

## **Europejski kodeks**

walki z rakiem



# **Europejski kodeks**

## walki z rakiem

**wersja trzecia (2003)**

**pod redakcją  
prof. dr. hab. n. med. Witolda Zatońskiego**

© Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2007

### **Tytuł oryginału**

European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003)

Pierwsze polskie wydanie przygotował pod kierunkiem  
prof. dr. hab. n. med. Witolda Zatońskiego zespół redakcyjny:  
dr n. med. Jolanta Lissowska, dr n. med. Joanna Didkowska, mgr Jolanta Jabłońska

### **Konsultanci**

prof. dr hab. n. med. Janusz Cianciara,  
Instytut Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Warszawa  
prof. dr hab. n. med. Wojciech Edward Hanke,  
Instytut Medycyny Pracy im. prof. Jerzego Nofera, Łódź  
prof. dr hab. n. med. Mirosław Andrzej Jarosz,  
Instytut Żywności i Żywienia im. prof. Aleksandra Szczygła, Warszawa  
dr n. med. Jacek Moskalewicz,  
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa  
dr n. med. Zbigniew I. Nowecki,  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa  
dr hab. n. med. Tadeusz Jan Pieńkowski,  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa  
prof. dr hab. n. med. Marek Spaczyński,  
Polskie Towarzystwo Ginekologiczne  
prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła,  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa  
i Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
prof. dr hab. n. med. Jan Steffen,  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

### **Tłumaczenie**

dr n. med. Magdalena Chechlińska

### **Projekt graficzny**

Łukasz Łukasiewicz

### **DTP**

Paweł Żeleznikowicz

### **Rysunek na okładce i rysunki w tekście**

Andrzej Mleczek

### **ISBN**

978-83-7430-124-4

Medycyna Praktyczna  
ul. Krakowska 41  
31-066 Kraków  
tel. (012) 293 40 00  
fax (012) 293 40 10  
e-mail: listy@mp.pl, <http://www.mp.pl>

# Spis treści

|   |            |
|---|------------|
| Wstęp do wydania polskiego. . . . .   | 7          |
| Wstęp. . . . .  | 11         |
| Wprowadzenie. . . . .   | 17         |
| <b>I Prowadząc zdrowy styl życia, można poprawić ogólny stan zdrowia i zapobiec wielu zgonom z powodu nowotworów złośliwych . . . . .</b> | <b>21</b>  |
| 1. Nie pal. . . . .   | 23         |
| 2. Wystrzegaj się otyłości . . . . .  | 29         |
| 3. Bądź codziennie aktywny. . . . .   | 35         |
| 4. Spożywaj więcej warzyw i owoców. . . . .   | 39         |
| 5. Ogranicz spożycie alkoholu . . . . .   | 45         |
| 6. Unikaj nadmiernej ekspozycji na słońce . . . . .   | 51         |
| 7. Unikaj substancji rakotwórczych. . . . .   | 55         |
| 8. Zaszczep się przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby (WZW) typu B . . . . .   | 65         |
| <b>II Programy ochrony zdrowia publicznego, mogące zapobiegać rozwojowi nowotworów lub zwiększać szanse ich wyleczenia . . . . .</b>      | <b>71</b>  |
| 9. Kobiety po 25. roku życia: badania w kierunku raka szyjki macicy. . . . .  | 75         |
| 10. Kobiety po 50. roku życia: badania w kierunku raka piersi. . . . .  | 79         |
| 11. Kobiety i mężczyźni po 50. roku życia: badania w kierunku raka jelita grubego . . . . .   | 83         |
| <b>III Inne aspekty nieobjęte zaleceniami . . . . .</b>   | <b>87</b>  |
| Piśmiennictwo. . . . .  | 103        |
| Słownik terminów. . . . .   | 111        |
| <b>IV Aneks. Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce – bilans otwarcia (Witold Zatoński, Joanna Didkowska) . . . . .</b>             | <b>119</b> |

Wydano ze środków Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych:  
„Prewencja Pierwotna Nowotworów”



# **Wstęp**

do wydania polskiego





W 2006 roku u około 3 191 000 mieszkańców Europy zdiagnozowano nowotwór złośliwy (z wyjątkiem nowotworów skóry innych niż czerniak), około 1 703 000 osób zmarło z tego powodu. Między 2004 a 2006 rokiem zwiększenie liczby nowych przypadków nowotworów osiągnęło 300 000. Nowotwory stały się więc poważnym problemem zdrowia publicznego w Europie. Rzetelne mierniki zdrowia publicznego są niezbędnym elementem kontroli zachorowalności i umieralności na nowotwory w europejskich populacjach.

Program *Europe Against Cancer* powstał w Mediolanie w 1985 roku z inicjatywy głów państw i rządów Unii Europejskiej jako wyraz sprzeciwu wobec zwiększającej się liczby zachorowań i zgonów z powodu nowotworów. Głównym celem programu było ograniczenie do 2000 roku oczekiwanej liczby zgonów nowotworowych o 15% (z 1 000 000 do 850 000) poprzez wspólną działalność dotyczącą prewencji pierwotnej (zwłaszcza wobec palenia tytoniu), badania przesiewowe, kształcenie i szkolenia.

Strategiczne podejście stało się możliwe po powstaniu *Europejskiego kodeksu walki z rakiem*, popartego przez utworzony w 1987 roku Komitet Ekspertów Wysokiego Szczebla przy Komisji Europejskiej. *Kodeks* został uzupełniony w 1994 roku, a jego trzecia edycja ukazała się w 2003 roku.

Bazując na trendach czasowych z połowy lat 80. na terenie Unii Europejskiej oczekiwano w 2000 roku 1 033 083 zgonów z powodu nowotworów. Po opublikowaniu oficjalnych danych dotyczących zgonów za 2000 rok okazało się, że liczba takich zgonów wynosiła 935 219 (zmniejszenie o 9,5%), to jest o 97 864 mniej niż oszacowano.

Oczywiste stało się, że skuteczna walka z rakiem z fazy teoretycznych rozważań przeszła w fazę praktycznych i skutecznych wskazówek.

W najbliższej przyszłości największym czynnikiem wyznaczającym wielkość problemu chorób nowotworowych będzie starzenie się społeczeństw europejskich, mimo korzystnych zmian

w trendach umieralności z powodu nowotworów złośliwych obserwowanych w wielu krajach Europy. W całej Unii Europejskiej (25 krajów) w 2000 roku odnotowano 1 122 000 zgonów z powodu nowotworów, a jeśli utrzymają się dzisiejsze współczynniki umieralności, w 2015 roku można się spodziewać 1 405 000 zgonów z powodu nowotworów. Uwzględniając korzystne trendy, można oczekiwać 1 249 000 takich zgonów.

Nasilające się obciążenie nowotworami było przyczyną uchwalenia Rezolucji Zgromadzenia Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącej prewencji i kontroli nowotworów (*The World Health Assembly Resolution on Cancer Prevention and Control – WHA58.22*), która nadała poszczególnym krajom silny impuls do rozwoju programów ograniczających zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów, a także wskazała strategiczne priorytety konieczne do utrzymania postępu. Te wskazówki, oparte na identyfikacji, rozwoju i oszacowaniu mierników epidemiologicznych, muszą być realistyczne i możliwe do osiągnięcia także w krajach o małym i średnim dochodzie. Stosownie do dostępnych środków i konkurujących problemów zdrowotnych w przypadku nowotworów należy podjąć wszystkie możliwe kroki: zapobieganie, tam gdzie to jest możliwe, wyleczenie, tam gdzie pozwala na to stadium choroby, leczenie, na ile jest możliwe, i opieka paliatywna wobec tych pacjentów, którzy jej wymagają.

Publikacja *Kodeksu walki z rakiem* i jednoczesne wdrażanie Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych są znakomitym wezwaniem do ograniczenia zagrożenia chorobami nowotworowymi polskiej populacji.

## Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Autier P., Boniol M. i wsp.: Estimates of the Cancer Incidence and Mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* (E-pub ahead of print: February 2007).
2. *Official Journal* C184. 23; 7: 1986.
3. Boyle P., Veronesi U., Tubiana M. i wsp.: Special Paper. European School of Oncology Advisory Report to the European Commission for the "Europe Against Cancer Programme" European Code Against Cancer. *Eur. J. Cancer* 1995; 9: 1395–1405.

4. Boyle P, Autier P, Bartelink H. i wsp.: European Code Against Cancer and Scientific Justification: Third Version. *Annals Oncol.* 2003; 14: 973–1005.
5. Boyle P, d’Onofrio A., Maisonneuve P. i wsp.: Measuring Progress Against Cancer In Europe: Has the 15% Decline targeted for 2000 come about? *Annals Oncol.* 2003; 14: 1312–1325.
6. Quinn M.J., d’Onofrio A., Müller B. i wsp.: Cancer Mortality Trends in the EU and Acceding States up to 2015. *Annals Oncol.* 2003; 14: 1148–1152.
7. Boyle P: The Globalisation of Cancer. *Lancet* 2006; 368(9536): 629–630.

Peter Boyle  
PhD DSc (Med) DSc  
FRSE FFPH FRCPS (Glas) FRCP (Edin)  
FMedSci  
Director  
International Agency for Research on Cancer  
150 cours Albert Thomas  
69372 Lyon Cedex 08  
France  
Lyon, lipiec 2007

**Wstęp**



## **Największym sukcesem w ostatniej dekadzie jest zmniejszenie zachorowań z powodu raka płuca w Polsce**

Zapobieganie i leczenie nowotworów złośliwych także w Polsce staje się na początku XXI wieku największym wyzwaniem dla systemu ochrony zdrowia. Od 15 lat obserwujemy w naszym kraju niebywałą poprawę jakości i długości życia. Średnia długość życia Polaków to blisko 80 lat w przypadku kobiet i ponad 70 lat u mężczyzn. Przyrost długości życia po transformacji ustrojowej wyniósł ponad 4 lata u mężczyzn i kobiet (po 30 latach utrzymywania się oczekiwanej średniej długości życia na tym samym poziomie). Najbardziej znaczącym faktem zdrowotnym jest zmniejszenie się liczby zachorowań i umieralności z powodu chorób układu krążenia o około 20% w porównaniu z 1991 rokiem. Szybki powrót Polski po 1990 roku do europejskiego modelu transformacji zdrowotnej stworzył nową sytuację (patrz aneks: Zatoński W., Didkowska J.: *Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce – bilans otwarcia*). Nowotwory złośliwe stają się główną przyczyną zgonów Polaków przed 65. rokiem życia. Zapobieganie zachorowaniom na raka (prewencja pierwotna), wczesna diagnostyka populacyjna (prewencja wtórna) oraz działania kliniczne dla wczesnego rozpoznawania i skutecznego leczenia nowotworów stają się podstawowym problemem zdrowia publicznego w Polsce.

Problem ten został podjęty przez środowisko polskich onkologów we współpracy z wieloma innymi środowiskami, a zwłaszcza organizacjami zrzeszającymi chorych na raka. Na ich wniosek polski parlament postanowił stworzyć i finansować Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych (uchwała sejmowa z dnia 1 lipca 2005 r.). Skuteczny, oparty na przesłankach naukowych i dowodach epidemiologicznych narodowy program musi być kompleksowy i wielopłaszczyznowy. Jedną z najważniejszych jego przesłanek musi być dotarcie z nim do wszystkich Polaków i zaangażowanie ich w jego realizację.

Zapobieganie zachorowaniom na raka (prewencja pierwotna) jest szczególnie ważnym elementem takiego programu. Największym sukcesem Polski w walce z rakiem w ostatnich dekadach jest zmniejszenie liczby zachorowań z powodu raka płuca, przede wszystkim u mężczyzn (o ponad tysiąc dwieście zachorowań rocznie w wieku 20–64 lat). Zmniejszenie liczby zachorowań na raka płuca jest spowodowane znacznym zmniejszeniem się częstości palenia (inhalowania czynników rakotwórczych dymu tytoniowego), zwłaszcza wśród mężczyzn (z 63% w 1982 roku do 37% w 2005 roku).

Chociaż zmniejszenie ekspozycji na czynniki rakotwórcze dymu papierosowego jest najważniejszym punktem wszystkich narodowych programów walki z rakiem, możliwości zapobiegania nowotworom są znacznie większe. W Polsce kluczowe znaczenie muszą mieć populacyjne programy przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy i sutka oraz raka jelita grubego. Także w Polsce podstawą zapobiegania nowotworom złośliwym powinien się stać *Europejski kodeks walki z rakiem*. Chcielibyśmy doprowadzić do jego szerokiej popularyzacji nie tylko wśród onkologów i lekarzy, ale przede wszystkim wśród zwyczajnych obywateli. Znajomość możliwości zapobiegania nowotworom złośliwym jest punktem wyjścia tego programu. Taki jest zarazem cel przedstawionej Państwu publikacji.

Prof. dr hab. n. med. Witold Zatoński  
Koordynator Prewencji Pierwotnej  
Nowotworów  
Narodowego Programu Zwalczenia Chorób  
Nowotworowych  
Warszawa, lipiec 2007



# Autorzy

P. Boyle<sup>1</sup>, P. Autier<sup>2</sup>, H. Bartelink<sup>3</sup>, J. Baselga<sup>4</sup>, P. Boffetta<sup>5</sup>, J. Burn<sup>6</sup>, H.J.G. Burns<sup>7</sup>, L. Christensen<sup>8</sup>, L. Denis<sup>9</sup>, M. Dicato<sup>10</sup>, V. Diehl<sup>11</sup>, R. Doll<sup>12</sup>, S. Franceschi<sup>13</sup>, C.R. Gillis<sup>14</sup>, N. Gray<sup>15</sup>, L. Griciute<sup>16</sup>, A. Hackshaw<sup>17</sup>, M. Kasler<sup>18</sup>, M. Kogevinas<sup>19</sup>, S. Kvinnsland<sup>20</sup>, C. La Vecchia<sup>21</sup>, F. Levi<sup>22</sup>, J.G. McVie<sup>23</sup>, P. Maisonneuve<sup>24</sup>, J.M. Martin-Moreno<sup>25</sup>, J. Newton Bishop<sup>26</sup>, F. Oleari<sup>27</sup>, P. Perrin<sup>28</sup>, M. Quinn<sup>29</sup>, M. Richards<sup>30</sup>, U. Ringborg<sup>31</sup>, C. Scully<sup>32</sup>, E. Siracka<sup>33</sup>, H. Storm<sup>34</sup>, M. Tubiana<sup>35</sup>, T. Tursz<sup>36</sup>, U. Veronesi<sup>37</sup>, N. Wald<sup>38</sup>, W. Weber<sup>39</sup>, D.G. Zaridze<sup>40</sup>, W. Zatoński<sup>41</sup> i H. zur Hausen<sup>42</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Mediolan, Włochy; <sup>2</sup>Centre for Research on Epidemiology and Health Information Systems (CRESIS), Centre de Recherche Public de la Santé, Luksemburg; <sup>3</sup>Professor and Chairman, Radiotherapy Department, The Netherlands Cancer Institute, Antoni van Leeuwenhoek Huis, Amsterdam, Holandia; <sup>4</sup>Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron, Barcelona, Hiszpania; <sup>5</sup>Chief, Unit of Environmental Cancer Epidemiology, International Agency for Research on Cancer, Lyon, Francja; <sup>6</sup>Cancer Family Network, Cancer Research UK, University of Newcastle, Newcastle, Wielka Brytania; <sup>7</sup>Chief Administrative Medical Officer, Greater Glasgow Health Board, Glasgow, Wielka Brytania; <sup>8</sup>President, The Association of European Cancer Leagues, Oslo, Norwegia; <sup>9</sup>Oncology Centre Antwerp, Antwerpia, Belgia; <sup>10</sup>Hematology-Oncology, Centre Hospitalier, Luksemburg; <sup>11</sup>Med. Klinik 1, Universität zu Köln, Kolonia, Niemcy; <sup>12</sup>Clinical Trial Service Unit, Cancer Research UK Cancer Studies Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, Wielka Brytania; <sup>13</sup>Chief, Field and Intervention Studies Unit, IARC, Lyon, Francja; <sup>14</sup>Scientific Coordinator, Department of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Mediolan, Włochy; <sup>15</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Mediolan, Włochy; <sup>16</sup>Lithuanian Oncology Center, Wilno, Litwa; <sup>17</sup>Deputy Director, Cancer Research UK & UCL Cancer Trials Centre, Stephenson House, Londyn, Wielka Brytania; <sup>18</sup>Director, National Institute of Oncology, Budapeszt, Węgry; <sup>19</sup>Department of Epidemiology and Public Health, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona, Hiszpania; <sup>20</sup>Department of Oncology, Haukaland Hospital, Bergen, Norwegia; <sup>21</sup>Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Mediolan, Włochy; <sup>22</sup>Director, Registre Vaudois des Tumeurs, Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive,

Lozanna, Szwajcaria; <sup>23</sup>Scientific Coordinator, Department of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Mediolan, Włochy; <sup>24</sup>Unit of Clinical Epidemiology, Department of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Mediolan, Włochy; <sup>25</sup>Director-General of Public Health, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madryt, Hiszpania; <sup>26</sup>Genetic Epidemiology Division, Cancer Research UK, St James's University Hospital, Leeds, Wielka Brytania; <sup>27</sup>Ministero della Sanita', Rzym, Włochy; <sup>28</sup>Chairman, Department of Urology, Hopital de l'Antiquaille, Lyon, Francja; <sup>29</sup>Director, National Cancer Intelligence Centre, Office for National Statistics, B6/02, 1 Drummond Gate, Londyn, Wielka Brytania; <sup>30</sup>National Cancer Director, St Thomas' Hospital, Londyn, Wielka Brytania; <sup>31</sup>Department of Oncology, Radiumhemmet, Karolinska Hospital, Sztokholm, Szwecja; <sup>32</sup>Dean and Director of Studies and Research, Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences and International Centres for Excellence in Dentistry, University of London, Eastman Dental Institute, Londyn, Wielka Brytania; <sup>33</sup>President, Liga proti rakovine SR, Bratysława, Słowacja; <sup>34</sup>Danish Cancer Society, Director Cancer Prevention and Documentation, Kopenhaga, Dania; <sup>35</sup>President du Centre Antoine Beclere, Centre Antoine Beclere, Faculte' de Medicine, Paryż, Francja; <sup>36</sup>Director, Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francja; <sup>37</sup>Scientific Director, European Institute of Oncology, Mediolan, Włochy; <sup>38</sup>The Medical College of St Bartholomew's Hospital, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Department of Epidemiology, Londyn, Wielka Brytania; <sup>39</sup>Schweizerische Krebsliga, Berno, Szwajcaria; <sup>40</sup>Director, Institute of Carcinogenesis, Deputy Director, Cancer Research Centre RAMS, Moskwa, Federacja Rosyjska; <sup>41</sup>Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska; <sup>42</sup>Director, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Niemcy





## Wprowadzenie

Od czasu publikacji poprzedniej wersji *Europejskiego kodeksu walki z rakiem* [1] znacznie wzrosła liczba państw członkowskich Unii Europejskiej (UE). W 2004 roku przybyło 10 nowych krajów: Cypr, Czechy, Estonia, Litwa, Łotwa, Malta, Polska, Słowacja, Słowenia i Węgry. W 2007 roku przyjęto Bułgarię i Rumunię, a zgodnie z przewidywaniami w późniejszym czasie dołączy Turcja i Chorwacja. Do rozszerzonej Unii weszło wiele narodów o dużym zróżnicowaniu stylów życia, a co za tym idzie zróżnicowaniu ryzyku różnych chorób. Kontrasty między krajami śródziemnomorskimi, skandynawskimi oraz Europy Środkowej i Wschodniej są znaczne. Po przyjęciu nowych krajów ważnym zadaniem stała się aktualizacja *Kodeksu* z uwzględnieniem swoistej sytuacji nowych członków Unii.

Mówiąc o Unii Europejskiej, autorzy mają na myśli 15 starych krajów członkowskich (Austria, Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Portugalia, Szwecja, Wielka Brytania i Włochy) oraz 10 krajów przyjętych w 2004 roku.

## Zwalczanie nowotworów złośliwych

Choroby nazywane potocznie „rakiem” występują powszechnie i z punktu widzenia zdrowia publicznego stanowią problem wielkiej wagi, gdyż ponad połowa chorych umiera z ich powodu. Dlatego też opracowano koncepcję zwalczania chorób nowotworowych, która na każdym etapie rozwoju choroby efektywnie ograniczyłaby związane z tymi chorobami cierpienia oraz zmniejszyłaby potencjalną liczbę zgonów.

### Profilaktyka pierwotna

Najbardziej oczywisty sposób zapobiegania zgonom z powodu nowotworów stanowi opracowanie

metod zapobiegania wystąpieniu choroby oraz skutecznego leczenia. Profilaktyka pierwotna nowotworów złośliwych opiera się na wyborze takich czynników ryzyka choroby nowotworowej, których rola w etiologii tej choroby została dostatecznie udowodniona w badaniach epidemiologicznych. Wyeliminowanie lub zmniejszenie ekspozycji na te czynniki ryzyka powinno skutkować spadkiem zachorowań na nowotwory.

Istnieją niezbita dowody, że nowotworom złośliwym można zapobiegać. Różne populacje na świecie charakteryzuje różna częstość zachorowań na poszczególne typy nowotworów [4], a częstość ta zmienia się w czasie w określony i przewidywalny sposób [5]. W grupach imigrantów profil zachorowań na nowotwory zmienia się na typowy dla nowego miejsca zamieszkania niekiedy już w pierwszym pokoleniu [6,7]. Na przykład u Japończyków, którzy przybyli do Kalifornii, zaobserwowano zmniejszenie zapadalności na częste wśród mieszkańców Japonii raka żołądka, a zwiększoną częstość zachorowań na raka piersi i raka jelita grubego, typową dla mieszkańców tego stanu USA. W grupach różniących się stylem życia od pozostałych członków danej społeczności często występują inne czynniki ryzyka zachorowania na nowotwory (np. u adwentystów Dnia Siódmego i mormonów [8]).

Na podstawie tego typu obserwacji ocenia się, że 80–90% zachorowań na nowotwory złośliwe w populacjach zachodnich można przypisać czynnikom środowiskowym [9], rozumianym w szerokim sensie, m.in. jako nawyki żywieniowe i zachowania społeczno-kulturowe. Wprawdzie nie określono jeszcze ściśle wszystkich możliwych do uniknięcia przyczyn chorób nowotworowych, ale uważa się, że obecnie znane są czynniki ryzyka około połowy nowotworów. Profilaktyka pierwotna nowotworów złośliwych zajmuje więc ważne miejsce w polityce zdrowia publicznego.

### Profilaktyka wtórna

Dla wielu nowotworów szansa na wyleczenie znacznie wzrasta, jeśli nowotwór zostanie rozpoznany we wczesnym stopniu zaawansowania.

Wiedza o objawach przedmiotowych i podmiotowych ma duże znaczenie, trzeba jednak podkreślić, że często pierwsze objawy nowotworów złośliwych pojawiają się dopiero wtedy, gdy choroba jest już zaawansowana. W celu ustalenia stopnia zagrożenia u danej osoby, zwykle bez objawów klinicznych choroby, prowadzi się badania przesiewowe (ang. *screening*). Wykrywanie nowotworów złośliwych we wczesnej, bezobjawowej fazie ich rozwoju mogłoby ograniczyć umieralność na niektóre z nich. Odnosi się to zwłaszcza do tych nowotworów, w których wczesne rozpoznanie (i leczenie) może uchronić przed wystąpieniem przerzutów odległych.

### Profilaktyka trzeciej fazy

Naturalnym sposobem uniknięcia zgonu z powodu nowotworu złośliwego jest całkowite wyleczenie choroby, nawet w stadium zaawansowanym. Odnotowano już kilka przełomów w leczeniu niektórych form nowotworów uważanych dotąd za nieuleczalne (śmiertelne). Znaczące sukcesy odnotowano w leczeniu guzów jądra [10], ziarnicy złośliwej [11], białaczek u dzieci, guza Wilmsa i kosmówczaka złośliwego. Wzrost przeżywalności chorych na najczęstsze typy nowotworów jest jednak daleki od oczekiwanego. Chemioterapia uzupełniająca i tamoksyfen zwiększyły szanse na przeżycie chorych na raka piersi [12]; chemioterapia uzupełniająca przyczyniła się również do poprawy rokowania u chorych na raka jajnika i raka jelita grubego [13]. Dzięki nowym metodom uzyskano także pewną poprawę wyników leczenia w przypadku innych typów nowotworów.

Postęp wiedzy medycznej umożliwił między innymi wprowadzenie nowoczesnych metod znieczulania, co z kolei rozszerzyło możliwości bezpiecznego operowania chorych. Postępowi temu zawdzięczamy również skuteczniejszą walkę z zakażeniami, ulepszony sprzęt do badań obrazowych, umożliwiającą precyzyjniejszą lokalizację guzów i ocenę ich zaawansowania, oraz urządzenia pozwalające dokładnie dozować promie-

niowanie i dawkować leki. Coraz więcej chorych korzysta ze skuteczniejszych i lepiej dobranych metod leczenia, co wpływa na lepsze rokowanie.

Nie można również zapomnieć o jakości życia chorych po leczeniu przeciwnowotworowym. Na przykład u chorych na raka piersi tradycyjną, radykalną mastektomię stopniowo wypiera leczenie oszczędzające; wykonuje się też więcej rekonstrukcji piersi. Do osiągnięć można także zaliczyć zmniejszenie liczby amputacji kończyn z powodu mięsaków kości i tkanek miękkich czy udoskonalenia metod pielęgnacji i zabezpieczenia sztucznego odbyt.

Choroby nowotworowe, którym możnaby zapobiec i wyleczyć, należą w Europie do najczęstszych przyczyn zgonów przedwczesnych i stanowią wielkiej wagi problem zdrowia publicznego. Wyrazem tego wyzwania stało się opracowanie *Europejskiego kodeksu walki z rakiem*. Zawarto w nim zestaw zaleceń, których stosowanie może w wielu przypadkach zmniejszyć zachorowalność na nowotwory złośliwe (profilaktyka pierwotna), a także umieralność z ich powodu (profilaktyka wtórna i profilaktyka trzeciej fazy).

*Europejski kodeks walki z rakiem* został po raz pierwszy opracowany, a następnie zatwierdzony przez Komitet Ekspertów Onkologii (*Committee of Cancer Experts*) Komisji Europejskiej w 1987 roku. W 1994 roku Komisja Europejska zwróciła się do Europejskiej Szkoły Onkologii (*European School of Oncology*) z prośbą o utworzenie międzynarodowej grupy ekspertów w celu zbadania podstaw naukowych obowiązujących wówczas zaleceń i rozważenia ich aktualizacji. W wyniku podjętych prac na spotkaniu Komitetu Ekspertów Onkologii w listopadzie 1994 roku przyjęto nową edycję *Kodeksu* [1].

Niniejsza publikacja, powstała w wyniku kolejnej aktualizacji, stanowi trzecią edycję *Europejskiego kodeksu walki z rakiem*. Projektem, finansowanym z programu Komisji Europejskiej „Europa przeciwko chorobom nowotworowym” (*Europe Against Cancer*), kierował Komitet Wykonawczy, w skład którego wchodził specjalistów w dziedzinie

zdrowia publicznego, onkolodzy, a także członkowie organizacji zajmujących się walką z chorobami nowotworowymi i przedstawiciele departamentów profilaktyki ministerstw zdrowia krajów europejskich. Utworzono Komitet Naukowy, skupiający niezależnych ekspertów, i ustanowiono przewodniczącą podkomisję pracującą nad poszczególnymi zagadnieniami. W opracowaniu niniejszej wersji *Kodeksu* uczestniczyło ponad 100 przedstawicieli nauk medycznych. Poniżej przedstawiono podstawy naukowe każdego z zaleceń *Europejskiego kodeksu walki z rakiem* oraz omówiono dodatkowe kwestie – rozważane, lecz nieujęte w *Kodeksie*.

Zalecenia formułowane w celu zmniejszenia zapadalności na nowotwory nie mogą wpływać na zwiększenie ryzyka innych chorób. Przestrzeganie zaleceń ujętych w aktualnej wersji *Europejskiego kodeksu walki z rakiem* powinno doprowadzić do poprawy ogólnego stanu zdrowia (tab. 1). Trzeba pamiętać, że każdy ma prawo wyboru stylu życia. Niektóre indywidualne wybory, takie jak przedstawione poniżej, mogą zmniejszać ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową.

### **Prowadząc zdrowy styl życia, można poprawić ogólny stan zdrowia i zapobiec wielu zgonom z powodu nowotworów złośliwych.**

**Tabela 1. Europejski kodeks walki z rakiem**

**Prowadząc zdrowy styl życia, można poprawić ogólny stan zdrowia i zapobiec wielu zgonom z powodu nowotworów złośliwych.**

1. Nie pal; jeśli palisz, przestań. Jeśli nie potrafisz przestać, nie pal przy niepalących.
2. Wystrzegaj się otyłości.
3. Bądź codziennie aktywny ruchowo, uprawiaj ćwiczenia fizyczne.
4. Spożywaj więcej warzyw i owoców: jedz co najmniej 5 porcji dziennie. Ogranicz spożycie produktów zawierających tłuszcze zwierzęce.
5. Jeśli pijesz alkohol – piwo, wino lub napoje wysokoprocentowe – ogranicz jego spożycie: mężczyźni do dwóch porcji dziennie, kobiety do jednej porcji.
6. Unikaj nadmiernej ekspozycji na promienie słoneczne. Szczególnie chroń dzieci i młodzież. Osoby mające skłonność do oparzeń słonecznych powinny przez całe życie stosować środki chroniące przed słońcem.
7. Przestrzegaj ściśle przepisów mających na celu ochronę przed narażeniem na znane substancje rakotwórcze. Stosuj się zawsze do instrukcji postępowania z substancjami rakotwórczymi. Przestrzegaj zaleceń krajowych ośrodków ochrony radiologicznej.
8. Bierz udział w programach szczepień ochronnych przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.\*

**Dla niektórych nowotworów istnieją programy badań przesiewowych zwiększających szansę na ich wyleczenie.**

9. Kobiety po 25. roku życia powinny brać udział w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Badania te powinny być prowadzone w ramach programów podlegających procedurom kontroli jakości zgodnym z „Europejskimi wytycznymi kontroli jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy”.
10. Kobiety po 50. roku życia powinny brać udział w badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi. Badania te powinny być prowadzone w ramach programów zdrowotnych podlegających procedurom kontroli jakości zgodnym z „Europejskimi wytycznymi kontroli jakości mammograficznych badań przesiewowych”.
11. Kobiety i mężczyźni po 50. roku życia powinni uczestniczyć w badaniach przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Badania te powinny być prowadzone w ramach programów uwzględniających procedury kontroli jakości.

\*Patrz także szczepienia HPV – rozdział 8 (s. 68).



I

Prowadząc zdrowy styl życia,  
można poprawić ogólny stan  
zdrowia i zapobiec wielu zgonom  
z powodu nowotworów  
złośliwych





1

Nie pal; jeśli palisz, przestań.  
Jeśli nie potrafisz przestać,  
nie pal przy niepalących





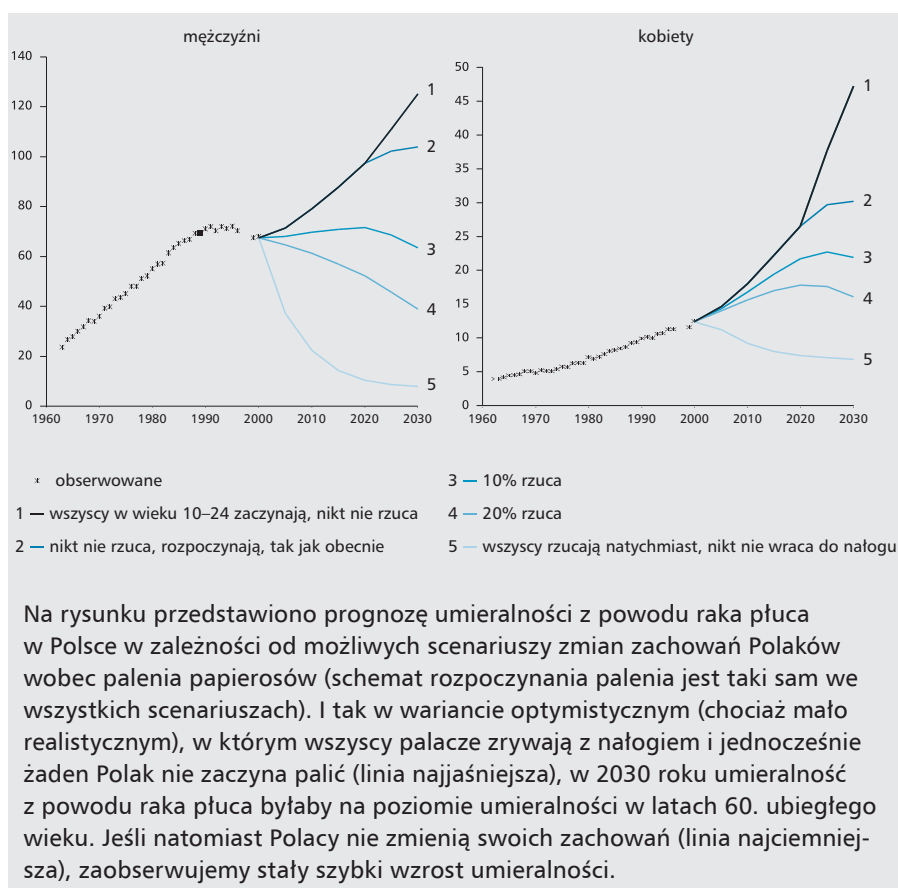
Ocenia się, że w krajach rozwiniętych 25–30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów ma związek z paleniem tytoniu. Badania prowadzone w Europie, Japonii i Ameryce Północnej wskazują, że paleniu można przypisać 87–91% zachorowań na raka płuca u mężczyzn i 57–86% u kobiet. U obu płci odsetek zachorowań na raka przełyku, raka gardła i raka jamy ustnej, związanych z działaniem dymu tytoniowego bądź dymu tytoniowego w połączeniu z alkoholem, wynosi 43–60%. Znaczna część zachorowań na raka pęcherza moczowego i raka trzustki, a także niewielka część zachorowań na raki nerki, żołądka, szyjki macicy oraz na białaczkę szpikową wiąże się przyczynowo z paleniem tytoniu. Obserwowane obecnie zachorowania na nowotwory tytoniozależne, ze względu na swój długi okres utajenia i brak objawów, odzwierciedlają strukturę palenia tytoniu w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat.

Po zaprzestaniu palenia ryzyko tego typu nowotworów szybko się zmniejsza. Ewidentne korzy-

ści zdrowotne obserwuje się już po 5 latach od zerwania z nałogiem i z każdym rokiem są one większe.

Palenie tytoniu powoduje również wiele innych chorób, przede wszystkim przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (często nazywaną przewlekłym zapaleniem oskrzeli), a także zwiększa ryzyko chorób serca i udaru mózgu. Wskaźnik umieralności wieloletnich palaczy w średnim wieku (35–69 lat) jest trzykrotnie większy niż osób nigdy niepalących w tym samym wieku. W przybliżeniu ocenia się, że połowa nałogowych palaczy, którzy zaczęli palić we wczesnym okresie życia, umrze z powodu konsekwencji tego zwyczaju. Połowa z nich umiera w średnim wieku (a więc żyją oni 20–25 lat krócej od osób niepalących); reszta w późniejszym wieku, tracąc 7–8 lat życia. Dysponujemy dziś dowodami na to, że zaprzestanie palenia, nawet w średnim wieku, zanim się rozwinie nowotwór złośliwy lub inna poważna choroba, znacznie zmniejsza ryzyko zgonu (tab. 2). Częstość rozpoczęcia pale-

**Ryc. 1.** Prognoza umieralności z powodu nowotworów płuca w Polsce. Źródło: Didkowska J., 2005<sup>51</sup>



## Tabela 2. Zagrożenia dla osób palących tytoń

**Wielkie ryzyko**, szczególnie wśród tych, którzy rozpoczynają palenie w wieku szkolnym: jeśli nie zaprzestaną palenia, około połowa umrze z tego powodu (ok. 1/4 w wieku średnim i ok. 1/4 w starszym).

Ci, którzy umrą z powodu palenia tytoniu w **średnim wieku** (35–69 lat), tracą **20–25 lat** życia w stosunku do średniej życia osób niepalących.

W UE palenie tytoniu jest najpoważniejszą pojedynczą przyczyną zgonów. U osób niepalących umieralność z powodu nowotworów spada powoli, **umieralność** z innych powodów spada szybko.

Większość umierających z powodu palenia tytoniu nie pali bardzo dużo.

**Rzucenie palenia opłaca się**: jeśli przestaniesz palić, zanim zachorujesz na nowotwór złośliwy lub inną poważną chorobę, nawet jeżeli to zrobisz dopiero w średnim wieku, unikniesz w znacznym stopniu zwiększonego ryzyka śmierci z powodu palenia tytoniu; korzyści będą jeszcze większe, jeśli przestaniesz palić w młodym wieku.

Tabelę przygotowano na podstawie: Peto R. i wsp., 1994<sup>52</sup>

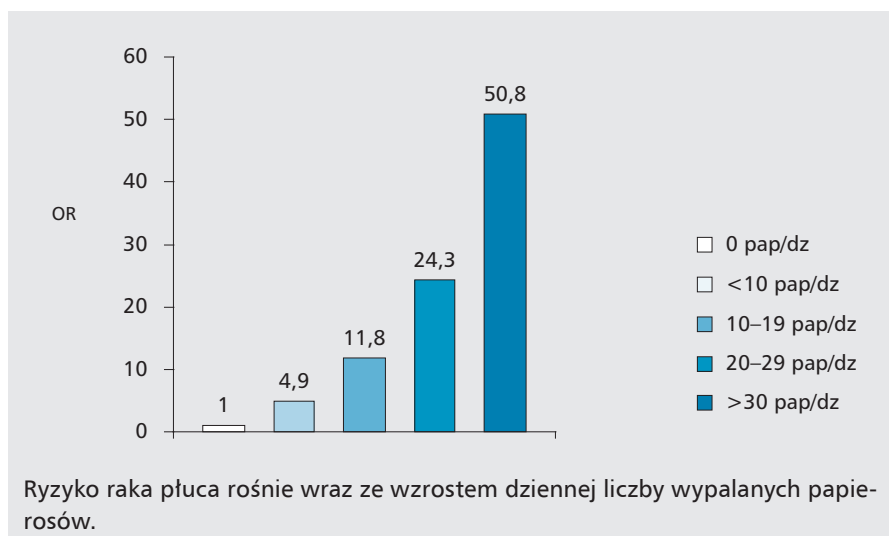
nia tytoniu przez młodych ludzi będzie ważnym wyznacznikiem zachorowalności i umieralności w drugiej połowie XXI wieku, jednak częstość zrywania z nałogiem przez obecnych palaczy wpłynie na umieralność w najbliższych dziesięcioleciach. Ten właśnie aspekt wymaga pilnej uwagi osób odpowiedzialnych za ochronę zdrowia w całej Europie.

Dym tytoniowy wydychany przez palaczy do otoczenia – często określany jako „dym tytoniowy w środowisku człowieka” (*environmental tobacco smoke*) – wymusza „bierne palenie” i niekorzystnie oddziałuje na oddychające nim osoby. Bierne palenie zwiększa ryzyko raka płuca, a także chorób serca i dróg oddechowych; ale jest szczególnie szkodliwe dla małych dzieci. Palenie papie-

rosów przez kobiety w ciąży zwiększa prawdopodobieństwo obumarcia płodu, małej masy urodzeniowej i późniejszego upośledzenia fizycznego i psychicznego rozwoju dziecka. Palenie tytoniu przy dziecku zwiększa u niego ryzyko zakażeń dróg oddechowych, rozwoju ciężkiej postaci astmy i nagłej śmierci niemowlęcia.

Największe zagrożenie stanowi palenie papierosów, jednak wdychanie dymu z cygar jest również niebezpieczne, a palenie cygar i fajki wiąże się z porównywalnym zagrożeniem nowotworami jamy ustnej, gardła, krtani i przełyku. Ponadto istnieją dowody na to, że używanie tytoniu w innych postaciach (np. żucie i ssanie liści tytoniowych) zwiększa ryzyko choroby nowotworowej, zwłaszcza raka jamy ustnej.

**Ryc. 2.** Ryzyko raka płuca według liczby wypalanych papierosów w ciągu dnia w Polsce. Źródło: Brennan P. i wsp., 2006<sup>53</sup>



Ocenia się, że w latach 90. XX wieku z powodu palenia tytoniu co roku na świecie umierały 4 miliony osób; w drugiej połowie XX wieku na choroby wywołane paleniem zmarło około 60 milionów ludzi. W większości krajów najgorsze skutki „epidemii” palenia tytoniu dopiero się ujawniają, szczególnie wśród kobiet w krajach rozwiniętych oraz w krajach rozwijających się. Kiedy dzisiejsi młodzi palacze osiągną wiek średni lub starszy, z powodu palenia umierać będzie na świecie 10 milionów ludzi rocznie (3 mln w krajach rozwiniętych i 7 mln w krajach rozwijających się). Jeśli częstość palenia papierosów utrzyma się na obecnym poziomie, spodziewać się można, że około 500 milionów osób spośród obecnej światowej populacji umrze z powodu palenia, w tym połowa w wieku średnim.

Sytuacja jest szczególnie niepokojąca w zakresie produkcji papierosów w Unii Europejskiej, która jest drugim po Chinach producentem papierosów (odpowiednio: 749 mld sztuk i 1675 mld w 1998 r.). UE jest też głównym eksporterem papierosów (400 mld sztuk). W Europie Środkowej i Wschodniej znacznie zwiększyła się liczba osób palących. W Europie obserwuje się największą spośród 6 regionów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) konsumpcję produkowanych papierosów na jednego mieszkańca. Spełnienie celu strategicznego WHO – aby niepalący stanowili co najmniej 80% populacji – jest na naszym kontynencie wielkim wyzwaniem. W 2002 roku nałogowi palacze stanowili w UE 33,1% wśród mężczyzn i 25,1% wśród kobiet. Odsetek palących kobiet był mniejszy w południowej części Europy, jednak i tam ich liczba rośnie. Można przypuszczać, że ta tendencja utrzyma się w następnym dziesięcioleciu. W przedziale wieku 20–44 wskaźniki te są wyższe (38,4% mężczyzn i 31,2% kobiet), co może mieć potężny wpływ na przyszłą zachorowalność. Szczególnie niepokojącym zjawiskiem w niektórych częściach Europy jest duży odsetek palących lekarzy – a przecież ta grupa powinna stanowić wzór zdrowego stylu życia. W tej grupie palacze należy podjąć natychmiastowe działania.

Stwierdzono, że na zmianę poziomu konsumpcji papierosów wpływają raczej działania na poziomie

populacyjnym niż akcje adresowane do poszczególnych palaczy (np. programy indywidualnego rzucenia palenia). Działania takie, jak zakaz reklamy wyrobów tytoniowych czy podwyższenie ceny papierosów, wpływają przede wszystkim na poziom sprzedaży papierosów osobom młodym. Dla zmniejszenia skutków palenia tytoniu zasadnicze znaczenie ma „polityka antytytoniowa”. Do jej zadań należy zarówno powstrzymanie młodych ludzi od rozpoczęcia palenia, jak i pomoc osobom palącym w rozstaniu się z nałogiem. Jedynie kompleksowe i długofalowe działania mogą odnieść pożądaną skuteczną politykę antytytoniową powinna obejmować: podnoszenie opodatkowania wyrobów tytoniowych, całkowity zakaz bezpośredniej i pośredniej reklamy papierosów, tworzenie w miejscach publicznych stref wolnych od dymu tytoniowego, umieszczanie w eksponowanych miejscach na opakowaniach produktów tytoniowych napisów ostrzegających przed skutkami palenia, ustalenie na niskim poziomie górnej dopuszczalnej granicy zawartości substancji smolistych w papierosach, działania edukacyjne na temat szkodliwości palenia tytoniu i zachęcające do zaprzestania palenia, wreszcie indywidualne działania lecznicze. Świadomość, że nikotyna jest substancją uzależniającą i niektórzy poważnie uzależnieni palacze wymagają pomocy lekarskiej w zwalczaniu nałogu, powinna stać się powszechna.

O znaczeniu opisanych wyżej działań mogą świadczyć niskie wskaźniki zapadalności na raka płuc, odnotowane w krajach skandynawskich, gdzie we wczesnych latach 70. ubiegłego wieku wprowadzono centralną politykę antytytoniową, zintegrowaną z lokalnymi programami. W Wielkiej Brytanii spożycie wyrobów tytoniowych zmniejszyło się od 1970 roku o 46%, a umieralność mężczyzn z powodu raka płuca od 1980 roku stale się zmniejsza, choć pozostaje nadal duża. We Francji, w latach 1993–1998, po wprowadzeniu zawierającej regulacje antytytoniowe ustawy, konsumpcja tytoniu spadła o 11%.

