

Monika Barełkowska

Analiza epidemiologiczna
nowotworów wieku dziecięcego
w Wielkopolsce w latach 2004-2017

Rozprawa doktorska

Promotor:

Prof. dr hab. med. Katarzyna Derwich

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej

II Katedra Pediatrii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2020

Dziękuję

moim Mistrzom,

Pani Profesor Katarzynie Derwich

oraz Panu Profesorowi Jackowi Wachowiakowi

za piękny przykład drogi zawodowej i naukowej

oraz przewodnictwo w mojej drodze,

moim Najbliższym,

Mężowi, Synom oraz Rodzicom,

za miłość i wsparcie,

moim Pacjentom,

za nieustającą motywację do pracy

oraz wszystkim, którzy pomogli w powstaniu tej pracy,

a w szczególności Pani Docent Barbarze Więckowskiej

za nadanie jej praktycznego wymiaru.

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	7
Spis Tabel.....	9
Spis Rycin.....	11
1. Wstęp	14
1.1. Charakterystyka i epidemiologia nowotworów u dzieci	14
1.2. Organizacja opieki nad dziećmi z nowotworami złośliwymi w Polsce oraz w Wielkopolsce	17
1.3. Rejestr nowotworów w Wielkopolsce.....	17
1.4. Jak kształtuje się zapadalność i umieralność na nowotwory u dzieci i młodzieży?.....	18
1.5. Dlaczego tak ważne jest wczesne rozpoznanie?	19
1.6. Analizy geograficzne, poszukiwanie czynników etiologicznych	20
1.7. Wartość badania.....	20
2. Cel pracy	22
3. Pacjenci i metody	23
3.1. Charakter badania	23
3.2. Charakterystyka grupy badawczej.....	23
3.3. Etapy badania	25
3.4. Analiza współczynników zapadalności	26
3.5. Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w czasie	26
3.6. Analiza stadium zaawansowania guzów litych, chłoniaków.	27
3.7. Analiza geograficzna stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w Wielkopolsce – poszukiwanie klasterów, gdzie nowotwory rozpoznawane są w wysokich stadiach zaawansowania	31
3.8. Analiza długości czasu od objawów do rozpoznania.....	32
3.9. Analiza opóźnień rozpoznania.....	32
3.10. Analiza prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem guzów litych i chłoniaków w zależności od stadium zaawansowania w momencie rozpoznania oraz typu nowotworu.....	33
3.11. Analiza geograficzna – statystyki lokalne i wyszukiwanie klasterów	33
4. Wyniki.....	37
4.1. Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w czasie	37

4.2.	Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w zależności od wieku	43
4.3.	Analiza stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w latach 2003-2017.....	55
4.3.1.	Analiza stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w czasie.	56
4.3.2.	Stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w zależności od rodzaju nowotworu.....	56
4.3.3.	Stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w zależności od czasu od początku występowania objawów do postawienia rozpoznania nowotworu.....	57
4.4.	Stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w Wielkopolsce – poszukiwanie skupień, gdzie nowotwory rozpoznawane są w wysokich stadiach zaawansowania.....	60
4.5.	Analiza długości czasu od objawów do rozpoznania.....	63
4.6.	Analiza szczegółowa opóźnień rozpoznania oraz diagnozy u pacjentów bezobjawowych.....	67
4.7.	Analiza prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem guzów litych i chłoniaków w zależności od stadium zaawansowania w momencie rozpoznania.....	69
4.8.	Analiza geograficzna surowych współczynników zapadalności na nowotwory w Wielkopolsce w latach 2004-2013.	76
4.9.	Analiza geograficzna - poszukiwanie skupień przestrzennych i czasowo-przestrzennych.....	77
4.9.1.	Wyszukiwanie skupień zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego za pomocą statystyk lokalnych- Morana oraz Getisa i Orda.....	77
4.9.2.	Wyszukiwanie skupień zwiększonych współczynników zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego za pomocą metody Cut L	79
4.9.3.	Wyszukiwanie skupień zwiększonej lub zmniejszonej zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego za pomocą metody Kulldorffa.....	82
4.9.4.	Wyszukiwanie klasterów zapadalności na ostre białaczki u dzieci za pomocą statystyk lokalnych.....	84
4.9.5.	Wyszukiwanie skupień, gdzie stwierdza się wysokie wskaźniki zapadalności na chłoniaki u dzieci za pomocą statystyk lokalnych.....	88
4.9.6.	Wyszukiwanie skupień zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci za pomocą statystyk lokalnych.....	92
4.9.7.	Podsumowanie – gminy, w których zaobserwowano wysokie i niskie wskaźniki zapadalności	96
5.	Dyskusja.....	97
5.1.	Zalety i ograniczenia metodologii pracy.....	97
5.2.	Trendy zapadalności na nowotwory u dzieci i młodzieży.....	98
5.3.	Trendy zapadalności na nowotwory u dzieci w poszczególnych grupach wiekowych.....	98
5.4.	Szczególne znaczenie wczesnego rozpoznania w nowotworach wieku dziecięcego.....	99
5.5.	Analiza stadium zaawansowania.....	101

5.6.	Analiza prawdopodobieństwa przeżycia dzieci chorych na nowotwory w zależności od stadium zaawansowania i rodzaju nowotworu.....	103
5.7.	Analiza czasu od pojawienia się objawów do postawienia diagnozy.....	104
5.8.	Działania edukacyjne mające na celu poprawę wczesnej wykrywalności nowotworów u dzieci	110
5.9.	Analizy geograficzne.....	113
5.10.	Dalsze kierunki badań i podsumowanie.....	116
6.	Wnioski.....	118
7.	Streszczenie.....	120
8.	Summary.....	121
9.	Piśmiennictwo.....	123

Wykaz stosowanych skrótów

ALL - ostra białaczka limfoblastyczna, *acute lymphoblastic leukemia*

ALL/AML- ostra białaczka o mieszanym fenotypie

AML- ostra białaczka szpikowa, *acute myeloid leukemia*

Anty-GD2 - immunoterapia celowana przeciw gangliozydowi (GD2)

BMS - *Bristol Myers Squibb Foundation*

CML - przewlekła białaczka szpikowa, *chronic myeloid leukaemia*

CWS- międzynarodowa grupa robocza ds. leczenia mięsaków, *Cooperativen Weichteilsarkom Studie*

EFS - Europejski Fundusz Społeczny

FRM - Fundacja Ronalda McDonalda

GPOH – *Gesellschaft fur padiatrische Onkologie und Hamatologie*

GUS - Główny Urząd Statystyczny

HD - chłoniak Hodgkina, *Hodgkin's disease/ Hodgkin's lymphoma*

HD/NHL - chłoniak szarej strefy

ICCC - Międzynarodowa Klasyfikacja Nowotworów u Dzieci, *International Classification of*

Childhood Cancer

ICG-AEIOP – *Italian Cooperative Study Group – Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica*

IFMSA-Poland - *Międzynarodowe Stowarzyszenie Studentów Medycyny, International Federation of Medical Students' Associations*

INSS - *International Neuroblastoma Staging System*

IRS- *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study*

JMML - *młodzieńcza białaczka mielomonocytoza, juvenile myelomonocytic leukemia*

J-T - *test Jonckheere-Terpstra*

KOHITP - *Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej*

K-W – *test Kruskala-Wallis*

LCH - *histiocytoza komórek Langerhansa, Langerhans cell histiocytosis*

LISA – *statystyki lokalne Morana, Local Indicators of Spatial Association*

M-W – *test Manna-Whitney'a*

NA – *nie dotyczy, not applicable*

NCI - *Narodowy Instytut Nowotworów, National Cancer Institute*

NFZ – *Narodowy Fundusz Zdrowia*

NHL - *chłoniaki nie-Hodgkinowskie, non-Hodgkin lymphoma*

OR – *iloraz szans, odds ratio*

OUN – *ośrodkowy układ nerwowy*

PNET/ Sa. Ewing - *prymitywny guz neektodermalny (primitive neuroectodermal tumor) / mięsak Ewinga*

pOS - *prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, probability of overall survival*

PPV – *dodatnia wartość predykcyjna, positive predictive value*

PrevAL – *wskaźnik zapadalności na ostre białaczki*

PrevCNS - *wskaźnik zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego*

PrevL - *wskaźnik zapadalności na chłoniaki*

PTOiHD - *Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej*

Ref – *kategoria referencyjna*

RMS - *mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, rhabdomyosarcoma*

SCOPH - Program Stały ds. Zdrowia Publicznego IFMSA-Poland, *The Standing Committee on Public Health*

SEER Program - *The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*

SIOP - Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Pediatricznej, *Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique*

SIOP-MMT -

SS - Surowy wskaźnik zachorowalności

TERYT- Identyfikatory terytorialne Krajowego Rejestru Urzędowego Podziału Terytorialnego Kraju , prowadzonego przez Główny Urząd Statystyczny.

TNM - Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów

WRPO 2014+ - Wielkopolski Regionalny Program Operacyjny na lata 2014-2020 w ramach EFS

Spis Tabel

Tabela 1. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na 1 mln dzieci w Polsce i Europie Zachodniej (2004 r.)	15
Tabela 2 Rodzaje nowotworów w analizowanej grupie pacjentów	24
Tabela 3 Stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor, z modyfikacją Cotswolds.....	28
Tabela 4 Kryteria kwalifikacji do stadium zaawansowania chłoniaków nie-Hodgkinowskich (NHL) wg Ann Arbor [10].	28
Tabela 5 Kryteria kwalifikacji do stadium zaawansowania mięsaków wg IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)	29
Tabela 6 Kryteria kwalifikacji do stadium zaawansowania nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) wg INSS (International Neuroblastoma Staging System).....	29
Tabela 7 Kryteria kwalifikacji do stadium zaawansowania nerczaka zarodkowego (nephroblastoma) wg SIOP.....	30

Tabela 8 Analiza trendu zapadalności w czasie na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w latach 2003-2017.....	38
Tabela 9 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziałach czasowych lat 2003-2005, 2006-2008, 2009-2011, 2012-2014, 2015-2017.....	40
Tabela 10 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziałach wiekowych: 0-4, 5-9, 10-14, 15-17 lat.....	49
Tabela 11 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe w czasie w grupie wiekowej 0-4 lat.....	51
Tabela 12 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe w czasie w grupie wiekowej 5-9 lat.....	53
Tabela 13 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe w czasie w grupie wiekowej 10-14 lat.....	54
Tabela 14 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe w czasie w grupie wiekowej 15-17 lat.....	54
Tabela 15 Analiza stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w latach 2003-2017 w zależności od roku zachorowania, rozpoznania, wieku, płci, miejsca zamieszkania dziecka, czasu od rozpoczęcia objawów do rozpoznania	55
Tabela 16 Stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w zależności od czasu od początku występowania objawów do postawienia rozpoznania nowotworu - analiza za pomocą modelu wielowymiarowego	58
Tabela 17 Analiza istotności wpływu długości czasu od pojawienia się objawów do rozpoznania w poszczególnych rodzajach nowotworów	59
Tabela 18 Analiza stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w skupieniach i poza nim.....	61
Tabela 19 Porównanie cech pacjentów wewnątrz skupienia i poza nim.....	62
Tabela 20 Czas w tygodniach od pojawienia się objawów do postawienia diagnozy nowotworu.....	65
Tabela 21 Skupienia, w których zapadalność na nowotwory jest wysoka zidentyfikowane za pomocą analizy Cut L.....	79
Tabela 22 Wyniki statystyki skanującej Kulldorffa	83
Tabela 23 Wyniki poszukiwania klasterów, w których obserwuje się wysokie i niskie wskaźniki zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego	96

Spis Rycin

Rycina 1 Udział procentowy nowotworów złośliwych u dzieci w poszczególnych grupach wiekowych w badaniu National Cancer Institute, SEER Program, w latach 1975-1995	16
Rycina 2 a,b Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w czasie w latach 2003-2017	39
Rycina 3 Analiza trendów zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego w zależności od grupy wiekowej: 0-4, 5-9, 10-14, 15-17 lat	44
Rycina 4 a,b Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym 0-4 lat.....	45
Rycina 5 a,b Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym 5-9 lat.....	46
Rycina 6 a,b Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym 10-14 lat.....	47
Rycina 7 a,b Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym 15-17 lat.....	48
Rycina 8 Analiza stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w przedziałach czasowych (lata 2003-2005, 2006-2008, 2009-2011, 2012-2014, 2015-2017)	56
Rycina 9 Stadium zaawansowania w zależności od rodzaju nowotworu	57
Rycina 10 Skupienia czasowo-przestrzenne w Wielkopolsce, w których prawdopodobieństwo rozpoznania nowotworu w wysokim stadium zaawansowania jest istotnie wyższe niż poza nimi.....	60
Rycina 11 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem nerwiaka zarodkowego w zależności od stadium zaawansowania (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)	70
Rycina 12 Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rozpoznaniem nerwiaka zarodkowego (analiza Kaplana Meiera).....	70
Rycina 13 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem mięsaka w zależności od stadium zaawansowania (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)	71

Rycina 14 Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rozpoznaniem mięsaka (analiza Kaplana Meiera)	71
Rycina 15 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem nerczaka zarodkowego w zależności od stadium zaawansowania (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)	72
Rycina 16 Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rozpoznaniem nerczaka zarodkowego (analiza Kaplana Meiera).....	72
Rycina 17 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem chłoniaka w zależności od stadium zaawansowania (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)	73
Rycina 18 Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rozpoznaniem chłoniaka (analiza Kaplana Meiera)	73
Rycina 19 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkinowskie (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)	74
Rycina 20 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych na mięsaki kości i mięsaki tkanek miękkich (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)	75
Rycina 21 Surowe wskaźników zapadalności na nowotwory w Wielkopolsce z naturalnym podziałem Jenksa	76
Rycina 22 Mapa przedstawiająca wyniki statystyki lokalnej I Morana dla wszystkich rodzajów nowotworów	77
Rycina 23 Mapa przedstawiająca wyniki statystyki lokalnej Gi Getisa i Orda dla wszystkich rodzajów nowotworów	78
Rycina 24 Mapa przedstawiająca skupienia zidentyfikowane za pomocą statystyki Cut L	79
Rycina 25 Mapa przedstawiająca łącznie wyniki statystyk lokalnych Morana, Gi Getisa i Orda oraz Cut L dla wszystkich rodzajów nowotworów	80
Rycina 26 Mapy przedstawiające wyniki statystyki skanującej Kulldorffa.....	83
Rycina 27 Rozkład geograficzny wskaźników zapadalności na ostrą białaczkę u dzieci na mapie zgodnie z wartościami zmiennej prevAL	84
Rycina 28 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na ostrą białaczkę u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana (LISA)	85
Rycina 29 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na ostrą białaczkę u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Gi Getisa i Orda	86

Rycina 30 Mapa przedstawiająca łącznie skupienia wysokich wskaźników zapadalności na ostrą białaczkę u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana oraz Gi Getisa i Orda	87
Rycina 31 Rozkład geograficzny współczynnika częstości chłoniaka u dzieci na mapie zgodnie z wartościami zmiennej prevL	88
Rycina 32 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na chłoniaki u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana	89
Rycina 33 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na chłoniaki u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Gi Getisa i Orda	90
Rycina 34 Mapa przedstawiająca łącznie skupienia wysokich wskaźników zapadalności na chłoniaki u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana oraz Gi Getisa i Orda	91
Rycina 35 Rozkład geograficzny wskaźników zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego na mapie zgodnie z wartościami zmiennej prevCNS	92
Rycina 36 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana (LISA).....	93
Rycina 37 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Gi Getisa i Orda	94
Rycina 38 Mapa przedstawiająca łącznie skupienia wysokich wskaźników zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana (LISA) oraz Gi Getisa i Orda	95

1. Wstęp

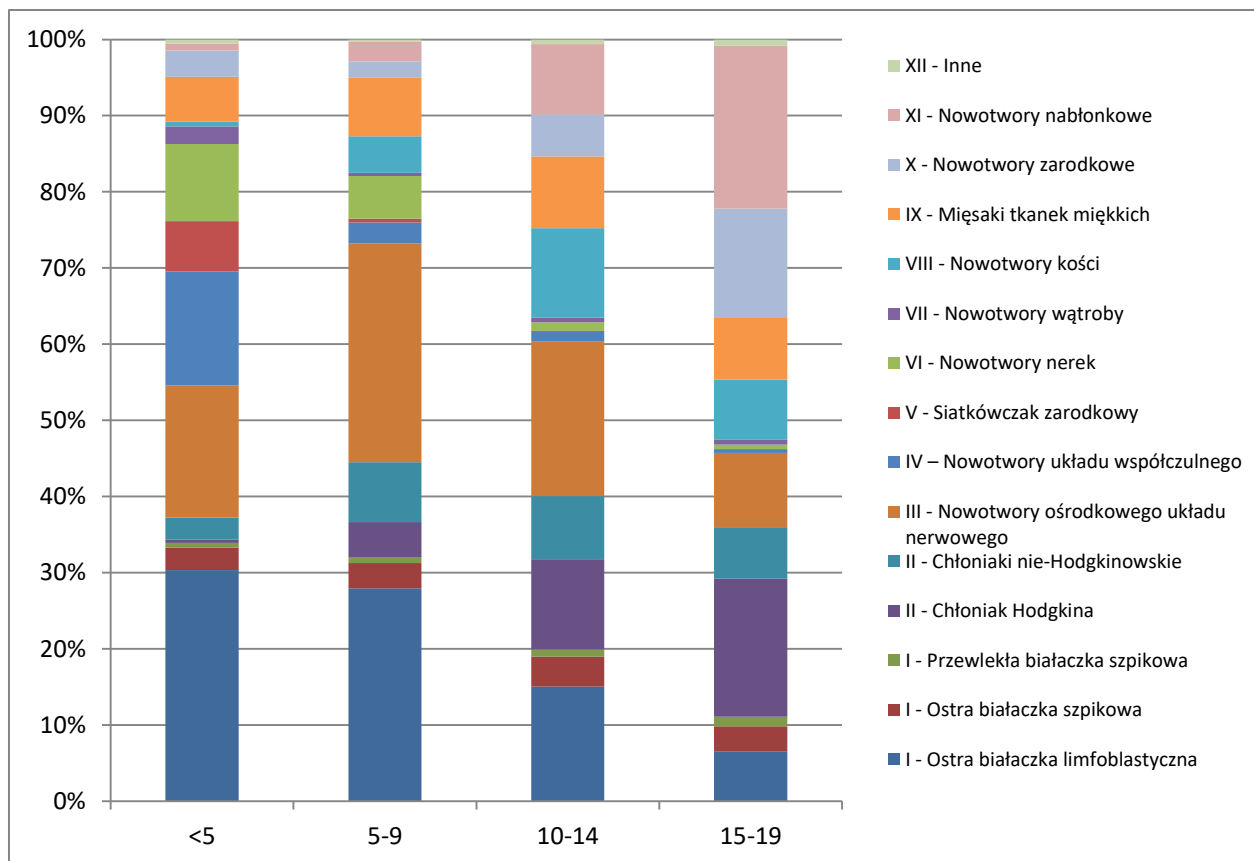
1.1. Charakterystyka i epidemiologia nowotworów u dzieci

Nowotwory rozpoznawane u dzieci i dorosłych różnią się w zakresie rodzaju chorób, ich częstości, biologii, etiologii, dynamiki rozwoju, a także wyleczalności. Onkologia i hematologia dziecięca stanowi odrębną, dynamicznie rozwijającą się dziedzinę nauki, a ekstrapolacja obserwacji i danych dotyczących chorób nowotworowych osób dorosłych na populację dziecięcą niesie ze sobą duże ryzyko błędu. Współczynnik zapadalności na nowotwory w populacji dziecięcej waha się w granicach 110-150 dzieci na milion. Stanowią one jedynie 1% rozpoznań nowotworów ogółem, ale mimo rzadkiego występowania i poprawy wyników leczenia nadal są trzecią najczęstszą przyczyną zgonów w populacji pediatrycznej, zaraz po wypadkach komunikacyjnych i samobójstwach. Według danych publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny z roku 2009 skutek chorób nowotworowych najwięcej dzieci zmarło w wieku 5-9 lat (20,9%), następnie w wieku 1-4 lat oraz 10-14 lat (17,3% oraz 16,4%), a najmniej w grupie 15-19 lat (około 7%) [1].

W onkologii i hematologii dziecięcej wyróżniamy nowotwory wywodzące się z układu krwiotwórczego, czyli głównie białaczki i chłoniaki, oraz guzy lite, które zgodnie z klasyfikacją ICC (International Classification of Childhood Cancer) podzielone są w zależności od rodzaju tkanki, z jakiej się wywodzą [Tabela 1] [2]. Dla poszczególnych grup wiekowych charakterystyczne są różne typy chorób [Rycina 1]. Raki, które stanowią większość nowotworów u osób dorosłych, u dzieci stanowią niewielki odsetek wszystkich rozpoznań. Z kolei guzy wywodzące się z tkanek zarodkowych, jak zwojak zarodkowy, czy nerczak zarodkowy, są charakterystyczne jedynie dla populacji pediatrycznej. Najczęstszym nowotworem, rozpoznawanym u co czwartego pacjenta, jest ostra białaczka limfoblastyczna. Na drugim miejscu są guzy ośrodkowego układu nerwowego, a na trzecim chłoniaki. Poszczególne grupy wiekowe dzieci charakteryzują się odmiennym profilem częstości występujących nowotworów.

Tabela 1. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na 1 mln dzieci w Polsce i Europie Zachodniej (2004 r.) [3]

	Polska	Europa Zachodnia
I – NOWOTWORY WYWODZĄCE SIĘ Z UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO		
Białaczki	35,4	44,0
Chłoniaki	21,2	15,2
II – GUZY LITE		
Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego	29,8	29,9
Nowotwory układu współczulnego	9,3	11,2
Siatkówczak zarodkowy	3,7	4,1
Nowotwory nerek	7,4	8,8
Nowotwory wątroby	1,3	1,5
Nowotwory kości	6,0	5,5
Mięsaki tkanek miękkich	10,6	9,1
Nowotwory germinalne	6,3	4,5
Nowotwory nabłonkowe	2,7	4,1
Inne nowotwory	0,4	0,6
Ogółem	134,1	138,5



Rycina 1 Udział procentowy nowotworów złośliwych u dzieci w poszczególnych grupach wiekowych w badaniu National Cancer Institute, SEER Program, w latach 1975-1995 [4]

Bardzo istotną cechą charakteryzującą nowotwory wieku dziecięcego jest wysoki indeks proliferacyjny, który wiąże się z szybkim tempem wzrostu guza. W przeciwieństwie do raków, stwierdzanych u osób dorosłych, nowotwory u dzieci rozwijają się zwykle w ciągu tygodni, czasem miesięcy, a podwojenie masy guza następuje szybko. Im dłużej trwa proces diagnostyczny, tym większe ryzyko rozsiewu i niepowodzeń leczenia, a także niepełnosprawności dziecka związanej z rozwojem choroby lub odległymi następstwami intensywnego leczenia onkologicznego. Wczesne rozpoznanie jest dla pacjenta największą szansą na trwałe wyleczenie i jak najlepszą jakość życia.

1.2. Organizacja opieki nad dziećmi z nowotworami złośliwymi w Polsce oraz w Wielkopolsce

W Polsce istnieje 18 wysokospecjalistycznych jednostek zajmujących się diagnostyką i leczeniem nowotworów u dzieci. W Wielkopolsce jedynym ośrodkiem jest Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w którym leczone są dzieci z rozpoznaniem nowotworów wywodzących się z układu krwiotwórczego oraz guzów litych. Klinika, wraz z Poradnią Onkologiczną, prowadzi kompleksową diagnostykę i leczenie chorób nowotworowych, obejmując opieką onkologiczną niemal wszystkie dzieci z regionu Wielkopolski. Ponadto, prowadzi działalność dydaktyczną i naukową. Na bazie kilku oddziałów znajdujących się w Szpitalu Klinicznym Karola Jonschera w 1982 r. powstał pierwszy w Polsce ośrodek kompleksowego leczenia chorób nowotworowych u dzieci, a w 1989 r. pierwszy w Polsce dziecięcy oddział transplantacji szpiku kostnego [5].

Każdego roku wszystkie ośrodki zobowiązane są do przekazania danych dotyczących ilości rozpoznań poszczególnych nowotworów do Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii i Hematologii Dziecięcej w celach analiz epidemiologicznych [6].

1.3. Rejestr nowotworów w Wielkopolsce

Epidemiologia nowotworów w Wielkopolsce jest opisywana w biuletynach wydawanych corocznie przez Zespół Epidemiologów Wielkopolskiego Centrum Onkologii [7]. Dane pochodzą z Rejestru Nowotworów powstałego na bazie Kart Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego wysyłanych przez lekarzy klinicystów. Zespół opracowuje statystyki dotyczące zapadalności na nowotwory złośliwe uwzględniając rozkład na płeć, wiek oraz rozpoznanie. Publikuje statystyki zgonów z powodu choroby nowotworowej, a także zamieszcza prognozy dotyczące spodziewanej zapadalności oraz umieralności z przyczyn nowotworowych w Wielkopolsce na podstawie analizy trendów. Powyższe dane są cennym źródłem wiedzy pozwalającym zapewnić odpowiedni dostęp do ochrony zdrowia, jak również podsumowaniem, jaki wpływ ma stałe udoskonalanie protokołów terapeutycznych. Jednakże z punktu widzenia klinicysty zajmującego się dzieckiem z chorobą nowotworową

rozważania dotyczące epidemiologii niosą pytania, które wymagają dokładniejszego wglądu w charakterystykę pacjenta, choroby oraz czynniki środowiskowe.

1.4. Jak kształtuje się zapadalność i umieralność na nowotwory u dzieci i młodzieży?

Mimo zmniejszania liczby zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe, surowe współczynniki zapadalności globalnie rosną. Jest to związane ze stałym zmniejszaniem liczby dzieci w populacji, co niewątpliwie obserwujemy. Zagadnieniem ważnym z punktu widzenia epidemiologicznego jest identyfikacja rodzajów chorób, a także grup wiekowych w szczególnym stopniu dotkniętych niekorzystnym trendem.

Z biegiem lat widzimy spadek liczby zgonów z powodu nowotworów u dzieci. Nawiązując do danych z GUS, w 2016 roku odnotowano 55% spadek umieralności w stosunku do roku 1999 [7]. Spektakularny postęp w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej był efektem powołania międzynarodowych grup roboczych do spraw leczenia poszczególnych nowotworów, lat badań klinicznych i stałego udoskonalania protokołów terapeutycznych, jak również wprowadzania nowych leków. Od pewnego czasu obserwujemy jednak stagnację i mimo dalszego postępu oraz intensyfikacji leczenia, terapia nowotworów w zaawansowanym stadium obarczona jest dużym ryzykiem niepowodzeń. Odsetek trwałych wyleczeń w stadium III i IV różni się nawet o kilkadziesiąt procent od wyników leczenia choroby wcześniej wykrytej w przypadku większości nowotworów u dzieci. Wydaje się, że dalszy spadek umieralności będziemy mogli osiągnąć dopiero wówczas, gdy dzieci będą trafiały do ośrodków onkologii dziecięcej wcześniej. Wraz ze wzrostem stadium zaawansowania zmniejsza się szansa pacjenta na trwałe wyleczenie. Ponadto, protokoły lecznicze stosowane u dzieci w wysokich stadiach zaawansowania są bardzo intensywne, oparte na terapii skojarzonej, co niesie za sobą duże ryzyko odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego i pogorszenia jakości życia ozdrowieńca. Powstaje wobec tego pytanie, jak wygląda rozkład stadiów zaawansowania chłoniaków i guzów litych u dzieci w Wielkopolsce w poszczególnych typach nowotworów i czy działania edukacyjne podejmowane przez onkologów przynoszą oczekiwane rezultaty w postaci rozpoznawania

nowotworów we wcześniejszych stadiach? Z powodu ograniczonych możliwości prowadzenia działań profilaktycznych bardzo istotne jest zidentyfikowanie obszarów, gdzie rozpoznania w wysokich stadiach jest więcej niż w pozostałych, wówczas gminy te wymagają szczególnej uwagi.

1.5. Dlaczego tak ważne jest wczesne rozpoznanie?

Nowotwory w populacji pediatrycznej są rzadkie, a ich objawy niespecyficzne, dlatego wyodrębnienie pacjentów wymagających dalszej diagnostyki onkologicznej jest trudne, ale stanowi wielką szansę dla dziecka. Postawienie diagnozy w wysokich stadiach zaawansowania naraża pacjenta na większe ryzyko niepowodzenia leczenia, ale także na szereg innych trudności, jak wydłużenie terapii, konieczność wykorzystania skojarzonego leczenia uwzględniającego chemioterapię wysokodawkową oraz radioterapię, której odległe następstwa mogą być bardzo poważne. Ponadto niesie ryzyko rozsiewu nowotworu, co stawia pod znakiem zapytania możliwość leczenia chirurgicznego, które przy rozległym procesie może być trudne lub niemożliwe. Reasumując, szybkie postawienie rozpoznania choroby nowotworowej jest dla pacjenta niezmiernie istotne, a sprawne pokierowanie dziecka przez lekarza pierwszego kontaktu przy użyciu wszelkich dostępnych możliwości diagnostycznych, tak by wcześniej trafił do onkologa, jest kluczowe dla jego możliwości wyleczenia. Aby jednak tak się stało lekarz pierwszego kontaktu musi być uzbrojony w niezbędną wiedzę o symptomatologii nowotworów u dzieci, wysłuchać pacjenta i jego rodzica, dołożyć należytej staranności przy badaniu dziecka, jak również mieć dostęp do narzędzi diagnostycznych. W większości przypadków na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, testów laboratoryjnych, ultrasonografii i badania rentgenowskiego, które są w kompetencjach lekarza rodzinnego można postawić wstępne rozpoznanie u dziecka, które ma nowotwór i pokierować je dalej do opieki specjalistycznej. Wyjątkiem są nowotwory, które mogą objawiać się niespecyficznie, a do ich rozpoznania potrzebne są trudno dostępne lub drogie badania – jak guzy ośrodkowego układu nerwowego, gdzie diagnostyką z wyboru jest rezonans magnetyczny z kontrastem.

1.6. Analizy geograficzne, poszukiwanie czynników etiologicznych

W przeciwieństwie do raków u osób dorosłych, gdzie etiologia niektórych jest dobrze znana, w większości przypadków niewiele wiemy o czynnikach predysponujących do zachorowania na nowotwory wieku dziecięcego. Zidentyfikowano kilka zespołów genetycznych i mutacji, ale odgrywają one rolę jedynie u niewielkiej grupy pacjentów. W różnych badaniach obserwowano znaczenie czynników środowiskowych, np. promieniowania jonizującego, pola elektromagnetycznego, związków chemicznych, jak nawozy sztuczne stosowane w rolnictwie, czy czynników infekcyjnych. Jako klinicyści obserwujemy, że istnieją obszary Wielkopolski, skąd liczba pacjentów jest prawdopodobnie większa niż spodziewana, ale nie ma dotychczas prac analizujących zapadalność w poszczególnych gminach. Poszukiwanie klasterów, czyli skupień wyróżniających się na tle obszarów sąsiednich, jest ważne z punktu widzenia identyfikacji potencjalnych czynników etiologicznych, jak również edukacji, ponieważ tam w pierwszej kolejności można skierować działania mające na celu zwiększenie świadomości dotyczącej wczesnych objawów nowotworów u dzieci oraz profilaktykę w postaci przesiewowych badań ultrasonograficznych.

1.7. Wartość badania

Badania mające na celu przybliżenie możliwej etiologii chorób nowotworowych u dzieci, czy charakterystyki pacjentów, są trudne z uwagi na ich rzadkość, ale mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia poszczególnych jednostek oraz dalszej poprawy wyleczalności. Stąd, bardzo cenne są bazy danych obejmujących wieloletnią obserwację. Poniższa analiza obejmuje dużą grupę badaną, 1094 dzieci z rozpoznaniem nowotworu z niewielkiego obszaru, Wielkopolski. Ponadto, jest unikalna ze względu na szczegółowość danych zgromadzonych o poszczególnych pacjentach, począwszy od miejsca zamieszkania, poprzez charakterystykę nowotworu uwzględniającą stadium zaawansowania, która nie jest zwykle włączana do analiz epidemiologicznych, skończywszy na długoletniej obserwacji po zakończeniu leczenia.

Wśród priorytetów badawczych stawianych przez Lancet Oncology Commission mających na celu poprawę wyleczalności nowotworów, oprócz poszukiwania nowych strategii terapeutycznych uwzględniających terapię celowaną i immunoterapię, wyróżniono udostępnianie baz danych dla analiz statystycznych, a także działania profilaktyczne mające na celu zapobieganie i wczesne wykrywanie [8]. Podejście to jest godne uwagi także pod względem ekonomicznym, ponieważ nakłady finansowe związane z prowadzeniem akcji edukacyjnych i badań profilaktycznych będą z pewnością mniejsze niż projektów obejmujących opracowywanie nowych leków czy terapię nowotworów w zaawansowanym stadium [9].

2. Cel pracy

Celem pracy jest analiza epidemiologiczna nowotworów wieku dziecięcego w Wielkopolsce w latach 2004 – 2017, uwzględniająca:

1. Badanie trendów zapadalności na poszczególne rodzaje nowotworów w czasie;
2. Badanie trendów zapadalności na poszczególne rodzaje nowotworów w grupach wiekowych: 0-4, 5-9, 10-14, 15-17 lat;
3. Rozkład stadiów zaawansowania guzów litych i chłoniaków w wieloletniej obserwacji;
4. Identyfikację obszarów, gdzie nowotwory są rozpoznawane w wysokich stadiach zaawansowania;
5. Ocenę długości czasu od pojawienia się objawów do rozpoznania w zależności od grup wiekowych, miejsca zamieszkania, rodzaju nowotworu, a także jego wpływ na stadium zaawansowania;
6. Analizę szczegółową przyczyn opóźnień rozpoznania;
7. Analizę prawdopodobieństwa przeżycia w zależności od stadium zaawansowania w momencie rozpoznania;
8. Poszukiwanie klasterów, w których obserwuje się zwiększoną zapadalność na nowotwory wieku dziecięcego ogółem, a także w najczęściej występujących rodzajach nowotworów: ostrych białaczkach, chłoniakach oraz guzach ośrodkowego układu nerwowego.

3. Pacjenci i metody

3.1. Charakter badania

Badanie przeprowadzono na podstawie analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2004 – 2017 w formie papierowej oraz elektronicznej, w programie Eskulap. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu - Uchwała nr 452/15. Dane przechowywano w sposób bezpieczny, szyfrowany zgodnie z Ustawą z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych.

Z uwagi na fakt, że część dzieci hospitalizowanych w roku 2004 miała chorobę rozpoznaną w 2003 r., zostały one włączone do niniejszej analizy.

3.2. Charakterystyka grupy badawczej

Do grupy badawczej włączono 1094 pacjentów w wieku: 0 – 18 lat z rozpoznaniem nowotworu złośliwego w latach 2003-2017, którzy byli leczeni w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu i zamieszkiwali region Wielkopolski. W analizie wzięły udział dzieci z następującym rozpoznaniem: białaczka (n= 376; 34,3%), chłoniak (n= 168; 15,4%), nowotwór ośrodkowego układu nerwowego (n= 156; 14,3%), nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma) (n= 105; 9,6%), mięsak (n= 99; 9%), nerczak zarodkowy (nephroblastoma) (n= 69; 6,3%), nowotwór zarodkowy, inaczej germinalny (n= 67; 6,1%), histiocytoza komórek Langerhansa (LCH) (n= 17; 1,6%), rak (n=12; 1,1%), wątrobiak zarodkowy (hepatoblastoma) (n= 10; 1%), inne (n= 15; 1,4%). Typy nowotworów u analizowanych pacjentów przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Rodzaje nowotworów w analizowanej grupie pacjentów

Rodzaj nowotworu	Liczba pacjentów	Typ nowotworu	Liczba pacjentów
Białaczki	376 (34,3%)	- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)	282
		- ostra białaczka o mieszanym fenotypie (ALL/AML)	14
		- ostra białaczka szpikowa (AML)	63
		- przewlekła białaczka szpikowa (CML)	15
		- młodzieńcza białaczka mielomonocytoza (JMML)	2
Chłoniaki	168 (15,4%)	- chłoniak Hodgkina (HD)	94
		- chłoniaki nie-Hodgkinowskie (NHL)	73
		- chłoniak szarej strefy (HD/NHL)	1
Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN)	156 (14,3%)		
Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma)	105 (9,6%)		
Mięsaki	99 (9%)	- mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (RMS, rhabdomysarcoma)	41
			27
		- mięsak Ewinga (PNET/ Sa. Ewing)	6
		- mięsak maziówkowy (sarcoma synoviale)	3
		- kostniakomięsak (osteosarcoma)	3
		- włókniakomięsak (fibrosarcoma)	19
	- inne		
Nerczak zarodkowy (nephroblastoma)	69 (6,3%)		
Nowotwory zarodkowe, inaczej germinalne	67 (6,1%)	- gonadalne	50
		- pozagonadalne	17
Histiocytoza komórek Langerhansa (LCH)	17 (1,6%)		

Rak	12 (1,1%)		
Wątrobiak zarodkowy (hepatoblastoma)	10 (1%)		
Inne	15 (1,4%)	- żółtakoziarniniak młodzieńczy (JXG, Juvenile xanthogranuloma)	7
		- siatkówczak (retinoblastoma)	4
		- guz chromochłonny (pheochromocytoma)	2
		- nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)	2

3.3. Etapy badania

Bazę danych stworzono w Programie Microsoft Excel uwzględniając następujące zmienne: płeć (M/K), wiek, grupa wiekowa (A: 0-1, B: 1-5, C: 6-10, D: 11-18 lat), adres zamieszkania, miejsce zamieszkania (wieś/ miasto), powiat, gmina, województwo, kod TERYT (zgodnie z danymi GUS), data rozpoznania, czas trwania objawów do momentu rozpoznania (w tygodniach), rodzaj nowotworu (Tabela 2), typ nowotworu, lokalizacja, stadium (I, II, III, IV, V), stan pacjenta (remisja, w trakcie leczenia, zgon), objawy prezentowane przy rozpoznaniu.

Następnie pozyskano odpowiednie dane udostępniane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) na stronie <https://stat.gov.pl/>. Analiza wyszukiwania skupień czasowo-przestrzennych metodą Kulldorffa została wykonana w programie SaTScan™ v9.6, mapa, wykresy i wyniki wszystkich pozostałych analiz statystycznych wykonano w programie PQStat v1.8.0. W przeprowadzonych analizach przyjęto standardowy poziom istotności 0,05, o ile nie zaznaczono inaczej.

