

Artykuł dyskusyjny • Discussion article

**Najczęstsze błędy popełniane przez nieepidemiologów
przy ocenie opisowych danych epidemiologicznych,
dotyczących nowotworów**

Wiktor Chmielarczyk, Zbigniew Wronkowski, Maria Zwierko, Magdalena Bielska-Lasota

**Typical mistakes made by non-epidemiologists
in their evaluation of descriptive epidemiological data on cancer****Wstęp**

Polska ma dobre tradycje w badaniach epidemiologicznych, dotyczących nowotworów. Już w XIX wieku zbierano i publikowano dane epidemiologiczne, które najczęściej nazywano „statystyką raka”. Wprowadzenie w 1952 r. obowiązkowej rejestracji nowotworów w Polsce było pionierskim działaniem w zakresie epidemiologii. Dzięki, wyprzedzającemu czas, dostrzeganiu ogromnej wagi i roli epidemiologii nowotworów, w kompleksie działań mających na celu zwalczanie nowotworów („*cancer control*”), przez prof. Tadeusza Koszarowskiego, utworzony został nie tylko system zgłaszania nowotworów, ale powstały także (w 1963 r.) pierwsze w Polsce trzy populacyjne rejestry nowotworów (w Warszawie, Krakowie i Gliwicach). Wkrótce, na podstawie danych z tych rejestrów, opracowano unikalne na ówczesne czasy publikacje, obejmujące niemal cały obszar podstawowych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, a dotyczące nowotworów (m.in. zachorowania, zgony, przeżycia, prognozy). Dane te stanowiły dobrą podstawę do utworzenia Programu Rządowego: „Zwalczanie Chorób Nowotworowych w Polsce”. O wartości tych danych świadczy najlepiej spełnienie się prognozy, opracowanej na ich podstawie, a dotyczącej liczby zachorowań na nowotwory [1, 2].

Tak więc, w Polsce już w latach 50-tych XX wieku, dzięki stworzeniu sieci populacyjnych rejestrów, epidemiologia nowotworów znalazła korzystne warunki do rozwoju, jako jedna z dziedzin szeroko rozumianej onkologii.

Epidemiologia nowotworów (*cancer epidemiology*) jest stosunkowo młodą dziedziną. Metodologia dotycząca epidemiologii nowotworów omawiana była w licznych podręcznikach z zakresu epidemiologii. Pełne, nowocze-

śnie ujęte podstawy i metody epidemiologiczne zostały opublikowane przez Międzynarodową Agencję do Badań nad Rakiem w 1999 roku [3]. Książka ta jest bardzo pomocna przy stosowaniu metod epidemiologicznych w onkologii oraz interpretacji wyników uzyskiwanych z różnego typu analiz z zakresu epidemiologii nowotworów, zarówno opisowej, jak i analitycznej.

Opisowa epidemiologia nowotworów zajmuje się określaniem zagrożenia populacji chorobami nowotworowymi przy pomocy odpowiednich mierników: wskaźników i współczynników.

Epidemiologia analityczna bada czynniki ryzyka i określa warunki oceny zagrożenia populacji nowotworami. Pomocne w tej analizie są metody matematyczne i statystyczne. W przypadku epidemiologii wprowadzenie metod matematycznych ma dobre strony, chociażby przez zastosowanie powszechnie zrozumiałych sposobów prezentacji danych, ale są także zagrożenia, związane z często błędną interpretacją danych liczbowych przez osoby nie zajmujące się zawodowo epidemiologią.

Interpretacja danych epidemiologicznych wymaga śledzenia postępu wiedzy na ten temat, w związku z tym analizy danych przeprowadzane przez nieepidemiologów, nawet wtedy, gdy są oni autorytetami w innych dziedzinach onkologii, mogą spowodować pewne zamieszanie i nieporozumienia.