Sformułowana na podstawie powyższych doświadczeń pierwsza zasada *Europejskiego kodeksu walki z rakiem* brzmi:

**Nie pal. Palenie jest najważniejszą przyczyną przedwczesnych zgonów.**

**Jeśli palisz, przestań. Zaprzestanie palenia, zanim rozwinie się nowotwór złośliwy lub inna poważna choroba, znacznie zmniejsza ryzyko zgonu z powodu palenia tytoniu, nawet jeśli palenie rzuci osoba w średnim wieku.**

**Jeśli nie potrafisz przestać palić, nie pal przy niepalących. Skutki zdrowotne Twojego palenia mogą także ponosić osoby z Twojego otoczenia.**



2

Wystrzegaj się otyłości



W tym rozdziale oraz w rozdziale 3. podsumowano wiedzę na temat negatywnych skutków otyłości (lub nadwagi) oraz roli aktywności ruchowej w profilaktyce nowotworowej na podstawie wyczerpującego przeglądu badań nad rolą masy ciała i aktywności fizycznej, opublikowanego przez Międzynarodową Agencję Badań nad Nowotworami Złośliwymi (*International Agency for Research on Cancer – IARC*).

## Otyłość

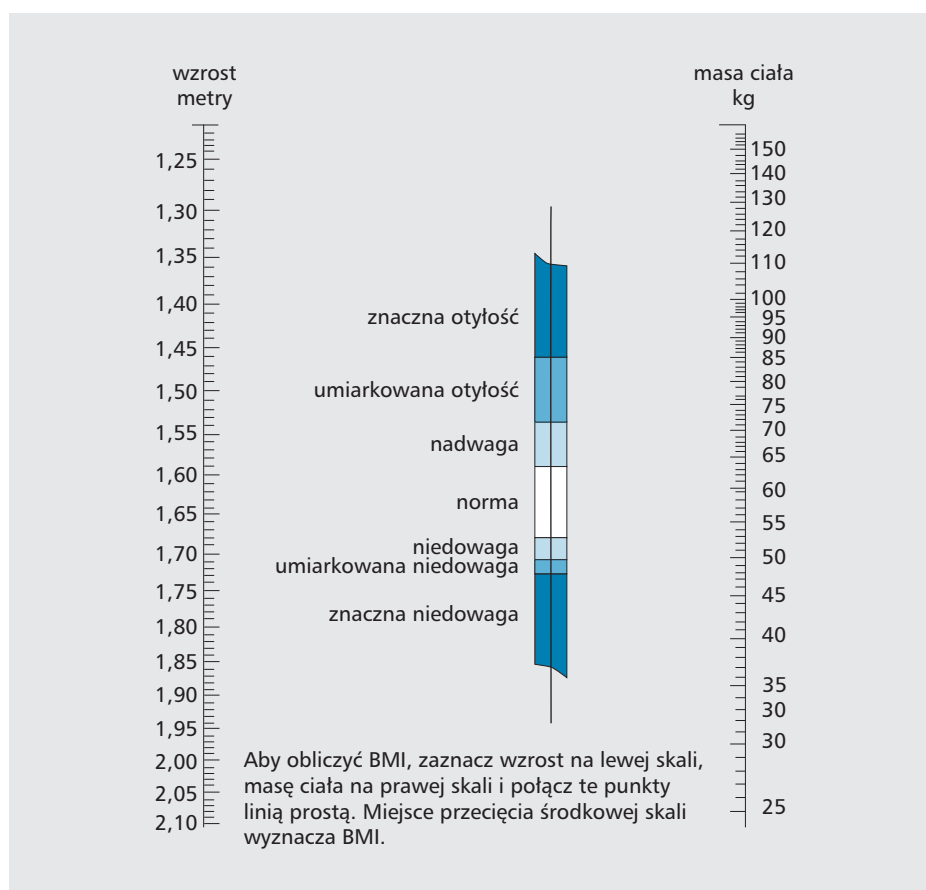
Otyłość jest udokumentowaną, ważną przyczyną zachorowalności i umieralności. W krajach zachodnich stanowi drugi po paleniu tytoniu czynnik ryzyka rozwoju chorób przewlekłych, zwłaszcza cukrzycy, chorób układu krążenia i nowotworów złośliwych. W ciągu ostatnich lat w większości krajów Europy odsetek ludzi otyłych (wskaźnik masy ciała; ang. *body mass index* – BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> [ryc. 3]) gwałtownie rośnie i doty-

czy <10% populacji Francji, około 20% mieszkańców Wielkiej Brytanii i Niemiec oraz aż >30% niektórych krajów środkowej Europy. Wskaźniki otyłości w Polsce są zbliżone do tych występujących w Wielkiej Brytanii i Niemczech [14, 15]. Otyłość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju różnie umiejscowionych nowotworów złośliwych; przekonujące dane wskazują na związek otyłości z zachorowaniami na raka okrężnicy, piersi (po menopauzie), trzonu macicy, nerki i gruczolakoraka przełyku. Nawet po uwzględnieniu innych czynników, m.in. aktywności fizycznej, ryzyko jest nadal zwiększone.

Nadwaga (BMI 25–29 kg/m<sup>2</sup>) w podobny sposób wiąże się z zachorowaniem na wymienione nowotwory, wzrost ryzyka jest jednak mniejszy.

Ryzyko raka okrężnicy rośnie w przybliżeniu liniowo wraz ze wzrostem BMI w przedziale 23–30 kg/m<sup>2</sup>. U osób o BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ryzyko wzrasta o 50–100%, w porównaniu z tymi o BMI <23 kg/m<sup>2</sup>. Ta zależność wydaje się silniejsza

**Ryc. 3.** Wyliczenie wskaźnika masy ciała na podstawie wzrostu i masy ciała (kalkulator przeznaczony dla osób dorosłych)





u mężczyzn niż u kobiet. Na przykład w badaniach kohortowych przeprowadzonych przez American Cancer Society, obejmujących około 1,2 mln osób, stwierdzono, że ryzyko raka okrężnicy w grupie o BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> było większe o 75% u mężczyzn i o 25% u kobiet w porównaniu z osobami o BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>. Wyniki badań sugerują też, że ryzyko nie zależy od tego, czy nadwaga występowała we wczesnym okresie dorosłości, czy w późniejszym okresie życia.

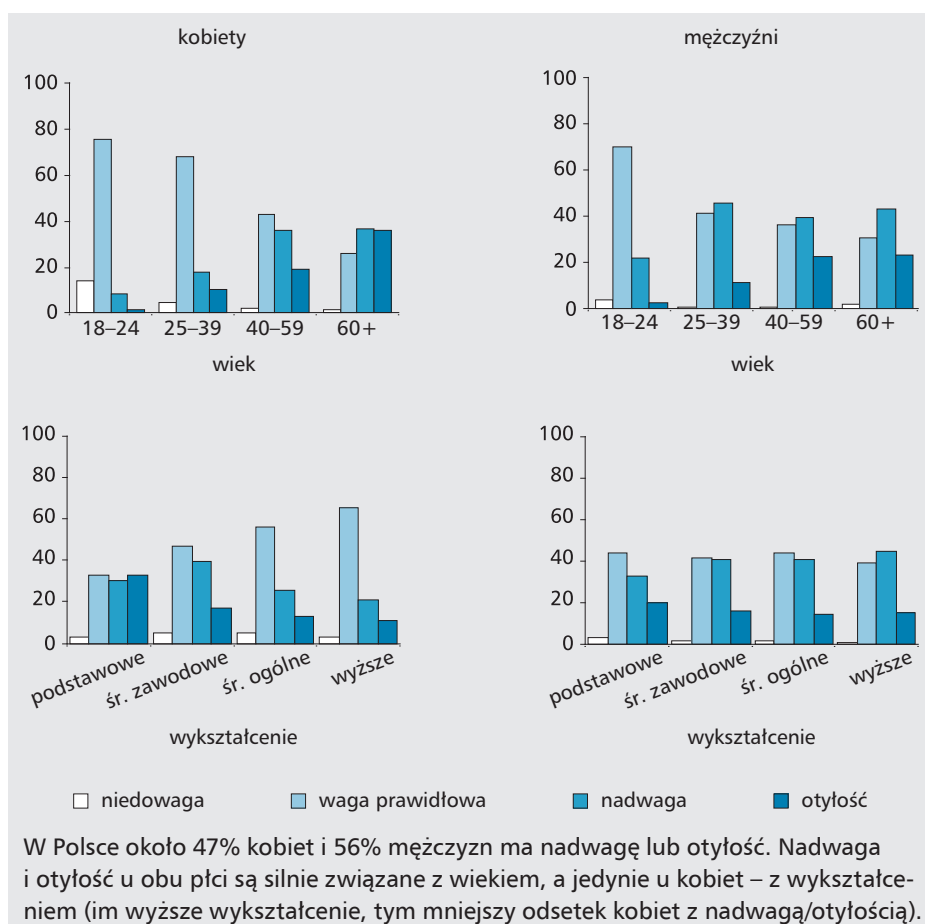
W ponad 100 badaniach wykazano umiarkowany wzrost ryzyka raka piersi u kobiet po menopauzie mających nadwagę. W badaniach epidemiologicznych obserwowano wzrost ryzyka raka piersi u kobiet z BMI powyżej 24 kg/m<sup>2</sup>. Łączna analiza danych z 8 badań kohortowych, obejmujących około 340 tysięcy kobiet, wykazała wzrost ryzyka o 30% w przypadku BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> w porównaniu z BMI  $< 21$  kg/m<sup>2</sup>. Związek między otyłością a rakiem piersi modyfikują następujące czynniki: rodzinne występowanie (kobiety

o większej masie ciała, które miały w rodzinie przypadki zachorowań na raka piersi, były obciążone większym ryzykiem niż kobiety o podobnej nadwadze, nieobciążone rodzinnie) oraz stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ; ryzyko raka piersi związane z otyłością jest większe u kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ). Nie stwierdzono natomiast związku między występowaniem raka piersi a otyłością u kobiet przed menopauzą.

Wiele dowodów wskazuje na zależność między nadwagą a rakiem trzonu macicy. Ryzyko zachorowania jest 2–3-krotnie większe u kobiet o BMI  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>, zwłaszcza z otyłością brzuszną. Według niektórych danych ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy u kobiet z nadwagą jest podobne u kobiet przed menopauzą i po menopauzie.

Dobrze udokumentowano związek między BMI a rakiem nerki; jest on niezależny od ciśnienia tętniczego. Osoby o BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> są obciążone

**Ryc. 4.** Rozkład indeksu masy ciała (BMI) według płci, wieku i wykształcenia w Polsce. Źródło: Lissowska J. i wsp., 2006<sup>54</sup>

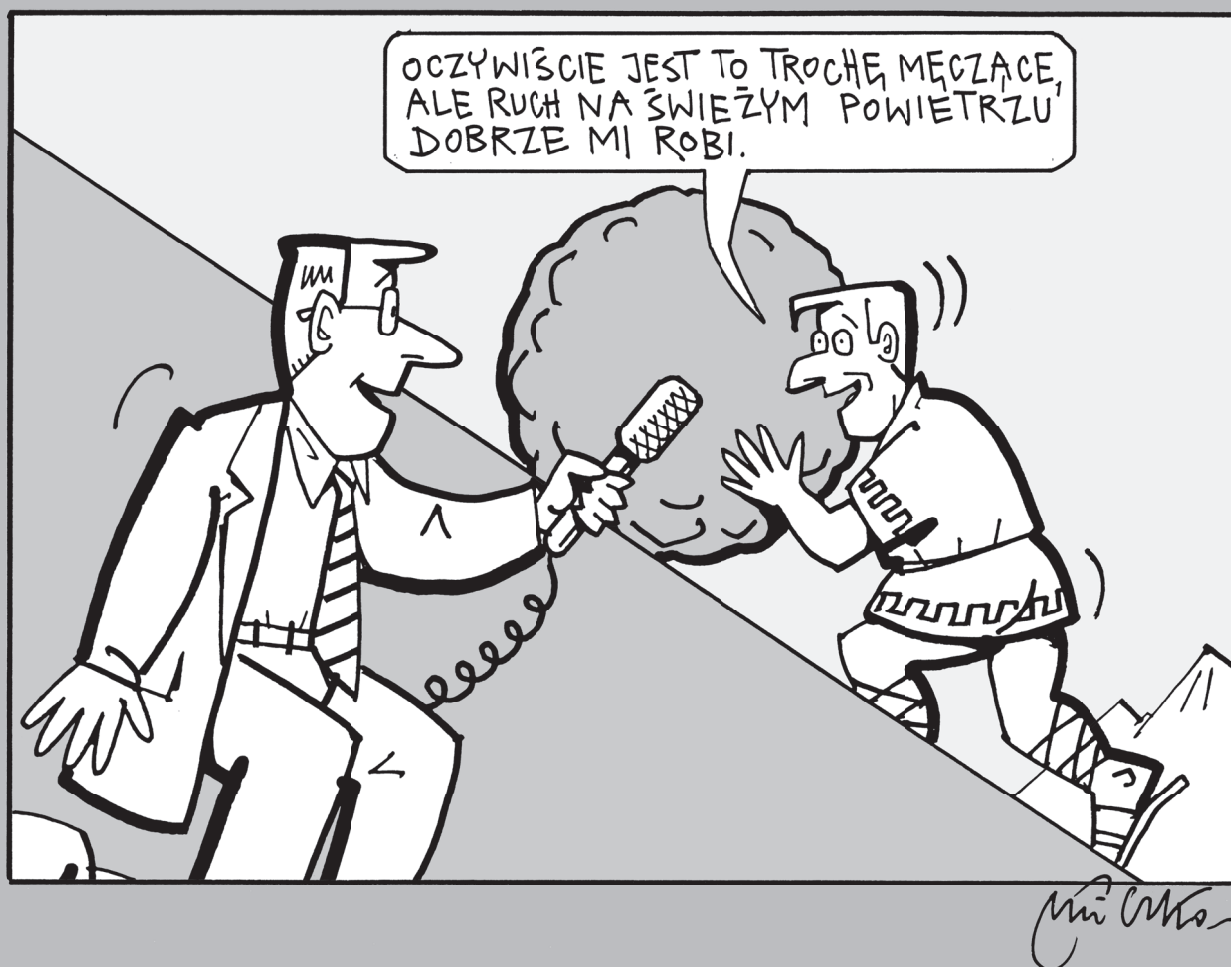




żone 2–3-krotnie większym ryzykiem niż w przypadku BMI <25 kg/m<sup>2</sup>. Zależność ta dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Istnieje również silny związek między nadwagą a gruczolakorakiem dolnej części przełyku i części wpustowej żołądka – u osób o BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> ryzyko jest 2-krotnie większe. W łącznej analizie danych z kilku badań stwierdzono słaby związek pomiędzy BMI a rakiem tarczycy (wzrost ryzyka u osób w najwyższym tercylu BMI o 20% u kobiet i 50% u mężczyzn). Dane dotyczące związku otyłości z rakiem pęcherzyka żółciowego są skąpe, ale sugerują prawie 2-krotny wzrost ryzyka, szczególnie u kobiet.

Szacuje się, że w Europie Zachodniej nadwaga i otyłość stała się przyczyną rozwoju około 11% nowotworów okrężnicy, 9% nowotworów piersi, 39% nowotworów trzonu macicy, 37% gruczolakoraków przełyku, 25% nowotworów nerki i 24% nowotworów pęcherzyka żółciowego.





### 3

Bądź codziennie aktywny ruchowo,  
uprawiaj ćwiczenia fizyczne



Zależność między aktywnością fizyczną a ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe była przedmiotem wielu badań. Zgromadzone na ten temat dane jednoznacznie wskazują, że regularne ćwiczenia fizyczne zmniejszają ryzyko zachorowania na raka okrężnicy. Wydaje się również, że w podobny sposób wpływają na ryzyko raka piersi, raka trzonu macicy i raka prostaty. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworów jest wprawdzie wprost proporcjonalne do stopnia aktywności fizycznej, nie należy jednak zalecać intensywnych ćwiczeń osobom z chorobami układu krążenia. Aktywność fizyczna związana z regularnym, umiarkowanym wysiłkiem może być wskazana dla utrzymania odpowiedniej masy ciała, szczególnie u osób prowadzących siedzący tryb życia. Można zalecać wykonywanie takiej gimnastyki 3 razy w tygodniu po pół godziny. Z punktu widzenia profilaktyki chorób nowotworowych korzystniejsze są jednak częstsze, bardziej forsowne ćwiczenia.

Wydaje się, że w przypadku niektórych typów nowotworów profilaktyczny efekt aktywności fizycznej i utrzymywania odpowiedniej masy ciała mogą być od siebie niezależne.

**Przeciwdziałanie nadwadze i otyłości oraz promocja aktywności fizycznej dają najlepsze rezultaty, gdy rozpoczyna się je u ludzi młodych. Jednak nawet w późniejszym wieku przejście na zdrowy styl życia przynosi widoczne korzyści. Wskazane jest utrzymywanie masy ciała w przedziale BMI 18,5–25 kg/m<sup>2</sup>.**

Prowadzenie zdrowego stylu życia, w tym dbałość o odpowiednią dietę, aktywność fizyczną i utrzymanie właściwej masy ciała, jest korzystne zdrowotnie nie tylko w związku z ryzykiem chorób nowotworowych, ale również innych chorób.





## 4

Spożywaj więcej warzyw i owoców:  
jedz co najmniej 5 porcji dziennie.  
Ogranicz spożycie produktów  
zawierających tłuszcze zwierzęce





Już w latach 40. XX wieku dieta i substancje odżywcze stały się przedmiotem badań nad etiologią chorób nowotworowych. Pierwsze badanie nad wpływem diety na nowotwory złośliwe przeprowadzono na zwierzętach doświadczalnych, którym do żywności dodawano określone karcinogeny chemiczne. Równolegle prowadzono tzw. badania ekologiczne, polegające na korelowaniu danych statystycznych dotyczących umieralności na nowotwory z danymi dotyczącymi spożycia określonych produktów żywnościowych na 1 mieszkańca. Wyniki takich analiz, choć obarczone pewnym błędem (bo oparte na danych zagregowanych, a nie indywidualnych), sugerowały np. istnienie związku pomiędzy spożyciem tłuszczów i zachorowaniami na raka piersi. Wraz z rozwojem metod oceny żywności i badania nawyków żywieniowych powstała nowa dziedzina – epidemiologia żywienia.

Doll i Peto oszacowali odsetek zgonów z powodu nowotworów związanych z nawykami żywieniowymi na poziomie 10–70%, przy czym za najbardziej wiarygodną wartość szacunkową uznali około 30%.

W 1983 roku Amerykańska Akademia Nauk (US Academy of Science) orzekła, że dieta i sposób odżywiania stanowią drugą po paleniu tytoniu najważniejszą przyczynę chorób nowotworowych.

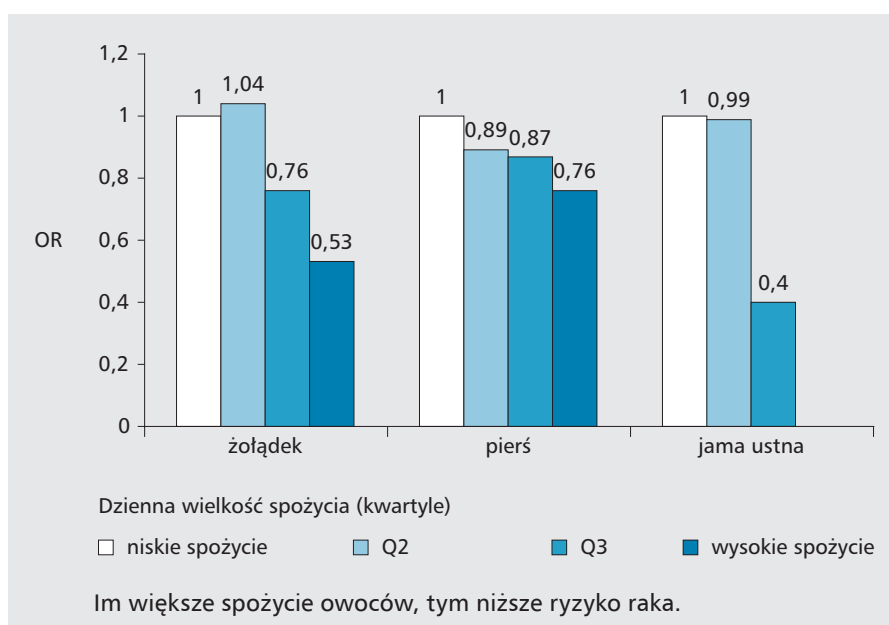
Prowadzone od tego czasu liczne badania epidemiologiczne przyczyniły się do pogłębienia wiedzy na temat zależności między żywnością i żywieniem a ryzykiem nowotworów; pozwoliły określić związek między występowaniem niektórych chorób a poszczególnymi składnikami diety oraz opracować najlepsze metody postępowania.

Początkowo dużo uwagi poświęcano ilości spożywanych tłuszczów, szczególnie pochodzenia zwierzęcego. Wyniki badań ekologicznych oraz badań na zwierzętach wskazywały na silną korelację między spożyciem tłuszczów zwierzęcych a nowotworami, jednak wyniki retrospektywnych i prospektywnych badań epidemiologicznych są rozbieżne, szczególnie w przypadku etiologii raka piersi oraz raka jelita grubego.

**Wyniki szeregu badań epidemiologicznych wskazują, że spożywanie dużych ilości warzyw i owoców zmniejsza ryzyko zachorowań na różne nowotwory, szczególnie przełyku, żołądka, okrężnicy, odbytnicy i trzustki.**

Zależność ta, obserwowana w licznych europejskich badaniach (głównie kliniczno-kontrolnych), jest jednak mniej jednoznaczna w badaniach kohortowych przeprowadzonych w Ameryce Północnej. Związki między zapadalnością na raka

**Ryc. 5.** Ryzyko raka żołądka, piersi i jamy ustnej w zależności od wielkości spożycia owoców w Polsce. Źródło: żołądek: Lissowska J. i wsp., 2004<sup>55</sup>; pierś: Lissowska J. i wsp., 2007<sup>56</sup>; jama ustna: Lissowska J. i wsp., 2003<sup>57</sup>



a spożyciem warzyw i owoców, jeśli w ogóle występowały, dotyczyły jedynie nowotworów nabłonkowych, zwłaszcza przewodu pokarmowego i układu oddechowego, natomiast w odniesieniu do nowotworów hormonozależnych były słabe lub wcale nie występowały.

W kilku badaniach europejskich wykazano, że spożycie produktów zbożowych pełnoziarnistych oraz o dużej zawartości błonnika zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jelita grubego i inne nowotwory przewodu pokarmowego. Wyniki kilku dużych badań kohortowych i randomizowanych badań interwencyjnych nie potwierdziły jednak tej zależności. W badaniu EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) obserwowano 519 978 osób w wieku 25–70 lat z 10 krajów Europy przez 1 939 011 osobołat, a analizie poddano 1065 potwierdzonych przypadków raka jelita grubego. Zawartość błonnika w diecie korelowała ujemnie z występowaniem raka jelita grubego (skorygowane ryzyko względne 0,75 [95% przedział ufności CI: 0,59–0,95] dla najwyższego kwintyla spożycia względem najniższego), przy czym największy efekt ochronny dotyczył lewej połowy okrężnicy, a najmniejszy – odbytnicy. Bardziej szczegółowa analiza składników diety wykazała, że skorygowane ryzyko względne dla najwyższego kwintyla spożycia błonnika, w porównaniu z kwintylem najniższym, wyniosło 0,58 (95% CI: 0,41–0,85). Efekt ochronny nie zależał od źródła błonnika pokarmowego; nie badano suplementów diety zawierających błonnik pochodzący z innych źródeł niż produkty spożywcze. Autorzy badań stwierdzili, że w populacjach o niskim przeciętnym spożyciu błonnika podwojenie (w przybliżeniu) całkowitego spożycia błonnika mogłoby zmniejszyć ryzyko raka jelita grubego o 40%.

W dwóch opublikowanych w tym samym czasie badaniach oceniano związek pomiędzy spożyciem błonnika i rakiem jelita grubego; w jednym potwierdzono badaną zależność, w drugim natomiast uzyskano przeciwnie wyniki.

Niższe współczynniki zachorowalności na różne typy nowotworów złośliwych w regionach połu-

dniowej Europy wiązano ze śródziemnomorską dietą uboższą w białka i tłuszcze pochodzenia zwierzęcego, a bogatszą w ryby, oliwę z oliwek, warzywa, owoce i pełne ziarna zbóż, a także z obecnością umiarkowanej ilości alkoholu. Dotychczas nie przedstawiono jednak przekonujących dowodów potwierdzających te sugestie.

Stwierdzono związek między spożyciem wielu różnych warzyw i owoców a zmniejszonym ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe. Coraz więcej danych wskazuje także na to, że duże spożycie warzyw i owoców jest korzystne w przypadku innych chorób przewlekłych. Warzywa i owoce zawierają wiele substancji potencjalnie przeciwnowotworowych, których mechanizmy działania uzupełniają się lub częściowo pokrywają. Nie zidentyfikowano jednak dokładnie substancji odpowiedzialnych za oddziaływanie ochronne tej grupy produktów spożywczych. Wiedza na ten temat jest wprawdzie niepełna, jednak umożliwia formułowanie zaleceń dotyczących zdrowego żywienia. Obecny stan wiedzy nie pozwala natomiast zalecać uzupełniania diety witaminami i składnikami mineralnymi w celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na nowotwory.

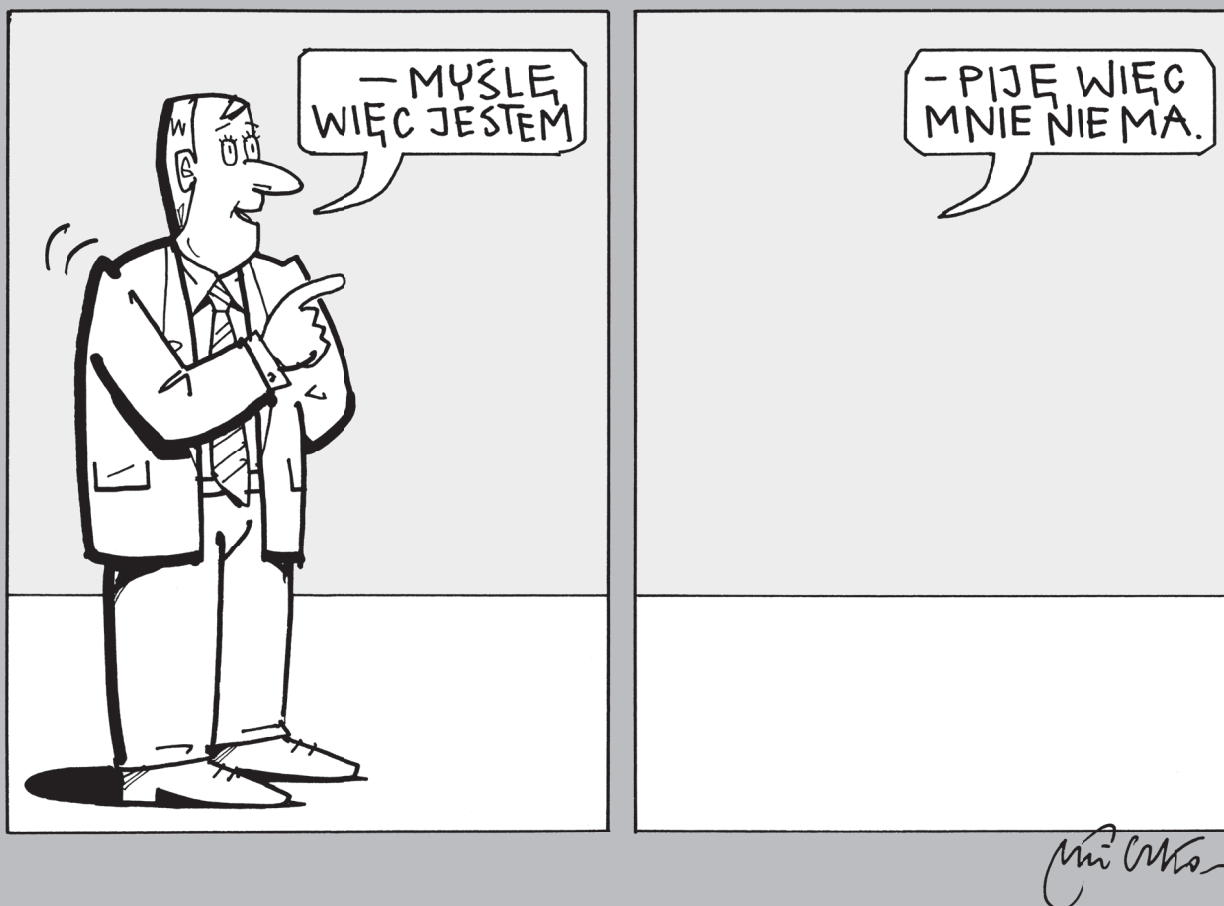
Aktualny stan wiedzy nie pozwala także na precyzyjne sformułowanie zaleceń co do ilości spożywanych owoców i warzyw. Trudno też zaplanować badania kliniczne z randomizacją nad wpływem ich zwiększonego spożycia na zachorowania na raka. Dostępne obecnie dane pochodzą z badań obserwacyjnych; trwają prace nad identyfikacją substancji zawartych w owocach i warzywach, odpowiedzialnych za działanie ochronne.

**Owoce i warzywa należy spożywać przy każdym posiłku i konsekwentnie zastępować nimi przekąski między posiłkami – zgodnie z zaleceniami WHO i agencji rządu USA: „warzywa i owoce spożywaj 5 razy dziennie” (minimum 400 g dziennie, tj. 2 sztuki owoców i 200 g warzyw).**

Przestrzeżenie powyższego zalecenia może ograniczyć ryzyko choroby nowotworowej.

Szczególnej uwagi wymaga przykład krajów Europy Środkowej i Wschodniej, gdzie szybka zmiana nawyków żywieniowych w krótkim czasie dała pozytywne skutki w postaci zmniejszenia współczynników umieralności z powodu chorób przewlekłych [16, 17].





## 5

Jeśli pijesz alkohol – piwo, wino lub napoje wysokoprocentowe – ogranicz jego spożycie: mężczyźni do dwóch porcji dziennie, kobiety do jednej porcji dziennie



W krajach UE średnie spożycie alkoholu na jednego mieszkańca oraz preferencje rodzaju napojów alkoholowych są bardzo zróżnicowane (ryc. 6). Tradycyjnie, w zależności od preferowanych napojów alkoholowych, wyróżnia się trzy grupy krajów: południowe, w których dominuje picie wina, kraje Europy Środkowej, gdzie pije się głównie piwo, i kraje północne z największym spożyciem alkoholi wysokoprocentowych. W obrębie tych grup i poszczególnych krajów istnieje znaczne zróżnicowanie, obserwuje się też gwałtowne zmiany zwyczajów dotyczących konsumpcji napojów alkoholowych (np. narasta zjawisko nadużywania alkoholu, szczególnie wśród kobiet, a w krajach północnych rośnie spożycie wina).

Przekonujące dane epidemiologiczne wskazują, że picie alkoholu zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych jamy ustnej, gardła i krtani oraz raka płaskonabłonkowego przełyku. Wraz ze wzrostem ilości spożytego etanolu obserwuje się tendencję do wzrostu ryzyka zachorowań, nie ustalono jednak precyzyjnie wartości progowej, poniżej której nie obserwuje się negatywnych skutków spożycia alkoholu.

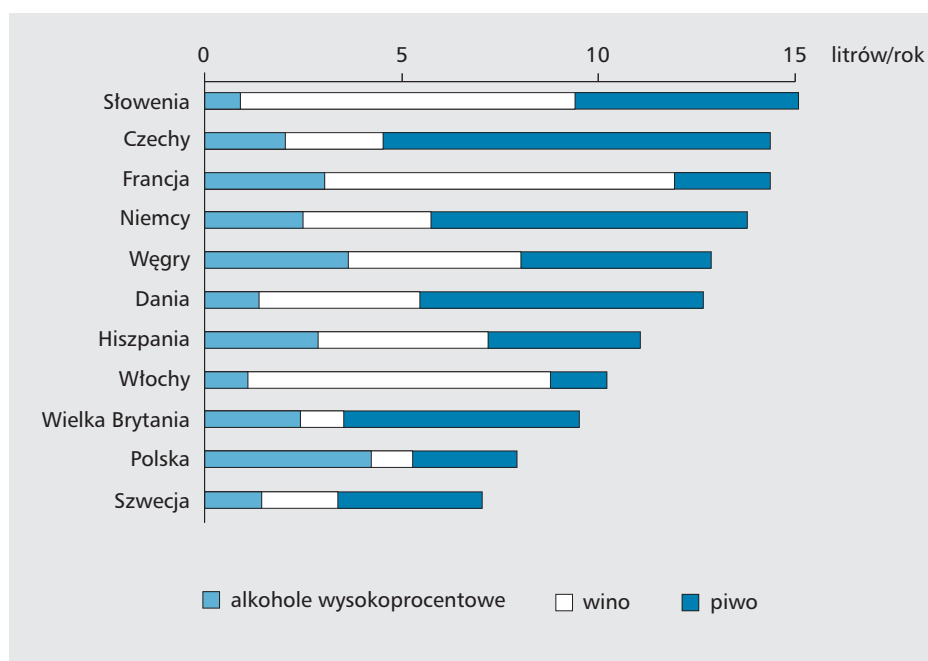
Obserwacje wskazują, że picie alkoholu zwiększa ryzyko nowotworów górnego odcinka prze-

wodu pokarmowego i układu oddechowego nawet u osób niepalących. Natomiast picie wraz z paleniem tytoniu istotnie zwiększa ryzyko zachorowania na te nowotwory, a każdy z tych czynników potęguje działanie drugiego.

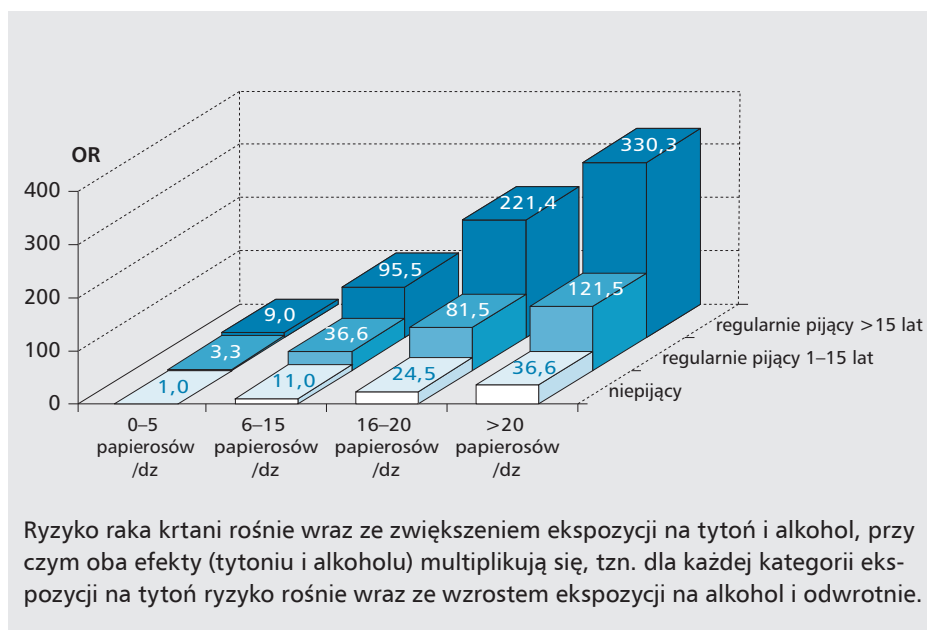
W porównaniu z osobami, które nigdy nie paliły tytoniu i nie piły alkoholu, ryzyko zachorowania jest 10–100-krotnie wyższe u osób będących nałogowymi palaczami, którzy jednocześnie nadużywają alkoholu (ryc. 7). W przypadku całkowitej abstynencji alkoholowej i tytoniowej ryzyko nowotworów złośliwych jamy ustnej, gardła, krtani oraz płaskonabłonkowego raka przełyku w krajach europejskich znacznie się zmniejsza.

Mechanizm rakotwórczego działania alkoholu polega prawdopodobnie na potęgowaniu rakotwórczego działania tytoniu i przypuszczalnie innych karcinogenów (zwłaszcza pochodzenia pokarmowego), na jakie narażony jest górny odcinek przewodu pokarmowego i drogi oddechowe. Nie można jednak wykluczyć bezpośredniego działania karcinogennego aldehydu octowego, głównego metabolitu etanolu, jak również innych składników napojów alkoholowych. Przypuszczalnie istotne znaczenie ma też dieta uboga w warzywa i owoce, typowa dla osób pijących alkohol w dużych ilościach. Wydaje

**Ryc. 6.** Spożycie alkoholu na 1 dorosłego mieszkańca w wybranych krajach UE według typów napojów alkoholowych (1996 r.)



**Ryc. 7.** Ryzyko raka krtani u mężczyzn w zależności od palenia papierosów i picia wódki – Polska. Źródło: Zatoński W. i wsp., 1991<sup>58</sup>



się, że nie ma różnic między piwem, winem i napojami wysokoprocentowymi pod względem wpływu na ryzyko wystąpienia nowotworów we wspomnianych lokalizacjach; głównym czynnikiem zwiększonego ryzyka jest ilość spożywanego etanolu. Jedynie kilka badań poświęcono zmianom ryzyka zachorowania na nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego i dróg oddechowych u osób, które przestały pić alkohol.

**Udowodniono, że 10 lat po zaprzestaniu spożywania alkoholu ryzyko zachorowania na raka przełyku zmniejsza się o 60%.**

Mniej jednoznaczny jest wpływ zaprzestania picia alkoholu na zmianę ryzyka zachorowania na raka jamy ustnej i gardła. Zaprzestanie lub ograniczenie picia alkoholu, szczególnie wraz z powstrzymaniem się od palenia tytoniu, stanowi podstawę zapobiegania rakowi przełyku.

Spożycie alkoholu ma także związek z ryzykiem wystąpienia pierwotnego raka wątroby, jednak mechanizm oddziaływania alkoholu (w tym przypadku oddziaływania pośredniego) głównie lub wyłącznie wiąże się z rozwojem marskości wątroby. Oznacza to, że picie niewielkich lub umiarkowanych ilości alkoholu ma ograniczony wpływ na ryzyko zachorowania na raka

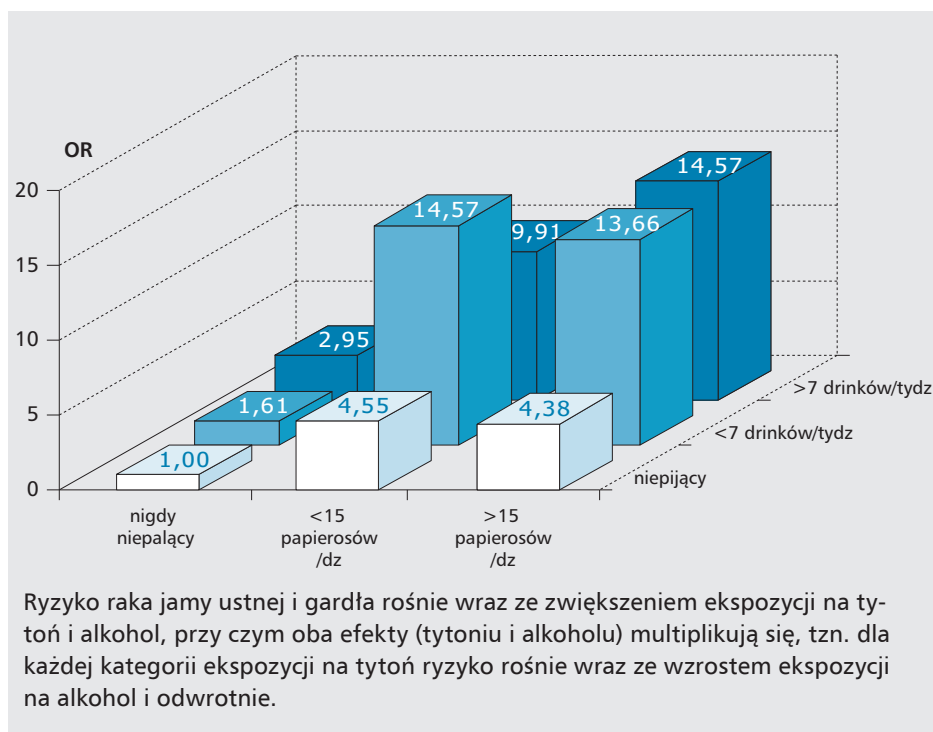
wątroby. Ponadto pewne dane wskazują, że spożycie znacznych ilości napojów alkoholowych istotnie zwiększa ryzyko raka wątroby u palaczy tytoniu i u osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV).

W badaniach kohortowych i kliniczno-kontrolnych obserwowano wzrost ryzyka zachorowania na raka jelita grubego – wprost proporcjonalny do ilości spożytego alkoholu – niezależnie od rodzaju pitego alkoholu.

Wyniki badań epidemiologicznych w różnych populacjach jednoznacznie wskazują na wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet pijących alkohol nawet w niewielkich ilościach. Związek ten nie jest zbyt silny (wzrost ryzyka o 10% na każde 10 g spożycia dziennego alkoholu, osiągający *plateau* przy największym spożyciu), ale ma ogromne znaczenie ze względu na prawdopodobny brak wartości progowej, dużą liczbę kobiet pijących niewielkie ilości alkoholu i dużą zachorowalność u kobiet w Europie. Spożyciu alkoholu przypisuje się więcej przypadków raka piersi (w wartościach bezwzględnych) niż jakichkolwiek innych nowotworów (tab. 3). Przypuszcza się, że alkohol oddziałuje na czynniki hormonalne uczestniczące w powstawaniu raka piersi, nie poznano jednak dokładnie mechanizmu tych zależności.



**Ryc. 8.** Ryzyko raka jamy ustnej i gardła w zależności od palenia tytoniu i picia alkoholu – Polska. Źródło: Lissowska J. i wsp., 2003<sup>59</sup>



**Tabela 3. Szacunkowa liczba i odsetek nowotworów złośliwych związanych ze spożyciem alkoholu w UE (1995 r.)**

| Umiejscowienie nowotworu | Mężczyźni |    | Kobiety |    |
|--------------------------|-----------|----|---------|----|
|                          | n         | %  | n       | %  |
| jama ustna i gardło      | 13 900    | 36 | 2700    | 29 |
| przełyk                  | 7400      | 41 | 2100    | 34 |
| wątroba                  | 3300      | 17 | 500     | 25 |
| krtani                   | 6600      | 30 | 1200    | 13 |
| sutek                    |           |    | 6000    | 3  |

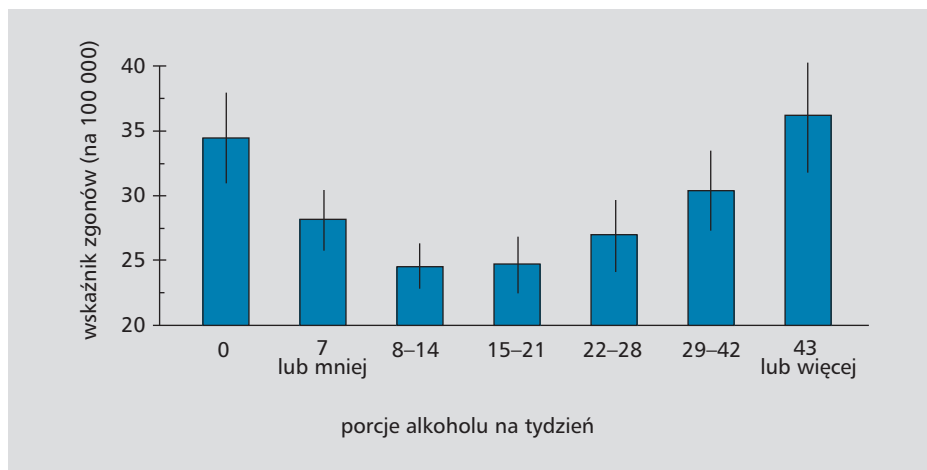
Picie alkoholu nie tylko zwiększa ryzyko zachorowań na nowotwory złośliwe, ale także powoduje różnego rodzaju skutki zdrowotne, trudno więc sformułować uniwersalne zasady, dotyczące regulowania spożycia alkoholu. Udowodniono, że zależność ryzyka chorób układu krążenia i ryzyka zgonu od ilości spożywanego alkoholu przybiera kształt litery „J” (ryc. 9). Oznacza to, że pijący umiarkowane ilości alkoholu są obciążeni mniejszym ryzykiem niż w ogóle niepijący, a w przypadku spożycia większych ilości napojów alkoholowych ryzyko się zwiększa wraz z ilością spożywanego alkoholu. Ponadto spożycie alko-

holu zwiększa ryzyko wypadków komunikacyjnych i wypadków w pracy oraz w czasie wolnym od pracy (np. podczas prowadzenia pojazdów, pracy fizycznej czy pływania). W całej Europie spożycie alkoholu na jednego mieszkańca wykazuje związek ze współczynnikami umieralności z powodu wypadków. Ponadto picie alkoholu podczas ciąży wpływa niekorzystnie na rozwój płodu i jego ośrodkowego układu nerwowego, czego skutkiem są wady rozwojowe oraz zaburzenia zachowania i funkcji poznawczych.

