lek. Hanna Garnier

OPRACOWANIE PROJEKTU OGÓLNOPOLSKIEJ KOMPLEKSOWEJ BAZY DANYCH DZIECI Z NOWOTWORAMI – ANALIZA ISTNIEJĄCYCH ROZWIĄZAŃ WRAZ Z OCENĄ POTRZEB I MOŻLIWOŚCI WDROŻENIA

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor pracy
Prof. dr hab. Piotr Czauderna

Katedra i Klinika Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik – prof. dr hab. Piotr Czauderna

Gdańsk 2020

Opiekunowi pracy
Panu prof. dr hab. Piotrowi Czaudernie
składam
najserdeczniejsze podziękowania
za inspirację,
życzliwość i cierpliwość.

Podziękowanie za współpracę
oraz cenne uwagi merytoryczne
składam

Pani prof. dr hab. Elżbiecie Adamkiewicz-Drożyńskiej
z Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii GUMed

Koledze lek. Jakubowi Wiśniewskiemu
Z Oddziału Neurochirurgii Szpitala Copernicus w Gdańsku

Pracę tę dedykuję Mojej Mamie.

Spis treści

WYKAZ UŻYTYCH SKRÓTÓW 8

WSTĘP 10

CELE 13

ROZDZIAŁ 1. PRZEGLĄD ISTNIEJĄCYCH BAZ DANYCH / REJESTRÓW ONKOLOGICZNYCH W EUROPIE ORAZ ICH FUNKCJONOWANIA 14

1.1 WPROWADZENIE 14

1.2 RYS HISTORYCZNY 14

1.3 WŁOCHY – AEIOP I KONSORCJUM CINECA 17

1.3.1 Konsorcjum CINECA 17

1.3.2 AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) – Włoskie Towarzystwo Pediatryczne Hematoonkologiczne 18

1.3.3 Włoska sieć hematoonkologiczna 19

1.3.4 Paszport ozdrowieńca (Survivorship Passport) – międzynarodowy dokument zawierający informacje kliniczne na temat pacjentów onkologicznych 25

1.3.5 The Virtual Consultation System (VCS) – System konsultacji online 29

1.3.6.1 System wirtualnych konsultacji (Virtual Consultation System – VCS) w wątrobiaku zarodkowym (hepatoblastoma). 30

1.3.6.2 VCS w guzach rzadkich – EXPeRT. 34

1.3.6.3 Clinical Patients Management System (CPMS) w sieciach ERN. 36

1.4 NIEMCY – GCCR (GERMAN CHILDHOOD CANCER REGISTRY) ORAZ SYSTEM OBTIMA 37

1.4.1 Informacje ogólne 37

1.4.2 Przegląd najważniejszych danych i struktura rejestru 38

1.4.3 System ObTiMA 44

H6221.5 SZWAJCARIA – SWISS CHILDHOOD CANCER REGISTRY (SCCR) 46

1.5.1 Informacje ogólne 46

1.5.2 Historia powstania oraz podstawy prawne 47

1.5.3 Przegląd najważniejszych danych 49

ROZDZIAŁ 2. ANALIZA ZAPOTRZEBOWANIA NA WPROWADZENIE OGÓLNOPOLSKIEJ KOMPLEKSOWEJ BAZY DANYCH DZIECI Z NOWOTWORAMI. 51

2.1 Ocena obecnej sytuacji w Polsce 51
2.1.1 Epidemiologia nowotworów u dzieci i młodzieży w Polsce na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) 51
2.1.2 Polska Grupa Guzów Litych (PGGL) 52
2.1.3 Ośrodki onkologiczne i chirurgiczne dla dzieci w Polsce 53
2.1.4 Istniejące polskie bazy / rejestry nowotworowe 55
2.2 Badanie kwestionariuszowe wśród ośrodków onkologii i chirurgii dziecięcej 56
2.2.1 Kwestionariusz 57
2.2.2 Wyniki 57
ROZDZIAŁ 3. ANALIZA STANU PRAWNEGO W POLSCE. 63
3.1 Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) 63
3.2. Utworzenie Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami 69
ROZDZIAŁ 4. PROJEKT OGÓLNOPOLSKIEJ KOMPLEKSOWEJ BAZY DANYCH DZIECI Z NOWOTWORAMI – PROPOZYCJA WŁASNA. 71
4.1 Struktura, opis i ogólne założenia projektu 71
4.2 Cele projektu 76
4.3 Przykład funkcjonowania na podstawie wybranego nowotworu – wątrobiak zarodkowy (Hepatoblastoma) 77
4.4 Szczegółowy orientacyjny kosztorys 77
4.5 Orientacyjny harmonogram czasowy realizacji projektu 79
ROZDZIAŁ 5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI SFINANSOWANIA OGÓLNOPOLSKIEJ KOMPLEKSOWEJ BAZY DANYCH DZIECI Z NOWOTWORAMI 81
5.1 Granty Narodowego Centrum Nauki (NCN) 81
5.2 Granty Agencji Badań Medycznych (ABM) 82
5.3 Granty Europejskiej Rady ds. Badań Naukowych (ERC – European Research Council) 83
5.4 Fundusze EOG i fundusze norweskie (Narodowe Centrum Nauki) 83
5.5 Inne 84
ROZDZIAŁ 6. DYSKUSJA I PRZEGLĄD LITERATURY NA TEMAT KOMPLEKSOWYCH BAZ DANYCH W ONKOLOGII DZIECIĘCEJ 85
WNIOSKI 94

ABSTRAKT.....**95**

ABSTRACT.....**97**

BIBLIOGRAFIA.....**99**

ZAŁĄCZNIKI.....**113**

Wykaz użytych skrótów

ABM – Agencja Badań Medycznych

AIEIP - Associazione Italiana di Immunologia e Oncologia Pediatrica

AIEOP - Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna

AMR - Advanced Multicenter Research

ASCO – American Society of Clinical Oncology

CCSG - Children's Cancer Study Group

COG - Children's Oncology Group

CPMS – Clinical Patients Management System

DICOM - Digital Imaging Communications in Medicine

EAS – European Atherosclerosis Studies Collaboration

eCRF - electronic Case Report Form

ePUAP - Elektroniczna Platforma Usług Administracji Publicznej

ENCCA - European Network for Research on Cancer in Children and Adolescents

ENCR - European Network of Cancer Registries

ERC - European Research Council

ERN PaedCan - Europejskia Sieć Referencyjna ds. Nowotworów Dzieci

EUPID - European Patient Identity Management

EXPeRT - European Cooperative Study Group for Paediatric Rare Tumors

ExPO-r-Net - European Expert Paediatric Oncology Reference Network for Diagnostics and Treatment

FHSC – Familial Hipercholesterolemia Studies Collaboration

GCCR - German Childhood Cancer Registry

GCP – Dobra Praktyka Lekarska (Good Clinical Practice)

GPOH - Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Niemcy)

IACR – International Association of Cancer Registries

ICCC - The International Classification of Childhood Cancer

ICT - Information and Communication Technologies

IMBEI - Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics

JPLT - Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

LCH – Histiocytoza z Komórek Langerhansa

LIMS - Laboratory Information Management System

MRI, MR – rezonans magnetyczny

NCN – Narodowe Centrum Nauki

OFS – Federalny Urząd Statystyczny w Szwajcarii

OKBDDN – Ogólnopolska Kompleksowa Baza Danych Dzieci z Nowotworami

PARTNER - Paediatric Rare Tumors Network, European Registry

PGGL - Polska Grupa Guzów Litych

PPGLBC - Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków

PTOHDz – Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej

RMS – Rhabdomyosarcoma

RODO – Rozporządzenie o Ochronie Danych Osobowych

RPWDL – Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą

SCCR - Swiss Childhood Cancer Registry

SIOP - International Society of Paediatric Oncology

SIOP-E - International Society of Paediatric Oncology – Europe

SIOPEL - Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique – Epithelial Liver Tumor Study Group

SPOG - Swiss Paediatric Oncology Group

TK – tomografia komputerowa

TREP - Tumori Rari in Età Pediatrica

UE – Unia Europejska

VCS - The Virtual Consultation System

VCT - Virtual Communication Tool

VRTs - Very rare tumors

WHO – World Health Organization

WKPBGL – Wspólna Krajowa Pediatryczna Baza Guzów Litych

Wstęp

Znaczne nierówności w dostępie do najlepszej opieki medycznej, wiedzy specjalistycznej oraz innowacji w zakresie badań dla dzieci i młodzieży z chorobą onkologiczną stanowią wciąż kluczowe problemy w Europie (1). Każdego roku na naszym kontynencie odnotowuje się ponad 35 000 nowych zachorowań na nowotwory wieku dziecięcego, a ok. 6000 pacjentów pediatrycznych umiera z ich powodu. Co więcej, choroby onkologiczne wciąż pozostają najczęstszą przyczyną śmierci dzieci powyżej 1 roku życia (2). Na przestrzeni ostatnich lat odnotowano znaczny postęp w diagnostyce i terapii nowotworów u dzieci, jednak ich wyniki leczenia wciąż pozostają nie do końca zadowalające. Wraz z postępem i wzrostem przeżycia pediatrycznych pacjentów onkologicznych pojawiły się również nowe problemy. Według raportu opublikowanego w The Lancet Haematology w 2019 roku aż 2/3 ozdrowieńców z choroby nowotworowej boryka się z późnymi skutkami ubocznymi leczenia onkologicznego (2). Problem ten stał się wyzwaniem dla lekarzy i naukowców na całym świecie. Aby jednak możliwe było opracowanie nowych modeli diagnostyczno-terapeutycznych, niezbędne jest zgromadzenie szczegółowych informacji dotyczących pacjentów chorujących na poszczególne typy nowotworów oraz poddanie ich dokładnej analizie. Bez takich baz danych postęp na polu onkologii dziecięcej jest niemożliwy. Doktor Peter Paul Yu (3), onkolog i hematolog, dyrektor „Cancer Research" Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology – ASCO) powiedział "Aby rejestry nowotworowe funkcjonowały na bieżąco, pacjenci chorujący na raka muszą, jak najszybciej po uzyskaniu diagnozy, zostać poddani analizie. Stąd opieka nad pacjentem onkologicznym rozpoczyna się sprawozdaniem na temat jego choroby." (4). Jest ogromnie ważne, aby każdy nowo rozpoznany nowotwór trafił do wspólnej bazy, a dzięki temu został zanalizowany oraz porównany do podobnych przypadków. Może to znacznie przyspieszyć i wspomóc proces terapeutyczny.

Komputery odgrywają kluczową rolę w prawie każdej sferze życia. Ułatwiają przechowywanie ogromnych ilości danych, umożliwiają szybkie przetwarzanie informacji i posiadają wbudowaną inteligencję. Przed erą cyfryzacji w świecie medycyny wszystkie dane były raportowane w formie papierowej. Znacznie utrudniało to lub wręcz uniemożliwiało szczegółową analizę dużej ilości danych dotyczących pacjentów. Przyszłością w świecie cyfryzacji onkologii wydaje się być oprogramowanie oparte na sztucznej inteligencji i zasadach

uczenia maszynowego (machine learning) typu IBM Watson Oncology (5). Watson (nazywany też DeepQA) jest programem komputerowyym oraz superkomputerem stworzonym przez IBM, który analizuje język naturalny (6), przetwarza go, wyszukuje informacje oraz wykorzystuje połączenia algorytmów do wnioskowania automatycznego i uczenia maszynowego (7). Dzięki ogromnej mocy obliczeniowej algorytmy nie są wykonywane jedne po drugim, lecz wszystkie działają jednocześnie. Watson posiada aż 2880 rdzeni procesorów oraz 15TB pamięci RAM. (8) Platforma Watson for Oncology wykorzystuje możliwości działania superkomputera IBM Watson i łączy je ze specjalistyczną wiedzą najlepszych onkologów na świecie. Dzięki temu systemowi możliwe jest znalezienie najlepszego rozwiązania terapeutycznego dla pacjenta onkologicznego oraz dostosowanie sposobu leczenia do jego indywidualnych potrzeb. System jest w stanie ocenić wprowadzone dane z dokumentacji pacjenta, przeanalizować je w oparciu o dostępne wytyczne oraz najnowsze artykuły i badania medyczne, a także zaprezentować potencjalne metody leczenia uporządkowane według ich skuteczności, zawsze odpowiednio je uzasadniając (9). Platforma ta jest najlepszym dowodem na skuteczność wykorzystania cyfryzacji w medycynie. Przykładem sukcesu IBM Watson for Oncology jest na przykład jego funkcjonowanie w zakresie leczenia raka piersi. Somashekhar i wspól. (10) udowodnili w swojej pracy, że platforma jest skutecznym narzędziem diagnostycznym dla pacjentek z rakiem piersi oraz że okazała się być bardzo pomocna w doborze odpowiedniej formy leczenia, szczególnie w ośrodkach, gdzie dostęp do specjalistycznych konsultacji był ograniczony. W 2018 Liu i wspól. (11) opisali przykład użycia IBM Watson for Oncology w wyborze leczenia chińskich pacjentów z rakiem płuca. Według zaprezentowanych w pracy wyników platforma przyczyniła się do podniesienia wydajności pracy klinicznej oraz stanowiła znaczącą pomoc dla lekarzy prowadzących.

