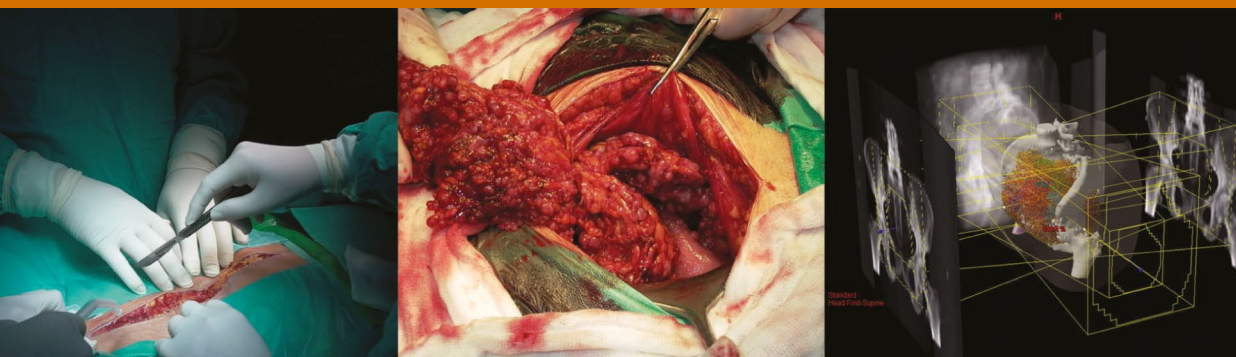


ZARYS GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

POD REDAKCJĄ JANINY MARKOWSKIEJ
I RADOSŁAWA MĄDREGO



TOM I



ZARYS GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

termedia



ZARYS GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

**POD REDAKCJĄ JANINY MARKOWSKIEJ
I RADOSŁAWA MĄDREGO**

TOM I

Zarys ginekologii onkologicznej

pod redakcją Janiny Markowskiej i Radostawa Mądrego

©Stowarzyszenie do Walki z Chorobą Nowotworową przy Katedrze Onkologii UM w Poznaniu

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Żaden z fragmentów książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz nagrywania, a także rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Edycja i skład:

termedia

Termedia Wydawnictwa Medyczne
ul. Kleeberga 2
61-615 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne
Poznań 2012
Wydanie I

Projekt okładki: Olga Reszelska

Całość (tom I i II)
ISBN: 978-83-62138-94-4

Tom I
ISBN: 978-83-62138-92-0

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

Spis treści

	Przedmowa	21
	Janina Markowska, Radosław Mądry	
	Część I Część ogólna	
Rozdział 1	Epidemiologia	25
	Maria Zwierko, Zbigniew Wronkowski	
Rozdział 2	Histopatologia nowotworów narządu rodneg	49
	Jan Bręborowicz	
Rozdział 3	Molekularna patogeneza nowotworów złośliwych	53
	Jolanta Kupryjańczyk, Janusz A. Siedlecki	
Rozdział 4	Podłoże genetyczne nowotworów ginekologicznych	71
	Janusz Limon	
Rozdział 5	Ultrasonografia w onkologii ginekologicznej	85
	Romuald Dębski	
Rozdział 6	Medycyna nuklearna w ginekologii onkologicznej	105
	Marek Grabiec, Małgorzata Walentowicz-Sadłicka	
Rozdział 7	Markery nowotworowe	119
	Maria Kowalska, Janina Kamińska	
Rozdział 8	Rola cytokin w rozwoju nowotworów	127
	Magdalena Chechlińska	
Rozdział 9	Zasady chirurgicznego leczenia w ginekologii onkologicznej	149
	Janusz Emerich, Jacek Jan Sznurkowski	
Rozdział 10	Wybrane aspekty chirurgii gastroenterologicznej w ginekologii onkologicznej	157
	Przemysław Pyda	
Rozdział 11	Podstawy fizyczne i radiobiologiczne radioterapii	169
	Julian Malicki, Jan Kornafel	
Rozdział 12	Kliniczne podstawy radioterapii	215
	Barbara Izmajłowicz, Jan Kornafel	

Rozdział 13	Podstawy chemioterapii nowotworów układu rozrodczego Gabriel Wcisło, Cezary Szczylik, Katarzyna Szarlej-Wcisło	231
Rozdział 14	Hormonoterapia w onkologii ginekologicznej Włodzimierz Baranowski	261
Rozdział 15	Diagnostyka i terapia fotodynamiczna Agnieszka Maździarz, Beata Śpiewankiewicz	275
Rozdział 16	Powikłania urologiczne po leczeniu onkologicznym Tomasz Rechberger	287
Rozdział 17	Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w onkologii ginekologicznej Stefan Sajdak, Agata Paluch, Małgorzata Kampioni	323
Rozdział 18	Profilaktyka w ginekologii onkologicznej Paweł Knapp, Piotr Knapp	343
Rozdział 19	Immunologia nowotworów Jacek Mackiewicz, Andrzej Mackiewicz	365
Rozdział 20	Angiogeneza. Czynniki wzrostu śródbłonna naczyń jako celem terapii antyangiogennej Bogdan Michalski, Mateusz Michalski	379
Rozdział 21	Zespoły paranowotworowe Krzysztof Rożnowski	393
Część II Srom		
Rozdział 1	Epidemiologia i etiopatogeneza raka sromu Grzegorz Panek	413
Rozdział 2	Zmiany przednowotworowe sromu Agnieszka Maździarz, Beata Śpiewankiewicz	431
Rozdział 3	Leczenie operacyjne raka sromu Anita Olejek, Iwona Kozak-Darmas, Sylwia Kellas-Ślęczka	441
Rozdział 4	Radioterapia i radiochemioterapia chorych na raka sromu Andrzej Roszak	457

Rozdział 5	Chemioterapia chorych na raka sromu Andrzej Roszak	469
Rozdział 6	Chirurgia zaawansowanego miejscowo raka sromu i elementy chirurgii rekonstrukcyjnej Grzegorz Panek	475
Rozdział 7	Rak gruczołu Bartholina Marian Gryboś, Marek Murawski	483
Część III Pochwa		
Rozdział 1	Złośliwe guzy pochwy Andrzej Skręt, Tomasz Góra	495
Rozdział 2	Nowotwory pochwy – radioterapia i chemioterapia, kontrola po leczeniu Zbigniew Kojs, Paweł Blecharz	513
Część IV Szyjka macicy		
Rozdział 1	Epidemiologia i etiopatogeneza raka szyjki macicy Witold Kędzia, Wojciech Rokita	523
Rozdział 2	Rola wirusów w patogenezie raka szyjki macicy Marek Sikorski, Radosław Lenckowski	543
Rozdział 3	Procedury diagnostyczne w stanach przedrakowych i raku szyjki macicy. Ocena stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów szyjki macicy Witold Kędzia, Wojciech Rokita	561
Rozdział 4	Stany przedrakowe szyjki macicy – diagnostyka i leczenie Paweł Basta, Wojciech Kolawa, Antoni Basta	599
Rozdział 5	Objawy kliniczne raka szyjki macicy Witold Kędzia	617
Rozdział 6	Metody obrazowania raka szyjki macicy Ewa Wierchosławska, Małgorzata Szpakowska	625
Rozdział 7	Histopatologia raka szyjki macicy Wojciech Kolawa, Antoni Basta	631

Rozdział 8	Markery nowotworowe w raku szyjki macicy Paweł Knapp	637
Rozdział 9	Czynniki prognostyczne w stanach przedrakowych i raku szyjki macicy Witold Kędzia	651
Rozdział 10	Leczenie chirurgiczne raka szyjki macicy Kazimierz Pityński, Paweł Basta, Wojciech Kolawa, Antoni Basta	659
Rozdział 11	Radioterapia raka szyjki macicy Krzysztof Urbański, Paweł Blecharz, Małgorzata Klimek	675
Rozdział 12	Chemioterapia raka szyjki macicy Krzysztof Urbański, Paweł Blecharz, Małgorzata Klimek	715
Rozdział 13	Laparoskopia w leczeniu raka szyjki macicy Mariusz Bidziński, Anna Dańska-Bidzińska, Piotr Sobiczewski	721
Rozdział 14	Nadzór po leczeniu raka szyjki macicy Mariusz Bidziński, Anna Dańska-Bidzińska	731
Rozdział 15	Nowe metody leczenia raka szyjki macicy Mariusz Bidziński, Anna Dańska-Bidzińska	735
Rozdział 16	Inne rzadkie nowotwory szyjki macicy Mariusz Bidziński, Anna Dańska-Bidzińska	741

Zespół autorów

dr n. med. Beata Adameczyk

Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I
Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej
Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

dr n. med. Urszula Bartodziej

Klinika Ginekologii Operacyjnej
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Antoni Basta

Katedra Ginekologii i Położnictwa
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

dr n. med. Paweł Basta

Katedra Ginekologii i Położnictwa
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

prof. dr hab. n. med. Wiesława Bednarek

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

¹Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

²Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego,
Szpital Bielański w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Andrzej Bieńkiewicz

Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr. hab. n. med. Paweł Blecharz

Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

dr n. med. Lubomir Bodnar

Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Grzegorz H. Bręborowicz

Klinika Perinatologii i Ginekologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Jan Bręborowicz

Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. med. Magdalena Chechlińska

Zakład Immunologii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

dr n. med. Anita Chudecka-Gluz

Katedra i Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

dr n. med. Anna Dańska-Bidzińska

II Klinika Położnictwa i Ginekologii

Oddział Ginekologii i Onkologii

Szpital Kliniczny im. ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski

II Klinika Położnictwa i Ginekologii

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Janusz Emerich

Oddział Ginekologii

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku

dr n. med. Krzysztof Gawrychowski

Oddział Ginekologii Onkologicznej Kliniki Onkologicznej

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

dr n. med. Leszek Gottwald

Oddział Opieki Paliatywnej

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

lek. med. Tomasz Góra

Kliniczny Oddział Ginekologii i Położnictwa

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 1 w Rzeszowie

prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec

Klinika Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

dr n. med. Jacek P. Grabowski

Oddział Ginekologii Onkologicznej

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

lek. med. Beata Graszka

Klinika Ginekologii Operacyjnej
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Marian Gryboś

I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

lek. med. Małgorzata Heydrych-Seweryn

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej
Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

dr n. med. Tadeusz Issat

Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej
CSK MSW w Warszawie
Zakład Zdrowia Prokreacyjnego
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

dr n. med. Barbara Izmajłowicz

Katedra Onkologii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

prof. dr hab. n. med. Artur J. Jakimiuk

Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej
CSK MSW w Warszawie
Zakład Zdrowia Prokreacyjnego
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Jerzy Jakubowicz

Klinika Nowotworów Jamy Brzuszej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

dr n. med. Karolina Jaszczyńska-Nowinka

Oddział Ginekologii Onkologicznej
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

dr n. med. Piotr Jóźwik

Oddział Ginekologii Onkologicznej
Szpital Specjalistyczny Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny w Brzozowie

prof. dr hab. n. med. Janina Kamińska

Zakład Markerów Nowotworowych
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

dr n. med. Małgorzata Kampioni

Klinika Ginekologii Operacyjnej
Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Kazimierz Karolewski

