

RAZISKOVALNO DELO SLUŽBE EPIDEMIOLOGIJA IN REGISTRI RAKA NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU

izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med, specialistka epidemiologije, Onkološki inštitut Ljubljana
asist. Vesna Zadnik, dr. med, specializantka javnega zdravja, Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček – Register raka za Slovenijo (RR) je eden najstarejših populacijski registrov v Evropi. Ustanovljen je bil leta 1950 na Onkološkem inštitutu v Ljubljani kot posebna služba za zbiranje in obdelavo podatkov o incidenci raka in preživetju bolnikov z rakom. Leta 2003 je novi statut združil Register z Enoto za epidemiologijo v enotno službo Epidemiologija in registri raka. V njej so poleg državnega registra še bolnišnični register Onkološkega inštituta, oddelek za epidemiologijo, in na novo ustanovljeni Register organiziranega presejanja za raka materničnega vratu (ZORA)

Raziskovalno delo službe Epidemiologija in registri raka obsega proučevanje bremena raka v Sloveniji, časovne trende, prostorsko razporeditev incidence in preživetje bolnikov z rakom. S podatki se vključuje v mednarodne podatkovne zbirke in mednarodne raziskave. V okviru možnosti izvaja tudi posebne epidemiološke raziskave. V zadnjih letih vodi državni register brisov materničnega vratu in koordinira organiziran presejalni program za odkrivanje predstopenj raka materničnega vratu.

Abstract – The Cancer Registry of Slovenia is one of the oldest population-based registries in Europe. It was founded in 1950 at the Institute of Oncology in Ljubljana as a special service for collecting and processing data on cancer incidence and cancer patients' survival. In 2003, a new Statute merged Registry with Epidemiology Unit in a single service, Epidemiology and Cancer Registries. The new service comprises, besides Cancer Registry of Slovenia, also the hospital-based Cancer Registry of the Institute of Oncology, Epidemiology Unit for epidemiologic studies and also the newly established Cancer Screening Registry.

There are several fields of research in our service: cancer burden in Slovenia, geographical distribution of cancer incidence and its temporal trends, survival of cancer patients. The Registry's data are included also in international cancer databases. We are also involved in various international studies and perform special analytical epidemiological studies. In the last years there is also the coordination of organised cervical cancer screening programme.

Uvod

Register raka za Slovenijo (RR) je eden najstarejših populacijskih registrov v Evropi. Ustanovljen je bil leta 1950 na Onkološkem inštitutu v Ljubljani kot posebna služba za zbiranje in obdelavo podatkov o incidenci raka in preživetju bolnikov z rakom. Pred letom 1950 so bili populacijski registri raka le v Hamburgu, na Danskem in v Veliki Britaniji. Od ustanovitve do leta 1975 je Register vodila pokojna profesorica dr. Božena Ravnihar, dolgoletna direktorica Onkološkega inštituta. Njeno delo je nato prevzela profesorica dr. Vera Pompe Kirn, ki je do leta 2003 skrbela za nadaljnjo uveljavljanje Registra v domačem in mednarodnem merilu. Tega leta je Onkološki inštitut dobil nov statut, ki je združil Register z Enoto za epidemiologijo v enotno službo Epidemiologija in registri raka. V njej so poleg državnega registra še bolnišnični register Onkološkega inštituta, oddelek za epidemiologijo, in na novo ustanovljeni Register organiziranega presejanja za raka materničnega vratu (ZORA), kjer je tudi koordinacija državnega programa presejanja za raka materničnega vratu.

Dejavnost epidemiologije in registrov raka zagotavlja celovito obravnavo onkološke epidemiologije. Strokovno obdeluje rutinsko zbrane podatke, izdeluje letna poročila in vodi Državni program ZORA. Raziskuje zbolevnost za rakom (incidenca), časovne trende, prostorsko razporeditev incidence in preživetje bolnikov z rakom. S poglobljenim proučevanjem zbranih podatkov spremlja tudi uspešnost in učinkovitost programa nadzora raka ter opravlja druge epidemiološke raziskave. Služba je učna baza iz onkološke epidemiologije za študente do- in podiplomskega študija medicine, pa tudi drugih zdravstvenih šol.