Ogólnopolska Kompleksowa Baza Danych Dzieci z Nowotworami (OKBDDN) jest projektem w swoim zamierzeniu mającym trwale usystematyzować dane dotyczące onkologicznych pacjentów pediatrycznych w Polsce. Umożliwiłaby ona nie tylko na zebranie i dostarczenie dobrze udokumentowanych wyjściowych danych klinicznych, czy informacji o przebiegu procesu diagnostyczno-leczniczego, ale i informacji dotyczących tła genetycznego oraz środowiskowego chorób onkologicznych u dzieci. Bez takiego narzędzia prowadzenie

współczesnych badań w onkologii dziecięcej jest wręcz niemożliwe. Tymczasem dotychczasowe wysiłki na tym polu w Polsce cechowała daleko posunięta fragmentacja.

Utworzenie dobrze działającego systemu umożliwi także: wdrożenie nowych modeli decyzyjnych, promocję i rozwój badań nad nowymi lekami i rzadkimi chorobami, pomoc w wyborze skutecznych metod leczenia, rozwój nowych klasyfikacji diagnostyczno-leczniczych, jak i poszukiwanie czynników ryzyka i genetycznych predyspozycji chorób nowotworowych wśród dzieci.

Wprowadzenie takiego systemu wymaga jednak dokonania wcześniej wszechstronnej analizy: danych statystycznych, epidemiologicznych, regulacji prawnych, możliwości finansowych oraz wynikającej z nich oceny zapotrzebowania na taki system w Polsce.

W niniejszej pracy chciałabym przeanalizować wymienione wyżej aspekty i odpowiedzieć na pytanie, czy możliwe jest utworzenie i sprawne skoordynowane funkcjonowanie Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami w Polsce, a jeśli tak, to jaki powinien być optymalny plan takiego systemu oraz jego konfiguracja, jak również jakie są możliwości jego sfinansowania.

CELE

1. Ocena potencjalnej skuteczności i celowości projektu oraz możliwości utworzenia i wdrożenia Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami (OKBDDN).
2. Ocena zapotrzebowania na taki system w Polsce (badanie kwestionariuszowe).
3. Ocena i porównanie podobnych systemów stosowanych w różnych krajach (Niemcy, Włochy, Szwajcaria).
4. Ocena możliwości wprowadzenia i sfinansowania utworzenia i działania takiego systemu w warunkach naszego kraju.
5. Analiza sytuacji prawnej w Polsce pod kątem realizacji projektu OKBDDN.
6. Stworzenie propozycji gotowego projektu OKBDDN.

ROZDZIAŁ 1. Przegląd istniejących baz danych / rejestrów onkologicznych w Europie oraz ich funkcjonowania.

1.1 Wprowadzenie

Rejestr stanowi uporządkowany według jednego kryterium spis lub wykaz czegoś (Słownik języka polskiego PWN (12)). Rejestr nowotworowy jest zależny od wielu różnych kryteriów, które muszą współgrać razem. Wskutek tych uwarunkowań stworzenie dobrze działającego rejestru / bazy danych na temat chorób onkologicznych jest olbrzymim wyzwaniem. Niektórym krajom europejskim udało się zaprojektować, a następnie wprowadzić w życie sprawnie funkcjonujące rejestry. Ich droga do sukcesu była jednak różna, a rozwiązania, w oparciu o możliwości finansowe, czy sytuację prawną, znacznie różnią się od siebie. W poniższym rozdziale poddaję szczegółowej analizie 3 doskonale działające w Europie rejestry nowotworowe dla dzieci:

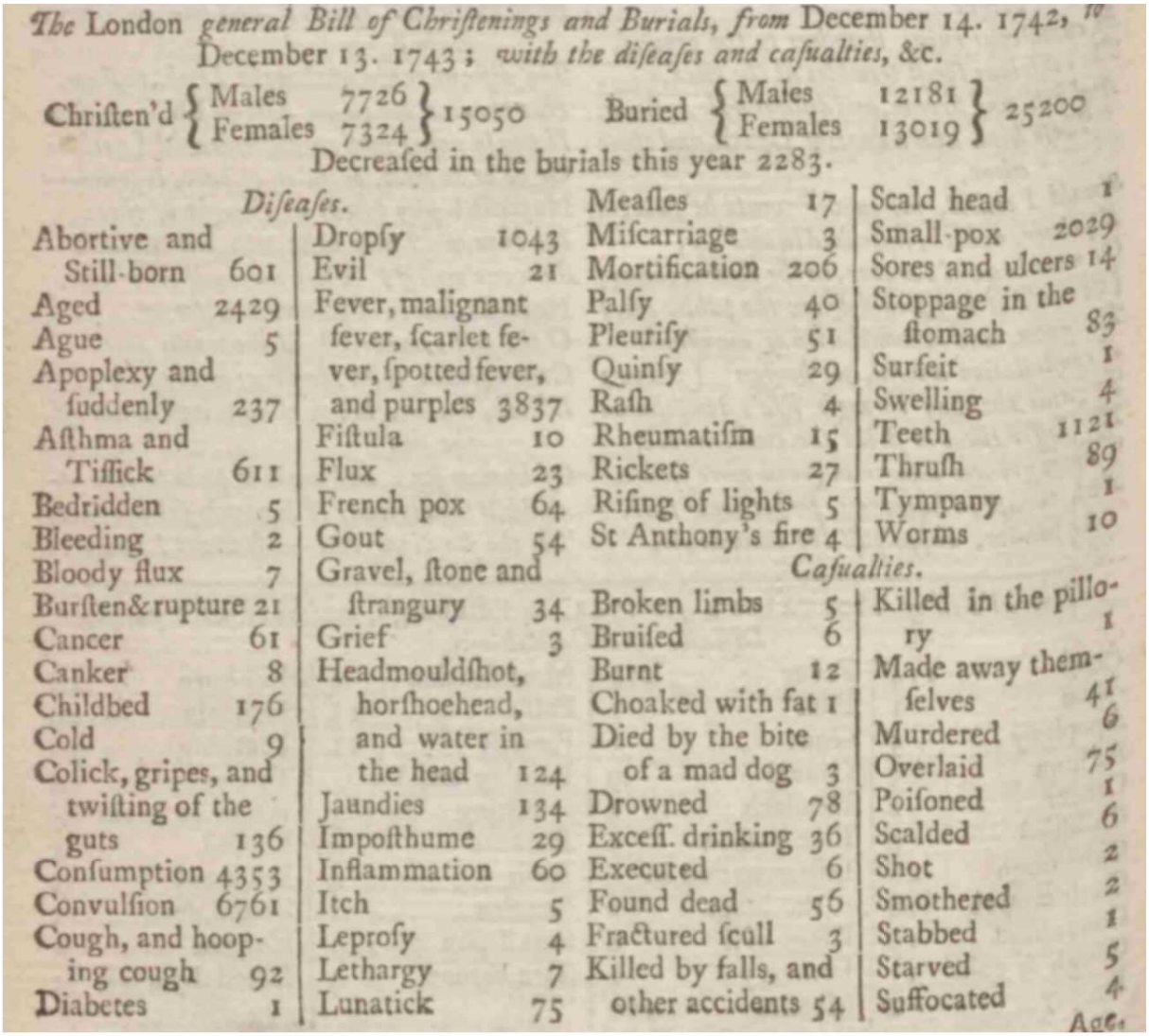
1. System włoski oparty o współpracę pomiędzy Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) oraz konsorcjum CINECA;
2. Niemiecki German Childhood Cancer Registry (GCCR);
3. Szwajcarski Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR).

Każdy z wyżej wymienionych rejestrów prezentuje bardzo interesujące rozwiązania dotyczące zarówno samego stworzenia rejestru, ale również dostosowania jego działania do systemu prawnego, ochrony danych osobowych czy skuteczności analitycznej.

1.2 Rys historyczny

Pierwsze próby tworzenia spisów osób cierpiących na te same lub podobne dolegliwości podejmowano już pod koniec XVI wieku, co miało na celu zrozumienie mechanizmów rozprzestrzeniania się czy postępu chorób (13). Wszystko zaczęło się od powstających w Londynie, już od 1592 roku, „Spisów śmiertelności" (*ang. Bills of mortality*) (Rysunek 1). Na rozkaz Brytyjskiej Korony Królewskiej zaczęto spisywać osoby zmarłe wraz z przyczyną ich śmierci. Raporty były publikowane raz w tygodniu i zawierały rozpoznania (14) takie jak

„fioletowienie” (*eng. Purples*) oznaczające prawdopodobnie białaczkę, „wschodzące płuca” (*eng. Rising of the Lights*) oznaczające śmierć w wyniku dysfunkcji układu oddechowego i uporczywego kaszlu, mogących świadczyć np. o raku płuc lub przerzutach płucnych nowotworu złośliwego, czy oczywiście choroby zakaźne. Cel tworzenia tych rejestrów nie jest do końca znany, ale podejrzewa się, że dane dotyczące, np. chorób zakaźnych, mogły być wykorzystywane przez rodzinę królewską do wyboru miejsca zamieszkania (dla pominięcia terenów opanowanych przez plagi).



The London *general Bill of Chriſtenings and Burials, from* December 14. 1742, to December 13. 1743; *with the diſeaſes and caſualties,* &c.

Chriſten'd { Males 7726, Females 7324 } 15050 — Buried { Males 12181, Females 13019 } 25200

Decreaſed in the burials this year 2283.

Diſeaſes.

Abortive and Still-born	601	Dropſy	1043	Meaſles	17	Scald head	1
Aged	2429	Evil	21	Miſcarriage	3	Small-pox	2029
Ague	5	Fever, malignant fever, ſcarlet fever, ſpotted fever, and purples	3837	Mortification	206	Sores and ulcers	14
Apoplexy and ſuddenly	237	Fiſtula	10	Palſy	40	Stoppage in the ſtomach	83
Aſthma and Tiſſick	611	Flux	23	Pleuriſy	51	Surfeit	1
Bedridden	5	French pox	64	Quinſy	29	Swelling	4
Bleeding	2	Gout	54	Raſh	4	Teeth	1121
Bloody flux	7	Gravel, ſtone and ſtrangury	34	Rheumatiſm	15	Thruſh	89
Burſten & rupture	21	Grief	3	Rickets	27	Tympany	1
Cancer	61	Headmouldſhot, horſhoehead, and water in the head	124	Riſing of lights	5	Worms	10
Canker	8	Jaundies	134	St Anthony's fire	4		
Childbed	176	Impoſthume	29				
Cold	9	Inflammation	60				
Colick, gripes, and twiſting of the guts	136	Itch	5				
Conſumption	4353	Leproſy	4				
Convulſion	6761	Lethargy	7				
Cough, and hooping cough	92	Lunatick	75				
Diabetes	1						

Caſualties.

Broken limbs	5	Killed in the pillory	1
Bruiſed	6	Made away themſelves	41
Burnt	12	Murdered	6
Choaked with fat	1	Overlaid	75
Died by the bite of a mad dog	3	Poiſoned	1
Drowned	78	Scalded	6
Exceſſ. drinking	36	Shot	2
Executed	6	Smothered	2
Found dead	56	Stabbed	1
Fractured ſcull	3	Starved	5
Killed by falls, and other accidents	54	Suffocated	4

Age.