Klinika Ginekologii Onkologicznej

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

mgr inż. Mirosława Kaszkowiak

Katedra Biologii i Ochrony Środowiska

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. med. Sylwia Kellas-Ślęczka

Zakład Brachyterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

prof. dr hab. n. med. Witold Kędzia

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Katedra Ginekologii i Położnictwa

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. med. Małgorzata Klimek

Klinika Ginekologii Onkologicznej

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

dr n. med. Paweł Knapp

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. n. med. Piotr Knapp

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs

Klinika Ginekologii Onkologicznej

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

dr n. med. Wojciech Kolawa

Katedra Ginekologii i Położnictwa

Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

prof. dr hab. n. med. Jan Kornafel

Katedra Onkologii

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

lek. med. Konstanty Korski

Pracownia Biologii Molekularnej

Zakład Patologii Nowotworów

Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

lek. med. Radosław Kosobucki

Klinika Ginekologii Onkologicznej

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

dr n. med. Katarzyna Kowalczyk-Amico

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr n. farm. Maria Kowalska

Zakład Markerów Nowotworowych
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

dr n. med. Iwona Kozak-Darmas

I Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Jolanta Kupryjańczyk

Zakład Patologii i Zakład Patologii Molekularnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

lek. med. Radosław Lenckowski

Gdyńskie Centrum Onkologii
Zakład Patomorfologii Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni

prof. dr hab. n. med. Janusz Limon

Katedra i Zakład Biologii i Genetyki
Gdański Uniwersytet Medyczny

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk

¹Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu
²Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. med. Jolanta Lubin

Oddział Ginekologii Onkologicznej
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Andrzej Mackiewicz

¹Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
²Zakład Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu
³BioContract Sp. z o.o.

dr n. med. Jacek Mackiewicz

¹Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
²Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Julian Malicki

¹Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

²Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Zakład Fizyki Medycznej, Wydział Fizyki, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

dr n. med. Grzegorz Manyś

Klinika Onkologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. med. Marcin Mardas

Oddział Ginekologii Onkologicznej

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr hab. n. med. Anna Markowska

Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

Klinika Onkologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Rafał Matkowski

Katedra Onkologii, Zakład Chirurgii Onkologicznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

dr n. med. Agnieszka Maździarz

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiety

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

dr n. med. Radosław Mądry

Klinika Onkologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr hab. n. med. Bogdan Michalski

Oddział Ginekologii Onkologicznej Ogólnej i Położnictwa

Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach, Katedra Zdrowia Kobiety

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

lek. med. Mateusz Michalski

Oddział Ginekologii Onkologicznej Ogólnej i Położnictwa

Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach, Katedra Zdrowia Kobiety

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

lek. med. Magdalena Miedzińska-Maciejewska

Oddział Ginekologii Onkologicznej Kliniki Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

dr hab. n. med. Dawid Murawa

Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I
Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Paweł Murawa

Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I
Wielkopolskie Centrum Onkologii

dr n. med. Marek Murawski

I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

prof. dr hab. n. med. Anita Olejek

I Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

lek. med. Agata Paluch

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr hab. n. med. Grzegorz Panek

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

lek. med. Monika Pawałowska

Oddział Ginekologii Onkologicznej
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

dr hab. n. med. Kazimierz Pityński

Katedra Ginekologii i Położnictwa
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

prof. dr hab. n. med. Ryszard Poręba

Katedra i Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii w Tychach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

dr hab. n. med. Przemysław Pyda

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Onkologii Gastroenterologicznej i Chirurgii Plastycznej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Oddział Chirurgii Ogólnej, Minimalnie Inwazyjnej i Urazowej, Szpital im. F. Raszei w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger

II Katedra i Klinika Ginekologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

dr hab. n. med. Wojciech Rokita

Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

prof. dr hab. n. med. Andrzej Roszak

Oddział Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej
Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

dr n. med. Krzysztof Rożnowski

Klinika Onkologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. med. Małgorzata Sadowska

Oddział Ginekologii Onkologicznej Kliniki Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak

Klinika Ginekologii Operacyjnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Janusz A. Siedlecki

Zakład Biologii Molekularnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Marek Sikorski

Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

prof. dr hab. n. med. Andrzej Skręt

¹Kliniczny Oddział Ginekologii i Położnictwa, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 1 w Rzeszowie
²Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

dr hab. n. med. Anna Sobczuk

¹Klinika Ginekologii z Pododdziałem Onkologii Ginekologicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
²II Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr n. med. Piotr Sobiczewski

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiety
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

dr n. med. Janusz Sobotkowski

Oddział Brachyterapii
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

dr n. med. Joanna Stanisławiak-Rudowicz

Klinika Onkologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr n. med. Katarzyna Szarlej-Wcisło

Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

lek. med. Wiktor Szatkowski

Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik

Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

dr n. med. Jacek Jan Sznurkowski

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny

dr n. med. Małgorzata Szpakowska

Zakład Radiologii
Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

dr n. med. Maria Szubert

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szyłło

Klinika Ginekologii Operacyjnej
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

dr n. med. Bartłomiej Szynglarewicz

II Oddział Chirurgii Onkologicznej i Wojewódzki Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program
Wczesnego Wykrywania Raka Piersi
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

dr n. med. Waclaw Śmierzka

Oddział Ginekologii Onkologicznej Kliniki Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiety
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

dr n. med. Piotr Tomczak

Klinika Onkologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Urbański

Klinika Ginekologii Onkologicznej

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

dr n. med. Małgorzata Walentowicz-Sadlecka

Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

dr hab. n. med. Gabriel Wcisło

Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

dr n. med. Ewa Wierzchosławska

Zakład Radiologii

Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Wiktorowicz

Katedra Biologii i Ochrony Środowiska

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński

Klinika Ginekologii z Pododdziałem Onkologii Ginekologicznej

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

dr n. med. Katarzyna Wójcik-Krowiranda

Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Wronkowski

emerytowany wieloletni pracownik Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, prezes Polskiego Komitetu Zwalczenia Raka

dr n. med. Maria Zwierko

Samodzielna Pracownia Warszawski Rejestr Nowotworów

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

dr n. biol. Jakub Żurawski

Katedra Biologii i Ochrony Środowiska

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Przedmowa

W związku z dynamicznym rozwojem, jaki dokonał się w ginekologii onkologicznej w ciągu ostatnich lat, pojawiła się potrzeba opracowania podręcznika, w którym zebrane zostaną zarówno powszechnie znane fakty, jak i najnowsze osiągnięcia w tej dziedzinie. Dzięki interdyscyplinarnej współpracy wielu znakomitych specjalistów w niniejszej książce w uporządkowany i przystępny sposób omówiono epidemiologię, czynniki ryzyka, diagnostykę oraz metody leczenia nowotworów układu rozrodczego kobiety.

Mamy nadzieję, że podręcznik ten będzie dla Państwa ciekawą lekturą, pomocną w podejmowaniu codziennych decyzji w pracy klinicznej.

prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

dr n. med. Radosław Mądry

Część I

Część ogólna

Epidemiologia

Maria Zwierko, Zbigniew Wronkowski

W pierwszej części rozdziału przedstawiono podstawowe pojęcia i definicje stosowane w epidemiologii nowotworów w celu ułatwienia i pogłębienia interpretacji danych epidemiologicznych. W drugiej części podano najważniejsze informacje z zakresu epidemiologii nowotworów żeńskich narządów płciowych.

1.1. Podstawowe pojęcia i definicje

Epidemiologia nowotworów zajmuje się badaniem czynników wpływających na zróżnicowanie występowania tych chorób w populacji ludzkiej oraz warunkujących zachorowalność, umieralność, chorobowość i przeżycia chorych na nowotwory. Gromadzi dane dotyczące naturalnej historii chorób nowotworowych w populacji, w szczególności zajmuje się opisem i analizą zależności pomiędzy środowiskiem a występowaniem i rozprzestrzenianiem się nowotworów.

1.2. Czynniki ryzyka zachorowania na nowotwór

W epidemiologii nowotworów najczęściej analizowane są osobnicze oraz środowiskowe czynniki ryzyka zachorowania jako czynniki odpowiedzialne za wystąpienie choroby nowotworowej.

Do najważniejszych **czynników osobniczych** wpływających na podatność człowieka na skutki działania środowiska zalicza się: płeć, wiek, obciążenia genetyczne, stan odżywienia, ogólny stan zdrowia, odporność, przebyte choroby, narażenie na szkodliwe czynniki itd. Podatność osobnicza na zachorowanie na nowotwór zależy od różnych mechanizmów określających m.in. wpływ czynników ryzyka na ustrój człowieka, typy reakcji immunologicznych oraz rodzaje reakcji tkankowej.

Do **środowiskowych czynników ryzyka** oddziałujących na organizm człowieka zalicza się uwarunkowania biologiczne, fizykochemiczne i społeczne. Najważniejsze czynniki biologiczne, które mogą mieć wpływ na zachorowanie na nowotwór, to: bak-

terie, wirusy, grzyby, produkty żywnościowe, alergeny itp. Czynniki fizykochemiczne to występujące naturalnie lub wytwarzane przez człowieka substancje chemiczne (np. metale, węglowodory, nitrozoaminy, promienie jonizujące). Czynniki społeczne zależą od sytuacji społecznej i ekonomicznej członków danej populacji.

Wszystkie wymienione wyżej czynniki osobnicze i czynniki ryzyka różnie oddziałują na ustrój człowieka. Wiele z nich współdziała ze sobą, a w zależności od ich układu łączny efekt ich działania może ulec wzmocnieniu lub osłabieniu. Przykładowo przedstawiono szacunkowe dane (wg Dolla i Hilla, 1981) dotyczące udziału czynników ryzyka jako przyczyny zgonu z powodu nowotworów złośliwych (tab. 1.1.) [1]. Ogólnie ocenia się, że udział stylu życia i czynników środowiskowych w powstawaniu nowotworów przekracza 80%.

1.3. Profilaktyka

Profilaktyka nowotworów obejmuje działania mające na celu zapobieganie chorobom nowotworowym, w szczególności zaś zgonom z powodu tych chorób, oraz działania ukierunkowane na zmniejszanie ich skutków. Wyróżnia się:

- profilaktykę pierwotną (zapobieganie) – przeciwdziałanie powstawaniu choroby nowotworowej poprzez zwiększenie osobniczej odporności na zachorowanie lub zmniejszenie ekspozycji osób wrażliwych na szkodliwe czynniki;
- profilaktykę wtórną (wczesne wykrywanie) – możliwie wczesne wykrywanie nowotworu;
- profilaktykę trzeciorzędową (leczenie, opieka po leczeniu, rehabilitacja) – przywrócenie choremu na nowotwór możliwie najlepszego stanu zdrowia oraz jak największej sprawności czynnościowej.

Tabela 1.1. Udział czynników rakotwórczych jako przyczyny zgonu z powodu nowotworów złośliwych (dane szacunkowe)

Czynnik ryzyka	Odsetek wszystkich zgonów z powodu nowotworów
dieta	35
palenie tytoniu	30
czynniki seksualne i prokreacyjne	7
czynniki zdrowotne	4
alkohol	3
czynniki geograficzne	3
skażenie środowiska	2
dodatki do żywności	1
produkty przemysłowe	1
leki i działania medyczne	1
inne	13

Profilaktyka pierwotna, mająca na celu zapobieganie powstawaniu nowotworu, obejmuje działania ukierunkowane na wzmocnienie odporności nieswoistej (ogólny stan zdrowia) i odporności swoistej. Do czynników sprzyjających wzmocnieniu ogólnego stanu zdrowia zalicza się: odpowiednie warunki pracy i mieszkaniowe, zdrowe odżywianie, właściwy odpoczynek itd. Zapobieganie chorobom nowotworowym obejmuje także działania mające na celu zmniejszenie wpływu na organizm człowieka znanych czynników ryzyka zachorowania na nowotwory, takich jak np. palenie tytoniu.