Epidemiologia jest ukierunkowana głównie na badania populacyjne lub badania grup osób. Wynika stąd może większy nacisk na spojrzenie „dialektyczne” (pojęcie „dialektyczność” pochodzi z refleksji filozoficznej Hegla zgodnie z którą, każdy układ przeciwieństw tezy i antytezy prowadzi do jakościowo wyższego poziomu syntezy) niż deterministyczne (szukanie przyczyny koniecznej i wystarczającej), typowe w medycynie klinicznej. W epidemiologii „dialektyczność” wynika z ciągłego tworzenia nowych jakościowo poziomów struktury: rak, populacja, czynniki rakotwórcze i czynniki ryzyka. „Dialektyczność” polega tu na próbie uchwycenia zmieniającego się obrazu wzajemnego oddziaływania populacji i czynników ze-

wewnętrznych. Cały ten skomplikowany system stanowi pewien naturalny układ, którego tylko niektóre mechanizmy można na obecnym etapie rozwoju nauki wyjaśnić do końca. Te niewyjaśnione obszary przyczyniają się do powstawania nowych hipotez, które są badane w miarę postępu nauk podstawowych i klinicznych. Tak rozumiana epidemiologia jest ważnym czynnikiem, integrującym nauki zajmujące się badaniem nowotworów.

Podstawowym narzędziem epidemiologii jest statystyka, która umożliwia przedstawienie zagadnienia chorób na poziomie populacji. Epidemiolog, po obserwacji i zrozumieniu np. przyczyn powstawania nowotworów na tym poziomie, stara się, poprzez planowanie działań interwencyjnych, zmniejszyć ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe w skali populacji, grup ludności, a nawet poszczególnych osób. Droga, od populacji ujmowanej w postaci liczb do pojedynczej osoby zagrożonej nowotworem, może być jednak trudna.

Najważniejszym pozytywnym efektem działań prewencyjnych na poziomie populacji jest zmniejszenie liczby zgonów z powodu nowotworów, czyli powiększenie obszaru życia.

Lekarze z rezerwą podchodzą do danych epidemiologicznych, chociaż w swojej codziennej praktyce, a także w pracach naukowych, powszechnie korzystają ze statystyk epidemiologicznych, nie zawsze będąc tego świadomi (na przykład opracowania dotyczące efektów i skutków ubocznych działania leków).

Krytyczne podejście do danych epidemiologicznych wynika często z nieznaności skomplikowanych procedur, stosowanych w codziennej pracy rejestrów nowotworów, a uwzględniających stałe monitorowanie kompletności i jakości danych.

W pracy przedstawiono najczęstsze błędy nieepidemiologów, które są popełniane przy interpretacji powszechnie dostępnych epidemiologicznych danych, dotyczących zachorowań, zgonów i przeżyć na nowotwory.

Najczęstsze błędy

Mylenie danych pochodzących z rejestrów populacyjnych i szpitalnych
Dane z rejestrów populacyjnych umożliwiają ocenę zagrożenia populacji nowotworami (zachorowalność, umieralność, chorobowość). Ich kompletność i jakość nie zawsze jest zadowalająca, ale są one jedynym narzędziem, pozwalającym na ocenę naturalnego zjawiska występowania chorób nowotworowych w populacji. Rejestr szpitalny obejmuje wyselekcjonowaną grupę pacjentów, leczonych w danym szpitalu i daje tylko wycinkowy obraz zagrożenia populacji. Statystyki rejestrów szpitalnych umożliwiają np. ocenę wyników leczenia nowotworów, ale tylko w skali danego szpitala. Obecnie możliwe jest elektroniczne powiązanie danych z rejestrów szpitalnych i populacyjnych, co powinno wpłynąć korzystnie na zwiększenie kompletności i podniesienie jakości danych z populacyjnych rejestrów nowotworów.

Mylenie badań kohortowych z badaniem porównawczym przypadków
Zarówno badania kohortowe (*cohort study*), jak i badania porównawcze przypadków (*case-control study*) są ważnym narzędziem epidemiologii analitycznej.

Badania kohortowe obejmują grupę osób i polegają na badaniu wpływu określonego czynnika ryzyka (np. palenia tytoniu) w danej kohorcie lub określonej, np. wiekiem, grupie osób oraz porównaniu zachorowalności na daną chorobę (np. raka płuca) w kohorcie narażonej na badany czynnik ryzyka i kohorcie nie narażonej na jego działanie (np. palacze papierosów – kohorta A versus osoby niepalące – kohorta B).