Spremljanje bremena raka v Sloveniji

Osnovni vir podatkov, na katerem RR gradi svojo bazo že od leta 1950, so prijavnice rakavih bolezni, ki jih pošiljajo iz vseh bolnišnic in diagnostičnih centrov, iz ordinacij primarnega zdravstvenega varstva pa le izjemoma, če bolnik ni napoten na nadaljnje preiskave in/ali zdravljenje. Dodatni vir podatkov so obdukcijски zapisniki in zdravniška poročila o vzroku smrti. Ker je virov podatkov več, je čas, potreben za dokončanje zbirke, povezavo in objavo podatkov pri nas in v svetu daljši, običajno 2 do 3 leta. V aprilu so izšli podatki za leto 2002 (1), ki kažejo, da je na novo za rakom zbolelo 9.356 ljudi, 4.689 moških in 4.667 žensk. Od vseh 9.356 primerov jih je bilo 9.222 registriranih po prijavnica, ki jih pošiljajo v RR bolnišnice in druge zdravstvene ustanove, 134 (1,4 %) pa po zdravniških poročilih o vzroku smrti. Bolezen je bila mikroskopsko potrjena pri 8.597 primerih (93 %), pri 91 % histološko in 9 % samo citološko. V zadnjih 10 letih (v letih 1993 do 2003) se je incidenca raka v Sloveniji povečala za 22 % med moškimi in za 31 % med ženskami, umrljivost pa za 9 % pri obeh spolih (Tabela 1).

Najpogostejši pri moških je bil leta 2002 pljučni rak. Na prvem mestu je že od leta 1967, ko je na tem mestu zamenjal želodčnega raka. Znano je, da se je incidenca želodčnega raka zniževala do sredine osemdesetih let, ko se je ustalila na vrednosti okrog 30/100.000. Od takrat je postopno ta rak po pogostosti zdrsnil na šesto mesto, saj so ga prehiteli raki debelega črevesa in danke, kože, prostate ter glave in vratu, katerih incidenca se je večala.

Pri ženskah je ostal na prvem mestu rak dojke z enakim deležem kot leto poprej (22 %); incidenca te bolezni se še vedno povečuje. Pri obeh spolih se incidenca večja še pri raku debelega črevesa in

danke, malignem melanomu in drugih kožnih rakih, trebušni slinavki in ne-Hodgkinovih limfomih. Pri moških se veča še incidenca raka mod, pri ženskah pa pljučnega raka in raka materničnega telesa. Incidenca raka materničnega vratu se od leta 1999 ne povečuje več.

Tabela 1. Breme raka v Sloveniji 2002

	1993			2002		
	skupaj	moški	ženske	skupaj	moški	ženske
Incidenca						
- število	7.391	3.769	3.622	9.356	4.689	4.667
- na 100.000	371,3	390,5	353,2	468,8	480,4	457,7
Umrljivost						
- število	4.557	2.533	2.024	4.978	2.809	2.169
- na 100.000	228,9	262,4	197,4	249,4	287,8	212,7
Prevalenca						
- število	35.560	13.035	22.525	53.858	20.846	33.012

Štirje po številu novih primerov najpogostejši raki dosejajo pri moških in pri ženskah kar 53-odstotni delež vseh novih primerov rakave bolezni.

Po podatkih RR je mogoče predvideti, da bo od rojenih leta 2002 za rakom do 75. leta starosti zbolel vsaj eden od treh moških in ena od štirih žensk. Breme raka je različno v raznih življenjskih obdobjih. Od 9.356 ljudi, ki so za njim zboleli v Sloveniji leta 2002, je bilo manj kot 1 % otrok, mlajših od 19 let, 2 % bolnikov je bilo starih 19–34 let, 11 % 35–49 let, 44 % 50–69 let, 42 % pa je bilo starih 70 let ali več. Delež vseh rakov se med spoloma razlikuje v starosti 35–69 let. V mlajši skupini (35–49 let) zbolijo za rakom 8 % moških in za 5 % več žensk (13 %), v starejši (50–69 let) pa se razmerje obrne, saj zbolijo za 12 % več moških kot žensk.

Nekatere vrste rakov so pogostejše v enih, druge v drugih starostnih skupinah. Pri otrocih prevladujejo levkemije, limfomi in možganski tumorji, pri mladostnikih in mladih odraslih rak mod oz. rak materničnega vratu (po 25. letu), pri moških, starih 35–49 let, raki ust, žrela in grla ter pljučni rak, pri ženskah pa rak dojke in rak materničnega vratu. V starosti 50–69 let se pri moških pljučnemu raku in raku glave in vratu pridružijo raki kože in prebavil (debelega črevesa, danke in želodca), pri ženskah pa se delež raka dojke zmanjša na račun kožnega raka, rakov prebavil in raka materničnega telesa. Pri starih 70 let in več ostajajo najpomembnejši isti raki kot v prejšnji starostni skupini, pri moških se jim pridruži rak prostate.