Z powyższych względów trudno wyznaczyć wartość progową dziennej dawki alkoholu, poniżej której większe ryzyko chorób nowotworowych i innych jest kompensowane zmniejszonym ryzykiem chorób układu krążenia. Każda tego typu wartość progowa zależy od wieku, stanu ogólnego i diety, np. korzystne działanie alkoholu na układ krążenia obserwuje się jedynie u osób w średnim wieku.

Podsumowując: dowiedziono, że spożywanie przez kobiety nawet małych dawek alkoholu – 10 g dziennie (w przybliżeniu 0,2 l piwa, kieliszek wina lub 25 g alkoholowego napoju wysokoprocentowego – ryc. 10) nieznacznie zwiększa ryzyko zachorowania

**Ryc. 9.** Roczna umieralność mężczyzn z powodu wszystkich chorób w zależności od ilości spożywanego alkoholu. Jedna porcja alkoholu (szklanka piwa, kieliszek wina lub alkoholu wysoko-procentowego) odpowiada 8–10 g etanolu. Źródło: Doll R. i wsp., 1994<sup>60</sup>



na raka piersi w porównaniu z kobietami niepijącymi, natomiast zwiększone ryzyko innych nowotworów (jak rak górnego odcinka przewodu pokarmowego, dróg oddechowych, wątroby czy jelita grubego) prawdopodobnie występuje przy nieco większym spożyciu alkoholu (20–30 g dziennie).

Formułując indywidualne zalecenia co do spożycia alkoholu, należy brać pod uwagę wszystkie powyższe aspekty.

**Limit dzienny dla mężczyzn nie powinien przekraczać 20 g etanolu (tj. około 2 szklanek piwa, 2 kieliszków wina lub 2 małych kieliszków mocnego alkoholu), a w przypadku kobiet – 10 g.**

**Ryc. 10.** Jedna porcja alkoholu. Od lewej: kieliszek wina, szklanka piwa, porcja whisky





## 6

Unikaj nadmiernej ekspozycji na promienie słoneczne. Szczególnie chroń dzieci i młodzież. Osoby mające skłonność do oparzeń słonecznych powinny przez całe życie stosować środki chroniące przed słońcem



Na nowotwory złośliwe skóry zapadają głównie, choć nie wyłącznie, ludzie rasy białej. Częstość zachorowań jest szczególnie duża w populacjach osób o jasnej karnacji, zamieszkujących regiony o znacznej ekspozycji na promienie ultrafioletowe (UV), na przykład w Australii. Na rycinie 11. przedstawiono znaczący wpływ lokalizacji geograficznej na zapadalność na czerniaka skóry (nowotwór złośliwy, który łatwo tworzy przerzuty i może prowadzić do zgonu) w poszczególnych grupach. Główną środowiskową przyczyną nowotworów złośliwych skóry jest ekspozycja na promienie słoneczne, a promienie UV stanowią składnik promieniowania słonecznego odpowiedzialny za ich rozwój.

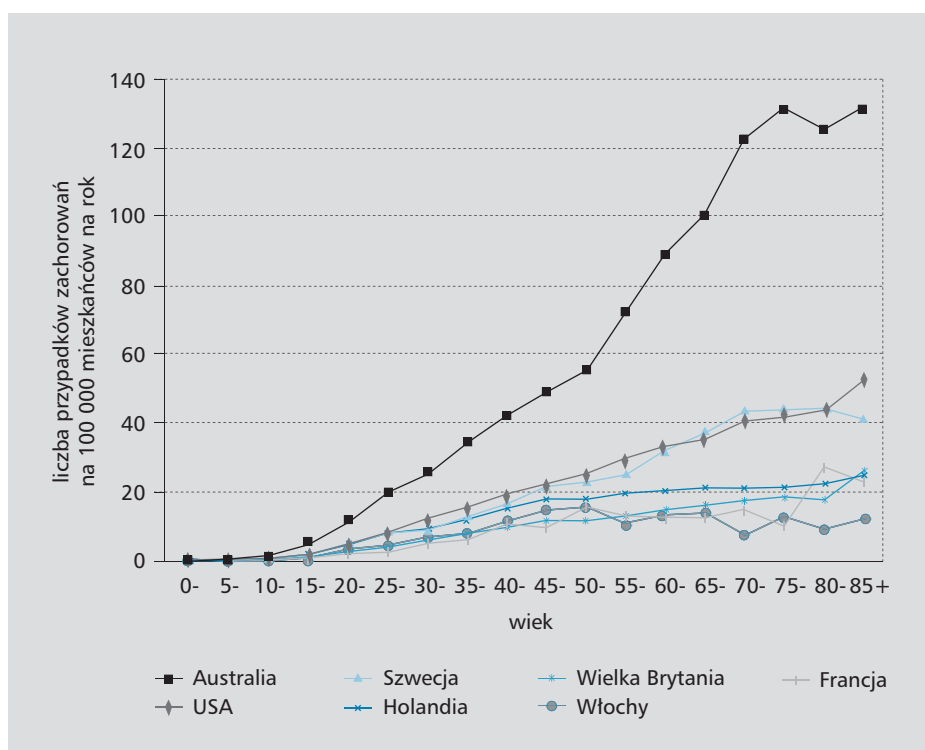
Wydaje się, że z punktu widzenia zapadalności na nowotwory złośliwe skóry można wyróżnić 3 typy ekspozycji na światło słoneczne. Ekspozycja na dawkę skumulowaną, występująca zazwyczaj u osób pracujących na wolnym powietrzu, wykazuje największy związek z rakiem płaskonabłonkowym. Ryzyko tego nowotworu jest szczególnie duże u osób po przeszczepach narządów, u których niekontrolowane namnażanie się wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) z powodu immu-

nosupresji współistnieje z ekspozycją na słońce. Najczęściej występującym nowotworem złośliwym skóry jest rak podstawnokomórkowy – najmniej groźny, o charakterze miejscowo złośliwym. Wydaje się, że jego związek etiologiczny z ekspozycją na światło słoneczne jest podobny jak w przypadku czerniaka.

Ryzyko czerniaka skóry jest prawdopodobnie związane z okresowym narażeniem na promienie słoneczne, na przykład podczas opalania czy uprawiania sportów na wolnym powietrzu. Przebyte oparzenia słoneczne, które można uznać za ekspozycję okresową, wielokrotnie opisywano także jako czynnik ryzyka zachorowania na czerniaka.

W Europie w latach 90. XX wieku częstość zachorowań na czerniaka skóry podwoiła się w porównaniu z latami 60. XX wieku, co można przypisać zwiększaniu ekspozycji skóry na światło słoneczne. We wszystkich krajach europejskich nastąpił również wzrost zachorowań na raka płaskonabłonkowego i raka podstawnokomórkowego. Są one co prawda znacznie mniej groźne niż czerniak, ale stanowią 95% wszystkich nowo-

**Ryc. 11.** Zachorowalność na czerniaka skóry w różnych krajach według wieku. Źródło: Ferlay J. i wsp., 2004<sup>61</sup>



tworów złośliwych skóry, a ich leczenie wiąże się z dużymi kosztami, obciążającymi chorych oraz systemy ubezpieczeń zdrowotnych.

**Mieszkańcom Europy należy więc zalecać ograniczenie ekspozycji na promieniowanie słoneczne – zmniejszanie łącznej ekspozycji w ciągu całego życia, a w szczególności unikanie epizodów bardzo silnej ekspozycji i oparzeń słonecznych.**

Najsilniejszym fenotypowym czynnikiem ryzyka zachorowania na czerniaka są jednak liczne znamiona barwnikowe występujące na skórze. Badania na bliźniętach wykazały jednoznacznie, że liczba znamion jest uwarunkowana genetycznie, a narażenie na promienie słoneczne ma udział dodatkowy. Znamiona te mają zazwyczaj wygląd typowy, niektóre jednak są nietypowe – ich średnica wynosi ponad 5 mm, mają niejednolity kolor i nieregularny kształt. Fenotyp ten – o nazwie zespół znamion atypowych (*atypical mole syndrome* – AMS) – występuje u około 2% mieszkańców Europy Północnej i jest związany z 10-krotnie większym ryzykiem wystąpienia czerniaka. Zalecenia ochrony przed działaniem promieni słonecznych należy więc kierować zwłaszcza do tej części populacji. Wśród krewnych niektórych osób z AMS występują zachorowania na czerniaka, a silne obciążenie rodzinne (tj. co najmniej 3 przypadki zachorowań w najbliższej rodzinie) to najważniejszy czynnik ryzyka. Członkowie tych rodzin powinni unikać słońca i pozostawać pod stałą opieką dermatologa.

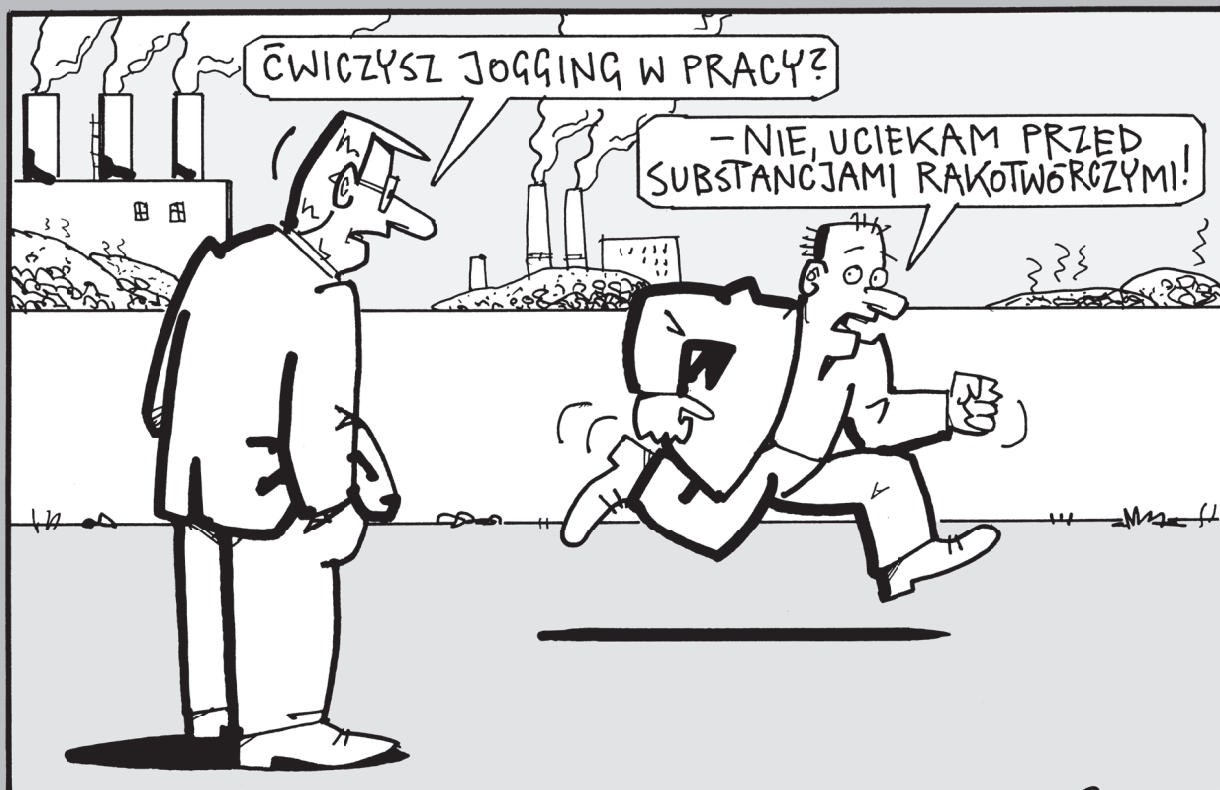
**Najlepsze zabezpieczenie przed działaniem słońca w ciągu lata stanowi pozostawanie poza jego zasięgiem.**

Przebywając na świeżym powietrzu, należy chronić się przed słońcem w godzinach od 11.00 do 15.00 (są to godziny największego narażenia na promieniowanie UV). Zajęcia na wolnym powietrzu, zwłaszcza dla dzieci, należy planować w innych godzinach. Zaleca się przebywanie w cieniu, noszenie okularów przeciwsłonecznych i odpowiedniego, chroniącego przed słońcem ubrania. Dobre zabezpieczenie przed słońcem sta-

nowi na przykład gęsto tkana bawełna. Ponadto przemysł stale proponuje nowe tkaniny zabezpieczające przed promieniami UV, szczególnie przydatne wówczas, gdy nie można schronić się w cieniu.

Poparzeniom odsłoniętej skóry twarzy i uszu można zapobiec, stosując kosmetyki zawierające filtry przeciwsłoneczne. Prawdopodobnie chronią one przed zachorowaniem na raka płaskonabłonkowego, nie uzyskano jednak wystarczających dowodów na to, że ich stosowanie pomaga uniknąć zachorowania na raka podstawnokomórkowego i czerniaka skóry. Jednak nawet użytkownikom filtrów należy przypominać o konieczności unikania dłuższej ekspozycji na promienie słoneczne, która może zwiększać ryzyko wystąpienia czerniaka, istnieją bowiem dowody wskazujące na tendencje do przedłużania czasu przebywania na słońcu przez osoby stosujące filtry o wyższych współczynnikach zabezpieczających. Należy z rozważą dobierać filtry o odpowiednich właściwościach.

**Odradza się korzystanie z tzw. łóżek opalających, gdyż urządzenia te emitują promieniowanie zbliżone do tego, które uważa się za odpowiedzialne za zwiększone ryzyko zachorowań na czerniaka skóry.**



## 7

Przestrzegaj ściśle przepisów dotyczących ochrony przed narażeniem na znane substancje rakotwórcze. Zawsze stosuj się do instrukcji postępowania z substancjami rakotwórczymi. Przestrzegaj zaleceń krajowych ośrodków ochrony radiologicznej





Zapobieganie ekspozycji na karcinogeny zawodowe i środowiskowe, obecnie możliwe dzięki identyfikacji dużej liczby substancji rakotwórczych, zarówno naturalnych, jak i produkowanych przez człowieka, doprowadziło do znaczącego zmniejszenia liczby zachorowań na nowotwory złośliwe. Zalecenia *Kodeksu* dotyczące tych zagadnień są adresowane do trzech grup mających wpływ na zapobieganie ekspozycji na substancje rakotwórcze: (1) do osób, które zajmują się formułowaniem aktualnych i przejrzystych instrukcji oraz aktów prawnych, i innych osób odpowiedzialnych za uwzględnianie wniosków z opracowań naukowych w prawie UE oraz kontrolę przestrzegania tych regulacji, (2) do tych, którzy powinni wdrażać te instrukcje, aby chronić zdrowie innych, na przykład do kadry kierowniczej, inspektorów BHP czy lekarzy przemysłowych, oraz (3) do wszystkich obywateli, którzy ze względu na zdrowie swoje i innych powinni zwracać uwagę na występowanie czynników rakotwórczych w środowisku oraz stosować się do instrukcji i przepisów mających na celu zmniejszenie lub zniesienie ekspozycji na karcinogeny. Punkt 3 odnosi się do takich działań, jak: ograniczenie ruchu samochodowego w miastach, zakaz palenia tytoniu w miejscach publicznych (w tym w miejscu pracy), stosowanie zalecanych środków ochrony osobistej (np. noszenie nakrycia głowy w upalne letnie dni) i przestrzeganie przyjętych procedur w miejscu pracy. Wprowadzanie określonych zasad jest ważne zwłaszcza w środowisku pracy, gdzie stężenie czynników rakotwórczych może być większe niż w innych miejscach. Kontrola występowania czynników rakotwórczych i ekspozycji na karcinogeny zawodowe i środowiskowe, prowadzona w całej populacji, odegrała historycznie większą rolę w zapobieganiu zachorowaniom na nowotwory złośliwe niż indywidualne środki zapobiegawcze.

Etiologia takich nowotworów jak: rak płuca i pęcherza moczowego, międzybłoniak opłucnej, rak krtani, białaczka, naczyniakomięsak wątroby, nowotwory złośliwe jamy nosowej oraz skóry (inne niż czerniak) związana jest z ekspozycją na karcinogeny w miejscu pracy. Związek wielu innych nowotworów (np. nowotworów złośliwych jamy ustnej, nosogardzieli, przetyku, żołądka, okrężnicy i odbytnicy, trzustki, piersi, jądra, nerki, stercza, mózgu, kości oraz mięsaków tkanek miękkich, chłonia-

ków i szpiczaka mnogiego) z zawodową ekspozycją na substancje rakotwórcze udokumentowano nieco słabiej. Międzynarodowa Agencja Badań nad Nowotworami (International Agency for Research on Cancer – IARC) z siedzibą w Lyonie przeanalizowała większość karcinogenów zawodowych lub substancji podejrzewanych o takie działanie i zaklasyfikowała do tej grupy (grupa 1 w klasyfikacji IARC) 99 czynników chemicznych i fizycznych, grup czynników i mieszanin (stan na styczeń 2006 r.). Do tej samej grupy zaliczono 13 procesów produkcyjnych (np. w przemyśle gumowym) i zawodów (np. malarze). W krajach UE nie jest dozwolona produkcja i stosowanie szeregu substancji rakotwórczych (np. gazu musztardowego, 2-naftyloaminy czy azbestu). Ponadto zlikwidowano niektóre działy przemysłu, uznane za obciążone wysokim ryzykiem (np. wydobywanie rud uranu w kopalniach, związane z ekspozycją na produkty rozpadu uranu). Narażenie na inne karcinogeny, takie jak metale i dioksyny, nadal jest powszechne.

Sześćdziesiąt sześć czynników i procesów produkcyjnych (stan na styczeń 2006 r.) uznano za prawdopodobnie rakotwórcze dla człowieka (grupa 2A w klasyfikacji IARC). Wiele z nich pozostaje w powszechnym użyciu, na przykład 1,3-butadien, tlenek styrenu czy tetrachloroetylen. Z kolei ponad 200 czynników, grup czynników lub sposobów ekspozycji zakwalifikowano jako potencjalnie szkodliwe (grupa 2B), głównie na podstawie wyników oceny ich rakotwórczego działania na zwierzęta.

**Szacuje się, że na początku lat 90. ubiegłego stulecia około 32 miliony robotników (23% zatrudnionych) w UE było narażonych na działanie czynników rakotwórczych w dawkach przekraczających wartości podstawowe.**

Ekspozycja na te czynniki pozostaje powszechna, ale zwykle jest na niskim poziomie. Do najczęstszych zagrożeń zawodowych zalicza się: promieniowanie słoneczne, bierne wdychanie dymu tytoniowego, pył zawierający wolną krzemionkę, gazy spalinowe z silników Diesla, produkty rozpadu radonu, pył drzewny, benzen, azbest, formaldehyd, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, związki chromu VI, kadmu i niklu.

Dzięki intensywnym działaniom zapobiegawczym, podejmowanym w ciągu ostatnich dziesięcioleci w miejscach pracy, zmniejszeniu uległa zapadalność na nowotwory związane z zawodowym narażeniem na karcinogeny. Przykład stanowi dobrze udokumentowany spadek zachorowalności na raka pęcherza po zarzuceniu stosowania  $\beta$ -nafityloaminy w przemyśle chemicznym i gumowym. Przypuszcza się jednak, że opóźnienia w podejmowaniu środków zapobiegawczych oraz długi okres latencji w rozwoju wielu nowotworów doprowadzą w nadchodzących latach do ciągłego wzrostu liczby zachorowań na niektóre nowotwory wywołane przez karcinogeny zawodowe.

**Zgodnie z przewidywaniami, w ciągu kolejnych 10–20 lat w UE nastąpi wzrost liczby zachorowań na międzybłoniaka złośliwego opłucnej, wywołanego stosowanym w przeszłości azbestem, mimo że jego używanie zabroniono w niektórych krajach UE już na początku lat 90. XX w. (w Polsce w 1997 r.).**

Wiarygodna ocena odsetka nowotworów złośliwych, które można by uznać za choroby zawodowe, a więc takie, którym można całkowicie lub częściowo zapobiec przez kontrolę narażenia na substancje rakotwórcze, jest bardzo trudna. Szacuje się, że 5% nowotworów można przypisać karcinogenom zawodowym. Odsetek ten zależy nie tylko od ekspozycji na karcinogeny, lecz także od położenia geograficznego, płci, statusu społeczno-ekonomicznego oraz badanego okresu, a także od równoległego narażenia na inne czynniki rakotwórcze, w szczególności na dym tytoniowy. Ponadto działanie niektórych karcinogenów zawodowych, na przykład amin aromatycznych czy wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych, zależy od czynników genetycznych, takich jak polimorfizm genów *NAT2* czy *GSTM1*. Ponieważ jednak polimorfizmy te występują dość równomiernie w populacjach krajów UE, ich wpływ na zróżnicowanie odsetka zachorowań na nowotwory zawodowe w obrębie UE nie ma istotnego znaczenia.

Zwykle uważa się, że ekspozycja środowiska na czynniki rakotwórcze dotyczy całej populacji

i pojedyncza osoba nie ma na nią bezpośredniego wpływu. Mowa tu o zanieczyszczeniach powietrza i wody pitnej, biernym paleniu, produktach rozpadu radonu emitowanych z budynków, promieniowaniu słonecznym, rakotwórczych substancjach chemicznych, których źródłem są zakłady przemysłowe, skażeniu pożywienia na przykład pozostałościami pestycydów, dioksynami i estrogenami środowiskowymi itp. Ekspozycja może mieć zasięg szeroki – jak w przypadku skażenia powietrza – lub ograniczony, jak w przypadku ludzi mieszkających w pobliżu zakładów przemysłowych, emitujących zanieczyszczenia zawierające czynniki rakotwórcze. Stwierdzono związek między tego typu ekspozycją a wieloma typami nowotworów, w tym rakiem płuca i pęcherza moczowego, białaczkami oraz nowotworami złośliwymi skóry. Nie oceniano oddziaływania wielu czynników środowiskowych, na przykład arsenu w wodzie pitnej, ponieważ mogą się z nim zetknąć jedynie ograniczone grupy ludzi. W wielu badaniach wykazano powiązania między skażeniem powietrza, na przykład pyłami drobnocząsteczkowymi, a niewielkim wzrostem zachorowań na raka płuc. Badania ekspozycji na inne, szeroko rozpowszechnione czynniki, jak na przykład zawarte w wodzie pitnej produkty uboczne procesu odkażania, nie doprowadziły dotychczas do jednoznacznych wniosków. Chociaż czynniki środowiskowe, na jakie przez długi czas narażona jest liczna grupa osób, takie jak bierne palenie czy skażenie powietrza, w niewielkim stopniu zwiększają ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory złośliwe, dotyczy to jednak kilku tysięcy zachorowań w UE rocznie.

**Można oszacować ryzyko wystąpienia nowotworów, związane z ekspozycją na poszczególne czynniki rakotwórcze w środowisku zamieszkania i pracy. Następnie, porównując uzyskane wyniki z poziomem ryzyka „społecznie akceptowanego”, można określić ilościowe zakresy ekspozycji dla każdego z tych środowisk, co z kolei staje się podstawą podjęcia decyzji, czy i jakie środki są potrzebne do kontroli ekspozycji. Obecnie w Polsce trwają prace nad określeniem wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS), m.in. dla czynników**

**rakotwórczych objętych Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie substancji, preparatów lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (Dz.U. nr 280 poz. 2771 z dnia 1 grudnia 2004 r.).**

Dotychczas w Polsce nie były wdrażane procedury opracowywania normatywów dla środowiska zamieszkania, a przyjmowane wartości dopuszczalne miały charakter umowny. Wynikało to z ograniczonych danych dotyczących wielkości ekspozycji populacji polskiej na poszczególne czynniki rakotwórcze, jak również poziomu ryzyka związanego z taką ekspozycją, pochodzących z badań epidemiologicznych i toksykologicznych.

## Promieniowanie jonizujące i niejonizujące

Promieniowanie jonizujące w dużych dawkach wywołuje u ludzi nowotwory złośliwe; etiologii zaledwie kilku typów nowotworów nigdy nie wiązano z promieniowaniem jonizującym. Jest to zjawisko znane od dziesięcioleci, a wiedzę na ten temat podsumowano w wielu znakomitych pracach przeglądowych. IARC do karcinogenów ludzkich (grupa 1) zaliczyła niedawno promienie rentgenowskie, promienie  $\gamma$  i neutrony, niezależnie od sposobu przekazywania energii i przenikalności różnych rodzajów promieniowania jonizującego. Duże dawki energii mogą prowadzić do uszkodzenia komórki i DNA, a następnie do śmierci komórki, natomiast energia w małych dawkach wywołuje niekiedy mutacje zwiększające ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych. Międzynarodowa Komisja Ochrony Radiologicznej (International Commission on Radiological Protection – ICRP) na podstawie dostępnych danych naukowych wydaje zalecenia dotyczące ochrony radiologicznej.

Promieniowanie jonizujące w dużych dawkach stosowane jest w medycynie w leczeniu nowotworów złośliwych. Ten typ ekspozycji wykracza poza

zakres opracowania *Europejskiego kodeksu walki z rakiem*. Jednakże wiele danych o oddziaływaniu promieniowania jonizującego u ludzi uzyskano właśnie dzięki zastosowaniu go w medycynie oraz na podstawie obserwacji osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej w Hiroszimie i Nagasaki. Główne źródło promieniowania oddziałującego na populację ludzką stanowi naturalne tło radiacyjne, zarówno ziemskie, jak i kosmiczne (tab. 4). Źródła promieniowania stworzone przez człowieka, takie jak próbne wybuchy nuklearne w atmosferze, katastrofy elektrowni jądrowych (np. w Czarnobylu) i produkcja energii atomowej, będące przedmiotem największej troski społecznej, powodują jedynie niewielkie narażenie na promieniowanie (tab. 4).

**Tabela 4. Źródła promieniowania jonizującego zagrażające człowiekowi**

| źródło                       | średnia roczna dawka skuteczna <sup>a</sup> ,<br>łącznie na całym świecie,<br>milisiwerty (mSv) |
|------------------------------|---|
| naturalne tło                | 2,4   |
| diagnostyka i leczenie       | 0,3   |
| testy nuklearne w atmosferze | 0,005   |
| katastrofa w Czarnobylu      | 0,002   |
| produkcja energii atomowej   | 0,001   |

<sup>a</sup> Średnia dawka promieniowania z naturalnych i stworzonych przez człowieka źródeł promieniowania w 2000 r.  
Źródło: UNSCEAR, sesja 49, Wiedeń, 2–11 maja 2000 r.<sup>62</sup>

Zgodnie z szacunkami Komitetu Naukowego ONZ ds. Skutków Promieniowania Jądrowego (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation – UNSCEAR) ryzyko populacyjne zgonu z powodu nowotworu złośliwego po ekspozycji na jednorazową dawkę 1000 mSv wynosi około 9% dla mężczyzn i 13% dla kobiet. W przypadku ekspozycji rozłożonej w czasie ryzyko to spada o 50%. Średnia światowa roczna dawka ekspozycji wynosi 2,4 mSv. Według szacunków brytyjskiego Krajowego Zespołu ds. Ochrony Radiologicznej (National Radiological Protection Board – NRPB) łączna ekspozycja populacji na wszystkie źródła promieniowania jonizującego w ciągu całego życia odpowiada za 1% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych



w Wielkiej Brytanii; z tego jedynie 1% można przypisać niewielkim dawkom promieniowania ze źródeł stworzonych przez człowieka.

Do celów *Europejskiego kodeksu walki z rakiem* uwzględniono jedynie potencjalne skutki zdrowotne naturalnego tła promieniowania, tj. promieniowania Ziemi (w związku z uwalnianiem promieniotwórczego radonu) i promieniowania kosmicznego (ekspozycję na oba te rodzaje promieniowania można kontrolować). Poza tym oceniano ryzyko zachorowania związane z katastrofą w Czarnobylu oraz ryzyko u osób pracujących ze źródłami energii jądrowej i mieszkających w pobliżu obiektów przemysłu związanego z energią jądrową. Promieniowanie związane z diagnostyką nie jest pozbawione znaczenia w badanych grupach, niezależnie od tego, czy jest to badanie przesiewowe obejmujące osoby zdrowe (np. mammografia), czy tomografia komputerowa (TK) wykonywana z powodu podejrzenia raka płuca lub diagnostyka chorób tarczycy. Efektywna dawka promieniowania otrzymywana przez pacjenta podczas badania w kierunku raka płuca za pomocą niskodawkowej TK wynosi 0,2–1 mSv. Gdyby przyjąć poziom ryzyka 5% na 1 Sv (ICRP 60), mogłoby to wywołać 1–5 zgonów z powodu nowotworu złośliwego na 100 tysięcy badań. W mammograficznych badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi typowa średnia dawka pochłonięta przez gruczoł sutkowy wynosi 3 m Gy.

Otrzymana podczas takich badań dawka promieniowania przyczyni się do 1–5 zgonów z powodu raka piersi na 100 tysięcy wykonanych badań. Mimo że łączna dawka promieniowania, jaką otrzymuje populacja w związku z badaniami diagnostycznymi, jest niewielka w porównaniu z tłem, należy przeprowadzać analizy korzyści, aby uniknąć zbędnych ekspozycji i związanego z nimi ryzyka.

Niepokój opinii publicznej budzi także rakotwórcze oddziaływanie promieniowania niejonizującego, pochodzącego z takich źródeł, jak linie wysokiego napięcia, urządzenia elektryczne, telefony komórkowe i promieniowanie słoneczne. Międzynarodowa Komisja ds. Ochrony przed

Promieniowaniem Niejonizującym (International Commission on Non-ionising Radiation Protection – ICNIRP) wydaje zalecenia ograniczające ekspozycję, a niemiecka Komisja ds. Ochrony przed Promieniowaniem (Strahlenschutzkommission) i brytyjski NRPB opublikowały ostatnio opracowania przeglądowe, zawierające ocenę ryzyka oddziaływania tego rodzaju promieniowania. W tej części przedstawiono dane na temat wpływu linii wysokiego napięcia i telefonów komórkowych, natomiast skutki promieniowania słonecznego omówiono oddzielnie.

## Radon a nowotwory złośliwe

Radon-222 – naturalnie występujący gaz szlachetny – powstaje w wyniku rozpadu uranu w skorupie ziemskiej. Wdychanie powietrza zawierającego cząstki radonu i produktów jego rozpadu wiąże się z ekspozycją komórek nabłonka dróg oddechowych i innych komórek na promieniowanie jonizujące, głównie cząstek  $\alpha$ . Badania wskazują, że na całym świecie radon odpowiada za średnią roczną dawkę promieniowania 1,15 mSv, czyli za prawie połowę dawki efektywnej emitowanej ze wszystkich źródeł. Poziom ekspozycji na radon jest bardzo zróżnicowany i szereg populacji jest narażonych na dawki o rząd wielkości większe od średniej. Największe narażenie na promieniowanie emitowane przez radon stwierdza się w pomieszczeniach zamkniętych, szczególnie w domach mieszkalnych; jego głównym źródłem jest gleba (czasem również materiały budowlane), a niekiedy woda.

### **Badania obejmujące górników zawodowo narażonych na duże stężenia radonu w powietrzu dostarczyły przekonujących dowodów, że radon wywołuje raka płuca.**

Z analizy danych ekstrapolowanych z tych badań wynika, że radon prawdopodobnie stanowi drugą po paleniu papierosów przyczynę zachorowania na raka płuca w ogólnej populacji, a większość spowodowanych radonem raków płuca stwierdza się u palaczy lub byłych palaczy. Wnioski te potwierdzają wyniki uzyskane bezpośrednio

nio, tj. w badaniach nad ryzykiem zachorowania na raka płuca u osób narażonych na ekspozycję na radon w budynkach mieszkalnych. Powyższe wyniki, zarówno pośrednie, jak i bezpośrednie, sugerują również, że duże stężenie radonu w powietrzu nie stanowi rzeczywistego ryzyka zachorowania na nowotwory inne niż rak płuca.

**Budując nowy dom, można, kosztem zazwyczaj niewielkich nakładów, zabezpieczyć wnętrze przed nadmiernym stężeniem radonu. Ograniczenie wnikania tego pierwiastka jest na ogół możliwe również w budynkach już istniejących. Zabezpieczenie przed radonem ma istotne znaczenie szczególnie u osób palących.**

## Promieniowanie kosmiczne a nowotwory złośliwe

---

Ostatnio prowadzono szereg badań epidemiologicznych nad zapadalnością i umieralnością na choroby nowotworowe u członków załóg samolotów. Podjęto również próbę oszacowania i pomiaru dawki promieniowania kosmicznego na wysokościach, na których latają samoloty odrzutowe. Z tych ostatnich wynika, że typowa roczna dawka, na jaką jest narażony pilot samolotów pasażerskich, wynosi 3–6 mSv. Pilot, który w lotach polarnych na wysokości 10 km i wyżej spędza 600 godzin rocznie, otrzymuje dawkę do 9 mSv. Szczegółowa analiza lotów wykazała, że dla każdego pilota skumulowana ekspozycja w ciągu całego życia wynosi poniżej 100 mSv. Dotychczas nie uzyskano wiarygodnych danych dotyczących umieralności i zapadalności na nowotwory wśród członków załóg samolotów, choć w większości kohort wskaźniki te nie były większe niż w populacji ogólnej. Wzrost lub spadek standaryzowanych współczynników umieralności lub zapadalności obserwowano w przypadku niektórych lokalizacji nowotworów, nie stwierdzono jednak ewidentnych zależności. Nie zaobserwowano wzrostu ryzyka zachorowania na białaczkę, z wyjątkiem badań duńskich, przeprowadzonych na małej grupie 14 pilotów. Bardziej zgodne są obserwacje wzrostu ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet ekspozowanych na promieniowanie joni-

zujące. Interpretując te obserwacje, nie zawsze jednak uwzględniano wpływ czynników innych niż promieniowanie, takich jak pierwszy poród w późnym wieku czy posiadanie małej liczby dzieci. Zgodne są także obserwacje zwiększonej zapadalności na raka skóry i czerniaka. Jednak odpowiedź na pytanie, na ile jest to związane z ekspozycją na promieniowanie jonizujące, a nie ze sposobem spędzania wolnego czasu i(lub) czynnikami zawodowymi, wymaga dalszych badań.

Zdecydowana większość danych nie wskazuje na znaczący wpływ promieniowania kosmicznego na zdrowie w kontekście zagrożenia nowotworami złośliwymi. Można więc uznać, że obecne przepisy dotyczące załóg samolotów wystarczająco zabezpieczają tę grupę zawodową przed narażeniem na promieniowanie. Tylko bardzo nieliczni pasażerowie mogą wchłonać dawki promieniowania kosmicznego zbliżone do tych, na jakie jest narażona załoga samolotu, nie ma więc potrzeby podejmowania w stosunku do nich szczególnych środków ostrożności.

## Radioaktywny jod a rak tarczycy

---

Promieniowanie jonizujące jest jedyną ostatecznie udowodnioną przyczyną raka tarczycy, choć tylko niewielki odsetek tych nowotworów można przypisać oddziaływaniu promieniowania. Gruczoł tarczycy, ze względu na swoje powierzchniowe położenie, znaczny stopień utleniania oraz duży wskaźnik wymiany komórek, jest szczególnie podatny na działanie promieniowania jonizującego. Analiza zbiorcza wyników 7 badań wykazała, że raka tarczycy powoduje nawet krótkotrwałe działanie małych dawek promieniowania  $\gamma$  ze źródeł zewnętrznych w dzieciństwie, natomiast rzadko rozwija się on na skutek ekspozycji w życiu dorosłym. Wyniki badań osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej, potwierdzają duże znaczenie wieku w momencie ekspozycji (zwiększonego ryzyka nie obserwuje się, jeśli ekspozycja nastąpiła po 20. roku życia). W ciągu pierwszych 14 lat po awarii elektrowni w Czarnobylu w trzech najbardziej skażonych krajach stwierdzono około 1800 zachorowań na raka tarczycy u dzieci do 15. roku życia; wcześniej na tych samych obszarach odnotowy-

wano u dzieci 3–4 zachorowania rocznie. U dorosłych nie stwierdzono wzrostu zachorowalności na raka tarczycy po katastrofie w Czarnobylu.

### **Główne obawy związane z wykorzystaniem promieniowania jonizującego w medycynie wiążą się z możliwością wywołania raka tarczycy na skutek badań diagnostycznych lub leczenia chorób tarczycy z użyciem radioaktywnego izotopu jodu (<sup>131</sup>I).**

Obecnie częstość badań tarczycy z użyciem radioizotopu jodu w krajach zachodnich wynosi 5 na 1000 mieszkańców. Chorzy leczeni <sup>131</sup>I z powodu nadczynności tarczycy to prawie wyłącznie dorośli; w tej grupie nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka zachorowania na raka tarczycy. Jest również możliwe, że dawki 100–300 Gy pochłaniane przez gruczoł tarczowy powodują śmierć komórek, a nie wpływają na transformację nowotworową.

## **Pracownicy zakładów energii jądrowej**

Wiele badań dotyczących zachorowalności na choroby nowotworowe przeprowadzono wśród pracowników przemysłu jądrowego. Stopień narażenia pracowników tego przemysłu mieścił się jednak w granicach określonych międzynarodowymi normami.

Obecne wyniki badań nie wskazują na konieczność zmian zasad ochrony pracowników przemysłu jądrowego przed promieniowaniem.

## **Osoby mieszkające w pobliżu obiektów nuklearnych**

Wydaje się, że wokół obiektów nuklearnych w zasadzie nie występuje zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe wśród dorosłych. W niektórych badaniach wskazywano na zwiększoną zachorowalność na nowotwory złośliwe wśród dzieci, w tym szczególnie na białaczki.

Najwyraźniejszy wzrost zachorowalności odnotowano w okolicach zakładów przetwarzania odpadów radioaktywnych w Sellafield i Dounereay w Wielkiej Brytanii oraz – w mniejszym stopniu – w La Hague we Francji. Interpretację tych wyników utrudniała jednak mała liczebność grup badanych oraz stosowany często ekologiczny (korelacyjny) model badawczy uniemożliwiający pełną ocenę ryzyka. Ocena dawek promieniowania, na jakie narażeni są mieszkańcy okolic obiektów nuklearnych, nie wskazuje na odpady promieniotwórcze jako przyczynę zwiększonego ryzyka białaczek dziecięcych. Badania kliniczno-kontrolne zazwyczaj nie wykazują wyraźnych związków pomiędzy zachorowalnością a określonymi zachowaniami, które mogłyby warunkować większe narażenie. W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w okolicach Sellafield sugerowano związek między białaczką dziecięcą a ekspozycją zawodową ojca przed poczęciem dziecka. Obserwacji tej nie potwierdzono jednak w większych badaniach w innych miejscach i wynik mógł być przypadkowy. Pewne wyjaśnienie zwiększonych współczynników zachorowalności na nowotwory złośliwe w tych rejonach stanowi mieszanie się populacji. Nie wiadomo jednak, czy w ten sposób można uzasadnić wzrost wszystkich współczynników ryzyka.

Obecnie – poza istniejącymi wytycznymi dotyczącymi ekspozycji ludności na promieniowanie – nie wydano żadnych szczególnych zaleceń dla osób mieszkających w sąsiedztwie obiektów nuklearnych. Na tych terenach niezbędne jest jednak ciągłe monitorowanie poziomu radioaktywności oraz zachorowań na nowotwory złośliwe.

## **Linie energetyczne a nowotwory złośliwe**

Linie energetyczne wytwarzają pole elektromagnetyczne o bardzo małej częstotliwości, w zakresie 50–60 Hz. Nie przenika ono do pomieszczeń zamkniętych, natomiast pola magnetyczne położone do około 50 m od linii energetycznej przenikają większość materiałów i stanowią źródło dodatkowej ekspozycji, przewyższającej tło magnetyczne (ok. 0,1 μT) zależnie od napięcia i konfiguracji linii przesyłowych. W ciągu minionych



20 lat w badaniach epidemiologicznych oceniano wpływ tego promieniowania niejonizującego na zdrowie człowieka.

Pierwsze doniesienie na temat związku między nowotworami u dzieci a ekspozycją na pole wytwarzane przez linie energetyczne opublikowano w 1979 roku. Od tamtego czasu ogłoszono wyniki co najmniej 24 badań poświęconych temu zagadnieniu. W 2 ostatnio opublikowanych metaanalizach wykazano znaczący, 1,7–2-krotny wzrost zachorowań na białaczkę wieku dziecięcego w wyjątkowo rzadko spotykanych polach magnetycznych: ponad 0,3 lub 0,4  $\mu\text{T}$ . Wzrost ten może częściowo wynikać z doboru chorych i błędu związanego z wybiórczym publikowaniem badań; wiarygodny mechanizm biologiczny wyjaśniający to zjawisko nie jest znany.

Z badań na dużych grupach chorych wynika, że zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe u dorosłych mieszkających w pobliżu linii energetycznych nie występuje, jednak niektóre badania narażenia zawodowego sugerują możliwy związek pomiędzy zachorowaniami na niektóre nowotwory a ekspozycją na pola magnetyczne o niskiej częstotliwości.

Pola magnetyczne o niskiej częstotliwości zostały przez IARC zaklasyfikowane do grupy czynników o możliwym oddziaływaniu rakotwórczym na ludzi (grupa 2B) [18], natomiast pola elektryczne o niskiej częstotliwości uznano za nierakotwórcze (grupa 3). Klasyfikacja ta uwzględnia jedynie prawdopodobny związek, nie bierze natomiast pod uwagę nasilenia ryzyka wobec poszczególnych osób ani też populacyjnego ryzyka przypisanego do ekspozycji na pola magnetyczne.

Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że oddziaływanie pola magnetycznego – jeśli występuje – jest zauważalne jedynie w sytuacji względnie wysokich i nietypowych ekspozycji.

## Telefony komórkowe a nowotwory złośliwe

---

Korzystanie z telefonów komórkowych i związane z tym możliwe negatywne skutki dla zdro-

wia budzą duże zainteresowanie. Wobec lawinowego wzrostu liczby użytkowników telefonów komórkowych, pojawiające się w prasie doniesienia na temat możliwej stymulacji rozwoju nowotworów na skutek termicznego i magnetycznego oddziaływania telefonów komórkowych budzą powszechny niepokój. Telefony komórkowe, podobnie jak radary, kuchenki mikrofalowe i kable elektryczne, emitują promieniowanie zaliczane do niejonizującego. Urządzenia te emitują sygnały o częstotliwości fali radiowych (450–2200 MHz), nieprzekraczające zakresu mikrofal spektrum elektromagnetycznego.

Szwedzki Urząd Ochrony Radiologicznej (Statens Strålskyddsinstitut – SSI) opublikował ostatnio obszerny przegląd badań epidemiologicznych autorstwa Boice'a i MacLaughlina [19].

**Na podstawie 9 największych badań (2 badania kohortowe nad nowotworami złośliwymi, 3 szpitalne badania kliniczno-kontrolne, 1 badanie kliniczno-kontrolne dotyczące zachorowalności w populacji ogólnej i 2 badania kliniczno-kontrolne dotyczące chorobowości) autorzy ci nie stwierdzili istotnego związku między występowaniem guzów mózgu a używaniem telefonów komórkowych, niezależnie od czasu używania i typu telefonu (cyfrowe i analogowe) oraz morfologii guza lub jego umiejscowienia.**

Okres obserwacji był jednak krótki; jeśli nawet ryzyko względne nie przekracza 1,3, należy ten rodzaj narażenia monitorować, aby wykluczyć jakiegokolwiek późne następstwa. Na możliwy związek przyczynowo-skutkowy nie wskazuje natomiast żaden biologiczny mechanizm, a badania na zwierzętach nie wykazały żadnych skutków ubocznych korzystania z telefonów komórkowych.







## 8

Bierz udział w programach szczepień ochronnych przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B\*

\* patrz także szczepienia HPV (s. 68)



Okolo 18% nowotworów w populacji światowej przypisuje się przewlekłym zakażeniom wirusowym, bakteryjnym i pasożytniczym. W UE dotyczy to 10% nowotworów, w tym przede wszystkim raka szyjki macicy, wątroby i żołądka oraz niektórych nowotworów układu krwiotwórczego. W ciągu ostatnich 30 lat dzięki postępom w zakresie wykrywania przewlekłych zakażeń gwałtownie wzrosła wiedza na temat roli czynników zakaźnych w etiologii nowotworów złośliwych. Wbrew wcześniejszym poglądom, leczenie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe oraz programy szczepień stały się istotnym elementem walki z nowotworami.