Badanie porównawcze osób chorych i zdrowych polega na ocenie częstości występowania danego czynnika ryzyka (np. palenia tytoniu) u chorych np. na raka płuca (*case*) i u osób zdrowych (*control*); obie porównywane grupy osób cechują te same parametry: płeć, wiek, miejsce zamieszkania. Zwykle stosowana jest tu metoda „tworzenia par”, tj. starannego doboru najczęściej 2 osób z grupy kontrolnej do 1 osoby chorej wg płci, wieku, itp.

Bardzo często przedstawiciele nauk klinicznych i patolodzy prezentują stanowisko, że dane epidemiologiczne są niedorejestrowane, a więc nie warto przywiązywać do nich wagi

Niedorejestrowanie zachorowalności i umieralności na nowotwory jest monitorowane w Polsce od 1986 roku [4]. Zgodnie z zasadami WHO prowadzone są coroczne badania poziomu kompletności i jakości danych. Dane dotyczące poszczególnych przypadków zachorowania na nowotwory złośliwe wysyłane są do weryfikacji merytorycznej do IARC (*International Agency for Research on Cancer*) w Lyonie, skąd wraz z ewentualnymi uwagami i zastrzeżeniami odsyłane są z powrotem do rejestrów nowotworów do poprawy. Dopiero tak zweryfikowane i poprawione dane zostają zakwalifikowane do międzynarodowej publikacji: *Cancer Incidence in Five Continents*. Należy przy tym zauważyć, że niski odsetek rozpoznania mikroskopowych nie determinuje złej jakości danych.

Epidemiologia jest nauką informującą o rozprzestrzenianiu się chorób. Porównywanie danych, nawet przy utrzymywaniu się latami stałym niedorejestrowaniu, dostarcza cennych informacji. W onkologii klinicznej matematyczna ocena ryzyka, wynikającego z wywiadu, rozpoznawania, danych klinicznych i innych, staje się postępowaniem rutynowym.

Mylenie pojęć odnośnie współczynnika umieralności i wskaźnika śmiertelności, które zdarza się również w fachowych czasopismach onkologicznych – ostatnio w polskiej wersji czasopisma *Current Oncology* [5].

Współczynnikami nazywamy dane uzyskane dla np. 100.000 mężczyzn, kobiet, natomiast wskaźnikami dane, nie mające w mianowniku wielkości populacji. Wyrażają one np. stosunek dwóch liczb: liczby zgonów i liczby zachorowań, a wynik jest podany jako proporcja. Do pierw-

szych zaliczamy np. współczynniki zachorowalności, umieralności, chorobowości, natomiast do drugich np. wskaźniki śmiertelności, 5-letnich przeżyć.

Współczynnik umieralności (*mortality rate*) to iloraz liczby zgonów z powodu określonego nowotworu oraz liczby osób w danej populacji w czasie obserwacji (np. w danym roku). Z punktu widzenia statystycznego, współczynnik umieralności oznacza prawdopodobieństwo zgonu z powodu danego nowotworu w danej populacji, w określonym czasie. Najczęściej podaje się je w przeliczeniu na 100.000 osób, a czas obserwacji wynosi jeden rok.

Wskaźnik śmiertelności (*fatality ratio*) w epidemiologii oznacza iloraz liczby zgonów i zachorowań; jest on prostym wskaźnikiem wyleczalności, w przypadku braku danych o przeżyciach. W przybliżeniu, wskaźnik śmiertelności równy 0.6 określa, że szansa wyleczenia choroby wynosi 40%, a wskaźnik śmiertelności równy 0.4 określa, że szansa ta wynosi 60%.

Współczynniki standaryzowane nie określają rzeczywistych liczb: zachorowań, zgonów i chorych na nowotwory

Współczynniki standaryzowane (*standardized rates*) są zwykle wyższe lub niższe w porównaniu z rzeczywistymi (*crude rates*), w zależności od tego, czy badana populacja jest starsza (zaniżone), czy młodsza (zawyżone) od populacji „standardowej”. Współczynniki standaryzowane według wieku informują o tym, co by było, gdyby wiek populacji badanej był taki sam, jak teoretycznej populacji „standardowej”. W rejestrach nowotworów, podobnie jak np. w monografiach: *Cancer Incidence in Five Continents*, jako populacji standardowej używa się populacji „światowej”, zaproponowanej przez Segi i Dolla (6).