Profilaktyka wtórna ma na celu wykrycie choroby nowotworowej w jak najwcześniejszym jej stadium. Oznacza to bowiem większą szansę wyleczenia lub zahamowania rozwoju nowotworu, a także większe możliwości zapobiegania powikłaniom lub innym niekorzystnym następstwom choroby nowotworowej. Podobnie jak w przypadku profilaktyki pierwotnej, powodzenie profilaktyki wtórnej zależy od działań na różnych poziomach służby zdrowia, począwszy od lekarza rodzinnego, poprzez placówki prowadzące np. badania przesiewowe, służące wykrywaniu nowotworów już w fazie przedklinicznej wykrywalnej, aż po instytucje zajmujące się szeroko rozumianym zwalczaniem chorób nowotworowych.

Profilaktyka trzeciorzędowa, obejmująca leczenie i rehabilitację, ma na celu zmniejszenie ryzyka zgonu i stopnia inwalidztwa chorych na nowotwory.

1.4. Ocena sytuacji epidemiologicznej w zakresie nowotworów w populacji

Epidemiologia nowotworów zajmuje się oceną sytuacji zdrowotnej w odniesieniu do chorób nowotworowych w danej populacji, obejmującej zarówno osoby potencjalnie zdrowe, osoby mniej lub bardziej podatne na zachorowanie na nowotwór, chorych bez objawów oraz z objawami klinicznymi choroby nowotworowej. Ocena rozpozszechnienia chorób nowotworowych polega na określeniu częstości występowania nowotworów w całej populacji lub w poszczególnych podgrupach (wg wieku, płci, miejsca zamieszkania).

1.5. Mierniki epidemiologiczne rozpowszechnienia chorób nowotworowych w populacji

Głównymi miernikami epidemiologicznymi wykorzystywanymi do oceny występowania nowotworów w badanej populacji są **współczynniki zachorowalności i chorobowości**. W odniesieniu do wszystkich współczynników analizowanych w ocenach epidemiologicznych w odniesieniu do chorób nowotworowych przyjęto, że umowną liczbą ludności, dla której są one obliczane, jest 100 000 osób, a okresem badanym 1 rok.

Współczynnik jest ilorazem, w którym licznik stanowi odpowiednio liczba nowych zachorowań na nowotwory lub liczba chorych na nowotwory żyjących w da-

nym okresie (np. 1 rok), mianownik zaś odpowiada liczbie osób narażonych na zachorowanie na nowotwory (tzw. populacja narażona):

$$\frac{\text{liczba zdarzeń (przypadki) w pewnym okresie}}{\text{liczba osób narażonych na zachorowanie na nowotwór w tym okresie}} \times k$$

k – liczba stała

Współczynnik zachorowalności na nowotwory określa prawdopodobieństwo wystąpienia zachorowania na nowotwory ogółem lub określony nowotwór (np. wg lokalizacji lub postaci morfologicznej) w danej populacji w badanym okresie (np. 1 rok) w odniesieniu do wszystkich członków danej populacji.

Współczynnik chorobowości określa liczbę osób w danej populacji, które chorowały lub chorują na nowotwór i żyją w badanym okresie, w stosunku do średniej liczby ludności narażonej na zachorowanie na nowotwór. Współczynnik chorobowości punktowej dotyczy bardzo krótkiego odcinka czasu lub punktu czasowego (np. dnia), a współczynnik chorobowości okresowej odnosi się do dłuższego okresu.

Chorobowość (Ch) to iloczyn zachorowalności (Z) i czasu trwania choroby (t).

Wyliczenie chorobowości w odniesieniu do nowotworów, należących do chorób przewlekłych, ma charakter szacunkowy z uwagi na brak pewności, czy pacjent został już wyleczony. W związku z tym przyjmuje się, że chorobowość to liczba wszystkich osób żyjących w danym roku, które kiedykolwiek chorowały lub chorują na nowotwór złośliwy. Obliczenie współczynnika chorobowości jest możliwe tylko na podstawie danych z populacyjnego rejestru nowotworów.

Dane dotyczące umieralności z powodu nowotworów są gromadzone i analizowane od wielu lat. **Umieralność** wskazuje prawdopodobieństwo zgonu z powodu nowotworów w danej populacji w pewnym okresie za pomocą współczynnika umieralności, określonego poprzez liczbę zgonów z powodu nowotworów w przeliczeniu na umowną liczbę ludności w danym miejscu i czasie. Przy obliczaniu współczynnika umieralności należy określić przedział czasu, przyczynę zgonu oraz populację (populacja generalna ogółem lub jej część wg wieku, płci itp.), do której odnosi się dany współczynnik. W analizach umieralności z powodu nowotworów, podobnie jak w odniesieniu do zachorowalności i chorobowości, przyjęto, że jednostką czasu jest 1 rok, a umowną liczbą ludności 100 000 osób, dla wskaźników natomiast 1000 lub 100 osób.

Współczynnik umieralności ogólnej z powodu nowotworów:

$$\frac{\text{liczba zgonów z powodu nowotworów ogółem w danym czasie}}{\text{liczba ludności narażonej na zgon z powodu nowotworów w tym czasie}} \times 100\,000$$

Cząstkowy współczynnik umieralności z powodu nowotworów np. w pięcioletniej grupie wieku:

$$\frac{\text{liczba zgonów z powodu nowotworów w pięcioletniej grupie wieku}}{\text{liczba ludności w tej grupie wieku narażonej na zgon z powodu nowotworów}} \times k$$

k – stała liczba, np. 1000

Wskaźnik umieralności proporcjonalnej z powodu nowotworów określa odsetek zgonów z powodu nowotworów w stosunku do ogółu zgonów. Wskaźnik ten oblicza się w następujący sposób:

$$\frac{\text{liczba zgonów z powodu nowotworów}}{\text{liczba zgonów ogółem}} \times 1000$$

Wskaźnik śmiertelności z powodu nowotworów to odsetek zgonów z powodu nowotworów w odniesieniu do ogólnej liczby chorych na nowotwory. W przypadku prognozowania chorób nowotworowych należy pamiętać, że w analizie śmiertelności z powodu nowotworów jako chorób przewlekłych, trwających wiele lat, w mianowniku są uwzględniani chorzy, którzy zachorowali w poprzednich latach.

W onkologii wykorzystywany jest często inny miernik epidemiologiczny – **wskaźnik śmiertelności**, obliczany jako iloraz liczby zachorowań i liczby zgonów na nowotwory:

$$\frac{\text{liczba zachorowań na nowotwory}}{\text{liczba zgonów z powodu nowotworów}}$$

Wskaźnik ten w przybliżeniu określa wyleczalność nowotworów i zawsze powinien być mniejszy od 1 [2, 3].

1.6. Źródła informacji o występowaniu nowotworów

Dane o zgonach z powodu nowotworów wykorzystywane w statystyce umieralności pochodzą z kart zgonu. Obowiązująca w Polsce statystyczna karta zgonu jest wystawiana przez lekarza sprawującego bezpośrednią opiekę nad chorym przed jego zgonem. Jeśli w karcie zgonu podano więcej niż jedną przyczynę zgonu, należy wpisać jako pierwszą w kolejności przyczynę wyjściową, a następnie wszystkie stany, które wystąpiły jako następstwa przyczyny wyjściowej.

Badanie zachorowalności i chorobowości na nowotwory złośliwe opiera się na tzw. wtórnych materiałach statystycznych lub danych ze specjalnie zorganizowanych badań epidemiologicznych. Do najważniejszych wtórnych źródeł danych statystycznych wykorzystywanych w epidemiologii nowotworów należą:

- rejestry nowotworów oparte na kartach zgłoszenia nowotworu złośliwego Mz/N1-a;
- statystyki szpitalne i statystyki leczenia otwartego;
- dane z masowych badań profilaktycznych.

W Polsce zgłaszanie nowotworów złośliwych, podobnie jak chorób zakaźnych i zawodowych, jest obowiązkowe od 1952 r. Pierwsze populacyjne rejestry nowotworów powstały w 1963 r., m.in. w Warszawie, Gliwicach i Krakowie.

Najważniejsze cele populacyjnego rejestru nowotworów obejmują:

- gromadzenie danych o rozpoznanych przypadkach nowotworów wg umiejscowienia nowotworu, płci i wieku chorych;
- analizę zachorowalności na nowotwory;

- ocenę struktury zaawansowania nowotworów;
- prowadzenie tzw. *follow-up*, tj. ciągłej obserwacji losów chorych na nowotwory w celu oszacowania chorobowości, czasu przeżycia i określenia szansy ich wyleczenia;
- analizę czasu upływającego od wystąpienia pierwszych objawów i diagnozy do rozpoczęcia procesu leczenia;
- analizę umieralności i śmiertelności z powodu nowotworów złośliwych.

Karta zgłoszenia nowotworu złośliwego (Mz/N1-a) powinna być wypełniona nawet w przypadku podejrzenia nowotworu złośliwego, inwazyjnego lub przedinwazyjnego. Należy zgłaszać także przypadki nowotworów rozpoznane przy okazji leczenia innej choroby, wykryte podczas badania sekcyjnego lub w chwili klinicznego stwierdzenia zgonu.

Niepełne lub brakujące dane z kart Mz/N1-a są uzupełniane przez populacyjne rejestry nowotworów na podstawie danych z dokumentacji medycznej, biura ewidencji ludności i innych źródeł.

1.7. Typy badań epidemiologicznych

Badania epidemiologiczne w zakresie nowotworów obejmują badania: **opisowe, analityczne i eksperymentalne (interwencyjne)**.

Epidemiologia opisowa zajmuje się określeniem liczbowej wartości współczynników zachorowalności i chorobowości na nowotwory oraz umieralności z ich powodu w różnych populacjach i podgrupach ludności. **Opisowe badania epidemiologiczne** ograniczają się do opisu częstości występowania nowotworów w danej populacji w zależności od cech demograficznych (wiek, płeć, miejsce zamieszkania) oraz cech środowiska, bez analizowania charakteru ewentualnych powiązań przyczynowo-skutkowych między nimi. Badania te stanowią podstawę do formułowania hipotez wyjaśniających uwarunkowania występowania nowotworów w danej populacji.

Częstość występowania nowotworów w populacji najczęściej jest oceniana w stosunku do:

- osób, które zachorowały na nowotwór (wiek, płeć, grupa etniczna, stan cywilny, zawód, status socjoekonomiczny);
- czasu, w którym osoby te zachorowały na nowotwór;
- miejsca zamieszkania chorych na nowotwory (kraj, województwo, powiat, gmina, miasto, wieś).

Ogólnie można stwierdzić, że w badaniach opisowych analizowane są dane pozwalające na określenie: kto, kiedy, gdzie i na jaki nowotwór zachorował.