3.4. Analiza współczynników zapadalności

Surowe współczynniki zapadalności wyznaczono na podstawie zgromadzonych danych – liczby zachorowań na poszczególne nowotwory oraz liczby ludności w określonym wieku, zamieszkującej dany obszar, opublikowanych przez GUS.

Surowy współczynnik zachorowalności (SS) określa liczbę zachorowań przypadających na 100 000 osób w danej populacji i jest obliczany według wzoru:

$$SS = \frac{k}{p} \times 100\ 000$$

gdzie:

k–liczba zachorowań w badanej populacji

p–liczba ludności w badanej populacji

Dla analizy trendu w czasie wyznaczono współczynniki roczne i dla trzech lat, dla analizy trendu w wieku podano współczynniki dla grup wiekowych wg GUS.

3.5. Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w czasie

Analizę dla wszystkich rodzajów nowotworów przeprowadzono w czasie – w poszczególnych latach, ale także w trzyletnich przedziałach czasowych (w latach 2003-2005, 2006-2008, 2009-2011, 2012-2014, 2015-2017). Pozwoliło to na uzyskanie liczniejszych podgrup i ograniczyło występowanie podgrup o zerowych licznosciach.

Tak zebrane dane przedstawiono na wykresie kolumnowym i poddano analizie statystycznej. W pierwszej kolejności analizowano trend współczynników częstości rosnący/malejący przy pomocy testu Cochran-Armitage. Wyznaczono również iloraz szans wraz z 95% przedziałem ufności porównujący prawdopodobieństwo wystąpienia choroby w kolejnych trzyletnich przedziałach w stosunku do lat 2003-2005 (kategorii referencyjnej). Iloraz szans, który wraz z przedziałem ufności znajduje się powyżej wartości jeden, świadczy o istotnie statystycznie zwiększonym prawdopodobieństwie choroby w dalszych latach, a jeśli wraz z przedziałem ufności znajduje się poniżej jedynki, świadczy o istotnie statystycznie zmniejszonym

prawdopodobieństwie choroby w dalszych latach. Jeśli przedział dla ilorazu szans zawiera jedynekę, wówczas nie wykazano istotnego wzrostu ani spadku prawdopodobieństwa badanej choroby w tym przedziale czasowym. W przypadku występowania zerowych licznosci w porównywanych kategoriach ilorazu szans nie wyznaczono. Podobnej analizie poddano trendy w wieku opierając się na przedziałach wiekowych zdefiniowanych przez Główny Urząd Statystyczny tzn. 0-4, 5-9, 10-14 i 15-17, ponieważ dla nich są dostępne dane o liczności dzieci w poszczególnych gminach.

3.6. Analiza stadium zaawansowania guzów litych, chłoniaków.

Spośród 1094 osób badanych, 545 pacjentów miało postawione rozpoznanie chłoniaka lub guza litego (wyłączając nowotwory ośrodkowego układu nerwowego) w latach 2003-2017. W analizowanej grupie były dzieci z rozpoznaniem: chłoniaka (n= 168; 30,8%), nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) (n= 105; 19,3%), mięsaka (n= 99; 18,2%), nerczaka zarodkowego (nephroblastoma) (n=69; 12,7%), nowotworu zarodkowego (n= 67; 12,3%), raka (n= 12; 2,2%), wątrobiaka zarodkowego (n= 10; 1,8%), innych (n= 15; 2,8%). Do analizy włączono 527 chorych, u których można było ustalić na podstawie dokumentacji stadium zaawansowania w momencie rozpoznania.

Dane o stadium zaawansowania pozyskano z dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej UM w Poznaniu. W przypadku braku informacji, stopień zaawansowania określono na podstawie wyników badań obrazowych pacjenta przy przyjęciu. Ustalenie stadium odbywa się w trakcie diagnostyki histopatologicznej, przed rozpoczęciem leczenia przyczynowego i jest dokonywane na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego, badań obrazowych (USG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytonowa tomografia emisyjna), biopsji szpiku kostnego, a w niektórych przypadkach także badań laboratoryjnych. Dobór odpowiednich narzędzi jest zależny od rozpoznania nowotworu i jest określony w obowiązującym protokole terapeutycznym. Kryteria kwalifikacji pacjentów do poszczególnych stadiów zaawansowania przedstawiono w Tabelach 3-7.

Tabela 3 Stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor, z modyfikacją Cotswolds [10].

Stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor, z modyfikacją Cotswolds	
I	– zajęcie jednego regionu węzłowego lub pojedynczego węzła chłonnego
II	– zajęcie 2 lub więcej regionów węzłowych po jednej stronie przepony
III	– zajęcie regionów węzłowych lub węzłów chłonnych po obu stronach przepony
IV	– zajęcie regionów pozawęzłowych, bez ciągłości z zajętymi węzłami, z wyjątkiem regionów zaliczanych do grupy E
Adnotacje do definicji stadium:	
A – objawy ogólne nieobecne;	
B – obecne objawy ogólne:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. gorączka (>38°C) bez uchwytniej przyczyny, 2. niewyjaśniona utrata >10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy, 3. nocne poty. 	
E – Zajęcie pojedynczego regionu pozawęzłowego przez ciągłość z zajętymi węzłami chłonnymi lub w ich pobliżu (np. płuca, jelita, kości).	
<i>*Zajęcie szpiku kostnego lub wątroby zawsze implikuje stadium IV.</i>	

Tabela 4 Kryteria kwalifikacji do stadium zaawansowania chłoniaków nie-Hodgkinowskich (NHL) wg Ann Arbor [10].

Stadium	Określenie
I	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych, zlokalizowanych w jednej części ciała
II	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony
III	Zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony
IV	Zajęcie narządów pozalimfatycznych

Tabela 5 Kryteria kwalifikacji do stadium zaawansowania mięsaków wg IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) [11].

Stadium	Charakterystyka
I	Guz usunięty doszczętnie makro- i mikroskopowo, bez zajęcia węzłów chłonnych
(IA)	- ograniczony do narządu
(IB)	- wychodzący poza narząd
II	Guz usunięty makroskopowo, lecz niedoszczętnie mikroskopowo, oraz
(IIA)	- regionalne węzły chłonne niezajęte
(IIB)	- regionalne węzły chłonne zajęte, ale usunięte
(IIC)	- regionalne węzły chłonne zajęte i nieusunięte
III	Niedoszczętna resekcja z pozostawieniem resztek guza lub tylko biopsja z rozsiewem komórek nowotworowych do okolicznych tkanek
IV	Wyjściowo przerzuty odległe lub wyjściowe zajęcie pozaregionalnych węzłów chłonnych, lub wysięk do jam ciała

Tabela 6 Kryteria kwalifikacji do stadium zaawansowania nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) wg INSS (International Neuroblastoma Staging System)[12].

Stadium	Charakterystyka
I	Guz zlokalizowany, całkowicie usunięty, z obecnością lub bez obecności resztkowego guza w badaniu mikroskopowym; reprezentatywne nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie guza w badaniu mikroskopowym bez cech nerwiaka zarodkowego współczulnego (węzły chłonne przylegające do ogniska pierwotnego i usunięte wraz z nim mogą być zajęte)
II A	Guz zlokalizowany, niekompletnie usunięty; reprezentatywne nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie mikroskopowo bez zmian
II B	Guz zlokalizowany, całkowicie lub niecałkowicie usunięty z mikroskopowo zajętymi węzłami chłonnymi nieprzylegającymi do ogniska pierwotnego; powiększone węzły chłonne po przeciwnej stronie muszą być mikroskopowo ujemne
III	Nieoperacyjny guz jednostronny przekraczający linię środkową ciała z/bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych lub zlokalizowany guz jednostronny z zajęciem węzłów chłonnych po stronie przeciwnej, lub guz w linii środkowej
IV	Każdy guz pierwotny z rozsiewem do odległych węzłów chłonnych, kości, szpiku kostnego, wątroby lub innych narządów (z wyjątkiem zmian zdefiniowanych jako IVS)
IVS	Zlokalizowany guz pierwotny (jak w definicji dla stadiów I, IIA, IIB) z rozsiewem do wątroby, skóry lub nieznacznym rozsiewem do szpiku kostnego, u dzieci poniżej 1 r.ż.

Tabela 7 Kryteria kwalifikacji do stadium zaawansowania nerczaka zarodkowego (nephroblastoma) wg SIOP[13].

Stadium	Charakterystyka
I	Guz ograniczony do nerki, wycięty doszczętnie
II N(-)	Guz przekraczający torebkę nerki, wycięty doszczętnie, węzły chłonne niezmienione
II N(+)	Guz przekraczający torebkę nerki, wycięty doszczętnie, węzły chłonne regionalne zajęte
III	Guz na zewnątrz nerki <ul style="list-style-type: none"> - poddany biopsji - pęknięty - przerzuty wewnątrzbrzuszne - zajęte węzły okołoaortalne
IV	Obecne odległe przerzuty nowotworowe
V	Guz obustronny

W analizie badano związek pomiędzy stopniem zaawansowania a czasem rozpoznania nowotworu (w latach), wiekiem w momencie rozpoznania (0-1 roku, 2-5 lat, 6-10 lat, 11-18 lat), rodzajem nowotworu, czasem występowania objawów (0, 1-2 tyg., 3 i więcej tyg.) oraz płcią i miejscem zamieszkania (miasto/wieś). Dla porządkowych danych jakościowych analizę statystyczną wykonano w oparciu o test Jonckheere-Terpstra dla trendu oraz zastosowano korelację rang Spearmana czyli współczynnik wraz z 95% przedziałem ufności i testem badającym jego istotność statystyczną. Test Kruskala-Wallisa był stosowany, gdy trendu nie udało się wykazać lub gdy poddanych analizie danych nie można było uporządkować. Jako post-hoc dla testu Kruskala-Wallisa zastosowano test Dunna z korekcją Benjaminiego-Hochberga. Dwie grupy porównano przy użyciu testu Manna-Whitney'a. Dla lepszego zobrazowania uzyskanych zależności, wyniki istotne statystycznie przedstawiono również na wykresach.

W drugim etapie analizy statystycznej wykorzystano jednowymiarowy model regresji logistycznej podając wielkość ilorazu szans wraz z 95% przedziałem ufności do opisu wielkości wpływu poszczególnych czynników na prawdopodobieństwo (szansę) zidentyfikowania nowotworu w niskim stadium tj. I lub II. Dodatkowo, by sprawdzić,

czy związek pomiędzy stadium zaawansowania a czasem występowania objawów jest niezależny od istotnych w analizie jednowymiarowej czynników, zbudowano wielowymiarowy model regresji logistycznej w korekcji o te czynniki. Na podstawie wyników tej analizy wykonano również analizę zależności pomiędzy stadium zaawansowania a czasem występowania objawów w podgrupach. W tym celu ponownie zastosowano korelację rang Spermmana.

3.7. Analiza geograficzna stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w Wielkopolsce – poszukiwanie klasterów, gdzie nowotwory rozpoznawane są w wysokich stadiach zaawansowania.

W kolejnym etapie dokonano analizy czasowo-przestrzennej i poszukiwania skupień przy pomocy statystyki skanującej Kulldorffa. Zastosowano model Bernouliiego pozwalający na poszukiwanie obszarów, gdzie liczba dzieci z wyższym stopniem zaawansowania, tzn. III+IV+V przeważa nad liczbą dzieci z niskim stopniem I+II. Lokalizacja miejsca zamieszkania dzieci została podana dokładnie tzn. w postaci współrzędnych geograficznych, lokalizację czasową rozpoznania nowotworu podano z dokładnością do miesiący. W założeniu tej metody poszukiwanie skupień czasowo-przestrzennych odbywa się przy pomocy przemieszczającego się, i zmieniającego swoje rozmiary, okna skanującego.

Wykryty klaster, to obszar wyznaczony w oparciu o maksimum funkcji wiarygodności, w którym przypadkowa przewaga liczby dzieci z wyższym stopniem nowotworu jest najmniej prawdopodobna, co oznacza, że jest to obszar nieprzypadkowej przewagi liczby tych dzieci. Wartość p uzyskuje się poprzez symulację Monte Carlo. Dla wykrytego skupienia podano iloraz szans wraz z 95% przedziałem ufności opisujący jak bardzo wzrasta ryzyko zdiagnozowania nowotworu w wyższym stadium (III+IV+V) wewnątrz skupienia.

3.8. Analiza długości czasu od objawów do rozpoznania

Spośród 1094 osób badanych u 727 w dokumentacji medycznej podano czas (w tygodniach) jaki upłynął od pojawienia się pierwszych objawów do momentu przyjęcia do Kliniki Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej w Poznaniu. Poddano analizie pacjentów z rozpoznaniem białaczek, chłoniaków, guzów litych i histiocytozy, u których nowotwór rozpoznano w latach 2003-2017. W grupie znajdowały się dzieci z białaczką (n=235, 32,32%), chłoniakiem (n=121, 16,64%), guzem ośrodkowego układu nerwowego (n=103, 14,17%), zwojakiem zarodkowym, inaczej neuroblastoma (n=70, 9,63%), mięsakiem (n=59, 8,12%), guzem zarodkowym, inaczej germinalnym (n=52, 7,15%), nerczakiem zarodkowym, inaczej nephroblastoma (n=50, 6,88%), rakiem (n=11, 1,51%), histiocytozą komórek Langerhansa (n=10, 1,38%), wątrobiakiem zarodkowym (n=7, 0,96%), innymi (n=9, 1,24%).

Do analizy użyto testu dokładnego dla pojedynczej proporcji z poprawką Benjaminiego-Hochberga dla wielokrotnych porównań. Wyznaczono medianę czasu od pojawienia się objawów do daty przyjęcia oraz minimalny oraz maksymalny czas poprzedzający rozpoznanie. Następnie wyznaczono proporcję liczby pacjentów, u których czas był dłuższy niż mediana (B) do liczby dzieci z czasem krótszym niż mediana. Proporcje analizowano w zależności od następujących zmiennych: związanych z pacjentem: płeć, grupa wiekowa (<1, 1-5, 6-10, 11-17), miejsce zamieszkania (miasto/ wieś), rodzaj nowotworu, stadium zaawansowania w momencie rozpoznania, wynik leczenia (remisja/ zgon) oraz lata rozpoznania w przedziałach 2003-2005, 2006-2008, 2009-2011, 2012-2014, 2015-2017. Kategorię referencyjną stanowiła proporcja B/A dla ogółu nowotworów. Dodatkowo, dla zmiennych u których można było wyznaczyć porządek kategorii poszukiwano trendu proporcji przy pomocy testu Cochran–Armitage.

3.9. Analiza opóźnień rozpoznania

Poddano dokładnej analizie dokumentację dzieci z czasem od pojawienia się objawów do postawienia rozpoznania trwającym 24 tygodnie lub dłużej w celu poszukiwania przyczyn

opóźnienia diagnozy. Opisano symptomatologię, wiek pacjentów, rodzaje nowotworów, w których z większą częstością dochodzi do opóźnień postawienia diagnozy.

3.10. Analiza prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem guzów litych i chłoniaków w zależności od stadium zaawansowania w momencie rozpoznania oraz typu nowotworu.

Analizę prawdopodobieństwa przeżycia wykonano u chorych z rozpoznaniem guzów litych i chłoniaków, u których znany był stan pacjenta po zakończeniu leczenia (remisja/ zgon). Do badania włączono 524 pacjentów z rozpoznaniem guzów litych (poza nowotworami ośrodkowego układu nerwowego) oraz chłoniaków leczonych w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej UM w Poznaniu w latach 2004-2017. Część chorych kontynuowała leczenie w innym ośrodku, dlatego z uwagi na brak informacji o wyniku leczenia nie zostali włączeni do analizy.

Wyznaczono czas obserwacji na podstawie daty rozpoznania nowotworu u chorych w remisji oraz czas życia u pacjentów, którzy umarli z powodu nowotworu. Porównanie czasu przeżycia wykonano przy pomocy testu LogRank. Zmienną grupującą było stadium zaawansowania w momencie rozpoznania oraz typ nowotworu. Prawdopodobieństwo przeżycia ogółem dla rodzaju nowotworu wyznaczono za pomocą analizy Kaplana Meiera.

3.11. Analiza geograficzna – statystyki lokalne i wyszukiwanie klasterów

Do analizy geograficznej włączono 1094 pacjentów, u których były dostępne pełne dane adresowe. Mapę gmin województwa wielkopolskiego przedstawiającą surowe współczynniki częstości występowania nowotworów przedstawiono zgodnie z naturalnym podziałem Jenksa uzyskując 10 kategorii stopniujących częstość.

Identyfikatory terytorialne (TERYT) nadane jednostkom podziału terytorialnego kraju zbudowane są według hierarchicznej numeracji województw, powiatów i gmin w następujący sposób:

Pierwszy człon to dwucyfrowy symbol województwa nadany województwom ułożonym w kolejności alfabetycznej, będący liczbą parzystą z przedziału liczb 02 – 98.

Drugi człon to dwucyfrowy symbol powiatu oraz miasta na prawach powiatu nadany tym jednostkom ułożonym w kolejności alfabetycznej w danym województwie:

–liczby 01 – 60 oznaczają symbol powiatu,

–liczby 61 – 99 oznaczają symbol miasta na prawach powiatu.

Trzeci człon to trzycyfrowy symbol gminy, w którym: –dwie pierwsze cyfry stanowią kolejne liczby z przedziału 01 – 99 nadane gminom (dzielnicom, delegaturom) po ich ułożeniu w kolejności alfabetycznej w powiatach, począwszy od gmin miejskich (dzielnice, delegatury w kolejności alfabetycznej po gminie miejskiej, do której należą), po nich gminy pozostałe,

–trzecia cyfra stanowi symbol rodzaju jednostki i oznacza:

1 – gminę miejską,

2 – gminę wiejską,

3 – gminę miejsko-wiejską,

4 – miasto w gminie miejsko-wiejskiej (jedna z miejscowości na terenie gminy, której nadano status miasta),

5 – obszar wiejski w gminie miejsko-wiejskiej (pozostały obszar gminy, z wyłączeniem obszaru miasta),

W opisie niniejszych danych zastosowano pełne trzyczłonowe identyfikatory, dla których ostatnia cyfra identyfikatora, tj. symbol rodzaju oznacza:

1 - gminę miejską

2 - gminę wiejską

3 - gminę miejsko-wiejską.

Zgromadzone dane zostały opisane na 316 obiektach województwa wielkopolskiego. Mapy zostały przygotowane w układzie współrzędnych prostokątnych płaskich w PQStat.

Interesujące z epidemiologicznego punktu widzenia są regiony, gdzie częstość występowania nowotworów jest wyższa. Ich zgrupowanie mogłoby wskazywać na istnienie w ich obrębie teratogenów środowiskowych, będących przyczyną zwiększonej częstości występowania nowotworów.

W analizie lokalnej staramy się zdefiniować klaster poprzez ich lokalizację, rozmiar i intensywność. Klaster to ograniczone skupisko obiektów o pewnej intensywności zlokalizowane w przestrzeni i/lub czasie, dla którego przypadkowe pojawienie się jest bardzo mało prawdopodobne. Jeśli więc zidentyfikujemy skupisko, które nie jest dziełem przypadku - a zatem istotny statystycznie klaster, wówczas możemy dociekać przyczyn jego powstania.

Do wyszukiwania skupień użyto kilku metod, by zobaczyć, które gminy odznaczają się najwyraźniej, tzn. są zidentyfikowane jako skupienia przez wiele metod jednocześnie. Lokalna wersja statystyki Morana jest najbardziej popularną analizą określaną jako LISA (Local Indicators of Spatial Association). Określa lokalną autokorelację przestrzenną, czyli podobieństwo jednostki przestrzennej wobec otaczających obiektów i bada istotność statystyczną tej zależności [14]. Metoda Cut L wyszukuje tylko obszary, gdzie współczynniki częstości są nietypowo wysokie, ale stwarza możliwość wskazania powyżej jakiego poziomu wskaźniki są uznawane za istotnie wysokie [15].

Do statystyki lokalnej metodą Morana oraz Getisa i Orda wykorzystano wskaźnik zachorowań oraz, stosowaną zwykle w tego typu analizach, macierz sąsiedztwa według wspólnej granicy – Queen, standaryzowaną rzędami. Wybierano poprawkę Bonferroniego poziomu istotności. Wyniki przedstawiono w postaci raportu oraz map. Uzyskany raport przedstawia informacje o ilości rejonów wyznaczających reżimy przestrzenne (High-High, Low-Low). Kombinacja informacji z wykresu punktowego Morana (podział obiektów na High-High, Low-Low, Low-High, High-Low) i z istotności statystyki lokalnej Morana przedstawia na mapie tzw. reżimy przestrzenne:

- Istotne statystycznie obiekty **High-High** (obiekty o wysokich wartościach otoczone przez obiekty o wysokich wartościach) zaznaczone są na mapie kolorem czerwonym;

- Istotne statystycznie obiekty **Low-Low** (obiekty o niskich wartościach otoczone przez obiekty o niskich wartościach) zaznaczone są na mapie kolorem niebieskim;
- Istotne statystycznie obiekty **High-Low** (obiekty o wysokich wartościach otoczone przez obiekty o niskich wartościach) zaznaczone są na mapie kolorem różowym;
- Istotne statystycznie obiekty **Low-High** (obiekty o niskich wartościach otoczone przez obiekty o wysokich wartościach) zaznaczone są na mapie kolorem błękitnym.

Do analizy skupień zastosowano ponadto metodę statystyki skanującej Kulldorffa. Jest ona uznana za najbogatszą, ale za jej pomocą identyfikuje się duże skupienia. Poszukiwano skupień przestrzennych tzn. miejsc, gdzie przez cały okres objęty analizą utrzymuje się nietypowa (zbyt duża lub zbyt mała) liczba chorych oraz skupień czasowo-przestrzennych, tzn. odznaczających się na tle badanego obszaru przez krótszy okres. Metoda Kulldorffa poszukiwania skupień opiera na oknach skanujących. Są to przemieszczające się okna, które zmieniają swoje rozmiary w taki sposób by wyznaczyć okno, które będzie można uznać za najbardziej prawdopodobny klaster (skupienie). W analizie przestrzennej okna przyjmują kształt koła. W analizie czasowo-przestrzennej kształt walca, tak by uwzględnić oś czasu (wysokość walca).

Ze względu na dostępne dane populacyjne dotyczące przestrzennej lokalizacji liczby osób narażonych na zachorowanie (dane GUS) przeprowadzenie analizy było możliwe w oparciu o model Poissona [16]. Dane opisujące liczebność populacji zamieszkujących dane obszary udostępniane przez GUS dotyczą terenu gmin, dlatego analizę skupień przeprowadzono właśnie na tym poziomie. W pierwszej kolejności wyszukiwano klaster, gdzie obserwowano zwiększone współczynniki zapadalności na nowotwory ogółem, a następnie podjęto próbę identyfikacji obszarów, gdzie notowano zwiększoną zapadalność na trzy najczęstsze w populacji dziecięcej rodzaje chorób: ostre białaczki, chłoniaki oraz nowotwory ośrodkowego układu nerwowego.

4. Wyniki

4.1. Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w czasie

Wykazano statystycznie istotny trend wzrostu częstości występowania nowotworów ośrodkowego układu nerwowego ($p= 0,0006$), nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) ($p= 0,0071$), mięsaka ($p= 0,0011$), nerczaka zarodkowego (nephroblastoma) ($p= 0,0048$) oraz nowotworów zarodkowych ($p= 0,0289$) – Tabela 8, Rycina 2 a,b.

Dla chłoniaka nie stwierdzono trendu, ale w latach 2009-2011 obserwujemy istotny statystycznie, ponad dwukrotny wzrost częstości w stosunku do lat 2003-2005 (czyli kategorii referencyjnej).

W odniesieniu do kategorii referencyjnej stwierdzono także (Tabela 9):

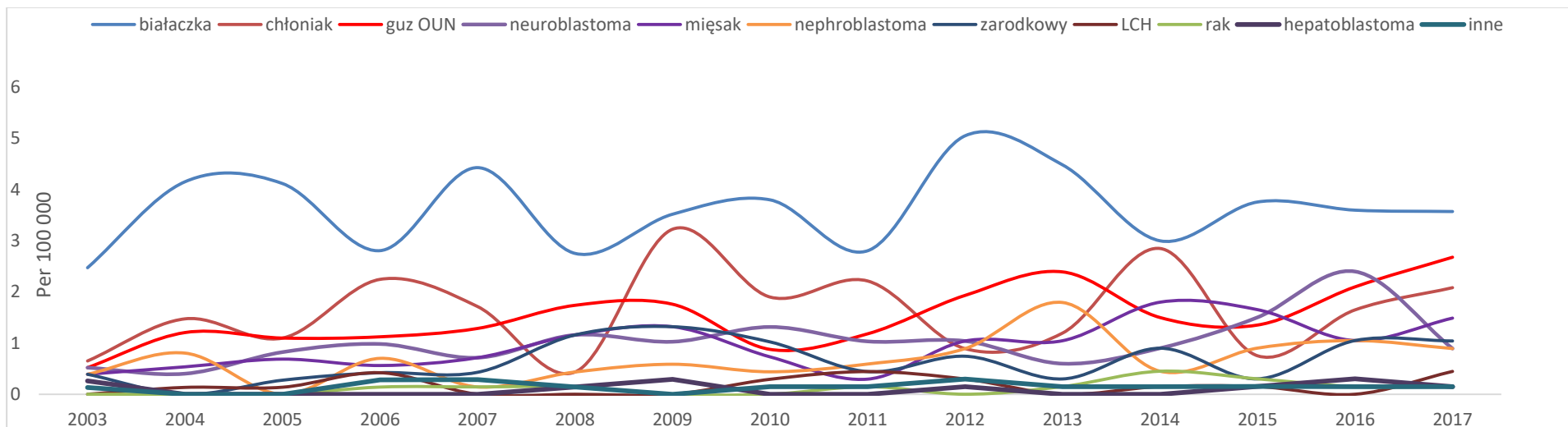
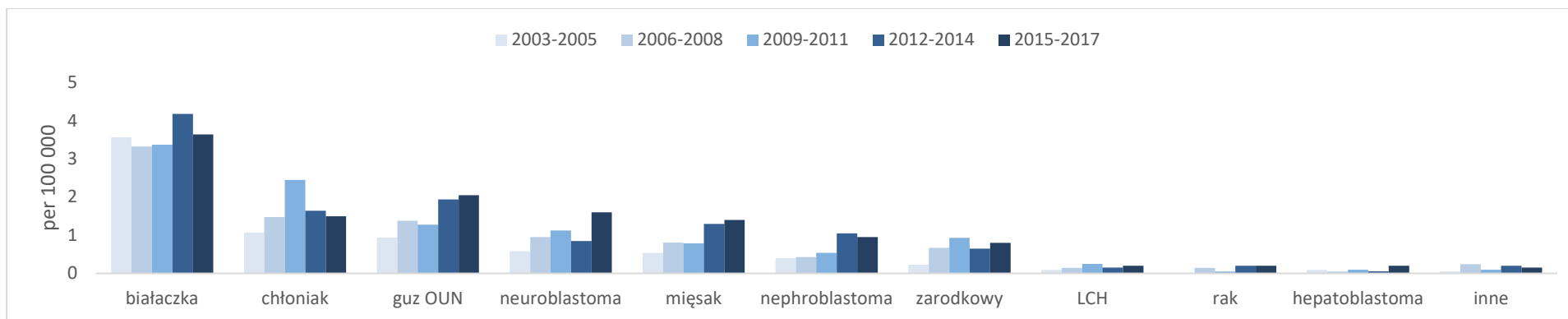
- istotne, ponad dwukrotnie wyższe, ryzyko nowotworu ośrodkowego układu nerwowego w latach 2012-2017,
- prawie trzykrotnie wyższe ryzyko nerwiaka zarodkowego w latach 2015-2017,
- ponad dwukrotnie wyższe ryzyko mięsaka w latach 2012-2017,
- ponad dwukrotnie wyższe ryzyko nerczaka zarodkowego (nephroblastoma) w latach 2012-2017,
- dla nowotworów zarodkowych najwyższy wzrost odnotowano w latach 2009-2011 w odniesieniu do lat referencyjnych (2003-2005), ale we wszystkich latach wzrost jest duży i istotny statystycznie.

Dla innych, mimo że wielkość wzrostu jest podobna, to mniejsza liczba chorych nie pozwoliła na uzyskanie istotności statystycznej.

Tabela 8 Analiza trendu zapadalności w czasie na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w latach 2003-2017

Rok	białaczka	chłoniak	guz OUN	neuroblastoma	mięsak	nephroblastoma	zarodkowy	LCH	rak	hepatoblastoma	inne
2003	2,47	0,65	0,52	0,52	0,39	0,39	0,39	0,00	0,00	0,26	0,13
2004	4,15	1,47	1,21	0,40	0,54	0,80	0,00	0,13	0,00	0,00	0,00
2005	4,12	1,10	1,10	0,82	0,69	0,00	0,27	0,14	0,00	0,00	0,00
2006	2,81	2,24	1,12	0,98	0,56	0,70	0,42	0,42	0,14	0,00	0,28
2007	4,43	1,71	1,29	0,71	0,71	0,14	0,43	0,00	0,14	0,00	0,29
2008	2,75	0,43	1,74	1,16	1,16	0,43	1,16	0,00	0,14	0,14	0,14
2009	3,52	3,22	1,76	1,03	1,32	0,59	1,32	0,00	0,00	0,29	0,00
2010	3,80	1,90	0,88	1,31	0,73	0,44	1,02	0,29	0,00	0,00	0,15
2011	2,80	2,21	1,18	1,03	0,30	0,59	0,44	0,44	0,15	0,00	0,15
2012	5,05	0,89	1,93	1,04	1,04	0,89	0,74	0,30	0,00	0,15	0,30
2013	4,48	1,20	2,39	0,60	1,05	1,79	0,30	0,00	0,15	0,00	0,15
2014	3,00	2,85	1,50	0,90	1,80	0,45	0,90	0,15	0,45	0,00	0,15
2015	3,76	0,75	1,35	1,50	1,65	0,90	0,30	0,15	0,30	0,15	0,15
2016	3,60	1,65	2,10	2,40	1,05	1,05	1,05	0,00	0,15	0,30	0,15
2017	3,57	2,08	2,68	0,89	1,49	0,89	1,04	0,45	0,15	0,15	0,15
OR [95%CI]	1,01 [0,98; 1,03]	1,02 [0,99; 1,06]	1,07 [1,03; 1,11]	1,06 [1,02; 1,11]	1,08 [1,03;1,13]	1,08 [1,03;1,15]	1,06 [1,01; 1,13]	1,05 [0,94; 1,18]	1,16 [1,01; 1,34]	1,05 [0,91; 1,22]	1,03 [0,92; 1,16]
p-value	0,5198	0,1800	0,0006*	0,0071*	0,0011*	0,0048*	0,0289*	0,3488	0,0415	0,4828	0,5713

*Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie



Rycina 2 a,b Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w czasie w latach 2003-2017

Tabela 9 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziałach czasowych lat 2003-2005, 2006-2008, 2009-2011, 2012-2014, 2015-2017

Białaczka				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	80	2244103	3,565	reference
2006-2008	70	2103562	3,328	0,93 [0,68; 1,29]
2009-2011	69	2044633	3,375	0,95 [0,69; 1,31]
2012-2014	84	2009864	4,179	1,17 [0,86; 1,59]
2015-2017	73	2005164	3,641	1,02 [0,74; 1,4]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,4543
Chłoniak				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	24	2244103	1,069	reference
2006-2008	31	2103562	1,474	1,38 [0,81; 2,35]
2009-2011	50	2044633	2,445	2,29 [1,41; 3,72]
2012-2014	33	2009864	1,642	1,54 [0,91; 2,6]
2015-2017	30	2005164	1,496	1,4 [0,82; 2,39]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,2080
guz OUN				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	21	2244103	0,936	reference
2006-2008	29	2103562	1,379	1,47 [0,84; 2,58]
2009-2011	26	2044633	1,272	1,36 [0,76; 2,42]
2012-2014	39	2009864	1,940	2,07 [1,22; 3,52]
2015-2017	41	2005164	2,045	2,19 [1,29; 3,7]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0010
Neuroblastoma				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	13	2244103	0,579	reference
2006-2008	20	2103562	0,951	1,64 [0,82; 3,3]
2009-2011	23	2044633	1,125	1,94 [0,98; 3,83]
2012-2014	17	2009864	0,846	1,46 [0,71; 3,01]
2015-2017	32	2005164	1,596	2,75 [1,45; 5,25]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0052

Mięsak				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	12	2244103	0,535	reference
2006-2008	17	2103562	0,808	1,51 [0,72; 3,16]
2009-2011	16	2044633	0,783	1,46 [0,69; 3,09]
2012-2014	26	2009864	1,294	2,42 [1,22; 4,79]
2015-2017	28	2005164	1,396	2,61 [1,33; 5,14]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0010

Nephroblastoma				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	9	2244103	0,401	reference
2006-2008	9	2103562	0,428	1,07 [0,42; 2,69]
2009-2011	11	2044633	0,538	1,34 [0,56; 3,24]
2012-2014	21	2009864	1,045	2,61 [1,19; 5,69]
2015-2017	19	2005164	0,948	2,36 [1,07; 5,22]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0025

Zarodkowy				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	5	2244103	0,223	reference
2006-2008	14	2103562	0,666	2,99 [1,08; 8,29]
2009-2011	19	2044633	0,929	4,17 [1,56; 11,17]
2012-2014	13	2009864	0,647	2,9 [1,03; 8,14]
2015-2017	16	2005164	0,798	3,58 [1,31; 9,78]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0341

LCH				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	2	2244103	0,089	reference
2006-2008	3	2103562	0,143	1,6 [0,27; 9,58]
2009-2011	5	2044633	0,245	2,74 [0,53; 14,14]
2012-2014	3	2009864	0,149	1,67 [0,28; 10,02]
2015-2017	4	2005164	0,199	2,24 [0,41; 12,22]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,4005

Rak				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	0	2244103	0,000	reference
2006-2008	3	2103562	0,143	NA
2009-2011	1	2044633	0,049	NA
2012-2014	4	2009864	0,199	NA
2015-2017	4	2005164	0,199	NA
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0501
NA - nie wyznaczono ilorazu szans ze względu na 0 licznosci				
Hepatoblastoma				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	2	2244103	0,089	reference
2006-2008	1	2103562	0,048	0,53 [0,05; 5,88]
2009-2011	2	2044633	0,098	1,1 [0,15; 7,79]
2012-2014	1	2009864	0,050	0,56 [0,05; 6,16]
2015-2017	4	2005164	0,199	2,24 [0,41; 12,22]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,3121
Inne				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	1	2244103	0,045	reference
2006-2008	5	2103562	0,238	5,33 [0,62; 45,66]
2009-2011	2	2044633	0,098	2,2 [0,2; 24,21]
2012-2014	4	2009864	0,199	4,47 [0,5; 39,96]
2015-2017	3	2005164	0,150	3,36 [0,35; 32,28]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,4878

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie

4.2. Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w zależności od wieku

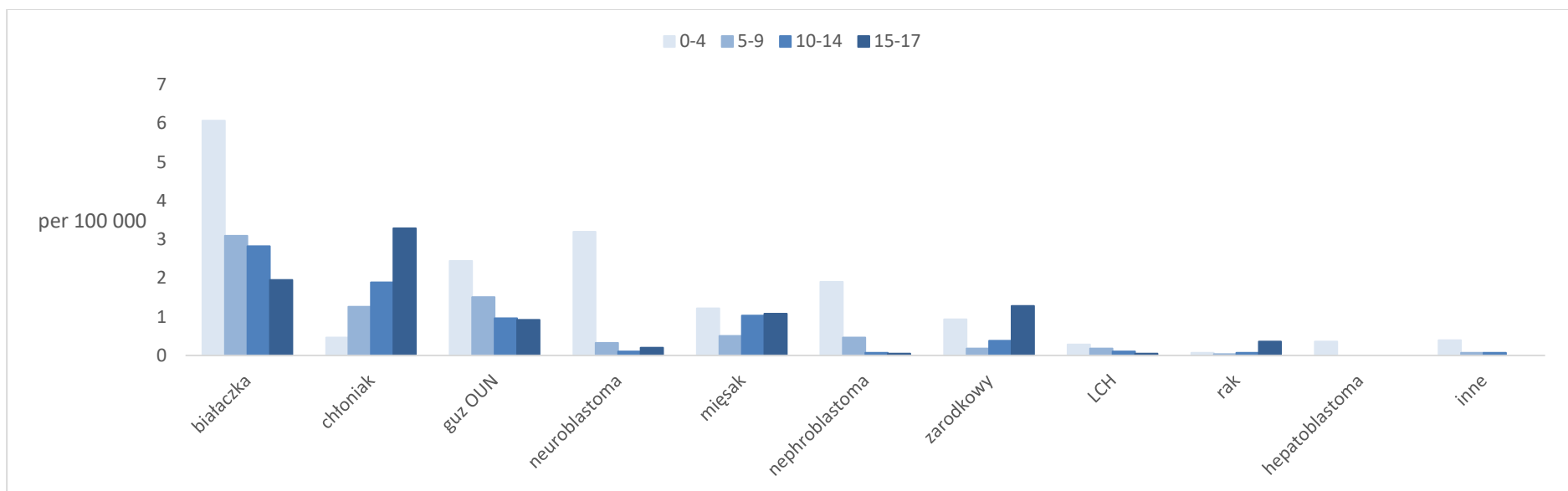
W analizie trendu w wieku wzięty udział 1092 osoby (2 osoby wykluczono z uwagi na skończone 18 lat w momencie rozpoznania). Zapadalność analizowano u dzieci w następujących przedziałach wiekowych: 0-4, 5-9, 10-14, 15-17 lat – Ryciny 3-7.

Stwierdzono istotny trend wzrostu lub spadku zapadalności w zależności od wieku w białaczkach ($p < 0,0001$), chłoniakach ($p < 0,0001$), nowotworach ośrodkowego układu nerwowego ($p < 0,0001$), nerwiaku zarodkowym (neuroblastoma) ($p < 0,0001$), nerczaku zarodkowym (nephroblastoma) ($p < 0,0001$), raku ($p = 0,0115$), wątrobiaku zarodkowym (hepatoblastoma) ($p < 0,0001$) – Tabela 10.