Współczynniki standaryzowane są stosowane do porównań zachorowalności, umieralności i chorobowości w różnych populacjach oraz w tej samej populacji w różnym czasie (wiek danej populacji zmienia się w czasie). Współczynniki standaryzowane określają wielkość ryzyka w danej populacji, natomiast współczynniki „surowe” rzeczywistą liczbę zachorowań, zgonów lub osób chorych, w danej populacji i w określonym czasie, np. na 100.000 rocznie.

Współczynniki określają prawdopodobieństwo zachorowania lub zgonu w odniesieniu do danego nowotworu w określonym czasie, a więc na przykład w okresie roku, itd. Przykładowo, mianownik współczynnika zachorowalności określa najczęściej liczbę zachorowań w ciągu roku w przeliczeniu na 100.000 osób w danej populacji. Tymczasem często porównuje się współczynniki obejmujące różne okresy czasu.

W przypadkach szybkich zmian w liczebności populacji (np. zwiększenie liczby urodzeń, zmniejszenie liczby zgonów z innych przyczyn) zmiany wielkości „surowych” współczynników zachorowalności lub umieralności nie muszą oznaczać poprawy lub pogorszenia sytuacji epidemiologicznej. Rzeczywisty stan można obiektywnie ocenić dopiero w oparciu o współczynniki standaryzowane.

Trudności z prawidłową interpretacją przebiegu trendów zachorowalności

Trend określa kierunek zmian współczynników w czasie. Trend rosnący nie zawsze jednak jest wynikiem autentycznego zwiększenia się ryzyka zachorowania na dany nowotwór. Przykładowo, wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe prostaty był spowodowany w niektórych krajach działaniami wykrywcymi. Rozpoczęcie badania przesiewowego na danym terenie „zwiększa” zachorowalność poprzez wykrycie przypadków, które bez skryningu nie zostałyby w ogóle, lub bardzo późno wykryte (np. rak piersi, rak szyjki macicy, rak prostaty). W związku z powyższym pierwsze badanie w skryningu określa się jako tzw. „rundę prewalencyjną” [7].

Analizę zmiany trendów zachorowalności należy zatem rozpocząć od sprawdzenia, czy w badanym okresie nie dokonano np. zmian w klasyfikacji chorób, jak również, czy nie wprowadzono np. nowych technik diagnostycznych lub badania przesiewowego. Wyłączenie z obliczeń np. chorych z rakiem *in situ* szyjki macicy zmniejszyło zachorowalność na raka szyjki macicy. Jeżeli te i inne ewentualne przyczyny wzrostu zachorowalności zostaną wykluczone, można formułować hipotezę o pojawieniu się nowych czynników ryzyka.

Jeżeli zachorowalność rośnie, a umieralność rośnie wolniej lub jest stabilna, to nie jest to jednoznaczny dowód, świadczący o poprawie wyleczalności. Pomocne w prawidłowej ocenie będą tu matematyczne metody, pozwalające na uchwycenie różnic w trendach poprzez zastosowanie np. techniki regresji, a także analiza wg stopni zaawansowania nowotworu i postaci histopatologicznych [8].

Problem z interpretacją wskaźników 5-letnich przeżyć

Wskaźnik rzeczywisty (*observed rate*) 5-letnich przeżyć określa, w uproszczeniu, odsetek osób, które przeżyły 5 lat od chwili rozpoznania choroby (niekiedy jako punkt początkowy okresu obserwacji przyjmuje się moment rozpoczęcia leczenia).

Wskaźnik względny (*relative rate*) 5-letnich przeżyć uwzględnia prawdopodobieństwo dalszego trwania życia [9].

Poprawa wskaźników 5-letnich przeżyć nie zawsze oznacza zwiększenie szansy przeżycia 5 lat dla danej grupy chorych.

Przykładowo, obserwowany ostatnio wzrost wskaźnika przeżyć dla chorych na raka gruczołu krokowego wynika ze zwiększenia liczby rozpoznań *carcinoma occultum* po upowszechnieniu testu PSA (nawet o 30%) [10]. Raki te, prawdopodobnie nigdy by się nie ujawniły, a więc nie wpłynęłyby na długość życia. Dodając przypadki zachorowań na tę postać raka do przypadków raka prostaty, wykrytych dzięki działaniom rutynowym, sztucznie zwiększamy wskaźniki 5-letnich przeżyć. Takie zjawisko obserwujemy np. w USA, gdzie stwierdzono niemal trzykrotnie wyższe 5-letnie przeżycia w porównaniu z Polską.