Przedmiotem opisowych analiz epidemiologicznych jest występowanie nowotworów w czasie oraz występowanie nowotworów w zależności od miejsca zamieszkania chorych. Analiza zmienności przestrzennego występowania nowotworów jest pomocna m.in. przy formułowaniu hipotez dotyczących etiologii tych chorób. Analizy geograficznego występowania nowotworów są oparte na danych statystycznych, zbieranych rutynowo i publikowanych, a także wynikach specjalnych badań. Przykładem takich analiz są atlasy zachorowalności na nowotwory lub umieralności z ich powodu, opracowane w skali świata, kraju czy regionu.

W celu określenia modeli chorób nowotworowych związanych z określonymi miejscami oraz z cechami osób zamieszkujących te miejsca prowadzone są badania populacji migrantów, które dostarczają dane porównawcze potrzebne do tych analiz. Przykładem są badania nad populacją, która migrowała z Japonii do USA. Zaobserwowano różnice w umieralności z powodu nowotworów, które wskazują np. na pięciokrotnie większą częstość występowania raka żołądka w Japonii niż w USA, odwrotna zależność zachodzi w przypadku raka jelita grubego. W poszczególnych pokoleniach japońskich imigrantów następuje stopniowe upodabnianie się ich zachorowalności do zachorowalności mieszkańców USA, co wskazuje na dominujący wpływ stylu życia i czynników środowiskowych na ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe.

Celem **opisowych badań epidemiologicznych** jest ustalenie statystycznych relacji np. między zachorowalnością na nowotwory a określonymi uwarunkowaniami środowiskowymi, natomiast celem **badania analitycznych** jest interpretacyjna analiza zaobserwowanych zależności pod względem przyczynowo-skutkowym. Potwierdzenie współzależności etiologicznych ma istotne znaczenie praktyczne dla profilaktyki nowotworów.

W **badaniach analitycznych** istotny jest sposób uzyskiwania danych dotyczących etiologii choroby, który zależy od tego, czy punktem wyjścia badania jest choroba czy czynnik środowiskowy o przypuszczalnym szkodliwym oddziaływaniu na zdrowie człowieka. W badaniach retrospektywnych w onkologii punktem wyjścia jest określona jednostka chorobowa (nowotwór), dla której retrospektywnie poszukuje się przyczyn wyjaśniających jej etiologię.

W epidemiologii często stosowane są badania „kliniczno-kontrolne”, inaczej „badania przypadków i kontroli” (*case-control*). Jest to metoda badawcza przydatna w odniesieniu do chorób przewlekłych, takich jak nowotwory. Opierają się one na wyszukaniu w badanej grupie osób o tej samej płci, wieku, miejscu zamieszkania i innych cechach podobnych, chorych oraz niechorujących na nowotwory. W badaniu czynników ryzyka zachorowania na nowotwór grupę badaną stanowią osoby narażone na dany czynnik, a grupę kontrolną – osoby nienarażone.

Obserwowany wpływ badanego czynnika ryzyka zachorowania na nowotwór może być zmodyfikowany przez tzw. zmienne zakłócające (*confounding factors*). Czynnikiem zakłócającym to cecha, która współwystępuje z daną ekspozycją, a także z badanym skutkiem zdrowotnym, nie ma natomiast pośredniego udziału w analizowanym procesie patologicznym. Zmienne zakłócające mogą działać ujemnie, zmniejszając wpływ narażenia, jak również dodatnio, zwiększając wpływ narażenia.

Inny rodzaj badań epidemiologicznych stanowią **badania kohortowe**, które mogą być prospektywne lub retrospektywne. Badania prospektywne służą do weryfikacji hipotez dotyczących etiologii chorób nowotworowych oraz skuteczności profilaktyki i terapii. Charakteryzują się tym, że grupy badanych osób (kohorty) są wybierane nie wg kryterium choroby, jak w badaniach retrospektywnych, ale w zależności od tego, czy osoby te są ekspozowane na określony czynnik. Wybrane kohorty są przez pewien czas obserwowane w celu ustalenia zależności między tempem pojawiania się nowych zachorowań na nowotwory lub ich skutków (zgonu) a ekspozycją na domniemane czynniki. W poszukiwaniu domniemanego skutku (choroby nowotworo-

wej) obserwację w kohortowych badaniach prospektywnych prowadzi się w grupach eksponowanych i nieeksponowanych na domniemany czynnik. Realizacja takich badań trwa często wiele lat i polega na okresowej kontroli stanu zdrowia objętych nimi osób. Jeżeli współczynnik zachorowalności na daną chorobę nowotworową jest wyższy w grupie osób eksponowanych na działanie domniemanego czynnika, to można uznać, że hipoteza o związku przyczynowo-skutkowym została potwierdzona.

Badania eksperymentalne (interwencyjne) polegają na wprowadzeniu nowego (badanego) czynnika (np. leku, metody leczenia) jako postępowania leczniczego, a następnie ocenie wpływu tego czynnika na chorobę – wyleczenie, długość przeżycia i jakość życia chorych. Wprowadzenie nowego czynnika jest uznawane za interwencję w zastaną sytuację. Przykładem populacyjnych badań interwencyjnych jest stosowanie tamoksyfenu u kobiet w celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka piersi.

W przypadku badania eksperymentalnego bardzo ważne jest sformułowanie celu i założeń, czyli hipotez badawczych. Celem badania eksperymentalnego jest uzyskanie odpowiedzi na pytanie: Co się stanie, gdy na stan X (np. chorobę nowotworową) zadziała czynnik Z?

Hipoteza badawcza musi być uzasadniona merytorycznie. Powinna dokładnie określać mierzalny poziom początkowy (np. przed zabiegiem) i końcowy (np. po zabiegu) eksperymentu [3].

1.8. Czynniki ryzyka i przyczynowość chorób

Zdarzenia, między którymi stwierdza się statystyczną zależność, można podzielić na przyczynowo niepowiązane i powiązane – bezwarunkowo lub warunkowo. W celu udowodnienia związków przyczynowych między zadziałaniem domniemanej przyczyny (X) a wystąpieniem danej choroby (Y), np. nowotworowej, należy wykazać, że:

- domniemana przyczyna X zawsze poprzedza w czasie skutek w postaci choroby Y;
- zgodność występowania związków statystycznych między badanymi zjawiskami potwierdza się w wielokrotnych obserwacjach;
- siła statystyczna zależności między przyczyną X a wystąpieniem choroby Y jest odpowiednio duża;
- istnieje jednoczesna zmienność współwystępowania zdarzeń X i Y, inaczej zależność typu dawka–odpowiedź;
- istnieje swoistość związku między tymi zmiennymi;
- hipoteza jest biologicznie spójna.

1.9. Epidemiologia kliniczna nowotworów

Epidemiologia kliniczna opiera się na eksperymentach medycznych, szeroko stosowanych w wieku XX i XXI. Dzięki postępowi wiedzy medycznej wykazano nieskuteczność wielu dotychczasowych praktyk. Należy jednak pamiętać, że postępowanie terapeutyczne – jeśli tylko nie jest szkodliwe, lecz co najwyżej obojętne – często

wywołuje pewien pozytywny skutek. Wynika to z faktu, iż większość niedomagań ma charakter samoograniczający się. Oznacza to, że jeśli nie zostaną zakłócone mechanizmy samoobrony organizmu, to on sam przywraca stan równowagi zdrowotnej, bez interwencji leczniczej. Ponadto może wystąpić efekt placebo, a pomyślnie efekty przypisuje się działaniom lekarskim. Liczba nowych metod diagnostycznych i leczniczych o dobrze udokumentowanej skuteczności, które powinny być stosowane, a których zaniechanie w codziennej praktyce jest błędem w sztuce, stale się zwiększa.

W miarę rozwoju badań eksperymentalnych powstają coraz liczniejsze „bazy danych” zawierające wyniki eksperymentów klinicznych, których poprawność metodyczną oceniają międzynarodowe zespoły ekspertów. Są one wykorzystywane m.in. do **metaanaliz**, w których ocenia się nie tylko pojedyncze badania kliniczne, lecz wszystkie wiarygodne doświadczenia na dany temat, a następnie formuluje się zalecenia dotyczące odpowiednich zastosowań w bieżącej praktyce lekarskiej.

Na początku lat 80. ub. wieku powstała tzw. **medycyna oparta na dowodach** (*evidence based medicine*). Określa ona specjalne rygory, zgodnie z którymi wymagana jest stała weryfikacja bieżących zasad postępowania diagnostycznego, prognozowania i planowania leczenia.

W nowoczesnych badaniach eksperymentalnych stosuje się losowy dobór (randomizacja), metodę ślepej próby oraz zasady prawidłowego prowadzenia badań (*good clinical practice*).

Randomizacja, która polega na losowym przypisaniu konkretnego rodzaju leczenia poszczególnym chorym uczestniczącym w eksperymencie klinicznym, pomaga w określeniu optymalnego leczenia dla przyszłych pacjentów. Metoda ta pozwala zmniejszyć ryzyko wyciągnięcia błędnych wniosków z badania eksperymentalnego. Przed dokonaniem randomizacji muszą być spełnione następujące warunki:

- pacjent wymaga leczenia;
- chory spełnia kryteria włączenia do badania;
- lekarz uznaje, że randomizacja nie zaszkodzi choremu;
- uzyskano świadomą zgodę pacjenta na udział w eksperymencie;
- pacjent staje się uczestnikiem badania w sposób formalny.

Stosowanie **ślepej próby**, np. podwójnej, zapewniającej brak wiedzy pacjenta i lekarza co do tego, kto otrzymuje dany rodzaj leczenia, pozwala zmniejszyć ryzyko subiektywnych reakcji chorego na lek oraz subiektywnych decyzji lekarza dotyczących terapii. Wykorzystywane jest tu placebo, czyli odpowiednik badanego leku, który jest z nim identyczny pod wszystkimi względami (np. koloru, smaku, kształtu i wielkości), ale nie zawiera aktywnego składnika leku. Placebo jest podawane w kontrolnej grupie pacjentów, zgodnie z listą randomizacyjną, której nie znają pacjenci i lekarz, a tylko np. farmaceuta przygotowujący paczki wylosowanych rodzajów leczenia.

Stosowanie podwójnie ślepej próby jest korzystne, ponieważ umożliwia bardziej obiektywną ocenę ewentualnych skutków ubocznych zarówno pacjentowi, jak i lekarzowi. W protokole badania powinny być określone z wyprzedzeniem procedury stosowane np. w przypadku stwierdzenia przez lekarza, że zakodowane leczenie ma oczywiste skutki uboczne lub nie jest skuteczne. W takiej sytuacji lekarz powinien móc poznać kod zastosowany dla danego pacjenta. W niektórych przypadkach lekarz

wie jednak, jakie leczenie przepisano pacjentowi, ale nie wpływa to na kwalifikację pacjentów do danej grupy (leczenie vs placebo).

Zasady prawidłowego prowadzenia eksperymentalnych badań klinicznych (*good clinical practice*) przeznaczone są dla przemysłu farmaceutycznego oraz uczestników procesu badania produktów medycznych. Zostały one przyjęte przez kraje członkowskie Unii Europejskiej na początku lat 90., w Polsce zalecił je Departament Nauki i Kształcenia Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej w 1993 r. Dotyczą ochrony osób objętych badaniem, konsultacji z komitetami etycznymi, odpowiedzialności sponsora, obserwatora i badaczy, uzyskiwania i przetwarzania danych, statystyki oraz kontroli jakości.