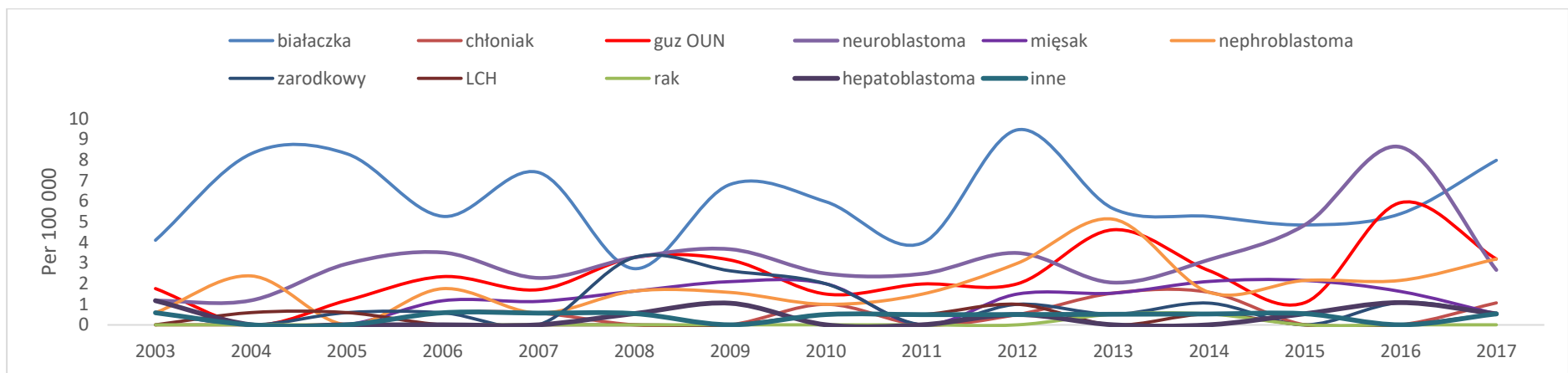
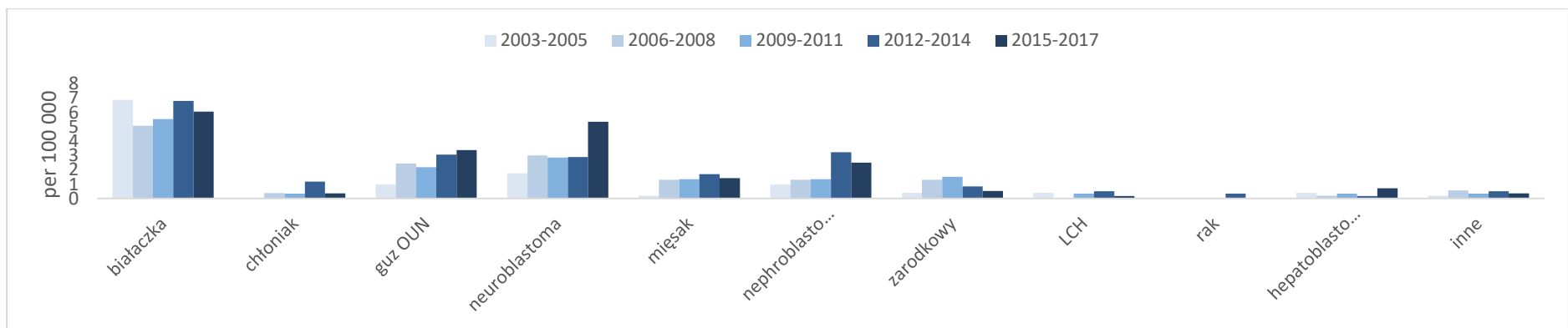
W odniesieniu do kategorii referencyjnej (przedział 0-4 lat) u dzieci w wieku 15-17 lat stwierdzono:

- ponad trzykrotnie mniejsze ryzyko ostrej białaczki (OR= 0,32 [0,23; 0,46]),
- ponad siedmiokrotnie większe ryzyko chłoniaka (OR= 7,04 [3,88; 12,77]),
- ponad dwukrotnie mniejsze ryzyko nowotworu ośrodkowego układu nerwowego (OR= 0,38 [0,23; 0,64]),

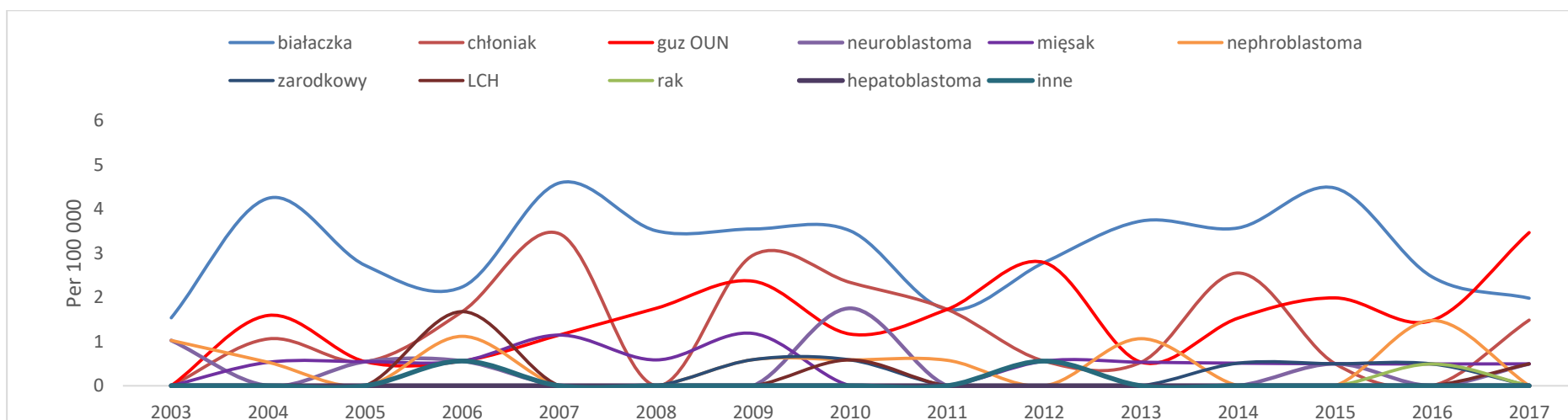
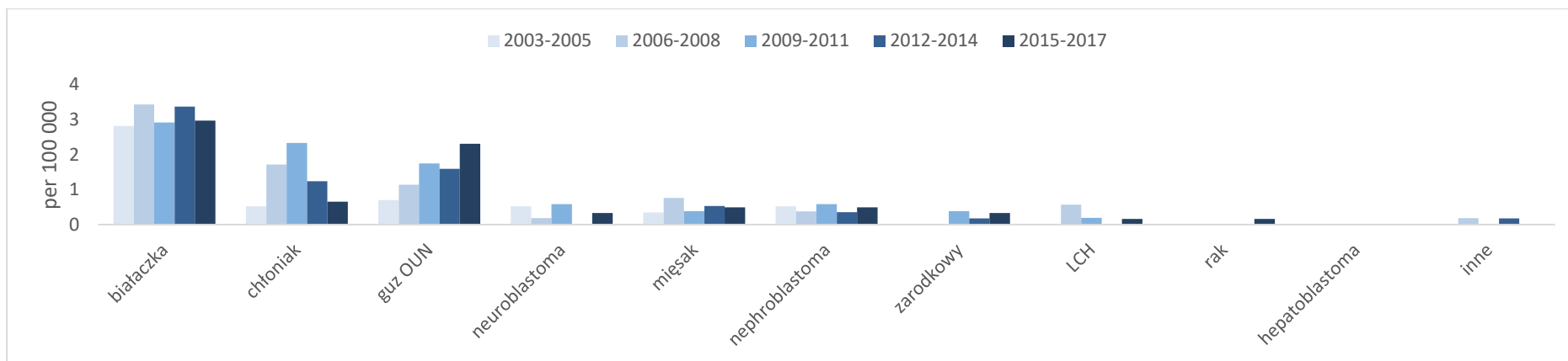
Nowotwory z tkanek zarodkowych: zwojak zarodkowy (neuroblastoma), nerczak zarodkowy (nephroblastoma), wątrobiak zarodkowy (hepatoblastoma) są charakterystyczne dla najmłodszej grupy wiekowej (0-4 lat). W nowotworach zarodkowych (germinalnych) obserwujemy dwa szczyty zachorowań, w przedziałach wiekowych 0-4 oraz 15-17 lat.



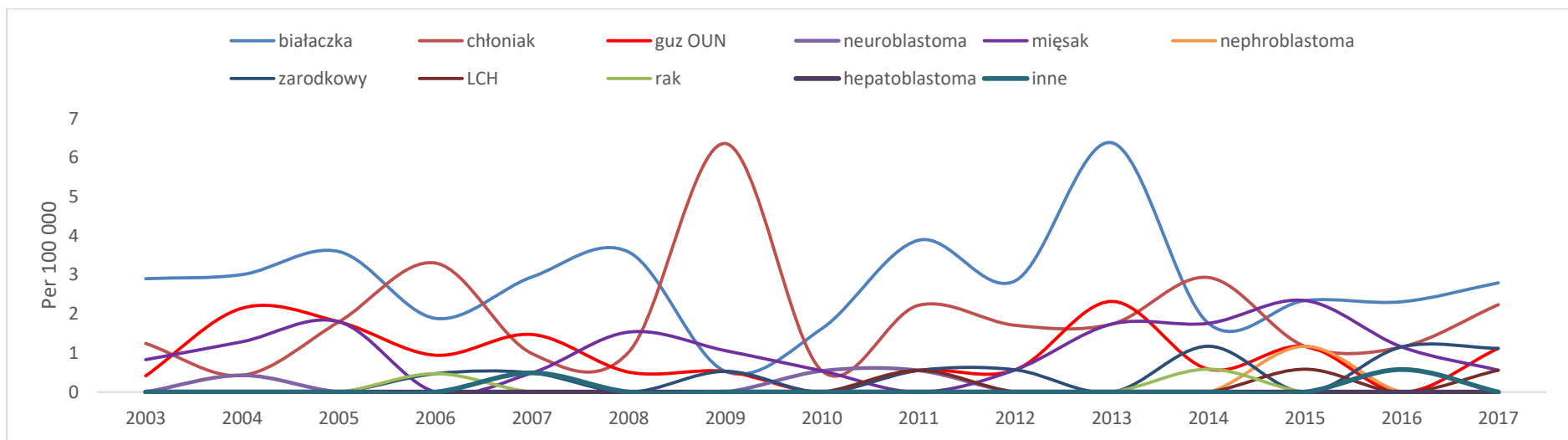
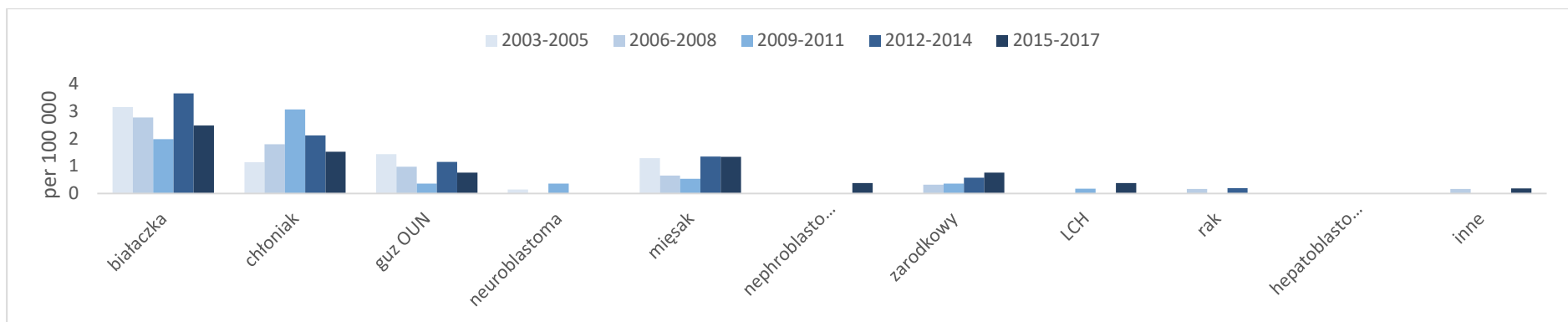
Rycina 3 Analiza trendów zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego w zależności od grupy wiekowej: 0-4, 5-9, 10-14, 15-17 lat



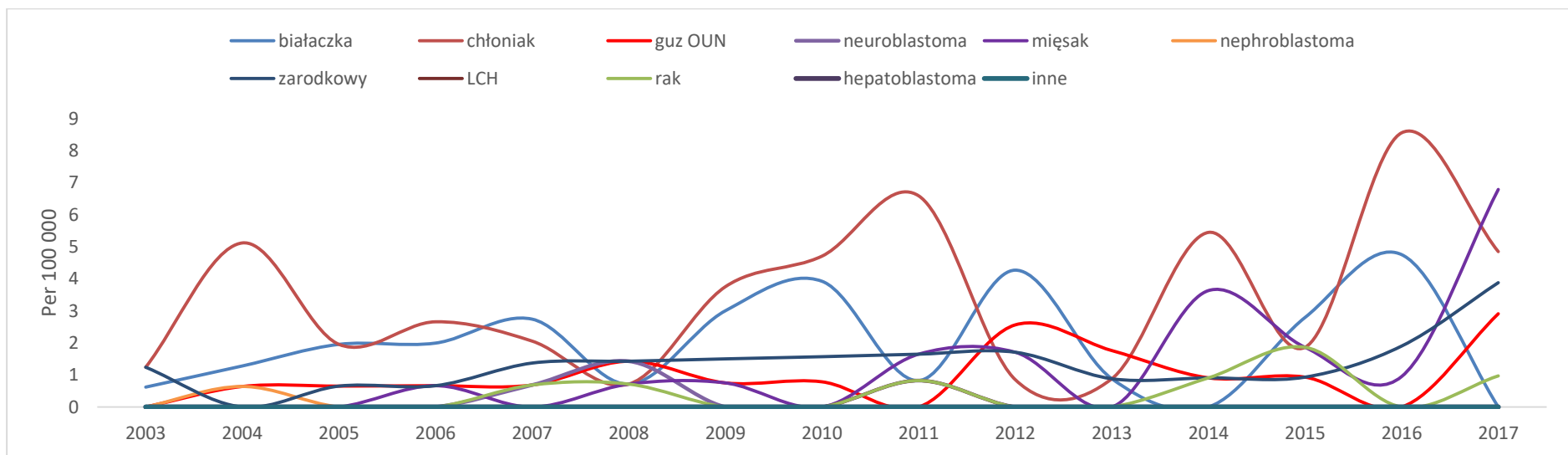
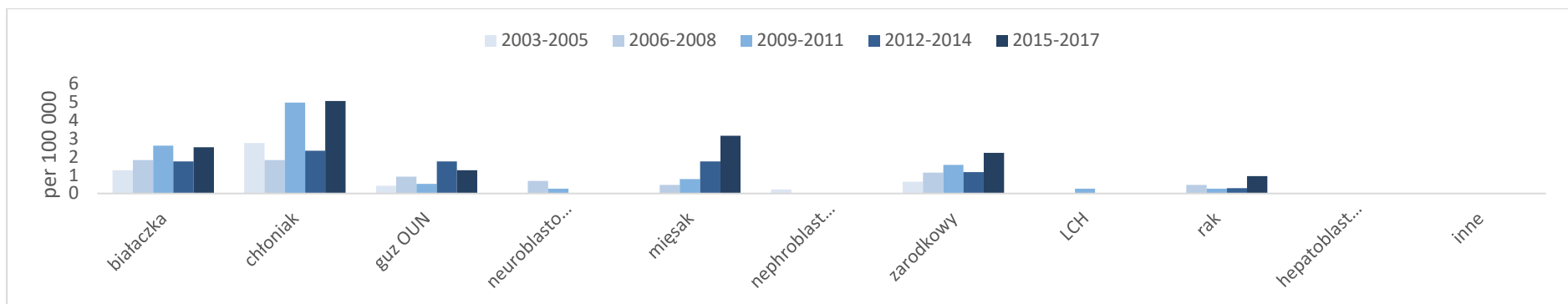
Rycina 4 a,b Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym 0-4 lat



Rycina 5 a,b Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym 5-9 lat



Rycina 6 a,b Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym 10-14 lat



Rycina 7 a,b Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym 15-17 lat

Tabela 10 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w przedziałach wiekowych: 0-4, 5-9, 10-14, 15-17 lat

Białaczka				
Wiek	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
0-4	169	2782549	6,074	reference
5-9	86	2775572	3,098	0,51 [0,39; 0,66]
10-14	82	2902356	2,825	0,47 [0,36; 0,61]
15-17	38	1946849	1,952	0,32 [0,23; 0,46]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				<0,0001
Chłoniak				
Wiek	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
0-4	13	2782549	0,467	reference
5-9	35	2775572	1,261	2,7 [1,43; 5,1]
10-14	55	2902356	1,895	4,06 [2,22; 7,42]
15-17	64	1946849	3,287	7,04 [3,88; 12,77]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				<0,0001
guz OUN				
Wiek	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
0-4	68	2782549	2,444	reference
5-9	42	2775572	1,513	0,62 [0,42; 0,91]
10-14	28	2902356	0,965	0,4 [0,25; 0,61]
15-17	18	1946849	0,925	0,38 [0,23; 0,64]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				<0,0001
Neuroblastoma				
Wiek	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
0-4	89	2782549	3,199	reference
5-9	9	2775572	0,324	0,1 [0,05; 0,2]
10-14	3	2902356	0,103	0,03 [0,01; 0,1]
15-17	4	1946849	0,205	0,06 [0,02; 0,18]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				<0,0001

Mięsak				
Wiek	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
0-4	34	2782549	1,222	reference
5-9	14	2775572	0,504	0,41 [0,22; 0,77]
10-14	30	2902356	1,034	0,85 [0,52; 1,38]
15-17	21	1946849	1,079	0,88 [0,51; 1,52]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,9866
Nephroblastoma				
Wiek	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
0-4	53	2782549	1,905	reference
5-9	13	2775572	0,468	0,25 [0,13; 0,45]
10-14	2	2902356	0,069	0,04 [0,01; 0,15]
15-17	1	1946849	0,051	0,03 [0; 0,2]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				<0,0001
Zarodkowy				
Wiek	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
0-4	26	2782549	0,934	reference
5-9	5	2775572	0,180	0,19 [0,07; 0,5]
10-14	11	2902356	0,379	0,41 [0,2; 0,82]
15-17	25	1946849	1,284	1,37 [0,79; 2,38]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,2957
Rak				
Wiek	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
0-4	2	2782549	0,072	reference
5-9	1	2775572	0,036	0,5 [0,05; 5,53]
10-14	2	2902356	0,069	0,96 [0,14; 6,81]
15-17	7	1946849	0,360	5 [1,04; 24,08]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0115

Hepatoblastoma				
Wiek	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
0-4	10	2782549	0,359	reference
5-9	0	2775572	0,000	NA
10-14	0	2902356	0,000	NA
15-17	0	1946849	0,000	NA
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				<0,0001
NA - nie wyznaczono ilorazu szans ze względu na 0 licznosci				
Inne				
Wiek	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
0-4	11	2782549	0,395	reference
5-9	2	2775572	0,072	0,18 [0,04; 0,82]
10-14	2	2902356	0,069	0,17 [0,04; 0,79]
15-17	0	1946849	0,000	NA
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0004
NA - nie wyznaczono ilorazu szans ze względu na 0 licznosci				
Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie				

Ponadto, przeanalizowano zapadalność na nowotwory w poszczególnych grupach wiekowych w czasie, w poszukiwaniu grup, gdzie trend wzrostowy jest szczególnie wyraźny – Tabela 11-14.

Tabela 11 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe w czasie w grupie wiekowej 0-4 lat

guz OUN				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	5	508878	0,983	reference
2006-2008	13	531284	2,447	2,49 [0,89; 6,99]
2009-2011	13	595046	2,185	2,22 [0,79; 6,24]
2012-2014	18	587105	3,066	3,12 [1,16; 8,4]
2015-2017	19	560236	3,391	3,45 [1,29; 9,24]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0111
Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie				

Neuroblastoma				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	9	508878	1,769	reference
2006-2008	16	531284	3,012	1,7 [0,75; 3,85]
2009-2011	17	595046	2,857	1,62 [0,72; 3,62]
2012-2014	17	587105	2,896	1,64 [0,73; 3,67]
2015-2017	30	560236	5,355	3,03 [1,44; 6,38]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0039
Nephroblastoma				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	5	508878	0,983	reference
2006-2008	7	531284	1,318	1,34 [0,43; 4,23]
2009-2011	8	595046	1,344	1,37 [0,45; 4,18]
2012-2014	19	587105	3,236	3,29 [1,23; 8,82]
2015-2017	14	560236	2,499	2,54 [0,92; 7,06]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0077

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie

W najmłodszej grupie wiekowej (0-4 lat) zaobserwowano istotny wzrost zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego ($p= 0,0111$) i ponad trzykrotnie większe ryzyko zachorowania w latach 2015-2017 w stosunku do kategorii referencyjnej – OR = 3,45 [1,29; 9,24]) oraz nerwiaka zarodkowego ($p= 0,0039$) i ponad trzykrotnie większe ryzyko zachorowania w latach 2015-2017 w stosunku do kategorii referencyjnej OR = 3,03 [1,44; 6,38]). Ponadto w latach 2012-2014 odnotowano trzykrotny wzrost zapadalności nerczaka zarodkowego (nephroblastoma) OR = 3,29 [1,23; 8,82] w stosunku do kategorii referencyjnej (lata 2003-2005) (Tabela 11).

Tabela 12 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe w czasie w grupie wiekowej 5-9 lat

Chłoniak				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	3	567439	0,529	reference
2006-2008	9	524529	1,716	3,25 [0,88; 11,99]
2009-2011	12	514037	2,334	4,42 [1,25; 15,65]
2012-2014	7	563236	1,243	2,35 [0,61; 9,09]
2015-2017	4	606331	0,660	1,25 [0,28; 5,58]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,8634

guz OUN				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	4	567439	0,705	reference
2006-2008	6	524529	1,144	1,62 [0,46; 5,75]
2009-2011	9	514037	1,751	2,48 [0,76; 8,07]
2012-2014	9	563236	1,598	2,27 [0,7; 7,36]
2015-2017	14	606331	2,309	3,28 [1,08; 9,95]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,0231

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie

W kategorii wiekowej 5-9 statystycznie istotny wzrost zapadalności widoczny jest w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego ($p = 0,0231$), a w latach 2015-2017 ryzyko zachorowania wzrosło ponad trzykrotnie (Tabela 12). Ponadto w latach 2009-2011 stwierdzono ponad czterokrotny wzrost zachorowalności na chłoniaki OR = 4,42 [1,25; 15,65] w stosunku do pierwszych 3 lat objętych analizą.

Tabela 13 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe w czasie w grupie wiekowej 10-14 lat

chłoniak				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	8	696563	1,148	reference
2006-2008	11	611062	1,800	1,57 [0,63; 3,9]
2009-2011	17	553360	3,072	2,68 [1,15; 6,2]
2012-2014	11	518577	2,121	1,85 [0,74; 4,59]
2015-2017	8	522794	1,530	1,33 [0,5; 3,55]
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				0,4319

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie

W kategorii wiekowej 10-14 lat stwierdzono ponad dwukrotny wzrost zachorowalności na chłoniaki OR = 2,68 [1,15; 6,2] w latach 2009-2011 w odniesieniu do kategorii referencyjnej (lata 2003-2005) (Tabela 13).

Tabela 14 Analiza trendu zapadalności na nowotwory złośliwe w czasie w grupie wiekowej 15-17 lat

mięsak				
Lata	Liczba chorych	Populacja	L. chorych/Populacja na 100 000	OR [95%CI]
2003-2005	0	471223	0,000	reference
2006-2008	2	436687	0,458	NA
2009-2011	3	382190	0,785	NA
2012-2014	6	340946	1,760	NA
2015-2017	10	315803	3,167	NA
test Cochran-Armitage dla trendu w proporcji (wartość p)				<0,0001

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie

W kategorii wiekowej 15-17 lat zaobserwowano statystycznie istotny wzrost zapadalności na mięsaki (p <0,0001). Ilorazu szans nie wyznaczono z uwagi na zerową licznosc grupy referencyjnej (Tabela 14).

4.3. Analiza stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w latach 2003-2017.

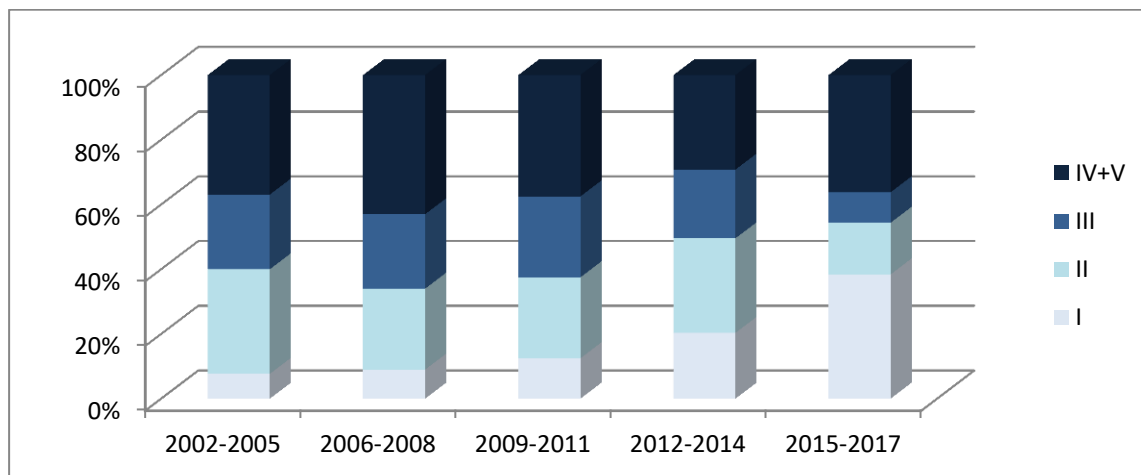
Stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w badanej grupie analizowano w zależności od roku zachorowania, rozpoznania (chłoniak, mięsak, nowotwór zarodkowy, inaczej germinalny, nerczak zarodkowy – nephroblastoma, nerwiak zarodkowy – neuroblastoma, wątrobiak zarodkowy - hepatoblastoma, rak oraz inne), a także wieku, płci, miejsca zamieszkania dziecka oraz czasu od rozpoczęcia objawów do postawienia rozpoznania. Wyniki zebrano w Tabeli 15.

Tabela 15 Analiza stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w latach 2003-2017 w zależności od roku zachorowania, rozpoznania, wieku, płci, miejsca zamieszkania dziecka, czasu od rozpoczęcia objawów do rozpoznania

Analizowane parametry	Stadium				p-value	Stadium (I i II) vs (III i IV+V)*	
	I (n=102)	II (n=131)	III (n=106)	IV+V (n=185+3)		OR[95%CI]	p-value
1. Lata							
2002-2005	5 (7.7%)	21 (32.3%)	15 (23.1%)	24 (36.9%)	p=0.0001 (J-T) r[95%CI]=-0.17[-0.24, -0.08]	1.11 [0.6 , 2.05]	0.7357
2006-2008	9 (9%)	25 (25%)	23 (23%)	43 (43%)		0.86 [0.5 , 1.48]	0.5849
2009-2011	16 (12.5%)	32 (25%)	32 (25%)	48 (37.5%)		reference category	
2012-2014	23 (20.4%)	33 (29.2%)	24 (21.2%)	33 (29.2%)		1.66 [0.98 , 2.74]	0.0600
2015-2017	53 (38.4%)	22 (15.9%)	13 (9.4%)	50 (36.2%)		1.98 [1.22 , 3.24]	0.0061
2a. Wiek							
0-1	46 (31.7%)	24 (16.6%)	19 (13.1%)	56 (38.6%)	p=0.3610 (K-W) p=0.2413 (J-T) r[95%CI]=0.05[-0.03, 0.14]	reference category	
2-5	17 (15.2%)	27 (24.1%)	26 (23.2%)	42 (37.5%)		0.69 [0.42 , 1.14]	0.1509
6-10	14 (17.7%)	21 (26.6%)	20 (25.3%)	24 (30.4%)		0.85 [0.49 , 1.48]	0.5693
11-18	29 (13.9%)	61 (29.3%)	42 (20.2%)	76 (36.5%)		0.82 [0.53 , 1.25]	0.3528
3a. Rodzaj							
zarodkowy (A)	26 (39,4%)	15 (22,7%)	5 (7,6%)	20 (30,3%)	p<0.0001 (K-W)	reference category	
nephroblastoma (A)	24 (34,8%)	19 (27,5%)	13 (18,8%)	13 (18,8%)			
chłoniak (B)	8 (4,8%)	61 (37,0%)	44 (26,7%)	52 (31,5%)		0.59 [0.49 , 0.71]	<0.0001
mięsak (B)	13 (13,8%)	18 (19,1%)	30 (31,9%)	33 (35,1%)			
neuroblastoma (B)	23 (22,3%)	9 (8,7%)	9 (8,7%)	62 (60,2%)			
hepatoblastoma (A, B)	3 (30%)	3 (30%)	2 (20%)	2 (20%)			
rak (A, B)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)			Nie analizowano
inne (A, B)	1 (12,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)	2 (25%)			
4a. Czas							
0	26 (29,9%)	15 (16,3%)	11 (15,3%)	11 (8,5%)	p=0.0001 (J-T) r[95%CI]=0.19[0.10, 0.29]	2.70 [1.50 , 4.83]	0.0009
1-2	26 (29,9%)	23 (25%)	19 (26,4%)	31 (24,0%)		1.42 [0.88 , 2.29]	0.1498
>=3	35 (40,2%)	54 (58,7%)	42 (58,3%)	87 (67,4%)		reference category	
5. Płeć							
Kobieta	44 (18.3%)	65 (27.1%)	51 (21.3%)	80 (33.3%)	p=0.4791 (M-W)	reference category	
Mężczyzna	62 (20.4%)	68 (22.4%)	56 (18.4%)	118 (38.8%)		0.89 [0.64 , 1.26]	0.5359
6. Zamieszkanie							
Wieś	40 (15.7%)	66 (26%)	47 (18.5%)	101 (39.8%)	p=0.0727 (M-W)	reference category	
Miasto	66 (22.8%)	67 (23.1%)	60 (20.7%)	97 (33.4%)		1.18 [0.84 , 1.66]	0.3331

4.3.1. Analiza stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w czasie.

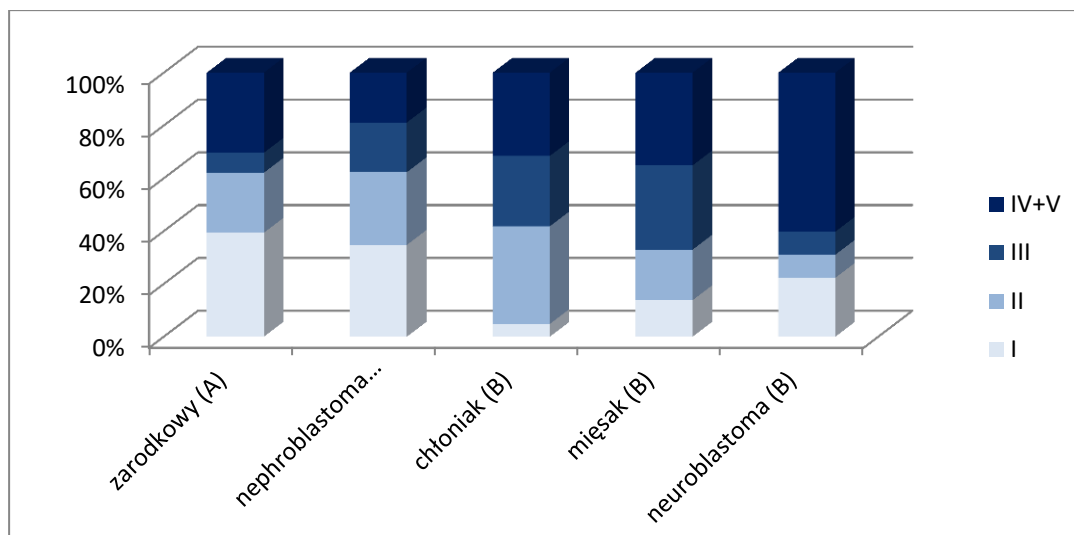
Z upływem lat widać istotne statystycznie zmniejszenie liczby pacjentów z rozpoznaniem nowotworu w zaawansowanym stadium ($p=0,0001$). Prawdopodobieństwo diagnozy choroby w niskim stadium zaawansowania (I i II) jest niemal dwukrotnie większe w latach 2015-2017 w odniesieniu do kategorii referencyjnej (lata 2009-2011) ($p=0,0061$) – Tabela 15, Rycina 8.



Rycina 8 Analiza stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w przedziałach czasowych (lata 2002-2005, 2006-2008, 2009-2011, 2012-2014, 2015-2017)

4.3.2. Stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w zależności od rodzaju nowotworu.

Poszczególne rodzaje nowotworów istotnie różnią się pod względem rozkładu stadiów zaawansowania $p < 0,0001$. Na podstawie testu post-hoc wyróżniono dwie jednorodne grupy. Do grupy A, z przewagą rozpoznania w niższym stadium zaawansowania, należą: nowotwory zarodkowe (germinalne) oraz nerczak zarodkowy (nephroblastoma). Do grupy B, o przewadze rozpoznania w wyższym stadium zaawansowania zaliczono: chłoniaki, mięsaki, zwojaka zarodkowego (neuroblastoma). W analizie regresji porównano grupę B do grupy A (pominięto wątrobiaka zarodkowego – hepatoblastoma, raka i inne, ponieważ nie miały jednoznacznego przypisania do grupy). Regresja wskazała, iż prawie o połowę niższą szansę na rozpoznanie w I lub II stadium nowotworu mają dzieci z grupy B (Tabela 15 3a, Rycina 9).



Rycina 9 Stadium zaawansowania w zależności od rodzaju nowotworu

4.3.3. Stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w zależności od czasu od początku występowania objawów do postawienia rozpoznania nowotworu.

Wraz ze wzrostem długości czasu od początku objawów do rozpoznania, zwiększa się liczba dzieci, które mają diagnozę postawioną w wyższym stopniu zaawansowania ($p=0,0001$) – Tabela 15 4a, siła tego związku określona współczynnikiem Spearmana to $r[95\%CI]= 0,19 [0,10 ; 0,29]$. Punktem odcięcia, powyżej którego wykazano istotną statystycznie różnicę są 3 tygodnie.

Model regresji wykazał, iż prawie trzykrotnie mniejsze ryzyko rozpoznania w zaawansowanym stadium nowotworu (III, IV i V) mają dzieci, u których objawy występują 0 tyg. (czyli rozpoznanie postawione jest u dziecka bez objawów lub trwają maksymalnie 2 dni), niż te których objawy występują ≥ 3 tygodni (OR $[95\%CI]= 2,70 [1,50 ; 4,83]$, $p=0,0009$) – Tabela 16.

Tabela 16 Stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w zależności od czasu od początku występowania objawów do postawienia rozpoznania nowotworu - analiza za pomocą modelu wielowymiarowego

4a. Czas	Stadium (I i II) vs (III i IV+V)*	
	OR[95%CI]	Wartość p
0	2,02 [1,05 ; 3,89]	0,0342
1-2	1,26 [0,75 ; 2,11]	0,3760
>=3	reference category	

*wyniki analizy wielowymiarowej w modelu regresji logistycznej

Pogrubioną czcionką zaznaczono wynik istotny statystycznie

Ponieważ wyniki analizy wielowymiarowej w korekcji o rok i rodzaj nowotworu (Tabela 16) potwierdziły obserwacje z analizy jednowymiarowej (Tabela 15, 4a), to możemy uznać, że czas od wystąpienia objawów jest niezależnym od rodzaju nowotworu i roku jego rozpoznania czynnikiem związanym ze stadium nowotworu (dla 0 tyg.: $p=0,0342$, dla 1-2 tyg. $p=0,3760$). Dokładna, odrębna dla każdego rodzaju nowotworu analiza stopnia zależności stadium zaawansowania (I, II, III, IV+V) i czasu występowania objawów, wskazała na rosnącą zależność tzn. wraz z upływem czasu wzrastał też stopień zaawansowania, i w przypadku dwóch rodzajów nowotworów związek ten był istotny statystycznie. Najsilniejszy związek dotyczył raka $r[95\%CI]= 0,74 [0,23 ; 0,93]$, $p=0,0092$, ale istotność statystyczną potwierdzono także dla nowotworu zarodkowego $r[95\%CI]= 0,3 [0,02 ; 0,54]$, $p=0,0339$. Silna zależność dotyczyła również wątrobiaka zarodkowego (hepatoblastoma) ($r=0,55$), ale ze względu na małą licznosc grupy nie udało się potwierdzić istotności statystycznej tego związku. W pozostałych rodzajach nowotworu również nie potwierdzono zależności (Tabela 17).

Tabela 17 Analiza istotności wpływu długości czasu od pojawienia się objawów do rozpoznania w poszczególnych rodzajach nowotworów

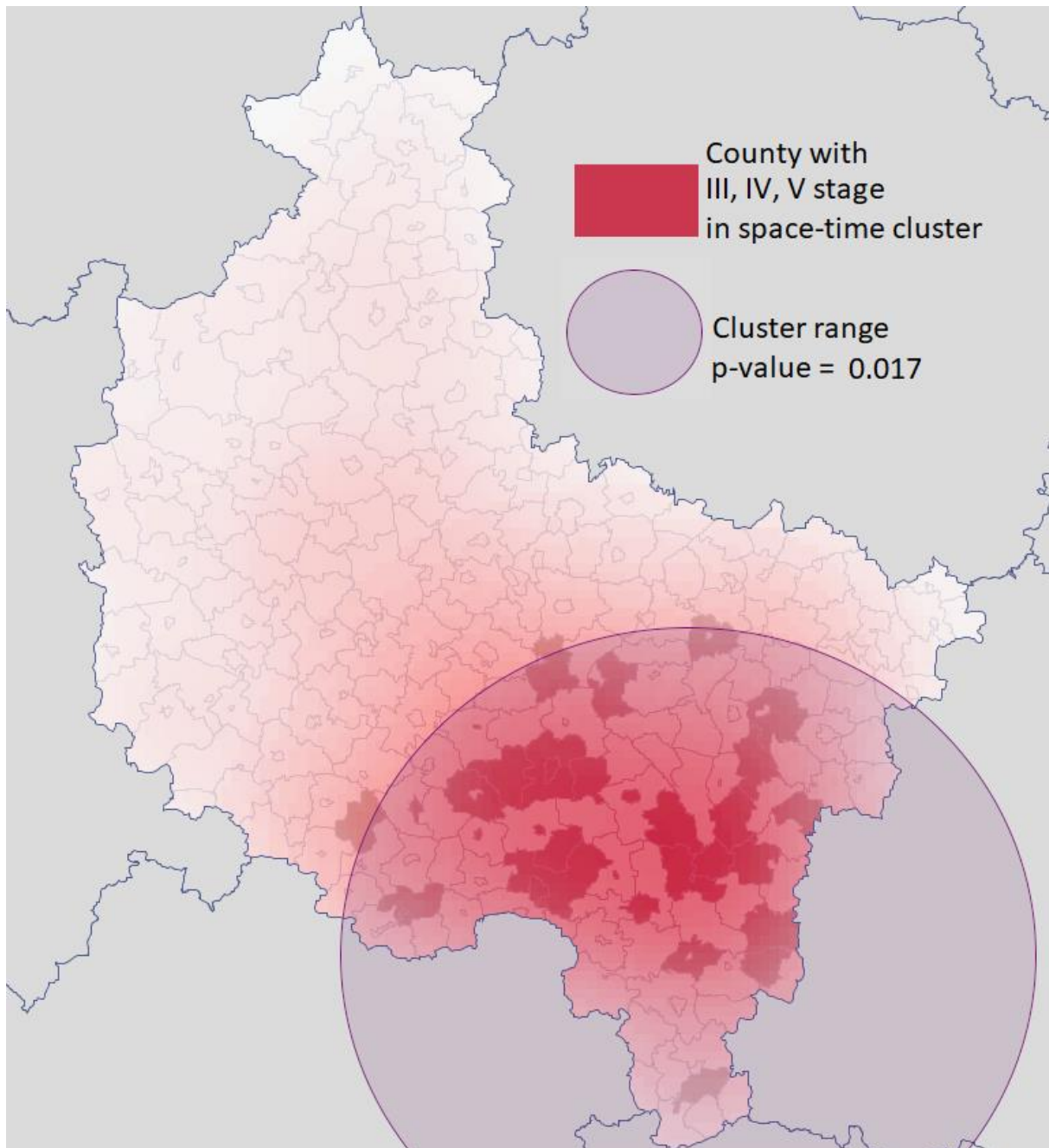
	liczność	Spearman r[95%CI]	p-value
chłoniak	121	0,12[-0,07;0,29]	0,2075
hepatoblastoma	7	0,55 [NA]	0,2018
inne	5	0,46 [NA]	0,4338
mięsak	56	-0,04[-0,3;0,24]	0,7892
nephroblastoma	50	-0,08[-0,36;0,21]	0,5616
neuroblastoma	69	0,11[-0,14;0,34]	0,386
rak	11	0,74[0,23;0,93]	0,0092
zarodkowy	51	0,3[0,02;0,54]	0,0339

NA-not applicable (ze względu na małą licznosc)

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie

4.4. Stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w Wielkopolsce – poszukiwanie skupień, gdzie nowotwory rozpoznawane są w wysokich stadiach zaawansowania.