Czynnikiem sztucznie zmieniającym wielkość wskaźników przeżycia jest korygowanie danych o przeżyciach. Zabieg ten jest statystycznie uzasadniony, ale zniekształca

on obraz poziomu wskaźników przeżyć w danej populacji. Korekta polega na przyjęciu określonej metody obliczania przeżyć. Można np. założyć, że wyłączamy z analizy połowę liczby chorych, o których nie mamy informacji, że przeżyli 5 lat. Prawdopodobnie, do obliczeń należy włączyć wszystkich chorych, którzy mieli szansę przeżycia 5 lat i uwzględnić czas, jaki upłynął od rozpoznania choroby do ostatniej obserwacji (np. 3 lata).

Ponadto, w ocenie wyników przeżyć należy wziąć pod uwagę, czy dane dotyczą wszystkich osób, które przeżyły 5 lat, czy tylko osób bez objawów choroby. Dane z rejestrów populacyjnych dotyczą wszystkich chorych (również z objawami choroby).

Wskaźniki przeżyć na określone nowotwory, przedstawiane i analizowane w różnych opracowaniach jako dane dotyczące populacji całej Polski, w rzeczywistości opierają się na danych przygotowanych przez Warszawski Rejestr Nowotworów lub Krakowski Rejestr Nowotworów, bądź danych z obu tych rejestrów łącznie.

Próba ekstrapolacji wyników otrzymanych na podstawie tych danych i przedstawiania ich jako dane dotyczące populacji całej Polski nie jest uzasadniona (na międzynarodowym kursie dotyczącym metodologii obliczania przeżyć, który odbywał się w dniach 5-8 grudnia 2000 r. w Lyonie, ta błędna interpretacja danych z rejestrów niemieckich i polskich została poddana krytyce przez polskich i niemieckich uczestników kursu). Do oszacowania przeżyć w populacji całej Polski mogą służyć dane z rejestrów populacyjnych, które obejmują zróżnicowane populacje (wielkomiejską, małych miast i wiejską).

Trudności w interpretacji danych dotyczących czynników ryzyka i czynników rakotwórczych

Czynnikami ryzyka nazywamy te czynniki, które mogą wpłynąć na zwiększenie prawdopodobieństwa zachorowania na daną chorobę. Mają one jedynie związek statystyczny (czynnik ryzyka – nowotwór) z chorobą.

Czynniki rakotwórcze są to wszelkie czynniki, związane przyczynowo-skutkowo z chorobami nowotworowymi. Przykładem takich związków mogą być niektóre węglowodory aromatyczne, nitrozoaminy, aflatoksyny czy promieniowanie jonizujące. Ustalono np. związek przyczynowy raka płuca i raka krtani z rakotwórczymi węglowodorami aromatycznymi, wdychanymi przy paleniu tytoniu. Międzynarodowa Agencja do Badań Raka w Lyonie publikuje okresowo listę czynników rakotwórczych dla człowieka.

Należy pamiętać, że wszystkie czynniki rakotwórcze są czynnikami ryzyka, natomiast nie wszystkie czynniki ryzyka są czynnikami rakotwórczymi.

Wielkość ryzyka określa się przy pomocy dwóch wskaźników: tzw. ryzyka względnego (RR – *relative risk*) i ryzyka przypisanego (AR – *attributable risk*). Ryzyko względne informuje, ile razy dany czynnik ryzyka zwiększył prawdopodobieństwo zachorowania na daną chorobę,

natomiast ryzyko przypisane – o ile procent zwiększyło się to prawdopodobieństwo, przy założeniu 100% dla sytuacji początkowej lub bez danego ryzyka.

Zmiany współczynników standaryzowanych zachorowalności lub umieralności określają zmiany ryzyka zachorowania lub zgonu w danej populacji.