Poniżej omówiono 4 główne typy nowotworów złośliwych, których etiologia wiąże się z czynnikami zakaźnymi (ryc. 12), wskazując równocześnie obecne możliwości zapobiegania tym chorobom w krajach UE.

## Rak wątroby

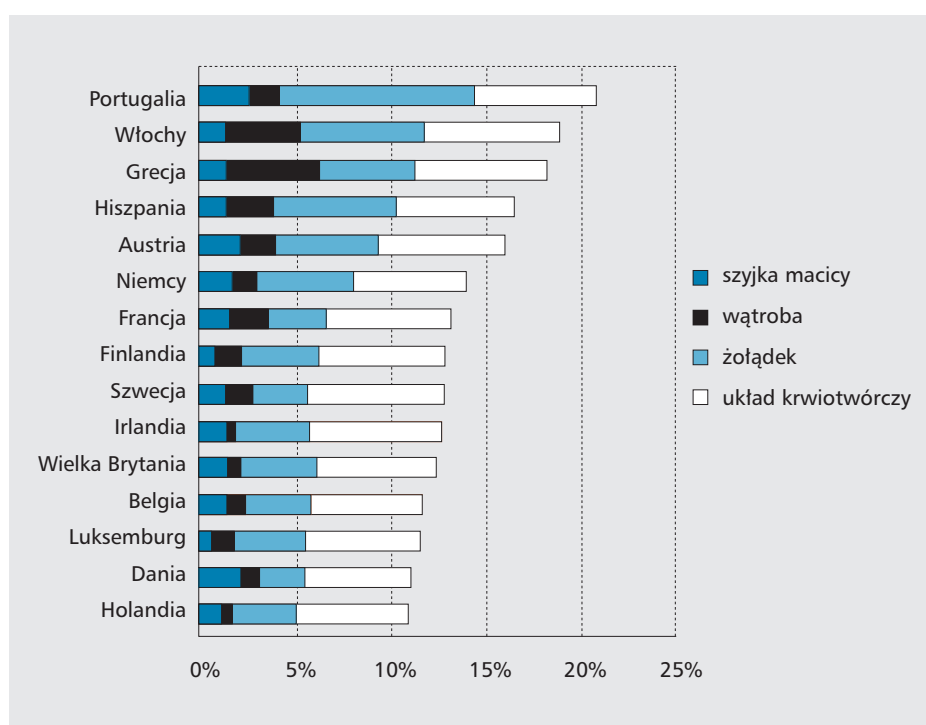
Każdego roku na obszarze UE odnotowuje się około 30 tysięcy nowych przypadków pierwot-

nego raka wątroby. W ciągu ostatnich 20 lat zapadalność i umieralność z tego powodu wzrosła w populacjach mężczyzn we Włoszech, Francji i w Niemczech. Przyczyną większości przypadków raka wątroby w Europie jest przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV). W analizie dużej liczby przypadków raka wątroby w 6 europejskich ośrodkach leczenia chorób wątroby jedynie w 29% spośród 503 przypadków nie stwierdzono markerów zakażenia HBV lub HCV. W Polsce około 300 tysięcy osób jest przewlekłe zakażonych HBV.

**Na szczęście w Polsce zmniejsza się liczba nowych zakażeń HBV (w 1990 r. – 15 tysięcy przypadków, w 2000 r. – 2000 przypadków). Wynika to prawdopodobnie z poprawy warunków sanitarno-higienicznych, a przede wszystkim z programu szczepień, który stopniowo obejmuje coraz większą część populacji kraju.**

Skuteczna szczepionka przeciwko zakażeniu HBV jest dostępna od 20 lat. Ze względu jednak na rzadkość występowania zakażenia HBV w populacji niektórych krajów UE (np. w Danii, Finlandii, Irlandii, Holandii, Szwecji i Wielkiej

**Ryc. 12.** Nowotwory złośliwe szyjki macicy, wątroby, żołądka oraz układu krwiotwórczego jako odsetek ogólnej liczby nowotworów złośliwych rozpoznanych u obu płci w Unii Europejskiej w 2000 r. Źródło: Ferlay J. i wsp., 2004<sup>61</sup>



Brytanii) nie szczepi się rutynowo dzieci przeciwko HBV, w innych krajach (np. w Belgii, Francji i Niemczech) odsetek osób zaszczepionych nie przekracza 50%. Należy jednak rozważyć zmianę polityki poszczególnych krajów w zakresie powszechnych szczepień przeciwko HBV, gdyż wybiórcze szczepienia grup dużego ryzyka rzadko okazują się skuteczne, a coraz częstsze podróże i migracje ułatwiają mieszanie się grup dużego i małego ryzyka zakażenia. Uzasadnione są zatem szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B wszystkich osób planujących wyjazd do regionów, w których stwierdza się duże lub średnie ryzyko zakażenia HBV. Do zakażenia podczas podróży może dojść w następstwie korzystania z usług szpitali i przychodni w krajach o dużym ryzyku zachorowania.

Zakażenia HBV u młodych dorosłych (zwykle w wyniku kontaktów seksualnych lub przez skażone igły) wiążą się co prawda z o wiele mniejszym ryzykiem rozwoju przewlekłego zapalenia i raka wątroby niż zakażenie podczas porodu lub w dzieciństwie, stanowią jednak częstą przyczynę ostrego zapalenia wątroby.

**Obecnie w Polsce prowadzi się szczepienia noworodków, młodzieży w wieku 14 lat, osób należących do grup ryzyka, osób z bliskiego otoczenia chorych zakażonych HBV, a ostatnio również pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby (w szczególności zakażonych HCV). Program szczepień ochronnych (w Polsce) nie przewiduje szczepień osób podróżujących w rejony o dużej i pośredniej endemiczności wirusowego zapalenia wątroby typu B.**

Zakażenia HCV to coraz większy problem w niektórych częściach UE, zwłaszcza we Włoszech, Grecji i Hiszpanii oraz w niektórych grupach społecznych, głównie osób uzależnionych, przyjmujących narkotyki dożylnie. W ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się też w Polsce wzrost liczby osób hospitalizowanych z powodu marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego związanego z zakażeniem HCV (obecnie liczba takich

zachorowań dorównuje liczbie chorych z marskością wątroby po zakażeniu HBV). Po około 20 latach trwania zakażenia HCV co najmniej u 20% chorych dochodzi do rozwoju marskości wątroby. Marskość jest z kolei bardzo silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego. Nie stworzono jeszcze szczepionki przeciwko HCV (trudności w jej opracowaniu wiążą się przede wszystkim z występowaniem różnych typów genetycznych tego wirusa i dużą zmiennością jego budowy antygenowej w przebiegu zakażenia), a skuteczność leczenia wszystkich osób z dodatnim wynikiem testu na RNA wirusa HCV z użyciem pegylowanego interferonu-2 $\alpha$  (samego lub w połączeniu z rybawiryną) jest nadal przedmiotem badań. Na razie więc profilaktyka zakażeń HCV polega na kontroli krwi i produktów krwiopochodnych oraz na unikaniu stosowania igieł wielokrotnego użytku podczas zabiegów medycznych i niemedyceńskich (akupunktury, tatuażu itp.). Należy również pamiętać o przestrzeganiu standardów higieny osobistej oraz unikać wykonywania zbędnych badań inwazyjnych (m.in. częstego pobierania krwi lub endoskopii).

## Rak szyjki macicy

Każdego roku około 25 tysięcy kobiet w UE zapada na raka szyjki macicy. W 99% materiałów z biopsji raka szyjki macicy na świecie wykrywa się kilkanaście typów HPV. W Europie w 56% spośród ponad 3000 zbadanych wycinków raka szyjki macicy zidentyfikowano typ 16 HPV, a 5 typów HPV (16, 18, 31, 33, 45) wykryto łącznie w ponad 85% wycinków. Zakażenie tymi szczepami HPV było kilkadziesiąt razy rzadsze w grupie kontrolnej kobiet zdrowych. Nie ma obecnie skutecznej metody leczenia zakażenia wirusem HPV, są natomiast dostępne bardzo czułe i swoiste testy na obecność DNA tego wirusa w komórkach nabłonka szyjki macicy.

Istnieją wystarczające dane uzasadniające zalecanie testów na obecność HPV u kobiet, u których w obrazie cytologicznym stwierdzono jakiek-

kolwiek nieprawidłowe zmiany. Wykonywanie tych testów ułatwia monitorowanie chorych leczonych z powodu zmian typu CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*), a jeśli wyniki obecnie prowadzonych badań okażą się zgodne z przewidywanymi, testy te mogą w przyszłości stać się interesującą alternatywą dla badań cytologicznych w podstawowych badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.

Badanie kliniczne przeprowadzone w USA w grupie 1523 młodych kobiet niezakażonych wirusem HPV 16 wykazało, że szczepionka profilaktyczna, oparta na rekombinowanych białkach L1 otoczki wirusa HPV typu 16, jest bezpieczna, wysoce immunogenna i skutecznie zabezpiecza przed przewlekłym zakażeniem tym typem wirusa. Poliwalentna szczepionka przeciwko najczęstszemu typom HPV, stosowana sama lub równocześnie z badaniami przesiewowymi, może więc stać się najskuteczniejszą metodą profilaktyki raka szyjki macicy. Szczepienia mogłyby być korzystne dla kobiet nieuczestniczących w programach badań przesiewowych na obszarze UE, a połączenie szczepień z realizowanymi obecnie programami takich badań przyczyniłoby się do znacznych oszczędności (np. dzięki rzadszemu wykonywaniu testów przesiewowych i ograniczeniu kosztów leczenia).

## Rak żołądka

Zakażenie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) wiąże się z około 6-krotnym wzrostem ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe żołądka (z wyjątkiem raka wpustu). Z ogólnej liczby około 78 tysięcy nowych zachorowań na raka żołądka, wykrywanych każdego roku na obszarze UE, około 65% można przypisywać zakażeniom *H. pylori*, zakładając, że częstość występowania zakażeń tą bakterią w populacji wynosi około 35%. Ogólnie dostępna metoda leczenia zakażeń *H. pylori* – z użyciem inhibitorów pompy protonowej i antybiotyków – jest skuteczna; poważne utrudnienia stanowią: niestosowanie się chorych do wymogów leczenia, antybiotykooporność bak-

terii i nawroty zakażeń. Ponadto, choć leczenie zakażeń *H. pylori* może wywoływać regresję chłoniaków żołądka, nie wykazano, że taka terapia zmniejsza zagrożenie rozwojem raka żołądka. Prowadzone są prace nad szczepionką przeciwko *H. pylori* z wykorzystywaniem wybranych antygenów bakterii, a w szczególności ureazy, cytotoksyny wakuolizującej (*VacA*) oraz białka aktywującego neutrofile (*NAP*). Niestety, nadal niewiele wiadomo na temat naturalnego przebiegu zakażenia *H. pylori* i cech odpowiedzi immunologicznej przeciwko temu patogenowi. Firmy farmaceutyczne niezbyt chętnie inwestują w długotrwałe i niegwarantujące powodzenia prace nad tą szczepionką, tym bardziej że zakażenie *H. pylori* uważa się za coraz rzadsze i łatwo poddające się leczeniu.

## Nowotwory układu krwiotwórczego

Czwartą grupą nowotworów złośliwych, w patogenie których prawdopodobną lub udowodnioną rolę odgrywają czynniki zakaźne, są nowotwory układu krwiotwórczego – chłoniaki nieziarnicze, ziarnica złośliwa i białaczki. W krajach UE odnotowuje się około 104 tysięcy nowych przypadków tych chorób rocznie. Niektóre wirusy (wirus Epsteina i Barr [EBV], ludzki wirus niedoboru odporności [HIV], ludzki wirus limfocytotropowy typu 1 [HTLV-1], wirus opryszczki zwykłej typu 8 [HSV-8] i HCV) oraz bakterie (*H. pylori*) odpowiadają za odsetek trudnych do ustalenia przypadków chłoniaków nieziarniczych i ziarnicy złośliwej. Również białaczki wieku dziecięcego mogą być związane z jakimiś nieokreślonymi jeszcze czynnikami infekcyjnymi. Podobnie jak w przypadku *H. pylori* i chłoniaków żołądka, leczenie zakażenia HCV prowadzi niekiedy do regresji chłoniaków nieziarniczych o umiejscowieniu pozawęzłowym. Intensywna terapia antyretrowirusowa (HAART) u osób zakażonych HIV zmniejsza ryzyko zachorowania na mięsaka Kaposiego, lecz – jak dotąd – nie dotyczy to chłoniaków nieziarniczych. Rozpoznawanie i leczenie zakażeń związanych z nowotworami układu krwiotwórczego to jedno z najważniejszych

zadań opieki zdrowotnej w Unii Europejskiej, gdyż obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań oraz liczby osób z grup dużego ryzyka (np. poddanych immunosupresji jatrogennej oraz zakażonych HIV).

**Podsumowując, czynniki zakaźne są przyczyną rozwoju znacznego odsetka nowotworów złośliwych w UE. Obecnie do priorytetów należy rozszerzenie programów szczepień przeciwko HBV oraz wprowadzenie testów na HPV do badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.**

Jedną z najbardziej obiecujących metod profilaktyki lub nawet leczenia niektórych typów nowotworów złośliwych stanowią szczepionki przeciwko zakażeniom prowadzącym do rozwoju tych nowotworów. Ze względu na ogromne koszty opracowywania nowych szczepionek należy aktywnie zachęcać instytucje państwowe i prywatne (takie jak Globalny Sojusz na rzecz Szczepionek i Immunizacji [Global Alliance for Vaccines and Immunisation – GAVI] działający na rzecz krajów rozwijających się) do wspólnych prac, zwłaszcza nad opracowaniem szczepionek przeciwko HCV i *H. pylori*.



Programy ochrony zdrowia publicznego, mogące zapobiegać rozwojowi nowotworów lub zwiększać szanse ich wyleczenia





Do ważnych czynników zmniejszających umieralność z powodu nowotworów złośliwych należy ich wczesne wykrywanie, niezależnie od tego, czy jest ono skutkiem indywidualnych działań chorego, czy uczestnictwa w programach ochrony zdrowia. Istotna jest świadomość różnorodnych, łatwo rozpoznawalnych objawów podmiotowych i przedmiotowych, które mogą wskazywać na chorobę nowotworową. Nie ulega wątpliwości, że szanse przeżycia są większe w przypadku nowotworów niezaawansowanych niż zaawansowanych. A zatem im wcześniej nowotwór zostanie rozpoznany i im wcześniej rozpocznie się leczenie, tym korzystniejsza jest sytuacja chorego.

### **Objawów, które mogłyby sugerować chorobę nowotworową, nie wolno ignorować – zawsze należy zasięgnąć porady lekarza.**

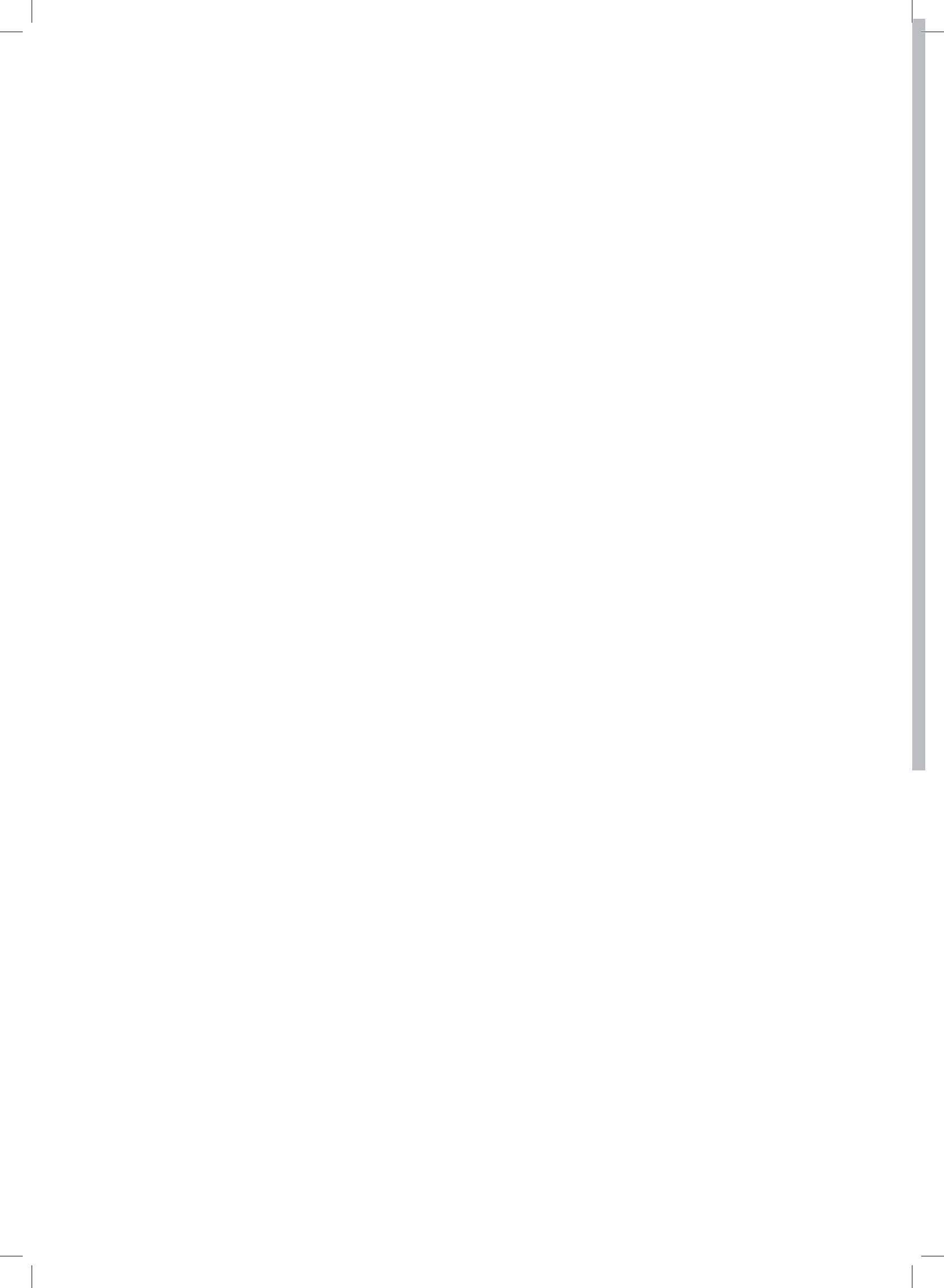
Objawy podmiotowe i przedmiotowe wymienione w tabeli 5. nie są wyłącznie objawami rozwijających się nowotworów. Jeśli jednak występuje choć jeden z nich, konsultacja lekarza jest konieczna.

**Tabela 5. Wczesne objawy choroby nowotworowej**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Idź do lekarza, jeśli zauważysz | <ul style="list-style-type: none"><li>■ guzek</li><li>■ niegojącą się ranę (także w obrębie jamy ustnej)</li><li>■ znamię skórne, które zmienia kształt, wielkość lub kolor</li><li>■ nową i powiększającą się zmianę na skórze</li><li>■ krwawienie (inne niż regularne krwawienie miesięczne)</li></ul> |
|---------------------------------|---|

|   |  |
|---|--|
| Idź do lekarza, jeśli masz przewlekłe objawy, takie jak | <ul style="list-style-type: none"><li>■ kaszel</li><li>■ uporczywa chrypa</li><li>■ zaburzenia rytmu wypróżnienia i trudności z oddawaniem moczu</li><li>■ niewyjaśniona utrata masy ciała</li></ul> |
|---|--|

Wiele wysiłku włożono w prowadzenie badań przesiewowych w kierunku chorób nowotworowych oraz w rozwój metod wczesnego ich wykrywania i lepszego leczenia. Na podstawie wyników tych działań można sformułować określone zalecenia.





## 9

Kobiety po 25. roku życia powinny uczestniczyć w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Badania należy prowadzić w ramach programów podlegających procedurom kontroli jakości, zgodnym z „Europejskimi wytycznymi kontroli jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy”



W krajach rozwijających się rak szyjki macicy należy do najczęstszych nowotworów złośliwych i stanowi około 25% wszystkich nowotworów u kobiet. W krajach wysoko rozwiniętych choroba ta występuje rzadziej. W Europie Środkowej i Wschodniej zachorowalność na postać inwazyjną raka szyjki macicy wynosi 15–25 na 100 tysięcy kobiet rocznie (współczynnik standaryzowany według struktury wieku populacji standardowej świata). W Europie Północnej przed wdrożeniem na szeroką skalę programów badań przesiewowych roczna zachorowalność wynosiła 15–30 na 100 tysięcy kobiet.

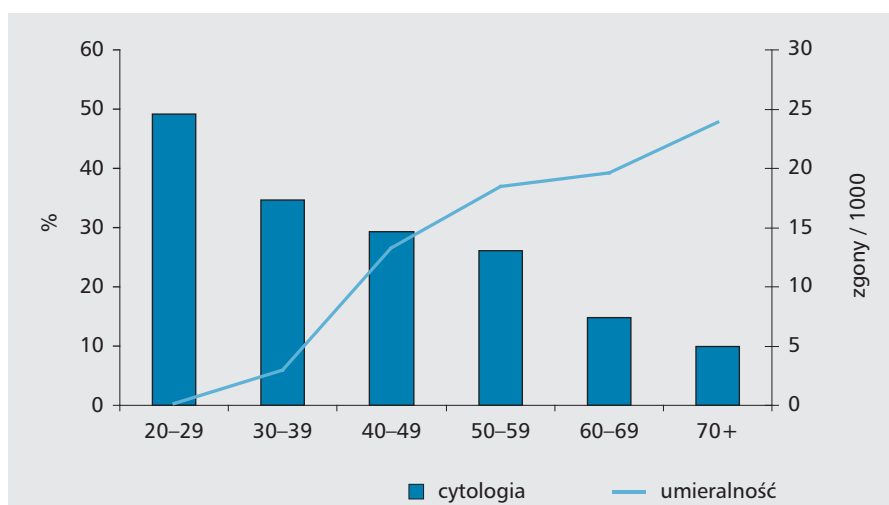
Efektywności badań przesiewowych nigdy nie oceniano w randomizowanych badaniach. Istnieją jednak przekonujące dowody z badań nieeksperymentalnych kliniczno-kontrolnych i kohortowych na skuteczność badań przesiewowych wykorzystujących badania wymazu z szyjki macicy (metodą Papanicolaou) wykonywane co 3–5 lat. Ich uzupełnienie stanowią przesłanki z analizy trendów czasowych uwzględniające miejsce prowadzonych badań. Największe, wielośrodkowe badanie koordynowane przez IARC wykazało, że całkowite wyeliminowanie

tej choroby nie jest możliwe, a ujemny wynik wymazu u danej kobiety oznacza, że w ciągu kilku lat z prawdopodobieństwem wynoszącym około 90% nie rozwinię się u niej rak szyjki macicy. Obserwacja ta jest zgodna z biologią rozwoju raka szyjki macicy. Stwierdzono bowiem, że w ciągu zaledwie kilku lat większość zmian przedinwazyjnych ulega przekształceniu w raka inwazyjnego.

Na poziomie populacji skuteczność badań przesiewowych jest nieco mniejsza. W niektórych krajach skandynawskich spadek zachorowalności wśród kobiet w grupach wiekowych poddawanych najbardziej intensywnym badaniom przesiewowym wyniósł około 80%. Po wielu latach zorganizowanego prowadzenia badań przesiewowych w połowie lat 80. XX wieku zachorowalność na raka szyjki macicy wynosiła 5–15 na 100 tysięcy kobiet.

Badaniami przesiewowymi należy objąć kobiety od 25. roku życia. Nie ma natomiast wystarczających dowodów na skuteczność prognoz badań przesiewowych u kobiet po 60. roku życia, przypuszczalnie dlatego, że częstość zaawansowanej śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN 2

**Ryc. 13.** Odsetek Polek w wieku 20 lat i więcej, które miały wykonaną cytologię w ciągu ostatniego roku (badanie z 2004 r.) i umieralność na nowotwory szyjki macicy w 2004 roku. Źródło: dane o badaniach cytologicznych: Stan zdrowia ludności Polski. GUS, 2006; dane umieralności: Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii, Warszawa, 2006



W Polsce obserwujemy powolny wzrost umieralności na raka szyjki macicy wraz z wiekiem. Jedną z jego przyczyn jest niedostateczna edukacja zdrowotna. Przede wszystkim badania cytologiczne wykonują głównie młode kobiety w wieku rozrodczym i to one mają szansę na skorzystanie z dobrodziejstw wynikających z ich wykonywania. Kobiety po 50. roku życia (najwyższa umieralność) bardzo rzadko wykonują badania cytologiczne. Odsetek kobiet podających się badaniu cytologicznemu nie wzrósł w ciągu ostatnich 10–15 lat.

i 3) zmniejsza się po przekroczeniu wieku średniego. Badania przesiewowe w tej grupie wieku wiążą się z niebezpieczeństwem wyników fałszywie dodatnich, a w konsekwencji z niepotrzebnymi interwencjami operacyjnymi. U kobiet w starszym wieku, u których 3 kolejne (lub więcej) ostatnio wykonywane badania wymazów z szyjki macicy dały wynik ujemny, właściwe wydaje się przerwanie badań przesiewowych. Podobnie niewielki pożytek dla zdrowia przynosi udział w badaniach przesiewowych kobiet po wycięciu macicy, u których pozostawiono część szyjki macicy.

Zorganizowany program badań przesiewowych musi zawierać kilka zasadniczych elementów. Ważne jest określenie populacji, która ma być objęta badaniem. Najskuteczniejszym sposobem zainteresowania nim pacjentek są indywidualne zaproszenia, szczególnie jeśli są połączone z akcją informacyjną w środkach masowego przekazu. Na poprawę frekwencji wpływa również nieodpłatny charakter badania. Nieodzowna jest stała kontrola jakości na wszystkich etapach postępowania, jak również ciągłe monitorowanie i ocena odsetka wykrywanych nowotworów złośliwych oraz wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych.

**Można osiągnąć niemal maksymalną skuteczność, organizując program przesiewowy o szerokim zasięgu, obejmujący kobiety od 25. roku życia; badanie należy powtarzać co 3–5 lat do 60. roku życia.**

Rozszerzenie programu można rozważać jedynie wówczas, jeśli badaniom zostały poddane wszystkie kobiety z tej grupy, dysponuje się odpowiednimi środkami oraz analizą ekonomiczną opłacalności planowanych zmian. W krajach Europy stosowane są zasady sformułowane w „Europejskich wytycznych kontroli jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy”.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest przeniesione drogą płciową zakażenie niektórymi szczepami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Dzięki nowoczesnym

metodom możliwe było wykrycie DNA wirusa HPV w ponad 90% przypadków raka płaskonabłonkowego szyjki macicy i 75–85% przypadków zaawansowanej śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia* – CIN). Ze względu na tak znaczący udział zakażenia HPV w rozwoju raka szyjki macicy wykrywanie tego wirusa może stanowić obiecującą metodę badań przesiewowych. W badaniu, którym objęto 2009 kobiet poddawanych rutynowym badaniom przesiewowym w Anglii i Walii, wykazano, że w badaniu cytologicznym nie wykryto 44% rozpoznanych przypadków CIN 2 i CIN 3. Zidentyfikowano je dzięki testom wykrywającym HPV (dla typów 16, 18, 31 i 33). Dalsze 22% zmian z dodatnim wynikiem testów HPV wykazało w obrazie cytologicznym jedynie graniczne lub nieznaczne zmiany. Niemniej jednak 25% zmian typu CIN 2 i CIN 3 nie zostało wykrytych za pomocą testów dla wymienionych 4 typów HPV.

**Rutynowe stosowanie w badaniach przesiewowych testów wykrywających HPV jest obecnie niezmiernie ważne ze względu na powszechność zakażenia wirusem HPV wśród kobiet przed 30. rokiem życia oraz szczególne zagrożenie u kobiet po 30. roku życia, u których zakażenie to trwa wiele lat. Ocena przydatności tych testów w badaniach przesiewowych powinna mieć znaczenie priorytetowe, gdyż w przyszłości mają one szansę stać się ważnym elementem wykrywania zmian szyjki macicy.**



## 10

Kobiety po 50. roku życia powinny uczestniczyć w badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi. Badania te należy prowadzić w ramach programów zdrowotnych podlegających procedurom kontroli jakości, zgodnym z „Europejskimi wytycznymi kontroli jakości mammograficznych badań przesiewowych”





Badania mammograficzne umożliwiają wykrywanie klinicznie niewyczuwalnych guzów piersi. Randomizowane badania interwencyjne dotyczące zastosowania mammografii w badaniach przesiewowych wykazały dużą przydatność tej metody i doprowadziły do wprowadzenia w latach 1986–1988 zorganizowanych narodowych programów badań mammograficznych w wielu krajach. Raport z 7 badań klinicznych, którymi łącznie objęto ponad pół miliona kobiet, wykazał około 25-procentowe zmniejszenie umieralności z powodu raka piersi w grupie kobiet poddanych mammograficznym badaniom przesiewowym.

**Wśród kobiet obecnie poddawanych mammograficznym badaniom przesiewowym spadek umieralności wynosi około 1/3.**

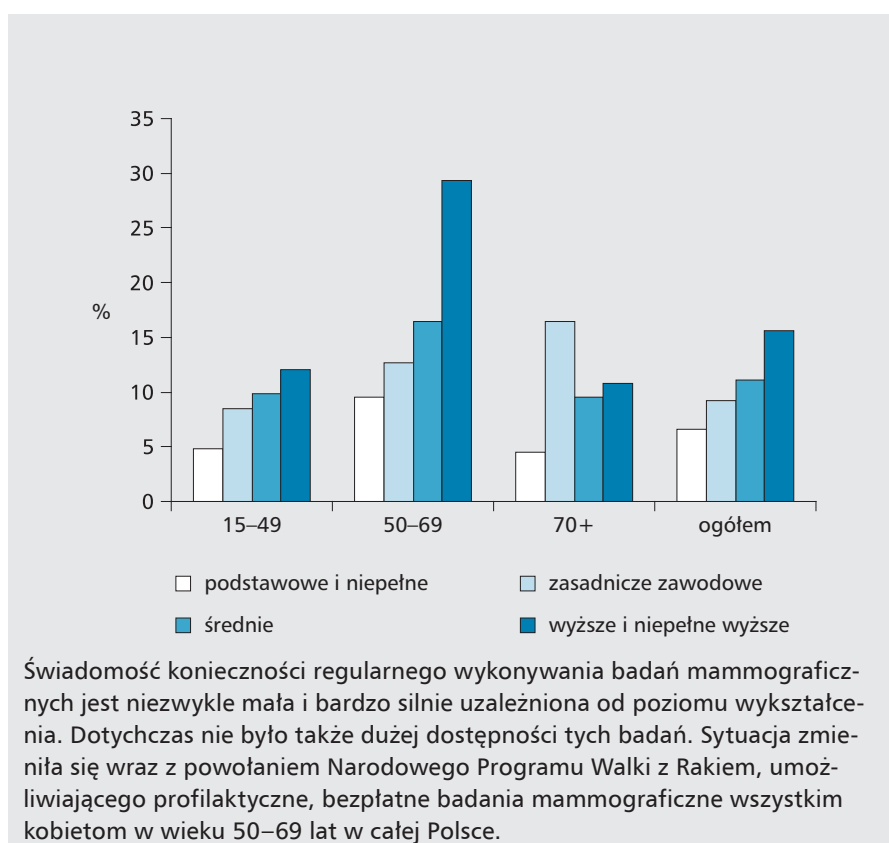
Wiele dowodów potwierdza skuteczność mammografii w zmniejszaniu umieralności z powodu raka piersi. W wyniku łącznej analizy kilku badań klinicznych przeprowadzonych w Szwecji, oszacowano ryzyko względne zgonu z powodu raka piersi u kobiet w wieku 50–59 lat (RR =

0,71; 95% CI: 0,57–0,89). W grupie kobiet w wieku 60–69 lat uzyskano prawie identyczne wyniki.

Szacuje się, że dobrze przygotowany i odpowiednio wdrażany mammograficzny program przesiewowy obejmujący całą populację powinien zmniejszyć umieralność z powodu raka piersi u kobiet po 50. roku życia co najmniej o 20%.

**W Polsce wprowadzenie populacyjnej oceny przesiewowej raka piersi jest integralną częścią powołanego w 2006 r. Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Za realizację programu badań przesiewowych odpowiadają Minister Zdrowia oraz Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia. Przygotowywany system badań przesiewowych w kierunku raka piersi ma objąć populację kobiet w wieku 50–69 lat, u których mammografia będzie wykonywana co 2 lata; kobiety będą listownie zapraszane do uczestnictwa (<http://www.nfz.gov.pl/profilaktyka>).**

**Ryc. 14.** Odsetek Polek w wieku 15 lat i więcej, które miały wykonaną mammografię chociaż raz w życiu (według wykształcenia). Źródło: Stan zdrowia Polaków, GUS, 1996



Wartość przesiewowych badań mammograficznych u kobiet przed 50. rokiem życia nie jest udowodniona. Żadne z dotychczas przeprowadzonych badań nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby można było tę grupę wieku poddać odrębnej analizie. Kwestia włączenia do badań przesiewowych kobiet w wieku 40–49 lat pozostaje otwarta. Szacuje się, że ponad 40% lat życia utraconych z powodu raka piersi wykrytego przed 80. rokiem życia dotyczy przypadków, w których choroba ujawniła się w wieku 35–49 lat, czyli w okresie, w którym wiele kobiet pełni ważne role społeczne.

Badacze szwedzcy podsumowali ostatnio wyniki 4 badań i stwierdzili, że zmniejszenie umieralności z powodu raka piersi o 21% w wyniku przesiewowych badań mammograficznych utrzymuje się przez 15,8 roku (mediana). Grupa robocza IARC, złożona z 24 ekspertów z 11 krajów, zebrała się 5–12 marca 2002 roku w Lyonie. Oceniono jakość przeprowadzonych 7 doświadczeń klinicznych i na ich podstawie oszacowano, że dzięki przesiewowemu wykonywaniu mammografii u kobiet w wieku 50–69 lat umieralność z powodu raka piersi zmniejszyła się o 35%. Dane na temat zmniejszenia umieralności kobiet w wieku 40–49 lat były zbyt skąpe, aby można było na ich podstawie wyciągać wnioski. Nie ma także wystarczających danych, aby zalecać samokontrolę piersi jako metodę przesiewową.

Po 40 latach prowadzenia badań klinicznych z udziałem setek naukowców i setek tysięcy kobiet, które zechciały wziąć w nich udział, zebrano wystarczające dowody potwierdzające skuteczność mammograficznych badań przesiewowych w kierunku raka piersi. Obecnie można je wdrożyć do powszechnego stosowania w ramach ochrony zdrowia publicznego. Należy przekonywać lekarzy i kobiety, że jeśli są dostępne odpowiednie badania diagnostyczne i metody leczenia, uczestnictwo w zorganizowanych programach badań przesiewowych, spełniających wysokie standardy kontroli jakości, przynosi wymierne korzyści. W krajach Europy stosowane są zasady sformułowane w „Europejskich wytycznych kontroli jakości mammograficznych badań przesiewowych”.

Upowszechnienie mammografii wśród kobiet o niskim statusie społeczno-ekonomicznym wymaga szczególnych działań. Nie można jednak przeceniać korzyści z badań przesiewowych, pamiętając, że są one tylko jednym z elementów opieki nad chorymi kobietami. Wieloletnie doświadczenia czerpane z programów funkcjonujących w Wielkiej Brytanii, Szwecji, Finlandii i Holandii wskazały na znaczenie działań interdyscyplinarnych zespołów specjalistów w ocenie nieprawidłowości ujawnianych w badaniach mammograficznych i doprowadziły do powstania ośrodków leczenia chorób piersi. Ośrodki te, zatrudniające wysokiej rangi specjalistów: chirurgów, chemioterapeutów, radioterapeutów, radiologów, patologów oraz wyspecjalizowane pielęgniarki i inny personel pomocniczy, zapewniają należytą opiekę kobietom chorym na raka piersi. Zasady i wymogi funkcjonowania takich ośrodków zostały opracowane przez Europejskie Stowarzyszenie Mastologii (European Society of Mastology – EUSOMA).



## 11

Kobiety i mężczyźni po 50. roku życia powinni uczestniczyć w badaniach przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Badania te powinny być prowadzone w ramach programów uwzględniających procedury kontroli jakości



Łatwość rozpoznawania zmian przedrakowych (polipów gruczolakowych) oraz dobre rokowania chorych z rozpoznaniem choroby we wczesnym stadium zaawansowania sprawiają, że rak okrężnicy i odbytnicy znakomicie nadaje się do badań przesiewowych. Sprzyja temu również znaczący postęp technologii badań obrazowych i innych metod diagnostycznych, jaki się dokonał w ciągu ostatnich 25 lat. W latach 60. XX wieku po raz pierwszy zastosowano testy gwajakolowe na krew utajoną w kale; w połowie lat 70. wprowadzono sigmoidoskopię (wziernikowanie odbytnicy i esicy) z zastosowaniem giętkiego wziernika, która zastąpiła wykonane po raz pierwszy w 1870 roku badanie z zastosowaniem wziernika sztywnego; od 1970 roku stosowana jest kolonoskopia (wziernikowanie całego jelita grubego).

W 4 randomizowanych badaniach interwencyjnych oceniano skuteczność badań przesiewowych z zastosowaniem wykonywanych raz w roku lub raz na 2 lata testów na krew utajoną w kale (*faecal occult blood test* – FOBT). Dane dotyczące skuteczności sigmoidoskopii i kolonoskopii pochodzą głównie z badań obserwacyjnych. Randomizowane badania interwencyjne wskazują na przydatność stosowania FOBT. Zmniejszenie umieralności z powodu raka jelita grubego ocenione w metaanalizie wyniosło około 16% (95% CI: 9–22%), przy czym wśród uczestników badań przesiewowych uzyskano spadek rzędu 27% (95% CI: 10–43%).

**Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych na krew utajoną raz na 2 lata, choć opłacalność wykazano także w przypadku wykonywania tego badania raz w roku.**

Sigmoidoskopia z wykorzystaniem wziernika giętkiego jest alternatywną lub uzupełniającą metodą przesiewową; jej skuteczność wielokrotnie potwierdzono w badaniach obserwacyjnych. Kolonoskopia – bardziej czuła w porównaniu z badaniem kału na obecność krwi utajonej – cechuje się prawdopodobnie większą skutecznością.

Pomimo coraz większej liczby dowodów na skuteczność badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego, większość mieszkańców krajów wysoko rozwiniętych nie została objęta takim badaniem. Utrzymywanie się tego stanu rzeczy oznacza utratę możliwości zapobiegania około 1/4 ze 138 tysięcy zgonów z powodu raka jelita grubego, jakie każdego roku odnotowuje się w krajach Unii Europejskiej. Walka z rakiem jelita grubego, najczęściej występującym nowotworem złośliwym w UE, warta jest szczególnego wysiłku.

**W Polsce od 2000 roku prowadzony jest program przesiewowy, w ramach którego raz na 10 lat wykonuje się kolonoskopię. Jest on realizowany w ponad 80 ośrodkach na terenie całego kraju i finansowany przez Ministerstwo Zdrowia [20, 21, 22].**



## Inne aspekty nieobjęte zaleceniami

Eksperti pracujący nad niniejszym *Kodeksem* analizowali także wiele innych kwestii z dziedziny epidemiologii i zwalczania nowotworów. Oceniano m.in. przydatność chemoprewencji, terapii hormonalnej i badań przesiewowych w kierunku innych niż wcześniej omówione nowotworów złośliwych. Uznano, że obecny stan wiedzy nie pozwala na sformułowanie jednoznacznych wskazań umożliwiających znaczne zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych w wyniku podejmowania działań opisanych poniżej.

### Chemoprewencja

#### **β-karoten**

Obserwacyjne badania epidemiologiczne niezmienne wskazują na związek między spożyciem β-karotenu i zmniejszonym ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe, a zwłaszcza raka płuca. Wyniki 7 randomizowanych badań interwencyjnych, dotyczących wpływu uzupełnienia diety o β-karoten na zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów, w zasadzie nie potwierdzają tej tezy. Wyniki uzyskane w 2 badaniach sugerują wręcz możliwość szkodliwego działania β-karotenu.

Dwa duże badania, przeprowadzone na grupie osób o przeciętnym ryzyku zachorowania na nowotwory złośliwe, nie wykazały istotnych efektów – zarówno korzystnych, jak i szkodliwych – związanych z uzupełnianiem diety o β-karoten [23, 24]. Dwa inne duże badania przeprowadzono w grupach zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe [25, 26]. W jednym badaniu (w Finlandii) w grupie palących mężczyzn wykazano znamienne większą (o 18%) zapadalność na raka płuca po 5–8 latach przyjmowania β-karotenu [25]. W drugim bada-

niu (USA) stwierdzono związany z przyjmowaniem β-karotenu z retinolem istotny, 28% wzrost zachorowań na raka płuca w grupie amerykańskich palaczy, byłych palaczy i osób zawodowo narażonych na działanie azbestu [26].

Tylko w jednym dużym badaniu poświęconym działaniu β-karotenu wraz z witaminą E i selenem, przeprowadzonym w źle odżywianej populacji chińskiej, wykazano, że po 5 latach w grupie otrzymującej suplementację tych substancji całkowita umieralność zmniejszyła się znamienne (o 9%), głównie w wyniku spadku (o 21%) umieralności z powodu raka żołądka [27]. Pośrednie dowody na ochronne działanie β-karotenu przed rakiem żołądka pochodzą z dotyczącego chemoprewencji randomizowanego badania klinicznego interwencyjnego z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonego u osób z dysplazją błony śluzowej żołądka, zamieszkujących obszar Kolumbii (charakteryzujący się częstym występowaniem raka żołądka). Porównywano wyniki biopsji wykonanych przed włączeniem pacjentów do badania i po 72 miesiącach. Podawanie β-karotenu w dawce 30 mg dziennie skutkowało statystycznie istotnym wzrostem częstości regresji zmian przednowotworowych żołądka (ryzyko względne [RR]: 5,1; 95% CI: 1,6–14,2) [28]. W niewielkim badaniu, przeprowadzonym w grupie 1805 osób po przebytych nowotworach skóry innych niż czerniak, stwierdzono, że zastosowanie β-karotenu (50 mg dziennie) nie dało efektów w postaci zmniejszenia częstości występowania nowych ognisk nowotworów skóry [29].

**Na obecnym poziomie wiedzy można więc wnioskować, że β-karoten nie ma wartości w chemoprewencji nowotworów złośliwych i nie może być rekomendowany do powszechnego stosowania.**

#### **Witaminy A, C i E**

We wszystkich dotychczas opublikowanych badaniach interwencyjnych dotyczących profilaktycznego działania tych witamin stosowano je w róż-



nych kombinacjach. Nie można więc ocenić profilaktycznego działania każdej z witamin osobno.

Nie odnotowano statystycznie istotnego związku pomiędzy przyjmowaniem retinolu wraz z cynkiem [27] lub  $\beta$ -karotenu z witaminą A [26] a współczynnikiem umieralności. Przyjmowanie kwasu askorbinowego (1g 2×dz.) prowadziło do zwiększenia częstości regresji zmian dysplastycznych żołądka (iloraz szans [OR]: 5,0; 95% CI: 1,7–14,4) [28], natomiast suplementacja witaminy C i molibdenu, jak wykazano w badaniu przeprowadzonym w Linxian (Chiny), nie wpłynęła ani na umieralność całkowitą, ani na umieralność z powodu nowotworów złośliwych [27].

W badaniu z Linxian w grupie otrzymującej witaminę E,  $\beta$ -karoten i selen odnotowano statystycznie istotny spadek umieralności całkowitej o 9% i umieralności z powodu nowotworów o 13%, związany głównie z mniejszą zapadalnością na raka żołądka (OR: 0,79; 95% CI: 0,64–0,99) [27]. W badaniu klinicznym zastosowania  $\alpha$ -tokoferolu i  $\beta$ -karotenu w profilaktyce nowotworów ( $\alpha$ -Tocopherol,  $\beta$ -Carotene Cancer Prevention Study Group) [25] nie stwierdzono wyraźnego wpływu na umieralność całkowitą i umieralność z powodu nowotworów.

**Można więc uznać, że obecnie nie ma dowodów wskazujących na rolę witaminy A, kwasu askorbinowego lub  $\alpha$ -tokoferolu w chemoprewencji nowotworów złośliwych i nie można ich rekomendować do powszechnego stosowania.**

## Selen

Trzy duże randomizowane badania interwencyjne z użyciem placebo dotyczyły profilaktyki nowotworów z zastosowaniem selenu, samego [30] lub w połączeniu z innymi suplementami diety [27, 31].