Novost letošnjega poročila RR je napovedana incidenca raka za leto 2005.

Posebne raziskave na osnovi podatkov RR

Podatki RR služijo tudi drugim raziskovalcem za posebne raziskave, magistrske in doktorske naloge. Seznam pomembnejših del, objavljenih v zadnjih 5 letih, je v letnem poročilu RR (1).

Mednarodne podatkovne zbirke, kamor so vključeni tudi podatki slovenskega registra in sodelovanje v mednarodnih raziskavah

Incidenca raka je po svetu zelo različna, za raziskovanje teh razlik pa so ključni podatki registrov raka z raznih svetovnih področij. Objavljeni so v publikacijah Rak na petih kontinentih (Cancer Incidence in Five Continents), ki jo izdaja Mednarodna agencija za raziskovanje raka. Podatki slovenskega registra so objavljeni v vseh osmih zvezkih te zbirke (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Ker vsi registri ne pokrivajo celotnega področja držav, pač pa samo nekatere regije, je dodaten vir podatkov za ocenjevanje bremena raka podatkovna zbirka GLOBOCAN (10). Vsebuje podatke o incidenci, umrljivosti in prevalenci za 26 lokacij raka v državah iz vseh svetovnih področij. Gre za ocene, ki izhajajo iz razpoložljivih podatkov o incidenci, umrljivosti in preživetju bolnikov z rakom v posameznih državah. Pomembna je zato, ker omogoča oceno bremena raka za večino sveta. Zadnja izdaja, kjer so tudi podatki za Slovenijo, je bila posodobljena leta 2004, ima pa podatke za leto 2002.

Podatkovna zbirka EUROCIM je nastala v Evropskem mrežju registrov raka (European Network of Cancer Registries) in združuje podatke o incidenci raka iz evropskih registrov in umrljivosti iz banke podatkov SZO (11) za daljše časovno obdobje, zato omogoča tudi analizo časovnih trendov. Poleg podatkov je tudi programska oprema, ki omogoča dodatne statistične analize. Zbirka je namenjena registrom, po dogovoru pa morajo biti v vseh objavah navedeni tudi registri, ki so prispevali podatke.

Projekt ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System) je namenjen raziskovanju raka pri otrocih (12). Rak pri otrocih je redka bolezen, saj predstavlja le okrog 1 % vseh rakavih bolezni. Ker je število primerov majhno, je v posameznih državah težko proučevati te bolezni. Zato je v Evropi nastal projekt ACCIS, kjer se zbirajo in obdelujejo podatki o raku pri otrocih (starih 0-14 let) in mladostnikih (starih 15-19 let). V podatkovni zbirki so podatki 80 populacijskih registrov raka, ki pokrivajo približno polovico otrok in četrtnino adolescentov, ki živijo v 35 evropskih državah. V bazi je trenutno več kot 160.000 primerov, ki so zboleli v letih 1970 do 2001. Izsledki analize, objavljene konec leta 2004 kažejo, da se zbolevanje za rakom med otroci in mladostnikih zmeroma povečuje, tako pri otroških levkemijah kot limfomih pri mladostnikih, pa tudi pri vseh drugih rakavih boleznih (13). Povečanje pomeni 11 dodatnih rakov na milijon otrok na desetletje in 23 dodatnih rakov na milijon na desetletje. Za ta porast je težko najti enotno razlago. Lahko da k temu prispevata povečevanje porodne teže in infekcije. Seveda bodo za razjasnitev potrebne še nadaljnje raziskave. Pomembna ugotovitev je tudi, da se preživetje otrok povečuje, podobno kot pri odraslih pa je boljše na zahodu kot vzhodu.

Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji in raziskave EUROCORE

Preživetje slovenskih bolnikov z rakom je bilo doslej prikazano v dveh publikacijah, v prvi preživetje bolnikov, zbolelih v letih 1963-1990 (14) in 1983-1997 (15). Te analize so prispevek k boljšemu vrednotenju uspešnosti celovitega boja proti raku v naši državi v opazovanem obdobju. V Evropi in drugod po svetu je le malo registrov, ki obdelujejo podatke o bolnikih z rakom s področja cele države in spremljajo njihovo preživetje, zato je delo pomembno ne le za slovensko, pač pa tudi mednarodno strokovno javnost. Prednost populacijskega preživetja v primerjavi s preživetjem iz kliničnih študij posameznih bolnišnic je, da izključuje pristranosti zaradi razlik v izbiri, saj bolniki, zdravljeni v posameznih bolnišnicah niso vedno reprezentativni za določeno področje ali celo državo. Seveda pa mora biti registracija čim popolnejša in podatki kakovostni.

Od ljudi, zbolelih za rakom v letih 1993–97, jih je pet let preživel manj kot 50 % (38 % bolnikov in 57 % bolnic). Preživetje se izboljšuje: v letih 1993–97 je bilo za 8 % boljše kot v obdobju 1983–87 (Tabela 2). Povečalo se je v vseh starostnih skupinah, pri ženskah bolj kot pri moških. Pri razlagi preživetja vseh bolnikov z rakom in njegovega trenda je treba upoštevati, da je odvisno od deleža posameznih rakavih bolezni glede na spol in starost; ženske zbole vajo za prognostično ugodnejšimi raki.

Tabela 2: Opazovano petletno preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji v letih 1963-1997

Obdobje	1963-1967		1988-1992		1993-1997	
	Moški (%)	Ženske (%)	Moški (%)	Ženske (%)	Moški (%)	Ženske (%)
Želodec	8	9	13	18	18	19
Debelo črevo	25	19	27	32	32	36
Danka	17	28	27	28	31	35
Pljuča	6	8	8	9	8	10
Koža, melanom	52	59	42	61	63	71
Dojka	35	42	55	60	48	64
Maternični vrat		58		59		64
Moda	45		87		93	

Slovenski podatki so vključeni tudi v drugo in tretjo raziskavo EURACARE (16, 17), evropsko študijo preživetja bolnikov z rakom.

Raziskovanje dejavnikov tveganja raka dojk in sodelovanje v Mednarodni skupini o hormonskih dejavnikih in raku dojk (Collaborative Group on Hormonal Factors and Breast Cancer)

Prve kontracepcijske tabletko so prišle na ameriško tržišče l. 1960, na slovensko pa l. 1964. Cenijo, da jih jemlje oz. jih je jemalo več kot 200 milijonov žensk po svetu. Že kmalu po tem, ko se je jemanje tabletk razmahnilo, so poleg koristnih in neželenih stranskih učinkov pričeli proučevati tudi morebitno povezanost z rakom. Tako danes vemo, da tabletko zmanjšujejo nevarnost raka jajčnikov. Pri raku dojk pa so zaskrbljenost povzročile nekatere raziskave, objavljene po l. 1980, v katerih so opazili večjo nevarnost raka dojk za ženske, ki so zbolele mlade (pred 46. letom starosti). Pomembno je postalo vprašanje, ali ta večja ogroženost spremlja ženske tudi v kasnejše življenjsko obdobje, ko se povečuje osnovna ogroženost in bi zato lahko bile javnozdravstvene posledice jemanja tabletko precej večje.

Zato je l. 1992 skupina epidemiologov v Kraljevem skladu za raziskovanje raka (Imperial Cancer Research Fund) v Oxfordu zaprosila vse avtorje do tedaj narejenih epidemioloških raziskav o kontracepcijskih tabletkah in raku dojk (tako kohortnih kot študij primerov s kontrolami), da jim pošljejo osnovne podatke, ki jih bodo enotno obdelali. Taka skupna analiza ima namreč številne metodološke prednosti pred metaanalizami, skupnimi analizami že objavljenih rezultatov, ki postajajo vse pogostejše v moderni analitični epidemiologiji. Raziskovalci se namreč zavedamo, da raziskave v "manjših" skupinah, ki jih običajno zberemo v posameznih državah ali področjih (med 500-1000 bolnikov in zdravih kontrol) pri proučevanju šibkih zvez, kot jih je danes večina,

niso dovolj, da bi jih lahko primerno statistično ovrednotili. Z združevanjem več raziskav povečamo število proučevanih oseb in s tem tudi zanesljivost rezultatov.