Rysunek 1. Spis śmiertelności (ang. Bills of mortality) z 1743 roku. (15)

Pierwszym założycielem rejestru epidemiologicznego nie był jednak lekarz. Około roku 1665 londyński statystyk, biznesmen i urzędnik miejski, John Graunt (16), badając londyńskie księgi statystyczne odkrył pewne zależności w statystyce zgonów. To on jako pierwszy

przeanalizował dane statystyczne i wyciągnął z nich rewolucyjne wnioski. Zaobserwował między innymi, że umieralność w miastach jest wyższa niż na wsi, że kobiety częściej chodzą do lekarza, przez co żyją dłużej, czy że rodzi się więcej chłopców niż dziewcząt, ale umieralność chłopców w wieku dziecięcym jest wyższa niż dziewcząt. Przewidział również, na podstawie wykonanych statystyk, jaki odsetek ludzi dożyje następnego roku oraz obliczył przeciętną długość ich życia. John Graunt został pierwszym nienaukowcem powołanym do Królewskiej Akademii (*ang. Royal Academy*) (17).

Sir Percivall Potts w swojej pracy w 1775 roku, jako jeden z pierwszych, wykorzystał dane z rejestrów dotyczących raka do identyfikacji przyczyny raka moszny (a dokładniej raka kolczystokomórkowego skóry) u kominiarzy. Zauważył, że nowotworem tym są dotknięci głównie kominiarze, którzy mieli kontakt z sadzą od wczesnego dzieciństwa. Według jego danych statystycznych mediana wieku wystąpienia objawów wynosiła 37,7 lat, chociaż opisywano również przypadki zachorowań u dzieci. Kolejnym ważnym krokiem było wprowadzenie obowiązku zgłaszania przypadków określonych chorób w myśl ustawy Factory act (18), uchwalonej w 1885 roku w Anglii i Walii. Zgodnie z powyższą ustawą wszystkie przypadki nowotworów skóry spowodowanych przez smołę i inne produkty ropopochodne były obowiązkowo zgłaszane do utworzonego przez rząd rejestru.

Pierwsze profesjonalne rejestry nowotworowe powstawały na początku XX wieku w Stanach Zjednoczonych oraz w Europie. Już w XVIII wieku pojawiły się pierwsze próby zbierania danych dotyczących pacjentów onkologicznych (19). W 1921 roku, w Stanach Zjednoczonych, doktor Ernest Codman (20) (21) pojął próbę otworzenia rejestru mięsaków kości. Okazało się, że głównym problemem podczas tworzenia bazy danych był brak oficjalnej klasyfikacji choroby oraz różnice w nomenklaturze. To zainspirowało samego doktora Codmana, a także Amerykańskie Towarzystwo Patologiczne (*ang. American Society of Clinical Pathologists*) oraz Amerykańskie Kolegium Chirurgów (*ang. American College of Surgeons*) do stworzenia ogólnej klasyfikacji oraz standardowej nomenklatury używanej przez lekarzy dla nowotworów kości. W 1927 roku w Hamburgu, w 1940 roku w Nowym Jorku oraz w 1942 roku w Danii otwarto jedne z pierwszych rejestrów nowotworowych obejmujących duże populacje i zbierające dane z kilku ośrodków medycznych (22). W tych rejestrach gromadzono szczegółowe dane dotyczące pacjenta, takie jak imię, nazwisko, objawy czy dane na temat późniejszych kontroli (follow-up) i odległej oceny wyników leczenia. Uważano, że regularna analiza wyników schematów leczenia nowotworów złośliwych, na podstawie zarejestrowanych w bazie

pacjentów, może ujawnić słabości dotyczące rozpoznawania czy leczenia, a ostatecznie wpłynąć na poprawę zrozumienia mechanizmów choroby oraz terapii. Ogromne zmiany w prowadzeniu rejestrów w medycynie (nie tylko onkologicznych) przyniósł rozwój technologiczny w latach 80-tych XX wieku, a konkretnie pojawienie się komputerów. Standaryzacja gromadzenia danych i ich cyfryzacja umożliwiły połączenie danych z wielu rejestrów, w takich projektach, jak na przykład Krajowy Rejestr Onkologiczny (23) (*ang. National Cancer Data Base*) w Stanach Zjednoczonych. W 1966 roku, w Japonii, powstało Międzynarodowe Towarzystwo Rejestrów Onkologicznych (*ang. International Association of Cancer Registries – IACR*) (24), które rozpoczęło współpracę międzynarodową oraz wymianę danych między onkologicznymi bazami danych. Obecnie w IACR zarejestrowanych jest ponad 540 rejestrów z całego świata, w tym: 183 rejestry europejskie, 78 rejestrów amerykańskich i około 20 rejestrów pediatrycznych.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (*ang. World Health Organization - WHO*) (25) nowotwory złośliwe stanowią drugą przyczynę zgonów na świecie. W 2018 roku z powodów onkologicznych zmarło ok. 9,6 miliona osób na świecie. Lekarze i wszystkie inne osoby zajmujące się leczeniem chorób nowotworowych potrzebują zbiorczych danych na temat raka, aby poznać przyczyny tej choroby, móc szybciej diagnozować pacjentów oraz zwiększyć szansę na znalezienie skutecznych terapii. Rejestry onkologiczne dostarczają takich właśnie danych, dlatego są cennymi narzędziami badawczymi.

1.3 Włochy – AEIOP i konsorcjum CINECA

1.3.1 Konsorcjum CINECA

CINECA (26) (27) jest włoskim konsorcjum międzyuczelnianym non-profit, zrzeszającym: 67 włoskich uczelni wyższych, 9 instytucji badawczych, 3 polikliniki oraz Włoskie Ministerstwo Zdrowia. Jest to największe włoskie centrum komputerowe, jak i jedno z najważniejszych centrów superobliczeniowych (supercomputing) na świecie (28). W CINECA zatrudnionych jest ponad 700 osób zajmujących się: specjalistycznymi analizami informatycznymi w medycynie, tworzeniem sieci i systemów w służbie zdrowia oraz przetwarzaniem dużych ilości danych.

Konsorcjum CINECA zostało założone w 1969 roku w wyniku współpracy Ministerstwa Edukacji Publicznej (*wł. Ministero della Pubblica Istruzione*) oraz rektorów czterech różnych uczelni wyższych w celu „promocji wykorzystania zaawansowanych systemów przetwarzania informacji na rzecz badań naukowych i technologicznych, zarówno publicznych, jak i prywatnych" (*wł. „promuovere l'utilizzo dei più avanzati sistemi di elaborazione dell'informazione a favore della ricerca scientifica e tecnologica, pubblica e privata"*) (29). Od tego czasu Konsorcjum rozszerzyło zakres swoich działań na wszystkie główne obszary technologii teleinformacyjnych (*ang. ICT – Information and Communication Technologies*). Dzisiaj CINECA jest łącznikiem między światem akademickim i naukowym a światem przemysłu i administracji publicznej. Oferuje wsparcie działalności badawczej i naukowej poprzez zastosowanie najnowocześniejszych rozwiązań informatycznych. Wysoko wyspecjalizowany personel pomaga badaczom w korzystaniu z infrastruktury technologicznej, zarówno w sektorze akademickim, jak i przemysłowym. CINECA reprezentuje Włochy w wielu projektach Unii Europejskiej, uczestnicząc w licznych działaniach związanych z promocją, rozwojem i rozpowszechnianiem najbardziej zaawansowanych technologii informatycznych.
W 2013 roku superkomputer EURORA, należący do CINECA, znalazł się na 31-ej pozycji w rankingu najbardziej energooszczędnych superkomputerów na świecie (30).

1.3.2 AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) – Włoskie Towarzystwo Pediatryczne Hematoonkologiczne

Włoskie Towarzystwo Pediatryczne Hematoonkologiczne (*wł. AIEOP - Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica*) (31) stanowi zrzeszenie powstałe 6 marca 1975 roku w Genui (Włochy). Jego członkami są głównie pediatrzy specjalizujący się w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, ale także chirurdzy dziecięcy, biolodzy, pielęgniarki, psychologowie i wszyscy ci, którzy zainteresowani są dziedziną hematoonkologii dziecięcej. W ramach AIEOP stworzono nie tylko sprawnie działającą organizację zrzeszającą lekarzy, ale również krajową sieć centrów hematoonkologicznych dla dzieci, w ramach której stosowane są te same protokoły terapeutyczne oraz przeprowadzane są różne projekty badawcze.

Głównym celem AIEOP jest poprawa opieki nad pacjentami pediatrycznymi dotkniętymi chorobą nowotworową lub innymi schorzeniami hematologicznymi oraz promowanie badań w tej dziedzinie.

AIEOP kierowany jest przez Radę Prezesów, której zadaniem jest realizowanie celów stowarzyszenia oraz nadzór nad prowadzeniem działań zgodnie z postanowieniami Statutu i Regulaminu. Podstawowym celem AIEOP jest promowanie i wsparcie w organizacji wszelkich inicjatyw mających na celu pomoc dzieciom chorym na nowotwory i choroby hematologiczne oraz ich rodzinom.

W 1985 roku AIEOP rozpoczęła współpracę z włoskim konsorcjum CINECA (26) w celu opracowania metodologii AMR (Advanced Multicenter Research), której celem było zbieranie, monitorowanie oraz analizowanie danych dotyczących pracy towarzystwa naukowego. W ramach tej współpracy utworzono dwa krajowe rejestry nowotworowe: Rejestr Mod. 1.01 (informacje dot. wszystkich pacjentów zdiagnozowanych i leczonych w ośrodkach należących do AEIOP) oraz Rejestr Przeszczepów Szpiku Kostnego. W 2004 roku zaprojektowano i wdrożono tzw. Clinical Data Warehouse na podstawie protokołów badawczych towarzystwa. Obecnie w ramach tej współpracy prowadzonych jest ponad 70 projektów badawczych oraz 8 rejestrów chorób rzadkich. Liczba ośrodków współpracujących z AIEOP wynosi 90. W wyniku tej współpracy powstało łącznie ponad 220 publikacji naukowych.

1.3.3 Włoska sieć hematoonkologiczna

Można powiedzieć, że na przestrzeni ostatnich lat w dziedzinie medycyny jest niewiele wyróżniających się osiągnięć. Jednym z istotnych sukcesów jest z pewnością diagnostyka i leczenie chorób onkologicznych u dzieci i młodzieży (tj. 0-18 roku życia). Jeszcze w latach 70-tych XX wieku, 9 na 10 dzieci chorujących na nowotwór złośliwy umierało w wyniku choroby, szczególnie w przypadku guzów litych (32). Pierwsze sukcesy terapeutyczne odnotowywano w Stanach Zjednoczonych w przypadku białaczek i chłoniaków po zastosowaniu polichemioterapii. W tym okresie Europa przodowała w leczeniu guzów litych, natomiast w Stany Zjednoczone w leczeniu białaczek i chłoniaków. Niezależnie od tego, wyniki leczenia były złe, a całkowite wyleczenie było bardzo rzadkie.

W Włoszech obecnie, około 80% tych pacjentów ma dużą szansę na wyleczenie oraz długoletnie przeżycie w dobrym zdrowiu, w tym uzyskanie możliwości prokreacji w życiu dorosłym. Mają na to wpływ trzy główne elementy. Pierwszym z nich jest holistyczne podejście do pediatrycznego pacjenta onkologicznego. Zmieniło się ono znacznie na przestrzeni lat. Drugim elementem jest szersze podejście do diagnostyki i terapii. Innymi słowy, postęp w dziedzinie medycyny, szczególnie w dziedzinie badań klinicznych, umożliwił testowanie nowych ścieżek diagnostycznych oraz terapii. W świecie onkologii dorosłych sytuacja wygląda całkiem inaczej, głównie ze względu na większą konkurencję pomiędzy grupami zajmującymi się poszczególnymi jednostkami chorobowymi. Onkologia pediatryczna zawsze funkcjonowała jako sieć. Duże znaczenie dla rozwoju onkologii dziecięcej ma także komputeryzacja systemu. Automatyczne przetwarzanie informacji jest narzędziem ułatwiającym komunikację, a także szeroką współpracę między różnymi ośrodkami.

Na początku lat 80-tych pediatryczne grupy onkologiczne we Włoszech zaczęły korzystać z zasobów informatycznych udostępnianych przez włoskie konsorcjum CINECA. Był to duży krok na przód w rozwoju hematoonkologii dziecięcej we Włoszech. Wcześniej wszystkie dane były przechowywane w postaci papierowych kopii historii choroby pacjentów, ewentualnie przesyłanych listownie między ośrodkami. Później, dane były przekazywane poprzez faks. Aż w końcu, na początku lat 80-tych, przy pomocy komputerów i poczty elektronicznej zaczęto wymieniać między ośrodkami całe pliki, a każdy uprawniony zyskiwał do nich dostęp w dowolnym miejscu i czasie. Zaczęły wtedy powstawać pierwsze onkologiczne bazy danych, które w ogromnym stopniu przyczyniły się do rozwoju tej dziedziny.