Clark i wsp. [30] badali w grupie 1312 Amerykanów, czy suplementacja selenu wpływa

na zmniejszenie zachorowalności na nowotwory skóry inne niż czerniak. Efektu takiego nie odnotowali w przypadku nowotworów złośliwych skóry, okazało się natomiast, że przyjmowanie selenu spowodowało statystycznie istotny spadek o 40% i 50% odpowiednio zachorowalności na nowotwory złośliwe i umieralności ogółem. W związku z tymi wynikami obecnie prowadzone jest zakrojone na szeroką skalę randomizowane badanie interwencyjne, dotyczące wykorzystania selenu w profilaktyce raka stercza.

Inne 2 badania przeprowadzono w Linxian w Chinach. W mniejszym z nich suplementy wielowitaminowe z dodatkiem selenu podawano losowo 3318 osobom z rozpoznaniem dysplazji przełyku. Po 6-letnim okresie obserwacji w grupie otrzymującej suplementację stwierdzono nieistotny statystycznie spadek umieralności ogółem o 7% i umieralności z powodu raka przełyku lub wpustu żołądka o 8% [31]. W drugim, większym badaniu z Linxian, 29 584 osoby otrzymywały przez 5 lat 4 różne kombinacje suplementów diety. W grupie przyjmującej selen,  $\beta$ -karoten i witaminę A stwierdzono istotny statystycznie spadek umieralności ogółem o 9% i umieralności z powodu nowotworów o 13%. Na podstawie powyższych 2 badań nie można jednak ocenić znaczenia samego selenu [27].

**Obecnie można stwierdzić, że dowody wskazujące na znaczenie suplementacji selenu w chemoprewencji nowotworów złośliwych są zbyt słabe i nie można na ich podstawie rekomendować powszechnego stosowania tego pierwiastka.**

## Błonnik

W 5 randomizowanych badaniach interwencyjnych wykazano, że podawanie otrębów pszennych lub błonnika w innej postaci nie wpływa na częstość nawrotów gruczolaków okrężnicy i odbytnicy. W 2 badaniach oceniano wpływ ograniczenia spożycia tłuszczów i zwiększenia konsumpcji błonnika [32, 33]. W kolejnym bada-



niu osobom należącym do grupy doświadczalnej zalecano zwiększenie spożycia tłuszczów i uzupełnienie diety o otręby pszenne [34]; w 2 pozostałych grupach oceniano wpływ suplementacji samego błonnika [35, 36].

W randomizowanym badaniu interwencyjnym (bez ślepej próby), w Toronto (Toronto Polyp Prevention Trial [32]) nie zaobserwowano różnic w częstości nawrotów polipów pomiędzy osobami stosującymi dietę ubogotłuszczową, bogatą w błonnik a osobami odżywiającymi się zgodnie z typową dietą (tj. bez żadnych szczególnych zaleceń dietetycznych). Stosunek skumulowanych współczynników zapadalności w obu grupach wyniósł 1,2 (95% CI: 0,6–2,2) [32]. W innym randomizowanym badaniu interwencyjnym (bez ślepej próby), w którym w grupie doświadczalnej stosowano dietę ubogotłuszczową bogatą w błonnik (18 g na 1000 kcal) oraz owoce i warzywa, a w grupie kontrolnej nie zmieniano sposobu odżywiania, nie stwierdzono różnic w częstości nawrotów gruczolaków okrężnicy i odbytnicy oraz dużych gruczolaków. Nieskorygowany wskaźnik ryzyka wyniósł 1,00 (95% CI: 0,90–1,12) [33].

W australijskim randomizowanym badaniu interwencyjnym (bez ślepej próby) oceniano wpływ spożycia tłuszczów, błonnika i  $\beta$ -karotenu na częstość zachorowań na gruczolaki okrężnicy i odbytnicy. Nie stwierdzono statystycznie istotnego efektu profilaktycznego w żadnej badanej grupie [34]. W interwencyjnym badaniu z randomizacją i podwójnie ślełą próbą codzienne spożywanie otrębów pszennych nie wpłynęło w istotny sposób na ryzyko nawrotu gruczolaków okrężnicy i odbytnicy. W analizie wielu zmiennych skorygowany iloraz szans nawrotu gruczolaka w grupie stosujących dietę bogatobłonnikową (13,5 g dziennie), w porównaniu ze stosującymi dietę ubogą w błonnik (2 g dziennie), wyniósł 0,88 (95% CI: 0,70–1,11;  $p = 0,28$ ), a iloraz szans nawrotu według liczby gruczolaków w tych grupach wyniósł 0,99 (95% CI: 0,71–1,36;  $p = 0,93$ ) [35].

W interwencyjnym badaniu z randomizacją oceniającym wpływ uzupełniania diety błonnikiem

(3,5 g dziennie polisacharydu z łupiny nasiennej babki jajowatej) i wapniem (2 g dziennie) na nawroty gruczolakowych polipów okrężnicy i odbytnicy, skorygowany iloraz szans nawrotu w grupie stosującej błonnik wyniósł 1,67 (95% CI: 1,01–2,76;  $p = 0,42$ ). Iloraz szans związany z uzupełnianiem diety błonnikiem był istotnie większy u osób, u których spożycie błonnika przed rozpoczęciem badania przekraczało wartość mediany, niż u tych, u których było mniejsze od mediany (test interakcji  $p = 0,028$ ) [36].

**Na podstawie powyższych badań klinicznych z randomizacją można stwierdzić, że suplementacja diety błonnikiem nie wpływa na ryzyko nawrotów polipów jelita grubego.**

Dowody na ochronne działanie błonnika pochodzą wyłącznie z obserwacyjnych nieeksperymentalnych badań, dlatego w kontekście profilaktyki nowotworów złośliwych jelita grubego nie można obecnie zalecać stosowania diety bogatej w błonnik w populacji ogólnej.

## Wapń

W interwencyjnym badaniu z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, w którym uczestniczyło 913 pacjentów, Baron i wsp. [37] stwierdzili, że suplementacja wapnia (1200 mg elementarnego wapnia na dobę) w umiarkowanym stopniu zmniejszała ryzyko nawrotów polipów gruczolakowych w obrębie jelita grubego. Skorygowane ryzyko względne nawrotu gruczolaka w grupie przyjmującej wapń w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosiło 0,85 (95% CI: 0,74–0,98;  $p = 0,03$ ). Skorygowany stosunek średniej liczby gruczolaków w grupie otrzymującej wapń do liczby gruczolaków w grupie placebo wyniósł 0,75 (95% CI: 0,60–0,96;  $p = 0,02$ ). Efekt ten nie zależał od poziomu spożycia tłuszczów i wapnia przed rozpoczęciem badania.

Hofstedt i wsp. [38] w 3-letnim interwencyjnym badaniu randomizowanym z podwójnie ślełą

próbą wykazali, że stosowanie wapnia wraz z antyoksydantami zmniejsza częstość nawrotów gruczolaków, choć nie wpływa na szybkość wzrostu guzów; wpływ wapnia można było ocenić niezależnie od wpływu antyoksydantów. Bonithon-Kopp i wsp. [36] w badaniach nad skutecznością błonnika i wapnia w profilaktyce nawrotów polipów jelita grubego odnotowali nieistotny statystycznie spadek częstości nawrotów w grupie osób przyjmujących wapń (2 g dziennie). Skorygowany iloraz szans nawrotów wyniósł 0,66 (95% CI 0,38–1,17;  $p = 0,16$ ).

**Dotychczasowe dowody wskazujące na korzystny wpływ uzupełniania diety w wapń na ryzyko wystąpienia gruczolaków jelita grubego są niewystarczające, aby zalecić stosowanie takiej suplementacji w profilaktyce raka jelita grubego w populacji ogólnej.**

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ)

W wielu badaniach epidemiologicznych u osób, które przez dłuższy czas przyjmowały kwas acetylosalicylowy lub inne NSLPZ, wykazano mniejsze ryzyko zachorowania na polipy gruczolakowe i raka jelita grubego. Randomizowane badania interwencyjne dowiodły, że dwa leki z grupy NSLPZ – sulindak (prolek) i celekoksyb (wybór czy inhibitor COX-2) – skutecznie hamują rozwój polipów gruczolakowych i powodują regresję istniejących polipów u osób z rodzinną polipowatością gruczolakową (*familial adenomatous polyposis* – FAP) [39, 40]. Znacznie mniej obiecujące wyniki uzyskano w badaniach nad zdecydowanie częściej spotykanymi sporadycznymi polipami gruczolakowymi. Stwierdzono bowiem, że leczenie sulindakiem nie powodowało regresji sporadycznych gruczolaków [41] lub też dawki potrzebne do osiągnięcia korzystnych efektów leczniczych miały działania niepożądane, przewyższające korzyść z leczenia [42].

Pomimo zachęcających wyników niektórych badań u ludzi oraz biologicznego uzasadnienia

pożądanego działania omawianych leków [43], nie potwierdzono skuteczności długotrwałego stosowania NSLPZ w profilaktyce raka jelita grubego oraz innych nowotworów złośliwych. Formułowanie zaleceń stosowania NSLPZ w profilaktyce nowotworów jelita grubego można uznać za przedwczesne, być może z wyjątkiem stosowania celekoksybu lub sulindaku w celu zahamowania wzrostu polipów u osób z FAP.

### Tamoksyfen

Zastosowaniu tamoksyfenu i raloksyfenu w profilaktyce raka piersi poświęcono dotychczas 5 badań klinicznych [44–48]. W czterech z nich skuteczność tamoksyfenu stosowanego w dawce 20 mg dziennie co najmniej przez 5 lat porównywano z podaniem placebo [49]. W piątym badaniu porównywano stosowanie raloksyfenu w dwóch różnych dawkach (60 mg lub 120 mg) i placebo [48]. Cuzick i wsp. [49] podsumowali najważniejsze wyniki tych badań oraz badań klinicznych przeciwnowotworowej terapii uzupełniającej, w których tamoksyfen w dawkach 20–40 mg stosowano co najmniej przez 3 lata. Łączne dane z badań nad profilaktycznym stosowaniem tamoksyfenu potwierdzają wniosek o jego wpływie na spadek zachorowalności na raka piersi o 38% (95% CI: 28%–46%,  $p < 0,001$ ). Badania kliniczne nad stosowaniem tamoksyfenu jako leczenia uzupełniającego oraz badanie kliniczne z raloksyfenem wykazały jeszcze większy spadek liczby zachorowań (odpowiednio o 46% [95% CI: 29%–63%] i 64% [95% CI: 44%–78%]). Powyższego efektu nie obserwowano u chorych na raka piersi niewykazującego ekspresji receptorów estrogenowych (ER), odnotowano natomiast spadek o 48% występowania guzów z ekspresją ER (95% CI: 36%–58%). W badaniach nad profilaktycznym zastosowaniem tamoksyfenu obserwowano zwiększenie zapadalności na raka trzonu macicy (RR = 2,4; 95% CI: 1,5–2,6). W przypadku raloksyfenu takiego działania nie stwierdzono. We wszystkich badaniach nad tamoksyfenem i raloksyfenem obserwowano częstsze występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym.

**Badacze dysponują obecnie jednoznacznymi dowodami, że tamoksyfen może zmniejszać ryzyko zachorowania na raka piersi wykazującego ekspresję ER. Jednakże dostępne obecnie dane wskazują też na dużą częstość skutków ubocznych, co nie pozwala na zalecanie profilaktycznego stosowania tamoksyfenu u zdrowych kobiet.**

## Hormony egzogenne

### Doustne środki antykoncepcyjne

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat opublikowano wyniki kilkunastu badań epidemiologicznych dotyczących związku między stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i ryzykiem rozwoju nowotworów złośliwych. Prace te oceniła w czerwcu 1998 roku jedna z grup roboczych IARC, a wyniki analizy przedstawiono w monografii IARC nr 72 [50].

Dokonując powtórnej, łącznej analizy indywidualnych danych, obejmujących 53 297 chorych na raka piersi i 100 239 kobiet zdrowych, wykazano umiarkowany wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet, które stosują lub do niedawna stosowały doustne środki antykoncepcyjne, z tendencją do powrotu do poziomu przeciętnego kilka lat po zaprzestaniu ich przyjmowania. Stwierdzono także, iż stosowanie doustnej antykoncepcji może zwiększać ryzyko raka szyjki macicy u kobiet z dodatnim wynikiem testu na HPV. Doustna antykoncepcja (z wyjątkiem niestosowanej obecnie antykoncepcji sekwencyjnej) zmniejsza natomiast ryzyko raka trzonu macicy. Ponadto uzyskane dane dotyczące zachorowalności na raka jajnika wskazują na długotrwały efekt ochronny doustnej antykoncepcji, utrzymujący się nawet 20 lat po zaprzestaniu jej stosowania. Wyniki szeregu badań sugerują istnienie odwrotnej zależności między przyjmowaniem doustnej antykoncepcji a ryzykiem występowania raka jelita grubego, przy czym zależność ta nie jest związana z długością okresu stosowania antykoncepcji. Za udowodniony uważa

się natomiast związek pomiędzy stosowaniem antykoncepcji a wzrostem ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego.

Poniżej podsumowano najważniejsze ustalone dotychczas zależności pomiędzy stosowaniem doustnej antykoncepcji a występowaniem nowotworów:

**U kobiet aktualnie stosujących doustną antykoncepcję występuje niewielki wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi. Zależności tej nie obserwuje się u kobiet, które zaprzestały stosowania tej formy antykoncepcji co najmniej przed 10 laty.**

**Przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zmniejsza ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy i raka jajnika. Wydaje się, że efekt ochronny utrzymuje się także po zaprzestaniu stosowania antykoncepcji doustnej.**

**Zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jelita grubego u kobiet stosujących antykoncepcję doustną jest niewykluczone, ale niepotwierdzone.**

**Doustna antykoncepcja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka szyjki macicy i raka wątroby, ale w krajach wysoko rozwiniętych ma to niewielkie znaczenie w kontekście zdrowia publicznego.**

**Doustne środki antykoncepcyjne są stosowane od 40 lat i ich skład był wielokrotnie modyfikowany. Trudno jest więc przewidzieć dalsze jego zmiany, które mogłyby zmniejszać zagrożenie niektórymi chorobami, nie zwiększając jednocześnie ryzyka wystąpienia innych skutków ubocznych.**

### Hormonalna terapia zastępcza

Istnieją doniesienia wskazujące na wzrost zagrożenia rakiem piersi u kobiet stosujących hormo-



nalną terapię zastępczą (HTZ). Łączna analiza danych uzyskanych w 51 badaniach epidemiologicznych, którymi objęto ponad 52 tysiące kobiet chorych na raka piersi i 108 tysięcy kobiet zdrowych, wykazała wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi o około 2,3% na każdy rok stosowania HTZ oraz zmniejszenie go po zaprzestaniu terapii. Istnieją dowody, że HTZ z zastosowaniem kombinacji estrogenów z progestagenem może wiązać się z większym ryzykiem zachorowania na raka piersi niż stosowanie samych estrogenów. Jak jednak wynika z badań obserwacyjnych, stosowanie samych estrogenów, w przeciwieństwie do zastosowania kombinacji estrogenów z progestagenem, silnie wiąże się ze wzrostem ryzyka raka trzonu macicy.

Badania wykazały również związek HTZ ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka jajnika oraz ze spadkiem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego.

Cenne dane na temat ryzyka rozwoju nowotworów u kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową pochodzą z programu Women's Health Initiative (WHI) – randomizowanego badania interwencyjnego, dotyczącego prewencji pierwotnej, którym objęto 8506 kobiet w wieku 50–70 lat, stosujących skojarzoną HTZ oraz 8102 kobiet z nieskojarzoną HTZ. Leczenie skojarzone zakończono w maju 2002 roku; nadal (w listopadzie 2002 r.) trwa leczenie w dodatkowej grupie otrzymującej tylko estrogeny. W ciągu pierwszych 4 lat trwania programu nie odnotowano różnic między grupami badanymi pod względem zagrożenia rakiem piersi, jednak w późniejszym okresie nastąpił wyraźny wzrost ryzyka. Po 7 latach obserwacji w grupie otrzymującej HTZ zarejestrowano 166 przypadków raka piersi, a w grupie otrzymującej placebo – 124 przypadki, co odpowiada ryzyku względnemu 1,24 (95% CI: 1,03–1,66). Opublikowano także wyniki 2 mniejszych randomizowanych badań interwencyjnych: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), dotyczącego skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej, oraz WEST, dotyczącego monoterapii estrogenami. Analiza zbiorcza wyników

wszystkich 3 badań wykazała, że wśród kobiet otrzymujących HTZ zarejestrowano 205 przypadków raka piersi, a wśród kobiet otrzymujących placebo – 154 przypadki tej choroby, co daje łączne ryzyko względne 1,27. Jednak ze względu na znaczną przewagę liczbową danych z badania WHI ilościowe wnioski dotyczące wpływu HTZ z zastosowaniem samych estrogenów na zagrożenie rakiem piersi nie mogą być wiarygodnie udokumentowane.

Dane dotyczące ryzyka zachorowania na raka trzonu macicy pochodzą z badań WHI i HERS; w obu stosowano terapię skojarzoną. Ogółem w grupach otrzymujących HTZ odnotowano 24 przypadki raka trzonu macicy, a w grupach otrzymujących placebo – 30 przypadków (zbiorcze ryzyko względne 0,76).

W przypadku zachorowań na raka jelita grubego łączna analiza wyników badań WHI i HERS wykazała 56 przypadków tej choroby wśród kobiet stosujących HTZ oraz 83 przypadki w grupie otrzymującej placebo (RR: 0,64).

Wyniki ostatnich randomizowanych badań interwencyjnych, dotyczące zależności pomiędzy HTZ a ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe, są w zasadzie zgodne z danymi pochodzącymi z badań obserwacyjnych (kohortowych i kliniczno-kontrolnych) i dostarczają silnych dowodów na to, że:

- Skojarzona, estrogenowo-progestagenowa HTZ wiąże się z umiarkowanym wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi, ujawniającym się po kilku latach stosowania terapii. Obserwacja ta dotyczy wyłącznie kobiet aktualnie stosujących HTZ, a nie dotyczy kobiet, które przerwały HTZ.
- Podobny związek istnieje prawdopodobnie między stosowaniem HTZ i zachorowalnością na raka jajnika, choć obecnie dostępne dane nie są dostatecznie przekonujące.
- Terapia samymi estrogenami, w przeciwieństwie do skojarzonej HTZ, wiąże się silnie ze znacznym wzrostem ryzyka raka trzonu macicy.

- HTZ może zmniejszać ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, chociaż nadal nie ustalono zależności między ryzykiem a długością okresu stosowania HTZ i innymi parametrami zależnymi od czasu.
- Biorąc pod uwagę wpływ HTZ na wzrost ryzyka chorób układu krążenia, terapii tej nie należy rekomendować jako metody profilaktycznej. HTZ jest wskazana do krótkotrwałego stosowania w celu łagodzenia dokuczliwych objawów menopauzy; w leczeniu osteoporozy zalecane są inne metody.

## Badania przesiewowe w kierunku innych nowotworów złośliwych

Zgodnie z definicją, badania przesiewowe polegają na zorganizowanym przeprowadzaniu testu lub wywiadu u pacjentów, którzy nie zgłaszają się do lekarza w związku z objawami danej choroby, w celu zidentyfikowania osób o zwiększonym zagrożeniu tą chorobą, mogących odnieść korzyść zdrowotną dzięki dalszym badaniom lub działaniom profilaktycznym. Zanim test przesiewowy wprowadzi się do praktyki klinicznej, należy wykazać, że pozwoli on odróżnić osoby, które w przyszłości zachorują na daną chorobę, od tych, które na nią nie zachorują. Trzeba również dowieść, że istnieje sposób leczenia, który można zastosować u pacjentów z dodatnim wynikiem testu przesiewowego i który znacząco poprawi ich stan zdrowia. Stan ten należy odnieść do sytuacji, w której osoby te nie byłyby poddane badaniom przesiewowym i terapię prowadzono by w konwencjonalny sposób dopiero po wystąpieniu objawów klinicznych.

Do oceny przydatności testu przesiewowego w kierunku choroby nowotworowej zazwyczaj niezbędne jest przeprowadzenie dużego randomizowanego badania interwencyjnego. Badania takie umożliwiają porównanie umieralności z powodu określonego nowotworu złośliwego w grupie osób poddanych badaniom przesiewowym i leczeniu, z umieralnością w grupie niepod-

danej badaniom przesiewowym, w której leczenie rozpoczynano dopiero po klinicznym ujawnieniu się choroby. W programach badań przesiewowych, mających na celu wykrycie zmian nowotworowych we wczesnym stadium, nie można określić odsetka wszystkich nowotworów badanego typu, jakie ujawniłyby się klinicznie w określonym czasie badania, gdyby nie zastosowano testów przesiewowych. Nie jest to możliwe, ponieważ po wykryciu nowotworu zawsze podejmuje się leczenie. Z tego względu w wynikach badań klinicznych dotyczących testów przesiewowych określa się proporcjonalny spadek umieralności z powodu danego typu nowotworu i na tej podstawie ustala się przydatność testu.

W tabeli 6. zestawiono metody badań przesiewowych o udowodnionej przydatności, metody o nieznannej wartości oraz uznane za nieprzydatne. Przesiewowe wykonywanie mammografii u kobiet po 50. roku życia może zmniejszyć umieralność z powodu raka piersi o około 30%. Badania przesiewowe opierające się na testach wykrywających krew utajoną w kale mogą zmniejszyć umieralność z powodu raka jelita grubego o około 15%. Oba te wskaźniki ustalono na podstawie wyników randomizowanych badań interwencyjnych. Przesiewowe badania cytologiczne wymazów z szyjki macicy powodują spadek umieralności z powodu raka szyjki macicy o około 80% (choć nie ma danych pochodzących z randomizowanych badań interwencyjnych).

Problematyczne jest wprowadzenie do praktyki programów przesiewowych, dla których brak jak na razie przekonujących dowodów potwierdzających ich skuteczność. Dotyczy to na przykład badań w kierunku raka gruczołu krokowego PSA lub w kierunku raka piersi u kobiet przed 50. rokiem życia. Agencje rządowe odpowiedzialne za ochronę zdrowia nie powinny ulegać naciskom na wprowadzanie populacyjnych badań przesiewowych, jeżeli nie przedstawiono mocnych dowodów skuteczności tych badań, na przykład stwierdzonego rzeczywistego spadku umieralności z powodu nowotworu wykrywanego w takich badaniach. Potencjalne, choć nieudokumentowane korzyści nie mogą być wystar-

**Tabela 6. Nowotwory złośliwe i metody badań przesiewowych o potwierdzonej przydatności, nieznannej przydatności i stwierdzonym braku przydatności**

| Umieszczenie nowotworu   | Metoda   |
|--|--|
| <b>potwierdzona przydatność badań przesiewowych</b>                  |  |
| sutek  | mammografia  |
| szyjka macicy  | badanie cytologiczne   |
| okrężnica/odbytnica  | krew utajona w kale  |
| <b>nieznana wartość badań przesiewowych (badania naukowe trwają)</b> |  |
| gruczoł krokowy  | swoisty antygen sterczowy (PSA)  |
| żołądek  | wykrywanie <i>H. pylori</i> , radiografia/endoskopia żołądka   |
| okrężnica/odbytnica  | wziernikowanie przy użyciu giętkiego sigmoidoskopu   |
| jajnik   | CA 125 lub USG   |
| sutek  | mammografia u kobiet <50. rż.; mutacje <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> u kobiet pochodzenia żydowskiego    |
| szyjka macicy  | testy na HPV   |
| płuca  | spiralna tomografia komputerowa (TK)   |
| skóra (czerniak)   | badanie znamion skórnych   |
| jama ustna   | badanie jamy ustnej  |
| <b>potwierdzony brak przydatności badań przesiewowych</b>            |  |
| nerwiak zarodkowy (neuroblastoma)                                    | kwasy homowanilinowy (HVA) i wanilinomigdałowy (VMA) w moczu   |
| płuca  | RTG klatki piersiowej  |
| sutek  | samodzielne badanie piersi   |
| jądro  | samodzielne badanie (ze względu na wysoką skuteczność leczenia po klinicznym ujawnieniu się nowotworu) |

czającą podstawą do podejmowania badań przesiewowych na dużą skalę.

Niekiedy opracowanie wiarygodnego testu (jak oznaczanie PSA w raku gruczołu krokowego) stanowi bodziec do wprowadzenia programów badań przesiewowych, pomimo braku wyników badań potwierdzających przydatność takiego postępowania w profilaktyce danego nowotworu. Po jednorazowym wprowadzeniu takich świadczeń zdrowotnych trudno zahamować dalsze ich rozpowszechnianie. W takich przypadkach dane zgromadzone w ten – daleki od pożądanego – sposób należy próbować wykorzystać do oceny przydatności testu w profilaktyce.

Konieczna jest ciągła ocena wartości badań przesiewowych, aby efekty uzyskiwane w praktyce dorównywały oczekiwaniom na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych interwencyjnych i innych programów naukowych. Wprowadzanie badań przesiewowych zależy od warunków ekonomicznych oraz od przewidywanej zachorowalności na daną chorobę nowotworową w przypadku braku badań przesiewowych.

**Następujące programy badań przesiewowych powinny być ogólnie dostępne:**

**1. Badanie mammograficzne w kierunku raka piersi u kobiet, które ukończyły 50. rok**

**życia, wykonywane co 3 lata (w Polsce planuje się wykonywanie przesiewowej mammografii co 2 lata).**

**2. Badanie na obecność krwi utajonej w kale w kierunku raka jelita grubego, wykonywane co 2 lata u osób po 50. roku życia.**

**3. Badanie w kierunku raka szyjki macicy na podstawie oceny wymazu z szyjki macicy u kobiet po 25. roku życia, wykonywane co 3–5 lat.**

Innych badań przesiewowych w ogóle nie należy oferować w ramach świadczeń zdrowotnych. Mogą być one wykonywane jedynie w ramach programów badawczych oceniających ich przydatność. Obecnie trwają badania nad testami przesiewowymi w kierunku raka żołądka, raka jamy ustnej, raka nosogardzieli oraz nerwiaka zarodkowego (*neuroblastoma*). Przedmiotem intensywnych analiz jest ocena badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego i raka płuca.

### **Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego**

Obecnie zgromadzone dane nie stanowią wystarczających przesłanek do wdrożenia badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego, pomimo dużych nacisków na ich wprowadzenie. Główną przeszkodą jest brak wyników randomizowanych badań interwencyjnych, które są jedyną metodą pozwalającą uniknąć błędu systematycznego. Nie wiadomo więc, czy ocena przesiewowa za pomocą jednej lub kilku z dostępnych metod istotnie ograniczy umieralność z powodu raka gruczołu krokowego, a jest to warunek konieczny wprowadzenia badań przesiewowych na masową skalę.

Zmniejszenie umieralności z powodu raka stercza uzyskane dzięki badaniom przesiewowym jest po pierwsze niepewne, a po drugie trzeba je oce-

niać w odniesieniu do szkód wynikających z diagnostyki i leczenia przeprowadzanego u mężczyzn niepotrzebnie poddanych tym procedurom.

Dobrze znany mężczyznom i ich lekarzom test mierzący stężenie PSA jest prosty, tani, łatwo dostępny i powszechnie akceptowany. W celu oceny zasięgu prowadzonych testów PSA w populacji ogólnej przeanalizowano 5371 testów wykonanych w latach 1997–1999 w Getafe (Hiszpania) oraz oszacowano częstość wykonywania testów w przeliczeniu na 1000 osobolat. W ogólnej populacji mężczyzn wskaźnik ten wyniósł 21,6/1000 osobolat, wśród mężczyzn w wieku 55–69 lat – 86,8/1000 osobolat, a wśród mężczyzn w wieku ponad 70 lat – 152,6/1000 osobolat. W Mediolanie (Włochy), gdzie nie prowadzono akcji popularyzujących to badanie, w ciągu 2 lat (1999–2000) testom na PSA poddało się 26,9% mężczyzn w wieku ponad 40 lat, którzy wcześniej nie chorowali na raka gruczołu krokowego. Wśród mężczyzn po 50. roku życia wskaźnik ten był wyższy i wynosił 34%.

Dane pochodzące z wielu źródeł wskazują, że po wprowadzeniu testów na PSA zachorowalność na raka gruczołu krokowego wzrosła. Równocześnie obniżył się średni wiek chorych w momencie rozpoznania, zmniejszył się odsetek nowotworów zaawansowanych, wzrósł odsetek guzów umiarkowanie zróżnicowanych i odpowiednio zmieniły się standardy postępowania. W 1991 roku rozpoczęła się tendencja spadkowa w umieralności z powodu raka stercza w USA i innych krajach. Jest to tendencja wyraźna, lecz może być jedynie względna, spowodowana ustaniem obserwowanego wcześniej wzrostu umieralności. Opisowa epidemiologia raka stercza ujawnia różnorodne skutki wprowadzenia badań przesiewowych w tym kierunku. Chociaż dostępne dane sugerują, że prowadzenie tych badań jest korzystne z punktu widzenia zdrowia publicznego, nie zostało to jednak do tej pory jednoznacznie udowodnione; wartość testów przesiewowych zostanie ostatecznie oceniona po zakończeniu trwających obecnie badań. W każdym razie należy stworzyć taki system, w którym badani mężczyźni i lekarze zlecający



testy uczestniczyliby w programach badawczych umożliwiających oszacowanie rzeczywistej efektywności tej strategii.

## Badania przesiewowe w kierunku raka płuca

Od dawna wiadomo, że najskuteczniejszym sposobem zwalczania raka płuca jest ograniczenie konsumpcji papierosów, przede wszystkim poprzez zapobieganie rozpoczynaniu palenia, ale także poprzez zachęcanie do zerwania z tym uzależnieniem. Wieloletni palacze pozostają jednak w grupie dużego ryzyka rozwoju raka płuca, nawet jeżeli przestaną palić. Rokowanie w przypadku raka płuca rozpoznanego klinicznie jest złe, 5-letnie przeżycie dla wszystkich możliwych typów histologicznych i stopni zaawansowania wynosi 10–16%. Jeśli guz jest niewielki i można go usunąć chirurgicznie, rokowanie jest lepsze – odsetek osób przeżywających ten okres wynosi ponad 70% w przypadku pierwszego stopnia zaawansowania. Już dawno zaczęto rozważać, czy wczesne wykrywanie choroby może być korzystne dla wieloletnich palaczy i innych osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka płuca.

Spiralna tomografia komputerowa (TK), wykorzystująca małe dawki promieniowania, umożliwia wykrycie raka płuca we wczesnych stadiach zaawansowania. W badaniu Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) wśród wolontariuszy z grupy dużego ryzyka wykazano, że spiralna TK wykrywa guzy płuc bardzo niewielkich rozmiarów; 96% tych guzów można było usunąć, a ponad 80% było w pierwszym stopniu zaawansowania. Znaczny odsetek wyników fałszywie dodatnich zredukowano po zastosowaniu TK o wysokiej rozdzielczości wraz ze złożonym algorytmem trójwymiarowej rekonstrukcji wzrostu guza. Pełna ocena wartości spiralnej TK w badaniach przesiewowych będzie możliwa dopiero w wyniku kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych interwencyjnych i grupą kontrolną niepoddawaną obrazowaniu

za pomocą spiralnej TK, a głównym kryterium oceny będzie umieralność z powodu raka płuca.

## Genetyka

Gwałtowny rozwój genetyki umożliwił pogłębienie wiadomości na temat mechanizmów karcinogenezy. Zarazem jednak pojawiły się problemy związane z genetycznymi uwarunkowaniami chorób i wykonywaniem testów genetycznych. Nowotwór powstaje w wyniku zaburzenia mechanizmów genetycznej regulacji wzrostu i funkcjonowania komórki. Badania zmian genetycznych towarzyszących rozwojowi różnych typów nowotworów są prowadzone od ponad 40 lat, a ich wyniki mają podstawowe znaczenie w diagnostyce i leczeniu. Ustalono na przykład związek większości białaczek z określonymi zmianami chromosomalnymi, prowadzącymi do pobudzenia wzrostu danego typu komórek. Jedną z pierwszych odkrytych anomalii chromosomalnych był zidentyfikowany w przewlekłej białaczce szpikowej chromosom Philadelphia, który – jak później ustalono – powstaje w wyniku translokacji prowadzącej do połączenia fragmentów chromosomów 9 i 22. W ten sposób utworzony zostaje nieprawidłowy, ulegający ciągłej ekspresji gen kodujący białko z rodziny kinaz tyrozynowych. Przed kilku laty zarejestrowano skuteczny lek o nazwie imatynib, który blokuje produkt tego genu.

Dostęp do diagnostyki cytogenetycznej o wysokiej jakości to obecnie warunek prawidłowego postępowania w większości przypadków białaczek. Rozwijają się także metody diagnostyki molekularnej. Dobry przykład stanowi wykrywanie charakterystycznej amplifikacji protoonkogenu *N-MYC* w komórkach nerwiaka zarodkowego oraz *HER2* w komórkach raka piersi. Wykrywane zmiany to mutacje somatyczne, czyli błędy, które powstają spontanicznie w komórkach ciała (somatycznych, nierozrodczych) i nie są dziedziczone. Niekontrolowany rozrost i rozsiew komórek jest niemal zawsze warunkowany całą serią błędów genetycznych.



Niektórzy chorzy są obciążeni mutacjami germinalnymi, z definicji występującymi w każdej komórce organizmu, które predysponują do rozwoju nowotworu. Takie zmiany są dziedziczne, co może prowadzić do rodzinnego występowania nowotworów. W ciągu ostatnich 10 lat odkryto wiele genów odpowiedzialnych za genetycznie uwarunkowane postacie nowotworów. Badania te budzą ogromne zainteresowanie – stanowią szansę na dokładniejszą diagnostykę, a w niektórych przypadkach umożliwiają rozpoznanie nowotworu jeszcze przed wystąpieniem objawów. Geny, których zmiana predysponuje do rozwoju nowotworu, kodują zazwyczaj istotne elementy ważnych szlaków biochemicznych. Odkrycie tych genów pozwala więc na lepsze poznanie mechanizmów powstawania najczęściej występujących nowotworów.

Klasyczny przykład stanowi gen *APC*, zlokalizowany na chromosomie 5, leżący u podłoża rzadkiego, dziedzicznego w sposób dominujący, zespołu rodzinnej polipowatości gruczolakowej (*familiar adenomatous polyposis* – FAP). W większości gruczolakoraków jelita grubego już na wczesnym etapie ich rozwoju obie kopie genu są nieczynne. Wykrycie patogennej mutacji w obrębie genu *APC* (zazwyczaj jest to zmiana ramki odczytu położona dystalnie względem miejsca wiązania kateniny, w egzonie 15) ma wielkie znaczenie kliniczne, ponieważ umożliwia identyfikację innych członków rodziny, którzy powinni regularnie poddawać się endoskopii i profilaktycznym zabiegom operacyjnym. Równie ważna jest wiarygodna identyfikacja tych członków obciążonych rodzin, którzy nie odziedziczyli nieprawidłowego genu. Diagnostyka molekularna ma obecnie zastosowanie w wielu innych podobnych zespołach chorób nowotworowych. Do najważniejszych zespołów dziedzicznych w sposób dominujący należą: zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2), zespół von Hippela i Lindaua, polipowatość młodzieńcza i nerwiakowłókniakowatość (neurofibromatoza) typu 2. Zespoły dziedziczne recesywnie to m.in. zespół Fanconiego oraz zespół Blooma, oba związane z defektami genów naprawy DNA. Do właściwej diagnostyki

tych zespołów chorobowych należałoby stworzyć odpowiedni system regionalny i krajowy, a nawet międzynarodowy, zapewniający właściwy poziom kontroli jakości i sprawności technicznej wykonywanych badań.

W ostatnim dziesięcioleciu pojawiła się możliwość wykorzystania jeszcze jednej, bardziej skomplikowanej kategorii diagnostyki molekularnej. Zidentyfikowano kilkanaście genów, których mutacje germinalne (są to geny o wysokiej penetracji) predysponują większość ich nosicieli do zachorowania na jeden z częstych typów nowotworów złośliwych. Takie osoby nie wykazują charakterystycznych cech odpowiedniego zespołu, co znacznie ułatwiłoby diagnostykę molekularną. Do klasycznych przykładów tego typu należą geny *BRCA1* i *BRCA2*, których mutacje predysponują do rozwoju raka piersi i jajnika, oraz geny systemu naprawy błędnie sparowanych zasad, na przykład *MSH2* i *MLH1*, których mutacje predysponują m.in. do zachorowania na raka jelita grubego oraz raka trzonu macicy. Są to duże geny, w obrębie których może występować kilkaset patologicznych mutacji. Poważną trudność w rodzinach obciążonych zwiększoną zachorowalnością na określone nowotwory stanowi odróżnienie mutacji prowadzących do rozwoju nowotworów od nieszkodliwych wariantów populacyjnych danego genu. Trwają próby rozwiązania tego problemu w ramach współpracy międzynarodowej. Obecnie rozwijają się metody szybkiej analizy takich genów. Prawdopodobnie w dającej się przewidzieć przyszłości testy na mutacje germinalne w obrębie tych i podobnych genów będą wykonywane w każdym przypadku raka piersi, jajnika, jelita grubego oraz trzonu macicy w celu lepszego scharakteryzowania nowotworu i zastosowania bardziej skutecznego leczenia. Na razie wykorzystywanie tych ograniczonych możliwości należy zawęzić do osób, u których prawdopodobieństwo uzyskania wyniku o wartości diagnostycznej jest największe.

Wykrywanie mutacji w genach systemu naprawy błędnie sparowanych nukleotydów jest najbardziej użyteczne, gdy badania koncentrują się na nosicielach takich genów, pochodzących

z rodzin spełniających tzw. zmodyfikowane kryteria amsterdamskie. Kryteria te opracowano z myślą o wykrywaniu rodzin, które mogą stanowić interesujący przedmiot badań naukowych, ale można je z powodzeniem wykorzystać również w celu racjonalizacji badań diagnostycznych.

**Badaniom należy poddawać członków rodzin, w których stwierdzono co najmniej 3 przypadki nowotworów złośliwych u osób spokrewnionych, przy czym jedna z nich musi być krewnym pierwszego stopnia pozostałych dwóch, na przykład kobieta, jej syn i jej brat.**

Przyjmuje się założenie, że jeżeli wszyscy troje chorują na nowotwór – raka jelita grubego, raka trzonu macicy lub raka żołądka, i w jednym przypadku choroba rozwinęła się przed 50. rokiem życia, to prawdopodobieństwo wykrycia mutacji w genie *MSH2* lub *MLH1* wynosi ponad 90%. Prawie wszystkie nowotwory powstałe w wyniku uszkodzenia genów naprawy błędnie sparowanych nukleotydów wykazują charakterystyczną niestabilność markerów mikrosatelitarnych DNA, wykorzystywaną w klasycznych badaniach związków genetycznych. Wartość diagnostyczną ma również immunohistochemiczne wykrywanie białka kodowanego przez *MSH2*. Brak tego białka przemawia za występowaniem mutacji w genie. W przypadku *MLH1* metoda ta jest mniej przydatna, ponieważ wiele sporadycznie występujących raków jelita grubego, z powodu odwracalnego zahamowania ekspresji tego genu, również nie syntetyzuje tego białka.

Wykrywanie mutacji w genach *BRCA* jest najbardziej efektywne, jeżeli koncentruje się na rodzinach, w których stwierdzono co najmniej 4 przypadki nowotworów w wielu pokoleniach. Diagnostykę molekularną należy także przeprowadzać w rodzinach obciążonych zachorowaniami na raka piersi i jajnika, obustronnymi rakami piersi u młodych kobiet oraz przypadkami raka sutka u mężczyzn. Główny problem stanowi powolne tempo poszerzania dostępności takich świadczeń. Rosnącemu zapotrzebowaniu mogą sprostać szybkie inwestycje w wypo-

sażenie laboratoriów i szkolenia pracowników. Ocenia się, że co najmniej 5% najczęściej występujących nowotworów złośliwych, wyjąwszy raka płuca, wiąże się z mutacjami pojedynczych genów, których ujawnienie może mieć znaczenie rokownicze i stwarzać możliwości lepszej prewencji oraz leczenia. Z ekonomicznego punktu widzenia korzyści z wykrycia niezawansowanego guza łitego, którego można wyleczyć, są oczywiste w porównaniu z długotrwałym leczeniem paliatywnym zaawansowanych nowotworów złośliwych. Niestety, finansowe korzyści z wyleczenia dotyczą innych obszarów systemu opieki zdrowotnej niż służby zaangażowane w świadczenia z dziedziny diagnostyki genetycznej. Pracujący w ośrodkach badań genetycznych w Europie wyrażają chęć integrowania swojej działalności. Zagrożeniem dla takiej współpracy jest nieuniknione współzawodnictwo na płaszczyźnie komercyjnej oraz praktyki patentowania genów (np. *BRCA1*). Ta praktyka może utrudnić szybkie opracowanie i upowszechnienie testów diagnostycznych oraz prawdopodobnie uniemożliwi wykorzystanie w pełni potencjału diagnostyki genetycznej w profilaktyce przeciwnowotworowej.

Następny etap badań genetycznych to identyfikacja genów, które mają udział w genetycznym uwarunkowaniu nowotworów, lecz ich wpływ nie jest na tyle znaczący, aby przejawiać się klasycznym sposobem dziedziczenia nowotworów występujących rodzinnie. Przykładem takiego genu jest *CHEK2*, który odgrywa zasadniczą rolę w regulacji cyklu komórkowego. W badaniach związków między mutacjami tego genu a przypadkami rodzinnego występowania raka piersi stwierdzono, że mutacje w jego obrębie są istotnym czynnikiem predyspozycji do zachorowania na raka piersi. W większości przypadków warunkiem rozwoju choroby jest ponadto defekt co najmniej jednego, niezidentyfikowanego genu. Część osób o genotypie łagodnie lub umiarkowanie predysponującym do zachorowania na określony nowotwór złośliwy cechuje większa wrażliwość na oddziaływanie czynników środowiskowych. Takie obserwacje pozwolą na identyfikację wielu kolejnych zmian genetycznych powodują-

cych zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych. Główne wyzwanie stanowi określenie poziomu ryzyka związanego z tymi zmianami w różnych warunkach środowiskowych. Błędy systematyczne mogą spowodować, że niektórym takim powiązaniom zostanie przypisane niewłaściwe znaczenie. Jednak przed wykorzystaniem w praktyce klinicznej informacji o obciążeniu genami niosącymi umiarkowane ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy należy przeprowadzić analizy na dużych próbach populacyjnych, jak na przykład w nowym badaniu Biobank UK.

## Trendy umieralności z powodu nowotworów złośliwych

Na ogólną liczbę zgonów z powodu nowotworów złośliwych będzie wpływać zarówno wielkość populacji, jak i jej struktura wiekowa. W celu uwzględnienia tych czynników w analizach należy stosować standaryzowane współczynniki umieralności. Do oceny wpływu trzeciej wersji *Europejskiego kodeksu walki z rakiem* na umieralność z powodu nowotworów złośliwych niezbędne jest sporządzenie wiarygodnych szacunków dotyczących najbliższej przyszłości, uwzględniających najnowsze tendencje zmian umieralności i przewidywaną wielkość populacji. Standaryzowane według wieku współczynniki umieralności i liczby zgonów z powodu nowotworów w okresie 2000–2015 oszacowano z wykorzystaniem najnowszych współczynników umieralności z powodu nowotworów złośliwych oraz modeli statystycznych.

Dane na temat umieralności pochodziły z bazy danych WHO, obejmującej długie szeregi czasowe we wszystkich 15 „starych” państwach członkowskich Unii Europejskiej oraz w 5 z 10 krajów przyjętych do UE w 2004 roku, w tym dane dotyczące Słowacji i Czech, które trzeba było połączyć, aby zapewnić konieczny do obliczeń statystycznych odpowiednio długi odcinek czasu (patrz niżej). W przypadku Estonii, Łotwy,

Litwy i Słowenii dostępne były jedynie dane dotyczące ostatniego okresu (więcej danych historycznych dotyczących krajów bałtyckich i Słowenii zostanie udostępnionych wkrótce). Nie ma żadnych danych dotyczących Cypru. Szacunki populacyjne dla 5-letnich grup wiekowych w latach 1950–2000 również pochodziły z bazy danych WHO. Odpowiednie oszacowania przyszłych danych populacyjnych, obejmujące okres do roku 2020, uzyskano z bazy danych ONZ.

Według ogólnych przewidywań w większości państw można oczekiwać zmniejszenia standaryzowanych według wieku współczynników umieralności na nowotwory, przy czym czas ujawnienia i skala spadku umieralności w poszczególnych krajach będą różne. Dane dotyczące umieralności na nowotwory o różnym umiejscowieniu wskazują, że ogólne tendencje zmian zależą głównie od spadku umieralności na raka płuca u mężczyzn i raka piersi u kobiet.