Zalety i wady badań prospektywnych i retrospektywnych

Znaczenie obu typów badań epidemiologicznych jest różne. Wyniki badań retrospektywnych umożliwiają podanie opisu sytuacji epidemiologicznej i postawienie hipotez. Badania prospektywne pozwalają natomiast na weryfikację hipotezy i są pomocne przy ocenie przyczyny zmian.

Badania prospektywne charakteryzuje duża dokładność, ponieważ możliwy jest precyzyjny dobór osób do badania, a także zastosowanie doboru losowego celem wyeliminowania błędu selekcji. Możliwa jest też ocena skutku w zależności od wielkości ekspozycji (*dose – effect*). Ten typ badania znalazł zastosowanie w ocenie skuteczności leków i procedur terapeutycznych (*clinical trials*), a także w epidemiologicznej ocenie działań interwencyjnych w populacji, np. efektu skryningów.

Ocena czynników ryzyka, stanowiącego zagrożenie zdrowia, w ujęciu prospektywnym może być niewłaściwa z przyczyn etycznych, dlatego badania czynników ryzyka przeprowadza się najczęściej retrospektywnie. Retrospektywna ocena wyników leczenia może być obciążona błędem, ponieważ po upływie czasu nie jest możliwa dokładna ocena czynników rokowniczych, ze względu na różnorodność postępowania i niejednorodność dokumentacji. Badanie retrospektywne stanowi zwykle podstawę do postawienia hipotezy i nie może być podstawą do formułowania zaleceń terapeutycznych. Hipoteza musi być zweryfikowana w badaniu prospektywnym, pozwalającym na precyzyjne sformułowanie wniosków, dostarczających danych dla działań leczniczych, zgodnie z zasadami „Medycyny opartej na dowodach” (*Evidence Based Medicine*).

Badania epidemiologiczne prospektywne mają większą wartość poznawczą niż badania retrospektywne, ale są one droższe i zwykle dłuższy jest okres oczekiwania na wyniki tych badań.

Podsumowanie

Prawidłowe odczytywanie danych epidemiologicznych daje bardzo wartościowe informacje lekarzom klinicytom, naukowcom, osobom prowadzącym badania interwencyjne (np. skryningi) oraz osobom decydującym o polityce zdrowotnej i środkach finansowych, przeznaczonych na ochronę zdrowia, w tym zwalczanie chorób nowotworowych.

Dr n. med. Wiktor Chmielarzyk
Zakład Organizacji Badań Masowych
Centrum Onkologii-Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Koszarowski T, Gadomska H, Wronkowski Z i wsp. *Organizacja walki z chorobami nowotworowymi w Polsce. Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce i w Terenach Wybranych w latach 1963-1971*. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie; 1972
2. Koszarowski T, Gadomska H, Wronkowski Z i wsp. *Epidemiologia nowotworów złośliwych w Warszawie i Wybranych Terenach Wiejskich w latach 1963-1972*. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie; 1975.
3. dos Santos Silva I. *Cancer Epidemiology. Principles and Methods*. Lyon: IARC; 1999
4. Chmielarczyk W, Tyczyński J, Tarkowski W. Ocena jakości rejestracji nowotworów złośliwych w Polsce. *Nowotwory*; 1991; 41: 1-7.
5. Alberg AJ, Singh S, May JW. Epidemiologia, zapobieganie i wczesne wykrywanie raka sutka. *Current Opinion in Oncology* 2001; 1; 2-7.
6. Muir C i wsp. *Cancer Incidence in Five Continents*. vol V. Lyon: IARC; 1987.
7. Reesnick MI. Background for screening – epidemiology and cost effectiveness. *Progress in clinical and biological research*. 1988; 269: 111-120.
8. Hall HI, Rogers JD, Weir HK, Miller DS i wsp. Breast and cervical carcinoma mortality among women in the Appalachian region of the U.S. 1976-1996. *Cancer* 2000; 89: 1593-1602.
9. Wronkowski Z i wsp. Survival in Cancer Patients in Poland. *Cancer Detection and Prevention*. 1993; 17: 469-474.
10. Helgeson F, Hilberg L, Johansson JE. Trends and prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988: evidence of increasing diagnosis of nonlethal tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996; 88: 1216-1221.

Otrzymano: 27 sierpnia 2001 r.

Przyjęto do druku: 19 października 2001 r.