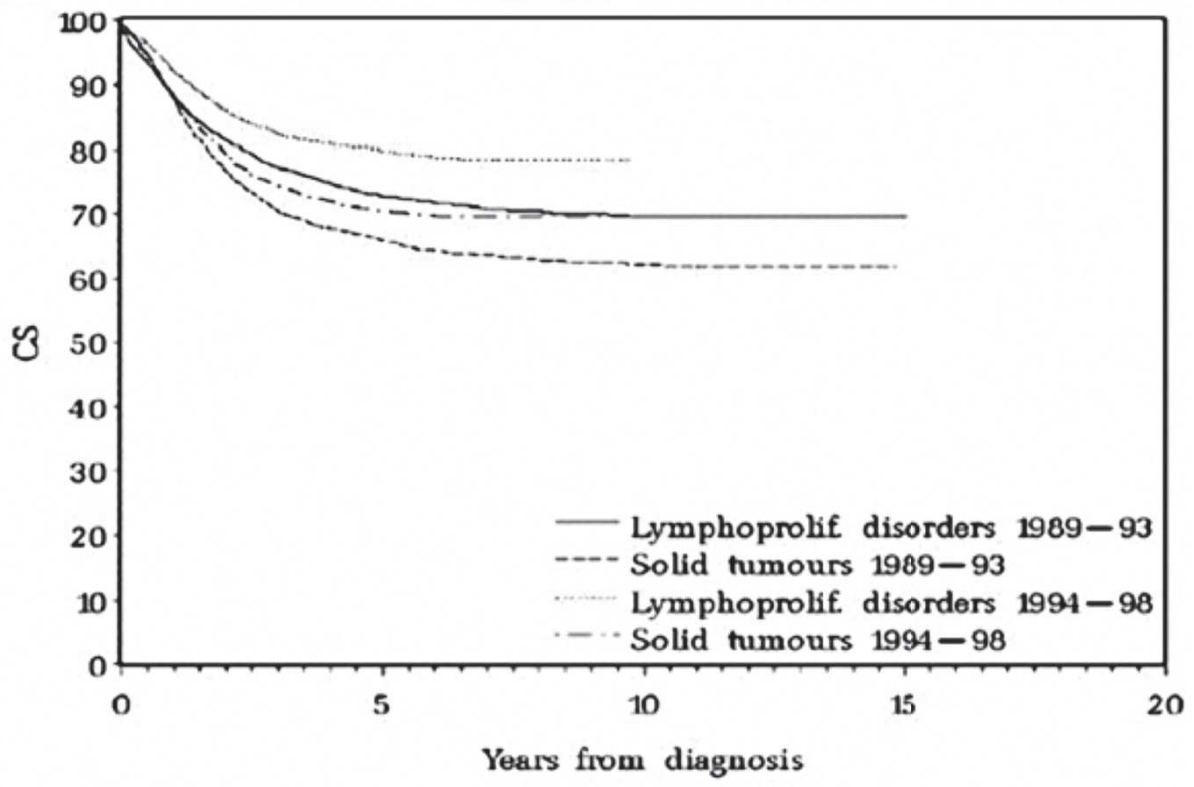
Tabela 1 i Rysunek 2 prezentują przykłady statystyk tworzonych przez AIEOP.

Table 2 – AIEOP cancer registry, 1989–98 - Cumulative survival (CS) of childhood cancer cases reported to the dataset by main diagnostic categories and period of diagnosis

Years since diagnosis	N.	Cumulative survival (95% CI) 1	3	5	10
Period 1989–98					
Total	10791	89 (89–90)	77 (76–77)	73 (72–73)	69 (69–70)
Lymphoproliferative disorders (leukaemias, lymphomas and MDS[a])	5768	90 (90–91)	80 (79–81)	76 (75–77)	73 (72–75)
Solid tumours	5023	88 (87–89)	73 (71–74)	68 (67–70)	65 (64–66)
Period 1989–93					
Total	5202	88 (87–89)	74 (73–75)	70 (68–71)	66 (65–68)
Lymphoproliferative disorders (leukaemias, lymphomas and MDS[a])	2818	88 (87–90)	77 (76–79)	73 (71–74)	70 (68–71)
Solid tumours	2384	88 (87–89)	70 (69–72)	66 (64–68)	62 (60–64)
Period 1994–98					
Total	5589	90 (90–91)	79 (78–80)	75 (74–77)	–
Lymphoproliferative disorders (leukaemias, lymphomas and MDS[a])	2950	92 (91–93)	82 (81–84)	80 (78–81)	–
Solid tumours	2639	88 (87–89)	75 (73–76)	71 (69–72)	–

a Myelodysplastic syndromes.

Tabela 1. Rejestr nowotworowy AIEOP (AIEOP Cancer Registry). Przeżywalność pediatrycznych pacjentów onkologicznych. (Pession A et Al, Eur J Cancer. 2008;44:1282-9)



Rysunek 2. Rejestr nowotworowy AIEOP (AIEOP Cancer Registry). Przeżycie pacjentów pediatrycznych raportowanych w bazie z podziałem na główne rozpoznanie oraz przedziały czasowe. (A. Pession et Al., European Journal of Cancer 443/2008).

Onkologia dziecięca we Włoszech rozpoczęła swoją działalność od grupy GEMIBO (33) (34) (35). Nazwa ta wywodzi się od miast, z których pochodzili jej założyciele: profesor Luisa Massimo z Genui (*wł. GEnoa*), profesor Giuseppe Masera z Mediolanu (*wł. MIlano*) oraz

profesor Guido Paolucci z Bolonii (*wł. BOlogna*). W ramach tej grupy rozpoczęto wymianę danych pediatrycznych pacjentów onkologicznych. Profesor Luisa Massimo posiadała już doświadczenie międzynarodowe w tej dziedzinie, głównie dzięki jej kontaktem z towarzystwem naukowym SIOP (*International Society of Paediatric Oncology*), a profesor Guido Paolucci współpracował z amerykańską grupą onkologiczną CCSG (*Children's Cancer Study Group*). Z kolei, profesor Giseppe Masera był najmłodszym członkiem grupy, który z wielkim zaangażowaniem prowadził badania, szczególnie w dziedzinie białaczek. Grupa GEMIBO dała początek późniejszemu włoskiemu towarzystwu naukowemu AIEIP (*Associazione Italiana di Immunologia e Oncologia Pediatrica*), które z kolei kilka lat później przekształciło się w AIEOP (*Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica*). Dzięki współpracy zapoczątkowanej w latach 70-tych, już na początku lat 80-tych powstał pierwszy protokół leczenia białaczek, a w 1985 roku powstała baza danych pacjentów leczonych zgodnie z nowym protokołem.

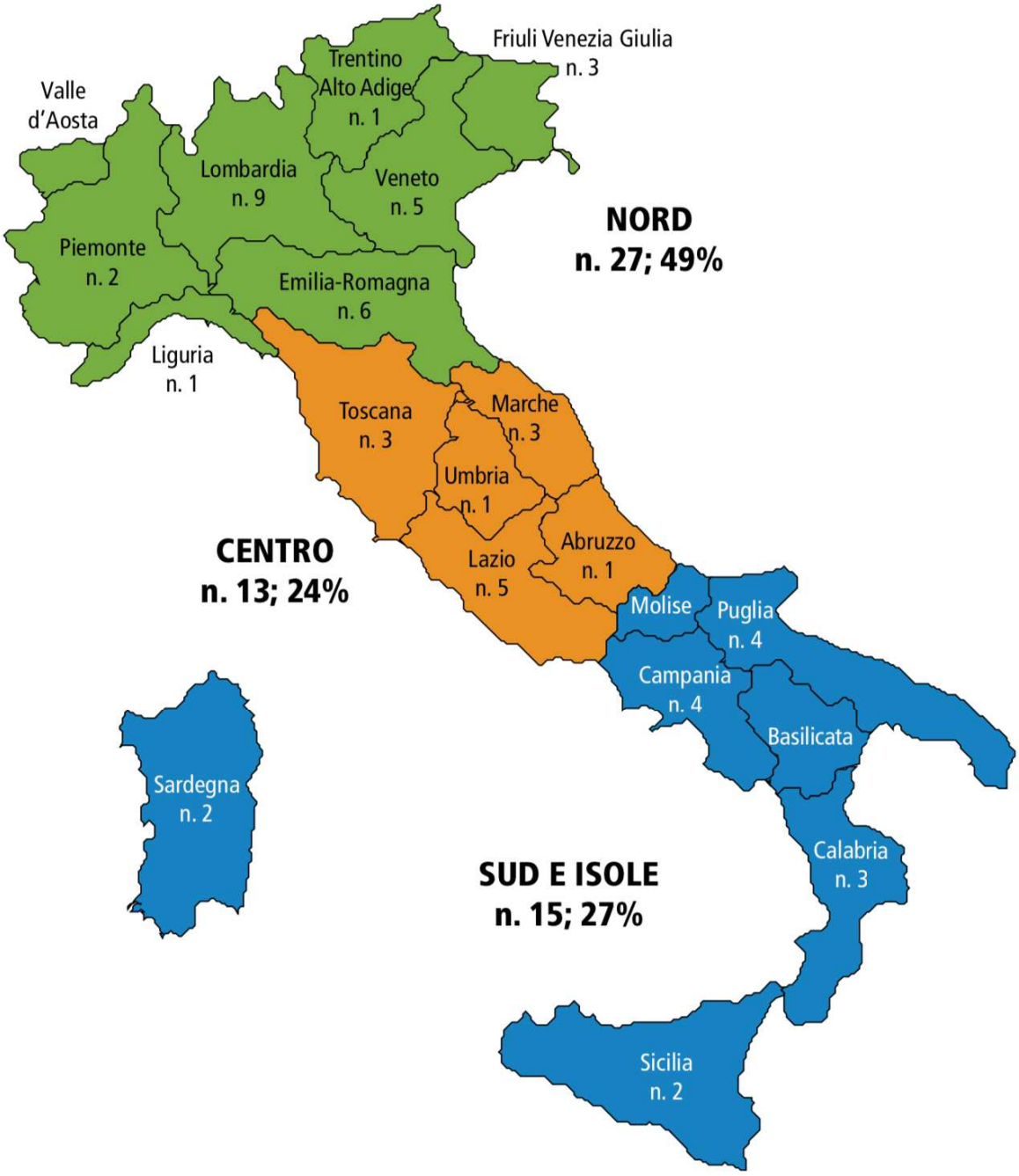
Głównym celem powstania onkologicznej bazy danych było porównanie metod diagnostycznych, terapeutycznych oraz wyników leczenia w poszczególnych ośrodkach w kraju. W wyniku tej współpracy powstało wiele statystycznych analiz danych. Było to wówczas wielką innowacją. Zaczęto modyfikować leczenie i osiągać coraz lepsze wyniki. Możliwe było również oszacowanie rokowania oraz porównanie go w poszczególnych grupach pacjentów otrzymujących różne leczenie. W tym okresie powstały też pierwsze stowarzyszenia rodziców dzieci chorujących na choroby onkologiczne. Powstała włoska sieć hematoonkologiczna skutkująca szeroką współpracą międzyośrodkową Włoskiej Narodowej Grupy Onkologicznej oraz pacjentów i ich rodziców.