Na mapie – Rycina 10 przedstawiono skupienia, w których ryzyko rozpoznania chłoniaka lub guza litego w wysokim stadium zaawansowania (III, IV i V) jest wyższe niż na pozostałych obszarach.



Rycina 10 Skupienia czasowo-przestrzenne w Wielkopolsce, w których prawdopodobieństwo rozpoznania nowotworu w wysokim stadium zaawansowania jest istotnie wyższe niż poza nimi

Gminy, w których wykryto skupienia w okresie 2005/5/1 to 2009/7/31 ($p= 0,017$) to: **Baranów, Kraszewice, Brzeziny, Mikstat (część wiejska), Ostrów Wlkp., Miejska Górka, Krzemieniewo, Gostyń (miasto), Książ Wlkp. (miasto), Borek Wlkp. (wieś), Jaraczewo, Jarocin, Kotlin, Miłośław, Pyzdry, Golina (wieś), Pogorzela (miasto), Koźmin Wlkp. (miasto), Tuliszków (wieś), Mycielin, Żelazków, Rozdrażew, Krotoszyn, Raszków (miasto), Nowe Skalmierzyce, Kalisz, Gołuchów, Opatówek, Pleszew (miasto), Lisków** (Rycina 12). Prawdopodobieństwo rozpoznania nowotworu w zaawansowanym stadium (III, IV i V stopniu) dzieci zamieszkujących dane gminy jest prawie dziesięciokrotnie wyższe w klasterze niż w obszarze poza klasterem ($OR=9,64 [3,41 ; 27,27]$) – Tabela 18.

Tabela 18 Analiza stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w skupieniach i poza nim

	III, IV i V (n=305)	I i II (n=239)	OR[95%CI]
Skupienie (n=47)	43 (14,1%)	4 (1,7%)	9,64 [3,41 ; 27,27]
Poza skupieniem (n=497)	262 (85,9%)	235 (98,3%)	reference

W celu poszukiwania innych zmiennych wpływających na prawdopodobieństwo rozpoznania choroby w wysokim stadium zaawansowania przeanalizowano cechy pacjentów wewnątrz skupienia i poza nim. Wykazano statystycznie istotną różnicę w płci ($p= 0,0174$) – przewaga płci męskiej wewnątrz skupienia jest istotnie większa (34 chłopców, co stanowi 72%) niż na zewnątrz (270 chłopców, co stanowi 54%) – Tabela 19.

Tabela 19 Porównanie cech pacjentów wewnątrz skupienia i poza nim

Analizowane parametry	skupienie (n=47)	Poza skupieniem (n=497)	Wartość p
2a. Wiek			
0-1	9 (19,1%)	136 (27,4%)	0,3829 (M-W)
2-5	12 (25,5%)	100 (20,1%)	
6-10	6 (12,8%)	73 (14,7%)	
11-18	20 (42,6%)	188 (37,8%)	
4a. Czas			
0	2 (9,5%)	61 (17,0%)	0,0860 (M-W)
1-2	3 (14,3%)	96 (26,7%)	
>=3	16 (76,2%)	202 (56,3%)	
5. Płeć			
Kobieta	13 (27,7%)	227 (45,7%)	0,0174 (Chi2)
Mężczyzna	34 (72,3%)	270 (54,3%)	
6. Zamieszkanie			
Wieś	25 (53,2%)	229 (46,1%)	0,3500 (Chi2)
Miasto	22 (46,8%)	268 (53,9%)	

(M-W) Mann-Whitney test

(Chi2) Chi-squared test

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie

4.5. Analiza długości czasu od objawów do rozpoznania

Mediana czasu od wystąpienia objawów do rozpoznania nowotworu ogółem wynosiła 4 tygodnie. Najkrótszy obserwowany czas wynoszący 0 tygodni stwierdzono u dzieci z przypadkowym stwierdzeniem choroby, objawami trwającymi maksymalnie 2 dni przed postawieniem rozpoznania lub mających wrodzone nowotwory. Najdłuższy czas wynosił 96 tygodni. Mediana czasu 0,5 tygodnia była najkrótsza u osób z diagnozą nerczaka zarodkowego (nephroblastoma) oraz wątrobiaka zarodkowego (hepatoblastoma), a następnie białaczek oraz nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) i wynosiła 2 tygodnie. U dzieci z chłoniakiem, guzem ośrodkowego układu nerwowego, mięsakiem oraz nowotworem zarodkowym (inaczej germinalnym) mediana czasu do rozpoznania wynosiła 4 tygodnie. Najdłuższa mediana obserwowana była u dzieci z histiocytozą komórek Langerhansa (8 tygodni) – Tabela 20.

Wykazano statystycznie istotną różnicę w długości czasu od objawów do rozpoznania u pacjentów z rozpoznaniem:

- białaczek, gdzie u większości pacjentów czas do rozpoznania był krótszy niż mediana (proporcja osób B/A wynosi 0,3 i jest istotnie niższa niż w całej badanej grupie, gdzie wynosi 0,5);
- nerczaka zarodkowego (nephroblastoma), gdzie u większości pacjentów czas do rozpoznania był krótszy niż mediana (proporcja osób B/A wynosi 0,19);
- chłoniaka, gdzie u większości pacjentów czas do rozpoznania był dłuższy niż mediana (proporcja B/A wynosi 0,81).

U pacjentów z rozpoznaniem guza ośrodkowego układu nerwowego, mięsaka, histiocytozy komórek Langerhansa, wątrobiaka zarodkowego (hepatoblastoma) większość miała rozpoznanie postawione po czasie dłuższym niż mediana, ale nie wykazano istotności statystycznej, prawdopodobnie z uwagi na małą licznosc grup. Nie wykazano różnic w czasie do diagnozy w zależności od płci, miejsca zamieszkania w mieście lub na wsi, ani w poszczególnych grupach wiekowych: <1, 1-5, 6-10, 11-18. Zaobserwowano jednak, że proporcja B/A jest coraz wyższa w kolejnych grupach wiekowych ($p= 0,0041$ w teście dla

trendu). Nie wykazano różnic w zależności od przedziału lat, w którym rozpoznano nowotwór.

Tabela 20 Czas w tygodniach od pojawienia się objawów do postawienia diagnozy nowotworu

		Czas do diagnozy (tyg)			Liczba pacjentów, dla których czas do diagnozy jest:		proporcja	wartość p*	wartość p trendu#
		n (%)	Mediana (25%-75%)	(min-max)	(A) ≤mediana ogółem	(B) >mediana ogółem	(B/A)	Ref	
ogółem		727 (100%)	4 (1-8)	(0-96)	486	241	0,50	Ref	
płeć	K	320 (44,02%)	3 (0,875-8)	(0-72)	216	104	0,48	0,8634	NA
	M	407 (55,98%)	4 (1-8)	(0-96)	270	137	0,51	0,8634	
wiek	A (0-1)	144 (19,81%)	1 (0-5)	(0-28)	104	40	0,38	0,2636	0,0041
	B (1-5)	206 (28,34%)	3 (1-5)	(0-72)	148	58	0,39	0,2636	
	C (6-10)	140 (19,26%)	4 (2-8)	(0-96)	91	49	0,54	0,7012	
	D (11-18)	237 (32,6%)	4 (2-8)	(0-72)	143	94	0,66	0,166	
zamieszkanie	miasto	394 (54,2%)	3 (1-8)	(0-96)	267	127	0,48	0,7433	
	Wieś	333 (45,8%)	4 (1-8)	(0-72)	219	114	0,52	0,7433	
typ	białaczka	235 (32,32%)	2 (1-4)	(0-72)	181	54	0,30	↓ 0,0099	
	chłoniak	121 (16,64%)	4 (2-10)	(0-72)	67	54	0,81	↑ 0,0411	
	guz OUN	103 (14,17%)	4 (2-12)	(0-96)	58	45	0,78	0,0908	
	neuroblastoma	70 (9,63%)	2 (0,5-6)	(0-72)	46	24	0,52	0,9290	
	mięsak	59 (8,12%)	4 (2-12)	(0-48)	33	26	0,79	0,1921	
	zarodkowy	52 (7,15%)	4 (0,375-4,5)	(0-31)	39	13	0,33	0,3697	NA
	nephroblastoma	50 (6,88%)	0,5 (0-2)	(0-32)	42	8	0,19	↓ 0,0411	
	rak	11 (1,51%)	3 (0,75-4)	(0-48)	9	2	0,22	0,5819	
	LCH	10 (1,38%)	8 (4-11)	(3-48)	4	6	1,50	0,2348	
	hepatoblastoma	7 (0,96%)	0,5 (0-5)	(0-16)	4	3	0,75	0,9290	
	Inne	9 (1,24%)	8 (4-20)	(0-28)	3	6	2,00	0,1817	
stadium zaawansowania	I	115 (15,82%)	3 (0,5-8)	(0-72)	71	44	0,62	0,7183	0,5912
	II	101 (13,89%)	4 (1-8)	(0-48)	66	35	0,53	0,8938	
	III	84 (11,55%)	4 (1-9)	(0-96)	55	29	0,53	0,8938	
	IV	161 (22,15%)	4 (2-10)	(0-72)	94	67	0,71	0,1510	
	V	2 (0,28%)	0,25 (0,125-0,375)	(0-0,5)	2	0	0,00	0,8938	

Stan	Remisja	590 (81,16%)	3 (1-8)	(0-72)	398	192	0,48	0,7909	
	Zgon	116 (15,96%)	4 (1,75-8)	(0-48)	81	35	0,43	0,7909	NA
Rok	2003-2005	3 (0,41%)	3 (1,5-3,5)	(0-4)	3	0	0,00	0,5975	
	2006-2008	90 (12,38%)	4 (2-8)	(0-48)	57	33	0,58	0,5975	
	2009-2011	190 (26,13%)	4 (1-11,5)	(0-72)	116	74	0,64	0,5390	
	2012-2014	206 (28,34%)	3 (1-8)	(0-96)	143	63	0,44	0,5975	
	2015-2017	238 (32,74%)	3 (0,5-5)	(0-72)	167	71	0,43	0,5975	0,092

↓ przeważa czas krótszy tzn. więcej osób ma czas \leq medianie niż wynika z proporcji ogółem B/A

↑ przeważa czas dłuższy tzn. więcej osób ma czas $>$ mediana niż wynika z proporcji ogółem B/A

Ref - kategoria referencyjna

* test dokładny dla pojedynczej proporcji z poprawką Benjaminiiego-Hochberga dla wielokrotnych porównań

Test Cochran–Armitage dla trendu

4.6. Analiza szczegółowa opóźnień rozpoznania oraz diagnozy u pacjentów bezobjawowych

Z bazy danych wyselekcjonowano pacjentów, u których czas od objawów do rozpoznania trwał 6 miesięcy (24 tygodnie) i dłużej. Grupa stanowiła 49 chorych spośród 1094 (4,5%). Wśród nich najczęściej stwierdzano: nowotwór ośrodkowego układu nerwowego (n= 13), chłoniaka (n= 10, w tym 9 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, 1 z chłoniakiem nie-Hodgkinowskim), mięsaka (n= 7), neuroblastoma (n= 5), nowotwór zarodkowy (n= 4), białaczkę (n= 3, w tym 2 pacjentów z ostrą białaczką szpikową i jeden z przewlekłą białaczką szpikową), nerczaka zarodkowego (n= 3), raka (n= 2), histiocytozę komórek Langerhansa (n= 1).

Analizując symptomatologię powyższych pacjentów, u których czas od objawów do rozpoznania był długi zauważono, że wśród przyczyn opóźnienia postawienia diagnozy były:

1. Niespecyficzne objawy

- U większości dzieci z nowotworem ośrodkowego układu nerwowego niespecyficzny, izolowany ból głowy trwający kilka miesięcy. Wystąpienie dodatkowych objawów, jak zaburzenia równowagi, przymusowe pochylenie głowy, nadmierna senność, wymioty, niewyraźna mowa skłaniały lekarza do wykonania diagnostyki obrazowej.
- Większość nastolatków z opóźnieniem rozpoznania chłoniaka Hodgkina konsultowana była przez dermatologa z powodu świądu skóry. U wszystkich występowała limfadenopatia. U dwojga dzieci podanie antybiotyku spowodowało zmniejszenie się węzłów chłonnych, ale w trakcie obserwacji ponownie uległy powiększeniu. U większości po kilkumiesięcznej diagnostyce wystąpił znaczący spadek masy ciała.
- Dzieci z mięsakiem prezentowały powoli rosnący guz, któremu u niektórych pacjentów towarzyszył ból. Opóźnienie rozpoznania występowało częściej, gdy pacjent w pierwszej kolejności zgłaszał się do ortopedy.

2. Ukrywanie objawów przez pacjenta

Ma miejsce w wyniku lokalizacji nowotworu w okolicach intymnych u nastolatków – jąder, miednicy, narządów rodnych. Czworo chłopców z guzem jądra nie poinformowało rodziców o zauważonych przez siebie objawach, a zgłosili się do lekarza dopiero w momencie wystąpienia bólu, zaburzeń chodu, krwiopłucia (w wyniku rozsiewu nowotworu do płuc).

3. Niewłaściwa ścieżka diagnostyczna

U dwojga pacjentów (jednego z chłoniakiem nie-Hodgkinowskim, drugiego z mięsakiem) do opóźnienia rozpoznania doszło w wyniku prób diagnozowania stwierdzonego guza poza ośrodkiem referencyjnym. Ocena materiału przez pracownię mające niewielkie doświadczenie w badaniach biopsji nowotworów wieku dziecięcego spowodowała, że postawiono błędne rozpoznanie, co wydłużyło proces diagnostyczny o kilka miesięcy.

4. Trudności w dostępie do badań diagnostycznych

U dwojga pacjentów z podejrzeniem nowotworu ośrodkowego układu nerwowego do dekomensacji (wgłobienia migdałków mózdku do otworu wielkiego) doszło w trakcie oczekiwania na termin badania rezonansu magnetycznego w warunkach ambulatoryjnych. U dwojga kolejnych w wykonanym początkowo badaniu tomografii komputerowej z kontrastem nie uwidoczniono guza, a stwierdzono go dopiero po wykonaniu rezonansu magnetycznego.

Wśród wymienionych chorych większość należała do grupy wiekowej nastolatków (11-18) n=25 (51%), a w kolejnych grupach liczba chorych była następująca: 6-10 lat (n=8; 16,3%), 2-5 lat (n=12; 24,5%), 0-1 lat (n=4; 8,2%).

Najdłuższy czas od objawów do rozpoznania, wynoszący 96 tygodni (około 2 lata) zanotowano u dziecka z guzem ośrodkowego układu nerwowego. Z tej grupy wszyscy pacjenci z rozpoznaniem chłoniaków, mięsaków, nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) w momencie rozpoznania mieli stwierdzone III lub IV stadium zaawansowania choroby.

Czas rozpoznania wynosił 0 tygodni u 18 pacjentów (1,6%), a nowotwory występujące u tych chorych to: nerczak zarodkowy (n=8), ostra białaczka limfoblastyczna (n=4), chłoniak (n=2), nerwiak zarodkowy (n=2), nowotwór zarodkowy lub germinalny (n=1), wątrobiak

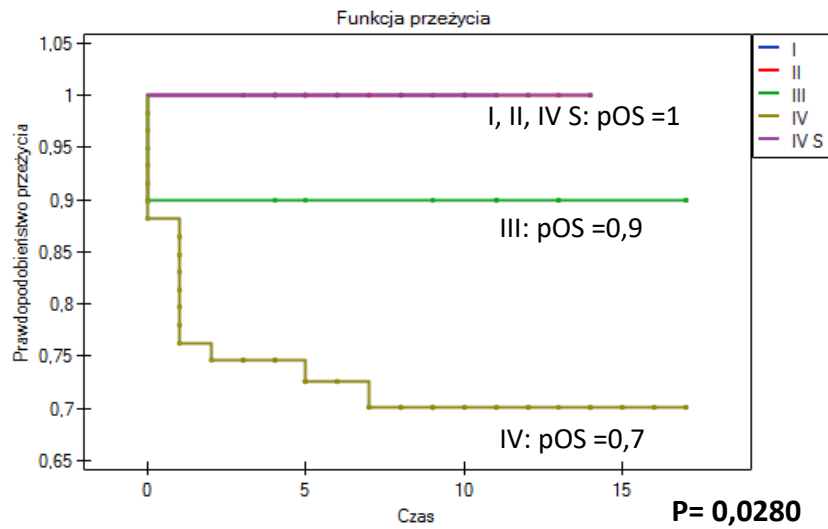
zarodkowy (hepatoblastoma). Rozpoznanie było postawione mimo braku objawów lub gdy objawy były obserwowane maksymalnie do 2 dni. Ponad połowa dzieci (n=11; 61,1%) to pacjenci z guzem w jamie brzusznej. Diagnoza przypadkowa miała miejsce podczas badania profilaktycznego zdrowego dziecka podczas kwalifikacji do szczepienia lub bilansu zdrowia lub konsultacji lekarskiej z innego powodu (upadku z łóżka, aspiracji ciała obcego).

4.7. Analiza prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem guzów litych i chłoniaków w zależności od stadium zaawansowania w momencie rozpoznania.

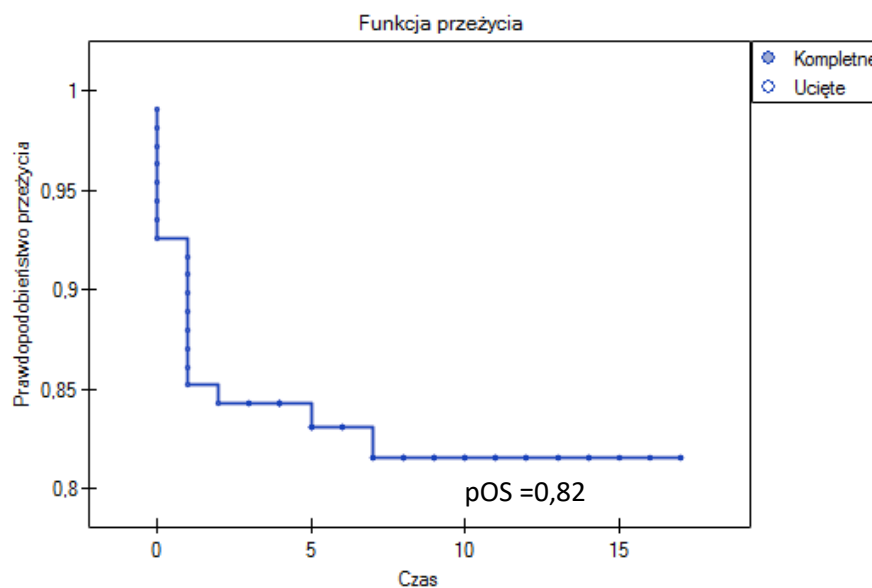
Prawdopodobieństwo przeżycia maleje wraz ze wzrostem zaawansowania choroby. Zależność ta mierzona testem Log Rank była statystycznie istotna w przypadku nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), mięsaków i nerczaka zarodkowego (nephroblastoma) – Ryciny 11-16.

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) spada istotnie wraz ze wzrostem zaawansowania z 100% w stadium I, II i IV S, 90% w stadium III do 70% w stadium IV ($p= 0,0280$) (Rycina 11). Dla stopnia I, II i IVs prawdopodobieństwo przeżycia wynosi 100%, dlatego na wykresie tworzą jedną grupę.

Prawdopodobieństwo przeżycia w przypadku rozpoznania nerwiaka zarodkowego wynosi 82,4% (Rycina 12).



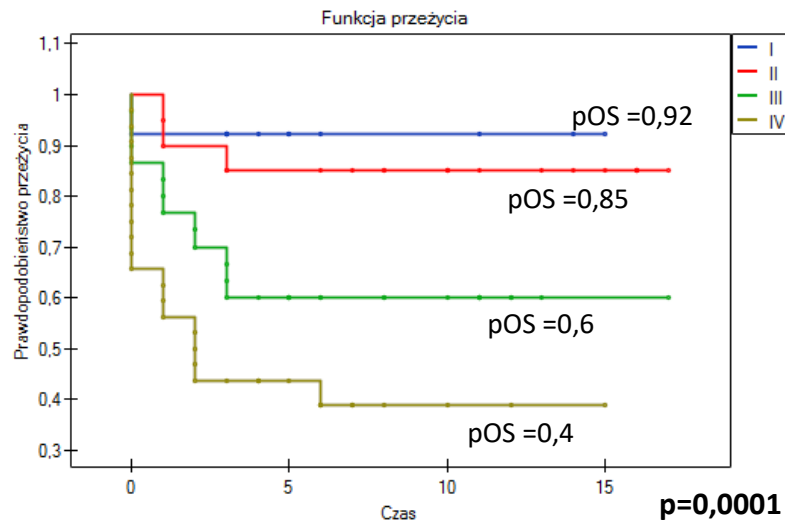
Rycina 11 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem nerwiaka zarodkowego w zależności od stadium zaawansowania (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)



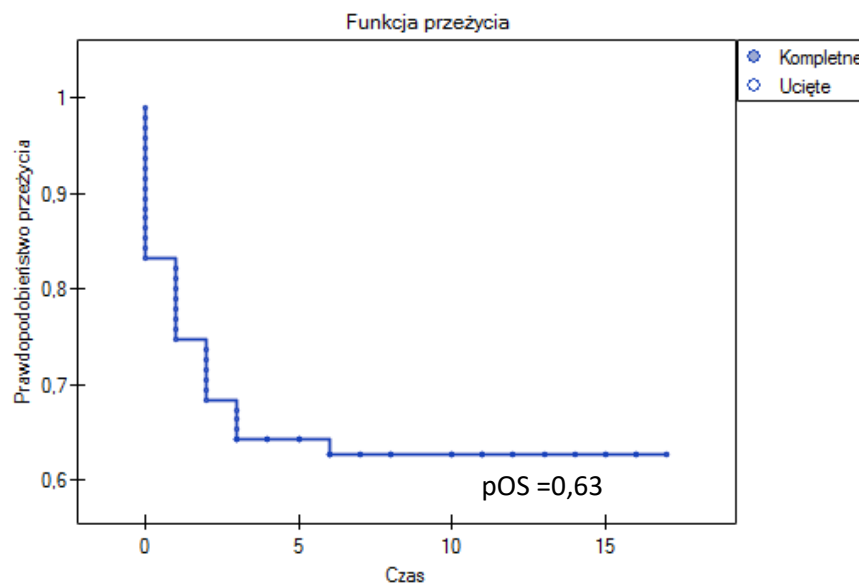
Rycina 12 Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rozpoznaniem nerwiaka zarodkowego (analiza Kaplana Meiera)

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na mięsaki spada istotnie wraz ze wzrostem zaawansowania z 92% w stadium I do 40% w stadium IV ($p=0,0001$) (Rycina 13).

Prawdopodobieństwo przeżycia w przypadku rozpoznania mięsaka wynosi 63,16% (Rycina 14).



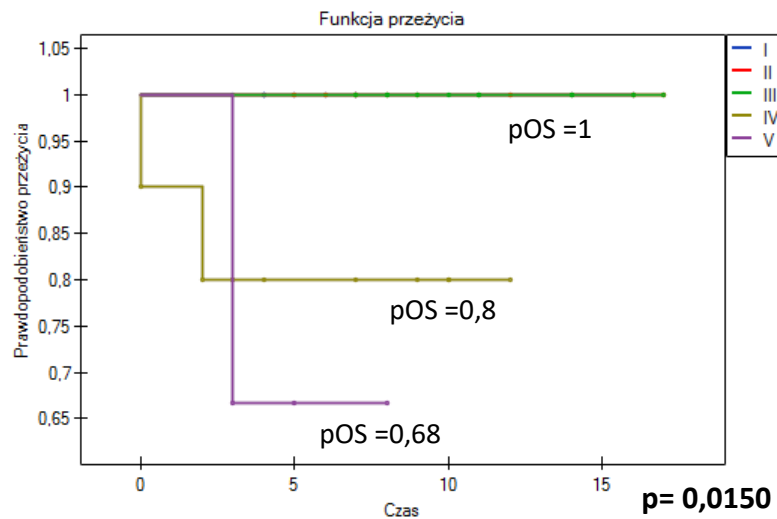
Rycina 13 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem mięsaka w zależności od stadium zaawansowania (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)



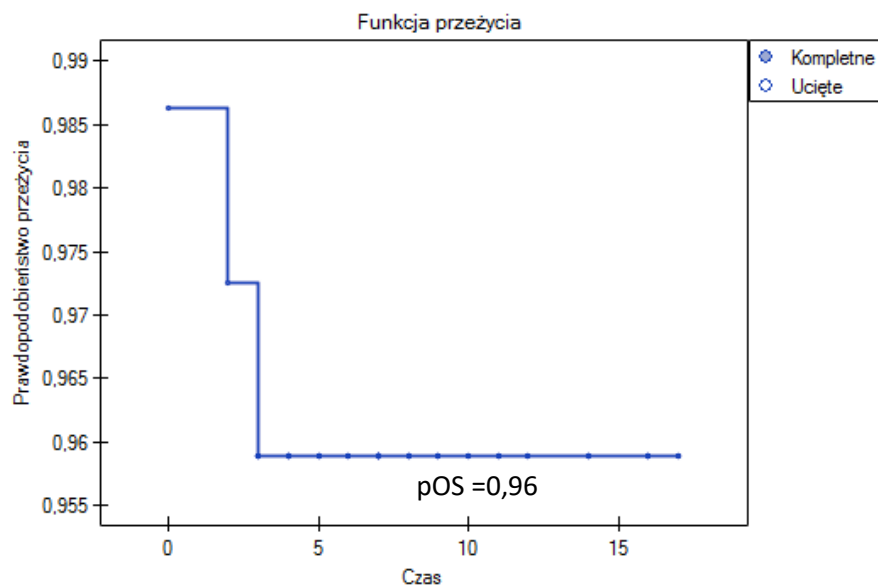
Rycina 14 Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rozpoznaniem mięsaka (analiza Kaplana Meiera)

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na nerczaka zarodkowego (nephroblastoma) spada istotnie wraz ze wzrostem zaawansowania z 100% w stadium I do 68 % w stadium V ($p= 0,0150$) (Rycina 15).

Prawdopodobieństwo przeżycia w przypadku rozpoznania nerczaka zarodkowego wynosi 95,89% (Rycina 16).



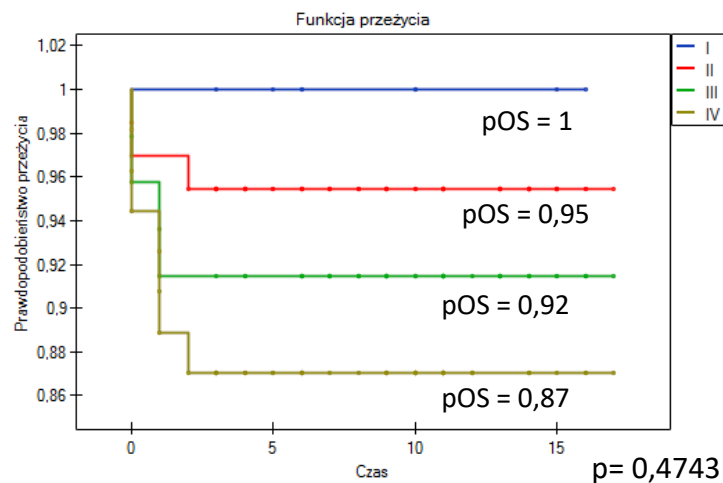
Rycina 15 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem nerczaka zarodkowego w zależności od stadium zaawansowania (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)



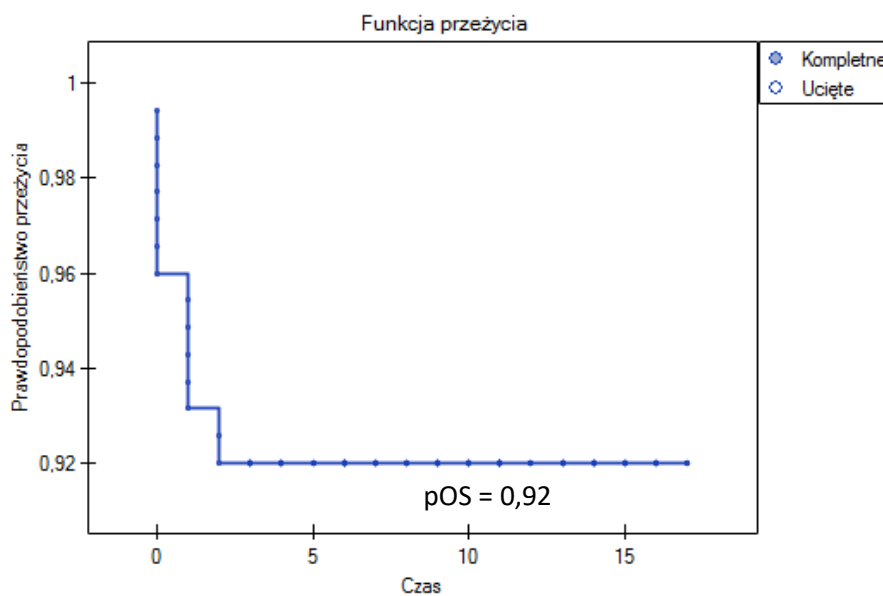
Rycina 16 Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rozpoznaniem nerczaka zarodkowego (analiza Kaplana Meiera)

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na chłoniaki spada wraz ze wzrostem zaawansowania z 100% w stadium I do 87% w stadium IV, ale zależność ta nie jest istotna statystycznie ($p=0,4743$) (Rycina 17).

Prawdopodobieństwo przeżycia w przypadku rozpoznania chłoniaka wynosi 92% (Rycina 18).

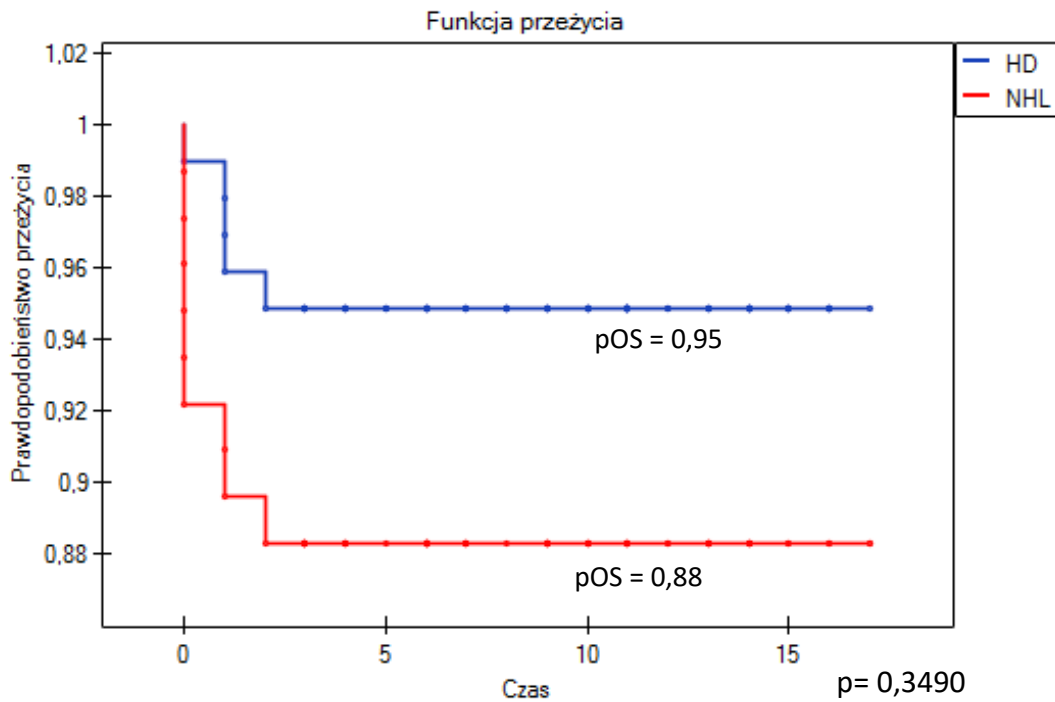


Rycina 17 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rozpoznaniem chłoniaka w zależności od stadium zaawansowania (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)



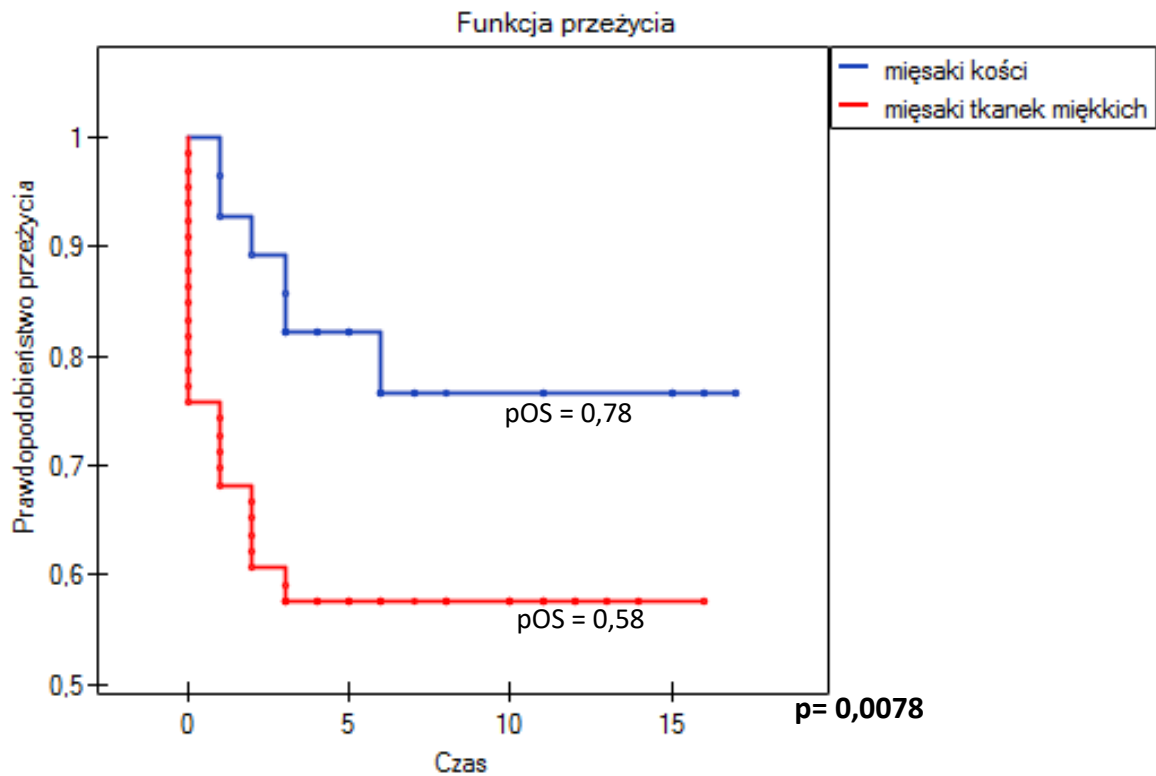
Rycina 18 Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rozpoznaniem chłoniaka (analiza Kaplana Meiera)

Porównano wynik leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkinowskie. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z chłoniakiem Hodgkina wynosi 95%, a z chłoniakiem nie-Hodgkinowskim 88%, ale różnica ta nie była istotna statystycznie ($p= 0,3490$) (Rycina 19). W analizie nie uwzględniono jednego pacjenta z chłoniakiem szarej strefy z uwagi na niską licznosc grupy.



Rycina 19 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkinowskie (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)

Porównano wynik leczenia chorych na mięsaki kości oraz mięsaki tkanek miękkich. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z mięsakiem kości różni się istotnie od przeżycia u pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich i wynosi odpowiednio 78% i 58%, ($p= 0,0078$) (Rycina 20).