W efekcie ogólnego spadku standaryzowanego według wieku współczynnika umieralności najbardziej wiarygodna prognoza przewiduje w 2015 roku około 1,25 mln zgonów z powodu nowotworów złośliwych, co stanowi o ponad 130 tysięcy (11%) zgonów więcej niż w roku 2000, lecz o 155 tysięcy (11%) mniej w stosunku do szacunków uwzględniających wyłącznie tendencje zmian wskaźników demograficznych. Wzrost przewidywanej liczby zgonów na nowotwory w 2015 roku jest proporcjonalnie większy u mężczyzn niż u kobiet (odpowiednio o 13% i 10%) i proporcjonalnie większy w nowych krajach członkowskich UE niż w krajach „starej piętnastki” (wzrost o odpowiednio: 14% i 11%).

## Kierunki przyszłych działań

Przewiduje się, że kluczowe znaczenie będzie odgrywać szybki rozwój nowych technologii, z których część może znacznie wpłynąć na różne aspekty profilaktyki, diagnostyki i leczenia nowotworów. W wielu dziedzinach dokonał się znaczny



postęp technologiczny, jednak minie kilka lub kilkanaście kolejnych lat, zanim nowe osiągnięcia znajdą zastosowanie w onkologii. Byłoby jednak interesujące przedstawienie w ogólnym zarysie, w jaki sposób nowe możliwości mogą wpłynąć na zagadnienia omawiane w niniejszym opracowaniu.

Nowe technologie, które najszybciej mogą znaleźć zastosowanie w praktyce, dotyczą diagnostyki obrazowej, typowania molekularnego tkanek i opracowywania tzw. inteligentnych leków.

Możliwe, że zastosowanie spiralnej TK płuc w grupie palaczy znacząco zwiększy odsetek rozpoznawanych przypadków wczesnych guzów płuca, które kwalifikują się do resekcji chirurgicznej. Mało jednak prawdopodobne, że badania wykorzystujące zaawansowane metody obrazowania (magnetyczny rezonans jądrowy drugiej generacji lub pozytronowa tomografia emisyjna) będą rutynowo stosowane w badaniach o zasięgu populacyjnym, choćby nawet tylko w grupach dużego ryzyka. Techniki te mogą być raczej stosowane w diagnostyce podejrzanych zmian oraz, oczywiście, w różnicowaniu guzów pierwotnych i przerzutów. Natomiast wirtualna kolonoskopia może się stać wartościową metodą badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego, podobnie jak badanie kału, lecz nie w kierunku krwi utajonej, ale w kierunku poszukiwania mutacji genów w złuszczonej komórce.

Można już ujawniać molekularny stan tkanek, choć nie w badaniach rutynowych. W niewielkich próbkach komórek z guza sekwencjonuje się geny, przeprowadza analizę ekspresji genów oraz białek, uzyskując swoisty dla danego rodzaju nowotworu wzór molekularny. Na podstawie zaburzeń ekspresji genów i białek zmodyfikowano już klasyfikacje nowotworów i określono nowe czynniki rokownicze. Określone schematy chemioterapii i radioterapii zakwalifikowano jako nieskuteczne w nowotworach związanych z konkretnymi mutacjami. Oczywiście istnieją też przykłady skutecznego leczenia celowanego – przeciwciała, takie jak: trastuzumab skierowany przeciwko *her2-neu* czy niewielkie cząsteczki, takie jak imatynib blo-

kujący kinazy bcr-abl, okazały się skutecznymi lekami. W tych i w kilku innych przypadkach techniki molekularne służą do monitorowania przebiegu leczenia dzięki wykorzystaniu możliwości określenia niezwykle dokładnych parametrów molekularnych.

Badania molekularne prawidłowych komórek u osoby chorej na raka także mogą dostarczyć wskazówek dotyczących metabolizowania leków. Na podstawie tych informacji można wyeliminować leki, które nie będą skuteczne u danego pacjenta. Epoka zindywidualizowanego leczenia może być już całkiem bliska.

Przedstawione powyżej nowe technologie mogą zostać wykorzystane do opracowania nowych metod diagnostycznych, służących na przykład do wykrywania nowotworów wywołanych przez wirusy. Mogą się także okazać przydatne w badaniach próbek tkanek zbieranych na skalę populacyjną i pogłębianiu wiedzy na temat mechanizmów interakcji czynników środowiskowych, takich jak sposób odżywiania z genotypem oraz umożliwić dobór osób obciążonych zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów do badań nad skutecznością zindywidualizowanej chemoprewencji. Perspektywy walki z nowotworami złośliwymi wyglądają więc bardzo obiecująco. Trzeba jedynie znaleźć sposoby wykorzystania tego potencjału.

## Podziękowania

Z wdzięcznością odnotowujemy nazwiska członków podkomisji, których ciężka praca doprowadziła do stworzenia poszczególnych rozdziałów niniejszego sprawozdania: H.O. Adami (Szwecja), J.M. Anto (Hiszpania), P. Autier (Luksemburg), S. Benhamou (Francja), V. Beral (Wielka Brytania), W. Bergman (Holandia), P. Bertazzi (Włochy), M. Blettner (Niemcy), R. Black (Wielka Brytania), C. Bosetti (Włochy), L. Borysiewicz (Wielka Brytania), X. Bosch (Hiszpania), B. Bueno de Mesquita (Holandia), J. Cuzick (Wielka Brytania), S. Darby (Wielka Brytania), A. d'Onofrio (Włochy), J.-F. Dore (Francja), A. Ekblom (Szwecja), K.O. Fagerstrom

(Szwecja), E. Fernandez (Hiszpania), F. Forastiere (Włochy), C. Garbe (Niemcy), H. Gillam (Szwecja), P. Gnagnarella (Włochy), M. Hakama (Finlandia), P. Hall (Szwecja), S. Hernberg (Finlandia), C. Hill (Francja), A. Hirsch (Francja), L.E. Holm (Szwecja), C. Ingvar (Szwecja), R. Kaaks (Francja), T. Key (Wielka Brytania), K. Kjaerheim (Norwegia), E. Kralikova (Czechy), O. Kronberg (Dania), H. Kuper (Wielka Brytania), P. Lagiou (Grecja), M.E. Leon (Włochy), J. Lissowska (Polska), E. Lynge (Dania), C. Martinez (Hiszpania), A. Mele (Włochy), B. Müller (Norwegia), H. Moller (Wielka Brytania), C. Muirhead (Wielka Brytania), E. Negri (Włochy), D. Palli (Włochy), E. Petridou (Grecja), P. Pietinen (Finlandia), P. Price (Wielka Brytania), E. Pukkala (Finlandia), M. Rahu (Estonia), C. Robertson (Wielka Brytania), S. Rodenhuis (Holandia), E. Roman (Wielka Brytania), I. Rosdahl (Szwecja), P. Sasieni (Wielka Brytania), J. Scholefield (Wielka Brytania), L. Schouten (Holandia), K. Straif (Niemcy), A. Tabor (Dania), I. Thune (Norwegia), M. Tirmarche (Francja), J. Townsend (Wielka Brytania), D. Trichopoulos (Grecja), A. Trichopoulou (Grecja), P.A. van den Brandt (Holandia), L. Vatten (Norwegia), A. Young (Wielka Brytania), H. zur Hausen (Niemcy) i H. Zwiertz (Austria).

Opracowanie było finansowane z grantu programu Komisji Europejskiej „Europa przeciwko chorobom nowotworowym” (*Europe Against Cancer*).



# Piśmiennictwo

1. Boyle P, Veronesi U., Tubiana M. i wsp.: European School of Oncology advisory report to the European Commission for the "Europe Against Cancer Programme" European Code Against Cancer. *Eur. J. Cancer* 1995; 31A: 1395–1405.
2. Cook P.J., Doll R., Fellingham SA: A mathematical model for the age distribution of cancer in man. *Int. J. Cancer* 1969; 4: 93–112.
3. Boyle P, Severi G.: Epidemiology of prostate cancer chemoprevention. *Eur. Urol.* 1999; 35: 370–376.
4. Parkin D.M., Whelan S., Ferlay J. i wsp. (red.): Cancer incidence in five continents, vol VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 2002.
5. Doll R., Fraumeni J.F., Muir C.S.: Cancer Trends. Oksford, Wielka Brytania: Oxford University Press 1994.
6. Haenszel W., Kurihara M.: Studies of Japanese migrants I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.* 1968; 40: 43–68.
7. Grulich A.E., McCredie M., Coates M.: Cancer incidence in Asian migrants to New South Wales, Australia. *Br. J. Cancer* 1995; 71: 400–408.
8. Cairns J.: Cancer, Science and Society. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press 1980.
9. 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.
10. Boyle P: Testicular cancer: the challenge for cancer control. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 56–61.
11. Boyle P, Soukop M., Scully C. i wsp.: Improving prognosis of Hodgkin's disease in Scotland. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988; 24: 229–234.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339: 71–85.
13. Cunningham D., Findlay M.: The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored. *Eur. J. Cancer* 1993; 29: 2077–2079.
14. Szponar L., Sekuła W., Rychlik E. i wsp.: Badania indywidualnego spożycia żywności i stanu odżywienia w gospodarstwach domowych. *Prace IZZ 101*, Warszawa 2003.
15. Biela U., Pająk A., Kaczmarczyk-Chałas K. i wsp.: Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20–74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska*, 2005; 63: 6 (supl. 4).
16. Szostak W.B., Sekuła W., Figurska K.: Zmniejszenie umieralności na choroby sercowo-naczyniowe w Polsce a zmiany w spożyciu żywności. *Kardiologia Polska*, 2003; 58.
17. Sekuła W., Figurska K., Jutrowska I. i wsp.: Changes in the food consumption pattern during the political and economic transition in Poland and their nutritional and health implications. *Polish Population Review*, Warszawa 2005; 27.
18. IARC. Non-ionizing radiation, part 1: static and extremely low frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 80. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 2002.
19. Boice J.D. Jr, McLaughlin J.K.: Epidemiologic studies of cellular telephones and cancer risk. SSI report 2002: 16. Sztokholm, Szwecja: Swedish Radiation Protection Authority 2002.
20. Butruk E., Reguła J., Polkowski M., Rupinski M., Przytułski K.: National colorectal cancer screening programme in Poland. *ESGE Newsletter. Endoscopy* 2002; 34: 939–940.
21. Reguła J., Zagorowicz E., Butruk E.: Implementation of a national colorectal cancer screening program. *Curr. Colorectal Cancer Rep.* 2006; 2: 25–29.
22. Reguła J., Rupinski M., Kraszewska E., Polkowski M., Pachlewski J., Orłowska J., Nowacki M.P., Butruk E.: Colonoscopy in colorectal cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 1863–1872.
23. Hennekens C.H., Buring J.E., Manson J.E. i wsp.: Lack of effect on long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular diseases. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1145–1149.
24. Lee I.M., Cook N., Manson J.E., Hennekens H.:  $\beta$ -carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 2102–2106.
25. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smoker. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1029–1035.
26. Omen G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D. i wsp.: Effect of combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular diseases. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 1150–1155.
27. Blot W.J., Li J.Y., Taylor P.R. i wsp.: Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 1483–1492.
28. Correa P, Fonthan E.T.H., Bravo J.C. i wsp.: Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1881–1888.
29. Greenberg E.R., Baron J.A., Stukel T.A. i wsp.: A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 789–795.
30. Clark L.C., Combs G.F., Turnbull B.W. i wsp.: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutrition Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276: 1957–1963.
31. Li J.Y., Taylor P.R., Li B. i wsp.: Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and diseasespecific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 1492–1498.
32. McKeown-Eyssen G.E., Bright-See E., Bruce W.R. i wsp.: A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps. Toronto Polyp Prevention Group. *J. Clin. Epidemiol.* 1994; 47: 525–536.
33. Schatzkin A., Lanza E., Corle D. i wsp.: Lack of effect of a low-fat, high-fibre diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1149–1155.
34. MacLennan R., Macrae F., Bain C. i wsp.: Randomized trial of intake of fat, fiber, and  $\beta$ -carotene to prevent colorectal adenomas. The Australian Polyp Prevention Project. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 1760–1766.
35. Alberts D.S., Martinez M.E., Roe D.J. i wsp.: Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1156–1162.
36. Bonithon-Kopp C., Kronborg O., Giacosa A. i wsp.: Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomized intervention study. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet* 2000; 356: 1300–1306.
37. Baron J.A., Beach M., Mandel J.S. i wsp.: Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 101–107.
38. Hofstad B., Almendingen K., Vatn M. i wsp.: Growth and recurrence of colorectal polyps: a double-blind 3-year intervention with calcium and antioxidants. *Digestion* 1998; 59: 148–156.
39. Giardiello F.M., Hamilton S.R., Krush A.J. i wsp.: Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1313–1316.
40. Steinbach G., Lynch P.M., Phillips R.K. i wsp.: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1946–1952.
41. Ladenheim J., Garcia G., Titzer D. i wsp.: Effect of sulindac on sporadic colonic polyps. *Gastroenterology* 1995; 108: 1083–1087.
42. Calaluce R., Earnest D.L., Heddens D. i wsp.: Effects of piroxicam on prostaglandin E2 levels in rectal mucosa of adenomatous polyp patients: a randomized phase IIb trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000; 9: 1287–1292.
43. Thun M.J., Henley J., Patrono C.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 252–266.
44. Veronesi U., Maisonneuve P., Costa A. i wsp.: Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998; 352: 93–97.

45. Powles T.J., Eeles R., Ashley S. i wsp.: Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98–101.
46. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. i wsp.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1371–1387.
47. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817–824.
48. Cauley J.A., Norton L., Lippman M.E. i wsp.: Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; 65: 125–134.
49. Cuzick J., Powles T., Veronesi U. i wsp.: Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296–300.
50. IARC. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, vol 72. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 1999.
51. Didkowska J. Prognoza umieralności z powodu nowotworów złośliwych płuca w Polsce. Analiza epidemiologiczna. Rozprawa doktorska. Centrum Onkologii, Warszawa, 2005
52. Peto R., Lopez A.D., Boreham J., Thun M., Heath C.: Mortality from smoking in developed countries 1950–2000. Oksford Wielka Brytania, Oxford Medical Publications, 1994.
53. Brennan P., Crispo A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Fabianova E., Mates D., Bencko V., Foretova L., Janout V., Fletcher T., Boffetta P.: High Cumulative Risk of Lung Cancer Death among Smokers and Nonsmokers in Central and Eastern Europe. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 1233–1241
54. Lissowska J., Zatoński W.: Badanie „Profilaktyka nowotworów – stan wiedzy Polaków”. (Ogólnopolska próba 8000 Polaków). Centrum Onkologii, Warszawa 2006.
55. Lissowska J., Gail M.H., Pee D., Groves F.D., Sobin L.H., Nasierowska-Guttmejer A., Sygnowska E., Zatonski W., Blot W.J., Chow W.-H.: Diet and Stomach Cancer Risk in Warsaw, Poland. *NUTRITION AND CANCER*, 48(2), 149–159.
56. Lissowska J., Gaudet M.M., Brinton L.A., Peplowska B., Sherman M., Szeszenia-Dąbrowska N., Zatoński W., Garcia-Closas M.: Intake of fruits, and vegetables in relation to breast cancer risk by hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Feb 21; [Epub ahead of print]
57. Lissowska J., Pilarska A., Pilarski P., Samolczyk-Wanyura D., Piekarczyk J., Bardin-Mikolajczak A., Zatonski W., Herrero R., Munoz N., Franceschi S.: Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *European Journal of Cancer Prevention* 2003, 12:25–33.
58. Zatoński W., Becher H., Lissowska J., Wahrendorf J.: Tobacco, alcohol, and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study. *Cancer Causes and Control*, 1991, 2:3-10.
59. Lissowska J., Pilarska A., Pilarski P., Samolczyk-Wanyura D., Piekarczyk J., Bardin-Mikolajczak A., Zatonski W., Herrero R., Munoz N., Franceschi S.: Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *European Journal of Cancer Prevention* 2003, 12:25–33.
60. Doll R., Hall E. i wsp.: Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 1994; 309: 911–918.
61. Ferlay J., Bray P., Pisani P., Parkin D.: GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *IARC Press*, Lyon, 2004.
62. UNSCEAR, sesja 49, Wiedeń, 2–11 maja 2000 r., [www.unscear.org/press-releases.htm](http://www.unscear.org/press-releases.htm) (data ostatniej aktualizacji: 23 marca 2003 r.).

## Proponowane dodatkowe źródła

Poniżej zamieszczono kluczowe pozycje piśmiennictwa do wykorzystania jako źródło szczegółowych

wych informacji dotyczących uzasadnienia zaleceń zawartych w zaktualizowanym *Europejskim kodeksie walki z rakiem*. Przedstawiono je osobno dla każdego z wyżej opisywanych zagadnień.

### Wprowadzenie

Boyle P., d'Onofrio A., Maisonneuve P. i wsp.: Measuring progress against cancer in Europe. Has the 15% decline targeted for 2000 come about? *Ann. Oncol.* 2003; 14: In press.

Boyle P., Smans M.: *Cancer Mortality Atlas of European Union and European Economic Area Member States, 1993–1997*. Oksford, Wielka Brytania: Oxford University Press 2003.

Doll R., Peto R.: *The Causes of Cancer*. Oksford, Wielka Brytania: Oxford University Press 1982.

Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M.: *GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0*. IARC CancerBases No. 5. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 2001.

LaVecchia C., Negri E., Levi F. i wsp.: Cancer mortality in Europe: effects of age, cohort of birth and period of death. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 118–141.

Levi F., Lucchini F., Negri E. i wsp.: Cancer mortality in Europe, 1990–1994, and an overview of trends from 1955 to 1994. *Eur. J. Cancer* 1999; 35: 1477–1516.

Levi F., Lucchini F., Boyle P. i wsp.: Cancer incidence and mortality in Europe, 1988–92. *J. Epi. Bio.* 1998; 3 Suppl.

Pisani P.: *Avoidable cancer in Europe: estimating etiologic fractions*. Final report to the European Commission, Contract No. 96-200504. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 2000.

Quinn M.J., d'Onofrio A., Möller B. i wsp.: Cancer mortality trends in the EU and acceding states, 2000 to 2015. *Ann. Oncol.* 2003; 14: In press.

### 1. Nie pal; jeśli już palisz, przestań. Jeśli nie potrafisz przestać, nie pal przy niepalących

Boyle P., Gray N., Zatonski W. i wsp. (red.): *Tobacco: Science and Public Health*. Oksford, Wielka Brytania: Oxford University Press 2003.

Peto R., Darby S., Deo H. i wsp.: Smoking, smoking cessation and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321: 323–329.

Doll R., Peto R., Wheatley K. i wsp.: Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901–911.

IARC. *Tobacco smoking and involuntary smoking*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 83. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 2003.



Nicolaides-Bouman A., Wald N., Forey B., Lee P.: International Smoking Statistics. Oksford, Wielka Brytania: Oxford University Press 1993.

Peto R., Lopez A.L., Boreman J. i wsp.: Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992; 339: 1268–1278.

Peto R., Lopez A.L., Boreman J. i wsp.: Mortality from smoking in developed countries 1950–2000. Oksford, Wielka Brytania: Oxford Medical Publications 1994.

United States Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416, 1990.

US Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency. EPA/600/6-90/006F, grudzień 1992.

## 2. Wystrzegaj się otyłości

### 3. Bądź codziennie aktywny ruchowo, uprawiaj ćwiczenia fizyczne

Bergstrom A., Pisani P., Tenet V. i wsp.: Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int. J. Cancer* 2001; 91: 421–430.

Dal Maso L., La Vecchia C., Franceschi S. i wsp.: A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 137–144.

IARC Handbook of Cancer Prevention; Weight Control and Physical Activity, vol 6. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 2002.

Murphy T.K., Calle E.E., Rodriguez C. i wsp.: Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 152: 847–854.

van den Brandt P.A., Spiegelman D., Yaun S.-S. i wsp.: Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 152: 514–527.

Willett W.C., Dietz W.H., Colditz G.A.: Guidelines for healthy weight. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 427–434.

Zatonski W.A., Lowenfels A.B., Boyle P. i wsp.: Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case-control study of the SEARCH Program of the International Agency for Research on Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 1132–1138.

## 4. Spożywaj więcej warzyw i owoców: jedz co najmniej 5 porcji dziennie. Ogranicz spożycie produktów zawierających tłuszcze zwierzęce

American Academy of Sciences. Nutrition and Cancer. Washington, DC: National Academy of Sciences 1982.

Armstrong B., Doll R.: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int. J. Cancer* 1975; 15: 617–631.

Augustin L., Dal Maso L., La Vecchia C. i wsp.: Dietary glycaemic index and glycaemic load, and breast cancer risk: a case-control study. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1533–1538.

Bingham SA, Day N.E., Luben R. i wsp.: Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1496–1501.

Jacobs D.R. Jr, Marquart L., Slavin J., Kushi L.H.: Whole-grain intake and cancer: an expanded review and meta-analysis. *Nutr. Cancer* 1998; 30: 85–96.

Key T.J., Allen N.E., Spencer E.A., Travis R.C.: The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360: 861–868.

Mai V., Flood A., Peters U. i wsp.: Dietary fibre and risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) follow-up cohort. *Int. J. Epidemiol.* 2003; 32: 234–239.

Michels K.B., Edward G., Joshipura K.J. i wsp.: Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1740–1752.

Peters U., Sinha R., Chatterjee N. i wsp.: Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361: 1491–1495.

Tannenbaum A.: Relationship of body weight to cancer incidence. *Arch. Pathol.* 1940; 30: 508–517.

Trichopoulou A., Lagiou P., Kuper H., Trichopoulos D.: Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000; 9: 869–873.

Willett W.C. *Nutritional Epidemiology*. Oksford, Wielka Brytania: Oxford University Press 1990.

World Cancer Research Fund. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. Waszyngton: American Institute for Cancer Research 1997.

Zatonski W., Boyle P.: Health transformations in Poland after 1988. *J. Epi. Biostat.* 1996; 1: 123–126.

## 5. Jeśli pijesz alkohol – piwo, wino lub napoje wysokoprocentowe – ogranicz jego spożycie: mężczyźni do dwóch porcji dziennie, kobiety do jednej porcji dziennie

Bosetti C., Franceschi S., Levi F. i wsp.: Smoking and drinking cessation and the risk of oesophageal cancer. *Br. J. Cancer* 2000; 83: 689–691.

Hankinson S., Hunter D.: Breast cancer. [W:] Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (red.): Textbook of Cancer Epidemiology. Nowy Jork: Oxford University Press 2002; 301–339.

IARC. Alcohol Drinking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 44. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 1988.

Little J.F., Hepper P.G., Dornan J.C.: Maternal alcohol consumption during pregnancy and fetal startle behaviour. *Physiol. Behav.* 2002; 76: 691–694.

Potter J.D., Hunter D.: Colorectal cancer. [W:] Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (red.): Textbook of Cancer Epidemiology. Nowy Jork: Oxford University Press 2002; 188–211.

Skog O.J. Alcohol consumption and overall accident mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001; 96 (Suppl.): S35–S47.

Thun M.J., Peto R., Lopez A.D. i wsp.: Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1705–1714.

WHO. Global status report on alcohol. WHO Publication No. WHO/HSC/SAB/99.11. Genewa, Szwajcaria: World Health Organization 1999.

## **6. Unikaj nadmiernej ekspozycji na promienie słoneczne. Szczególnie chroń dzieci i młodzież. Osoby mające skłonność do oparzeń słonecznych powinny przez całe życie stosować środki chroniące przed słońcem**

Autier P., Dore J.-F., Schifflers E. i wsp.: Melanoma and use of sunscreens: an EORTC case-control study in Germany, Belgium and France. *Int. J. Cancer* 1995; 61: 749–755.

Autier P., Dore J.F., Cattaruzza M.S. i wsp.: Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1873–1880.

Autier P., Dore J.F., Reis A.C. i wsp.: Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation: a double blind randomized trial using personal dosimeters. *Br. J. Cancer* 2000; 83: 1243–1248.

Bastiaens M., ter Huurne J., Gruis N. i wsp.: The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 1701–1708.

Bataille V., Bishop J.A., Sasieni P. i wsp.: Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br. J. Cancer* 1996; 73: 1605–1611.

Glover M.T., Deeks J.J., Raftery M.J. i wsp.: Immunosuppression and risk of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1997; 349: 398.

Kricker A., Armstrong B.K., English D.R. i wsp.: Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-

-control study in Western Australia. *Int. J. Cancer* 1995; 60: 489–494.

McGregor B., Pfitzner J., Zhu G. i wsp.: Genetic and environmental contribution to size, color, shape and other characteristics of melanocytic naevi in a sample of adolescent twins. *Genet. Epidemiol.* 1999; 16: 40–53.

Newton J.A., Bataille V., Griffiths K. i wsp.: How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 29: 989–996.

Osterlind A., Tucker M.A., Hou-Jensen K. i wsp.: The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. I. Importance of host factors. *Int. J. Cancer* 1988; 42: 200–206.

Osterlind A., Tucker M.A., Stone B.J. i wsp.: The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *Int. J. Cancer* 1988; 42: 319–324.

Setlow R.B., Grist E., Thompson K. i wsp.: Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1993; 90: 6666–6670.

Valverde P., Healy E., Jackson I. i wsp.: Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat. Genet.* 1995; 11: 328–330.

Wachsmuth R.C., Gaut R.M., Barrett J.H. i wsp.: Heritability and gene-environment interactions for melanocytic nevus density examined in a U.K. adolescent twin study. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117: 348–352.

## **7. Przestrzegaj ściśle przepisów dotyczących ochrony przed narażeniem na znane substancje rakotwórcze. Zawsze stosuj się do instrukcji postępowania z substancjami rakotwórczymi. Przestrzegaj zaleceń krajowych ośrodków ochrony radiologicznej**

### **Zawodowe i środowiskowe przyczyny nowotworów**

Boffetta P., Saracci R., Kogevinas M. i wsp. Occupational carcinogens. [In:] Stellman J.M., (ed): Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, 2<sup>nd</sup> edition. Genewa, Szwajcaria: ILO, 1998; 4–18.

Hayes R.B.: The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 371–385.

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Drinking Water Disinfectants and Contaminants, Including Arsenic, vol. 84. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 2003.

Katsouyanni K., Pershagen G.: Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 284–291.

Kauppinen T., Toikkanen J., Pedersen D. et al.: Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57: 10–18.

Kogevinas M., Kauppinen T., Boffetta P., Saracci R. (red.): Estimation of the Burden of Occupational Cancer in Europe. Final Report to the European Commission of a Project Funded by the Programme "Europe Against Cancer". Barcelona, Hiszpania: IMIM, 1998.

Peto J., Hodgson J.T., Matthews F.E., Jones J.R.: Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995; 345: 535–539.

Steenland K., Burnett C., Lalich N. i wsp.: Dying for work: the magnitude of US mortality from selected causes of death associated with occupation. *Am. J. Ind. Med.* 2003; 43: 461–482.

## Promieniowanie jonizujące

IARC Ionizing radiation, part 1: X- and gamma ( $\gamma$ )-radiation, and neutrons. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 75. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 2000.

IARC Ionizing radiation, part 2: Some internally deposited radionuclides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 78. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 2001.

ICRP. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 60; Annals of the ICRP, vol 21). Oksford, Wielka Brytania: Pergamon Press 1991.

National Academy of Sciences (BEIR V). Health effects of exposures to low levels of ionising radiation. Waszyngton: National Academy Press 1990.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionising radiation, vol I and II (United Nations Sales Publications E.00.IX.3 and E.00.IX.4). Nowy Jork: United Nations 2000.

## Radon

Darby S., Hill D., Doll R. Radon: A likely carcinogen at all exposures. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1341–1351.

IARC. Man-made mineral fibres and radon. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 43. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 1988.

IARC. Ionizing radiation, part 2. Some internally deposited radionuclides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 78. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 2001.

National Research Council. Committee on Health Risks of Exposure to Radon: BEIR VI. Health Effects of Exposure to Radon. Waszyngton: National Academy Press 1999.

UK Childhood Cancer Study Investigators. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 1: radon gas. *Br. J. Cancer* 2002, 86: 1721–1726.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vol. I: Sources. Nowy Jork: United Nations 2000.

## Promieniowanie kosmiczne

Boice J.D. Jr, Blettner M., Auvinen A.: Epidemiologic studies of pilots and aircrew. *Health Phys.* 2000; 79: 576–584.

European Commission. Council Directive 96/29 Euratom. Off J Europ Communities 1996; 39: 1–18.

European Radiation Dosimetry Group. McAuley I.R., Bartlett D.T., Dietz G. i wsp.: (red.). Exposure of Aircrew to Cosmic Radiation. 11. EURADOS Report 1996-2001. European Commission Report Radiation Protection 85.

Gundestrup M., Storm H.H.: Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 354: 2029–2031.

Pukkala E., Aspholm R., Auvinen A. i wsp.: Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study. *BMJ* 2002; 325: 567.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation-Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Nowy Jork: United Nations 2000.

Zeeb H., Blettner M., Hammer G.P., Langner I.: Cohort mortality study of German cockpit crew, 1960–1997. *Epidemiology* 2002; 13: 693–699.

## Radioaktywny jod a rak tarczycy

Dickman P., Holm L.-E., Lundell G. i wsp.: Thyroid cancer risk after thyroid examination with <sup>131</sup>I: a population-based cohort study in Sweden. *Int. J. Cancer* 2003; w druku.

Franklyn J., Maisonneuve P., Sheppard M. i wsp.: Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2111–2115.

Ivanov V.K., Tsyb A.F., Petrov A.V. i wsp.: Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 2002; 41: 195–198.

Kazakov V.S., Demidchik E.P., Astakhova L.N.: Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992; 359: 21.

Ron E., Lubin J.H., Shore R.E. i wsp.: Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat. Res.* 1995; 141: 259–277.

Ron E., Doody M., Becker D. i wsp.: Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *J. Am. Med. Assoc.* 1998; 280: 347–355.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes. Nowy Jork: United Nations 2000.

## Pracownicy zakładów energii jądrowej i osoby zamieszkujące w pobliżu obiektów nuklearnych

Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M. i wsp.: First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148: 564–574.

Black R.J., Sharp L., Harkness E.F., McKinney P.A.: Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma: incidence in children and young adults resident in the Dounreay area of Caithness, Scotland in 1968–1991. *J. Epidemiol. Community Health* 1994; 48: 232–236.

Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Second Report. Investigation of the possible increased incidence of leukaemia in young people near the Dounreay nuclear establishment, Caithness, Scotland (Chairman: Professor M. Bobrow). Londyn, Wielka Brytania: Her Majesty's Stationery Office 1988.

Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Fourth Report. The incidence of cancer and leukaemia in young people in the vicinity of the Sellafield site, West Cumbria: further studies and an update of the situation since the publication of the report of the Black Advisory Group in 1984 (Chairman: Professor B.A. Bridges). Wetherby, Wielka Brytania: Department of Health 1996.

Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventh Report. Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children (Chairman: Professor B.A. Bridges OBE). Londyn, Wielka Brytania: National Radiological Protection Board 2002.

Doll R., Evans H.J., Darby S.C.: Paternal exposure not to blame. *Nature* 1994; 367: 678–680.

Gilbert E.S., Koshurnikova N.A., Sokolnikov M. i wsp.: Liver cancers in Mayak workers. *Radiat. Res.* 2000; 154: 246–252.

Hattchouel J.M., Laplanche A., Hill C.: Leukaemia mortality around French nuclear sites. *Br. J. Cancer* 1995; 71: 651–653.

Kinlen L.J.: Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br. J. Cancer* 1995; 71: 1–5.

Kossenko M.M., Degteva M.O., Vyushkova O.V. i wsp.: Issues in the comparison of risk estimates for the population in the Techa River region and atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 1997; 148: 54–63.

Muirhead C.R.: Childhood cancer and nuclear installations: a review. *Nucl. Energy* 1998; 37: 371–379.

## Linie energetyczne

Ahlbom A., Day N., Feychting M. i wsp.: A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br. J. Cancer* 2000; 83: 692–698.

Verkasalo P., Pukkala E., Hongisto M.Y. i wsp.: Risk of cancer among Finnish children living close to power lines. *BMJ* 1993; 307: 895–899.

Verkasalo P., Pukkala E., Kaprio J. i wsp.: Magnetic fields of high voltage power lines and risk of cancer risk in Finnish adults: nationwide cohort study. *BMJ* 1996; 313: 1047–1051.

## Telefony komórkowe

Dreyer N.A., Loughlin J.E., Rothman K.J.: Cause-specific mortality in cellular telephone users. *JAMA* 1999; 282: 1814–1816.

Inskip P.D., Tarone R.E., Hatch E.E. i wsp.: Cellular-telephone use and brain tumors. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 79–86.

Johansen C., Boice J.D. Jr, McLaughlin J.K., Olsen J.H.: Cellular telephones and cancer – a nationwide cohort study in Denmark. *J. Natl. Cancer Inst* 2001; 93: 203–207.

Muscat J.E., Malkin M.G., Homson S. i wsp.: Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000; 284: 300–317.

Muscat J.E., Malkin M.G., Shore R.E. i wsp.: Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. *Neurology* 2002; 58: 1304–1306.

Rothman K.J., Loughlin J.E., Funch D.P., Dreyer N.: Overall mortality of cellular telephone customers. *Epidemiology* 1996; 7: 303–305.

## 8. Bierz udział w programach szczepień ochronnych przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B

Bosch F.X., Ribes J., Borrás J.: Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 271–285.

Bosch F.X., Lorincz A., Muñoz N. i wsp.: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 244–265.

Brechot C., Jaffredo F., Lagorce D. i wsp.: Impact of HBV, HCV, and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinoma in Europe: results of a European concerted action. *J. Hepatol.* 1998; 29: 173–183.

Brugha R., Starling M., Walt G.: GAVI, the first steps: lessons for the Global Fund. *Lancet* 2002; 359: 435–438.

Hermine O., Lefrere F., Bronowicki J.P. i wsp.: Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 89–94.

Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M. i wsp.: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1645–1651.

La Vecchia C., Lucchini F., Franceschi S. i wsp.: Trends in mortality from primary liver cancer in Europe. *Eur. J. Cancer* 2000; 36: 909–915.

Pisani P., Parkin D.M., Muñoz N., Ferlay J.: Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 387–400.

Villa L., Costa R., Petta C. i wsp.: A dose-ranging safety and immunogenicity study of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 VLP vaccine in women. *Proceedings of the 20th International Papillomavirus Conference, Paris 4–9 October 2002; 97 (Abstr 099).*

## 9. Kobiety po 25. roku życia powinny uczestniczyć w badaniach



**przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Badania te należy prowadzić w ramach programów podlegających procedurom kontroli jakości, zgodnym z „Europejskimi wytycznymi kontroli jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy”**

Cuzick J., Szarewski A., Terry G. i wsp.: Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet* 1995; 345: 1533–1536.

Coleman D., Day N., Douglas G. i wsp.: European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe Against Cancer programme. *Eur. J. Cancer* 1993; 29A (Suppl 4): S1–S38.

Hakama M., Magnus K., Petterson F. i wsp.: Effect of organised screening on the risk of cervix cancer in the Nordic Countries. [W:] Miller A.B., Chamberlain J., Day N.E. i wsp. (red.): *Cancer Screening*. Genewa, Szwajcaria: International Union Against Cancer 1991.

IARC Working Group on Cervical Cancer Screening. Summary chapter. [W:] Hakama M., Miller A.B., Day N.E. (red.): *Screening for Cancer of the Uterine Cervix*. IARC Scientific Publications No. 76. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 1986; 133–142.

Koss L.G.: The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261: 737–743.

Meijer C.J., van den Brulle A.J., Snijders P.J. i wsp.: [W:] Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (red.): *The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus*. IARC Scientific Publication No. 119. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 1992; 271–281.

NIH. Cervical cancer. NIH Consensus Statement, April 1–3. Bethesda, MD: National Institutes of Health 1996; 43: 1–26.

Sasieni P.D., Cuzick J., Lynch-Farmery E.: Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer* 1996; 73: 1001–1005.

Wilson J., Jungner G.: Principles and Practice of Screening for Disease. WHO Public Health Paper 34. Genewa, Szwajcaria: World Health Organization 1968.

**10. Kobiety po 50. roku życia powinny uczestniczyć w badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi. Badania te należy prowadzić w ramach programów zdrowotnych podlegających procedurom kontroli jakości, zgodnym z „Europejskimi wytycznymi kontroli jakości mammograficznych badań przesiewowych”**

Chen H.H., Duffy S.W., Tabar L., Day N.E.: Markov chain models for progression of breast cancer. Part I: tumour attri-

butes and the pre-clinical screen-detectable phase. *J. Epi. Bio.* 1997; 2: 25–36.

Perry N., Broeders M., de Wolf C., Tornberg S.: *European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening*, 3rd edition. Luksemburg: European Commission 2001.

Forrest P.: *Breast Cancer Screening*. Londyn, Wielka Brytania: UK: Her Majesty's Stationery Office 1986.

Hackshaw A.K., Paul E.A.: Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 1047–1053.

IARC. *Breast cancer screening*. IARC Handbook of Cancer Prevention. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer 2002.

McCann J., Duffy S., Day N.E.: Predicted long-term mortality reduction associated with the second round of breast screening in East Anglia. *Br J Cancer* 2001; 84: 423–428.

Nystrom L., Andersson I., Bjurstam N. i wsp.: Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 909–919.

Swedish Cancer Society and the Swedish National Board of Health and Welfare. Breast-cancer screening with mammography in women aged 40–49 years. *Int. J. Cancer* 1996; 68: 693–699.

Thomas D.B., Gao D.L., Self S.G. i wsp.: Randomized trial of breast examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J. Natl. Cancer Inst* 1997; 89: 355–365.

United States Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137 (5 Part 1): 344–346.

Wald N.J., Chamberlain J., Hackshaw A. i wsp.: Report of the European Society of Mastology (EUSOMA) Breast Cancer Screening Evaluation Committee (1993). *Breast* 1993; 2: 209–216.

**11. Kobiety i mężczyźni po 50. roku życia powinni uczestniczyć w badaniach przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Badania te powinny być prowadzone w ramach programów uwzględniających procedury kontroli jakości**

Colorectal Cancer Screening. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2001; 165: 206–207.

Detsky A.: Screening for colon cancer – can we afford colonoscopy? *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 607–608.

Gregor D.H.: Diagnosis of large-bowel cancer in the asymptomatic patient. *JAMA* 1967; 201: 123–125.

Hardcastle J.D., Chamberlain J.O., Robinson M.H.E. i wsp.: Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–1477.

Kronberg O., Fenger C., Olsen J. i wsp.: Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467–1471.

Lieberman D.A., Harford W.V., Ahnen imię i wsp.: One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-

blood testing and examination of the distal colon. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 555–560.

Mandel J.: Colon and rectal cancer. [W:] Reintgen D.S., Clark R.A. (red.): *Cancer Screening*. St Louis, MO: Mosby 1996; 55–96.

Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R. i wsp.: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365–1371.

Mandel J.S., Church T.R., Bond J.H. i wsp.: The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1603–1607.

Morson B.C.: *Gastrointestinal Pathology*. Oksford, Wielka Brytania: Blackwell Scientific Publications 1979.

Selby J.V., Friedman G.D., Quesenbery C.P. i wsp.: A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992; 26: 653–657.

Towler B., Irwig L., Glasziou P. i wsp.: A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult. *BMJ* 1998; 317: 559–565.

Winawer S.J.: A quarter century of colorectal cancer screening: progress and prospects. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18 Suppl): 6S–12S.

Winawer S.J., Fletcher R.H., Miller L. i wsp.: Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594–642

## Inne rozważane aspekty nie objęte zaleceniami

### Hormony egzogenne

Bosetti C., Negri E., Franceschi S. i wsp.: Relationship between postmenopausal hormone replacement therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2001; 285: 3089.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–1727.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–1059.

Fernandez E., La Vecchia C., Balducci A. i wsp.: Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2001; 84: 722–727.

Herbert-Croteau N.: A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer among women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1998; 7: 653–659.

Hulley S., Furberg C., Barrett-Connor E. i wsp.: Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66.

La Vecchia C., Altieri A., Franceschi S., Tavani A.: Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Saf.* 2001; 24: 741–754.

Magnusson C., Persson I., Adami H.O.: More about: effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estro-

gen versus estrogen plus progestin. *J. Natl. Cancer Inst* 2000; 92: 1183–1184.

Moreno V., Bosch F.X., Munoz N. i wsp.: Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papilloma virus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085–1092.

Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. i wsp.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.

## Badania przesiewowe w kierunku innych nowotworów złośliwych

Bartsch G., Horninger W., Klocker H. i wsp.: Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58: 417–424.

Boyle P.: Screening for prostate cancer: have you had your cholesterol measured? *BJU Int.* 2003; w druku.

Chamberlain J., Moss S. (red.): *Evaluation of cancer screening*. Berlin, Niemcy: Springer 1996.

Collins M.M., Barry M.J.: Controversies in prostate cancer screening. Analogies to the early lung cancer screening debate. *JAMA* 1996; 276: 1976–1979.

Gould M.K., Maclean C.C., Kuschner W.G. i wsp.: Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a metaanalysis. *JAMA* 2001; 285: 914–924.

Henschke C.I., McCauley D.I., Yankelevitz D.F. i wsp.: Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99–105.

Henschke C.I., Naidich D.P., Yankelevitz D.F. i wsp.: Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001; 92: 153–159.

IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implications for screening policies. *BMJ* 1986; 293: 659–664.

Kaneko M., Kusumoto M., Kobayashi T. i wsp.: Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 2000; 89: 2485–2488.

Parkes C., Wald N.J., Murphy P. i wsp.: Prospective observational study to assess value of prostate specific antigen as screening test for prostate cancer. *BMJ* 1995; 311: 1340–1343.

Reintgen D.S., Clark R.A. (red.): *Cancer Screening*. St Louis, MO: Mosby 1996.

Scholefield J.H., Moss S.M.: Faecal occult blood screening for colorectal cancer. *J. Med. Screen* 2002; 9: 54–55.

Screening brief: cervical cancer. *J. Med. Screen* 1994; 1: 255.

Screening brief: colorectal cancer. *J. Med. Screen* 1997; 4: 54.

Screening brief: prostate cancer. *J. Med. Screen* 1996; 3: 164.

Vainio H., Bianchini F.: *Breast Cancer Screening*. IARC Handbook of Cancer Prevention, vol 7. Oksford, Wielka Brytania: Oksford University Press 2001.

Wald N.J.: Guidance on terminology. *J Med Screen* 1994; 1: 76.

## Słownik terminów

**Aberracja chromosomowa** – zmiana liczby (aneuploidia) lub struktury chromosomów. Mutacje takie mogą zachodzić spontanicznie lub pod wpływem czynników mutagenicznych (np. promieniowanie jonizujące, promieniowanie ultrafioletowe).

**Allel** – jedna z wielu alternatywnych form określonego genu, w określonym miejscu (locus) na danym chromosomie homologicznym. Allele tego samego genu różnią się jednym lub kilkoma nukleotydami.

**Aldehyd octowy** – substancja chemiczna, która powstaje w wątrobie wskutek przekształcenia etanolu (tj. czystego alkoholu) przez enzym o nazwie dehydrogenaza alkoholowa.

**Amplifikacja DNA** – proces namnażania liczby kopii danego odcinka DNA (genu) przypadających na genom. Występująca naturalnie amplifikacja DNA jest mechanizmem regulacyjnym, umożliwiającym trwałe zwiększenie ilości produktu danego genu w odpowiedzi na zmianę w parametrach środowiska (np. genu oporności na antybiotyki stale obecny w otoczeniu) lub w ramach zaprogramowanego cyklu rozwojowego.

**Antygen** – struktura makrocząsteczkowa (najczęściej glikoproteidy) rozpoznawana przez limfocyty, indukująca odpowiedź immunologiczną i reagująca z produktami tej odpowiedzi: uczulonymi limfocytami lub/i przeciwciałami.

**Antygeny nowotworowe** – antygeny znajdujące się na powierzchni błony komórkowej, rzadziej w cytoplazmie, komórki nowotworowej. Większość znanych antygenów nowotworowych cechuje się ograniczoną swoistością (tj. nie występują w prawidłowych komórkach ustroju).

**Antyoksydanty** (przeciwutleniacze, antyutleniacze) – związki chemiczne ulegające łatwo utlenieniu i mogące w ten sposób chronić przed utlenieniem i destrukcją inne ważne związki.

Pełnią funkcje tzw. zmiataczy wolnych rodników tlenowych. Naturalnie występujące antyoksydanty dzieli się na białkowe i drobnocząsteczkowe. Do pierwszej grupy należą enzymy takie jak dysmutaza nadtlenkowa, do drugiej – witaminy takie jak witamina C, E,  $\beta$ -karoten.

**Badanie ekologiczne** (*ang. ecological study*) – badanie epidemiologiczne polegające na porównaniu i korelowaniu danych zagregowanych dotyczących zachorowań i ekspozycji na czynnik ryzyka. Ten typ badania służy raczej generowaniu hipotez przyczynowo-skutkowych niż ich weryfikowaniu.