Pierwszą misją grupy AIEOP (36) (sformuowaną w roku 2000) była: „Poprawa jakości opieki nad dziećmi cierpiącymi na choroby hematoonkologiczne" (*wł. „Migliorare la qualità dell'assistenza al bambino affetto da patologia ematologica od oncologica"*). Kryzys w rozwoju badań pojawił się dopiero później, wraz z erą postgenomiczną (37), gdy liczba kompletnych sekwencji genomów wystarczająco wzrosła i możliwa stała się analiza genomu. W tym okresie wiele chorób onkologicznych wymagało poszerzonej diagnostyki, z wykorzystaniem nowoczesnego, a co za tym idzie bardzo drogiego sprzętu. Niewiele ośrodków dysponowało takim sprzętem, a dzieci nie mogły być przekazywane ze szpitala do szpitala, tylko ze względu na brak możliwości diagnostycznych. Podróżował więc ich materiał genetyczny. Tym samym, na Uniwersytecie w Padwie (dzięki profesorowi Basso) powstało centrum diagnostyczne,

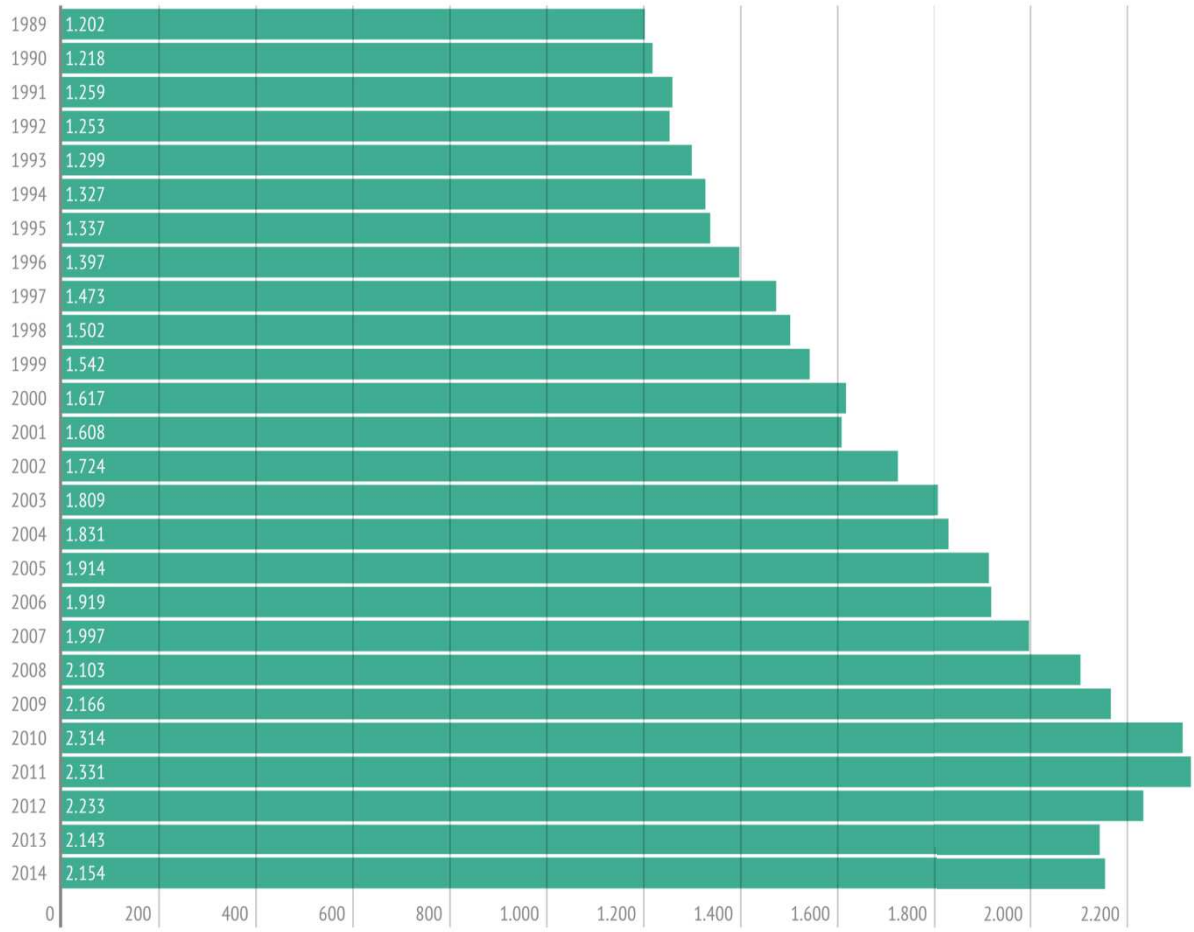
w którym analizowano materiał biologiczny dzieci chorujących na choroby onkologiczne z całych Włoch. Praca ta rozpoczęła się w latach 80-tych XX wieku, a obecnie dzięki komputeryzacji stała się „złotym standardem" w diagnostyce nowotworów wieku dziecięcego we Włoszech. Każde postawione rozpoznanie wprowadzone do narodowej sieci zostaje automatycznie zweryfikowane. W dzisiejszych czasach lekarz prowadzący bada dziecko i stawia diagnozę na podstawie potwierdzonego przez centralne laboratorium wyniku. Wszystkie te centra obecnie ściśle współpracują z grupą AIEOP. Rysunek 3 pokazuje mapę centrów onkologicznych we Włoszech.

Jest to rzadko spotykany przypadek w świecie medycyny, i prawdopodobnie jedyny taki w onkologii pediatrycznej. Na sukces włoskiej sieci hematoonkologicznej składa się wiele czynników, takich jak wczesne rozpoczęcie współpracy między ośrodkami, czy zbieranie nie tylko ogólnych danych dotyczących pacjentów onkologicznych, ale także danych bardzo szczegółowych. Rezultatem tych starań jest powstanie olbrzymiej informatycznej bazy danych pediatrycznych pacjentów onkologicznych, co z kolei pozwoliło na otwarcie międzynarodowej współpracy na poziomie europejskim i światowym. Zapoczątkowano wiele międzynarodowych badań, takich jak prace prowadzone przez profesora Giorgio Perilongo nad wątrobiakiem zarodkowym (hepatoblastoma) oraz rakiem wątroby (hepatocarcinoma), czy innymi guzami litymi. Postęp dotyczył jednak przede wszystkim badań nad białaczkami i chłoniakami. Włosi zaczęli współpracować z niemiecką grupą BFM (38), prowadzącą badania nad ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) u dzieci. Grupa ta jako pierwsza w Europie rozpoczęła badania w tej dziedzinie. Po wielu latach ta międzyośrodkowa współpraca przekształciła się we współpracę międzynarodową, a włoski system informatyczny znacznie przyczynił się do jej szybkiego rozwoju. Korzystanie z włoskich systemów informatycznych nie oznaczało jednak zamknięcia informacji w kraju. Dane zostały włączone do wielu międzynarodowych baz, a co za tym idzie, poddane analizie na szeroką skalę.

Rysunek 4 ilustruje przykład prezentacji danych statystycznych AIEOP.



Rysunek 3. Sieć centrów onkologicznych AIEOP. Ilość ośrodków z podziałem na regiony. (39)



Rysunek 4. Rejestr AIEOP-Cineca Mod. 1.01. Liczba nowych rozpoznań w kolejnych latach (aktualizacja 9.06.2015).

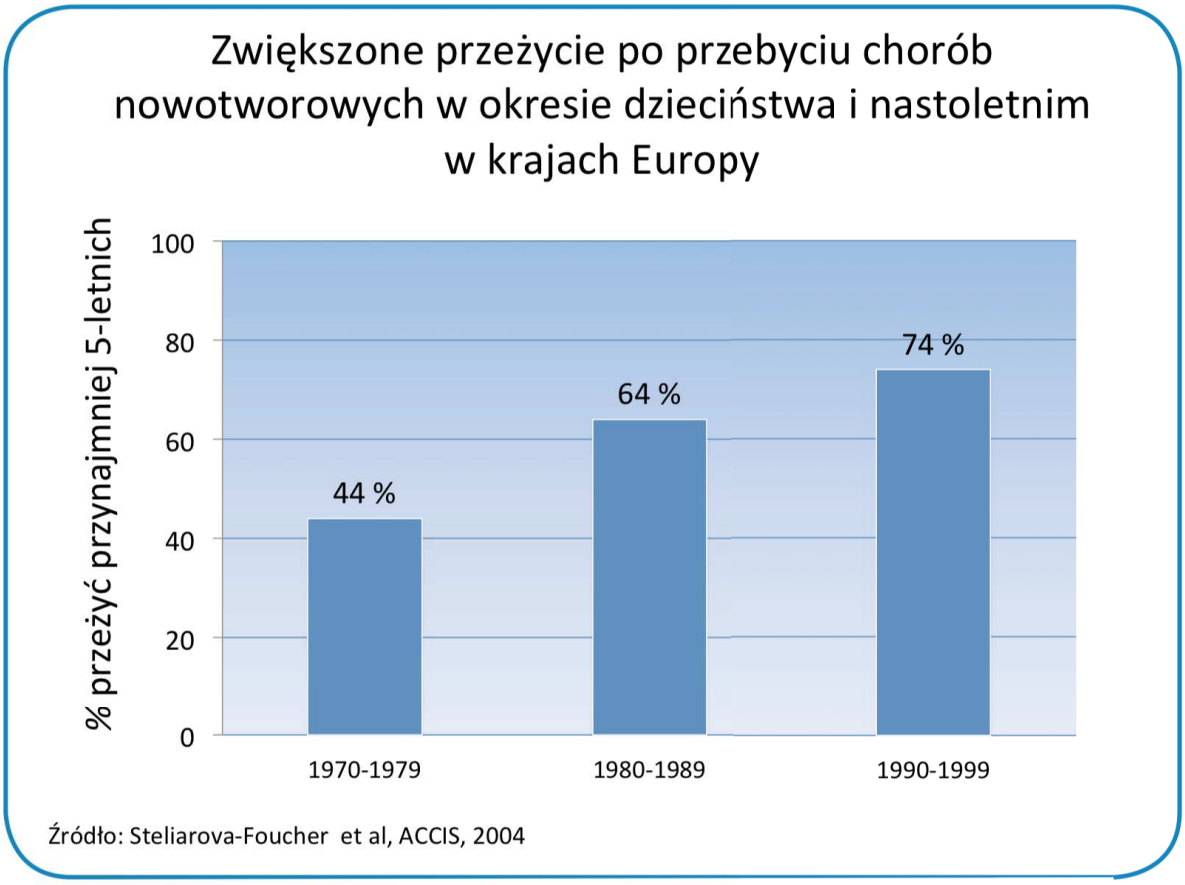
1.3.4 Paszport ozdrowieńca (Survivorship Passport) – międzynarodowy dokument zawierający informacje kliniczne na temat pacjentów onkologicznych

Survivorship Passport (*pol. Paszport ozdrowieńca*) to międzynarodowy dokument medyczny zawierający informacje na temat stanu zdrowia pacjentów onkologicznych po zakończeniu leczenia. (40) (Załącznik 1)

Wyleczalność nowotworów złośliwych w populacji pediatrycznej uległa znacznej poprawie w ostatnich dziesięcioleciach. Szacuje się, że między 300 a 500 tysięcy osób w Europie jest aktualnie leczonych z powodu nowotworów wieku dziecięcego (około 8 tysięcy nowych przypadków rocznie) (41). Liczby te dalej rosną. Według badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, aż 84% dzieci leczonych z powodu nowotworu złośliwego wieku dziecięcego osiąga pełne wyleczenie z choroby. (42) Szacuje się, że w Polsce żyje ok. 10 tysięcy

„długoterminowych ozdrowieńców” z choroby nowotworowej przebytej w wieku dziecięcym (około 1100-1200 nowych przypadków rocznie) (43). Liczba ta dalej rośnie, ze względu na zwiększoną wyleczalność wielu nowotworów złośliwych.

