opole, 1996, 5-127.

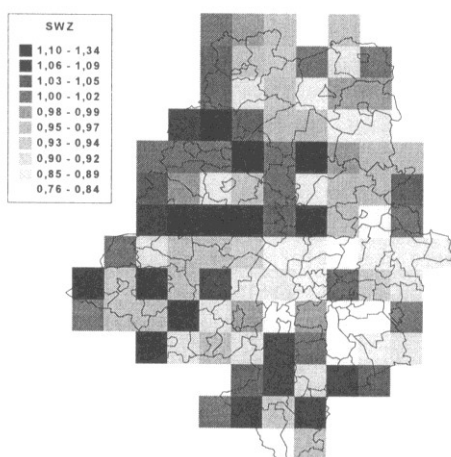
Rysunek 8.

Spatial Linear Model of Empirical Bayes Estimates of Cancer Incidence – All Sites Combined (140–208*) in Males in Opole Province in the Years 1985–1994



Drosik K., Michalski A., Sadowski S., Tukiendorf A., Zmyślony R.: Neoplastic disease incidence in Opole Province. An assesement of possible demographic and environmental risk factors. Wyd. Uniwersytetu Opolskiego. Opole, 1998, 5-155.

Rysunek 9.



Rozkład standaryzowanych współczynników zachorowalności (SWZ) na raka prostaty w województwie opolskim (1985–1994) — metoda bayesowska empiryczna.

Tukiendorf A.: Wybrane aspekty współczesnej epidemiologii przestrzennej na przykładzie zachorowalności na raka w województwie opolskim (Rozprawa Habilitacyjna). Wyd. Oficyna Wydawnicza Inst. Med. Pracy im. Prof. J. Nofera w Łodzi. Łódź, 2004, 6-118.