Przed rozpoczęciem badań klinicznych nowego produktu należy opracować dane chemiczne, farmaceutyczne i toksykologiczne pochodzące z badań na zwierzętach, a następnie dane dotyczące jego postaci farmakologicznej. Sponsor jest zobowiązany do przygotowania wyczerpującego i odpowiedniego materiału, np. broszury badacza.

Badania kliniczne są klasyfikowane wg faz: od I do IV. Granice między poszczególnymi fazami są płynne, istnieją też rozbieżne opinie dotyczące pewnych szczegółów i metodyki.

Faza I obejmuje badanie aktywnego składnika na człowieku i często jest przeprowadzana na zdrowych ochotnikach. Celem badania fazy I jest wstępna ocena bezpieczeństwa stosowania danego komponentu oraz określenie po raz pierwszy jego profilu farmakokinetycznego u człowieka.

Faza II stanowi terapeutyczne badanie pilotażowe, którego celem jest określenie aktywności oraz ocena bezpieczeństwa stosowania danego komponentu w krótkim okresie u pacjentów cierpiących na takie choroby, dla których dany aktywny składnik jest przeznaczony. Badania fazy II są prowadzone na ograniczonej liczbie osób i często w późniejszym okresie mają charakter porównawczy, np. z uwzględnieniem grupy kontrolnej, otrzymującej placebo. W tej fazie, w celu zdobycia odpowiedniej wiedzy przed zaplanowaniem szerszych badań terapeutycznych, dąży się do określenia właściwej wielkości dawki i schematu dawkowania, oraz – jeśli to możliwe – ustalenia związku pomiędzy dawką a efektem jej działania.

Faza III dotyczy badania obejmującego już większą liczbę osób. Jego celem jest określenie związku między bezpieczeństwem a skutecznością w krótkotrwałym i przewlekłym stosowaniu preparatu, a także ocena całkowitej i względnej wartości terapeutycznej danego komponentu. W fazie tej określa się rodzaj i charakterystykę częstszych reakcji ubocznych oraz ocenia się szczególne właściwości produktu (istotne klinicznie interakcje leków, czynniki różnicujące efekt działania, takie jak wiek, itp.). W fazie III zaleca się przeprowadzenie badania z randomizacją z podwójnie ślełą próbą, przy zachowaniu warunków możliwie najbliższych warunkom zażywania danego leku.

Faza IV to badanie wykonywane już po wprowadzeniu na rynek ostatecznej postaci produktu medycznego, na podstawie informacji zawartych w charakterystyce podanej we wniosku o dopuszczenie danego produktu na rynek oraz na podstawie nadzoru rynkowego, a także na podstawie danych określających wartość terapeutyczną i formy zastosowania produktu. Badania fazy IV wymagają spełnienia takich samych warunków (w tym co najmniej protokołu badania), jak badania wykonywane przed wprowadzeniem produktu do sprzedaży.

Etapy organizacyjne eksperymentu klinicznego obejmują:

- zdefiniowanie celu badania,
- zaplanowanie badania,
- napisanie protokołu,
- przeprowadzenie badania,
- analizę danych,
- wyciągnięcie wniosków.

Szczególnie ważne jest napisanie protokołu, który jest sformalizowanym projektem eksperymentalnego badania klinicznego. Zawiera on opis przesłanek badania, jego metodyki, planowanej analizy statystycznej oraz warunków, w jakich badanie będzie przeprowadzone.

Unia Europejska określiła **zasady biostatystycznej metodyki eksperymentalnych badań klinicznych**. Zgodnie z wytycznymi Unii Europejskiej celem procesu klinicznego badania nowego leku jest wykazanie, że dawka i sposób podawania są – z punktu widzenia ryzyka i korzyści – skuteczne i bezpieczne. Badanie to pozwala na określenie, którzy pacjenci mogą korzystać z badanego leku, oraz przedstawienie wskazań do jego stosowania.

W celu sprawdzenia skuteczności (*efficacy*) leku przeprowadzane są badania potwierdzające (*confirmatory studies*), oparte na hipotezie badawczej odpowiadającej hipotezie testowanej po zakończeniu eksperymentu. W badaniach potwierdzających istotne jest dokładne oszacowanie rozmiaru skutków badanego leczenia oraz ich znaczenia klinicznego.

Kliniczne badanie eksperymentalne może zawierać elementy potwierdzające i poszukiwawcze. Większość badań potwierdzających obejmuje analizy poszukiwawcze stanowiące podstawę do dalszych badań. W protokole eksperymentalnego badania klinicznego określa się, które aspekty badania dotyczą dowodu potwierdzającego, a które dostarczą danych do analiz poszukiwawczych.

W badaniach klinicznych fazy III najczęściej stosowany jest schemat grup równoległych, w którym pacjenci są randomizowani do jednego z dwóch lub większej liczby ramion. Każde ramię reprezentuje określone leczenie: nowy badany lek w jednej lub większej liczbie dawek oraz jedną lub więcej terapii kontrolnych, np. placebo i/lub jakiś lek porównawczy. Opisy metod analizy takich badań i interpretacji ich wyników można znaleźć w standardowych podręcznikach statystycznych.

W celu zwiększenia wydajności badań nad skutecznością nowego leku prowadzone są badania wieloośrodkowe, pozwalające na zwiększenie liczby pacjentów w krótkim okresie. Ponadto dostarczają one wartościowych przesłanek do uogólniania wyników, gdyż pacjenci rekrutowani do takiego badania pochodzą z większej populacji, a leczenie jest stosowane w większej liczbie klinik. Dzięki temu osiąga się sytuację eksperymentalną bardziej odpowiadającą przyszłym rzeczywistym warunkom. Ponadto udział większej liczby badaczy pozwala zwiększyć liczbę opinii klinicznych dotyczących wartości leku.

Wielkość próby (liczba pacjentów) w eksperymentalnym badaniu klinicznym powinna być tak duża, by pozwalała uzyskać wiarygodną odpowiedź na pytania stawiane w hipotezie badawczej.

W czerwcu 1964 r. przyjęto tzw. **Deklarację Helsińską**, dotyczącą **Zaleceń dla lekarzy w sprawie przeprowadzania badań na ludziach** (18. Światowe Zgromadzenie Medyczne, Helsinki, Finlandia), uzupełnianą potem przez następne takie zgromadzenia. Poniżej podano najważniejsze podstawowe zasady Deklaracji Helsińskiej:

- Badania biomedyczne na ludziach muszą się opierać na ogólnie przyjętych zasadach naukowych i odpowiednio przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych, badaniach eksperymentalnych na zwierzętach oraz głębokiej znajomości literatury naukowej.
- Plan i wykonanie każdego badania naukowego na ludziach powinny być jasno sformułowane w protokole eksperymentu. Protokół ten musi być zaopiniowany przez specjalną komisję, niezależną od badacza i sponsora, działającą zgodnie z regulacjami prawnymi obowiązującymi w kraju, w którym przeprowadzany jest eksperyment.
- Badania biomedyczne na ludziach mogą być prowadzone tylko przez osoby o kwalifikacjach naukowych i pod kontrolą osoby klinicznie kompetentnej. Odpowiedzialność za osobę objętą badaniem spoczywa zawsze na osobie o kwalifikacjach medycznych, a nigdy na osobie badanej, nawet jeśli wyraziła ona zgodę na udział w badaniu.
- Biomedyczne badanie na ludziach może być przeprowadzone tylko pod warunkiem, że znaczenie celu badania równoważy ryzyko dla osoby badanej.
- Każdy projekt badań biomedycznych na ludziach należy rozpocząć od oceny przewidywanego ryzyka w porównaniu z oczekiwanymi korzyściami dla badanego i innych osób. Korzyści dla pacjenta zawsze są ważniejsze niż korzyści dla nauki i społeczeństwa.
- Należy zawsze respektować prawo badanego do ochrony jego integralności poprzez ochronę prywatności i minimalizację wpływu badania na integralność fizyczną i umysłową oraz osobowość badanego.
- Lekarze nie powinni brać udziału w projektach badań na ludziach bez upewnienia się, że ryzyko związane z tymi badaniami jest przewidywalne. Powinni także przerwać badania, jeśli ryzyko jest większe niż potencjalne korzyści.
- Publikowane przez lekarzy wyniki badań muszą być dokładne. Sprawozdania z badań niezgodnych z zasadami Deklaracji nie powinny być publikowane.
- Potencjalny uczestnik każdego badania na ludziach musi poznać cele badania, metody badawcze, przewidywane korzyści i potencjalne ryzyko badania oraz ewentualny dyskomfort z nim związany. Osoby włączane do badania powinny być poinformowane, że mogą odmówić udziału lub wycofać swą zgodę na każdym etapie badania. Są to warunki konieczne do uzyskania przez lekarza dobrowolnej i świadomej zgody osoby badanej; zgoda ta powinna być udzielona na piśmie.
- Lekarz musi zachować ostrożność przy uzyskiwaniu zgody na uczestnictwo w badaniu od potencjalnego uczestnika, jeśli osoba ta pozostaje w stosunku zależności od niego i może wyrażać zgodę niejako pod presją. Świadoma zgoda powinna być wtedy uzyskana przez innego lekarza, niezaangażowanego w badanie i niepozostającego w żadnym oficjalnym stosunku z potencjalnym uczestnikiem badania.
- W uzasadnionym przypadku, jeśli fizyczne lub umysłowe upośledzenie stoi na przeszkodzie w uzyskaniu świadomej zgody lub jeśli potencjalny uczestnik badania jest niepełnoletni, świadomą zgodę należy uzyskać od jego prawnego opiekuna, zgodnie z krajowym ustawodawstwem. Jeśli jednak osoba niepełnoletnia jest w stanie wyrazić zgodę, musi ona być uzyskana także od niej, oprócz zgody jej prawnego opiekuna.

Protokół badania powinien zawsze zawierać oświadczenie dotyczące etycznych aspektów badania oraz stwierdzenie, że jest on zgodny z zasadami przedstawionymi w Deklaracji Helsińskiej.

Wobec dużej liczby klinicznych badań eksperymentalnych nad identycznymi zagadnieniami, w których stosuje się różne metody badawcze i uzyskuje różne wyniki, zwiększa się potrzeba syntetycznych opracowań w postaci **metaanaliz**. Są to sformalizowane, systematyczne przeglądy rezultatów prac naukowych dotyczących wybranego zagadnienia badawczego. Inaczej, są to „badania badań”, w których oceniany jest eksperyment, a nie badana osoba.

Celem metaanalizy jest zwiększenie pojedynczych wyników porównywalnych doświadczeń za pomocą agregacji danych, przy założeniu, że przedmiotem obliczeń jest typowy efekt zdrowotny, a ewentualne różnice wynikają jedynie ze zmienności losowej. Taka podsumowująca metaanaliza jest możliwa tylko pod warunkiem wysokiej jakości badań wchodzących w jej skład i ich porównywalności pod względem terapii, kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów, efektu zdrowotnego oraz zastosowania randomizacji i ślepej próby.