Ustanovitev raziskovalne skupine pri Kraljevem skladu za raziskovanje raka je spodbudila želja, da bi zbrali vse ali vsaj večino že narejenih epidemioloških raziskav o tabletkah in raku dojk, z že ali še ne objavljenimi rezultati. Tako v njej sodeluje 200 znanstvenikov iz 70 ustanov v 25 državah, med njimi tudi iz Slovenije. Slovenija je edina od srednje- in vzhodnoevropskih držav, v kateri so potekale epidemiološke raziskave o nastanku raka dojk že od začetka šestdesetih let. Prof. dr. Božena Ravnihar, dolgoletna direktorica Onkološkega inštituta in pobudnica ustanovitve Epidemiološke službe na Onkološkem inštitutu, je bila ena od sodelavk v znani raziskavi sedmih dežel pod vodstvom prof. Briana MacMahona iz Amerike, v kateri se je izkazalo, da je za raka dojk pomembna starost ženske ob prvem porodu; posebej so bili objavljeni tudi slovenski rezultati (18). Sledili sta še dve raziskavi pod njemim vodstvom o povezanosti raka na dojki s kontracepcijskimi tabletkami (19, 20), zadnja pa je študija Primic-Žakljeve, objavljena l. 1995 (21). Od slovenskih študij primerov s kontrolami prva ni pokazala nobene zveze med kontracepcijskimi tabletkami in rakom dojk. Narejena je bila v obdobju, ko pri nas ta sredstva za preprečevanje zanositve še niso bila dovolj razširjena, saj je bilo število jemalk med bolnicami in kontrolnimi, zdravimi ženskami majhno. Druga študija je nakazovala zvezo med tabletko in rakom dojk, čeprav večjo v času jemanja in nekaj let po prenehanju, kot dolgoročno. Ker ti izsledki niso bili skladni z rezultati večine do tedaj objavljenih študij, smo v obdobju 1988-1990 zbirali podatke za novo, tokrat nekoliko drugače zastavljeno študijo. Ti izsledki pa so bili podobni, kot se kažejo v sedaj narejeni skupni analizi.

V skupni analizi so obdelani podatki o več kot 53.000 bolnicah z rakom dojk in 100.000 zdravih ženskah iz 54 raziskav, od teh je bilo 52 že objavljenih, med njimi sta dve slovenski. Od ostalih raziskav, ki niso vključene, jih za 11 ni bilo mogoče več dobiti osnovnih podatkov, le ena raziskovalna skupina ni želela sodelovati, tako da obdelani podatki predstavljajo okrog 90 % vseh do sedaj narejenih raziskav s celega sveta. Vsi raziskovalci smo v Oxford poslali podatke o jemanju kontracepcijskih tabletk in drugih ženskih spolnih hormonov, drugih nevarnostnih dejavnikov raka dojk in razširjenosti tumorja pri bolnicah.

Leta 1996 so bili v Lancetu so objavljeni dolgo pričakovani izsledki do sedaj največje epidemiološke raziskave na svetu, namenjene proučevanju povzročiteljev raka (22). Raziskovalna skupina o hormonskih dejavnikih pri raku dojk poroča, da pri jemalkah kontracepcijskih tabletk odkrijejo nekaj več rakov dojk le v času, ko jemljejo tabletko in nekaj let po tem, ko jih prenehajo. Pomembno odkritje pa je, da več let po prenehanju jemanja ženske niso nič bolj ogrožene z rakom dojk kot tiste, ki tabletk niso nikoli jemale.

Sledile so še druge analize iz te velike podatkovne zbirke: o nadomestnem hormonskem zdravljenju, družinski zgodovini, alkoholu, dojenju, splavu (23, 24, 25, 26, 27, 28).

Sodelavci naše službe so bili ali so še vedno udeleženi tudi v v drugih mednarodnih raziskavah, kot so npr. EUROGAST (29), EUROPREVAL (30), COS (31), EUROCHIP-II itd.