**Badanie interwencyjne** (*ang. intervention study*) – jest to badanie eksperymentalne, w którym biorą udział jednostki tej samej populacji (inaczej niż np. w badaniu kohortowym, gdzie przypadki i kontrole dobierane są z dwóch różnych populacji: populacji ekspozowanych i nieekspozowanych na dany czynnik) a następnie w sposób losowy przydzielane do grupy poddawanej jakiejś interwencji i grupy niepoddawanej interwencji. Następnie porównuje się efekty tej interwencji lub jej braku. Przykładem takiego badania jest porównanie grupy palaczy papierosów, których poddano jakiemuś programowi zerwania z nałogiem z grupą palaczy, którzy nie brali udziału w takim programie. Szczególnym przypadkiem badania interwencyjnego jest kontrolowane doświadczenie kliniczne (*clinical trial*).

**Badanie kliniczno-kontrolne, badanie retrospektywne** (*ang. case-control study, retrospective study*) – badanie epidemiologiczne, w którym grupa badana definiowana jest jako zbiór jednostek, które zachorowały w okresie badania na określoną chorobę (tzw. przypadki), a grupę porównawczą (kontrolną) stanowią osoby zdrowe z punktu widzenia tej choroby. W obu grupach (przypadków i kontrolnej) badana jest retrospektywnie ekspozycja na potencjalne dla tej choroby czynniki ryzyka w celu weryfikacji hipotez dotyczących związków „quasi przyczynowo-skutkowych” tych czynników na zachorowanie na daną chorobę. Badanie może mieć charakter



badania populacyjnego (ang. *population-based case-control study*) lub szpitalnego (ang. *hospital-based case-control study*) w zależności od sposobu doboru grupy badanej i kontrolnej.

**Badanie kohortowe, badanie prospektywne** (ang. *cohort study, prospective study*) – metoda badania epidemiologicznego, w którym, inaczej niż w badaniu kliniczno-kontrolnym, kryterium definicji grupy badanej jest nie wystąpienie określonej choroby, lecz określonych ekspozycji na potencjalne czynniki ryzyka. Następnie prowadzi się wieloletnią obserwację grupy badanej i kontrolnej w celu sprawdzenia, czy wystąpiły w nich i z jaką częstością określone choroby. Na tej podstawie wnioskuje się o związku badanej ekspozycji z zachorowaniami na określoną chorobę.

**Badanie obserwacyjne** (ang. *observational study*) – jest to badanie, w którym hipotezy testowane są metodami nieeksperymentalnymi. Istnieją dwie klasy takich badań: badania opisowe i analityczne. Badania opisowe polegają na obserwacji pewnych zdarzeń i opisie ich naturalnego przebiegu. Przykładem takich badań mogą być analizy statystyczne danych zastanych np. z Rejestru Nowotworów i opis trendów zachorowań. Badania analityczne, do których należą badania kohortowe i kliniczno-kontrolne, to badania „quasi-eksperymentalne” w tym sensie, że badacz stara się w taki sposób dobrać grupy badaną i kontrolną, aby były możliwie najbardziej porównywalne.

**Badanie przekrojowe** (ang. *cross-sectional study, synchronic study*) – badanie (zazwyczaj przeprowadzane na losowej próbie z populacji generalnej) struktury populacji w jednym momencie czasowym. Badanie to opisuje populację badaną w danym momencie, np. pod względem określonych zachowań zdrowotnych; opisuje częstość występowania pewnych zachowań czy czynników ryzyka, ale nie opisuje zależności przyczynowo-skutkowych.

**Badanie przesiewowe** (ang. *screening*) – to okresowe, zorganizowane badania diagno-

styczne osób bez objawów określonej choroby w celu wykrycia choroby we wczesnym stadium rozwoju, umożliwiając skuteczne jej leczenie i w konsekwencji zmniejszenie umieralności. Badania przesiewowe są szeroko stosowane w programach zdrowia publicznego i prewencji nowotworów. Przykładem badania przesiewowego jest badanie mammograficzne piersi, badanie cytologiczne szyjki macicy, kolonoskopia jelita grubego.

**Chorobowość** – liczba wszystkich osób żyjących z daną chorobą w danym okresie (niekoniecznie rozpoznanych w tym okresie) na 100 000 osób.

**Chromosom** – stała i charakterystyczna dla każdego gatunku (pod względem liczby nośników i kształtu) struktura zawierająca materiał genetyczny komórki; stanowi jednostkę segregacji w podziale jądra komórkowego.

**Czułość testu diagnostycznego** (ang. *test sensitivity*) – zdolność testu do prawidłowego rozpoznania przypadków choroby w sytuacji, gdy ona rzeczywiście występuje. Czułość testu diagnostycznego mierzona jest jako proporcja chorych prawidłowo sklasyfikowanych przez test.

$$\text{Czułość} = \frac{\text{liczba obserwacji prawdziwie dodatnich}}{\text{liczba obserwacji prawdziwie dodatnich} + \text{liczba obserwacji fałszywie ujemnych}}$$

Wartość statystyki równa 100% oznacza, że test prawidłowo rozpoznaje wszystkie osoby chore jako rzeczywiście chore. Statystyka ta nic nie mówi o prawidłowości zaklasyfikowania osób rzeczywiście zdrowych do grupy zdrowych. Do tego celu służy statystyka zwana swoistością testu diagnostycznego.

**Czynnik ryzyka** (ang. *risk factor*) – cecha lub ekspozycja, związana (niekoniecznie przyczynowo) ze wzrostem zachorowania na określoną chorobę.

**Dioksyny** – jedne z najbardziej toksycznych związków chemicznych, jakie człowiek otrzy-



mał w wyniku syntezy. Powstają w śladowych ilościach podczas reakcji chemicznych prowadzonych w przemyśle lub samorzutnie, np. w trakcie spalania drewna i wszelkich związków organicznych.

**Endemia** – występowanie zachorowań na daną chorobę wśród ludności na określonym terenie w liczbie utrzymującej się przez wiele lat na podobnym poziomie.

**Egzon (ekson)** – odcinek genu złożonego (lub pierwotnego produktu jego transkrypcji), który nie jest usuwalny z sekwencji mRNA w procesie składania RNA. W sekwencji DNA i w pierwotnym produkcie transkrypcji kolejne egzony są przedzielone odcinkami niekodującymi, tzw. intronami.

**Ekspresja genów** – zespół procesów odpowiedzialnych za przekształcanie informacji genetycznej zawartej w genie w funkcjonalne białko lub RNA.

**Etanol** – alkohol etylowy, najważniejszy składnik toksyczny napojów alkoholowych.

**Fenotyp** – ogół cech organizmu.

**Gazy szlachetne (helowce, gazy nieczyste)** – pierwiastki chemiczne tworzące 18 grupę (VIII główną) układu okresowego (hel, neon, argon, krypton, ksenon, radon). Są to bezbarwne, bezwonne, nieaktywne chemicznie gazy jednoatomowe o bardzo niskiej temperaturze topnienia i wrzenia; trudne do skroplenia; występują w przyrodzie w stanie wolnym jako śladowe składniki powietrza oraz gazu ziemnego.

**Gen** – wyróżniony funkcjonalnie fragment DNA (lub u niektórych wirusów RNA), kodujący określone białko lub RNA. W potocznym rozumieniu jest odcinkiem DNA warunkującym wystąpienie określonej cechy, np. koloru oczu. Geny są przekazywane potomstwu i decydują o dziedzicznych właściwościach organizmu.

**Gen dominujący** – pojęcie odnosi się do genu, który powoduje ten sam fenotyp w genotypie heterozygot, niezależnie od tego, czy występuje

w tej samej postaci (allel), czy nie. Każda osoba ma dwie kopie wszystkich genów. Jeden pochodzi od matki, drugi od ojca. Jeśli jakiś gen jest dominujący, wystarczy dziedziczyć tylko jedną kopie tego genu, by ujawniła się określona cecha warunkowana przez ten gen.

**Gen recesywny** – pojęcie odnosi się do genu, który powoduje ten sam fenotyp w genotypie homozygot tylko wtedy, gdy występuje w tej samej postaci (allel). Każda osoba ma dwie kopie wszystkich genów. Jeden pochodzi od matki, drugi od ojca. Jeśli jakiś gen jest recesywny, do tego by ujawniła się określona cecha warunkowana przez ten gen, osoba musi dziedziczyć obie kopie genu.

**Genom** – kompletny zestaw informacji genetycznej organizmu; w przypadku organizmów diploidalnych i poliploidalnych jest to pojedynczy zestaw chromosomów pochodzących od jednego z rodziców. Genom człowieka składa się z dwóch odrębnych genomów – zlokalizowanego w jądrze komórkowym genomu jądrowego oraz genomu mitochondrialnego obecnego w „fabrykach energii komórki” – mitochondriach.

**Genotyp** – zespół wszystkich genów obecnych w danym organizmie i kształtujących jego fenotyp; jest to pełny opis danego osobnika.

**HPV** (*ang. human papilloma virus*) – wirus brodawczaka ludzkiego, ważny czynnik ryzyka rozwoju raka szyjki macicy.

**Iloraz szans (skrót OR)** (*ang. odds ratio*) – podstawowy parametr zależności potencjalnego czynnika ryzyka i wystąpienia choroby stosowany w badaniach kliniczno-kontrolnych. Szansa jest stosunkiem dwóch prawdopodobieństw: prawdopodobieństwa ( $p$ ) wystąpienia jakiegoś zdarzenia i prawdopodobieństwa ( $1-p$ ) niewystąpienia tego zdarzenia:

szansa =  $p/1-p$

Iloraz szans jest stosunkiem dwóch szans warunkowych  $\frac{p_1/(1-p_1)}{p_2/(1-p_2)}$ ,

tn. jest to iloraz szansy zachorowania do niezachorowania w grupie eksponowanych na dany czynnik  $p_1/(1-p_1)$  i szansy zachorowania do niezachorowania w grupie nieeksponowanej na ten czynnik ryzyka  $p_2/(1-p_2)$ . Iloraz szans przyjmuje wartości w zakresie od 0 do  $\infty$ . Iloraz szans ma bezpośrednią (bardziej intuicyjną) interpretację w sytuacji, gdy częstość zachorowania jest bardzo mała (poniżej 0.1 zarówno w grupie eksponowanych jak i nieeksponowanych na badany czynnik ryzyka), ponieważ wtedy OR jest w przybliżeniu identyczny z ryzykiem względnym RR.

**Immunogenność** – zdolność danego antygenu do wywołania przeciwko sobie reakcji immunologicznej. Jeśli dany antygen silnie aktywuje układ odpornościowy, mówimy, że jest *silnie immunogeny*, w przypadku słabego działania określamy go jako *słabo immunogeny*. Niektóre antygeny w ogóle mogą nie wywoływać odpowiedzi odpornościowej – określamy je jako *nieimmunogenne*.

**Immunohistochemia** – metoda wykrywania rozmaitych substancji antygenowych w skrawkach mikroskopowych, stosowana w histopatologii i histologii. Polega na zastosowaniu przeciwciała skierowanego przeciwko poszukiwanym składnikom preparatu, a następnie systemu detekcji, tworzącego barwną, nierozpuszczalną substancję, widoczną w mikroskopie. Metoda ta znajduje zastosowanie w diagnostyce różnicowej chorób, szczególnie nowotworów złośliwych.

**Immunosupresja** – hamowanie procesu wytwarzania przeciwciał i komórek odpornościowych przez różne czynniki zwane immunosupresorami np. przez promieniowanie rentgenowskie. Nieswoista immunosupresja ma na celu zmniejszenie reaktywności immunologicznej w stanach, w których reakcje immunologiczne organizmu są dla niego samego szkodliwe (np. odrzucanie przeszczepu, autoimmunizacja).

**Indeks masy ciała, (skrót BMI)** (*ang. Body Mass Index, Quetelet Index*) – miara wagi człowieka w odniesieniu do jego wzrostu, służąca ocenie prawidłowego stosunku zawartości tłuszczu i masy mięśniowej w ciele człowieka. BMI obli-

cza się jako stosunek wagi (w kilogramach) do kwadratu wzrostu (w metrach) [ $waga(kg)/wzrost(m)^2$ ]. Wartość BMI <18,5 oznacza niedowagę; BMI w zakresie: 18,5–25,0 oznacza wagę prawidłową; BMI w zakresie: 25–30 oznacza nadwagę, a BMI >30 – otyłość.

**Inhibitory pompy protonowej** – grupa leków stosowanych w schorzeniach żołądka. Leki z tej grupy zmniejszają wydzielanie kwasu żołądkowego i podwyższają pH w żołądku.

**Izotopy** – to atomy, które posiadają ściśle określoną liczbę protonów oraz neutronów. Izotopy danego pierwiastka (o określonej liczbie protonów) różnią się liczbą masową (liczba neutronów w jądrze) i mają niemal identyczne własności chemiczne. Przykładem zastosowania izotopów w leczeniu chorób nowotworowych jest bomba kobaltowa (urządzenie do napromieniowywania promieniami emitowanymi przez izotop kobaltu  $^{60}\text{Co}$  o aktywności rzędu 1013–1014 Bq.) lub jod  $^{131}\text{I}$  gamma stosowany w badaniu tarczycy.

**Karcynogeneza** (też kancerogeneza, karcinogeneza) – powstawanie nowotworu. Proces wieloetapowy zachodzący na poziomie DNA komórki, a prowadzący do rozwoju nowotworu.

Etapy karcynogenezy:

- inicjacja – w tym etapie pojawia się pojedyncza mutacja. Może ona powstać spontanicznie lub powstać pod wpływem karcynogenu;
- promocja – wieloetapowy rozwój klonu komórkowego, zawierającego mutację nabytą w procesie inicjacji. Głównym mechanizmem promocji są zaburzenia ekspresji genów, prowadzące do zaburzenia procesów regulacyjnych komórki i do zwiększonej proliferacji;
- inwersja – powstają kolejne mutacje w komórkach nowotworowych, ujawniają się zmiany fenotypowe;
- progresja – nieodwracalny etap, prowadzący do powstania nowotworu. Polega on głównie na pojawianiu się kolejnych zaburzeń molekularnych, przede wszystkim zmian w kariotypie. W miarę jak uszkodzenia się nakładają, powstają klony zdolne do naciekania i tworzenia przerzutów.

**Kontrolowane doświadczenie kliniczne** (*ang. clinical trial*) – rygorystycznie kontrolowany eksperyment, testujący na ludziach np. nowy lek, skuteczność jakiejś metody leczenia lub metody diagnostycznej. Dzięki zachowaniu rygorów eksperyment umożliwia weryfikację hipotez przyczynowo-skutkowych. Kontrolowane doświadczenie kliniczne jest jednym z rodzajów badania interwencyjnych.

**Kwintyl** – (w statystyce) część uporządkowanego rozkładu częstości jakiejś zmiennej zawierająca 1/5 całej próby.

**Mediana** (zwana też wartością środkową lub drugim kwartylem) – to w statystyce wartość cechy w szeregu uporządkowanym, powyżej i poniżej której znajduje się jednakowa liczba obserwacji. Aby obliczyć medianę ze zbioru  $n$  obserwacji, sortujemy je w kolejności od najmniejszej do największej i numerujemy od 1 do  $n$ . Następnie, jeśli  $n$  jest nieparzyste, medianą jest wartość obserwacji w środku (czyli obserwacji numer  $(n+1)/2$ ). Jeśli natomiast  $n$  jest parzyste, wynikiem jest średnia arytmetyczna między dwiema środkowymi obserwacjami, czyli obserwacją numer  $n/2$  i obserwacją numer  $(n/2)+1$ .

**Metaanaliza** (*ang. metaanalysis*) – pojęcie z zakresu analizy danych, określające wtórną analizę statystyczną opublikowanych wcześniej wyników różnych badań w celu oszacowania sumarycznych statystyk o większej wiarygodności, bo opartych na liczniejszym materiale. Wtórna analiza statystyczna wykonywana jest na wskaźnikach/współczynnikach z różnych badań, a nie na indywidualnych rekordach, jak to się dzieje w „analizach łącznych” (*ang. pooled analysis*), w których tworzona jest jedna wspólna baza danych indywidualnych z wielu badań.

**Mutacja genowa** – zmiana dziedziczna zachodząca w genie, na poziomie kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA), gdzie następuje zamiana sekwencji zasad nukleinowych, w wyniku której powstaje nowy allel. Konsekwencją mutacji genowych jest zmiana w układzie aminokwasów białka syntetyzowanego na bazie danego genu.

Mutacje genowe zachodzą najczęściej samorzutnie. Mutacja genowa może być mutacją punktową, może też polegać na zamianie, wstawieniu bądź wycięciu większego odcinka DNA.

**Mutageny** (czynniki mutagenne) – czynniki fizyczne lub chemiczne wywołujące w komórkach żywych organizmów zmiany dziedziczne (mutacje); są to m.in. promieniowanie jonizujące, promieniowanie UV, analogi zasad purynowych.

**Onkogen** – gen powodujący transformację komórki normalnej w komórkę nowotworową.

**Polimorfizm genowy** – wielopostaciowość tego samego genu.

**Populacja generalna** – skończona bądź nieskończona zbiorowość wszystkich elementów będących przedmiotem obserwacji.

**Poziom istotności (skrót  $\alpha$  lub  $p$ )** – liczba zawarta między 0 a 1, określająca prawdopodobieństwo odrzucenia prawdziwej hipotezy statystycznej w procesie jej weryfikacji. Wartość poziomu istotności  $\alpha$  podaje się przed przeprowadzeniem do testowania hipotezy, wybierając w ten sposób poziom dopuszczalnego błędów wnioskowania. Najczęściej przyjmuje się poziom istotności  $\alpha = 0.05$  lub  $\alpha = 0.01$ .

**Poziom ufności** – liczba zawarta między 0 a 1 (równa  $1-\alpha$ ), podająca dolną granicę prawdopodobieństwa zdarzenia polegającego na tym, że przedział ufności zawiera nieznaną wartość parametru rozkładu zmiennej losowej; jako poziom ufności przyjmuje się zazwyczaj wartość 0,95 lub 0,99.

**Prewencja pierwotna** (*ang. primary prevention*) – wszelkie działania mające na celu zapobieganie chorobie, zanim wystąpią jej biologiczne symptomy.

**Prewencja wtórna** (*ang. secondary prevention*) – polega na identyfikacji i powstrzymaniu rozwoju choroby, która już istnieje, ale nie jest jeszcze w stopniu zaawansowania uwidaczniającym symptomy. Te przedkliniczne stany choro-



bowe są zazwyczaj rozpoznawane w czasie badan przesiewowych danej choroby.

**Prewencja trzeciej fazy** (*ang. tertiary prevention prevention*) – odnosi się do zapobiegania progresji choroby już zaawansowanej, z objawami klinicznymi o ustalonym rozpoznaniu, przez zastosowanie odpowiedniego leczenia.

**Prolek** (*ang. pro-drug*) – to substancja o działaniu leczniczym, która rozwija w pełni swoje działanie dopiero w chwili, gdy ulegnie przemianom metabolicznym w organizmie, natomiast sama nie jest aktywna lub jest wielokrotnie mniej aktywna od powstałej substancji. Niektóre leki przeciwnowotworowe używane są w postaci proleków w celu uniknięcia działań niepożądanych. Swoją aktywność przejawiają dopiero w obrębie tkanek guza pod wpływem działania układów enzymatycznych komórek nowotworowych.

**Protoonkogen** – gen obecny w prawidłowej komórce, potencjalnie (lecz nie aktualnie) zdolny do wyzwolenia procesu transformacji nowotworowej. Uwarunkowana mutacją zmiana jego ekspresji sprawia, że przekształca się w onkogen, tj. gen bezpośrednio aktywujący transformację nowotworową komórki.

**Próba podwójnie ślepa** (*ang. double-blind method*) – technika przeprowadzania randomizacji pacjentów biorących udział w kontrolowanym doświadczeniu klinicznym, w taki sposób aby ani pacjent, ani lekarz nie wiedzieli, do jakiej grupy (eksperymentalnej czy kontrolnej) pacjent jest przypisany. Metoda ta pozwala na wyeliminowanie błędów wnioskowania wynikającego ze świadomej selekcji pacjentów do określonego ramienia eksperymentalnego.

**Próba pojedynczo ślepa** (*ang. single-blind method*) – technika przeprowadzania randomizacji pacjentów biorących udział w kontrolowanym doświadczeniu klinicznym, w taki sposób aby tylko pacjent nie wiedział, do jakiej grupy (eksperymentalnej czy kontrolnej) jest przypisany. Lekarz wie, do której grupy pacjent jest przypisany i dlatego istnieje duże prawdopodobieństwo

świadomej selekcji pacjentów do określonego ramienia eksperymentalnego. Dlatego wyniki eksperymentu są mniej wiarygodne.

**Przedział ufności** (*ang. confidence interval – CI*) – przedział skonstruowany w taki sposób, aby z dużym prawdopodobieństwem zwanym poziomem ufności, zawierał nieznaną wartość parametru zmiennej losowej obserwowanej w próbie; końce przedziału ufności są zmiennymi losowymi zależnymi od próby.

**PSA** (*ang. prostate specific antigen*) – enzym swoisty dla gruczołu krokowego (inaczej: prostaty, stercza); podwyższony poziom PSA we krwi świadczyć może o łagodnym rozroście gruczołu krokowego (hyperplasia) lub o raku.

**Randomizacja** – proces polegający na losowym przypisaniu uczestników badania eksperymentalnego (interwencyjnego lub kontrolowanego doświadczenia klinicznego) do grupy eksperymentalnej (podlegającej działaniu interwencyjnemu) i kontrolnej (niepodlegającej działaniu interwencyjnemu). Randomizacja jest zasadniczym elementem dobrze zaprojektowanego eksperymentu. Randomizacja umożliwia jednorodny rozkład potencjalnych czynników ryzyka w obu grupach, dzięki czemu wynik badania interwencyjnego/kontrolowanego doświadczenia klinicznego jest niezależny od tych czynników.

**Ryzyko względne** (*ang. relative risk – RR*) – podstawowy parametr zależności potencjalnego czynnika ryzyka i wystąpienia choroby stosowany w badaniach kohortowych, a także interwencyjnych. RR jest stosunkiem dwóch prawdopodobieństw warunkowych: prawdopodobieństwa zachorowania pod warunkiem ekspozycji na dany czynnik ryzyka i prawdopodobieństwa zachorowania pod warunkiem braku ekspozycji na dany czynnik ryzyka.

**Swoistość testu diagnostycznego** (*ang. test specificity*) – zdolność testu do wykluczania przypadków choroby, w sytuacji gdy jej rzeczywiście nie ma. Swoistość testu wyrażana jest jako proporcja osób zdrowych sklasyfikowanych poprawnie jako zdrowe.

$$\text{Swoistość} = \frac{\text{liczba obserwacji prawdziwie ujemnych}}{\text{liczba obserwacji prawdziwie ujemnych} + \text{liczba obserwacji fałszywie dodatnich}}$$

Wartość statystyki równa 100% oznacza, że test prawidłowo rozpoznaje wszystkie osoby zdrowe jako rzeczywiście zdrowe. Statystyka ta nic nie mówi o prawidłowości zaklasyfikowania osób chorych. Do tego celu służy statystyka zwana czułością testu diagnostycznego.

**Transformacja nowotworowa** – przekształcenie się komórki prawidłowej w nowotworową w wyniku mutacji w genomie. Transformację taką mogą wywołać mutageny aktywujące onkogeny, a także infekcje wirusami onkogennymi.

**Translokacja** – mutacja polegająca na przemieszczeniu fragmentu chromosomu w inne miejsce tego samego lub innego chromosomu. Ten rodzaj mutacji jest przyczyną m.in. białaczki szpikowej.

**Współczynnik umieralności, surowy** (*ang. crude mortality rate*) – liczba zgonów w danym okresie na 100 tysięcy badanej populacji.

**Współczynnik umieralności, standaryzowany** (*ang. age-standardized mortality rate*) – liczba zgonów na 100 tysięcy populacji, jakie wystąpiłyby w badanej populacji w danym okresie, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej jako standardowa. Najczęściej jako standardową przyjmuje się „standardową populację świata”. Taki zabieg statystyczny, uwzględniający wielkość populacji i jej strukturę, pozwala na porównalność statystyk umieralności w czasie i między różnymi populacjami.

**Współczynnik zachorowalności, surowy** (*ang. crude incidence rate*) – liczba zachorowań w danym okresie na 100 tysięcy badanej populacji.

**Współczynnik zachorowalności, standaryzowany** (*ang. age-standardized incidence rate*)

– liczba zachorowań na 100 tysięcy populacji, jakie wystąpiłyby w badanej populacji w danym okresie, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej jako standardowa. Najczęściej jako standardowa przyjmuje się „standardową populację świata”. Taki zabieg statystyczny, uwzględniający wielkość populacji i jej strukturę, pozwala na porównalność statystyk zachorowalności w czasie i między różnymi populacjami.

Opracowała: dr n. med. Jolanta Lissowska



## **Aneks**

# Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce – bilans otwarcia\*

**Witold Zatoński, Joanna Didkowska**

\*Analiza epidemiologiczna zawarta w tym opracowaniu została częściowo wykonana w ramach grantu Unii Europejskiej: HEM-Closing the Gap-Reducing Premature Mortality. Baseline Monitoring Health Evolution Following Enlargement (grant nr 2003121) oraz współpracy w ramach grantu z Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem Światowej Organizacji Zdrowia w Lyonie.





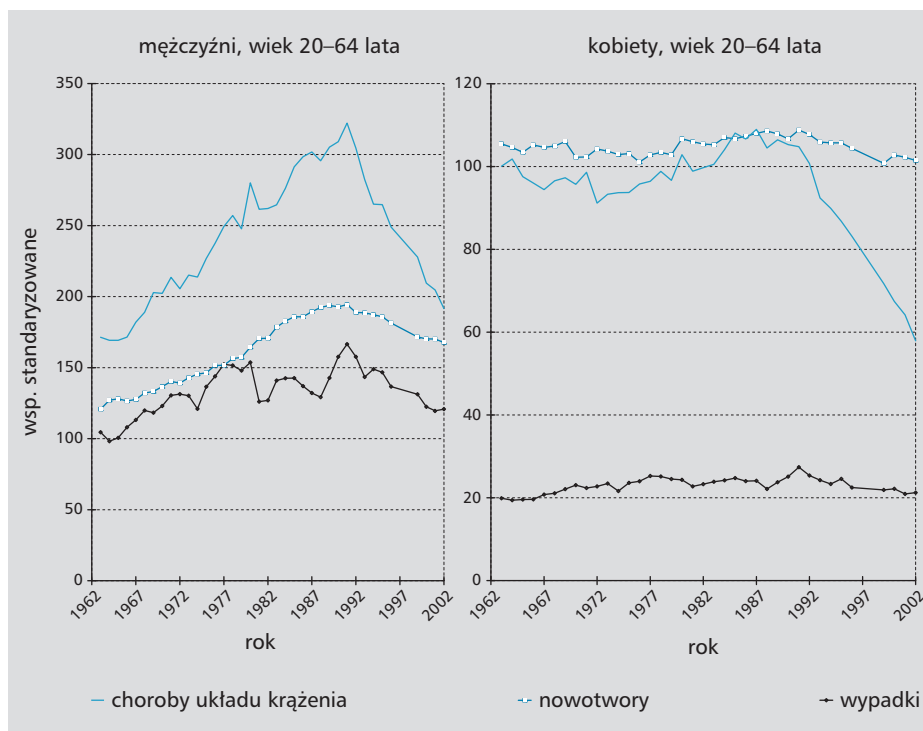
## Nowotwory – problem numer 1 zdrowia publicznego

Na początku XXI wieku zachorowania i zgony z powodu nowotworów złośliwych są jednym z najpoważniejszych problemów zdrowia publicznego w Polsce. W polskiej populacji umieralność z powodu nowotworów złośliwych przed 65. rokiem życia należy, szczególnie u mężczyzn, do najwyższych obserwowanych na świecie. Ponad 1/4 zgonów mężczyzn i ponad 45% zgonów kobiet w wieku 20–64 lat to zgony z powodu nowotworów. W Polsce u młodych dorosłych i u osób w średnim wieku zgony z powodu nowotworów złośliwych są nie tylko zabójcą numer 1 kobiet (współczynniki umieralności są o połowę wyższe niż dla chorób układu krążenia), ale stają się w początku XXI wieku także zabójcą numer 1 mężczyzn (ryc. 1) – przy jednoczesnym, obserwowanym od początku lat 90., gwałtownym spadku częstości chorób układu krążenia (Zatoński, McMichael, Powles 1998). Wraz z postępem w zakresie kontroli chorób układu krążenia i wynikającym z tego szybkim wzrostem długości życia nowotwory złośliwe

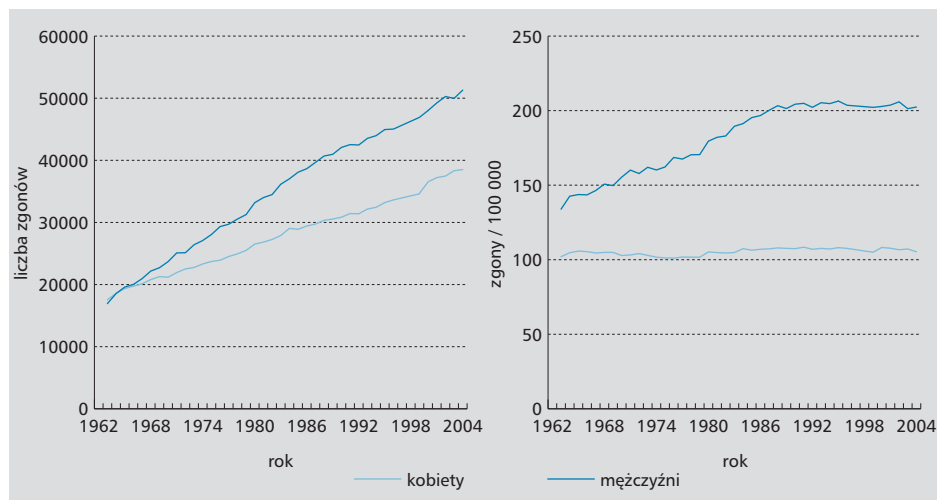
stają się głównym zagrożeniem życia Polaków i należy spodziewać się, że przez następne dziesięciolecia liczba zachorowań i zgonów (liczby bezwzględne) będzie stale rosła.

Już dziś liczba nowotworów złośliwych w Polsce gwałtownie wrasta (ryc. 2). W 2004 roku zmarło 89 815 osób (dla porównania w 1963 roku 34 500 osób). Wzrost ten jest szybszy w populacji mężczyzn niż kobiet (ryc. 2). Od początku lat 60. liczba zgonów u mężczyzn wzrosła prawie 3-krotnie, a u kobiet dwukrotnie. Liczbę nowych zachorowań na początku XXI wieku szacuje się na ponad 120 000 rocznie (ryc. 2). W latach 90. wzrost liczby zachorowań i zgonów uległ wyraźnemu zwolnieniu, przede wszystkim u mężczyzn. Mimo to zjawiska demograficzne zachodzące w polskiej populacji wskazują, że liczba zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce będzie prawdopodobnie nadal rosła w najbliższych dekadach. Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów złośliwych wykazują bowiem silną zależność od wieku, z czym związana jest długość ekspozycji na czynniki rakotwórcze. Współczynniki zachorowalności i umieralności wykazują wykładniczą zależ-

**Ryc. 1.** Współczynniki umieralności z powodu chorób układu krążenia, nowotworów złośliwych i wypadków. Źródło: Zatoński W., 2000



**Ryc. 2.** Liczba zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1963–2004. Źródło: Obliczenia własne na podstawie danych GUS



ność od wieku<sup>1</sup> w przedziale 20–64 lat; w młodszych i starszych grupach wiekowych związek ten jest liniowy (ryc. 3). Warto zwrócić uwagę, że częstość zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe jest wyższa o rząd wielkości u osób starszych w porównaniu z młodszą generacją. Zatem z powodu zmian w strukturze wieku populacji (w ostatnim półwieczu liczba ludności po 50. roku życia uległa zwiększeniu z 4,3 milionów w 1950 roku do 11 milionów w 2004 roku) i wynikającej z tego długości ekspozycji na czynniki rakotwórcze (np. palenie) należy się spodziewać w najbliższych dekadach wzrostu bezwzględnej liczby zachorowań (a także zgonów) na nowotwory złośliwe, jednocześnie jednak współczynniki zachorowalności (umieralności) jako względna miara zjawiska (w przeliczeniu na 100 000 populacji) mogą wykazywać nieco odmienne tendencje (np. wzrastająca bezwzględna liczba zgonów u mężczyzn i stabilny trend umieralności).

Głównym czynnikiem determinującym rozwój sytuacji epidemiologicznej jest wielkość ekspozycji na czynniki ryzyka, szczególnie bardzo wysoka częstość palenia papierosów (inhalacja dymu tytoniowego zawierającego co najmniej 40 czynników rakotwórczych). Badania epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, że czynnikiem decydującym o znacznym wzroście zagrożenia nowotworami złośliwymi w Polsce po II woj-

nie światowej było rozprzestrzenienie zachowań torujących drogę procesowi nowotworowemu, przede wszystkim zwyczaju inhalowania dymu papierosowego (aktywne palenie).

Generalnie nowotwory złośliwe w rozwiniętych krajach europejskich są grupą schorzeń występujących w starszym wieku – dotyczą głównie populacji po 65. roku życia. Polską populację na przełomie XX i XXI wieku charakteryzuje jedna z najwyższych na świecie częstości występowania nowotworów złośliwych u osób w średnim wieku, inaczej niż się obserwuje w typowych krajach rozwiniętych. Prawie połowa zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce (45% u mężczyzn, 40% u kobiet) następuje przed 65. rokiem życia. Nowotwory złośliwe przed 65. rokiem życia są w Polsce na 1.–2. miejscu wśród przyczyn przedwczesnej umieralności. W Szwecji 85% zgonów nowotworowych u kobiet i 80% u mężczyzn przypada po 65. roku życia. Jednocześnie w Polsce zapadalność i umieralność z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn w średnim wieku (45–64 lat) na początku lat 90. osiągnęły (razem z Węgrami) najwyższy, nigdy nigdzie nie obserwowany poziom (Zatoński 2000).

## „Scena” nowotworowa w Polsce

Trendy czasowe współczynników umieralności z powodu chorób nowotworowych w ostatnich dzie-

<sup>1</sup> Wykładnicza zależność od wieku oznacza, że wzrost wartości współczynnika jest proporcjonalny do potęgi wieku.

sięciuleciach są bardzo zróżnicowane w poszczególnych grupach wiekowych (Tyczyński i wsp. 1998). O ile w najmłodszych grupach (0–19 lat) współczynniki umieralności znacząco się zmniejszyły w ciągu ostatnich 30 lat, a u młodszych (20–44 lat) i w średnim wieku (45–64) dorosłych w ostatnim dziesięcioleciu zmniejszają się lub wykazują pierwsze tendencje zmniejszania się, to w najstarszej grupie wiekowej (po 65. roku życia) utrzymuje się, również w ostatnim dziesięcioleciu, stały, znaczący wzrost współczynników umieralności (ryc. 4).

W populacji mężczyzn nowotwory złośliwe płuca są najczęstszym nowotworem złośliwym, stanowiącym około 1/3 zachorowań i zgonów z powodu nowotworów (ryc. 5; Didkowska i wsp. 2002). W drugiej połowie XX wieku zagrożenie tym nowotworem gwałtownie rosło i zdominował on obraz nowotworów u mężczyzn (ryc. 6). W Polsce w ciągu dwóch ostatnich dekad 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% (ryc. 7 i 8, Didkowska i wsp. 2005). Chorobę o największej dynamice wzrostu – drugą co do częstości występowania – stanowią nowotwory jelita grubego. Warto zwrócić uwagę, że 3. pod względem częstości występowania rak żołądka – w przypadku którego przez ostatnie pół wieku obserwuje się spadek zachorowań i zgonów stały u obu płci, we wszystkich grupach wiekowych, wśród mieszkańców wsi i miast (Zatoński i wsp. 1993), wśród osób lepiej i gorzej wykształconych – jest jedyną lokalizacją u mężczyzn o trwałej tendencji spadkowej (ryc. 6, Lissowska i wsp. 1999). Kolejna choroba nowotworowa u mężczyzn to nowotwory gruczołu krokowego, w przypadku których w ostatniej dekadzie obserwuje się przyspieszenie tempa wzrostu.

W populacji kobiet umieralność z powodu nowotworów złośliwych ogółem w ostatnich trzech dekadach pozostaje na tym samym poziomie (102/10<sup>5</sup> w 1963 roku vs 107/10<sup>5</sup> w 2002 roku). Przy stałym spadku zachorowań z powodu nowotworów złośliwych żołądka obserwuje się bardzo istotny wzrost zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych piersi, szczególnie w latach 1960–1980. Rosną także stale, szczególnie gwał-

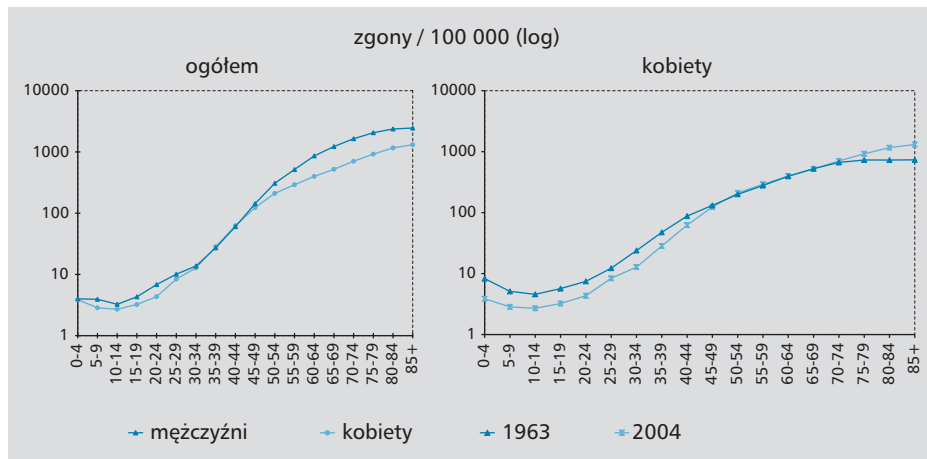
townie w ciągu ostatnich dwóch dekad, zachorowania i zgony z powodu nowotworów złośliwych płuca (ryc. 6 i 7). Obserwacje epidemiologiczne wskazują, że w ciągu najbliższych kilku lat nowotwór złośliwy płuca stanie się nowotworem numer 1 także u kobiet w Polsce (podobnie jak w wielu krajach zachodnich – Didkowska i wsp. 2005), co potwierdza sytuacja obserwowana w kilku województwach (dolnośląskie, mazowieckie, pomorskie, warmińsko-mazurskie, zachodniopomorskie), gdzie nowotwory płuca są najczęstszym nowotworem u kobiet (Zatoński, Becker 1993, Zatoński 1993, Wojciechowska 2005, 2006).

## Europejski kodeks walki z rakiem i możliwości jego wprowadzenia w Polsce

*Europejski kodeks walki z rakiem* powstał w wyniku popartego dowodami naukowymi przekonania o możliwościach ograniczenia umieralności spowodowanej nowotworami złośliwymi. Spełnienie postulatów propagowanych przez *Europejski kodeks walki z rakiem* według autorów raportu powinno się przyczynić do zmniejszenia umieralności w Europie o około 15% w stosunku do umieralności wynikającej wyłącznie ze zmian demograficznych. Wprowadzenie w Polsce *Europejskiego kodeksu walki z rakiem* w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych jest warunkiem spełnienia podstawowego celu Programu – ograniczenia umieralności z powodu chorób nowotworowych. Ograniczenie zachorowalności i zmniejszenie umieralności jest możliwe w Polsce, wszakże pod warunkiem profesjonalnej realizacji wszystkich zaleceń *Kodeksu*.

Przedstawienie sytuacji epidemiologicznej w Polsce w początkach wprowadzania zaleceń *Kodeksu* pozwala po pierwsze na ocenę istniejącego stanu i realnych możliwości jego modyfikacji, a po drugie jest niezbędnym elementem umożliwiającym w przyszłości podsumowanie korzyści wynikających z jego wprowadzenia. Przytoczone poniżej opisy epidemiologiczne doty-

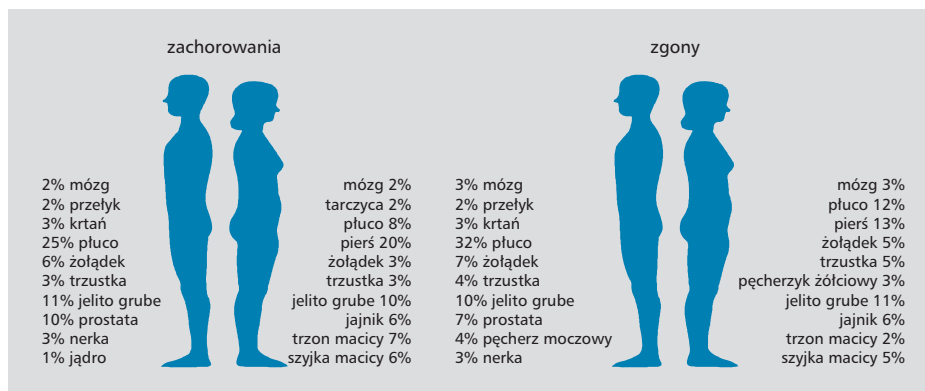
**Ryc. 3.** Umieralność na nowotwory złośliwe ogółem w 5-letnich grupach wieku, Polska 2004. Źródło: Wojciechowska U. i wsp., 2006



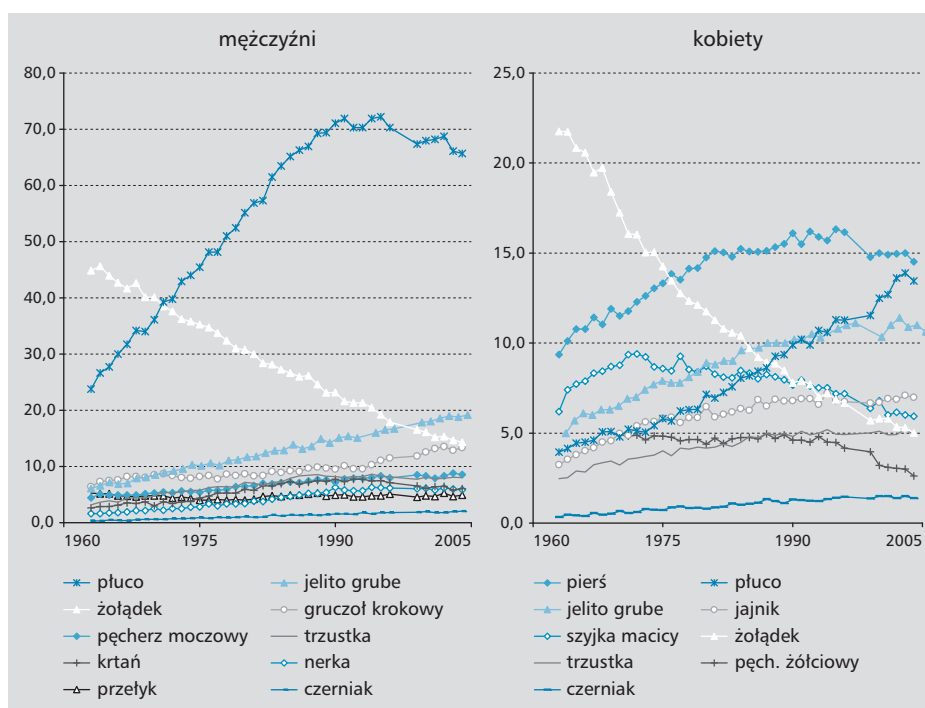
**Ryc. 4.** Współczynniki umieralności na nowotwory złośliwe ogółem w Polsce w latach 1963–2004. Źródło: Wojciechowska U. i wsp., 2006



Ryc. 5. Częstość występowania nowotworów złośliwych, Polska 2004. . Źródło: Wojciechowska U. i wsp., 2006



Ryc. 6. Trendy umieralności z powodu najczęstszych nowotworów w Polsce . Źródło: Wojciechowska U. i wsp., 2006



czące nowotworów, dla których w Polsce należy się spodziewać zmian w wyniku upowszechnienia zaleceń *Kodeksu*, można traktować jako szczególny „bilans otwarcia”.