1.10. Najczęstsze mierniki epidemiologiczne stosowane w onkologii

Współczynnik zachorowalności surowy określa liczbę zachorowań na nowotwory w przeliczeniu na 100 000 osób w ciągu roku. Współczynnik zachorowalności standaryzowany określa liczbę zachorowań na nowotwory w przeliczeniu na 100 000 osób w populacji standardowej. Współczynnik zachorowalności specyficzny lub cząstkowy określa liczbę zachorowań na nowotwory w ciągu roku w danej grupie wieku, najczęściej pięcioletniej. Jest to liczba zachorowań na nowotwór w danej grupie wieku w przeliczeniu na 100 000 osób w tej grupie wieku w danej populacji.

Współczynnik umieralności surowy określa liczbę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w przeliczeniu na 100 000 osób w ciągu roku. Współczynnik umieralności standaryzowany określa liczbę zgonów z powodu nowotworów w przeliczeniu na 100 000 osób w populacji standardowej.

Wskaźniki procentowe podawane są odpowiednio jako odsetki zachorowań na nowotwory lub zgonów z powodu nowotworów, np. wg płci, wieku, umiejscowienia nowotworu.

Do standaryzacji współczynników najczęściej stosuje się metodę pośrednią. W badaniach epidemiologicznych w onkologii pozwala ona na obliczenie, ile w badanej populacji wystąpiłoby zachorowań na nowotwory lub zgonów z powodu nowotworów, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak w populacji standardowej. Za populację standardową w populacyjnych rejestrach nowotworów przyjmuje się „standardową populację świata”, opracowaną przez Segiego i Dolla [2, 3]. Standaryzacja taka pozwala na eliminację wpływu wieku danej populacji na współczynniki zachorowalności i umieralności na nowotwory. Umożliwia to dokonywanie analiz porównawczych współczynników zachorowalności i umieralności na

nowotwory w tej samej populacji w przedziałach czasowych (trendy) lub w różnych populacjach w tym samym okresie.

Wzrost standaryzowanych współczynników zachorowalności lub umieralności na nowotwory w czasie (trend) wskazuje na rzeczywisty wzrost ryzyka zachorowania lub zgonu na nowotwór w badanym okresie. Wyższe współczynniki standaryzowane w porównywanych populacjach świadczą o faktycznie wyższym ryzyku zachorowania na nowotwór lub zgonu z powodu choroby nowotworowej w danej populacji w analizowanym przedziale czasu.

W epidemiologicznych badaniach populacyjnych bardzo często stosuje się ocenę **wskaźnika pięcioletnich przeżyć chorych na nowotwory**. Okres ten wybrano intuicyjnie, ale obecnie udowodniono słuszność tego wyboru. Badania pięcioletnich przeżyć przeprowadzone w Warszawskim Rejestrze Nowotworów w grupie ponad 20 tys. chorych na nowotwory ogółem wykazały, że krzywa wymieralności chorych na nowotwory złośliwe i krzywa wymieralności osób w populacji generalnej stają się równoległe po 5. roku obserwacji. Oznacza to, że dla osoby, u której wykryto nowotwór, i dla osoby tej samej płci i wieku, która nie miała nowotworu, szanse dalszego trwania życia po pięcioletnim okresie obserwacji są takie same. Stwierdzenie to jest prawdziwe w odniesieniu do dużej grupy chorych na nowotwory złośliwe. W przypadku niektórych nowotworów (np. raka piersi) ryzyko zgonu chorych po 5 latach od rozpoznania nowotworu jest nieco wyższe niż w populacji generalnej. W celu obliczenia rzeczywistego (obserwowanego) wskaźnika przeżyć należy określić datę początkową (np. datę rozpoznania nowotworu) i uzyskać dane dotyczące liczby chorych, którzy przeżyli pięcioletni okres obserwacji.

Analiza pięcioletnich przeżyć chorych na nowotwory złośliwe wykazała, że szansa przeżycia 5 lat od rozpoznania choroby zależy od wieku chorych – najczęściej maleje ona wraz z wiekiem. W celu wykluczenia wpływu wieku chorych na nowotwory na wskaźniki pięcioletnich przeżyć w populacyjnych rejestrach nowotworów obliczane są tzw. względne wskaźniki pięcioletnich przeżyć. Wskaźniki te uwzględniają dane z tablic dalszego trwania życia obliczone dla danej populacji.

Wskaźniki obserwowanych (rzeczywistych) i względnych pięcioletnich przeżyć podawane są w procentach. Wskaźniki względne są zawsze nieco wyższe niż rzeczywiste (obserwowane). Służą one do porównania w czasie lub do porównań w różnych populacjach. Jeśli podstawowe dane spełniają odpowiednie kryteria, to wykazane różnice względnych wskaźników przeżyć chorych nie wymagają zastosowania statystycznych metod oceny różnic.

Bardzo istotna jest w onkologii **ocena wartości metod leczenia**. Oceniając wartość danej metody, należy dokładnie określić cel badania, a także przygotować szczegółowy protokół. W protokole badania należy zwrócić uwagę na:

- dokładne określenie grupy badanej (kryteria włączające);
- dokładne określenie grupy kontrolnej;
- plan analizy i metody oceny statystycznej.

Główne miary oceny wartości badanej metody leczenia to:

- czas przeżycia chorych na nowotwór liczony w tygodniach, miesiącach lub latach;
- jakość życia określana różnymi metodami, np. za pomocą wskaźnika **QUALY** (*quality-adjusted life year*).

1.11. Epidemiologia nowotworów żeńskich narządów płciowych

Zachorowalność na nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych, podobnie jak umieralność z powodu tych chorób, kształtuje się w Polsce na poziomie średnim w porównaniu z innymi krajami.

Dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce, zgonów z ich powodu oraz dane dotyczące przeżyć kobiet chorych na nowotwory złośliwe zostały opracowane na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [4, 5].

Nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych są klasyfikowane wg kodów 10. Rewizji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) w zakresie C51-58 dla nowotworów inwazyjnych oraz D06-07 dla nowotworów *in situ* (tab. 1.2.).

W 2009 r. w populacji kobiet w Polsce zarejestrowano prawie 70 tys. nowych zachorowań na nowotwory ogółem i 41 tys. zgonów z powodu nowotworów. Nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych należą do najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u kobiet w Polsce. W 2009 r. były one przyczyną 19,2% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe oraz 15,0% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet (tab. 1.3.) [4].

Wśród złośliwych nowotworów żeńskich narządów płciowych najczęstsze są nowotwory trzonu macicy, jajnika i szyjki macicy, które stanowiły odpowiednio 7,3%, 5,0% i 4,5% wszystkich nowotworów złośliwych zarejestrowanych u kobiet w Polsce w 2009 r. Pozostałe lokalizacje nowotworów: srom, inne żeńskie narządy płciowe, pochwa, część nieokreślona macicy, łożysko, stanowiły niższe odsetki (tab. 1.4., ryc. 1.1.). Na uwagę zasługują nowotwory złośliwe przedinwazyjne szyjki macicy, które w 2009 r. stanowiły 1,2% wszystkich nowotworów zgłoszonych po raz pierwszy w 2009 r. [4].

Największy odsetek zachorowań na nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych w Polsce w 2009 r. stanowiły nowotwory złośliwe: trzonu macicy (38,2%),

Tabela 1.2. Kody topograficzne nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych wg ICD-10

Kod ICD-10	Lokalizacja nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych
C51	nowotwory sromu
C52	nowotwory pochwy
C53	nowotwory szyjki macicy
C54	nowotwory trzonu macicy
C55	nowotwory nieokreślonej części macicy
C56	nowotwory jajnika
C57	nowotwory innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych
C58	nowotwory łożyska
D06	rak <i>in situ</i> szyjki macicy
D07	rak <i>in situ</i> innych i nieokreślonych narządów płciowych

Tabela 1.3. Zachorowania i zgony z powodu nowotworów złośliwych ogółem u kobiet w Polsce w latach 1963–2009

Dane dotyczące nowotworów	1963	1973	1983	1993	2003	2009
zachorowania	19 464	29 104	32 996	48 408	58 877	69 178
zgony	17 555	22 753	27 900	32 155	38 331	40 895
wskaźnik śmiertelności	0,90	0,78	0,85	0,66	0,65	0,59
szansa na wyleczenie [%]	9,81	21,82	15,44	33,58	34,90	40,88

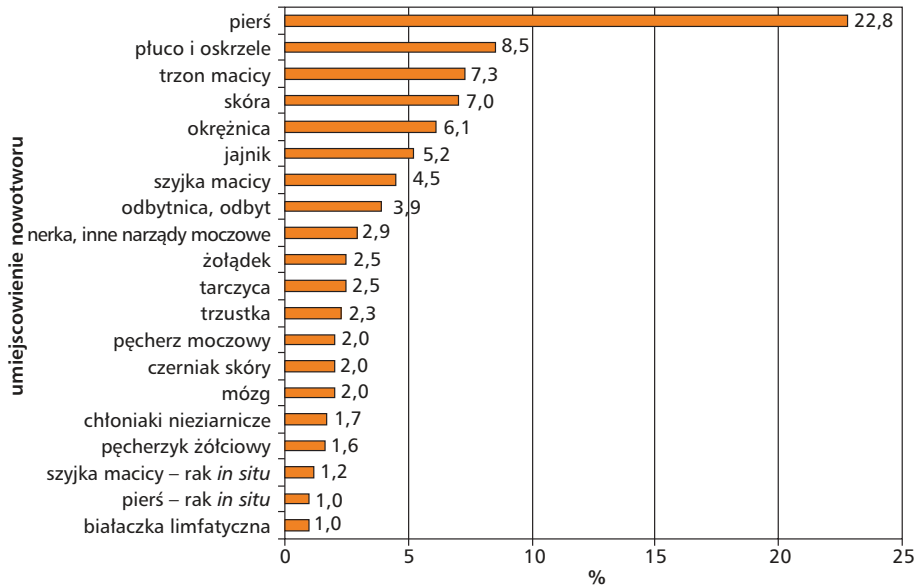
jajnika (26,2%) i szyjki macicy (23,4%). Nowotwory złośliwe pozostałych narządów płciowych u kobiet stanowiły łącznie 12,0%, w tym nowotwory *in situ* szyjki macicy stanowiły 6,3% (tab. 1.5., ryc. 1.2.).

Zachorowalność na nowotwory złośliwe trzonu macicy wykazywała w latach 1963–1993 trend rosnący, a w następnych latach poziom zachorowalności na nowotwory złośliwe tego narządu utrzymywał się na stałym poziomie. Trend zachorowalności na nowotwory złośliwe jajnika był wyraźnie rosnący w całym okresie 1963–2009. Zachorowalność na inwazyjnego raka szyjki macicy wskazuje na trend spadkowy, obserwuje się natomiast rosnący trend zachorowalności na przedinwazyjnego raka tego narządu (ryc. 1.3.).

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe trzonu macicy wynosiła w Polsce w 1963 r. 1023, a w 2009 r. była prawie 5-krotnie większa: 5061. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił w latach 1963 i 2009 odpowiednio 5,9 i 15,0 na 100 000 kobiet. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jajnika wynosiła w Pol-

Tabela 1.4. Zachorowania na nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych w Polsce w 2009 r.