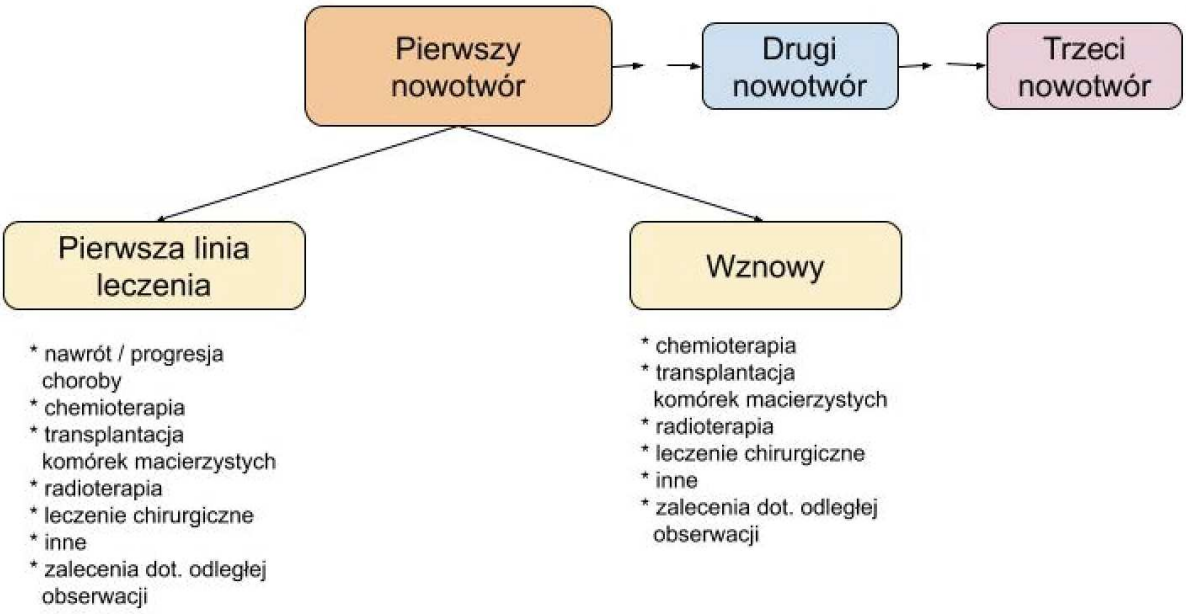
Organizacja opieki nad tą grupą pacjentów jest bardzo ważna, ze względu na długoterminową konieczność ich kompleksowego monitorowania pod kątem ewentualnego nawrotu choroby, jak również pod kątem późnych następstw. W literaturze udowodniono, że wśród populacji tzw. „długoterminowych ozdrowieńców” obserwowane jest zwiększone ryzyko wystąpienia chorób przewlekłych oraz tzw. drugich nowotworów, w porównaniu do rówieśników. (44) Ryzyko to związane jest zarówno z rodzajem leczenia oraz otrzymaną dawką leków i radioterapii, jak i z wiekiem pacjentów podczas leczenia, a także z rodzajem nowotworu. Rysunek 5 obrazuje dane dotyczące przeżycia pacjentów po przebyciu chorób nowotworowych w okresie dzieciństwa i nastoletnim.



Rysunek 5. Zwiększone przeżycie po przebyciu chorób nowotworowych w okresie dzieciństwa i nastoletnim w krajach Europy.

Wielu chorób przewlekłych wynikających z wcześniejszego leczenia onkologicznego można uniknąć lub wykryć je wcześnie, ułatwiając tym samym leczenie oraz zmniejszając występowanie objawów, które negatywnie wpływają na jakość życia i średnią długość życia pacjentów. W związku z powyższym zaleca się, aby każdy „długoterminowy ozdrowieniec" został włączony do indywidualnego programu obserwacji medycznej, ukierunkowanego na specyficzne czynniki ryzyka związane z przebytą chorobą nowotworową. Jednakże w codziennej praktyce lekarskiej jest to bardzo trudne. Po pierwsze, dokumentacja otrzymanego w dzieciństwie leczenia niejednokrotnie jest niekompletna lub niedostępna. Kolejnym problemem jest przejście pacjentów z medycznej opieki pediatrycznej w sferę opieki nad dorosłymi. Choroby nowotworowe wśród dzieci są bardzo rzadkie, a konsekwencje ich leczenia często nie są kojarzone przez lekarzy rodzinnych, z przebytym wcześniej leczeniem. Ponadto możliwość leczenia w ośrodkach odległych od miejsca zamieszkania, w tym ośrodkach zagranicznych, może oznaczać, utratę kontaktu (w tym długoterminowej obserwacji) z leczonymi wcześniej pacjentami.

W ramach europejskiego projektu ENCCA (European Network for Research on Cancer in Children and Adolescents) powstał projekt Survivorship Passport („Paszport ozdrowieńca"), koordynowany od strony klinicznej przez włoski Instituto G. Gaslini z Genui, oraz od strony informatycznej przez włoskie konsorcjum międzyuniwersyteckie CINECA. Projekt ten umożliwia każdemu „długoterminowemu ozdrowieńcowi" otrzymanie na żądanie skróconej dokumentacji medycznej (tzw. paszportu) na temat przebytej w okresie dzieciństwa choroby nowotworowej, zawierającej w formacie międzynarodowym informacje takie jak: typ oraz lokalizacja nowotworu, przebieg leczenia chirurgicznego, otrzymane leczenie chemiczne wraz z łącznymi dawkami leków oraz otrzymane leczenie radioterapeutyczne (jeśli je stosowano) wraz z łączną dawką pochłoniętą. Platforma informatyczna, stworzona przez konsorcjum CINECA, umożliwia utworzenie „paszportu" w wielu językach, zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Ponadto „paszport" zawiera informacje dotyczące medycznej historii rodzinnej pacjenta oraz zalecenia dotyczące odległej obserwacji (follow-up).

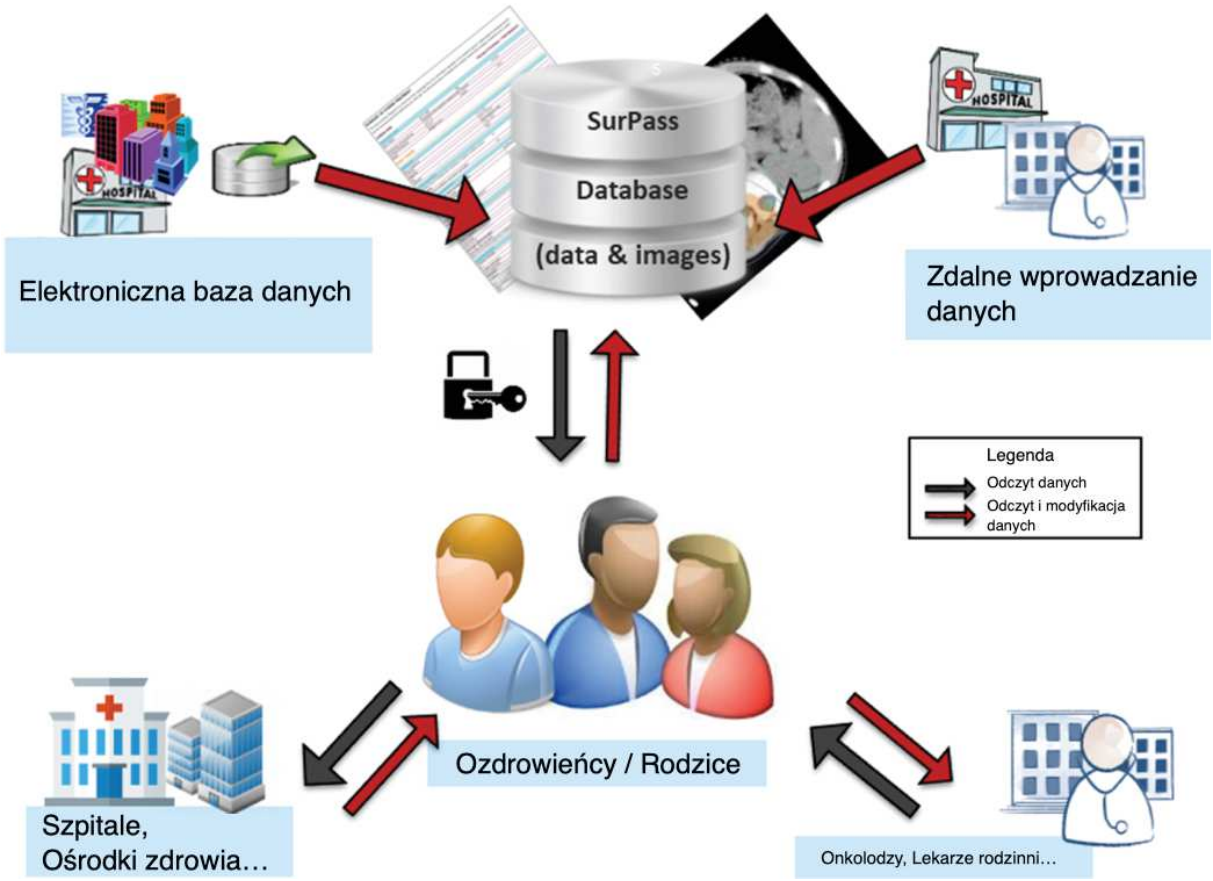


Rysunek 6. Schemat struktury Survivorship Passport.

Zalecenia te powstały w ramach europejskiego międzynarodowego projektu PanCareSurFup (45), który w wyniku licznych spotkań ekspertów oraz analizy piśmiennictwa, określił: ryzyko wystąpienia późnych efektów ubocznych leczenia przeciwnowotworowego w okresie dziecięcym (takich jak np. bezpłodność, zaburzenia funkcji tarczycy i innych narządów endokrynnych, dysfunkcja układu krwionośnego, wydalniczego czy kostno-szkieletowego), niezbędne badania diagnostyczne oraz czas ich przeprowadzenia, częstość przeprowadzania badań profilaktycznych oraz zalecenia postępowania w przypadku wykrycia choroby będącej następstwem uprzedniego leczenia.

Możliwość wirtualnego wglądu do „paszportu" oraz jego dostępność również w formie aplikacji na smartfona może być czynnikiem zachęcającym pacjentów do zbierania dokumentacji na temat własnego zdrowia, jak również wskazaniem płatnikowi (np. Narodowemu Funduszowi Zdrowia) kierunku do rozwoju programów profilaktycznych wśród „długoterminowych ozdrowieńców".

Rysunek 6 i 7 ilustrują schemat funkcjonowania „paszportu".



Rysunek 7. Survivorship Passport - przekazywanie i modyfikacja danych.

1.3.5 The Virtual Consultation System (VCS) – System konsultacji online

Nowotwory wątroby są bardzo rzadkie w populacji pediatrycznej (46), a co za tym idzie indywidualne doświadczenie lekarza w leczeniu tych pacjentów jest zwykle ograniczone. Decyzje diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów chorujących na nowotwory wątroby są niejednokrotnie bardzo trudne i skomplikowane. Dotyczy to szczególnie pacjentów ze wznową nowotworu lub opornością na leczenie. Takie podejście przyniosło znaczną poprawę przeżyć wieloletnich oraz wzrost jakości życia pediatrycznych pacjentów onkologicznych. Obecnie większość przypadków chorób nowotworowych jest leczona w centrach koordynowanych przez krajowe ośrodki referencyjne. Problem pojawia się w przypadku nowotworów rzadkich.

Wynika to z faktu, iż doświadczenie poszczególnych ośrodków jest często niewielkie, a informacje na temat leczenia często trudno dostępne. Aby osiągnąć postęp w tej dziedzinie niezbędna jest współpraca międzynarodowa.

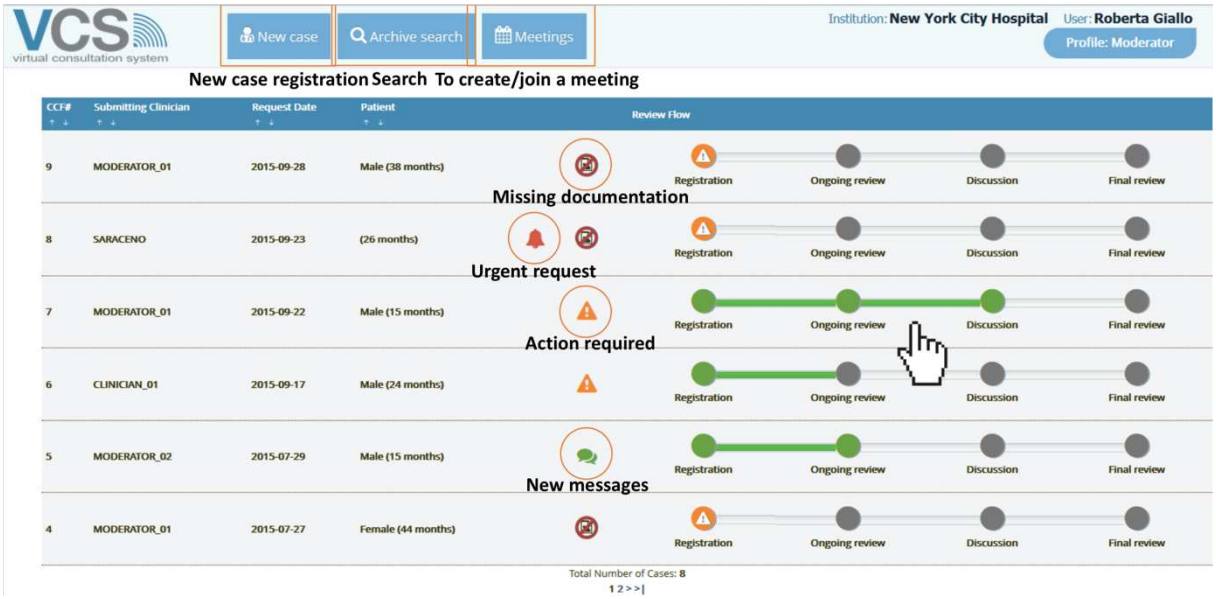
Według włoskiego projektu TREP (*wł. Tumori Rari in Età Pediatrica*) (47) guz rzadki to „jakikolwiek nowotwór złośliwy charakteryzujący się rocznym występowaniem poniżej 2/milion" (*org. characterised by an annual incidence <2/million*). Zgodnie z tą definicją prawie wszystkie guzy dziecięce są guzami rzadkimi. W związku z tym doświadczenie onkologów w leczeniu tych chorób jest stosunkowo małe, nawet na poziomie międzyośrodkowym. Dlatego w wielu przypadkach niezbędna jest ich centralna konsultacja.