## Profilaktyka pierwotna i wtórna

### Nowotwory tytoniozależne – nowotwory płuca oraz wszystkie inne nowotwory tytoniozależne

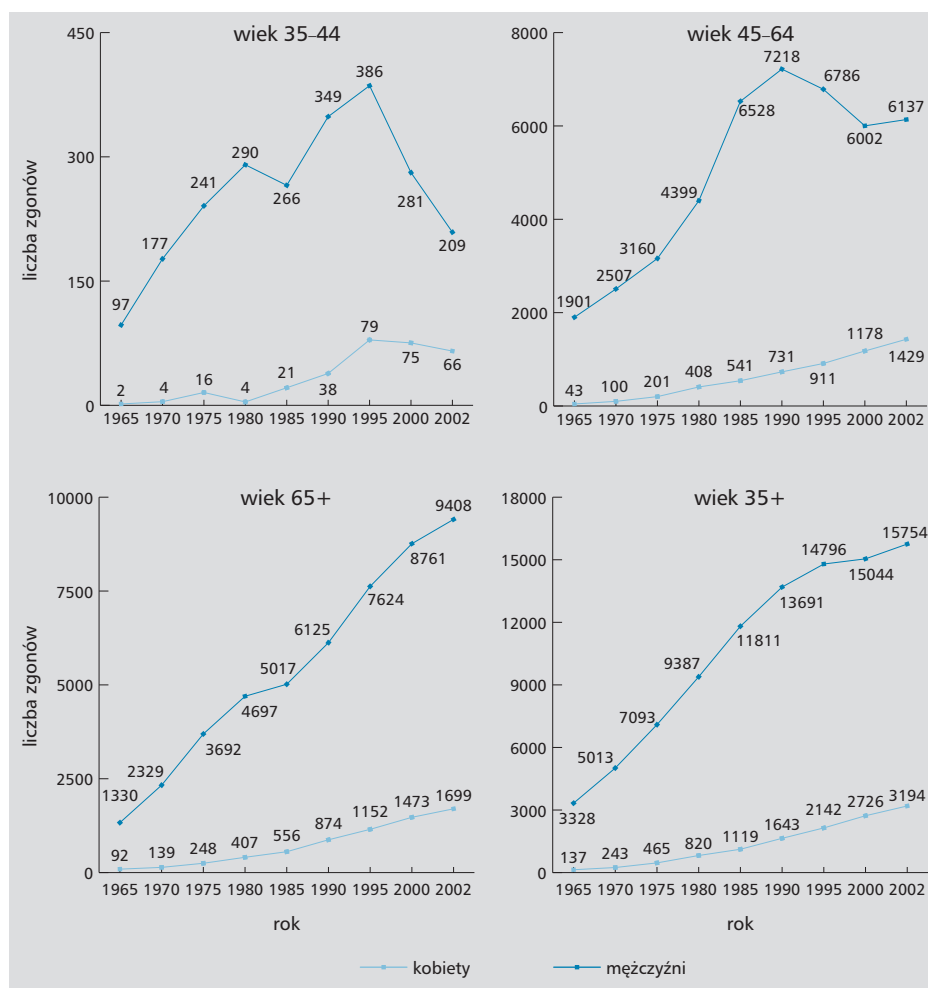
Wzrost umieralności na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce spowodowany jest przede wszystkim

kim wzrostem zagrożenia tak zwanymi nowotworami tytoniozależnymi (są to nowotwory złośliwe jamy ustnej, gardła, przełyku, krtani, płuca, pęcherza moczowego, trzustki oraz nerki) (ryc. 6). Wśród dziesięciu najczęstszych nowotworów stanowiących przyczynę prawie 3/4 zgonów nowotworowych u mężczyzn aż 6 wiąże się przyczynowo z paleniem tytoniu (płuco, krtąń, trzustka, nerka, pęcherz moczowy, przełyk – Wojciechowska i wsp. 2006), a zgony z powodu tytoniozależnych nowotworów złośliwych w początku XXI wieku stanowiły 52% zgonów nowotworowych u mężczyzn powyżej 35. roku życia (opr. własne w ramach grantu UE; Peto i wsp. 2006, HEM).

Wprowadzenie na początku XX wieku zwyczaju palenia papierosów (głębokiej inhala-



**Ryc. 7.** Liczba zgonów z powodu raka płuca wynikająca z palenia, Polska 1965–2002. Źródło: opracowano w ramach grantu UE nr 2003121 przez zespół Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii ([www.hem.waw.pl](http://www.hem.waw.pl))



cji dymu papierosowego będącego mieszaniną 4000 związków chemicznych) jako akceptowanego zachowania społecznego zmieniło obraz nowotworów złośliwych. Zawartość w dymie papierosowym co najmniej 40 substancji rakotwórczych, wielkość ekspozycji (dzienna ekspozycja u osoby palącej 20 papierosów wynosi około 240 dawek, po 20 latach palenia około 1,6 mln dawek dymu) i powszechność aktywnej inhalacji (około 14 mln Polaków na początku lat 80.) zdeterminowały po II wojnie światowej trendy chorób nowotworowych w Polsce (podobnie jak w innych rozwiniętych krajach świata). Wielkość ekspozycji na dym papierosowy zadecydowała o różnicy w liczbie zachorowań między mężczyznami i kobietami (w połowie lat 70. prawie 90% mężczyzn należało do kategorii kiedykolwiek palących, a prawie 70% kobiet nigdy nie paliło). Nowotwory o lokalizacji tytoniozależnej spowodowały w 1963 roku około 24% wszystkich

zgonów nowotworowych mężczyzn oraz 6% zgonów kobiet (Zatoński, Tyczyński 1988); w 2000 roku nowotwory te stały się przyczyną 48% zgonów nowotworowych u mężczyzn i około 10% u kobiet (co oznacza, że prawie 27 tysięcy zgonów nowotworowych było następstwem palenia tytoniu) (ryc. 7). Należy podkreślić, że w Polsce tempo wzrostu zagrożenia nowotworami złośliwymi płuca i krtani u mężczyzn (występującymi prawie wyłącznie u palaczy tytoniu) należało do końca lat 80. do najwyższych na świecie (Doll i wsp. 1993, Zatoński, Przewoźniak 1992, Zatoński i wsp. 1993, Kubik i wsp. 1995).

W Polsce umieralność z powodu nowotworów płuca, będących chorobą, która pośrednio stanowi miarę narażenia populacji na palenie tytoniu, dokumentuje sukces, jaki udało się odnieść w ograniczaniu palenia w ostatnich dwóch dekadach (ryc. 7 i 8). Trendy umieralności u mężczyzn

młodych i w średnim wieku wykazują tendencję malejącą od około dwóch dekad. Niestety wśród najstarszych mężczyzn (po 65. roku życia) nie obserwuje się korzystnych tendencji, a ta grupa wiekowa zdecyduje o liczbie zgonów z powodu nowotworów płuca w Polsce.

## Nowotwory związane z nadużywaniem alkoholu

Obecnie nie ma żadnych wątpliwości, że alkohol jest czynnikiem ryzyka nowotworów złośliwych. Już w 1981 roku podjęto próbę oszacowania liczby nowotworów wynikających z picia alkoholu (Doll, Peto 1981); przyjęto, że alkohol odpowiada za około 3% nowotworów. Od 1988 roku alkohol widnieje na liście kancerogenów ludzkich (grupa 1) Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC). Picie alkoholu wiąże się z podwyższonym ryzykiem zachorowania na nowotwory jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku, wątroby, jelita grubego i piersi (IARC 1988, CGHFBC 2002, Longnecker i wsp. 1995).

Oszacowanie w polskiej populacji udziału nowotworów, które przyczynowo związane są z piciem alkoholu, wskazuje, że udział alkoholozależnej frakcji waha się od 3,4% dla raka piersi do ponad 50% dla nowotworów jamy ustnej i gardła (tab. 1).

Alkohol odpowiadał w Polsce w 2002 roku za 4,26% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 1% zgonów u kobiet.

## Nowotwory piersi

Nowotwory piersi, najczęstszy nowotwór u kobiet i najczęstsza nowotworowa przyczyna zgonu (ryc. 5) co roku są rozpoznawane u kilkunastu tysięcy kobiet (w 2004 roku u ponad 12 tysięcy kobiet rozpoznano raka piersi; zmarło 4887 kobiet). Nowotwór ten z oczywistych względów występuje przede wszystkim u kobiet i jest bardzo rzadki u mężczyzn (w Polsce około 100 zachorowań rocznie – Wojciechowska i wsp. 2006).

Trendy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe piersi u kobiet wykazują od początku lat 80. odmienne tendencje. Do końca lat 70. utrzymywał się wzrost zachorowalności i umieralności, po czym nastąpiło spłaszczenie krzywej umieralności aż do połowy lat 90. i następnie utrzymała się tendencja spadkowa. Jednocześnie początek lat 80. przyniósł gwałtowny wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe piersi (ryc. 9). Podobne tendencje notuje się wśród kobiet młodych (przed menopauzą 20–49 lat) i w średnim wieku (50–69 lat, grupa, którą od 2004 roku objęto przesiewowymi badaniami profilaktycznymi). U młodych kobiet szczególnie widoczna jest malejąca tendencja umieralności przy rosnącej zachorowalności. Wśród kobiet w średnim wieku od początku lat 90. obserwuje się przyspieszenie tempa wzrostu zachorowalności przy stabilizacji umieralności.

Już w XVI wieku lekarze obserwowali tę chorobę wyjątkowo często u kobiet bezdzietnych. W 1743

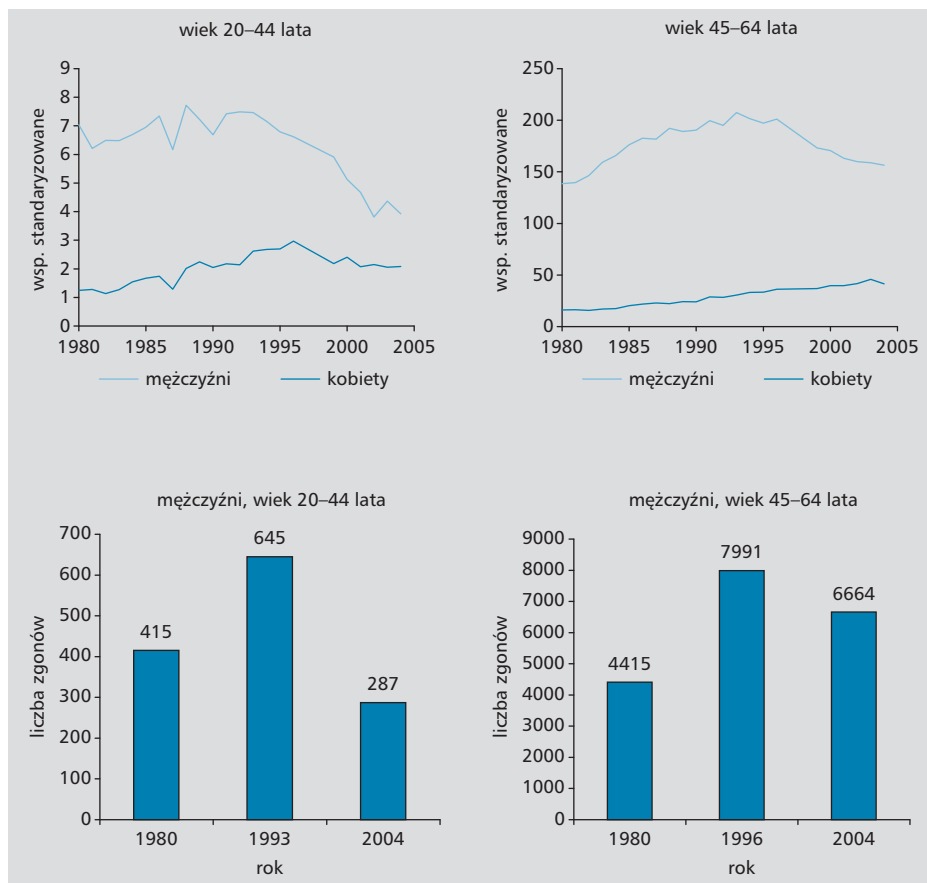
**Tabela 1. Udział frakcji alkoholozależnej w zgonach na nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku**

| lokalizacja nowotworowa | mężczyźni | kobiety |
|-------------------------|-----------|---------|
| jama ustna i gardło     | 52,1%     | 22,4%   |
| przełyk                 | 38,3%     | 11,7%   |
| jelito grube            | 12,0%     | 1,5%    |
| wątroba                 | 15,1%     | 4,6%    |
| krtani                  | 20,3%     | 7,3%    |
| piers                   | –         | 3,4%    |

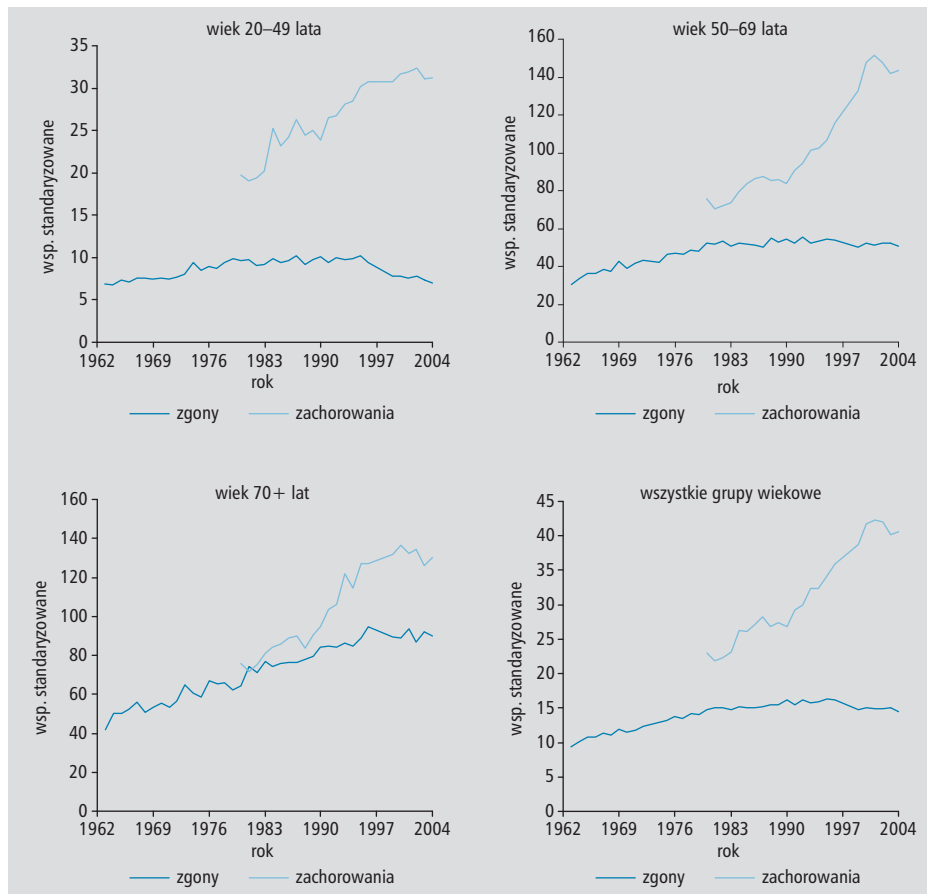
Źródło: opracowano w ramach grantu UE nr 2003121 przez zespół Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii (www.hem.waw.pl)



**Ryc. 8.** Trendy umieralności na nowotwory złośliwe płuca w Polsce w latach 1963–2004. Źródło: Wojciechowska U. i wsp., 2006



**Ryc. 9.** Trendy zachorowalności vs umieralności na nowotwory złośliwe piersi w Polsce w latach 1963–2004. Źródło: Wojciechowska U. i wsp., 2006



roku Rammazzini zaobserwował, że nowotwór ten występuje szczególnie często u zakonnic. Obserwacja ta stała się podstawą do coraz solidniej udokumentowanej hipotezy o związku ryzyka raka piersi z zachowaniami reprodukcyjnymi kobiet (Petrelnis i wsp. 1982). Wydaje się, że epidemia raka piersi występująca w XX wieku u kobiet w krajach rozwiniętych jest spowodowana zmianą modelu prokreacji ludzkiej populacji (Park i wsp. 2006). Rola pozostałych czynników jest znacznie mniejsza (doustne środki antykoncepcyjne, zastępcza terapia hormonalna w okresie menopauzy, promieniowanie jonizujące, alkohol) (Garcia i wsp. 2006). Szacuje się, że mutacje *BRCA1* i *BRCA2* mogą być przyczyną najwyżej 5–10% wszystkich raków piersi (Chlebowski 2000), jednak w przypadku ich zdiagnozowania możliwości interwencji są ciągle znikome. Coraz więcej doniesień naukowych podkreśla rolę potencjalnych czynników ochronnych (duże spożycie warzyw i owoców, wysiłek fizyczny – patrz *Kodeks*, pkt 3, 4 i 5) (Lissowska, Brinton i wsp. 2007, Lissowska, Gaudet i wsp. 2007).

Decydujące znaczenie w walce z rakiem piersi ma wczesna diagnostyka i leczenie, ponieważ możliwości prewencji pierwotnej w przypadku tej choroby są niewielkie. Doświadczenia krajów skandynawskich, a także ostatnie publikacje z Wielkiej Brytanii i USA (IARC 2002) wskazują, że wczesna populacyjna diagnostyka i leczenie raka piersi może zmniejszyć umieralność o 20–30% (IARC 2002). Obserwacje w Wielkiej Brytanii i USA wskazują, że wzorowy system edukacji kobiet i ich aktywny udział w programach uwzględniających zasady EBM<sup>2</sup> mogą prowadzić do redukcji umieralności w tej chorobie nawet o 40% (Doll, Boreham 2005). Wydaje się, że obserwowane w Polsce różnice tempa zmian zachorowalności i umieralności wynikają z powoli rosnącej świadomości polskich kobiet i są efektem oportunistycznych badań przesie-

wowych, co o wiele lat wyprzedziło wprowadzenie populacyjnych badań przesiewowych. Należy się spodziewać, że efekty podobne do uzyskanych w Wielkiej Brytanii i USA można byłoby uzyskać również w Polsce, pod warunkiem jednak, że masowe badania przesiewowe i opieka nad pacjentkami z rozpoznaniem raka piersi będą perfekcyjnie zorganizowane i prowadzone, a towarzyszyć im będzie solidna edukacja kobiet oparta na naukowych podstawach.

## Nowotwory szyjki macicy

W wielu krajach w znacznym stopniu opanowane zostały straty zdrowotne wynikające z nowotworów szyjki macicy. Sukces ten osiągnięto nie tylko dzięki zwiększaniu wydatków na leczenie; największe korzyści uzyskano dzięki programom wczesnego wykrywania tej choroby nowotworowej. Przykładem może być Finlandia, gdzie zagrożenie nowotworami szyjki macicy w połowie lat 60. było podobne jak w Polsce, a która stała się wzorem skutecznej walki z tą chorobą dzięki wprowadzeniu populacyjnego programu badań przesiewowych (80% redukcja umieralności).

Polska niezmiennie należy do krajów europejskich o najwyższym poziomie zachorowań i umieralności z powodu nowotworów złośliwych szyjki macicy. Analiza danych epidemiologicznych w porównaniu z Finlandią (krajem, w którym na skalę populacyjną wprowadzono wtórną prewencję) wskazuje na niebywałe zaniedbania w tym zakresie w Polsce (Didkowska i wsp. 2006).). W przypadku żadnej innej lokalizacji nowotworowej (w której możliwe jest skuteczne leczenie) umieralność nie jest wyższa w Polsce aż siedmiokrotnie.

W 2004 roku nowotwory złośliwe szyjki macicy spowodowały w Polsce ponad 5% zgonów nowotworowych u kobiet, co oznacza prawie 1900 zgonów (w 1971 roku zanotowano 1859 zgonów, co stanowiło 8,5%). Od początku lat 70. w Polsce obserwuje się spadek umieralności z powodu nowotworów złośliwych szyjki macicy (ryc. 10). Zmniejszenie współczynnika umieralności jest jednak znacznie mniejsze niż w krajach zachod-

<sup>2</sup> EBM (*evidence based medicine*) – medycyna oparta nie tylko na integracji doświadczeń klinicznych i stosowaniu norm oraz wartości społecznych i etycznych, ale przede wszystkim wykorzystująca wiarygodną, aktualnie opublikowaną wiedzę medyczną uzyskaną w badaniach naukowych.

nich i dotyczy przede wszystkim kobiet w średnim wieku (Zatoński, Tyczyński 1997).

Jeśli program profilaktycznych badań przesiewowych nie zostanie bardzo dobrze przygotowany i wdrożony, to za 30 lat znajdziemy się w punkcie, który Finlandia osiągnęła na przełomie lat 70. i 80., a nasze zapóźnienie cywilizacyjne będzie wynosiło pół wieku (Didkowska i wsp. 2006). Nie ma żadnych racjonalnych powodów, aby w Polsce nowotwory złośliwe szyjki macicy pozostawały w przyszłości na jednym z najwyższych poziomów w Europie Środkowej.

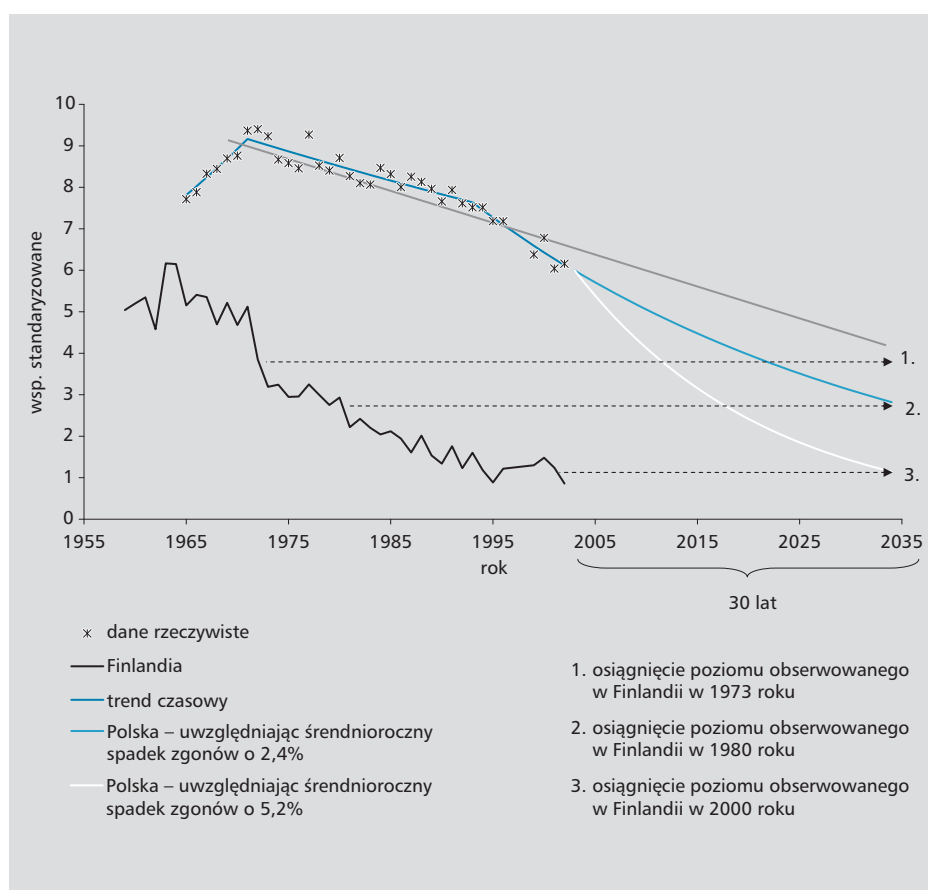
## Nowotwory jelita grubego (ICD C18-C21)

W Polsce zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet notuje się coraz większe zagrożenie nowotworami złośliwymi dolnego odcinka przewodu pokarmowego (ICD-10 C18-C21). U kobiet nowotwory złośliwe jelita grubego w 1986 roku po raz pierwszy

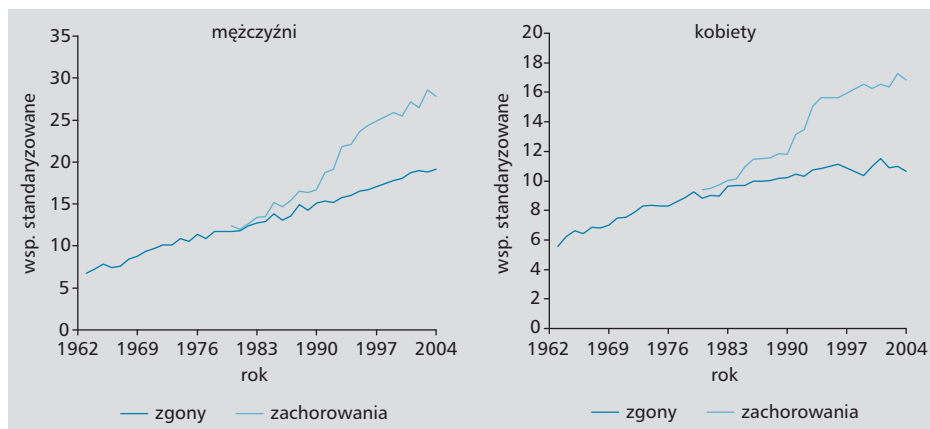
przekroczyły poziom umieralności obserwowany dla nowotworów złośliwych żołądka (u mężczyzn dekadę później), osiągając w 2004 roku  $19/10^5$  u mężczyzn i  $11/10^5$  u kobiet. Należy przy tym podkreślić, że na początku lat 60. poziom umieralności na nowotwory złośliwe jelita grubego był w Polsce bardzo niski ( $7/10^5$  u mężczyzn i  $6/10^5$  u kobiet).

Trendy umieralności w polskiej populacji wskazują na rosnące zagrożenie nowotworami jelita grubego szczególnie u mężczyzn; u kobiet od połowy lat 90. obserwuje się *plateau* (ryc. 11). Nowotwory jelita grubego u mężczyzn w Polsce są nowotworami o najwyższej dynamice wzrostu. Jediną grupą wieku, dla której obserwuje się spadek zagrożenia nowotworami jelita grubego, jest grupa młodych dorosłych (20–44 lata), w której od połowy lat 70. u obu płci utrzymuje się malejąca tendencja umieralności (Wojciechowska i wsp. 2006). Wśród mężczyzn w średnim wieku (45–64 lat) od ponad 4 dekad utrzymuje bardzo silny trend rosnący, chociaż na początku lat

**Ryc. 10.** Trendy umieralności z powodu nowotworów złośliwych szyjki macicy w Polsce i Finlandii w latach 1959–2002. Prognozy zmian w umieralności w zależności od scenariusza. Źródło: Didkowska J. i wsp., 2006



**Ryc. 11.** Trendy umieralności i zachorowalności na nowotwory złośliwe jelita grubego w Polsce w latach 1963–2004. Źródło: Wojciechowska U. i wsp., 2006



90. nastąpiło jego spowolnienie. Wśród kobiet w średnim wieku wzrost umieralności utrzymywał się do początku lat 90., po czym nastąpiła stabilizacja umieralności na stałym poziomie. Wśród starszych mężczyzn (po 65. roku życia) od 40 lat utrzymuje się rosnący trend, przy czym połowa lat 90. przyniosła dodatkowe przyspieszenie tempa wzrostu. Wśród starszych kobiet po okresie wzrostu tempa wzrostu umieralności od połowy lat 90. nastąpiło jego znaczne zahamowanie.

Ta lokalizacja nowotworowa jest przykładem ogromnych możliwości, jakie stwarza wczesna diagnostyka i leczenie zastosowane na skalę populacyjną. Takie działania w wielu krajach znacznie zmniejszyły umieralność z powodu tego schorzenia (Mandel 2003). Niestety w krajach, gdzie nie stosuje się na masową skalę prewencji wtórnej, nadal wzrastają zarówno zachorowania, jak i zgony z powodu tej choroby – dotyczy to na przykład Polski.

W Polsce wprowadza się stopniowo badanie przesiewowe, w którym zastosowano kolonoskopię (Reguła i wsp. 2006). Badanie to umożliwia wczesne wykrycie raka w fazie bezobjawowej i jednocześnie poprzez usuwanie gruczolaków jelita grubego (polipów) podczas kolonoskopii jest formą prewencji oraz wpływa na ograniczenie prawdopodobieństwa pojawienia się nowotworu w przyszłości. Dzięki temu, że polipy rosną wolno, kolonoskopię można wykonywać raz na 10 lat, poczynając od około 50. roku życia.

## Prognoza

Ostatnim elementem niniejszego opracowania jest prognoza liczby zgonów i umieralności z powodu nowotworów złośliwych. Podstawowym założeniem w modelach wykorzystujących czas jako zmienną niezależną jest ekstrapolowanie obserwowanego wzoru częstotliwości danych historycznych na przyszłość, przyjmując, że obserwowane zależności będą w przyszłości kontynuowane. Przyjęcie takiego założenia pozwala na stosowanie prostych modeli liniowych do tworzenia prognoz, szczególnie krótkoterminowych.

Prognozę liczby zgonów oraz współczynników umieralności na 2015 rok oparto na metodzie zaproponowanej przez Dyba (Dyba 2000). Okres, na którym zbudowano model prognozy, obejmował lata 1991–2002<sup>3</sup>.

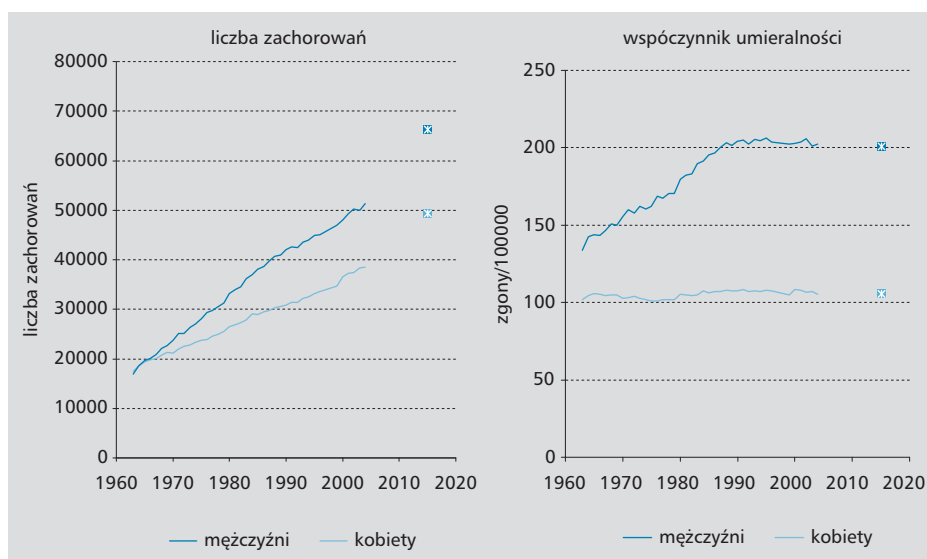
Prognozowana liczba zgonów w Polsce w 2015 roku wynosi dla mężczyzn około 66 316 (95% przedział ufności prognozy: 65 073–67 559) i około 49 371 dla kobiet (95% przedział ufności prognozy:

<sup>3</sup> Funkcja, którą zastosowano, miała następującą postać:

$$c(i,t) = p(i,t) \cdot \exp(\alpha(i) + \beta \cdot t)$$

gdzie  $c(i,t)$  jest liczbą zgonów w  $i$ -tej grupie wieku w okresie  $t$ ;  $p(i,t)$  jest liczebnością populacji w  $i$ -tej grupie w okresie  $t$ ;  $t$  jest zmienną określającą czas. Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego STATA (korzystając z makro przygotowanego przez Dyba i Hakulinen <http://www.enccr.com/fr/stata-macros.htm>).

**Ryc. 12.** Prognoza umieralności na nowotwory złośliwe ogółem w Polsce w 2015 roku (na podstawie danych z lat 1991–2004). Źródło: obliczenia własne



48 423–50 319). Prognozowane współczynniki umieralności dla 2015 roku wynoszą dla mężczyzn  $201/10^5$  (95% przedział ufności prognozy  $198\text{--}204/10^5$ ) i dla kobiet  $105,6/10^5$  (95% przedział ufności prognozy  $103,6\text{--}107,6/10^5$ ) (ryc. 12).

Przewidywana liczba zgonów dla mężczyzn byłaby o około 15 000 wyższa od obecnie obserwowanej, natomiast u kobiet wyniosłaby więcej o około 10000 zgonów. Przeliczenie otrzymanych wyników na populację standardową pozwala na otrzymanie wartości współczynników umieralności:  $207/10^5$  dla mężczyzn, co oznacza utrzymanie się współczynników umieralności na obecnie obserwowanym poziomie (w 2004 roku współczynnik umieralności wynosił  $202/10^5$ ) i  $113/10^5$  dla kobiet, co oznacza wzrost w porównaniu z 2004 rokiem ( $105/10^5$ ). Jeżeli nie zostaną podjęte odpowiednie działania, to należy spodziewać się znacznego wzrostu liczby chorych na nowotwory. Skuteczne wprowadzenie wytycznych *Europejskiego kodeksu walki z rakiem* mogłoby zredukować zarówno liczbę zgonów, jak i współczynniki umieralności.

## Podsumowanie

Po raz pierwszy opracowany plan ograniczenia chorób nowotworowych w Europie (The Europe Against

Cancer<sup>4</sup>) powstał jako próba zahamowania rosnącej fali zachorowań i zgonów z powodu nowotworów, szczególnie wśród mężczyzn. Z inicjatywy naukowców zajmujących się problemami zdrowia publicznego powstał Komitet Ekspertów, który opracował główne założenia programu The Europe Against Cancer. Komitet ten podjął strategiczną i wówczas nowatorską decyzję, zgodnie z którą działania programu koncentrowały się raczej na zapobieganiu i wczesnej diagnostyce niż na leczeniu. Ostateczna wersja programu powstała w 1985 roku i jego głównym celem była 15% redukcja liczby zgonów w 2000 roku na obszarze ówczesnej Unii Europejskiej, jednak ogłoszony cel uznano obecnie za zbyt optymistyczny.

Program opierał się na połączeniu wiedzy ekspertów (naukowców) i możliwości różnych grup społecznych i zawodowych (działacze antytytoniowi, organizacje charytatywne, organizacje pozarządowe, dziennikarze naukowci, lekarze i pielęgniarki oraz osoby zawodowo związane z opieką zdrowotną, urzędnicy państwowi, media). Wprowadzenie tego programu odbywało się przez zaangażowanie jak największego spektrum instytucji rządowych, samorządów terytorialnych i organizacji pozarządowych, a główne kierunki działania były nastawione na prewencję pierwotną, badania przesiewowe oraz edukację i szkolenia.

<sup>4</sup> The Europe Against Cancer – Europa przeciwko nowotworom.



Działania w ramach programu The Europe Against Cancer i wprowadzenie *Europejskiego kodeksu walki z rakiem* na terenie „starej” Unii Europejskiej doprowadziło do wymiernych, zadowalających rezultatów: liczba zgonów została w 2000 roku ograniczona o 9%, przy czym w niektórych krajach (Austria, Finlandia) osiągnięto zakładany 15% spadek liczby nowotworów. Program The Europe Against Cancer przyczynił się do zapobieżenia w Unii Europejskiej około 93 tysiącom zgonów w 2000 roku oraz 11% redukcji prawdopodobieństwa zgonu z powodu nowotworów u mężczyzn i 10% redukcji ryzyka u kobiet.

Sukcesy te były efektem działań podejmowanych głównie w trzech dziedzinach: prewencja pierwotna ze szczególnym naciskiem na działania zmierzające do ograniczenia częstości palenia tytoniu, badania przesiewowe oraz edukacja zdrowotna i promocja zdrowia.

W działaniach edukacyjnych i interwencyjnych ogromną rolę odegrał opublikowany po raz pierwszy w 1993 roku *Europejski kodeks walki z rakiem*, którego trzecia edycja ukazała się w 2003 roku. *Kodeks* systematyzuje obecną wiedzę na temat możliwości zapobiegania zachorowaniom i zgonom na nowotwory złośliwe, przedstawiając jednocześnie naukowe podstawy prezentowanych zaleceń.

Zalecenia sformułowane w programie The Europe Against Cancer i *Europejskim kodeksie walki z rakiem* stały się dla rządów wielu krajów inspiracją do tworzenia narodowych programów walki z rakiem i w większości krajów europejskich („starych” członków Unii Europejskiej) powstały takie narodowe programy dysponujące własnym budżetem i przygotowane zgodnie ze specyfiką danego kraju.

W Polsce pierwszą osobą, która starała się wpoić świadomość o konieczności zorganizowanych działań na rzecz zredukowania zagrożenia polskiej populacji chorobami nowotworowymi, był profesor Tadeusz Koszarowski. Z jego inicjatywy w 1976 roku powstał pionierski plan działań pod

nazwą Program Rządowy Zwalczenia Chorób Nowotworowych, który kontynuowano w latach 1986–1990 jako Centralny Program Badawczo-Rozwojowy. Program był ukierunkowany głównie na poszerzenie bazy technicznej onkologii w Polsce, a jego słabą stroną stanowił brak świadomości roli i możliwości edukacji oraz prewencji w ograniczaniu strat zdrowotnych spowodowanych nowotworami. Z powodu braku ogólnopolskiego programu walki z rakiem w kolejnych latach grupa naukowców i lekarzy z całej Polski podjęła inicjatywę stworzenia i doprowadziła do powstania Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Program ten, przyjęty przez Sejm Rzeczypospolitej Polskiej w 2005 roku, zawiera plan działań na lata 2006–2015. Realizacja programu powinna przynieść zmniejszenie zagrożenia nowotworami polskiej populacji na wszystkich poziomach – profilaktyki, wczesnego wykrywania i nowoczesnego leczenia.

Dotychczas Polska na tle Europy negatywnie wyróżniała się małą skutecznością programów populacyjnych badań przesiewowych o potwierdzonej naukowo skuteczności, np. nowotworów złośliwych szyjki macicy kobiet (umieralność z tego powodu w Polsce należy do najwyższych w Europie) czy nowotworów złośliwych piersi i jelita grubego. Jednym z fundamentalnych powodów tego stanu rzeczy jest brak świadomości i aktywnego udziału populacji (analfabetyzm zdrowotny, szczególnie w dziedzinie onkologii, i mizerny udział lekarzy w edukacji zdrowotnej społeczeństwa według zasad medycyny opartej na dowodach naukowych EBM<sup>2</sup>).

Badania epidemiologiczne, głównie analityczne (badania kohortowe czy porównawcze badania przypadków) pozwoliły zidentyfikować liczne czynniki stanowiące przyczynę zachorowań na nowotwory złośliwe. Oszacowane przez Dolla i Peto (Doll, 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%). Mimo ogromnego postępu w zakresie badań nad uwa-



runkowaniami 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. Wydaje się, że przedstawiony szacunek przystaje również do sytuacji zagrożenia w Polsce na początku XXI wieku, a w każdym razie stanowi realistyczną podstawę do ustalenia strategii działań.

Nowotwory złośliwe stanowią pewien specjalny problem medyczny, wymagający współpracy specjalistów z wielu dziedzin, nie tylko medycznych (zdrowie publiczne, oświata zdrowotna, lekarze pierwszego kontaktu i specjaliści, ekonomiści). Konieczna staje się organizacja wysoko wyspecjalizowanych ośrodków, gdzie byłaby możliwa złożona diagnostyka i specjalistyczne leczenie. Jednak walki z nowotworami jako problemem społecznym nie mogą wygrać sami lekarze czy onkolodzy, konieczna jest mobilizacja całego społeczeństwa.

Wydaje się, że dalszy postęp dotyczący kontroli nowotworów złośliwych w Polsce może wynikać tylko z wielokierunkowych działań obejmujących: prewencję pierwotną (zapobieganie dużej zachorowalności – wynikającej z masowej ekspozycji, szczególnie na dym papierosowy), programy populacyjnej wczesnej diagnostyki i leczenie, w tym chemioterapię, oparte na przesłankach naukowych i faktach, a także przesłankach ekonomicznych, a jedyną skuteczną formą jego realizacji w Polsce musi być szczegółowe wypełnianie zaleceń Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych, a zalecenia *Europejskiego kodeksu walki z rakiem* powinny stanowić ważną część tych działań.

## Piśmiennictwo

Chlebowski R.T.: Reducing the risk of breast cancer. N. Engl. J. Med. 2000; 343(3): 191–198.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC): Alcohol, tobacco and breast cancer-collabora-

tive reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br. J. Cancer 2002; 87; 11: 1234–1245.

Didkowska J., Mańczuk M., McNeill A. i wsp.: Lung cancer mortality at ages 35–54 in the European Union: ecological study of evolving tobacco epidemics. BMJ 2005; 331: 189–191.

Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2002.

Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory szyjki macicy w Polsce – epidemiologiczny bilans otwarcia i perspektywy. Gin. Pol. 2006; 77 (9) 660–666.

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., Boreham J.: Recent trends in cancer mortality in the UK. Br. J. Cancer 2005; 92(7): 1329–1335.

Doll R., Peto R., Bjartveit K. i wsp.: Tobacco and deaths in Ekstern Europe. W: Bodmer W., Zaridze D. (red.): Cancer Prevention In Europe. Organization of European Kancer Institutes, Londyn 1993: 71–97.

Dyba T.: Precision of cancer incidence predictions based on Poisson distributed observations. Doctor's Thesis, University of Helsinki. The Finnish Statistical Society, Statistical Research Reports No. 16. Yliopistopaino, Helsinki 2000.

Garcia-Closas M., Brinton L.A., Lissowska J. i wsp.: Established breast cancer risk factors by clinically important tumour characteristics. British Journal of Cancer 2006; 95 (1): 123–129.

HEM <http://www.hem.waw.pl/>

IARC Alcohol drinking. IARC monographs on evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 44, IARC, Lyon 1988.

IARC Breast Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 7, IARC, Lyon 2002.

Kubik A.K., Parkin D.M., Plesko I. i wsp.: Patterns of Cigarette Sales and Lung Cancer Mortality in Some Central and Eastern European Countries 1960–1989. Cancer 1995; 75; 10: 2452–2460.

Lissowska J., Brinton L.A., Garcia-Closas M.: More data regarding the effects of passive smoking on breast cancer risk among younger women. Int. J. Cancer 2007; 120: 2517–2518.

Lissowska J., Gaudet M.M., Brinton L.A. i wsp.: Genetic polymorphisms in the one-carbon metabolism pathway and breast cancer risk: A population-based case-control study and meta-analyses. Int. J. Cancer (2007); 120: 2696–2703.

Lissowska J., Groves F.D., Sobin L.H. i wsp.: Family history and risk of stomach cancer in Warsaw, Poland. Eur J Cancer Prev. 1999; 8(3): 223–227.

- Longnecker M.P., Newcomb P.A., Mittendorf R. i wsp.: Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J. Nat. Cancer Inst.* 1995; 87(12): 923–929.
- Mandel J.S.: Sigmoidoscopy screening probably works, but how well is still unknown. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95(8): 571–573.
- Park S.K., Garcia-Closas M., Lissowska J. i wsp.: Intrauterine environment and breast cancer risk in a population-based case-control study in Poland. *Int. J Cancer* 2006; 119: 2136–2141.
- Peto R., Alan D., Lopez A.L. i wsp.: Mortality from Smoking in Developed Countries 1950–2000. (2nd edition, revised June 2006: [www.deathsfromsmoking.net](http://www.deathsfromsmoking.net)).
- Petrakis N., Ernster V.L., King M.C.: Breast. W: Schottenfeld D., Fraumeni J.F. (red): *Cancer epidemiology and Prevention*. Saunders, Philadelphia 1982: 855–870.
- Regula J., Rupinski M., Kraszewska E. i wsp.: Colonoscopy in Colorectal-Cancer Screening for Detection of Advanced Neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(18): 1863–1872.
- The World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. American Institute for Cancer, New York 1997.
- Tyczyński J. E., Wojciechowska U., Didkowska J. i wsp.: Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1991–1995. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1998.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Warszawa 2005.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Warszawa 2006.
- Zatoński W. *Rozwój sytuacji zdrowotnej w Polsce na tle innych krajów Europy Środkowej i Wschodniej*. Wydawnictwo ANTA, Warszawa 2000.
- Zatoński W., Becker N.: *Atlas of Cancer Mortality in Poland, 1975–1979*. Springer Verlag, Heidelberg 1988.
- Zatoński W., Didkowska J., Tyczyński J. i wsp.: Nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 1993.
- Zatoński W., McMichael A.J., Powles J.W.: Ecological study of reasons for sharp decline in mortality from ischaemic heart disease in Poland since 1991. *BMJ* 1998; 316: 1047–1051.
- Zatoński W., Przewoźniak K.: *Zdrowotne następstwa palenia tytoniu w Polsce*. Ariel, Warszawa 1992.
- Zatoński W., Pukkala E., Didkowska J. i wsp.: Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1986–1990. Centrum Onkologii-Instytut, INTERSPAR – Oficyna Wydawnicza, Warszawa 1993.
- Zatoński W., Tyczyński J.: Nowotwory tytoniozależne w Polsce w 1985 roku. *Zdr. Publ.* 1988; 3: 14.
- Zatoński W., Tyczyński J.: *Epidemiologia Nowotworów złośliwych w Polsce w piętnastolecie 1980–1994*. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1997.