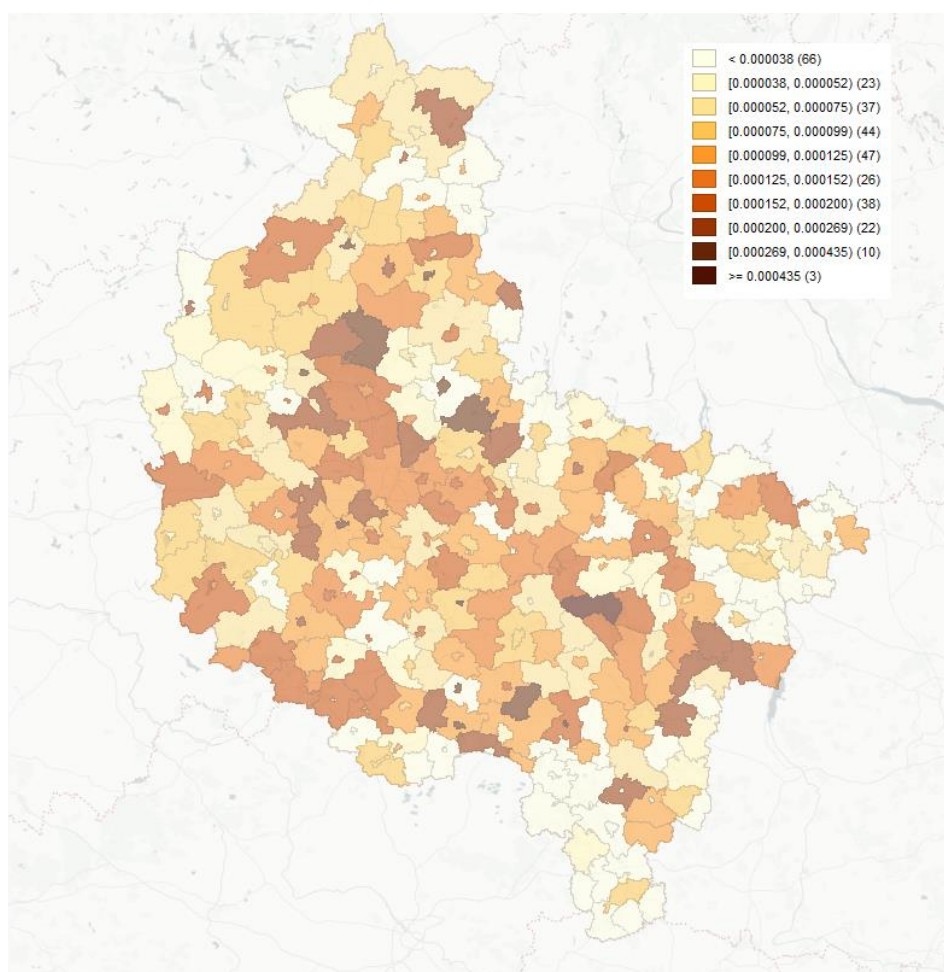


Rycina 20 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych na mięsaki kości i mięsaki tkanek miękkich (test LogRank, Statystyka Chi-kwadrat)

4.8. Analiza geograficzna surowych współczynników zapadalności na nowotwory w Wielkopolsce w latach 2004-2013.

Na podstawie danych adresowych analizowanych pacjentów oraz informacji udostępnianych przez Główny Urząd Statystyczny wyznaczono surowe wskaźniki zachorowalności na nowotwory. Wyniki przedstawiono na mapie Wielkopolski z podziałem na gminy (Rycina 21).

Gminy, w których surowe wskaźniki zachorowalności dla nowotworów ogółem były najwyższe (269-435/ 1 mln dzieci) to: **Raszków (miasto), Rozdrażew, Kobylin (miasto), Gizałki, Książ Wlkp. (miasto), Stęszew (miasto), Kiszkowo, Ryczywół, Obrzycka (miasto), Margonin (miasto), Ujście (miasto), Skoki (miasto).**



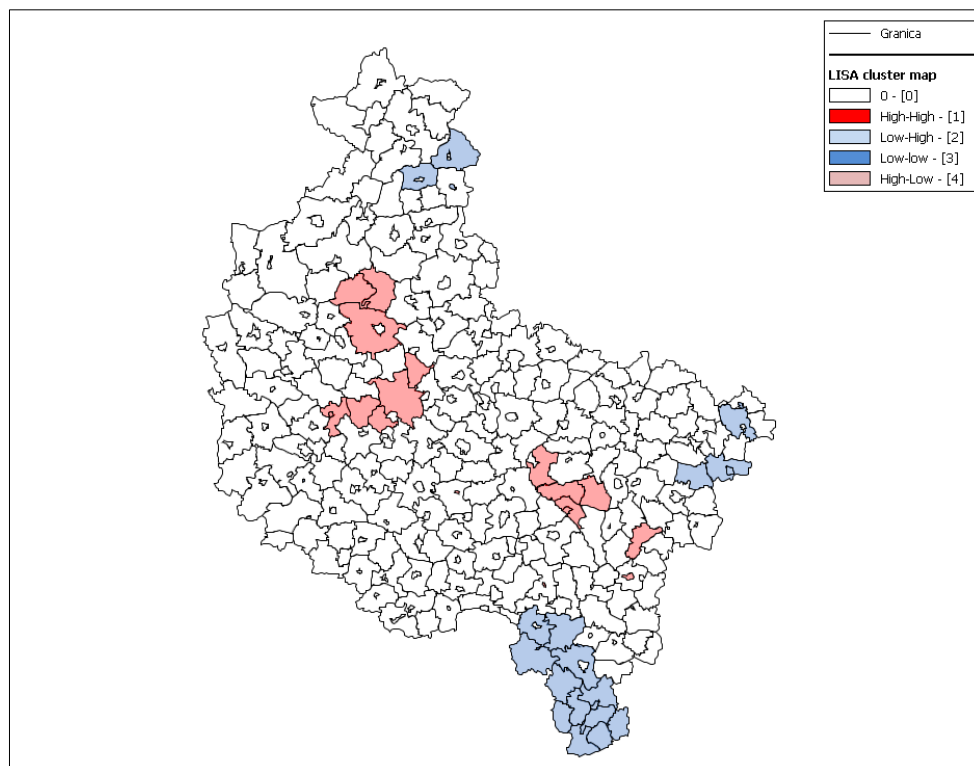
Rycina 21 Surowe wskaźników zapadalności na nowotwory w Wielkopolsce z naturalnym podziałem Jenksa

4.9. Analiza geograficzna - poszukiwanie skupień przestrzennych i czasowo-przestrzennych

Do wyszukiwania skupień użyto następujących metod: statystyki lokalnej I Morana, Gi Getisa i Orda, CutL oraz metody Kulldorffa.

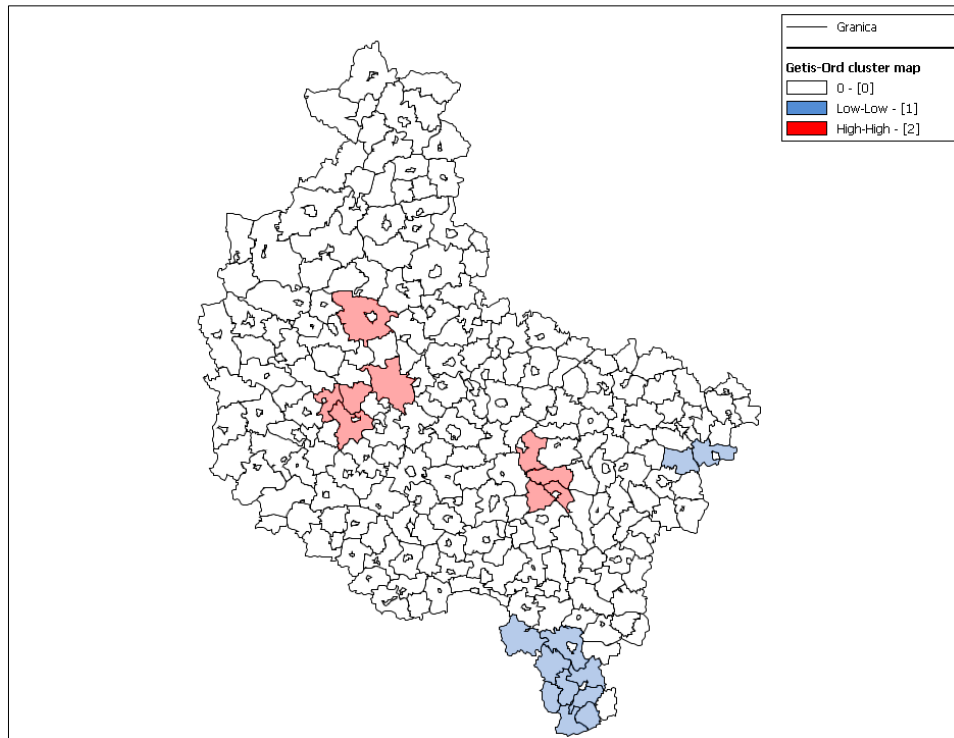
4.9.1. Wyszukiwanie skupień zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego za pomocą statystyk lokalnych- Morana oraz Getisa i Orda.

Metodą statystyk lokalnych- Morana zlokalizowano skupienia, gdzie częstość występowania nowotworów jest istotnie wyższa oraz niższa (poziom istotności $p=0,01$). Kolorem czerwonym oznaczone jest 18 obszarów - są to centra klasterów z wysokim współczynnikiem zapadalności na nowotwory u dzieci. Kolorem niebieskim oznaczone jest 22 regionów o niskich wartościach współczynnika – Rycina 22.



Rycina 22 Mapa przedstawiająca wyniki statystyki lokalnej I Morana dla wszystkich rodzajów nowotworów

Za pomocą metody Gi Getisa i Orda zlokalizowano skupienia: 9 istotnych statystycznie obiektów o wysokich wartościach statystyki, gdzie częstość występowania nowotworów jest istotnie wyższa (oznaczone kolorem czerwonym) oraz 11 istotnych statystycznie obiektów, gdzie częstość występowania nowotworów jest istotnie niższa (oznaczone kolorem niebieskim) (poziom istotności $p=0,01$, Rycina 23).



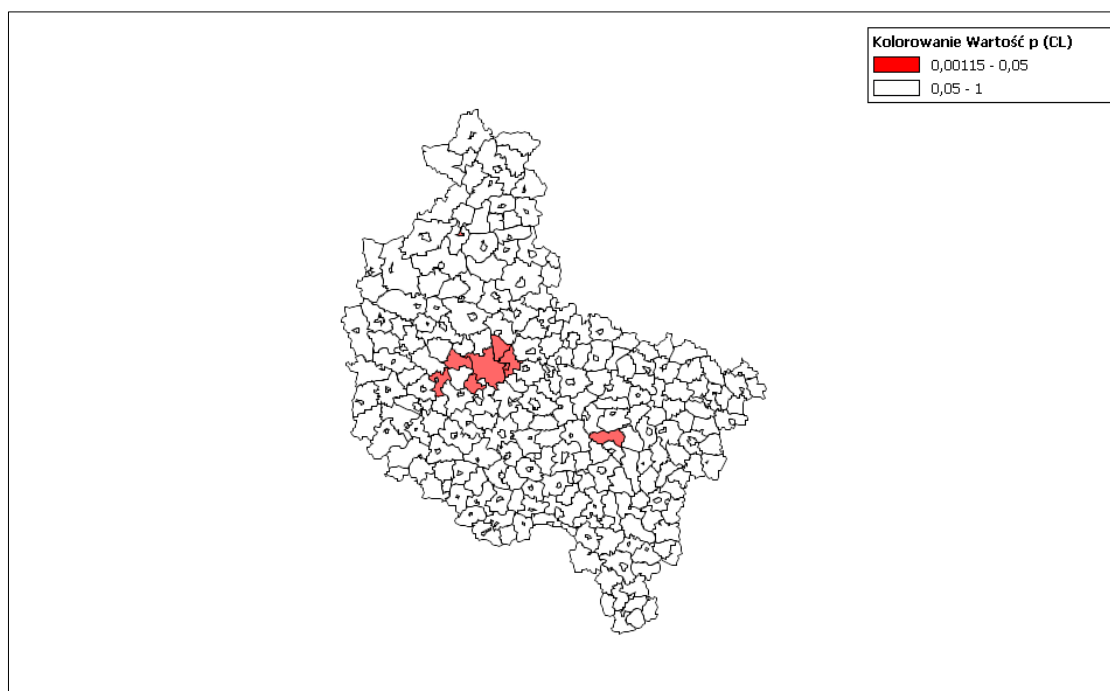
Rycina 23 Mapa przedstawiająca wyniki statystyki lokalnej Gi Getisa i Orda dla wszystkich rodzajów nowotworów

4.9.2. Wyszukiwanie skupień zwiększonych współczynników zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego za pomocą metody Cut L

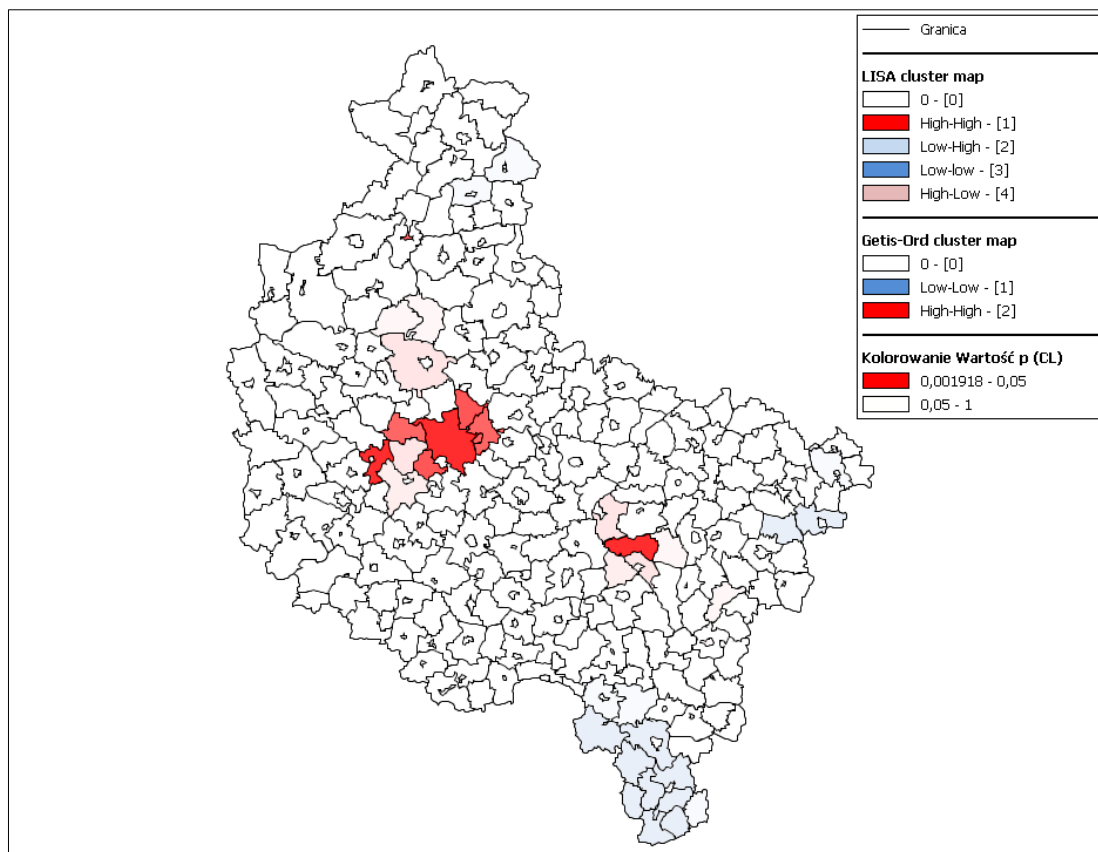
Zidentyfikowano skupienia, gdzie częstość występowania nowotworów jest istotnie wyższa (poziom istotności $p= 0,0012 - 0,05$; Tabela 21). Skupienia występowały w następujących gminach: **Gizałki, Poznań, Tarnowo Podgórne, Komorniki, Buk obszar wiejski, Czerwonak, Swarzędz**, zaznaczonych na mapie kolorem czerwonym (Rycina 24).

Tabela 21 Skupienia, w których zapadalność na nowotwory jest wysoka zidentyfikowane za pomocą analizy Cut L

Skupienie	Liczba gmin	Populacja	Liczba chorych	Wskaźnik zachorowalności	Współczynnik CutL	Relatywne ryzyko	Wartość p
1	5	103079,87	205	198,9/ 10 000	1,28	1,34	0,0012
2	1	773,27	4	517,3/ 10 000	3,33	3,34	0,0338
3	1	4827	17	352,2/ 10 000	2,26	2,29	0,0026
4	1	1125,27	8	710,9/ 10 000	4,57	4,59	0,0011
5	1	5294,2	18	340/ 10 000	2,19	2,21	0,0026



Rycina 24 Mapa przedstawiająca skupienia zidentyfikowane za pomocą statystyki Cut L



Rycina 25 Mapa przedstawiająca łącznie wyniki statystyk lokalnych Morana, Gi Getisa i Orda oraz Cut L dla wszystkich rodzajów nowotworów

Gminy, w których zidentyfikowano zwiększoną zapadalność na nowotwory wieku dziecięcego to:

- **Poznań, Swarzędz, Czerwonak, Tarnowo Podgórne, Buk obszar wiejski, Komorniki, Gizałki, Ujście obszar miejski** (są to gminy zidentyfikowane za pomocą obu metod - oznaczone kolorem czerwonym);
- **Ceków-Kolonia, Grodziec, Chocz obszar wiejski, Czermin, Dopiewo, Stęszew obszar wiejski, Połajewo, Oborniki obszar wiejski, Ryczywół, Pызdry obszar wiejski** (są to gminy zidentyfikowane za pomocą jednej z metod - oznaczone kolorem różowym).

Gminy, w których zidentyfikowano zmniejszoną zapadalność na nowotwory wieku dziecięcego za pomocą wszystkich powyższych metod to:

- **Dąbie obszar wiejski, Brudzew, Sośnie, Ostrzeszów obszar wiejski, Kobyla Góra, Kępno obszar wiejski, Bralin, Perzów, Rychtal, Baranów, Trzcinica** (są to gminy zidentyfikowane za pomocą obu metod - oznaczone kolorem niebieskim);
- **Kłodawa, Odolanów obszar wiejski, Przygodzice, Łęka Opatowska** (są to gminy zidentyfikowane za pomocą jednej z metod - oznaczone kolorem błękitnym).

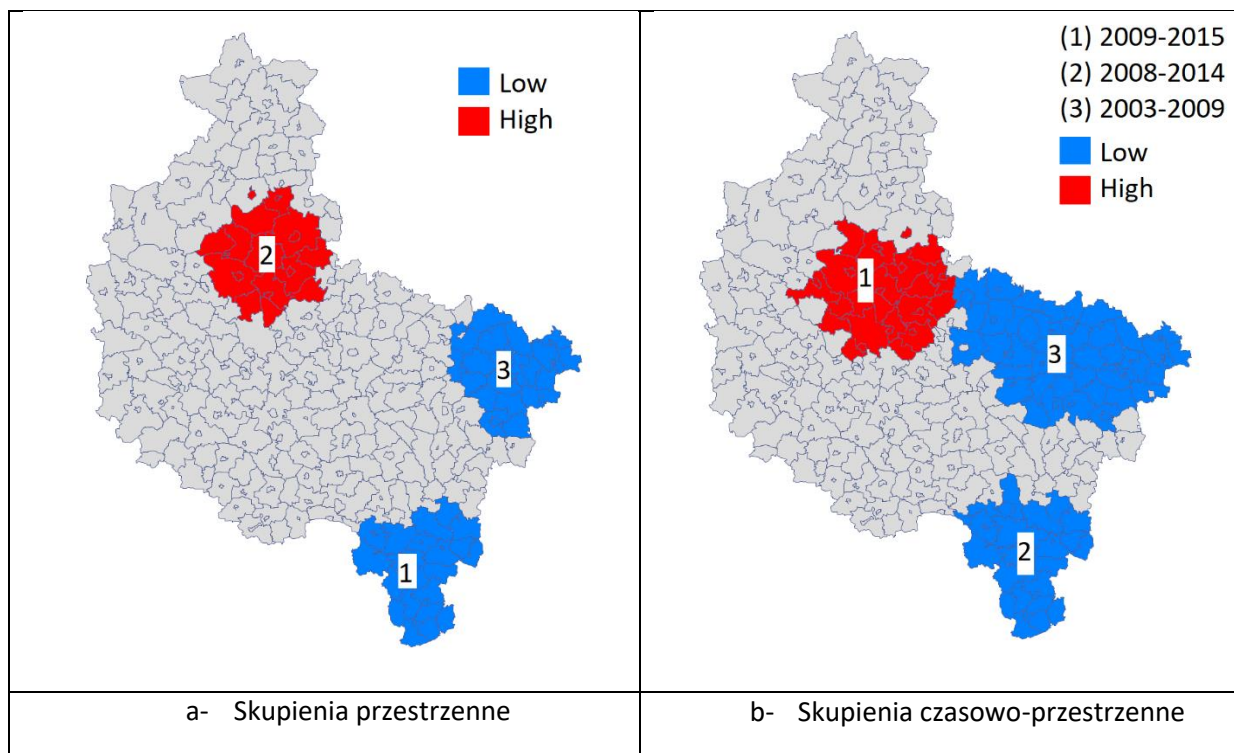
4.9.3. Wyszukiwanie skupień zwiększonej lub zmniejszonej zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego za pomocą metody Kulldorffa

Zidentyfikowano obszary o wyższej oraz niższej częstości występowania nowotworów wieku dziecięcego. Wykryto skupienia przestrzenne (Rycina 26 a), w których przez cały okres objęty analizą zanotowano:

- zbyt dużą liczbę zachorowań - obszar odpowiada **granicy północnej części subregionu poznańskiego i południowej części subregionu pilskiego** [skupienie 2] ($p = 0.039$).
- zbyt małą liczbę zachorowań w stosunku do pozostałych obszarów województwa **w południowej i centralnej części subregionu kaliskiego** [skupienie 1] ($p < 0.001$) oraz **centralnej i wschodniej części subregionu konińskiego** [skupienie 3] ($p = 0.048$).

Skupienia czasowo-przestrzenne (Rycina 26 b), które odznaczają się na tle Wielkopolski w krótszym przedziale czasowym to:

- skupienie czasowo-przestrzenne w latach 2009-2015, w którym zaobserwowano zwiększoną liczbę zachorowań, odpowiadające obszarowi **Miasta Poznań oraz północno-wschodniej części subregionu poznańskiego** [skupienie 1] ($p < 0.001$) – Tabela 25;
- obszary zmniejszonej liczby zachorowań w latach 2008-2014 na obszarze **południowej i centralnej części subregionu kaliskiego** [skupienie 2] ($p = 0.011$) oraz w latach 2003-2009 na terenie **całego subregionu konińskiego** [skupienie 3] ($p = 0.026$) – Tabela 25.



Rycina 26 Mapy przedstawiające wyniki statystyki skanującej Kulldorffa

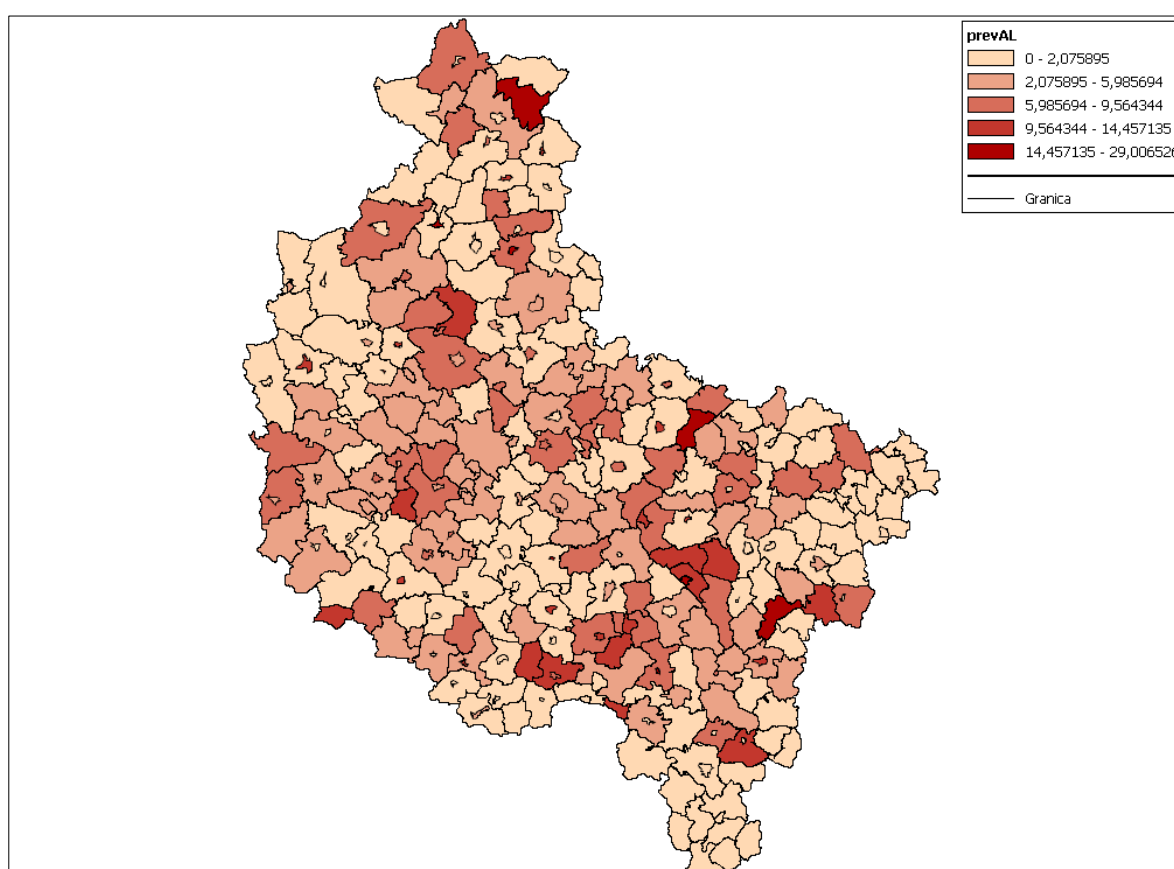
Tabela 22 Wyniki statystyki skanującej Kulldorffa

Klaster	liczba chorych	liczba narażonych (GUS)	RR[95%CI]	Wartość p
Klaster przestrzenny				
skupienie 1	18	547426	0,30 [0,19-0,48]	<0,001
poza skupieniem 1	1076	9859900	reference	
skupienie 2	110	684048	1,59 [1,31-1,94]	0,039
poza skupieniem 2	984	9723278	reference	
skupienie 3	50	810425	0,57 [0,43-0,75]	0,048
poza skupieniem 3	1044	9596901	reference	
Klaster czasowo-przestrzenny				
skupienie 1	190	1169398	1,66 [1,42-1,94]	<0,001
poza skupieniem 1	904	9237928	reference	
skupienie 2	11	367026	0,28 [0,15-0,50]	0.011
poza skupieniem 2	1083	10040300	reference	
skupienie 3	45	834088	0,49 [0,37-0,66]	0.026
poza skupieniem 3	1049	9573238	reference	

RR – relatywne ryzyko

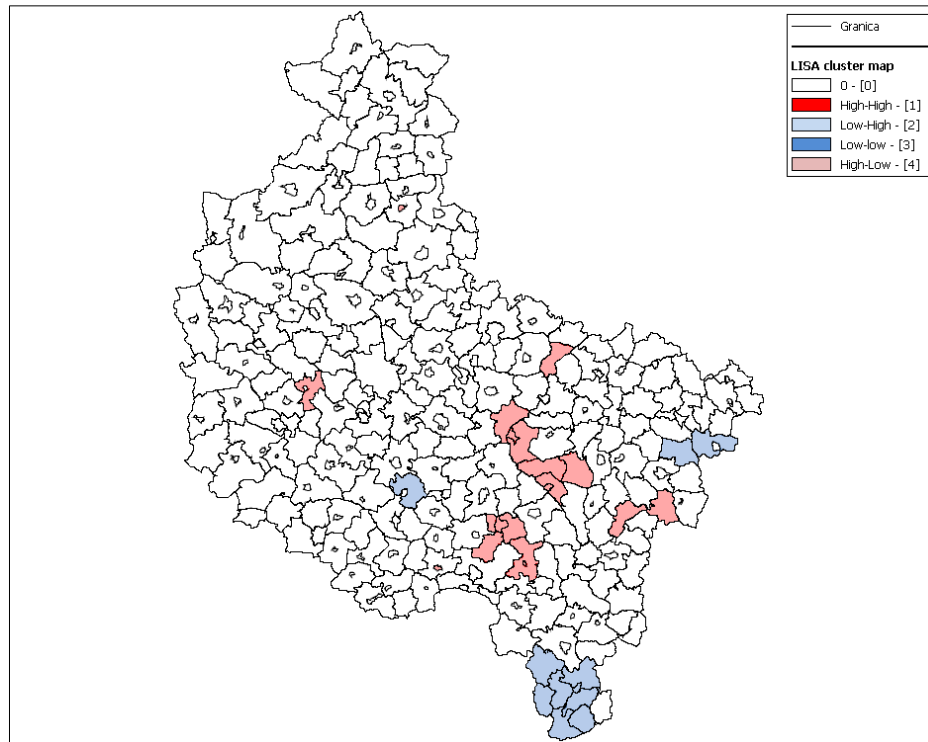
4.9.4. Wyszukiwanie klasterów zapadalności na ostre białaczki u dzieci za pomocą statystyk lokalnych

Na mapie przedstawiono rozkład geograficzny współczynników zapadalności na ostrą białaczkę u dzieci (łącznie oceniano zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną, mieloblastyczną oraz o mieszanym fenotypie), $prevAL$ - Rycina 27, a następnie dokonano analizy za pomocą statystyki lokalnej Morana oraz Gi Getisa i Orda.



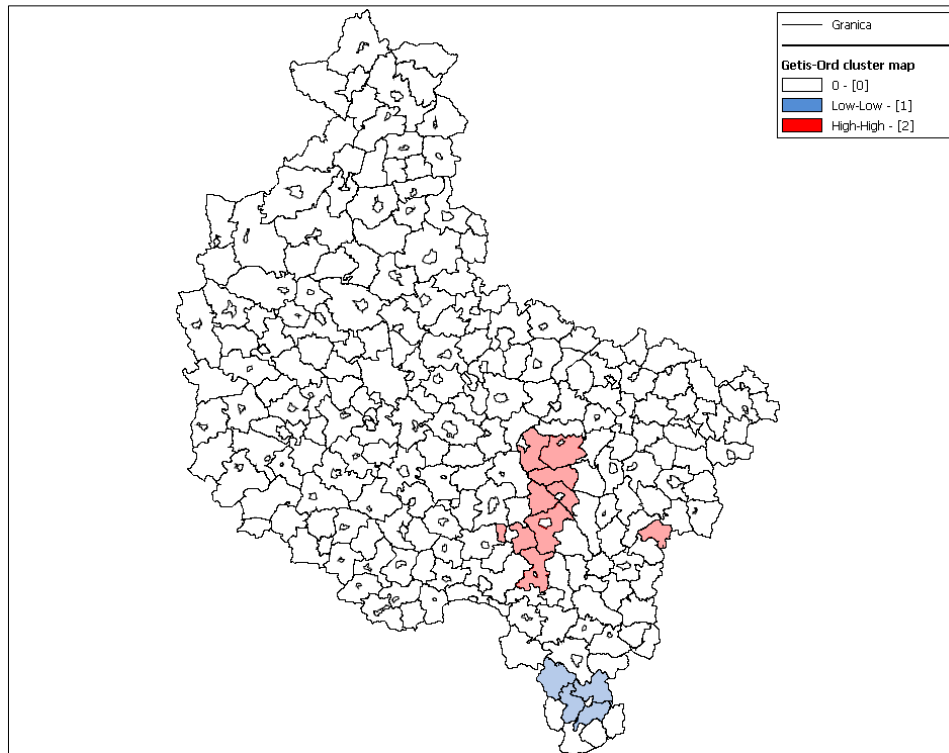
Rycina 27 Rozkład geograficzny wskaźników zapadalności na ostrą białaczkę u dzieci na mapie zgodnie z wartościami zmiennej $prevAL$

Za pomocą statystyk Morana (LISA) zlokalizowano istotne skupienia (poziom istotności $p=0,01$), gdzie częstość występowania nowotworów jest wyższa oraz niższa. Kolorem czerwonym oznaczono 18 obszarów - są to centra klasterów o wysokich wartościach współczynników zapadalności na ostre białaczki. Kolorem niebieskim oznaczone jest 11 regionów o niskich wartościach współczynnika (Rycina 28).

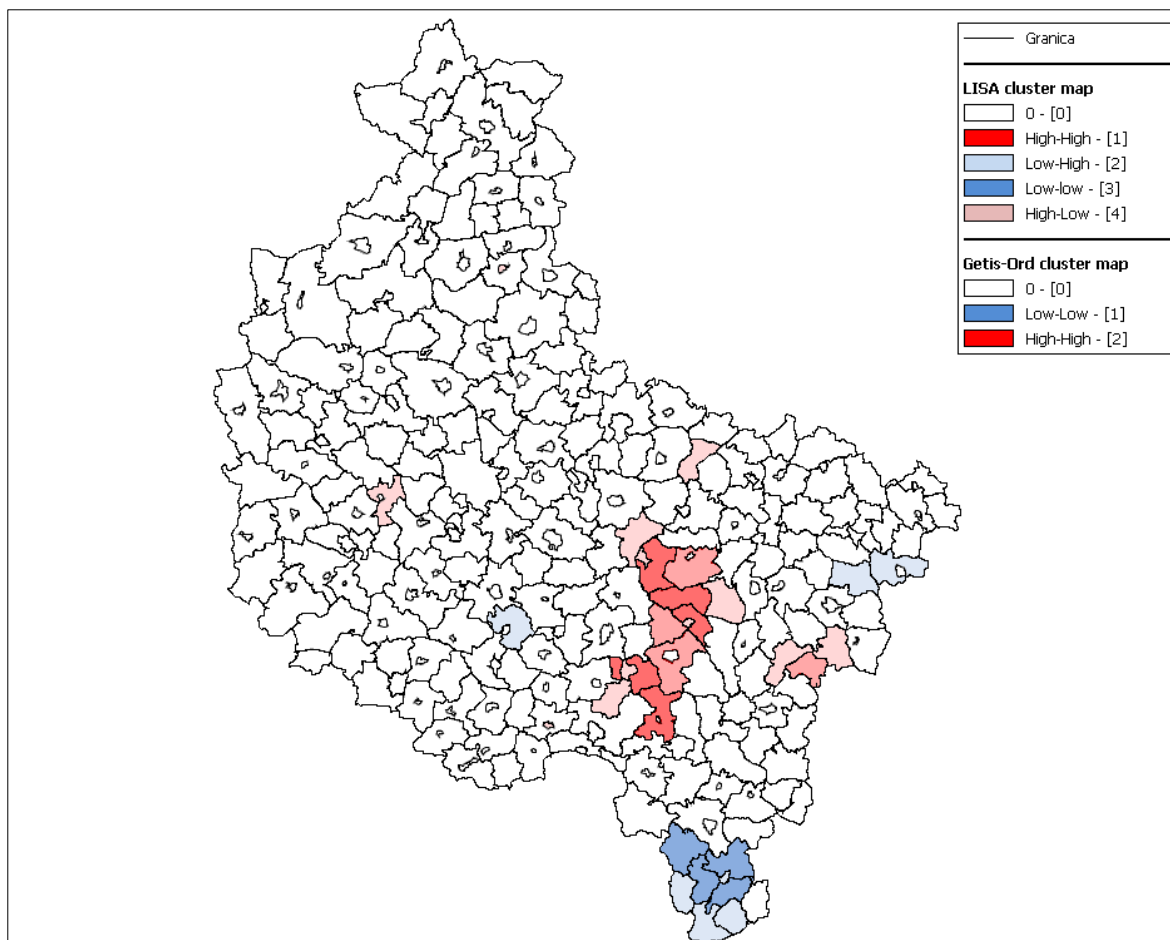


Rycina 28 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na ostrą białaczkę u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana (LISA)

Metodą Gi Getisa i Orda zlokalizowano skupienia ($p=0,01$): 9 istotnie statystycznych obiektów o wysokich wartościach, gdzie częstość występowania białaczki jest istotnie wyższa (centra klasterów wysokich współczynników zapadalności na ostre białaczki oznaczone na mapie kolorem czerwonym) oraz 4 obiekty o niskich wartościach współczynnika (oznaczone kolorem niebieskim) – Rycina 29.



Rycina 29 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na ostrą białaczkę u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Gi Getisa i Orda



Rycina 30 Mapa przedstawiająca łącznie skupienia wysokich wskaźników zapadalności na ostrą białaczkę u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana oraz Gi Getisa i Orda

Na mapie (Rycina 30) zobrazowano łącznie wyniki poszukiwania skupień, gdzie współczynniki zapadalności na ostre białaczki u dzieci są istotnie wysokie oraz niskie. Klaster, w których stwierdza się wysokie współczynniki zapadalności na ostre białaczki za pomocą statystyk Morana oraz Gi Getisa i Orda to następujące gminy:

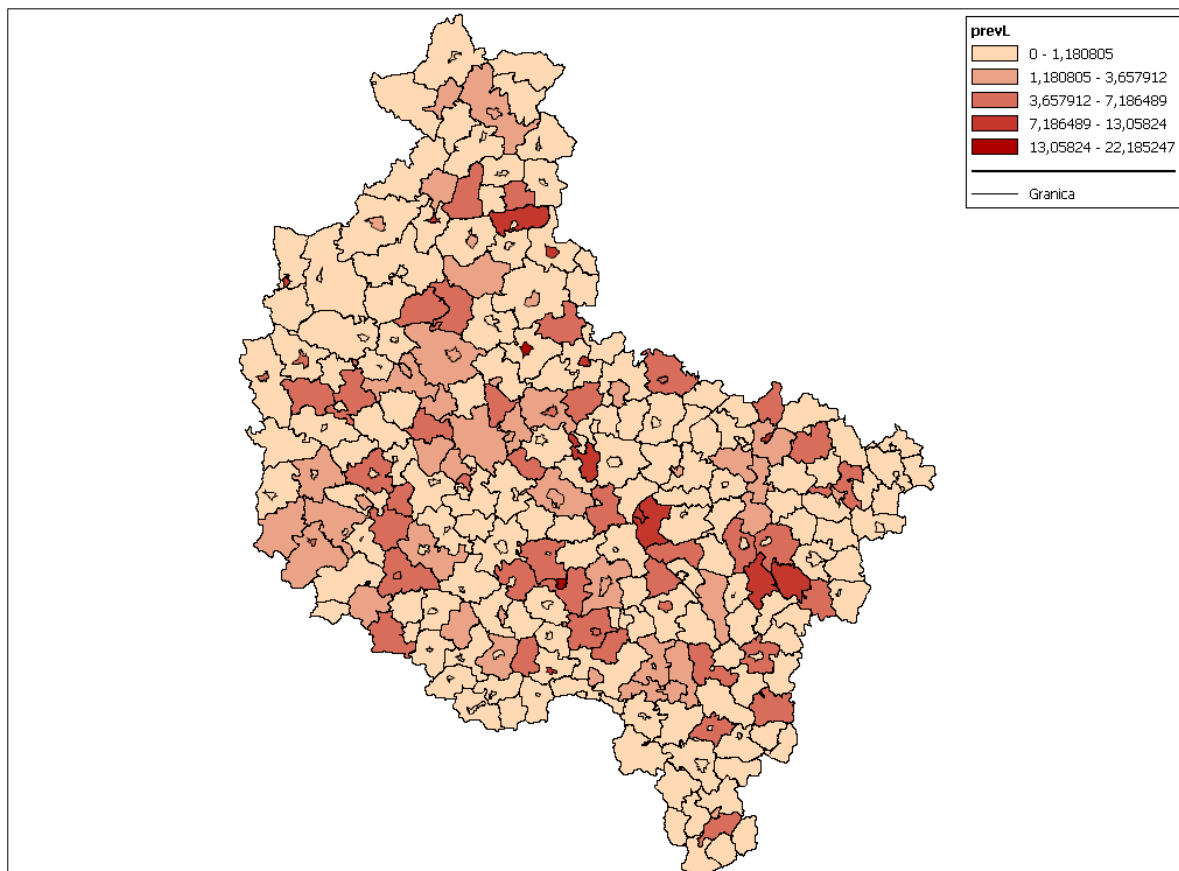
- **Raszków wieś, Pyzdry wieś, Lisków, Zagórów wieś** (są to gminy zidentyfikowane za pomocą obu metod - oznaczone kolorem czerwonym);
- **Kawęczyn, Ceków-Kolonia, Powidz, Ostrowite, Kołaczkowo, Granowo, Buk wieś** (są to gminy zidentyfikowane za jednej z metod - oznaczone kolorem różowym).