Konsultacje międzyośrodkowe i międzynarodowe odbywają się na wiele różnych sposobów. Najbardziej popularną metodą jest organizacja wideokonferencji (tzw. Virtual tumor board) (48), która pozwala omówić przypadki pacjentów w czasie rzeczywistym między zainteresowanymi lekarzami. Opracowano również wiele innych metod, wśród których na uwagę zasługuje system VCS stosowany w wątrobiaku zarodkowym (hepatoblastoma), w guzach rzadkich oraz w sieciach ERN (CPMS – Clinical Patients Management System).

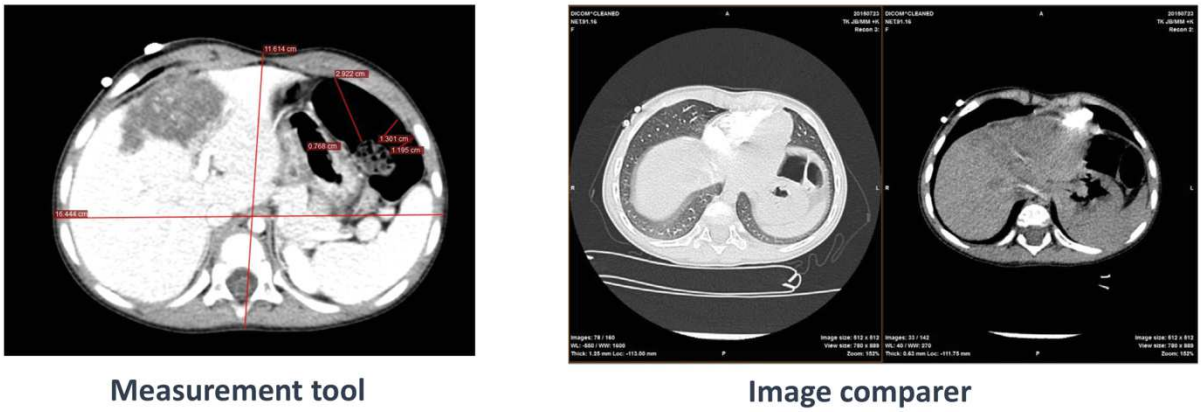
1.3.6.1 System wirtualnych konsultacji (Virtual Consultation System – VCS) w wątrobiaku zarodkowym (hepatoblastoma).

W celu poprawy opieki nad pacjentami chorującymi na złośliwy nowotwór wątroby, cztery główne międzynarodowe grupy badawcze (SIOPEL, GPOH, COG, JPLT) zaprojektowały, a międzynarodowa grupa badawcza International Childhood Liver Tumors Strategy Group (SIOPEL) we współpracy z włoskim konsorcjum CINECA stworzyła inny niż dotychczas i bardziej zaawansowany wirtualny system konsultacyjny (VCS) (48), zaprezentowany na Rysunku 8. System umożliwia bezpieczną realizację międzydyscyplinarnych porad i konsultacji medycznych. Każdy lekarz może wysłać prośbę o konsultację pacjenta, dotyczącą rozpoznania, wątpliwości radiologicznych co do miejscowego zaawansowania guza lub jego patomorfologii, czy też leczenia. Program zezwala na załadowanie (upload) na bezpieczny serwer CINECA obrazów radiologicznych (tj. TK, MRI) (Rysunek 9). Dane dotyczące konsultowanego pacjenta są przesyłane online przez lekarza wnioskującego przy pomocy kwestionariusza specyficznego

dla danej choroby (eCRF – electronic Case Report Form). Zbieranie danych w tej formie jest bardzo łatwe oraz umożliwia śledzenie ich w przyszłości. Pliki o dużych rozmiarach, takie jak obrazy radiologiczne czy patomorfologiczne, przesyłane są przez centralny serwer, za pośrednictwem specjalnego, opracowanego przez CINECA systemu (Big Client). Równoczasowo następuje anonimizacja obrazów. Tak przygotowane pliki zostają kolejno przesłane do ekspertów konsultujących w ramach paneli specjalistycznych (panele: chirurgiczny, onkologiczny, radiologiczny, patomorfologiczny). Następnie wniosek jest zatwierdzany przez jednego lub dwóch moderatorów, a następnie przesłany do ekspertów z odpowiednich dziedzin. Tym samym powstaje panel ekspertów, w obrębie którego przeanalizowany zostaje dany przypadek. Program umożliwia również otwartą dyskusję (także za pośrednictwem wideo-konferencji i wymiany wiadomości tekstowych) pomiędzy ekspertami. Na tym etapie główni moderatorzy systemu VCS, którzy są odpowiedzialni za ostateczne sformułowanie wniosków z konsultacji, otrzymują poszczególne konsultacje z oddzielnych paneli specjalistów. Wszystkie wnioski z dyskusji zostają przekazane do instytucji zgłaszającej pacjenta, która wcześniej musi złożyć odpowiednie oświadczenie o przejęciu pełnej odpowiedzialności za podejmowanie decyzji diagnostycznych. Maksymalny łączny czas oczekiwania na ostateczną konsultację winien wynieść siedem dni. Istnieje jednak możliwość konsultacji przyspieszonej w pilnych przypadkach. Serwis jest w pełni bezpłatny, a eksperci świadczą swoje usługi w trybie wolontariatu. Ponadto system zezwala na organizowanie wideokonferencji, jeśli to konieczne.



Rysunek 8. System konsultacyjny VCS.



Rysunek 9. VCS - obrazy diagnostyczne na platformie.

Rysunek 10. Schemat działania VCS.

Powyższa organizacja systemu VCS została ustalona w dany sposób z kilku powodów. Po pierwsze, pozwala ona na uniknięcie konfliktów opinii, które w przeszłości były częste, jak również umożliwia przesyłanie dużych plików (w tym obrazów tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego). Ponadto możliwe jest zaangażowanie kilku ekspertów (nawet 10-20) z różnych krajów świata, z różnych dyscyplin medycznych i różnych ośrodków. Podczas klasycznej wideokonferencji niezbędna jest dostępność wszystkich ekspertów w tym samym czasie. W systemie VCS, opracowanym przez SIOPEL i CINECA, nie jest to niezbędne. Eksperci mogą pracować nad przypadkami w dowolnym czasie, dowolnej strefie czasowej i w dowolnym miejscu, gdzie mają dostęp do komputera z Internetem. Ponadto mogą poświęcić dowolną ilość czasu na zapoznanie się z przypadkami. Rysunek 10 prezentuje schemat działania VCS.

Projekt sfinansowany został ze środków grantu ENCCA (the European Network for Cancer Research in Children and Adolescents) (49) i opracowany przez SIOPEL (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique – Epithelial Liver Tumor Study Group), GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie), COG (Children's Oncology Group) oraz JPLT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor). System konsultacyjny dostępny jest poprzez stronę internetową SIOPEL. (50)

Platforma została stworzona oraz jest obsługiwana przez włoskie konsorcjum CINECA, które posiada odpowiednie zaplecze technologiczne do przechowywania danych, jak również umiejętności dopasowania serwisu do potrzeb klinicystów.
Serwis został utworzony w grudniu 2014 roku. Dzięki niemu możliwe jest bardziej precyzyjne, specjalistyczne leczenie onkologicznych pacjentów pediatrycznych, bez konieczności wyjazdu z ośrodka macierzystego. Oprócz tego serwis ma walor edukacyjny i ułatwia naukę lekarzom zajmującym się guzami wątroby. Platforma stworzona przez konsorcjum CINECA może służyć jako wzór dla utworzenia podobnych serwisów w innych rzadkich onkologicznych chorobach dzieci.
Wirtualny System Konsultacyjny (VCS) oferuje więc bardzo wysokiej jakości porady na najwyższym poziomie wiedzy, również dla nowotworów rzadkich.

1.3.6.2 VCS w guzach rzadkich – EXPeRT.

Wszystkie nowotwory wieku dziecięcego są rzadkie i dlatego onkolodzy dziecięcy włożyli tak wiele wysiłku w opracowanie krajowych i międzynarodowych protokołów leczniczych i badawczych, które pozwoliły połączyć doświadczenie i rozumienie mechanizmów rozwoju i leczenia. Zwiększyło to szanse pacjentów na przeżycie. Istnieje jednak grupa nowotworów dziecięcych występujących wyjątkowo rzadko (Very rare tumors – VRTs). Są one tak rzadko spotykane, że pacjenci ci nie mogą korzystać z osiągnięć onkologii dziecięcej, takich jak wypracowane protokoły terapeutyczne i badawcze. Owe pediatryczne guzy bardzo rzadkie (VRTs) obejmują niejednorodny zestaw nowotworów, niektórych występujących w wieku dziecięcym (np. blastoma płuc i opłucnej – pleuropulmonary blastoma, czy nowotwór płodowy trzustki – pancreatoblastoma), a niektórych typowych dla wieku dorosłego i ekstremalnie

rzadkich wśród dzieci (np. rak jelita grubego, czy czerniak złośliwy) o cechach biologicznych i klinicznych odróżniających je od ich dorosłych odpowiedników.

Europejska Grupa ds. Guzów Rzadkich u Dzieci (European Cooperative Study Group for Paediatric Rare Tumors – EXPeRT) (51) (52) powstała w czerwcu 2008 roku jako podgrupa robocza Europejskiego Stowarzyszenia Onkologii Dzieci (International Society of Paediatric Oncology – Europe -SIOP-E). Głównym powodem stworzenia tej grupy był fakt, że pacjenci chorujący na nowotwory rzadkie nie korzystali z szybkiego rozwoju onkologii dziecięcej. Stworzono narodowe grupy pracujące nad rozwojem diagnostyki i leczenia we Włoszech, Francji, Wielkiej Brytanii, Polsce i Niemczech. Przyczyniło się to do lepszego poznania guzów rzadkich oraz skuteczniejszego ich leczenia. Stworzono projekt ExPO-r-Net (European Expert Paediatric Oncology Reference Network for Diagnostics and Treatment) (53), który był prowadzony w latach 2014 – 2017. Został on opracowany zgodnie z dyrektywą unijną, mającą na celu zmniejszenie nierówności we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej. Projekt koncentrował się głównie na potrzebie poprawy dostępu do wysokospecjalisycznej opieki zdrowotnej, szczególnie w przypadku pacjentów z chorobami o niskiej częstości występowania. W ramach projektu ExPO-r-Net, grupa EXPeRT podjęła pracę nad opracowaniem wytycznych dotyczących leczenia guzów bardzo rzadkich (VCRs) u dzieci oraz wdrożyła dwa programy on-line w celu ułatwienia wymiany informacji i wiedzy za pośrednictwem Internetu. Pierwszy program dotyczył powstania strony internetowej (www.raretumors-children.eu (51)) dla rodzin i osób niezwiązanych profesjonalnie z medycyną. Drugim było stworzenie strony http://vrt.cineca.it (54) dedykowanej lekarzom zajmującym się problemami onkologii dziecięcej, którzy szukają specjalistycznej porady medycznej. Projekt ExPO-r-Net i działania grupy EXPeRT stały się podstawą do powstania kolejnego, szerszego projektu: utworzenia ERN PaedCan (Europejskiej Sieci Referencyjnej ds. Nowotworów Dzieci) (55).