Register in program ZORA

Register raka za Slovenijo spremlja incidenco raka materničnega vratu (RMV) že več kot 50 let in je objavil vrsto analiz o gibanju te bolezni v raznih časovnih obdobjih (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38). V devetdesetih letih se je incidenca začela povečevati in je celo presegla vrednost 20 novih primerov na 100.000 žensk. V starosti 30-39 let je bila enaka kot v letih 1959-1963, na začetku uvajanja oportunističnega presejanja. To je bil eden od razlogov za organiziran pristop k odkrivanju predstopenj, presejanju. Po začetni pilotni študiji v ljubljanski in obalni regiji, ko se je v strokovni in laični javnosti v večji meri začelo poudarjati, kako pomembna sta večja udeležba na preventivnih pregledih in kakovost vseh postopkov, je leta 2002 stekel program ZORA na državni ravni (39). Pričakujemo lahko, da se bo v nekaj letih po začetku programa, če bo uspešen in učinkovit, incidenca RMV postopno zniževala. Če primerjamo ocene incidence RMV v Evropi za leto 2002, je ukrepanje na tem področju še toliko bolj utemeljeno, saj je Slovenija po tem kazalniku med prvimi, takoj za nekaterimi državami vzhodne Evrope, Slovaško, Poljsko, Litvo in Češko (10). Leta 2002 je bil RMV s 4 % vseh rakov pri ženskah na šestem mestu, pri mladih starih 20-34 let pa je bil s 24 % (29 od 119 novih primerov) na prvem mestu (1).

Program želi spodbuditi čim več žensk, da bi prihajale na redne preventivne preglede brisa materničnega vratu vsako tretje leto, in s tem zmanjšati število tistih, ki zbolijo za rakom materničnega vratu. S smernicami za zagotavljanje kakovosti vseh postopkov od odvzema brisa do pregleda v laboratorijih in nadziranjem kakovosti pa želimo zagotoviti tudi čim manj napačno negativnih izvidov in pravilne postopke za čim prejšnjo diagnostiko in zdravljenje morebitnih odkritih sprememb.

Centralni register izvidov brisov omogoča pregled nad številom žensk, ki se udeležujejo preventivnih pregledov, hkrati pa tudi spremljanje nekaterih kazalnikov kakovosti programa. Centralno registracijo vseh izvidov brisov materničnega vratu, narejenih v laboratorijih na področju ljubljanske zdravstvene regije, in njihovim povezovanjem z bazo prebivalk s tega področja smo začeli januarja 1998. Register ZORA na Onkološkem inštitutu je v fazi pilotnega projekta registriral brise materničnega vratu prebivalk ljubljanske zdravstvene regije, do leta 2002 pa iz cele Slovenije.

Opredeljene ženske vabijo na preventivni pregled izbrani ginekologi, ostale dobijo vabilo iz našega centra. Pismo, ki ga prejmejo, poleg povabila na preventivni pregled z odvzemom brisa in zloženke vsebuje še priložen seznam ginekologov, kamor se ženske lahko naročijo na pregled. Te sezname so pripravili koordinatorji reproduktivnega preventivnega zdravstvenega varstva na območnih Zavodih za zdravstveno varstvo ob sodelovanju območnih odgovornih ginekologov. Ženska, ki se bo naročila na pregled pri ginekologu iz seznama, si bo lahko ginekologa tudi izbrala za svojega osebega ginekologa.

Pomemben del vsakega organiziranega presejalnega programa, tako tudi za raka materničnega vratu, so tudi enotni postopki in njihova kakovost, zato je v programu poseben poudarek tudi na kakovosti dela, analizi kritičnih točk programa in obveščanje izvajalcev in žensk z ugotovitvami.

Zaključek

V službi Epidemiologija in registri raka se bomo še naprej trudili, da bomo čim boljše spremljali breme raka in sodelovali s podatki in raziskovanjem na vseh področjih programa nadziranja raka v Sloveniji, pa tudi pri iskanju novih ali preverjenja že znanih nevarnostnih dejavnikov raka.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2002. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005.
2. Doll R, Payne P, Waterhouse J, eds. Cancer incidence in five continents. Vol 1. Berlin: Springer, 1966.
3. Doll R, Muir C, Waterhouse J, eds. Cancer incidence in five continents. Vol 2. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1970.
4. Waterhouse J, Muir C, Correa C, Powell J, eds. Cancer incidence in five continents. Vol 3. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1976 (IARC Sci Publ 15).
5. Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K, Powell J, eds. Cancer incidence in five continents. Vol 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1982 (IARC Sci Publ 42).
6. Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S, eds. Cancer incidence in five continents. Vol 5. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987 (IARC Sci Publ 88).
7. Parkin DM, Muir C, Whelan S, Gao Y, Ferlay J, Powell J, eds. Cancer incidence in five continents Lyon. Vol 6. International Agency for Research on Cancer, 1992 (IARC Sci Publ 120).
8. Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds. Cancer incidence in five continents. Vol 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997 (IARC Sci Publ 143).
9. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. Cancer incidence in five continents. Vol 8. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002 (IARC Sci Publ 155).
10. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
11. European Network of Cancer Registries. EUROCIM version 4.0. European incidence database V2.4, ICD-10 dictionary (2003), Lyon 2001.
12. Steliarova-Foucher E, Berrino F, Coebergh JW et al. ACCISpass 1.01 software for analysis and presentation of data on incidence and survival of children and adolescents in Europe. Lyon: ENCR, 2002.
13. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P et al. 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; 364:2097-105.
14. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Benulič T, Volk N, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990 (Cancer Patients' Survival in Slovenia 1963-1990). Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1995.

15. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983-1997 (Cancer Patients' Survival in Slovenia 1983-1997). Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2003.
16. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J et al, eds. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
17. Berrino F, Capocaccia R, Gatta G et al, eds. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-3 study. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 5).
18. Ravnihar B, MacMahon B, Lindtner J. Epidemiologic features of breast cancer in Slovenia, 1965-1967. *Eur J Cancer* 1971; 7: 295-306.
19. Ravnihar B, Siegel D, Lindtner J, An epidemiologic study of breast cancer and benign breast neoplasia in relation to the oral contraceptive and estrogen use. *Eur J cancer* 1979; 15: 203-14.
20. Ravnihar B, Primic-Žakelj, M, Košmelj K, Stare J. A case-control study of breast cancer in relation to oral contraceptive use in Slovenia. *Neoplasma*, 1988, vol. 35, no. 1, str. 109-121.
21. Primic-Žakelj M, Evstifeeva T, Ravnihar B, Boyle P. Breast-cancer risk and oral contraceptive use in Slovenian women aged 25 to 54. *Int J Cancer* 1995; 62: 414-20.
22. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
23. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception* 1996; 54(Suppl 3): 1S-106S.
24. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997, 350: 1047-1059.
25. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001, 358: 1389-1399.
26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-95.
27. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British Journal Cancer* 2002, 87: 1234-1245.
28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2002; 363: 1007-16.
29. The EURO GAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341:1359-62.
30. Micheli A, Mugno E, Krogh V et al. and the EURO PREVAL Working Group. Cancer prevalence in European registry areas. *Ann Oncol* 2002; 13: 840-65.

31. Zadnik V, Primic Žakelj M. Vpliv dejavnikov tveganja in genetske nagnjenosti na pojavljanje raka dojk pri mladih ženskah. In: Bešič N, Anderluh F, Benedik J et al eds. Novosti v onkologiji in smernice za obravnavo bolnic z rakom dojk in bolnikov z malignim melanomom. 17. onkološki vikend. Laško: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, 2004: 114-5.
32. Pompe Kirn V, Vrščaj Uršič M, Kovačič J, Primic Žakelj M. Epidemiološka ocena zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu v SR Sloveniji. Zdrav Vestn 1984; 53: 9-14.
33. Pompe Kirn V, Kovačič J, Primic Žakelj M. Epidemiološka ocena zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu v Sloveniji v letih 1977-1986. Zdrav Vestn 1991; 60: 347-350.
34. Pompe Kirn V, Vrščaj Uršič M, Kovačič J, Primic Žakelj M. Epidemiological evaluation of early detection of cervical cancer in Slovenia till 1981. Eur J Gynec Oncol 1986; 7: 147-151.
35. Pompe Kirn V, Kovačič J, Primic Žakelj M. Epidemiological evaluation of cervical cancer screening in Slovenia up to 1986. Eur J Gynaec Oncol 1992; 13: 75-82.
36. Pompe Kirn V, Volk N. Epidemiološke značilnosti raka materničnega vratu pri mladih ženskah v Sloveniji. Zdrav Var 1994; 33: 1-4.
37. Pompe Kirn V, Japelj Pavešič B, Primic Žakelj M. Future trends in breast, cervical, lung, mouth and pharyngeal cancer incidence in Slovenia. Cancer Causes Control 2000;11: 309-318.
38. Pompe Kirn V. Osvežimo si spomin, zakaj je bilo uvajanje programa ZORA umestno. Onkologija 1999; 3: 78-79.
39. Kirar Fazarinc I, Pogačnik A, Primic Žakelj M, Repše Fokter A, Obersnel Kveder D, Ilijaš Koželj M. Poročilo o poteku državnega programa ZORA v letih 2003 in 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut ; 2004.