Klaster, w których stwierdza się niskie współczynniki zapadalności na ostre białaczki to:

- **Baranów, Bralin, Kępno wieś** (są to gminy zidentyfikowane za pomocą obu metod - oznaczone kolorem niebieskim);
- **Trzcinica, Rychtal, Perzów, Kobyla Góra, Dąbie wieś, Brudzew** (są to gminy zidentyfikowane za pomocą jednej z metod - oznaczone kolorem błękitnym).

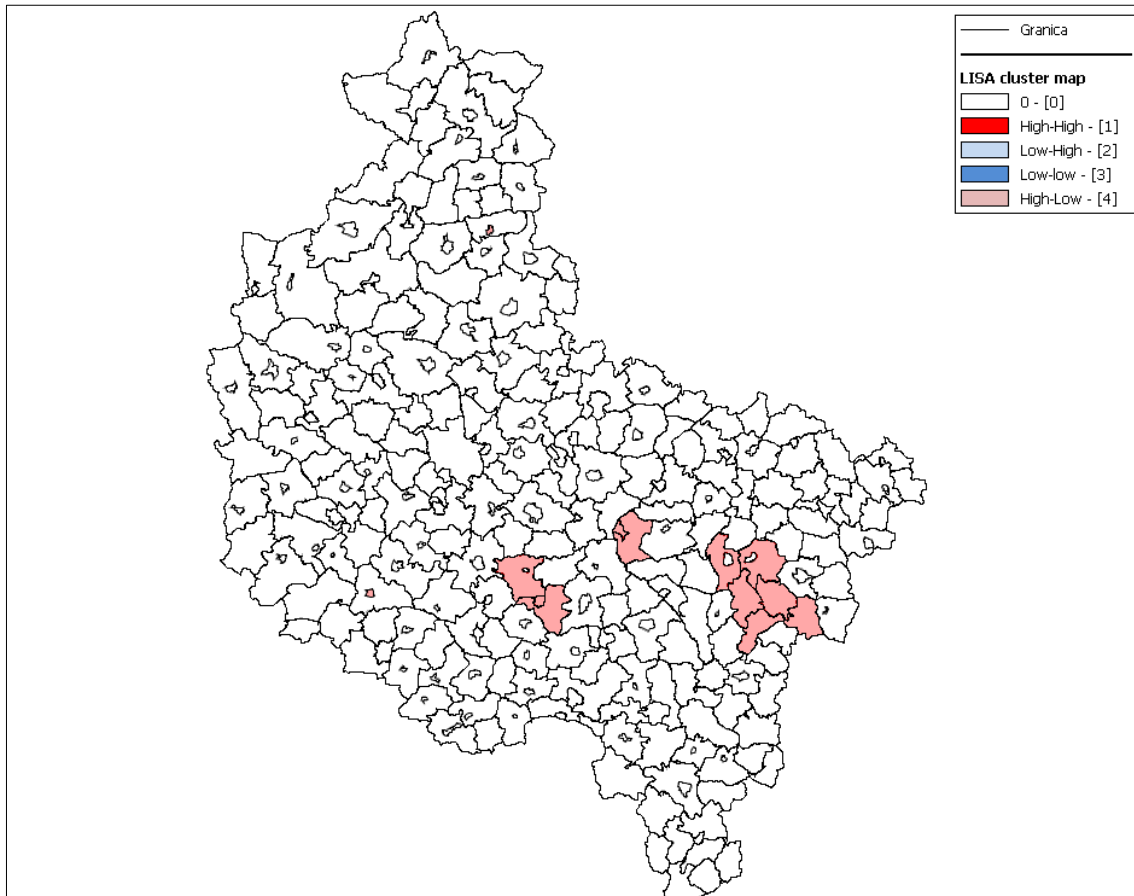
4.9.5. Wyszukiwanie skupień, gdzie stwierdza się wysokie wskaźniki zapadalności na chłoniaki u dzieci za pomocą statystyk lokalnych

Na mapie (Rycina 31) przedstawiono rozkład geograficzny wskaźników zapadalności na chłoniaki u dzieci, zgodnie z wartościami zmiennej *prevL*, a następnie dokonano analizy za pomocą statystyki lokalnej Morana oraz *Gi* Getisa i Orda.



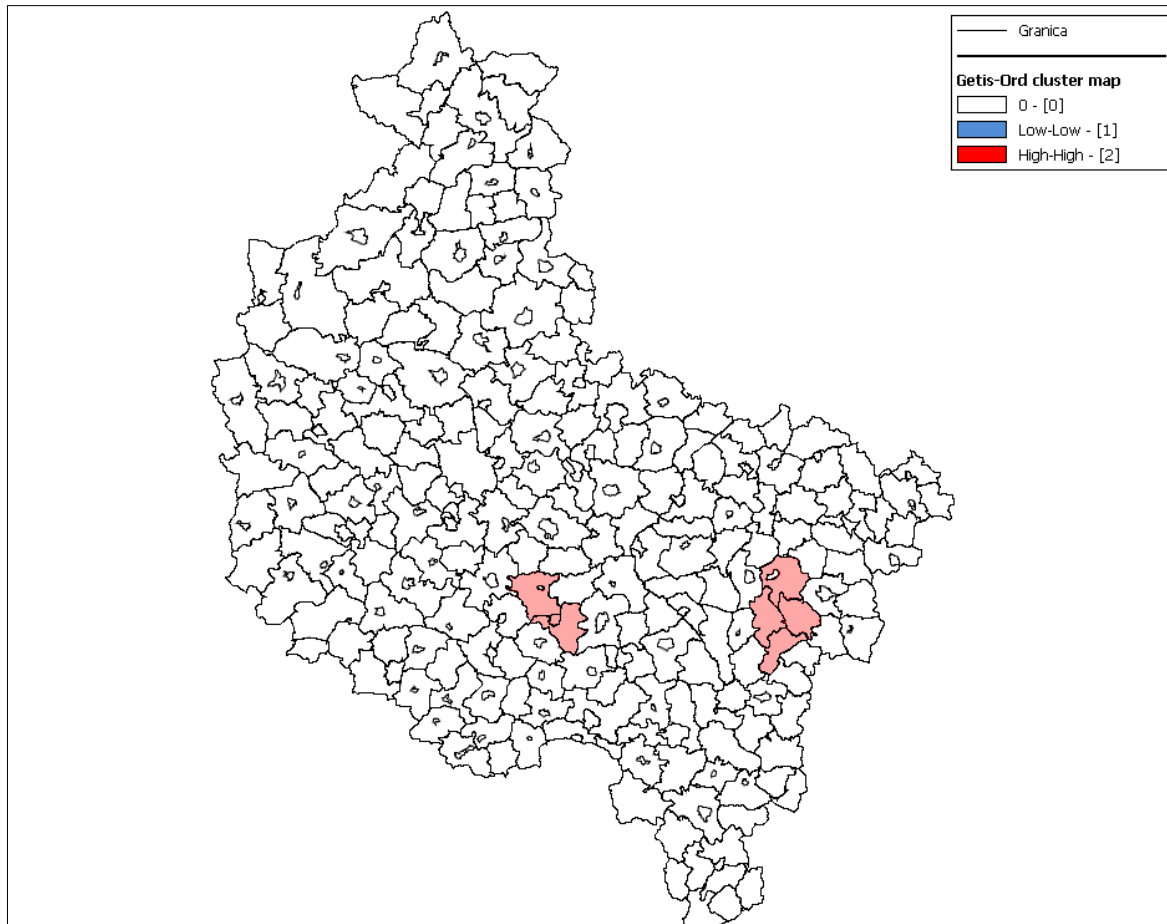
Rycina 31 Rozkład geograficzny współczynnika częstości chłoniaka u dzieci na mapie zgodnie z wartościami zmiennej *prevL*

Przy użyciu metody Morana (LISA) zlokalizowano istotne obszary ($p=0,01$), gdzie stwierdzono wysokie współczynniki zapadalności na chłoniaka. Kolorem czerwonym oznaczonych jest 13 skupisk - są to centra klasterów o wysokich wartościach statystyki – Rycina 32.

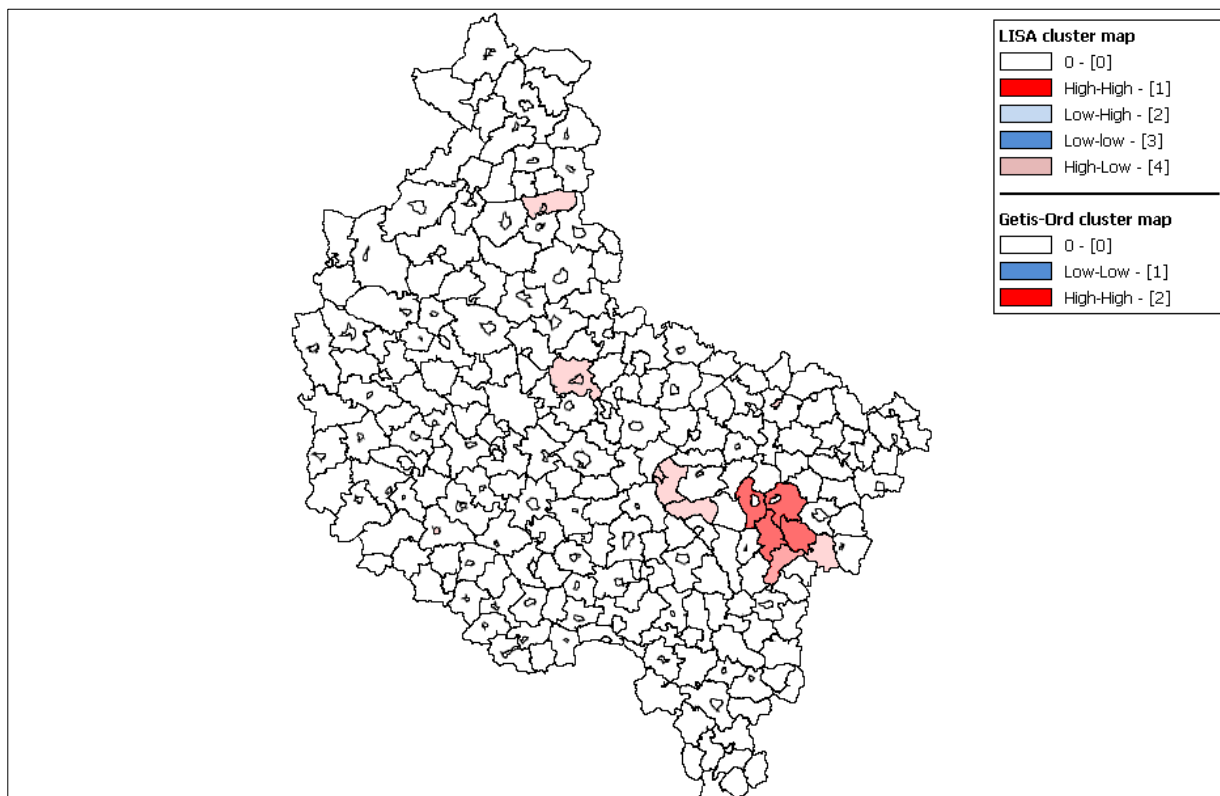


Rycina 32 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na chłoniaki u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana

Przy użyciu statystyki lokalnej Gi Getisa i Orda zlokalizowano skupiska ($p=0,01$): 7 istotnych statystycznie obiektów, gdzie stwierdza się wysokie współczynniki zapadalności na chłoniaki. Są to centra klasterów wysokich wartościach statystyki – Rycina 33.



Rycina 33 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na chłoniaki u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Gi Getisa i Orda



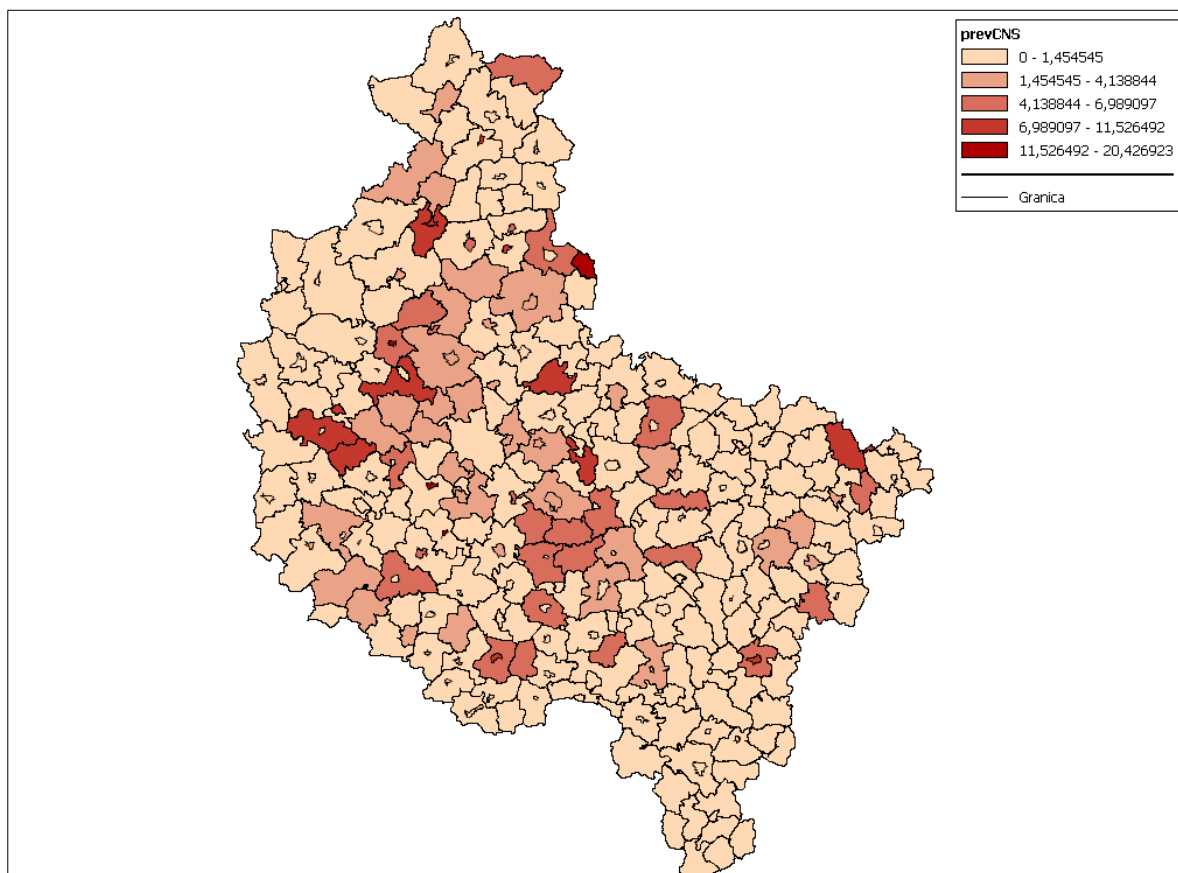
Rycina 34 Mapa przedstawiająca łącznie skupienia wysokich wskaźników zapadalności na chłoniaki u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana oraz Gi Getisa i Orda

Na mapie (Rycina 34) zobrazowano łącznie wyniki poszukiwania skupień, gdzie zapadalność na chłoniaki u dzieci jest wysoka. Klastery, w których stwierdza się wysokie współczynniki zapadalności na chłoniaki za pomocą statystyk Morana oraz Gi Getisa i Orda to następujące gminy:

- **Malanów, Tuliszków wieś, Rychwał wieś, Mycielin** (są to gminy zidentyfikowane za pomocą obu metod - oznaczone kolorem czerwonym);
- **Szamocin wieś, Pobiedziska, Gizałki, Pyzdry, Kawęczyn, Ceków-Kolonia** (są to gminy zidentyfikowane za pomocą jednej z metod - oznaczone kolorem różowym).

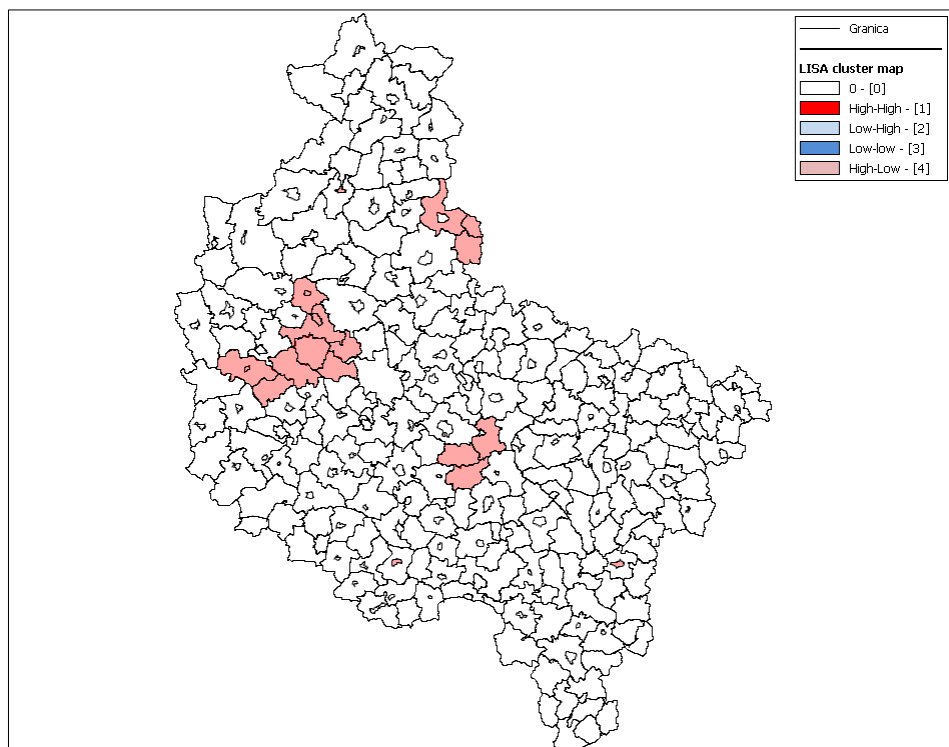
4.9.6. Wyszukiwanie skupień zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci za pomocą statystyk lokalnych

Na mapie (Rycina 35) przedstawiono rozkład geograficzny wskaźników zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, zgodnie z wartościami zmiennej prevCNS, a następnie dokonano analizy za pomocą statystyki lokalnej Morana oraz Gi Getisa i Orda.



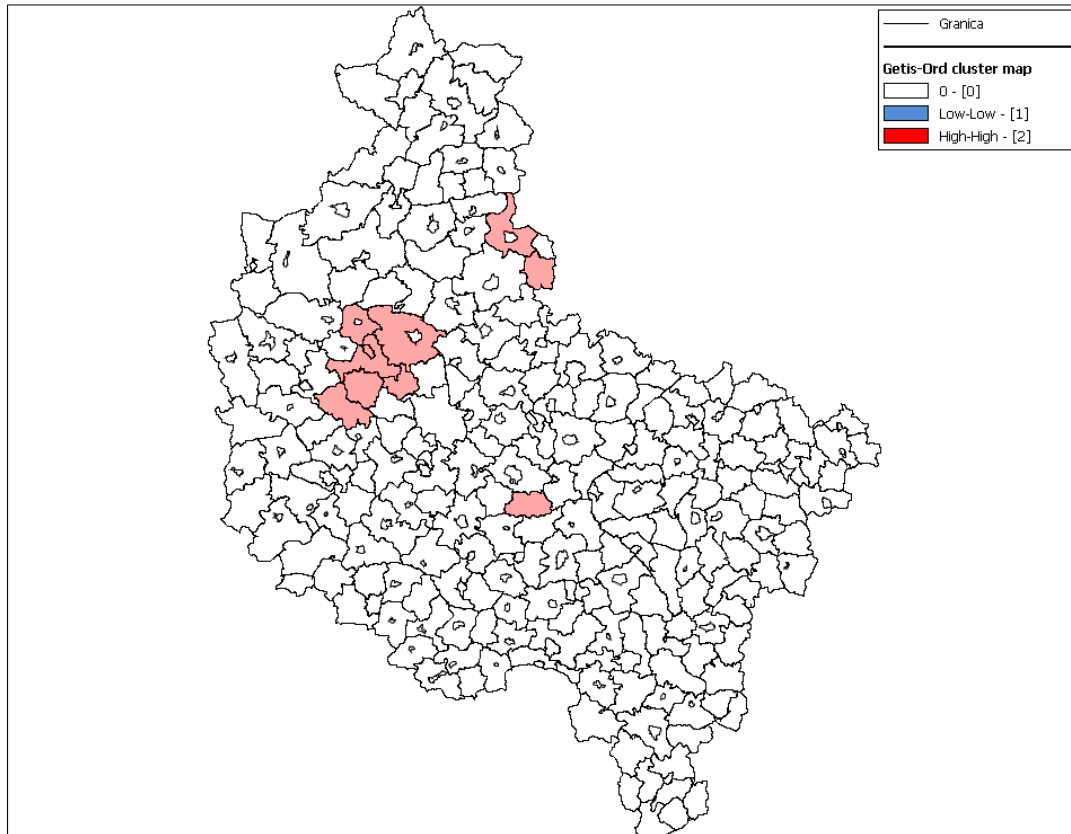
Rycina 35 Rozkład geograficzny wskaźników zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego na mapie zgodnie z wartościami zmiennej prevCNS

Za pomocą statystyk lokalnych Morana (LISA) zlokalizowano istotne skupienia ($p=0,01$), gdzie stwierdza się wysokie współczynniki zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Kolorem czerwonym oznaczonych jest 20 skupisk - są to centra klasterów wysokich wartościach statystyki – Rycina 36.

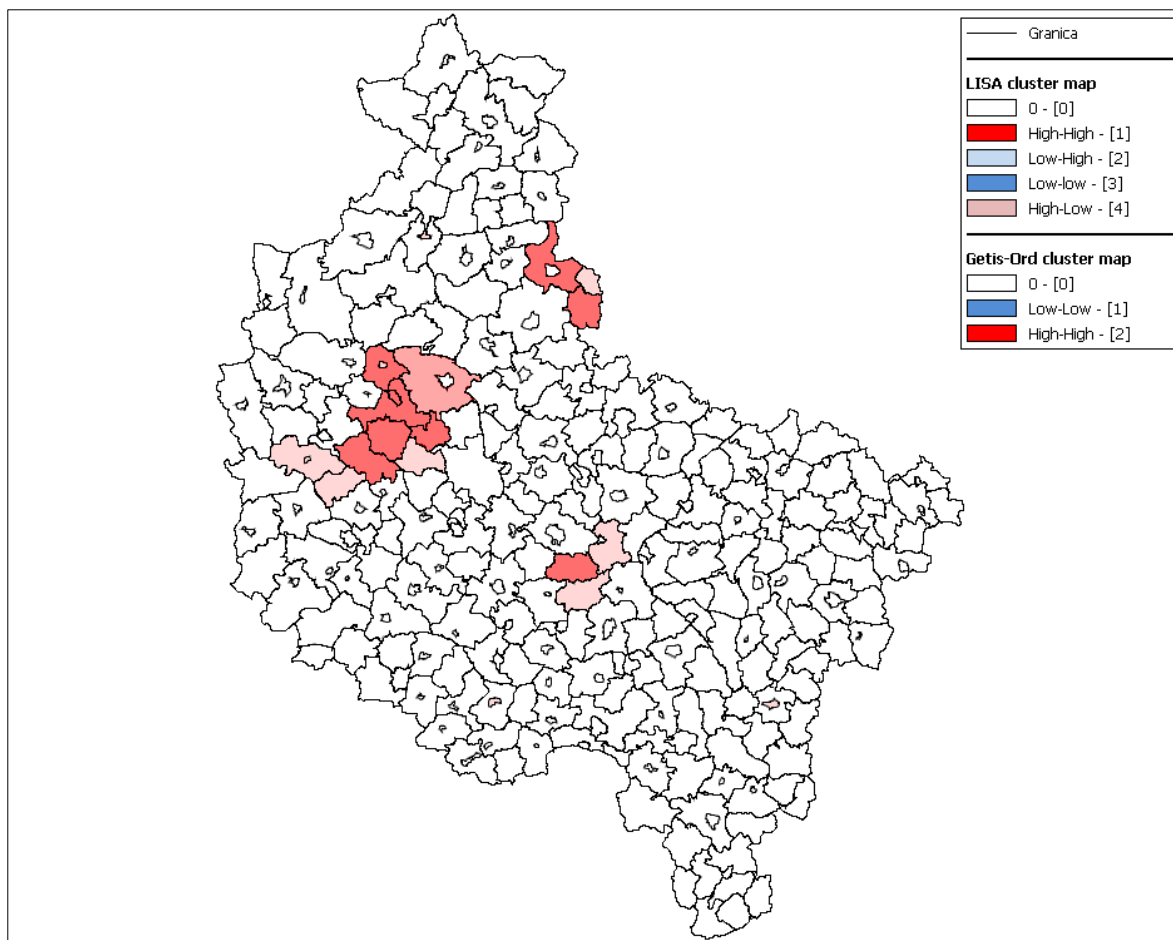


Rycina 36 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana (LISA)

Przy użyciu statystyk lokalnych Gi Getisa i Orda zlokalizowano skupienia ($p= 0,01$), gdzie stwierdza się wysokie współczynniki zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Kolorem czerwonym oznaczonych jest 10 skupisk - są to centra klasterów wysokich wartościach statystyki – Rycina 37.



Rycina 37 Mapa przedstawiająca skupienia wysokich wskaźników zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Gi Getisa i Orda



Rycina 38 Mapa przedstawiająca łącznie skupienia wysokich wskaźników zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci, zidentyfikowane za pomocą statystyk lokalnych Morana (LISA) oraz Gi Getisa i Orda

Na mapie (Rycina 38) zobrazowano łącznie wyniki poszukiwania skupień zwiększonej zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Odpowiadają one następującym obszarom:

- **Gołańcz wieś, Damasławek, Obrzycko gmina wiejska, Szamotuły, Rokietnica, Duszniki, Kaźmierz, Krzykosy** (są to gminy zidentyfikowane za pomocą obu metod - oznaczone kolorem czerwonym);
- **Wapno, Oborniki wieś, Tarnowo Podgórne, Nowe Miasto nad Wartą, Miłosław, Lwówek, Kuślin** (gminy zidentyfikowane za pomocą jednej z metod oznaczone kolorem różowym).

4.9.7. Podsumowanie – gminy, w których zaobserwowano wysokie i niskie wskaźniki zapadalności

Gminy, w których zaobserwowano szczególnie wysokie oraz niskie wskaźniki zapadalności na nowotwory ogółem, a następnie na trzy najczęstsze rodzaje: ostre białaczki, chłoniaki i nowotwory ośrodkowego układu nerwowego wyszczególniono w Tabeli 23.

Tabela 23 Wyniki poszukiwania klastrów, w których obserwuje się wysokie i niskie wskaźniki zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego

	Klaster, gdzie występują wysokie wskaźniki zapadalności	Klaster, gdzie występują niskie wskaźniki zapadalności
Nowotwory ogółem	Poznań, Swarzędz, Czerwonak, Tarnowo Podgórne, Buk obszar wiejski, Komorniki, Gizałki, Ujście obszar miejski, Ceków-Kolonia, Grodziec, Chocz obszar wiejski, Czermin, Dopiewo, Stęszew obszar wiejski, Połajewo, Oborniki obszar wiejski, Ryczywół, Pyzdry obszar wiejski	Dąbie obszar wiejski, Brudzew, Sośnie, Ostrzeszów obszar wiejski, Kobyla Góra, Kępno obszar wiejski, Bralin, Perzów, Rychtal, Baranów, Trzcينica, Kłodawa, Odolanów obszar wiejski, Przygodzice, Łęka Opatowska
Ostre białaczki	Raszków wieś, Pyzdry wieś, Lisków, Zagórz wieś, Kawęczyn, Ceków-Kolonia, Powidz, Ostrowite, Kołaczkowo, Granowo, Buk wieś	Baranów, Bralin, Kępno wieś, Trzcينica, Rychtal, Perzów, Kobyla Góra, Dąbie wieś, Brudzew
Chłoniaki	Malanów, Tuliszków wieś, Rychwał wieś, Mycielin, Szamocin wieś, Pobiedziska, Gizałki, Pyzdry, Kawęczyn, Ceków-Kolonia	-
Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego	Gołańcz wieś, Damasławek, Obrzycko gmina wiejska, Szamotuły, Rokietnica, Duszniki, Kaźmierz, Krzykosy, Wapno, Oborniki wieś, Tarnowo Podgórne, Nowe Miasto nad Wartą, Miłosław, Lwówek, Kuślin	-

Pogrubiono nazwy gmin, w których klaster zidentyfikowano za pomocą kilku metod statystycznych

5. Dyskusja

5.1. Zalety i ograniczenia metodologii pracy

Gromadzenie danych polegało na analizie wszystkich hospitalizacji pacjentów w poszczególnych latach, co pozwoliło uniknąć błędów związanych z niepełnym raportowaniem rozpoznań w lokalnych rejestrach nowotworów. Wiązało się jednak z brakiem informacji o chorych, którzy pochodzili z Wielkopolski, a realizowali leczenie w ośrodku innym niż Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (KOHITP). Szczególnie rzadkie nowotwory, takie jak na przykład retinoblastoma, leczone są w ośrodkach referencyjnych w Krakowie i Warszawie, stąd w niniejszej bazie nie ujęto wszystkich pacjentów z tym rozpoznaniem. W bazie danych nie uwzględniono także chorych na nowotwory, którzy nie byli hospitalizowani w KOHiTP z uwagi na brak konieczności diagnostyki lub uzupełniającego leczenia po usunięciu guza w Klinice Chirurgii lub Neurochirurgii. Stąd, baza danych nie obejmuje pełnej informacji o wszystkich rozpoznaniach chorób nowotworowych w Wielkopolsce, a wyznaczenie surowych i standaryzowanych współczynników zapadalności w populacji dziecięcej, w celach porównawczych z populacją innych województw lub krajów, byłoby obarczone dużym ryzykiem błędu. Zaletą obranej metody jest natomiast możliwość analizy bardzo szczegółowych informacji o pacjencie, charakterystyce i lokalizacji zdiagnozowanego nowotworu, włączając stadium zaawansowania w momencie rozpoznania. Dzięki dostępowi do dokumentacji Poradni Onkologicznej, grupa badana objęta jest długoletnią obserwacją, co wyróżnia niniejsze opracowanie na tle publikacji opartych na rejestrach nowotworów. Zgromadzona baza danych pozwala na opracowanie trendów zapadalności na nowotwory na poszczególnych obszarach, w grupach wiekowych, ocenę stadium zaawansowania rozpoznawanych nowotworów w długoletniej obserwacji, analizę prawdopodobieństwa przeżycia, a także przeprowadzenie analiz geograficznych. W ostatnich latach w sposób szczególny podkreśla się wartość poszukiwania regionów, gdzie rejestruje się wysoką zapadalność na nowotwory. Identyfikacja czynników środowiskowych wpływających na pogorszenie stanu zdrowia ludności na obszarach, gdzie notuje się więcej przypadków dzieci z chorobami onkologicznymi może przyczynić się do przybliżenia potencjalnej etiologii nowotworów [17].

5.2. Trendy zapadalności na nowotwory u dzieci i młodzieży

Niniejsza analiza potwierdza globalną obserwację o wzroście współczynników zapadalności w czasie we wszystkich rodzajach nowotworów. Statystycznie istotne zwiększenie wskaźników zanotowano dla nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), mięsaków oraz guzów zarodkowych (germinalnych). Doniesienia z Europy, Azji, Stanów Zjednoczonych oraz opracowania zbiorcze ogólnoswiatowe potwierdzają powyższe obserwacje wskazując także akcelerację trendu w kolejnych latach [18, 19]. Ryzyko zachorowania dziecka na każdą z chorób onkologicznych wzrasta przeciętnie o 1% w skali roku. Identyfikacja poszczególnych rodzajów chorób oraz grup wiekowych, gdzie trend wzrostowy jest szczególnie wyraźny stanowi ważne zagadnienie dla zdrowia publicznego, w zakresie stworzenia odpowiednich warunków do zaspokojenia rosnących potrzeb w onkohematologii dziecięcej [20, 21, 22, 23]. Podkreśla się też konieczność prowadzenia międzynarodowych rejestrów, które umożliwią obserwację dużych grup chorych, co jest istotne w dziedzinach chorób rzadkich, jak onkologia i hematologia dziecięca [24]. W piśmiennictwie zaproponowano tezę, zgodnie z którą wzrost zachorowalności może być częściowo efektem poprawy w zakresie raportowania nowotworów w rejestrach [25], ale niniejsze badanie opierające się na rzeczywistej liczbie hospitalizowanych dzieci w jednym ośrodku referencyjnym jest pozbawione błędu związanego z brakiem zgłaszania nowych przypadków nowotworów.

5.3. Trendy zapadalności na nowotwory u dzieci w poszczególnych grupach wiekowych

Najistotniejszy trend wzrostu zapadalności odnotowano w grupie dzieci w wieku 0-4 lat, gdzie ponad trzykrotnie wzrosło ryzyko zachorowania na nowotwór ośrodkowego układu nerwowego, nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) oraz nerczaka zarodkowego (nephroblastoma). U pacjentów w wieku 5-9 lat również odnotowano trzykrotny wzrost zapadalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, a u nastolatków (15-17 lat) obserwowano znaczący wzrost zapadalności na mięsaki. Wobec powyższych obserwacji należy uznać, że pacjentami, których niekorzystny trend dotyczy w największym stopniu to najmłodsze dzieci, a nowotworami, które rozpoznaje się z większą częstością są głównie guzy łagodne. W latach 2009-2011 stwierdzono wysoką zapadalność na chłoniaki

w grupach wiekowych 5-9 oraz 10-14 lat (odpowiednio czterokrotny i dwukrotny wzrost), co może mieć znaczenie w poszukiwaniu ewentualnych czynników etiologicznych. W badaniu Steliarova-Foucher i wsp. potwierdzili, że trend wzrostowy był szczególnie wyraźny dla najmłodszych dzieci oraz nastolatków [25].

5.4. Szczególne znaczenie wczesnego rozpoznania w nowotworach wieku dziecięcego

Nowotwory u dzieci są obecnie wyleczalne w Europie u blisko 80% dzieci [26]. Zmniejszenie śmiertelności obserwujemy w każdym z nowotworów, ale najbardziej spektakularny postęp odnotowano w leczeniu ostrych białaczek (wyleczalność ostrej białaczki limfoblastycznej wzrosła z 57% do 90%, a ostrej białaczki szpikowej z 21% do 64% na przestrzeni ostatnich czterdziestu lat). Choroby, które w dalszym ciągu związane są z dużym ryzykiem niepowodzenia leczenia to mięsaki (obecnie 5-letnie OSR wynosi odpowiednio 64% w mięsaku prążkowanokomórkowym, 73% w guzach kości), nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OSR 75%) oraz zwojak zarodkowy (OSR 79%) [27]. Jednakże, analizując wyniki leczenia pacjentów z chorobą rozlaną w momencie rozpoznania, przeżywalność jest dramatycznie niższa i wynosi tylko 20-30% w mięsaku kościopochodnym (osteosarcoma), mięsaku Ewinga, mięsaku prążkowanokomórkowym, a 50% w nerwiaku zarodkowym (neuroblastoma) wysokiego ryzyka, gdzie jednym z ważniejszych niekorzystnych czynników rokowniczych jest stwierdzenie odległych przerzutów [28, 29, 30]. Ponadto, mimo że wyleczalność nowotworów w wysokich stadiach zaawansowania poprawiła się od roku 1970, w ciągu ostatnich 20-30 lat obserwujemy stagnację, a dalsze udoskonalanie metod terapii w większości analizowanych chorób (mięsakach tkanek miękkich oraz kości, nerczaku zarodkowym) skutkuje nieznaczną poprawą wyników leczenia. Wyjątkiem jest zwojak zarodkowy, gdzie przełomem ostatnich dwóch dekad było zastosowanie immunoterapii Anty-GD2, z następczą autologiczną transplantacją komórek hematopoetycznych [30].

Stadium zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania to jedna z kluczowych zmiennych wpływających na przeżywalność, ale nie jedyna. Obecnie protokoły terapeutyczne oprócz, tak zwanego, stagingu, czyli oceny rozległości procesu chorobowego, uwzględniają także inne czynniki pozwalające zakwalifikować dziecko do odpowiedniej grupy ryzyka. Uwzględnia się cechy kliniczne (w tym wiek pacjenta), złośliwość histologiczną

oraz specyficzne dla nowotworu genetyczne determinanty złego rokowania. Poszukiwanie biologicznych i genetycznych markerów prognostycznych dla poszczególnych typów nowotworów to jeden z głównych nurtów badań współczesnej onkologii i hematologii dziecięcej. Postępowanie oparte na ocenie ryzyka pozwala zastosować optymalną terapię, aby uzyskując cel, jakim jest wyleczenie chorego, zredukować ryzyko jej negatywnych następstw [31]. Protokoły terapeutyczne opracowane przez Grupy Robocze do spraw leczenia poszczególnych chorób nowotworowych zawierają dokładne informacje dotyczące kwalifikacji pacjenta do grup ryzyka a ocena rozległości procesu to tylko jedna ze zmiennych wpływających na ostateczny wybór ramienia leczenia. Dla zilustrowania procesu kwalifikacji pacjenta do grupy terapeutycznej, prześledźmy jak wygląda on u dziecka z rozpoznaniem mięsaka. Stadium zaawansowania oceniane jest na podstawie dwóch systemów – IRS, oceniającego radykalność zabiegu w skali I-IV oraz TNM, uwzględniającego ocenę ogniska pierwotnego (T1/T2), wielkość guza (a/b), zajęcie węzłów chłonnych (N0/N1), obecność przerzutów odległych (M0/M1) w momencie rozpoznania. Na podstawie oceny w systemie IRS oraz TNM, ale także innych czynników prognostycznych (histopatologii oraz wielkości guza, lokalizacji ogniska pierwotnego, wieku pacjenta) przy pomocy protokołu CWS-Guidance ustalana jest grupa ryzyka (low, standard, high, very high) i podgrupa A-H. Wybór odpowiedniej strategii terapeutycznej jest zależny od tego, jak zakwalifikowano pacjenta w powyższych skalach [32]. Przeżywalność nowotworów także zwykle analizowana jest w kontekście grupy ryzyka, w której znajduje się pacjent, a więc uwzględnia, poza rozległością procesu, także inne czynniki niekorzystne rokowniczo.