Umiejscowienie nowotworu	Liczby bezwzględne	Odsetek	Współczynnik zachorowalności na 100 000 osób	
			surowy	standaryzowany
żeńskie narządy płciowe	13 254	19,2		
trzon macicy	5061	7,3	25,7	15,0
jajnik	3474	5,0	17,6	11,1
szyjka macicy	3102	4,5	15,7	10,5
szyjka macicy – rak <i>in situ</i>	838	1,2	4,2	3,5
srom	436	0,6	2,2	1,0
inne żeńskie narządy płciowe	112	0,2	0,6	0,3
pochwa	85	0,1	0,4	0,2
nieokreślona część macicy	80	0,1	0,4	0,2
inne narządy płciowe – rak <i>in situ</i>	59	0,1	0,3	0,2
łożysko	7	0,0	0,0	0,0

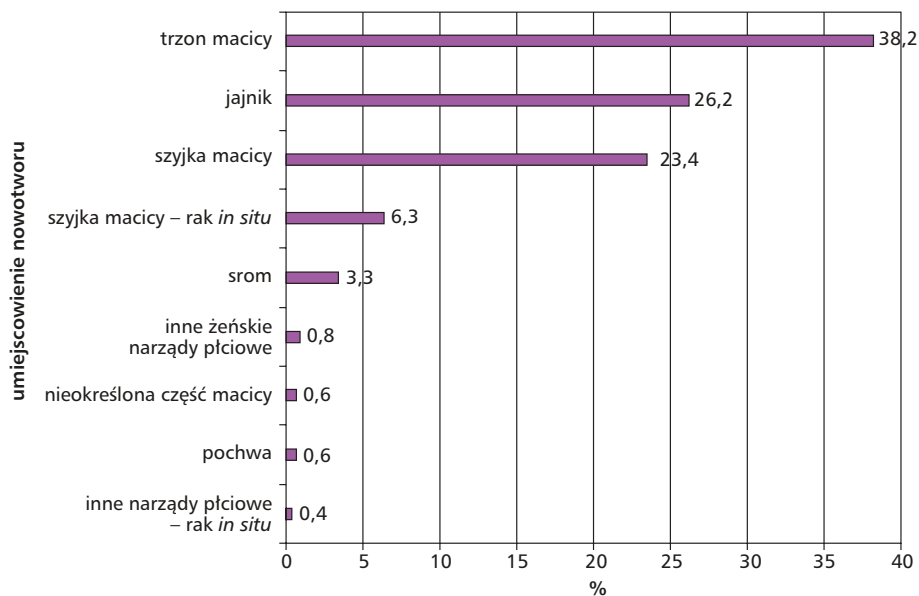


Rycina 1.1. Struktura procentowa zachorowań na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w 2009 r.

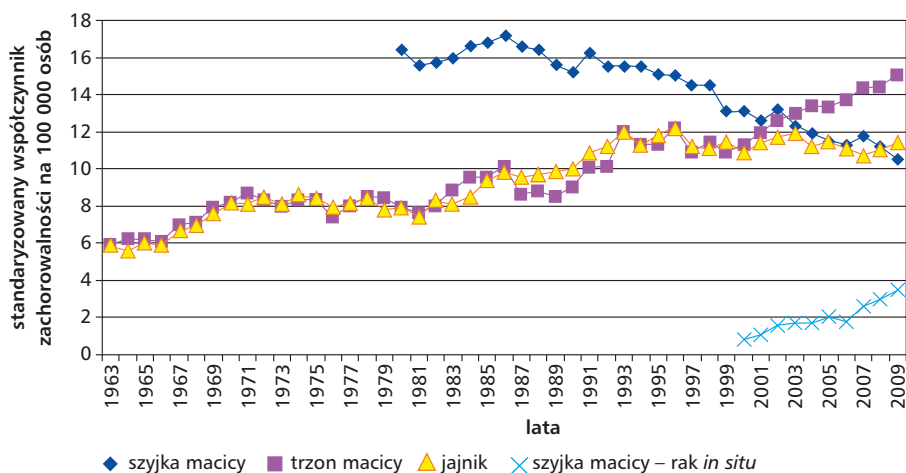
Tabela 1.5. Struktura procentowa zachorowań na nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych w Polsce w 2009 r.

Umiejscowienie nowotworu	Liczby bezwzględne	Odsetek
żeńskie narządy płciowe	13 254	100,0
trzon macicy	5061	38,2
jajnik	3474	26,2
szyjka macicy	3102	23,4
szyjka macicy – rak <i>in situ</i>	838	6,3
srom	436	3,3
inne żeńskie narządy płciowe	112	0,8
pochwa	85	0,6
nieokreślona część macicy	80	0,6
inne narządy płciowe – rak <i>in situ</i>	59	0,4
łożysko	7	0,0

sce w 1963 r. 1007, a w 2009 r. była ponad 3-krotnie większa: 3474. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił w latach 1963 i 2009 odpowiednio 5,9 i 11,1 na 100 000 kobiet. Liczba zachorowań na inwazyjnego raka szyjki macicy wynosiła w Polsce w 1983 r. 3612, a w 2009 r. była niższa: 3102. Standaryzowany współczyn-



Rycina 1.2. Struktura procentowa zachorowań na nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych w Polsce w 2009 r.



Rycina 1.3. Zachorowalność na nowotwory złośliwe trzonu macicy, jajnika i szyjki macicy (rak inwazyjny i przedinwazyjny) w Polsce w latach 1963–2009

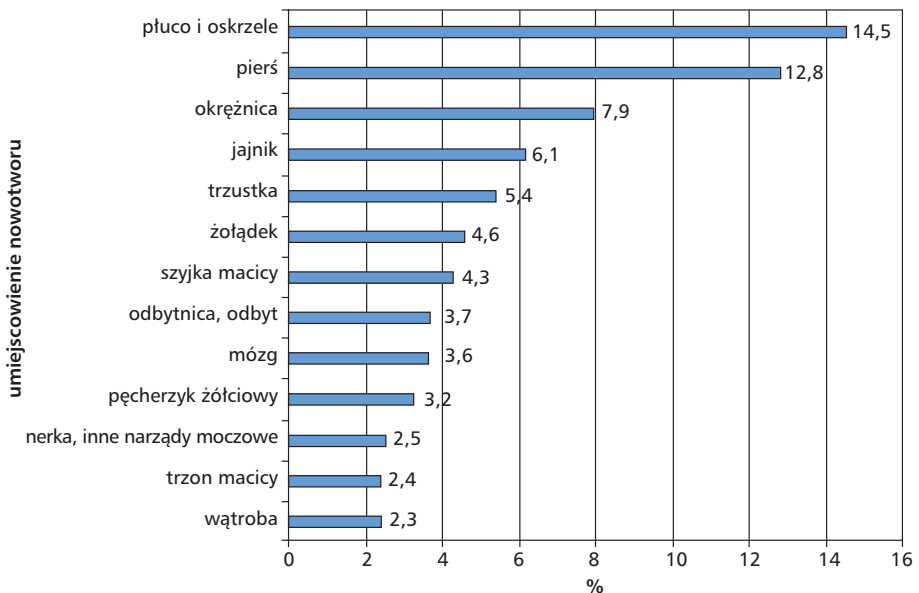
nik zachorowalności wynosił w latach 1983 i 2009 odpowiednio 16,0 i 10,5 na 100 000 kobiet.

Zgodnie z prognozą Krajowego Rejestru Nowotworów liczba nowych zachorowań na nowotwory złośliwe trzonu macicy, jajnika i szyjki macicy będzie wynosiła w Polsce w 2025 r. odpowiednio: 8866, 3799 i 2416 [5].

Nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych stanowiły przyczynę 15,0% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet w 2009 r. w Polsce. Największy udział miały nowotwory złośliwe jajnika, szyjki macicy i trzonu macicy, które stanowiły przyczynę odpowiednio 6,1%, 4,3% i 2,4% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce w 2009 r. Pozostałe lokalizacje nowotworów:

Tabela 1.6. Zgony z powodu nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych w Polsce w 2009 r.

Umiejscowienie nowotworu	Liczby bezwzględne	Odsetek	Współczynnik umieralności na 100 000 osób	
			surowy	standaryzowany
narząd rodny	6147	15,0		
jajnik	2510	6,1	12,7	7,0
szyjka macicy	1748	4,3	8,9	5,3
trzon macicy	969	2,4	4,9	2,4
nieokreślona część macicy	378	0,9	1,9	0,9
inne żeńskie narządy płciowe	256	0,6	1,3	0,6
srom	232	0,6	1,2	0,5
pochwa	53	0,1	0,3	0,1



Rycina 1.4. Struktura procentowa zgonów z powodu najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce w 2009 r.

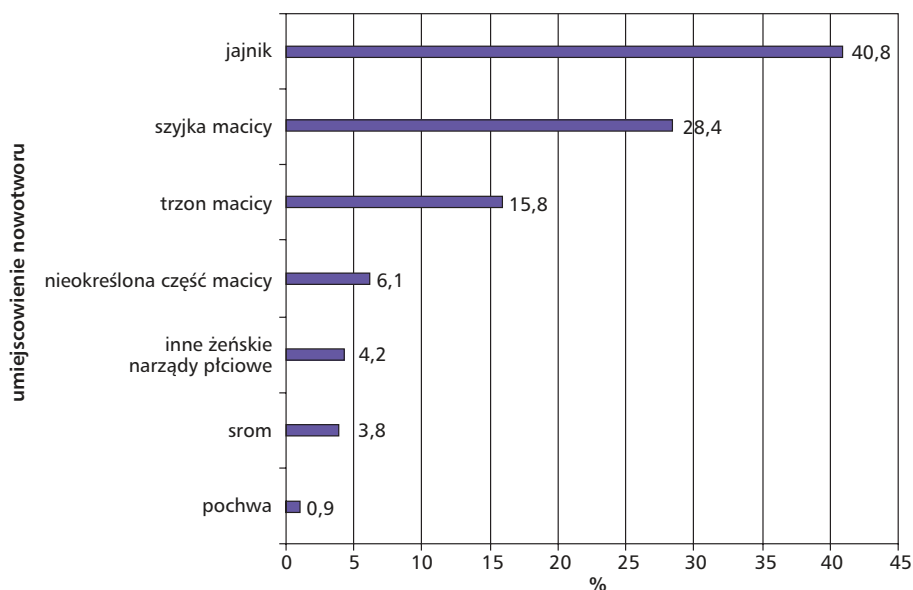
część nieokreślona macicy, inne żeńskie narządy płciowe, srom, pochwa, łożysko, stanowiły razem 2,2% (tab. 1.6., ryc. 1.4.).

Największy udział jako przyczyna zgonów wśród nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych w Polsce w 2009 r. miały nowotwory złośliwe: jajnika (40,8%), szyjki macicy (28,4%) i trzonu macicy (15,8%). Nowotwory złośliwe pozostałych narządów płciowych u kobiet stanowiły łącznie 15,0% (tab. 1.7., ryc. 1.5.) [4].