Wpływ stadium zaawansowania na wynik leczenia jako niezależnego czynnika jest trudny do ustalenia także z uwagi na fakt, że dane te rzadko są raportowane w rejestrach nowotworów, zwłaszcza analizujących epidemiologię nowotworów u dzieci i młodzieży [33]. Podczas gdy w onkologii dorosłych podstawową klasyfikacją pozwalającą na ocenę zaawansowania choroby jest system TNM, u dzieci jest on niewystarczający. Stadium określane jest na podstawie kryteriów, które różnią się w poszczególnych rodzajach nowotworów, podlegają ciągłemu udoskonalaniu wraz z aktualizacjami protokołów terapeutycznych, a niekiedy są odmienne nawet w obrębie tej samej choroby w zależności od opracowanego przez daną grupę roboczą programu terapeutycznego, obowiązującego w danym kraju (dla mięsaków: IRS w USA, a SIOP-MMT, CWS-GPOH oraz ICG-AEIOP

w poszczególnych krajach Europy) [34, 35]. Ponadto, niektórzy autorzy wskazują, że w obliczu ciągłego rozwoju onkologii dziecięcej istnieje potrzeba stwarzania nowych systemów klasyfikacji do poszczególnych stadiów zaawansowania, ponieważ aktualnie wykorzystywane nie uwzględniają wszystkich obecnie znanych postaci choroby oraz możliwości użycia nowoczesnych, czułych metod obrazowania [36, 37].

Mając na uwadze powyższe trudności, grupa badaczy z Toronto podjęła próbę stworzenia uniwersalnego systemu klasyfikacji stadium zaawansowania nowotworów wieku dziecięcego, aby ułatwić rejestrom ich raportowanie, umożliwić analizę porównawczą zapadalności, wyleczalności w zależności od rozległości procesu w różnych krajach. Zaproponowano 2 systemy nazwane Tier 1 (wyszczególniający chorobę zlokalizowaną oraz rozsianą) oraz Tier 2 (zapewniający bardziej szczegółową klasyfikację), których użyteczność jest aktualnie oceniana przez kilka rejestrów, a wyniki są pomyślne dla większości nowotworów u dzieci, z wyjątkiem guzów ośrodkowego układu nerwowego [38, 39].

Ocena zaawansowania choroby w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego jest dokonywana w zupełnie odmienny sposób niż w pozostałych guzach litych. Polega na ocenie radykalności zabiegu neurochirurgicznego w badaniach obrazowych i histopatologicznych, badaniu obecności komórek nowotworu w płynie mózgowo-rdzeniowym lub zmian przerzutowych w mózgu oraz rdzeniu kręgowym. Jest to heterogenna grupa, w której kluczowe znaczenie, determinujące możliwość wyleczenia, mają: lokalizacja nowotworu oraz typ histologiczny. Umieszczenie w obrębie struktur mózgowia, w których znajdują się ośrodki kluczowe dla podstawowych funkcji życiowych, jak pień mózgu, śródmózgowie, most powoduje, że radykalne usunięcie guza jest zwykle niemożliwe i, niezależnie od typu histologicznego, rokowanie u pacjenta jest złe [40, 41]. Wobec odmienności w interpretacji rozległości procesu chorobowego nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, jako jedyne z grupy guzów litych, nie zostały uwzględnione w analizie stadium zaawansowania.

5.5. Analiza stadium zaawansowania

Wraz ze wzrostem długości czasu od pojawienia się objawów do rozpoznania, zwiększa się liczba dzieci, które mają diagnozę postawioną w wyższym stopniu zaawansowania,

a punktem odcięcia, powyżej którego wykazano istotną statystycznie różnicę, są 3 tygodnie. Związek wydłużenia interwału diagnostycznego powyżej tego okresu ze zwiększeniem ryzyka rozsiewu jest najbardziej wyraźny dla raka, nowotworów zarodkowych oraz wątrobiaka zarodkowego (hepatoblastoma). W praktyce oznacza to, że w przypadku zauważenia u dziecka objawów alarmujących proces diagnostyczny nie powinien przekraczać tego czasu. W większości przypadków lekarz w poradni podstawowej opieki zdrowotnej ma możliwość wykonania podstawowych badań, jak morfologia krwi obwodowej, badanie ultrasonograficzne czy rentgenowskie, w trybie natychmiastowym. Natomiast w przypadku trudności z dostępem do testów diagnostycznych, należy odpowiednio pokierować rodzica i dziecko w taki sposób, by pacjent nie musiał na nie oczekiwać. Skierowanie pacjenta do szpitala lub Poradni Onkologicznej w przypadku uzasadnionego podejrzenia nowotworu skraca w tym przypadku czas diagnostyki. W dalszej części dyskusji opisano jak wygląda długość czasu od pojawienia się objawów do rozpoznania w badanej grupie. W piśmiennictwie nie opisano dotychczas granicy, po której ryzyko rozsiewu wzrasta. Praca analizująca wpływ długości czasu od początku objawów do rozpoznania w nowotworach wywodzących się z układu krwiotwórczego u osób dorosłych nie wykazała jego związku z zaawansowaniem choroby [42]. Loh i wsp. także nie wykazali związku wydłużenia czasu poprzedzającego rozpoznanie ze stadium [43].

W niniejszej analizie udokumentowano, że z upływem lat widać istotne statystycznie zmniejszenie liczby pacjentów z rozpoznaniem nowotworu w zaawansowanym stadium. Jest to potwierdzenie celowości prowadzonych działań edukacyjnych, profilaktycznych oraz kluczowej roli szkolenia adeptów medycyny w zakresie symptomatologii chorób nowotworowych u dzieci. W dalszym ciągu istnieje potrzeba stałego podnoszenia kwalifikacji lekarzy pierwszego kontaktu, by w razie zauważenia u pacjenta objawów alarmujących, wiedzieli jak działać szybko i skutecznie, a dzięki temu stworzyć optymalne warunki do wyleczenia dziecka i zapewnienia mu jak najlepszej jakości życia.

Wobec ogromu potrzeb i ograniczonych możliwości kadrowych bardzo istotna jest identyfikacja miejsc, gdzie profilaktyka jest najbardziej potrzebna. W tym celu poszukiwano obszarów, gdzie rozpoznania w zaawansowanym stadium jest istotnie więcej niż poza nimi. Zidentyfikowano gminy, w których prawdopodobieństwo rozpoznania nowotworu w III, IV i V stopniu u dzieci jest prawie dziesięciokrotnie wyższe w klasterze niż w obszarze poza

nim. Są to miejsca wymagające szczególnej uwagi zarówno w zakresie oceny dostępu pacjentów do opieki medycznej, jak również uwrażliwiania pracowników ochrony zdrowia w zakresie symptomatologii, jak również algorytmów wczesnego wykrywania chorób nowotworowych u dzieci. Ze zmiennych mogących odgrywać rolę w wydłużeniu procesu diagnostycznego w piśmiennictwie analizowano odległość miejsca zamieszkania od ośrodka referencyjnego, ale nie wykazano wpływu zwiększonego dystansu na stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Zaobserwowano natomiast istotny trend, zgodnie z którym niższy status socjoekonomiczny rodziny pacjenta wpływał na większe prawdopodobieństwo rozpoznania nowotworu w postaci rozsianej [44].

Spośród nowotworów wieku dziecięcego chłoniaki, mięsaki oraz zwojak zarodkowy (neuroblastoma) charakteryzują się większą częstością rozpoznań w wyższym stadium zaawansowania. Podczas gdy chłoniaki, nawet w postaci rozsianej, u większości pacjentów są wyleczalne, tak mięsaki oraz zwojak zarodkowy to choroby, w których terapia w postaci rozsianej obarczona jest dużym ryzykiem niepowodzenia [27,28].

5.6. Analiza prawdopodobieństwa przeżycia dzieci chorych na nowotwory w zależności od stadium zaawansowania i rodzaju nowotworu

W celu oceny, jak stadium zaawansowania wpływa na prawdopodobieństwo przeżycia wykonano analizę LogRank dla guzów litych i chłoniaków w zależności od statusu w momencie rozpoznania. Dla chłoniaków przeżywalność spadła ze 100% w stadium I do 87% w stadium IV, więc wyniki leczenia mimo znacznego zaawansowania były zadowalające. Natomiast dla nerwiaka zarodkowego wykazano spadek prawdopodobieństwa przeżycia ze 100% w stadium I i IV S do 70% w stadium IV przy przeżywalności ogółem wynoszącej 82,4%. Największy spadek przeżywalności odnotowano u dzieci z mięsakiem. Prawdopodobieństwo przeżycia u tych chorych spadało z 92% w stadium I aż do 40% w stadium IV przy przeżywalności ogółem wynoszącej 63,16%. Jest to grupa, w której opóźnienie rozpoznania stwarza szczególnie duże ryzyko niepowodzenia leczenia, dlatego we wszelkich działaniach edukacyjnych warto w sposób szczególny podkreślać symptomatologię, optymalne metody diagnostyczne mięsaków tkanek miękkich i kości.

Analiza prawdopodobieństwa przeżycia opiera się na analizie czasu przeżycia, czyli czasu do śmierci. Najważniejsze dla tej analizy są osoby, to te które zmarły, bo dla nich znany jest czas przeżycia. Użycie metod jest ograniczone w przypadku, gdy liczba osób zmarłych jest niewielka, ponieważ trudno jest wówczas rzetelnie oszacować długość życia. Jeśli prawie wszyscy przeżywają do czasu zakończenia badania, to jest to wówczas obserwacja jego długości, a nie długości życia pacjentów. Wobec tego nie wyznaczono analiz prawdopodobieństwa przeżycia dla pozostałych guzów litych, w przypadku których liczba osób zmarłych nie przekraczała 10.

5.7. Analiza czasu od pojawienia się objawów do postawienia diagnozy

W piśmiennictwie przyczyny wydłużenia czasu od pojawienia się pierwszych objawów do postawienia rozpoznania rozpatruje się w następujących kategoriach: zależne od pacjenta/ rodzica, od rozpoznania, od diagnostyki/ lekarza, całkowite. Proces diagnostyczny jest złożoną sekwencją zdarzeń, a problem może wyniknąć na różnych etapach. Największą rolę odgrywają trudności związane z działaniem pacjenta oraz rodzica, lekarza, a także zależne od choroby. W niniejszej analizie badaliśmy czas od pojawienia się pierwszych objawów do momentu przyjęcia do Kliniki Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej w Poznaniu. Data przyjęcia do ośrodka referencyjnego w większości przypadków niewiele różni się od czasu rozpoznania nowotworu i podjęcia leczenia (opóźnienie związane z oczekiwaniem na wynik badania histopatologicznego to zwykle 1-2 tygodni). Jest on wobec tego tożsamy z czasem opisywanym w piśmiennictwie jako „total delays”. Mediana całkowitego opóźnienia w literaturze według różnych źródeł wynosiła od 5 do 15 tygodni. [45, 46]. W analizowanej grupie mediana była krótsza i wynosiła 4 tygodnie. Podobny czas od objawów do rozpoznania opisywali badacze z Kanady [47].

Z uwagi na ograniczoną dostępność i jakość danych retrospektywnych nie było możliwe ustalenie u wszystkich dzieci, czy opóźnienie wiązało się z czynnikami zależnymi od pacjenta i rodzica, czy diagnostyki. Jedynie u chorych z najdłuższym (równym lub powyżej 6 miesięcy) oraz najkrótszym (0 tygodni) czasem od objawów do rozpoznania dokonano dokładniejszej

analizy wpisów w dokumentacji i podjęto próbę ustalenia przyczyny opóźnienia diagnozy u poszczególnych pacjentów.

W literaturze analizowano długość czasu od początku objawów do postawienia rozpoznania w zależności od grupy wiekowej, ale dane nie są spójne. Grupą, w której interwał ten najczęściej jest wydłużony to dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym (5-10 lat) [45, 46]. Z kolei w badaniu Cecen i wsp. przeanalizowano dokładniej długość czasu poprzedzającego postawienie diagnozy w zależności od wieku na poszczególnych etapach: od pojawienia się objawów do pierwszej konsultacji lekarskiej (zależny od pacjenta/ rodzica), a także od pierwszej konsultacji do rozpoznania (zależny od lekarza/ diagnostyki) [48]. Wykazano, w grupach wiekowych <1, 1-4, 5-9, 10-14 pierwsza konsultacja lekarska ma miejsce krótko po pojawieniu się objawów (mediana 3, maksimum 180 dni), natomiast u nastolatków (15-19 lat) wizyta odbywa się po dłuższym czasie od początku trwania symptomów (mediana 10, maksimum 720 dni). Z kolei opóźnienie diagnozy zależne od lekarza odnotowano z większą częstością w grupie niemowląt (mediana 45, maksimum 120 dni), stąd konieczność sięgania po wszelkie dostępne badania dodatkowe w przypadku niejasnych objawów u najmłodszych pacjentów. Całkowite opóźnienie diagnozy, czyli wydłużenie czasu od objawów do rozpoznania, najczęściej dotyczyło dzieci mających mniej niż 1 rok oraz powyżej 10 lat. Ważnym wnioskiem płynącym z tych obserwacji jest konieczność edukacji i uwrażliwiania młodzieży w zakresie objawów alarmujących, które powinny skłonić ich do konsultacji lekarskiej, ponieważ w okresie nastoletnim stają się współodpowiedzialni za dbałość o własne zdrowie [48]. Autorzy wskazują jednak, że na opóźnienie rozpoznania zależne od wieku mają wpływ także inne czynniki, jak rodzaj nowotworu charakterystyczny dla danego okresu życia (guzy z tkanek zarodkowych u małych dzieci rozwijają się bardziej dynamicznie), a także prezentowane objawy, z których zwykle bardziej alarmujące dla lekarza są te obecne w najmłodszej grupie pacjentów (na przykład guz w jamie brzusznej) [49].

W badanej grupie nie wykazano statystycznie istotnej zależności pomiędzy wydłużeniem czasu od początku objawów do postawienia diagnozy, a płcią dziecka, miejscem zamieszkania na wsi lub w mieście ani poszczególną grupą wiekową (>1, 1-5, 6-10, 11-18). Zaobserwowano natomiast trend, zgodnie z którym w kolejnych grupach wiekowych wzrasta

odsetek dzieci z czasem od początku objawów do postawienia rozpoznania dłuższym niż mediana dla danego rodzaju nowotworu.

Inne zmienne zależne od pacjenta, które nie były przedmiotem niniejszej analizy, ale są uwzględniane w podobnych publikacjach, to status socjoekonomiczny oraz poziom edukacji rodziców dziecka, które uznano za niezależne czynniki wpływające na wydłużenie czasu od objawów do rozpoznania [45].

Opóźnienie zależne od diagnostyki/lekarza, czyli „diagnosis delay” określa czas od wizyty u lekarza pierwszego kontaktu do leczenia. Możliwe przyczyny wydłużenia czasu trwania procesu diagnostycznego to niewłaściwa interpretacją prezentowanych przez pacjenta objawów, nieprzeprowadzenie pełnego badania podmiotowego i przedmiotowego, a także trudności w odpowiednim pokierowaniu procesem diagnostycznym (na przykład przez brak dostępności do badań czy skierowaniu w niewłaściwe miejsce) [50]. Ahrensberg i wsp. porównywali kwestionariusze wysyłane przez rodziców i lekarza POZ w zakresie interpretacji prezentowanych przez pacjenta objawów, na podstawie których potwierdzono, że 3-krotnie większe ryzyko opóźnienia rozpoznania występuje u dzieci, których symptomy zakwalifikowano jako niejasne („vague”), niż gdy zostały określone jako poważne [51]. Objawy niespecyficzne opisywane są aż u jednej czwartej chorych, u których rozpoznano w toku diagnostyki chorobę nowotworową, natomiast symptomy określone alarmująco prezentuje jedna piąta dzieci [52]. Niezgodność rozpoznania wstępnego z ostatecznym obserwowano w 75% przypadków guzów ośrodkowego układu nerwowego, 50% dzieci z mięsakiem prążkowanokomórkowym i 50% ze zwojakiem zarodkowym. Różni autorzy wskazują na guz mózgu jako nowotwór wieku dziecięcego, w którym szczególnie często dochodzi do opóźnienia rozpoznania z powodu niespecyficznej symptomatologii (ból głowy, wymiotów, senności), która sugeruje inne, częstsze choroby wieku dziecięcego, braku patognomicznych objawów oraz trudności w dostępie do specjalistycznych badań, jak tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny [53]. Mimo, że w świadomości wielu lekarzy zwiększenie ciśnienia czaszkowego związane z guzem mózgu powoduje poranne wymioty bez nudności połączone z bólem głowy, tak opisane dolegliwości zgłaszała jedynie jedna trzecia chorych. Około połowa pacjentów prezentowała zmianę zachowania, ale ten objaw prawdopodobnie będzie uchwytany jedynie dla rodzica, który dobrze zna swoje dziecko, stąd niezmiernie ważne jest wysłuchanie opiekunów i poważne potraktowanie ich

obserwacji [54]. W nowotworach ośrodkowego układu nerwowego krótszy czas od pojawienia się objawów do momentu rozpoznania obserwowano w guzach o wysokiej złośliwości histologicznej oraz u małych dzieci (do 3 roku życia) [55]. Doświadczenia własne z praktyki klinicznej także wskazują, że część pacjentów z guzem mózgu początkowo leczona jest z powodu rozpoznania nieżytu żołądkowo-jelitowego, a dopiero dołączenie się lub nieustępowanie bólu głowy oraz wystąpienie u dziecka objawów neurologicznych kierkuje dalsze postępowanie w stronę wykluczenia lub potwierdzenia nowotworu. Według badania Wilne i wsp. pacjenci z guzem ośrodkowego układu nerwowego prezentowali średnio jeden objaw podczas pierwszej konsultacji lekarskiej, a sześć w momencie rozpoznania. Dłuższy czas od początku choroby do momentu podstawienia diagnozy upływał, gdy objawy u dziecka były niespecyficzne, jak pochylenie głowy, niedowłady nerwów czaszkowych, zaburzenia wewnątrzwydzielnicze oraz nieostre widzenie [56]. Biorąc pod uwagę fakt, że symptomatologia chorób nowotworowych jest tak złożona, a interpretacja wagi zgłaszanych dolegliwości trudna, nie do przecenienia jest unikalna perspektywa rodzica, zwłaszcza matki, która obserwując dziecko w jego dobrostanie z większym prawdopodobieństwem rozpozna nieprawidłowości mogące sugerować chorobę [57]. Dla prawidłowego przebiegu procesu diagnostycznego jest jeszcze konieczna wzajemna relacja między lekarzem a pacjentem i jego rodzicem oparta na zaufaniu, a także otwartość na sygnały zgłaszane przez opiekunów dziecka [58].

Sytuacją niezwykle trudną psychologicznie z perspektywy pacjenta oraz rodzica jest opóźnienie zależne od lekarza, gdy wynika z braku odpowiedniej komunikacji czy bagatelizowania zgłaszanych objawów. Na podstawie ankiet przeprowadzonych przez Dixon-Wood połowa badanych rodzin spotkała się z kwestionowaniem wagi zgłaszanych problemów oraz niepodjęciem działań mających na celu wyjaśnienie przyczyn prezentowanych dolegliwości. Utrata zaufania do pracowników ochrony zdrowia może być wówczas trudna do odbudowania i wpływa negatywnie na możliwość adaptacji do sytuacji kryzysowej, jaką jest rozpoznanie i leczenie nowotworu u dziecka, a następnie powrót do normalnego życia po zakończeniu terapii [59, 60, 61].

W piśmiennictwie niektórzy badacze wyróżniają czynniki wpływające na opóźnienie rozpoznania zależne od rodzaju nowotworu („tumor factors”), ale prezentowane w różnych pracach wyniki nie są spójne. Nowotwory, w których szczególnie często obserwowano

wydłużenie czasu od objawów do rozpoznania to: nowotwory kości, ośrodkowego układu nerwowego, germinalne (głównie guzy jądra), chłoniaki (zwłaszcza Hodgkina), raki oraz siatkówczak [62, 63, 64]. Z kolei Loh i wsp. udokumentowali, że wydłużenie czasu od początku objawów do rozpoznania, jest związane nie z konkretną chorobą, a lokalizacją nowotworu w obrębie klatki piersiowej, głowy i szyi, kończyn oraz narządów płciowych [43].

W analizowanej grupie statystycznie istotne wydłużenie czasu poprzedzającego postawienie diagnozy obserwowano u większości pacjentów z chłoniakiem. Ponadto, w grupie dzieci, u których interwał od momentu wystąpienia objawów do podstawienia diagnozy był dłuższy lub równy 6 miesięcy najwięcej było pacjentów z nowotworem ośrodkowego układu nerwowego, chłoniakiem Hodgkina, mięsakiem, zwojakiem zarodkowym oraz guzem jąder. U wszystkich dzieci z wydłużeniem czasu diagnostyki równym lub większym niż pół roku stwierdzono znaczne zaawansowanie procesu chorobowego (III lub IV stadium). Wśród przyczyn opóźnienia postawienia diagnozy wyróżniono: niespecyficzne objawy, obserwowane głównie u dzieci z nowotworem ośrodkowego układu nerwowego (izolowany ból głowy trwający kilka miesięcy), jak również chłoniakiem Hodgkina, zwłaszcza gdy w symptomatologii dominował świąd skóry. Szczególną uwagę poświęcono analizie symptomatologii u dzieci z opóźnieniem rozpoznania mięsaków, gdyż wyleczalność tych nowotworów w postaci rozsianej drastycznie spada. Wśród zgłaszanych przez dzieci objawów dominował guz z towarzyszącym lub nie, bólem tej okolicy. Objawy były obserwowane u większości dzieci przez ortopedów, co wiąże się z kolejną przyczyną wydłużenia czasu poprzedzającego rozpoznanie nowotworu, a mianowicie niewłaściwą ścieżką diagnostyczną. Wykonywanie biopsji guza u dziecka z podejrzeniem choroby nowotworowej powinno odbywać się w ośrodku referencyjnym, w którym operatorzy mają największe doświadczenie, a materiał histopatologiczny będzie oceniała wykwalifikowana kadra patologów. W przeciwnym razie, może dojść do opóźnienia rozpoznania i leczenia choroby. W onkologii i hematologii dziecięcej obowiązuje walidacja i konieczność potwierdzenia rozpoznania w ośrodku referencyjnym, z uwagi na rzadkość występowania nowotworów w populacji pediatrycznej.

Ponad połowę pacjentów w grupie znacznego opóźnienia rozpoznania stanowili nastolatki (11-18 lat), dlatego ta populacja dzieci wymaga szczególnej czujności i uwagi ze strony rodziców i lekarzy. Młodzi ludzie wchodzący w etap dorosłości stają się

współodpowiedzialni za własne zdrowie, dlatego warte rozważenia jest objęcie także ich działaniami edukacyjnymi w zakresie symptomatologii chorób nowotworowych. Wśród dzieci z ponad półrocznym wywiadem czworo chłopców z guzem jądra nie poinformowało rodziców o zauważonym powiększeniu moszny, a zgłosili się do lekarza dopiero w momencie wystąpienia bólu, zaburzeń chodu, krwiopłucia (w wyniku rozsiewu nowotworu do płuc).

Najkrótszy czas od pojawienia się objawów do rozpoznania obserwowano w ostrych białaczkach oraz nerczaku zarodkowym, co również wynika z niniejszego badania. Szczegółowej analizie poddano także dokumentację medyczną pacjentów, u których czas od pojawienia się objawów do rozpoznania wynosił 0 tygodni, co oznacza, że nowotwór był stwierdzony zaraz po urodzeniu lub u dziecka asymptomatycznego, oraz gdy objawy były obserwowane maksymalnie od 2 dni. Stwierdzono, że aż połowa chorych miała guza zlokalizowanego w jamie brzusznej, który został wykryty podczas badania profilaktycznego zdrowego dziecka - kwalifikacji do szczepienia lub bilansu zdrowia. Ważnym wnioskiem płynącym z tej obserwacji jest fakt, że dokładne badanie brzucha powinno być wykonywane u dziecka przy każdej okazji, nawet gdy nie prezentuje niepokojących objawów.

Ciekawą zmienną analizowaną w piśmiennictwie jest specjalność lekarza pierwszego kontaktu. Wydłużenie czasu od początku objawów do postawienia diagnozy obserwowano, gdy chory w pierwszej kolejności udał się do lekarza, który nie posiadał specjalizacji z pediatrii. Wobec tego, okazuje się, że grupą lekarzy, która w szczególnej mierze wymaga uwrażliwienia na wczesne objawy nowotworów są lekarze rodzinni oraz specjaliści różnych dziedzin (laryngologii, okulistyki, ortopedii, reumatologii, neurologii), którzy nie są pediatrami, ale zajmują się także dziećmi [20]. Jedną z głównych przyczyn, dla których choroby nowotworowe wieku dziecięcego są błędnie diagnozowane jest ich rzadkość, przez co lekarze pierwszego kontaktu mają niewielkie doświadczenie z chorymi onkologicznymi. W połączeniu z brakiem specyficznych objawów i niedoskonałością szkolenia lekarzy w zakresie onkohematologii dziecięcej, nieuchronnie dochodzi do opóźnień rozpoznania związanych z niewłaściwym rozpoznaniem wstępnym. Podczas gdy program specjalizacji w dziedzinie pediatrii, w zakresie onkologii i hematologii dziecięcej skupia się między innymi na symptomatologii wszystkich, nawet rzadkich, chorób nowotworowych i podstawach ich leczenia [65, 66], w programie specjalizacji w dziedzinie medycyny rodzinnej (aktualizowany w 2018 roku) szkolenie uwzględnia jedynie następujące punkty:

najczęstsze nowotwory u dzieci oraz specyfika opieki hospicyjnej nad dzieckiem [67]. Biorąc pod uwagę fakt, że w wielu małych miejscowościach w poradni podstawowej opieki zdrowotnej nie ma pediatry, to lekarz rodzinny odpowiada za przeprowadzenie procesu diagnostycznego i wobec tak ograniczonego zakresu szkolenia z onkologii dziecięcej, może to być dla niego trudne zadanie. Rzadkość występowania chorób nowotworowych sprawia, że statystycznie, samodzielnie pracujący pediatra lub lekarz rodzinny w poradni podstawowej opieki zdrowotnej mający pod opieką 2750 dzieci, czyli maksymalną zalecaną liczbę świadczeniobiorców według Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2013, widzi pacjenta z objawami choroby nowotworowej raz na trzy lata, stąd możliwość nabrania odpowiedniego doświadczenia jest ograniczona [68, 69]. Wyzwanie jest tym większe, że dodatnia wartość predykcyjna (PPV) nawet poważnych objawów nowotworu u dziecka wynosi 0.13 /1000. Oznacza to, że na 10 000 dzieci z objawem alarmującym około 6 będzie miało postawione rozpoznanie nowotworu w ciągu najbliższych 3 miesięcy [70, 71].

Z powyższych obserwacji jasno wynika, że spośród wszystkich działań mających na celu poprawę wyleczalności nowotworów u dzieci nie do przecenienia jest edukacja jak najszerszego grona osób zajmujących się dziećmi: pracowników ochrony zdrowia, placówek oświatowych, a także rodziców i opiekunów. Uwrażliwienie dorosłych w zakresie symptomatologii i odpowiedniej diagnostyki chorób onkologicznych otwiera drogę do lepszego ich rozumienia oraz szybszego rozpoznawania. Wyodrębnienie pacjentów wymagających pogłębionej diagnostyki spośród wielu dzieci zgłaszających się do poradni podstawowej opieki zdrowotnej jest zadaniem trudnym, ponieważ objawy chorób nowotworowych są niespecyficzne, charakterystyczne także dla bardziej powszechnych i mniej groźnych schorzeń w pediatrii. Dlatego dla prawidłowego przebiegu procesu diagnostycznego kluczowe są czujność rodzica, wiedza, doświadczenie, intuicja oraz dokładność lekarza, a także dobra relacja i zaufanie między nimi.

5.8. Działania edukacyjne mające na celu poprawę wczesnej wykrywalności nowotworów u dzieci

Konieczność prowadzenia działań edukacyjnych z zakresu symptomatologii chorób nowotworowych dla osób sprawujących opiekę, a także personelu medycznego- lekarzy

pierwszego kontaktu, pielęgniarek oraz położnych podnoszona jest od ponad 20 lat. Efektem było powołanie w 2011 roku panelu ekspertów oraz edukatorów w ramach programu pt. "Bridging Cancer Care", Inicjatywy Fundacji Project HOPE, jednego z pięciu międzynarodowych programów prowadzonych przez Fundację BMS (Bristol Myers Squibb Foundation), której celem jest zwalczanie dysproporcji w zakresie leczenia chorych na nowotwory w Europie Środkowej i Wschodniej. Od 2007 r. Fundacja przyznała 23 granty wspierające finansowo projekty realizowane w Czechach, Polsce, Rumunii, Rosji i na Węgrzech, które wyszły naprzeciw potrzebom zdrowotnym grup najbardziej zaniedbanych społecznie, jak osoby o niższych dochodach, mieszkańcy obszarów wiejskich czy mniejszości etniczne. Ich rolą jest m.in. promocja wczesnego wykrywania nowotworów, organizowanie wsparcia społecznego dla chorych i ich rodzin, organizacja paliatywnej i całościowej opieki nad pacjentami. W ramach programu przeszkolono 1262 pracowników podstawowej opieki medycznej, w tym lekarzy pierwszego kontaktu, lekarzy rodzinnych, pediatrów, pielęgniarki środowiskowe, rodzinne i położne oraz pielęgniarki środowiska wychowania i nauczania szkolnego. Stworzono również nieodpłatne materiały edukacyjne oraz rekomendacje dla lekarzy i pielęgniarek podstawowej opieki zdrowotnej dostępne na stronie internetowej Fundacji [72].

Ponadto, szkolenia prowadzono także w ramach Ogólnopolskiego Dnia Marzeń, który powstał na życzenie poważnie chorego chłopca, który zapragnął, aby lekarze przebadali jego kolegów i koleżanki pod kątem wykrywania nowotworów, „aby nikt nie musiał cierpieć tak jak ja”. Swoim marzeniem Krystian zapoczątkował coroczną akcję, podczas której odbywają się badania profilaktyczne zdrowych dzieci oraz szkolenia dla rodziców, ale także lekarzy i pielęgniarek podstawowej opieki zdrowotnej. Obecnie Ogólnopolski Dzień Marzeń jest już cykliczną, jednodniową akcją odbywająca się każdego roku, począwszy od 2009 we wszystkich 16 oddziałach Fundacji Mam Marzenie [73].

Kolejną organizacją, której nadrzędnym celem jest promowanie wczesnej diagnostyki chorób nowotworowych poprzez szkolenia dla lekarzy pierwszego kontaktu, organizację konferencji dla onkologów dziecięcych, a także finansowanie wydawnictw książkowych z zakresu onkologii dziecięcej jest Fundacja Ronalda McDonalda (FRM) działająca od 2005 roku. Z inicjatywy Fundacji do rąk środowiska medycznego trafiły publikacje: „Przejsć przez chorobę nowotworową dziecka” pod redakcją prof. Jerzego Kowalczyka oraz „Od objawu

do nowotworu” pod redakcją prof. Alicji Chybickiej. Fundacja prowadzi bezpłatne, profilaktyczne badania USG małych dzieci. Badania odbywają się na pokładzie specjalnego ambulansu, który dociera wszędzie tam, gdzie brakuje podobnej oferty diagnostycznej. Zasadność wykonywania badania USG w populacji najmłodszych pacjentów udokumentował Jędrzejewski i wsp. wskazując, że wskutek prowadzonych w ambulansie badań wykryto nieprawidłowości u 5426 spośród 14 324 dzieci (12.7% badań u 30% pacjentów), w tym u trojga rozpoznano nowotwory: nerczaka zarodkowego, guz z tkanki pochodzenia nerwowego żebra, a także potworniaka jądra [74]. Pierwsze programy Fundacji zorganizowano pod hasłem „NIE nowotworom u dzieci”. Do 2017 roku liczba przebadanych dzieci wyniosła 70648, wartość wykonanych badań: 6.64 mln zł, a liczba odwiedzonych miast sięgnęła 395. W samym 2019 roku program Fundacji był zrealizowany w 55 miastach i miejscowościach, badaniami objęto 5858 dzieci [75, 76].

W edukację rodziców zdrowych dzieci z zakresu symptomatologii chorób nowotworowych zaangażowali się także studenci medycyny, prowadząc szkolenia w placówkach oświatowych – żłobkach, przedszkolach oraz szkołach podstawowych. Projekt „Nowotwory u dzieci – Rodzicu, dostrzeż objawy” powstał w Oddziale Poznań w ramach Programu Stałego ds. Zdrowia Publicznego SCOPH Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny IFMSA-Poland i funkcjonuje od grudnia 2012. Pomysł na stworzenie Projektu powstał w Oddziale Poznań w listopadzie 2011 roku, natomiast pierwsza akcja odbyła się 4. grudnia 2012 roku. W listopadzie 2013 roku działania nad Projektem rozpoczął także Oddział Warszawa i w 2016 roku nawiązał współpracę z Fundacją Ronalda McDonalda, czego efektem był Projekt „Nie nowotworom u dzieci - Rodzicu, dostrzeż objawy”, w ramach którego podczas spotkań odbywały się zarówno profilaktyczne badania ultrasonograficzne, jak również szkolenia dla rodziców. Opiekunowie otrzymywali specjalnie przygotowaną na tę okazję broszurę zawierającą informacje dotyczące alarmujących objawów, przedstawione w przystępny sposób, jak również dane teleadresowe placówek, do których rodzic może zgłosić się z dzieckiem [77, 78].

Baza aktualnej wiedzy medycznej z zakresu onkologii i hematologii dziecięcej dostępna jest także na łamach Portalu edukacyjnego *onkologia-dziecieca.pl*. Skierowany jest on do lekarzy onkologów, hematologów dziecięcych, pediatrów, lekarzy pierwszego kontaktu mających pod opieką dzieci oraz rodziców. Prezentowane są w nim między innymi publikacje

poświęcone symptomatologii chorób nowotworowych wieku dziecięcego. Portal *onkologia-dziecieca.pl* uzyskał oficjalny patronat Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOiHD) [79].

W ostatnich latach w naszym regionie powstał ponadto projekt „Wielkopolska Onkologia Dziecięca - Wielkopolski Program Profilaktyczny w zakresie onkologii dziecięcej”. Jest dofinansowany z Wielkopolskiego Regionalnego Programu Operacyjnego na lata 2014-2020 (WRPO 2014+) w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego (EFS). Realizuje go Fundacja Pomocy Dzieciom z Chorobami Nowotworowymi w partnerstwie ze Szpitalem Klinicznym im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu [80]. Działalność edukacyjną prowadzą specjaliści onkologii i hematologii dziecięcej oraz lekarze odpowiednio przeszkoleni, mający doświadczenie w tej dziedzinie. Duży nacisk kładzie się podczas szkolenia studentów na Uniwersytetach Medycznych oraz lekarzy w trakcie specjalizacji z pediatrii.

W chwili obecnej można już zaobserwować efekty szkoleń lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie wczesnego reagowania na alarmujące objawy choroby nowotworowej u dzieci. Rośnie liczba pacjentów kierowanych w niższych stadiach choroby nowotworowej, po krótszym okresie trwania objawów wstępnych, niż notowano w poprzednich latach. Niniejsza analiza potwierdziła te obserwacje i pozwoliła udokumentować stałe zmniejszanie liczby dzieci z rozpoznaniem nowotworu w wysokim stadium zaawansowania wraz z upływem lat.

5.9. Analizy geograficzne

W celu identyfikacji obszarów, do których w pierwszej kolejności należy skierować działania edukacyjne oraz profilaktyczne z uwagi na dużą częstość zachorowań wyznaczono współczynniki zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego dla gmin. Wahały się one od 38 do 435/ 1 mln dzieci. Warto w tym miejscu nadmienić, że najwyższe odnotowane współczynniki są niemal czterokrotnie wyższe niż współczynniki ogółem rejestrowane w Polsce i Europie (110-150/ 1 mln). Gminy z tak wysoką częstością zachorowań niewątpliwie wymagają dalszej obserwacji. Jednakże samo stwierdzenie wysokich współczynników zapadalności na pewnym obszarze nie jest wystarczające do stwierdzenia,

że występuje tam kumulacja zachorowań, nawet gdy odnosimy się do liczby osób zamieszkujących dany obszar. Współczynniki są mało stabilne przy obiektach z niewielką ilością mieszkańców oraz gdy choroba jest rzadka (co ma miejsce w przypadku nowotworów wieku dziecięcego). Wówczas nawet jeden chory może spowodować wysoki współczynnik, który będzie dziełem przypadku, gdy bazuje na małych licznosciach. Może to być jednak początek działającego w środowisku czynnika, wpływającego na zwiększenie ryzyka wystąpienia choroby. Po połączeniu podobnych informacji o wysokich współczynnikach w gminach sąsiednich, zidentyfikowano klaster, które wskazują szerszy teren do obserwacji. Niniejsza analiza skupień informuje, że obszar wymagający szczególnej uwagi to kilka gmin, które tworzą skupienie o zwiększonej lub zmniejszonej częstości zachorowań.

Klaster o wysokich wskaźnikach zapadalności na nowotwory ogółem obejmowały w dużej mierze tereny wiejskie, a także okolice aglomeracji poznańskiej. Skupienia te odpowiadały granicy północnej części subregionu poznańskiego i południowej części subregionu pilskiego, obszarowi Miasta Poznań oraz północno-wschodniej części subregionu poznańskiego. W badaniach mających na celu identyfikację potencjalnych czynników etiologicznych warto wziąć pod uwagę nadużywanie substancji szkodliwych związanych z rolnictwem, jak pestycydy, fungicydy, insektycydy oraz herbicydy. W literaturze dobrze udokumentowano zwiększenie ryzyka ostrej białaczki i nowotworów ośrodkowego układu nerwowego po ekspozycji na powyższe związki we wczesnych latach życia oraz prenatalnie poprzez kontakt matki ze szkodliwymi substancjami [81, 82, 83]. W metaanalizie podsumowującej wpływ pestycydów na onkogenezę wykazano statystycznie istotny związek tych związków z nowotworami pochodzenia neuroektodermalnego (PNET) [84, 85]. Do przeprowadzenia badań mających na celu skorelowanie klasterów z czynnikami środowiskowymi potrzebne były by dane dotyczące ilości pestycydów stosowanych w rolnictwie lub chemizmu gleb, co w praktyce jest trudne do uzyskania. Sam fakt zamieszkania w gospodarstwie rolnym jest niewystarczającym czynnikiem ryzyka, a według niektórych źródeł może nawet mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka zachorowania na ostrą białaczkę u dziecka poprzez ochronny efekt, jaki zapewnia bliski kontakt ze zwierzętami lub inne, niezidentyfikowane jeszcze czynniki związane z życiem na wsi [86, 87]. Wśród innych badanych potencjalnych czynników etiologicznych jest także wpływ pola elektromagnetycznego, ale dotychczas nie dowiedziono, by zwiększało ono ryzyko nowotworów u dzieci [88].

Mniejszą liczbę zachorowań odnotowano natomiast w południowej i centralnej części subregionu kaliskiego oraz centralnej i wschodniej części subregionu konińskiego. Klaster, w których zapadalność była istotnie niższa niż poza nim znajdowały się przy granicach Wielkopolski, stąd przyczyną może być nie rzeczywiste zmniejszenie liczby chorych, a prowadzenie leczenia w ośrodku onkologicznym sąsiedniego województwa.

Do analiz użyto kilku technik, by potwierdzić obserwacje oraz wskazać, które obszary odznaczają się najwyraźniej, tzn. są zidentyfikowane jako skupienia przez wiele metod jednocześnie. Zastosowanie różnych metod wyszukiwania klasterów w ostrych białaczkach u dzieci badał Wheeler i wsp. Jedną z użytych przez autorów technik była analiza Kulldorffa, w połączeniu z metodami k-średnich oraz Cuzick i Edward's, które nie były stosowane w niniejszej analizie. Uzyskane przez badaczy wyniki były niespójne, co wiązano z rodzajem kształtu potencjalnego skupienia, dlatego tę cechę metody warto wziąć pod uwagę przy wyborze testu [89]. Najczęściej klaster ma kształt okrągłego okna skanującego, ale istnieją możliwości doboru kształtów nieparametrycznych w zależności od potrzeb badacza [90]. W niniejszej analizie także obserwuje się pewną zmienność wyników poszukiwania klasterów w zależności od wybranej metody badawczej, ale niektóre gminy zidentyfikowano przy użyciu każdego z testów, co sprawia, że te obszary wymagają szczególnej uwagi.

Innowacyjną metodą zastosowania metod analiz geograficznych było wykorzystanie ich do wyszukiwania obszarów, gdzie nowotwory rozpoznawane są w wysokich stadiach zaawansowania. Praktycznym zastosowaniem wyników analizy jest objęcie tego obszaru działaniami profilaktycznymi i edukacyjnymi, ma więc znaczenie kliniczne. Metody wyszukiwania klasterów mogą być wykorzystane w rozmaity sposób i posłużyć badaczom do osiągnięcia różnych celów: wnikliwej analizy geograficznej, uwidocznienia na mapach, oceny rozmieszczenia przestrzennego, a następnie zależności przestrzennych i badań w celu ustalenia etiologii [91, 92].

5.10. Dalsze kierunki badań i podsumowanie

Poszukiwanie klasterów w piśmiennictwie było głównie wykorzystywane do analiz mających na celu ustalenie czynników etiologicznych. McNally i wsp. przy użyciu badania autokorelacji przestrzennej i statystyk lokalnych wykazali występowanie podobnych klasterów dla różnych rodzajów nowotworów, co może wskazywać na istnienie wspólnych czynników etiologicznych dla następujących par: chłoniaka Hodgkina i wewnątrzczaszkowych nowotworów zarodkowych, następnie ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka Hodgkina oraz ostrej białaczki limfoblastycznej i mięsaków tkanek miękkich w najmłodszej grupie pacjentów [93]. Niniejsza analiza wskazuje, że dla badanych rodzajów nowotworów: ostrych białaczek, chłoniaków oraz nowotworów ośrodkowego układu nerwowego obserwuje się różne klastera. W metaanalizie oceniającej skuteczność metod poszukiwania klasterów czasowo-przestrzennych dla ustalenia etiologii wykazano wysoką czułość metody dla ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w wieku 0-5 lat, co przemawia za hipotezą Gravesa dotyczącą opóźnionej reakcji na czynnik infekcyjny w etiologii nowotworu obecny we wczesnych latach życia [94, 95]. W innym badaniu podjęto próbę identyfikacji czynnika etiologicznego u chorych z chłoniakiem Burkitta. Dzięki skorelowaniu klasterów występowania wysokich współczynników zachorowalności na chłoniaka z obszarami o wysokiej transmisji malarii wysunięto hipotezę o potencjalnym wpływie zakażenia na wystąpienie nowotworu [96]. Poszukiwanie czynników etiologicznych jest ciekawym kierunkiem dalszych prac mających na celu poprawę wyleczalności nowotworów u dzieci. Istotne z punktu widzenia dalszych badań byłoby zidentyfikowanie klasterów dla rodzajów chorób, których wyleczenie jest obecnie obarczone największym ryzykiem niepowodzenia, a więc mięsaków oraz nerwiaka zarodkowego. Problemem, który napotykają badacze z dziedziny onkologii i hematologii dziecięcej, jest rzadkość tych chorób, a zatem małe liczebności grup, co ogranicza możliwość zastosowania wiarygodnych metod statystycznych. Współpraca międzyośrodkowa lub długoletnia obserwacja umożliwiłaby przeprowadzenie rzetelnych analiz geograficznych w rzadkich rodzajach nowotworów.

Praktycznym wykorzystaniem wiedzy, zdobytej na podstawie niniejszych analiz, może być skierowanie działań edukacyjnych do miejsc, gdzie wskaźniki zapadalności są szczególnie wysokie, jak również do gmin, gdzie odnotowano wysokie ryzyko rozpoznania nowotworu

w wysokich stadiach zaawansowania. Praca organiczna i praca u podstaw doskonale wpisuje się w tradycję Wielkopolski i dorobek Patrona naszej Uczelni, Doktora Karola Marcinkowskiego, wielkiego społecznika. Niniejsza praca, przy wykorzystaniu różnych metod badawczych, umożliwi z optymalizowanie działań edukacyjnych na podstawie rzetelnej diagnozy rzeczywistych potrzeb. Szerząc edukację, prowadząc działania profilaktyczne pielęgnujemy ważną gałąź medycyny, nie mniej istotną niż wprowadzanie nowych metod diagnostycznych i leczniczych.

6. Wnioski

1. Zapadalność na wszystkie nowotwory wieku dziecięcego rośnie, a trend wzrostu zapadalności jest szczególnie istotny dla nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), nerczaka zarodkowego (nephroblastoma) oraz mięsaków.
2. W poszczególnych grupach wiekowych obserwuje się odmienne rodzaje diagnozowanych chorób. Istotne statystycznie zwiększenie zapadalności w czasie obserwowano w grupie dzieci 0-4 lat na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, nerwiaka zarodkowego i nerczaka zarodkowego, u pacjentów w wieku 5-9 lat na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, a 15-17 lat na mięsaki.
3. Na przestrzeni lat coraz mniejsza liczba dzieci ma postawione rozpoznanie nowotworu w wysokim stadium zaawansowania, co jest efektem szeroko zakrojonych działań edukacyjnych podnoszących kwalifikacje pracowników ochrony zdrowia oraz świadomość rodziców. Spośród nowotworów wieku dziecięcego chłoniaki, mięsaki oraz zwojak zarodkowy (neuroblastoma) charakteryzują się największą częstością rozpoznań w wysokim stadium zaawansowania.
4. Zidentyfikowano gminy, w których ryzyko rozpoznania nowotworu w zaawansowanym stadium jest dziesięciokrotnie większe niż poza nimi.
5. Wraz ze wzrostem długości czasu od początku objawów do rozpoznania, zwiększa się liczba dzieci, które mają diagnozę postawioną w wyższym stopniu zaawansowania, a punktem odcięcia, powyżej którego wykazano istotną statystycznie różnicę, są 3 tygodnie. Wydłużenie czasu poprzedzającego postawienie rozpoznania było istotne u pacjentów z chłoniakiem.

6. Wśród przyczyn opóźnień rozpoznania stwierdzono: niespecyficzność objawów, szczególnie w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego, ukrywanie objawów przez nastoletnich pacjentów, obranie niewłaściwej ścieżki diagnostycznej oraz trudności w dostępie do badań obrazowych.
7. Wraz ze wzrostem zaawansowania nowotworu maleje prawdopodobieństwo przeżycia, a najistotniejszy wpływ stadium zaawansowania odnotowano w przypadku rozpoznania nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), mięsaków i nerczaka zarodkowego (nephroblastoma).
8. Obszary klasterów, w których obserwuje się wysokie wskaźniki zapadalności na nowotwory odpowiadają: **granicy północnej części subregionu poznańskiego i południowej części subregionu pilskiego, obszarowi Miasta Poznań oraz północno-wschodniej części subregionu poznańskiego**. Natomiast mniejszą liczbę zachorowań odnotowano **w południowej i centralnej części subregionu kaliskiego oraz centralnej i wschodniej części subregionu konińskiego**.

7. Streszczenie

Wstęp Nowotwory u dzieci, mimo rzadkiego występowania i poprawy wyników leczenia, pozostają trzecią najczęstszą przyczyną zgonów w populacji pediatrycznej. Wieloletnie badania oparte na dużych grupach mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia poszczególnych jednostek, identyfikacji potencjalnych czynników mających znaczenie etiologiczne, oceny stosowanych interwencji terapeutycznych oraz profilaktycznych i dalszej poprawy wyleczalności, ale w literaturze ilość doniesień epidemiologicznych w dziedzinie onkologii i hematologii pediatrycznej jest niewielka.

Pacjenci i metody Grupę badaną stanowiło 1094 pacjentów w wieku 0-18 lat z rozpoznaniem nowotworu złośliwego postawionym w latach 2003-2017, którzy byli leczeni w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu i zamieszkiwali region Wielkopolski. Analizą objęto badanie trendów zapadalności w czasie oraz poszczególnych grupach wiekowych, ocenę stadium zaawansowania guzów litych i chłoniaków w momencie rozpoznania, jego wpływ na prawdopodobieństwo przeżycia oraz próbę identyfikacji czynników związanych z opóźnieniem rozpoznania. Ponadto, za pomocą kilku metod analiz geograficznych poszukiwano skupień przestrzennych oraz czasowo-przestrzennych, w których zapadalność na nowotwory wieku dziecięcego jest wysoka, a także miejsc, w których stwierdza się wysoką rozpoznawalność nowotworów w zaawansowanych stadiach.

Wyniki Wykazano istotne zwiększenie zapadalności na wszystkie nowotwory wieku dziecięcego, a trend jest szczególnie istotny dla nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, nerwiaka zarodkowego, nerczaka zarodkowego oraz mięsaków. Wraz ze wzrostem zaawansowania nowotworu maleje prawdopodobieństwo przeżycia, a najistotniejszy wpływ stadium odnotowano w przypadku rozpoznania nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), mięsaków i nerczaka zarodkowego (nephroblastoma). Długość czasu od początku objawów do rozpoznania wpływa na stadium zaawansowania nowotworu, a punktem odcięcia, powyżej którego wykazano istotną statystycznie różnicę, są 3 tygodnie. Zidentyfikowano skupienia, w których obserwuje się wysokie wartości

współczynników zapadalności na nowotwory, a także obszary, w których ryzyko rozpoznania nowotworu w zaawansowanym stadium jest dziesięciokrotnie większe niż poza nimi.

Wnioski Badanie stanowi potwierdzenie wzrostu zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego, co stanowi ważne zagadnienie dla zaspokojenia rosnących potrzeb w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej. Zmniejszenie liczby dzieci z rozpoznaniem nowotworów w wysokich stadiach świadczy o skuteczności dotychczas prowadzonych działań edukacyjnych i profilaktycznych. Celowe jest ich kontynuowanie, a skierowanie szkoleń do obszarów, w których zapadalność oraz rozpoznawalność w wysokich stadiach jest największa, pozwoli na zoptymalizowanie efektów.

8. Summary

Introduction Despite its rarity and constant improvement of treatment results cancer remains the third leading cause of death among children. Detailed epidemiological surveillance might contribute to better insight into cancer biology, identification of the etiological factors and further improvement in therapy. However, current data concerning pediatric oncology and hematology epidemiology is scarce.

Patients and methods We included 1094 patients aged 0-18 diagnosed with cancer in 2003-2017, treated in Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Poznan University of Medical Sciences. The study consists of the detailed analysis of the trends of childhood cancer incidence in Greater Poland over time and in particular age groups, the assessment of solid tumors and lymphomas stage data and its impact on survival as well as the identification of factors associated with diagnostic delays. Various methods of geographical analysis were used to recognize the space and space-time clusters in which the incidence of cancer is high and where there is a high risk of diagnosis in advanced stage of the disease.

Results There is an increase of the childhood cancer incidence. The unfavorable trend is the most significant in central nervous system tumors, neuroblastoma, Wilms tumor and sarcomas. The advanced stage of solid tumors and lymphomas is associated with the reduced overall survival and the strongest impact was found in neuroblastoma, sarcomas

and Wilms tumor. The time between the symptom onset and diagnosis is associated with the stage of the disease and the risk of the advanced stage is statistically higher when the time lasts longer than 3 weeks. There are some regions in Greater Poland where the incidence of childhood cancer was high. Moreover, there are clusters where the risk of the advanced stage is ten times higher than expected.

Conclusions The study confirms the rising trend of the childhood cancer incidence. The decrease in number of children with advanced stage of the disease over time is an evidence that the educational and prevention actions are efficient and should be continued. Their effectiveness may be optimized by targeting the events to clusters where we observe a high cancer incidence or advanced stages at the moment of the diagnosis.

9. Piśmiennictwo

1. Główny Urząd Statystyczny w Krakowie. Pod red. Jakóbiak K. Zdrowie dzieci i młodzieży w Polsce w 2009 r. Studia i analizy statystyczne. Kraków 2011. ISBN 978-83-7403-212-4. <http://www.stat.gov.pl> (Pobrano dn. 31.07.2020 o godzinie 10:55).
2. Fritz, April, Percy, Constance, Jack, Andrew, Shanmugaratnam, Kanagaratnam, Sobin, Leslie H. et al. (2000). International classification of diseases for oncology / editors, April Fritz ... [et al.], 3rd ed. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42344>.
3. Kowalczyk JR. Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci. W: Onkologia i hematologia dziecięca. Tom 1. Pod red. Alicji Chybickiej. Wyd Lekarskie PZWL, Warszawa. s. 3-7.
4. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
5. Kowalczyk JR. Historia onkologii dziecięcej w Polsce 1996-2006 [History of children oncology in Poland in years 1995-2006]. Med Wieku Rozwoj. 2006 Jul-Sep;10(3 Suppl 1):29-33. Polish. PMID: 18773636.
6. Kowalczyk JR, Dudkiewicz E, Balwierz W, Bogusławska-Jaworska J, Rokicka-Milewska R. Incidence of childhood cancers in Poland in 1995-1999. Med Sci Monit. 2002 Aug;8(8):CR587-90. PMID: 12165746.
7. A. Dyzmann-Sroka, M. Trojanowski, A. Kubiak, W. Olenderczyk, A. Plucińska, B. Szczęch, Ł. Taraszkiewicz, T. Wosicka, A. Barinow-Wojewódzki, W. Golusiński, J. Markowska, P. Milecki, A. Roszak, J. Skowronek, J. Wachowiak, M. Litwiniuk, K. Derwich, P. Golusiński, W. Kycler, B. Adamczyk, M. Bryl, P. Łaski, M. Matecka - Nowak, J. Mazurek, J. Pazdrowski, P. Pieńkowski, A. Wegner, M. Porzegowski. Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce w 2015 roku. Biuletyn nr 14, Poznań 2017, e111-18.

-
8. Jaffee EM, Dang CV, Agus DB, Alexander BM, Anderson KC, Ashworth A, Barker AD, Bastani R, Bhatia S, Bluestone JA, Brawley O, Butte AJ, Coit DG, Davidson NE, Davis M, DePinho RA, Diasio RB, Draetta G, Frazier AL, Futreal A, Gambhir SS, Ganz PA, Garraway L, Gerson S, Gupta S, Heath J, Hoffman RI, Hudis C, Hughes-Halbert C, Ibrahim R, Jadvar H, Kavanagh B, Kittles R, Le QT, Lippman SM, Mankoff D, Mardis ER, Mayer DK, McMasters K, Meropol NJ, Mitchell B, Naredi P, Ornish D, Pawlik TM, Peppercorn J, Pomper MG, Raghavan D, Ritchie C, Schwarz SW, Sullivan R, Wahl R, Wolchok JD, Wong SL, Yung A. Future cancer research priorities in the USA: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):e653-e706. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30698-8. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29208398; PMCID: PMC6178838.
9. Sullivan R, Kowalczyk JR, Agarwal B, Ladenstein R, Fitzgerald E, Barr R, Steliarova-Foucher E, Magrath I, Howard SC, Kruger M, Valsecchi MG, Biondi A, Grundy P, Smith MA, Adamson P, Vassal G, Pritchard-Jones K. New policies to address the global burden of childhood cancers. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):e125-35. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70007-X. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23434339.
10. Lech-Marańda E, Warzocha K. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina — rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. *Hematologia* 2015; 6, 3: 223–232.
11. Ługowska I, Raciborska A, Kiprian D et al. Recommendations in management of head and neck sarcomas. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. doi: 10.5603/OCP.2018.0043.
12. Castel V, García-Miguel P, Cañete A, Melero C, Navajas A, Ruíz-Jiménez JI, Navarro S, Badal MD. Prospective evaluation of the International Neuroblastoma Staging System (INSS) and the International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) in a multicentre setting. *Eur J Cancer.* 1999 Apr;35(4):606-11. doi: 10.1016/s0959-8049(98)00395-5. PMID: 10492635.
13. Vujanic G.M., Standstedt B i wsp.: Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol.*, 2002, 38, 79-82.

-
14. Anselin L. (1995), Local Indicators of Spatial Association – LISA; *Geographical Analysis*, 27(2): 93–115.
 15. Więckowska B., Marcinkowska J. (2017), CutL: an alternative to Kulldorff's scan statistics for cluster detection with a specified cut-off level. *Geospatial Health*, 12(2): 556.
 16. Kulldorff M. Bernoulli, Discrete Poisson and Continuous Poisson Models: Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and Methods*, 26:1481-1496, 1997.
 17. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet*. 2004 Dec 11-17;364(9451):2097-105. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17550-8. PMID: 15589307.
 18. Nakata K, Ito Y, Magadi W, Bonaventure A, Stiller CA, Katanoda K, Matsuda T, Miyashiro I, Pritchard-Jones K, Rachet B. Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: A population-based study (1993-2010). *Cancer Sci*. 2018 Feb;109(2):422-434. doi: 10.1111/cas.13457. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29178401; PMCID: PMC5797810.
 19. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Mar-Apr;64(2):83-103. doi: 10.3322/caac.21219. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24488779.
 20. Park HJ, Moon EK, Yoon JY, Oh CM, Jung KW, Park BK, Shin HY, Won YJ. Incidence and Survival of Childhood Cancer in Korea. *Cancer Res Treat*. 2016 Jul;48(3):869-82. doi: 10.4143/crt.2015.290. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26790965; PMCID: PMC4946351.
 21. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER cancer statistics review, 1975–2014. Bethesda: National Cancer Institute, 2017.
 22. Siegel DA, King J, Tai E, Buchanan N, Ajani UA, Li J. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001–2009. *Pediatrics* 2014; 134: e945–55.

-
23. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, et al. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer* (Oxford, England : 1990). 2006 Sep;42(13):1961-1971. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.014.
24. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, Hesselning P, Shin HY, Stiller CA; IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):719-731. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9. Epub 2017 Apr 11. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):e301. PMID: 28410997; PMCID: PMC5461370.
25. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, Lacour B, Kaatsch P, Piñeros M, et al., on behalf of the ACCIS contributors. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991–2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study *Lancet Oncol* 2018 Sep;19(9):1159-1169. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30423-6.
26. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, Jakab Z, Kaatsch P, Lacour B, Mallone S, Marcos-Gragera R, Minicozzi P, Sánchez-Pérez MJ, Sant M, Santaquilani M, Stiller C, Tavilla A, Trama A, Visser O, Peris-Bonet R; EUROCORE Working Group. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCORE-5--a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):35-47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5. Epub 2013 Dec 5. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):e52. PMID: 24314616.
27. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Mar-Apr;64(2):83-103. doi: 10.3322/caac.21219. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24488779.
28. Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with high-grade osteosarcoma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program database. *Cancer Epidemiol*. 2015 Aug;39(4):593-9. doi: 10.1016/j.canep.2015.05.001. Epub 2015 May 20. PMID: 26002013.

-
29. Park JR, Bagatell R, London WB, Maris JM, Cohn SL, Mattay KK, Hogarty M; COG Neuroblastoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):985-93. doi: 10.1002/pbc.24433. Epub 2012 Dec 19. Erratum in: *Pediatr Blood Cancer*. 2014 May;61(5):958. Mattay, Katherine M [corrected to Mattay, Katherine K]. PMID: 23255319.
30. Perkins SM, Shinohara ET, DeWees T, Frangoul H. Outcome for children with metastatic solid tumors over the last four decades. *PLoS One*. 2014 Jul 8;9(7):e100396. doi: 10.1371/journal.pone.0100396. PMID: 25003594; PMCID: PMC4086810. *PLoS One*. 2014; 9(7): e100396.
31. Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res*. 2018 May;372(2):195-209. doi: 10.1007/s00441-018-2821-2. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29572647; PMCID: PMC5918153.
32. Cooperative Weichteilsarkom Study Group CWS der GPOH in cooperation with the European paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group EpSSG. CWS Guidance. Version 1. 6. 1. From 24.05.2014.
33. Gupta S, Aitken JF, Bartels U, Brierley J, Dolendo M, Friedrich P, Fuentes-Alabi S, Garrido CP, Gatta G, Gospodarowicz M, Gross T, Howard SC, Molyneux E, Moreno F, Pole JD, Pritchard-Jones K, Ramirez O, Ries LAG, Rodriguez-Galindo C, Shin HY, Steliarova-Foucher E, Sung L, Supriyadi E, Swaminathan R, Torode J, Vora T, Kutluk T, Frazier AL. Paediatric cancer stage in population-based cancer registries: the Toronto consensus principles and guidelines. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):e163-e172. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00539-2. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27300676.
34. Youlten DR, Baade PD, Hallahan AR, et al. Conditional survival estimates for childhood cancer in Australia, 2002-2011: A population-based study. *Cancer Epidemiology*. 2015 Jun;39(3):394-400. DOI: 10.1016/j.canep.2015.02.008.
35. Kazanowska B, Godziński J. Mięsaki tkanek miękkich. W: *Onkologia i hematologia dziecięca*. Tom 1. Pod red. Alicji Chybickiej. Wyd Lekarskie PZWL, Warszawa. 394-414.

36. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, Reiter A, Cairo MS. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):2112-8. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7203. Epub 2015 May 4. PMID: 25940716; PMCID: PMC4461808.

37. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800. PMID: 25113753; PMCID: PMC4979083.

38. Aitken JF, Youlden DR, Moore AS, Baade PD, Ward LJ, Thursfield VJ, Valery PC, Green AC, Gupta S, Frazier AL. Assessing the feasibility and validity of the Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines: a population-based registry study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Mar;2(3):173-179. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30023-3. Epub 2018 Feb 1. PMID: 30169253.

39. Sacerdote C, Mosso ML, Alessi D, Merletti F, Tagliabue G, D'Agostino A, Fabiano S, Savoia F, Piga P, Sessa M, Vetrano F, Gatta G, Maule M. An application of the Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines in three population-based cancer registries: The case of central nervous tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jun;67(6):e28303. doi: 10.1002/pbc.28303. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32301558.

40. Zakrzewski K. Ogólna charakterystyka nowotworów mózgu u dzieci. W: Nowotwory mózgu wieku dziecięcego. Pod red Zakrzewskiego K. Wydawnictwo Czelej Sp. z o. o., Lublin 2004. 58-64.

41. Perek D, Perek-Polnik M. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego: rozpoznawanie i leczenie. *Pediatrics po Dyplomie* 2013.03 czerwiec 2013, 23-32.

-
42. Dapkevičiūtė A, Šapoka V, Martynova E, Pečeliūnas V. Time from Symptom Onset to Diagnosis and Treatment among Haematological Malignancies: Influencing Factors and Associated Negative Outcomes. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jun 3;55(6):238. doi: 10.3390/medicina55060238. PMID: 31163661; PMCID: PMC6631661.
43. Loh AH, Aung L, Ha C, Tan AM, Quah TC, Chui CH. Diagnostic delay in pediatric solid tumors: a population based study on determinants and impact on outcomes. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Apr;58(4):561-5. doi: 10.1002/pbc.23382. Epub 2011 Nov 2. PMID: 22052842.
44. Austin MT, Nguyen H, Eberth JM, Chang Y, Heczey A, Hughes DP et al. Health disparities are important determinants of outcome for children with solid tumor malignancies. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015 Jan 1;50(1):161-166.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.10.037>.
45. Abdelkhalek E, Sherief L, Kamal N, Soliman R. Factors associated with delayed cancer diagnosis in egyptian children. *Clin Med Insights Pediatr*. 2014 Sep 4;8:39-44. doi: 10.4137/CMPed.S16413. PMID: 25232287; PMCID: PMC4159362.
46. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Jan-Feb;21(1):37-48. PMID: 14660305.
47. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, et al. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008 Oct;51(4):468-474. DOI: 10.1002/pbc.21600.
48. Cecen E, Gunes D, Mutafoğlu K, Sarialioğlu F, Olgun N. The Time to Diagnosis in Childhood Lymphomas and Other Solid Tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011 Sep;57(3):392-7. DOI: 10.1002/pbc.23072.
49. Ahrensberg JM, Schrøder H, Hansen RP, Olesen F, Vedsted P. The initial cancer pathway for children - one-fourth wait more than 3 months. *Acta Paediatr*. 2012 Jun;101(6):655-62. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02625.x. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22313319.

-
50. Thulesius H, Pola J, Håkansson A. Diagnostic delay in pediatric malignancies--a population-based study. *Acta Oncol.* 2000;39(7):873-6. doi: 10.1080/028418600750063640. PMID: 11145447.
51. Ahrensberg JM, Olesen F, Hansen RP, Schrøder H, Vedsted P. Childhood cancer and factors related to prolonged diagnostic intervals: a Danish population-based study. *Br J Cancer.* 2013 Apr 2;108(6):1280-7. doi: 10.1038/bjc.2013.88. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23449354; PMCID: PMC3619273.
52. Ahrensberg JM, Hansen RP, Olesen F, Schrøder H, Vedsted P. Presenting symptoms of children with cancer: a primary-care population-based study. *Br J Gen Pract.* 2012 Jul;62(600):e458-65. doi: 10.3399/bjgp12X652319. PMID: 22781993; PMCID: PMC3381271.
53. Goldman RD, Cheng S, Cochrane DD. Improving diagnosis of pediatric central nervous system tumours: aiming for early detection. *CMAJ.* 2017 Mar 27;189(12):E459-E463. doi: 10.1503/cmaj.160074. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895146; PMCID: PMC5367991.
54. Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A, Crouchman M. Why are brain tumours still being missed? *Arch Dis Child.* 1996 Feb;74(2):148-51. doi: 10.1136/adc.74.2.148. PMID: 8660079; PMCID: PMC1511498.
55. Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child.* 2006 Jun;91(6):502-6. doi: 10.1136/adc.2005.090266. Epub 2006 Mar 17. PMID: 16547083; PMCID: PMC2082784.
56. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Jenkins A, Grout J, Mackie S, Koller K, Grundy R, Walker D. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr.* 2012 Jan;171(1):87-93. doi: 10.1007/s00431-011-1485-7. Epub 2011 May 20. PMID: 21594769.
57. Irvine S, Cunningham-Burley S. Mothers' concepts of normality, behavioural change and illness in their children. *Br J Gen Pract.* 1991 Sep;41(350):371-4. PMID: 1793646; PMCID: PMC1371718.
58. Eiser C, Parkyn T, Havermans T, McNinch A. Parents' recall on the diagnosis of cancer in their child. *Psycho-Oncology*, 3: 197-203. doi:10.1002/pon.2960030306.

-
59. Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, Cox H, Heney D. Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet*. 2001 Mar 3;357(9257):670-4. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04130-1. PMID: 11247550.
60. Kelly D. Parents' perceptions of obtaining a diagnosis of childhood cancer can include experiences of disputes and delays. *Evid Based Nurs*. 2002 Jan;5(1):28. doi: 10.1136/ebn.5.1.28. PMID: 11915806.
61. Halliday J. Malignant disease in children: the view of a general practitioner and parent. In: Baum J, Dominica F, Woodward R, eds. *Listen, my child has a lot of living to do*. Oxford: Oxford University Press, 1990: 19–27.
62. Dommett RM, Pring H, Cargill J *et al*. Achieving a timely diagnosis for teenagers and young adults with cancer: the ACE “too young to get cancer?” study. *BMC Cancer* **19**, 616 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5776-0>.
63. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García Mdel C. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Medical and Pediatric Oncology*. 2002 Jul;39(1):25-31. DOI: 10.1002/mpo.10100.
64. Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, Gattamaneni HR, Eden TO. Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2280-6. doi: 10.1016/j.ejca.2004.05.017. PMID: 15454254.
65. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Program specjalizacji w PEDIATRII. Program podstawowy dla lekarzy rozpoczynających specjalizację od początku. Warszawa 2000. <https://www.cmkp.edu.pl/wp-content/uploads/2013/07/PediaProgPodst1999.pdf> (pobrano: 14.07.2020).
66. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Program specjalizacji w dziedzinie PEDIATRII. Warszawa 2014 (aktualizacja 2018). <https://www.cmkp.edu.pl/wp-content/uploads/akredytacja2018/0723-program-1.pdf> (pobrano: 14.07.2020).

-
67. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Program specjalizacji w dziedzinie medycyny rodzinnej. <https://www.cmkp.edu.pl/wp-content/uploads/akredytacja2018/0713-program-1.pdf> (pobrano: 14.07.2020).
68. §13 ust. 1 Zarządzenia Nr 69/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna (NFZ.2013.69 z późn. zm.).
69. Zimna T.: Akredytacja w POZ. *Lekarz Rodzinny*, 2011; 10: 928–932.
70. Dommett RM, Redaniel MT, Stevens MC, Hamilton W, Martin RM. Features of childhood cancer in primary care: a population-based nested case-control study. *Br J Cancer*. 2012 Feb 28;106(5):982-7. doi: 10.1038/bjc.2011.600. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22240793; PMCID: PMC3307373.
71. Vedsted P, Olesen F. Early diagnosis of cancer--the role of general practice. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(4):193-4. doi: 10.3109/02813430903478623. PMID: 19958062; PMCID: PMC3413909.
72. Fundacja Project HOPE. Program poprawy wczesnego wykrywania i diagnozowania nowotworów u dzieci w pięciu województwach Polski. <http://www.szybka-diagnoza.org/index.php/o-nas> (Pobrano dn. 01.08.2020 o godzinie 11:06).
73. Fundacja Mam Marzenie. Historia Ogólnopolskiego Dnia Marzeń. <http://dzienmarzen.org/historia-ogolnopolskiego-dnia-marzen/> (Pobrano dn. 01.08.2020 o godzinie 11:16).
74. Jedrzejewski G, Wozniak MM, Pawelec A, Matera A, Kunach M, Madej T, Wieczorek AP, Nowakowska K. Ultrasound screening for neoplasms in children up to 6 years old. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(42):e5124. doi: 10.1097/MD.0000000000005124. PMID: 27759641; PMCID: PMC5079325.

-
75. Fundacja Ronalda McDonalda. Sprawozdanie merytoryczne 2019. <https://www.frm.org.pl/uploads/files/sprawozdania/finansowe/> (Pobrano dn. 01.08.2020 o godzinie 11:26).
76. Fundacja Ronalda McDonalda. Misja. <https://www.frm.org.pl/pl/kim-jestesmy/misja> (Pobrano dn. 01.08.2020 o godzinie 11:26).
77. Zespół ds. projektów IFMSA-Poland. Nowotwory u dzieci- rodzicu dostrzeż objawy <http://www.baza.ifmsa.pl/nowotwory-u-dzieci-rodzicu-dostrzez-objawy/> (Pobrano dn. 01.08.2020 o godzinie 12:35).
78. Wesołowska M, Wachowiak J, Pomaska E, Kowalczyk JR, Jelonek A. Ogólnopolski Program Profilaktycznych Badań Ultrasonograficznych „NIE nowotworom u dzieci”&„Nowotwory u dzieci – Rodzicu, dostrzeż objawy”. Wydanie 2, Warszawa 2018 <https://www.frm.org.pl/uploads/files/dokumenty/Book-NIE-23102018-www.pdf> (Pobrano dn. 01.08.2020 o godzinie 12:38).
79. Portal edukacyjny onkologia-dziecieca.pl. O nas. <https://onkologia-dziecieca.pl/o-nas> (Pobrano dn. 01.08.2020 o godzinie 11:29).
80. Fundacja Pomocy Dzieciom z Chorobami Nowotworowymi. O Projekcie Wielkopolska Onkologia Dziecięca. https://www.wielkopolskaonkologiadziecieca.pl/o_projekcie (Pobrano dn. 01.08.2020 o godzinie 11:35).
81. Kunkle B, Bae S, Singh KP, Roy D. INCREASED RISK OF CHILDHOOD BRAIN TUMORS AMONG CHILDREN WHOSE PARENTS HAD FARM-RELATED PESTICIDE EXPOSURES DURING PREGNANCY. *JP J Biostat.* 2014 Nov;11(2):89-101. PMID: 26339156; PMCID: PMC4556360.
82. Wigle DT, Turner MC, Krewski D. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect.* 2009 Oct;117(10):1505-13. doi: 10.1289/ehp.0900582. Epub 2009 May 19. PMID: 20019898; PMCID: PMC2790502.

-
83. Greenop KR, Peters S, Bailey HD, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, Glass DC, de Klerk NH, Alvaro F, Armstrong BK, Milne E. Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control*. 2013 Jul;24(7):1269-78. doi: 10.1007/s10552-013-0205-1. Epub 2013 Apr 5. Erratum in: *Cancer Causes Control*. 2014 Sep;25(9):1239-40. PMID: 23558445.
84. Van Maele-Fabry G, Gamet-Payraastre L, Lison D. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2017 Sep;106:69-90. doi: 10.1016/j.envint.2017.05.018. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28623811.
85. Yeni-Komshian, H & Holly, Elizabeth. (2000). Childhood brain tumours and exposure to animals and farm life: a review. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 14. 248-56.
86. Orsi L, Magnani C, Petridou ET, Dockerty JD, Metayer C, Milne E, Bailey HD, Dessypris N, Kang AY, Wesseling C, Infante-Rivard C, Wünsch-Filho V, Mora AM, Spector LG, Clavel J. Living on a farm, contact with farm animals and pets, and childhood acute lymphoblastic leukemia: pooled and meta-analyses from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Med*. 2018 Jun;7(6):2665-2681. doi: 10.1002/cam4.1466. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29663688; PMCID: PMC6010788.
87. Christensen, Jeppe & Mortensen, Laust & Röösl, Martin & Feychting, Maria & Tynes, Tore & Andersen, Tina & Schmidt, Lisbeth & Poulsen, Aslak & Aydin, Denis & Kuehni, Claudia & Prochazka, Michaela & Lannering, Birgitta & Klæboe, Lars & Eggen, Tone & Schüz, Joachim. (2012). Brain tumors in children and adolescents and exposure to animals and farm life: A multicenter case-control study (CEFALO). *Cancer causes & control : CCC*. 23. 1463-73. 10.1007/s10552-012-0020-0.
88. Schüz J, Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res*. 2016 Nov;47(8):607-614. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.017. PMID: 28476188.
89. Wheeler DC. A comparison of spatial clustering and cluster detection techniques for childhood leukemia incidence in Ohio, 1996-2003. *Int J Health Geogr*. 2007 Mar 27;6:13. doi: 10.1186/1476-072X-6-13. PMID: 17389045; PMCID: PMC1851703.

-
90. Oliveira FLP, Cançado ALF, de Souza G, Moreira GJP, Kulldorff M. Border analysis for spatial clusters. *Int J Health Geogr.* 2018 Feb 17;17(1):5. doi: 10.1186/s12942-018-0124-1. PMID: 29454357; PMCID: PMC5816564.
91. Fritz CE, Schuurman N, Robertson C, Lear S. A scoping review of spatial cluster analysis techniques for point-event data. *Geospat Health.* 2013 May;7(2):183-98. doi: 10.4081/gh.2013.79. PMID: 23733283.
92. Jung I. Spatial scan statistics for matched case-control data. *PLoS One.* 2019 Aug 16;14(8):e0221225. doi: 10.1371/journal.pone.0221225. PMID: 31419252; PMCID: PMC6697355.
93. McNally RJ, Stiller C, Vincent TJ, Murphy MF. Cross-space-time clustering of childhood cancer in Great Britain: evidence for a common aetiology. *Int J Cancer.* 2014 Jan 1;134(1):136-43. doi: 10.1002/ijc.28332. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23775892; PMCID: PMC4232877.
94. Kreis C, Grotzer M, Hengartner H, Spycher BD; Swiss Paediatric Oncology Group; Swiss National Cohort Study Group. Space-time clustering of childhood cancers in Switzerland: A nationwide study [published correction appears in *Int J Cancer.* 2017 Mar 15;140(6):E2-E12]. *Int J Cancer.* 2016;138(9):2127-2135. doi:10.1002/ijc.29955.
95. Kreis C, Doessegger E, Lupatsch JE, Spycher BD. Space-time clustering of childhood cancers: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Epidemiol.* 2019 Jan;34(1):9-21. doi: 10.1007/s10654-018-0456-y. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30446850; PMCID: PMC6326085.
96. Rainey JJ, Omenah D, Sumba PO, Moormann AM, Rochford R, Wilson ML. Spatial clustering of endemic Burkitt's lymphoma in high-risk regions of Kenya. *Int J Cancer.* 2007 Jan 1;120(1):121-7. doi: 10.1002/ijc.22179. PMID: 17019706.