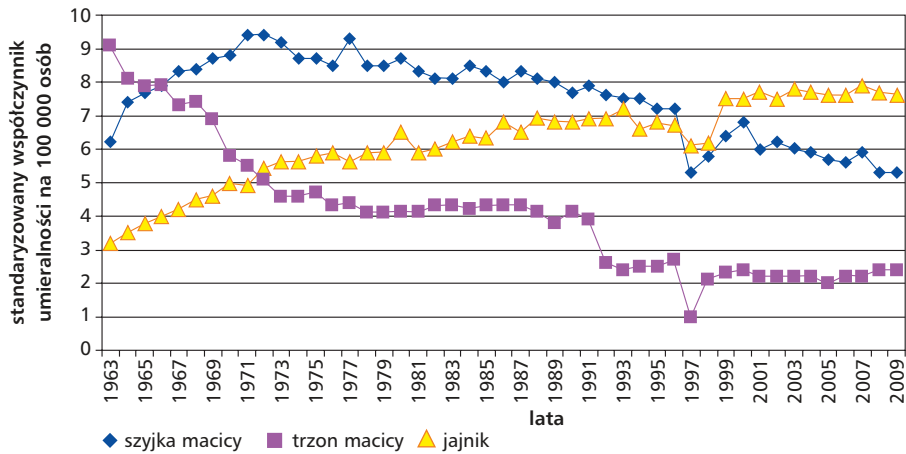
Umieralność z powodu nowotworów złośliwych trzonu macicy wykazywała w latach 1963–2009 trend malejący, podobnie jak z powodu nowotworów złośliwych szyjki macicy. Trend umieralności z powodu nowotworów złośliwych jajnika był

Tabela 1.7. Struktura procentowa zgonów z powodu nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych w Polsce w 2009 r.

Umiejscowienie nowotworu	Liczby bezwzględne	Odsetek
narząd rodny	6147	100,0
jajnik	2510	40,8
szyjka macicy	1748	28,4
trzon macicy	969	15,8
nieokreślona część macicy	378	6,1
inne i nieokreślone żeńskie narządy płciowe	256	4,2
srom	232	3,8
pochwa	53	0,9



Rycina 1.5. Struktura procentowa zgonów z powodu nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych w Polsce w 2009 r.



Rycina 1.6. Umieralność z powodu nowotworów złośliwych jajnika, trzonu macicy, szyjki macicy (rak inwazyjny) w Polsce w latach 1963–2009

Tabela 1.8. Wskaźniki pięcioletnich względnych przeżyć dorosłych chorych na najczęstsze nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych w Europie w latach 1995–1999, wg EURO-CARE-4 (dane robocze)

Kraj	Umiejscowienie nowotworu			
	szyjka macicy	trzon macicy	jajnik	srom, pochwa
Europa	62,8	76,4	36,8	59,7
Austria	63,7	78,4	44,9	61,5
Belgia	65,1	76,9	40,5	61,5
Czechy	63,6	74,5	32,3	57,6
Dania	64,0	82,5	32,3	59,6
Finlandia	65,0	81,4	39,9	52,3
Francja	66,9	72,8	35,2	53,3
Hiszpania	62,7	73,1	36,9	58,3
Holandia	66,5	77,8	36,0	66,5
Niemcy	60,5	76,8	36,9	66,6
Norwegia	66,7	81,2	37,8	61,3
Polska	54,7	75,1	33,8	49,3
Portugalia	56,4	67,8	37,4	55,7
Słowenia	63,5	77,0	33,4	58,3
Szwajcaria	68,2	78,7	38,6	65,0
Szwecja	66,2	84,4	42,5	58,2
Wlk. Brytania, Anglia	59,1	75,2	30,2	63,7
Włochy	64,7	76,1	36,0	59,4

Tabela 1.9. Wskaźniki jednorocznych względnych przeżyć dorosłych chorych na najczęstsze nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych w Europie w latach 1995–1999, wg EUROCare-4 (dane robocze)

Kraj	Umiejscowienie nowotworu			
	szyjka macicy	trzon macicy	jajnik	srom, pochwa
Europa	84,5	89,4	66,9	79,4
Austria	83,4	89,2	70,5	80,3
Belgia	86,8	88,5	71,9	83,4
Czechy	81,1	89,2	56,9	75,5
Dania	84,5	90,9	63,9	78,8
Finlandia	86,0	91,8	70,1	76,8
Francja	87,7	89,3	70,4	76,1
Hiszpania	85,9	89,2	64,4	76,6
Holandia	85,2	89,5	66,7	87,1
Niemcy	86,4	91,5	65,4	87,3
Norwegia	85,6	91,2	71,6	83,4
Polska	80,3	88,2	62,0	62,1
Portugalia	81,5	83,4	66,3	77,8
Słowenia	84,4	88,9	67,9	76,8
Szwajcaria	89,2	91,7	72,6	85,0
Szwecja	86,7	94,7	78,8	79,3
Wlk. Brytania, Anglia	80,6	87,9	59,9	81,0
Włochy	87,8	90,8	68,3	81,4

natomiast wyraźnie rosnący w całym okresie 1963–2009 (ryc. 1.6.). Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych trzonu macicy wynosiła w Polsce w 1963 r. 1588, a w 2009 r. była znacznie niższa: 969. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosił w latach 1963 i 2009 odpowiednio 9,1 i 2,4 na 100 000 kobiet. Liczba zgonów z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy wynosiła w Polsce w 1963 r. 1051, a w 2009 r. 1748. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosił w latach 1963 i 2009 odpowiednio 6,2 i 5,3 na 100 000 kobiet. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych jajnika wynosiła w Polsce w 1963 r. 545, a w 2009 r. była ponad 4,5-krotnie większa: 2510. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosił w latach 1963 i 2009 odpowiednio 3,2 i 7,0 na 100 000 kobiet.

Zgodnie z prognozą Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych trzonu macicy, szyjki macicy i jajnika będzie wynosiła w Polsce w 2025 r. odpowiednio: 939, 1460 i 3402 [5].

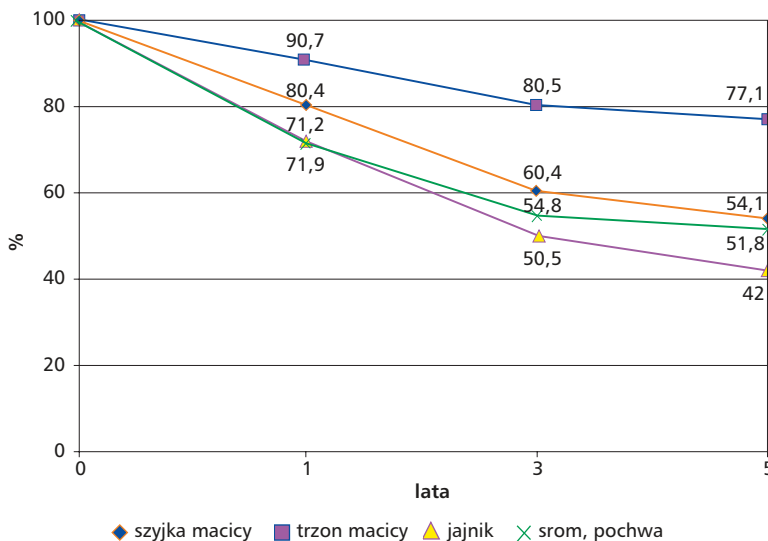
Odsetek pięcioletnich względnych przeżyć kobiet chorych na nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych stanowi dobry miernik wyleczalności. Wskaźniki pięcioletnich względnych przeżyć kobiet chorych na nowotwory złośliwe szyjki ma-

cicy, trzonu macicy, jajnika oraz sromu i pochwy w Polsce należą do najniższych w Europie. W porównaniu z pozostałymi państwami uczestniczącymi w badaniu EUROCORE kształtują się znacznie poniżej średniej dla Europy, szczególnie w odniesieniu do nowotworów złośliwych sromu i pochwy (niższe o 10,4%), szyjki macicy (niższe o 8,1%) i jajnika (niższe o 3%). Jedynie w odniesieniu do nowotworów złośliwych trzonu macicy różnica jest niewielka i wynosi 1,3% (tab. 1.8.) [6].

Wskaźniki jednorocznych względnych przeżyć dla tych chorych są istotnie wyższe, jednak dla populacji kobiet w Polsce również należą do najniższych w Europie, aczkolwiek różnice w porównaniu ze średnią dla populacji europejskiej są mniejsze: w odniesieniu do nowotworów złośliwych sromu i pochwy niższe o 17,3%, szyjki

Tabela 1.10. Standaryzowane wskaźniki pięcioletnich względnych przeżyć chorych na najczęstsze nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych. Średnia dla Europy oszacowana dla chorych zdiagnozowanych w latach 1995–1999 i 2000–2002 w badaniu EUROCORE-4 oraz chorych zdiagnozowanych w Polsce w latach 2000–2002

Kod ICD-10	Lokalizacja nowotworu	EUROCORE-4 – średnia dla Europy		Polska – KRN 2000–2002
		1995–1999	2000–2002	
C51-C52	srom i pochwa	59,4	60,2	51,8
C53	szyjka macicy	62,6	65,2	51,5
C54	trzon macicy	76,2	78,1	71,9
C56	jajnik	36,5	36,5	33,1



Rycina 1.7. Krzywe pięcioletnich względnych przeżyć dorosłych chorych na najczęstsze nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych w Polsce w latach 2000–2002 [7]

macy – niższe o 4,2%, jajnika – niższe o 4,9%, a w odniesieniu do trzonu macicy są niższe tylko o 1,2% (tab. 1.9.) [6].

Podobne różnice na niekorzyść populacji kobiet chorych na najczęstsze nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych w Polsce obserwowano przy porównaniu średnich wskaźników pięcioletnich przeżyć w latach 2000–2002 dla Europy oraz dla Polski, obliczonych przez Krajowy Rejestr Nowotworów. W populacji kobiet w Polsce były one niższe w odniesieniu do nowotworów złośliwych sromu i pochwy o 8,4%, szyjki macicy – o 13,7%, trzonu macicy – o 6,2%, natomiast dla jajnika jedynie o 3,4% (tab. 1.10.) [7].

Wskaźniki pięcioletnich względnych przeżyć kobiet chorych na najczęstsze nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych w Polsce w latach 2000–2002 obniżały się w kolejnych latach pięcioletniego okresu obserwacji. Największy spadek wartości tych wskaźników obserwuje się po pierwszym, a następnie po trzecim roku obserwacji (ryc. 1.7.) [7].

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J i wsp. (red.). *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. VIII. IARC Press, Lyon 2002.
3. Santos Silva I. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. WHO, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1999.
4. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku*. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011.
5. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. *Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 r.* Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2009.
6. Sant M, Allemani C, Santaquilai M i wsp. The EURO CARE Working Group. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-991.
7. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000–2002*. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2009.
8. Wronkowski Z, Zwierko M. *Epidemiologia nowotworów narządu rodne*. W: *Onkologia ginekologiczna*. Markowska J (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 3-37.
9. Zwierko M, Wronkowski Z. *Epidemiologia*. W: *Ginekologia onkologiczna*. Markowska J (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 3-22.

Całość (tom I i II)
ISBN: 978-83-62138-94-4

Tom I
ISBN: 978-83-62138-92-0

Tom II
ISBN: 978-83-62138-93-7

termedia

www.termedia.pl