Grupa EXPeRT, w ramach ERN PaedCan, bierze również udział w projekcie PARTNER 2018-2021 (Paediatric Rare Tumors Network, European Registry), którego głównym celem jest utworzenie europejskiego rejestru pediatrycznych guzów bardzo rzadkich, platformy do raportowania nowych przypadków. Projekt zakłada harmonizację danych pochodzących z istniejących już narodowych rejestrów za pomocą nowatorskich rozwiązań informatycznych,

zapewnienie możliwości korzystania z rejestru krajom, które jeszcze nie mają własnych rejestrów oraz połączenie rejestru unijnego z wirtualnym systemem konsultacji EXPeRT.

1.3.6.3 Clinical Patients Management System (CPMS) w sieciach ERN.

Clinical Patients Management System (CPMS) (56) (57) funkcjonuje w sieciach ERN. System ten umożliwia załadowywanie do sieci danych dotyczących pacjentów i dzięki temu ułatwia współpracę pomiędzy ośrodkami międzynarodowymi w zakresie diagnostyki i leczenia nowotworów rzadkich. CPMS opiera się na narzędziach wirtualnej komunikacji (VCT - Virtual Communication Tool) oraz obrazowaniu cyfrowym i wymianie obrazów w medycynie (DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine). Bezpieczna aplikacja internetowa zapewnia poufność wszystkich wprowadzonych do niej danych. Jest ona również stale aktualizowana i umożliwia osobom zajmującym się opieką zdrowotną wprowadzanie istotnych danych, zgodnych z najnowszymi wytycznymi. Do najważniejszych funkcji CPMS należą:

1. Przeglądarka DICOM (DICOM viewer) – wykorzystywana jako całkowicie osobna przeglądarka badań obrazowych, za pomocą której można przesyłać obrazy do sieci, a następnie je odwracać, powiększać czy dodawać komentarze;
2. Przeglądarka obrazów histopatologicznych (Digital Pathology viewer);
3. Budowanie rodowodu (Pedigree tool) – umożliwia śledzenie pochodzenia pacjenta w postaci budowania drzewa genealogicznego i pokazania członków rodziny będących nosicielami mutacji genetycznej;
4. Multi-check coding systems – można wprowadzać dane dotyczące określonego rozpoznania lub wykonanej procedury za pomocą kodowania np. ICD-10, Orphanet, MedDRA, LONIC;
5. Badania naukowe – badacze mogą wystąpić o dostęp do zanominizowanych danych dotyczących konkretnych chorób z bazy;
6. Wskaźniki wydajności – CPMS generuje raporty i statystyki.

Każdy wprowadzany do bazy danych pacjent lub opiekun prawny pacjenta musi podpisać formularz świadomej zgody na zgłoszenie jego przypadku do bazy ERN. Jest to zgodne z obowiązującym rozporządzeniem RODO. Ponadto CPMS anonimizuje dane pacjenta nadając

mu pseudonim (*ang. nickname*), za pomocą którego będzie możliwe przeglądanie danych w bazie ERN. Platforma została stworzona przez irlandzką firmę OpenApp (58).

1.4 Niemcy – GCCR (German Childhood Cancer Registry) oraz system ObTiMa

1.4.1 Informacje ogólne

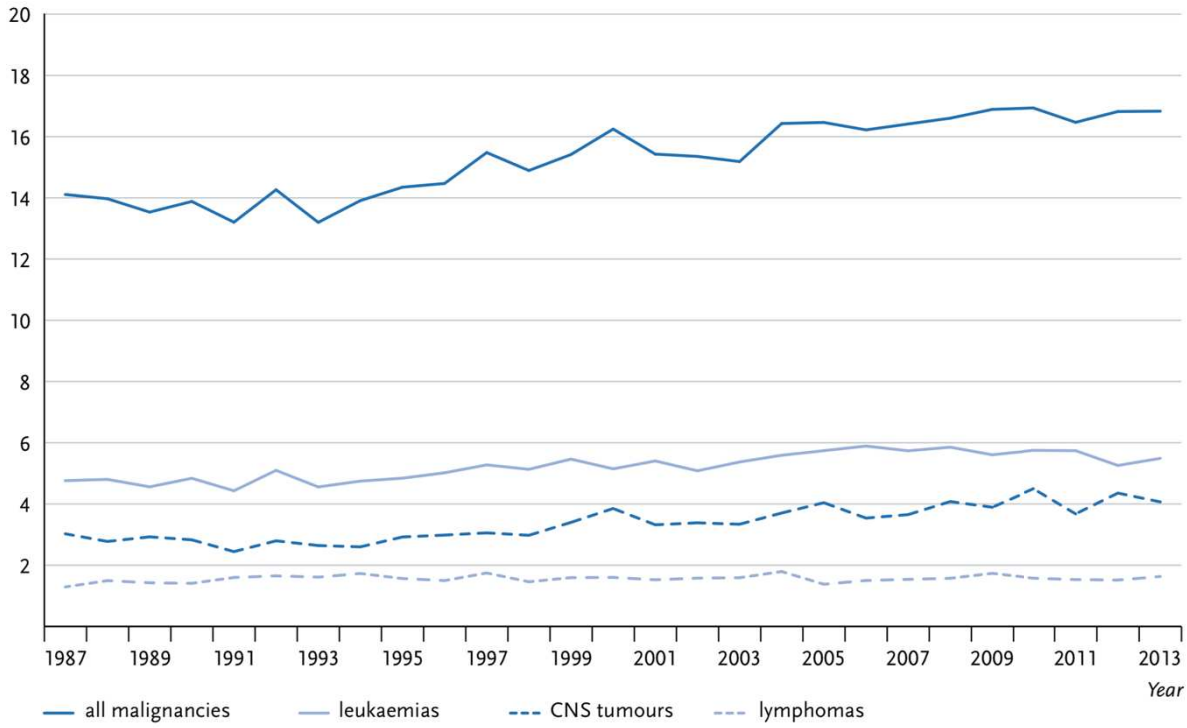
The German Childhood Cancer Registry (GCCR), czyli niemiecki rejestr nowotworów u dzieci i młodzieży został stworzony w 1980 roku przez Instytut Biostatystyki Medycznej, Epidemiologii i Informatyki (Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics – IMBEI (59)) Medycznego Uniwersytetu im. Johannesa Gutenberga w Moguncji (University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz). Początkowo rejestr obejmował wszystkie przypadki nowotworów dziecięcych do 15 roku życia w Niemczech, a od 2009 roku rozszerzono rejestr do 18 roku życia.

W chwili obecnej w rejestrze zarejestrowanych jest ponad 95% wszystkich przypadków nowotworów u dzieci w Niemczech (tj. pacjentów poniżej 18 roku życia), co kwalifikuje GCCR jako spełniający wymogi dotyczące rejestru epidemiologicznego. Rocznie zgłaszanych jest około 1800 przypadków z oddziałów onkologii dziecięcej z całego kraju. Wszystkie oddziały onkologiczne są zrzeszone w stowarzyszeniu GPOH (German Society for Pediatric Oncology and Hematology), a działania rejestru oraz GPOH są ze sobą ściśle powiązane. Do dnia dzisiejszego zostało zarejestrowanych w bazie 45.000 pacjentów, co stanowi wiarygodną podstawę do oceny różnic regionalnych i trendów oraz stanowi solidną podstawę do badań epidemiologicznych (60). Ze względu na dużą liczbę pacjentów oraz wysoką kompletność danych, wyniki badań są reprezentatywne i pozwalają na rzetelną ocenę.
Według analizowanych danych z rejestru GCCR w ostatnich dziesięcioleciach odnotowano imponujący postęp terapeutyczny oraz znaczące zmniejszenie efektów ubocznych terapii w onkologii dziecięcej. Jest to związane z coraz większym naciskiem na wieloośrodkowe badania (61). Dzięki GCCR możliwe są długoterminowe obserwacje, rejestracja nowotworów

wtórnych, a co za tym idzie badania nad minimalizacją długoterminowych efektów ubocznych leczenia (62).

Od 2009 roku zgłaszanie nowotworów złośliwych u pacjentów poniżej 18 roku życia jest w Niemczech obowiązkowe w odniesieniu do wszystkich oddziałach onkologii dziecięcej (63). Na tej podstawie w 2009 roku do rejestru wprowadzani są również pacjenci w wieku 15-17 lat.

Wszystkie raporty z GCCR są co roku publikowane na stronie internetowej rejestru. Przykładowe raporty przestawiono poniżej na rysunkach 11-15.



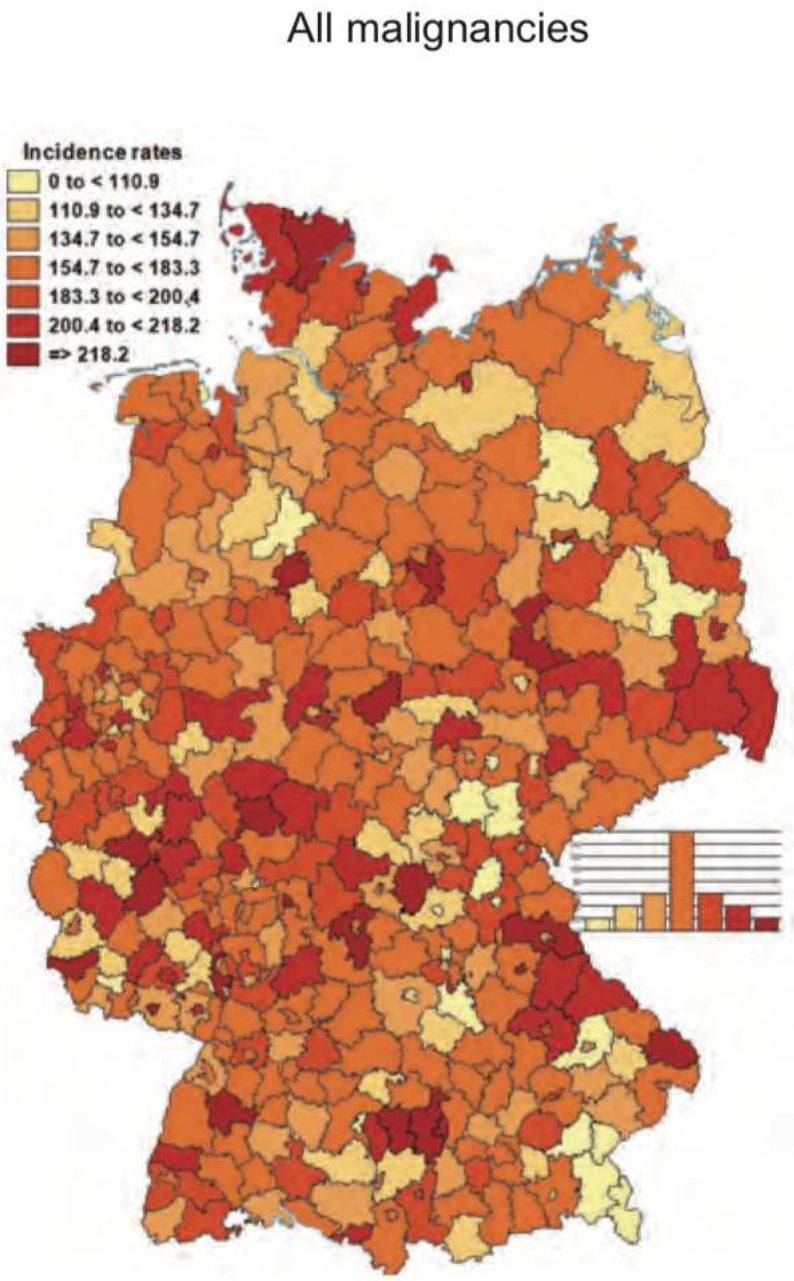
Rysunek 11. Nowe zarejestrowane przypadki nowotworów złośliwych u pacjentów wieku dziecięcego w Niemczech w latach 1987-2013 (dane z GCCR). (63)

1.4.2 Przegląd najważniejszych danych i struktura rejestru

Niemiecki rejestr nowotworowy, The German Childhood Cancer Registry (GCCR), działa bez żadnej konkretnej podstawy prawnej, jednak jest zgodny z obowiązującymi przepisami dotyczącymi prywatności i bezpieczeństwa danych. Pacjenci oraz ich opiekunowie są zobowiązani do wyrażenia świadomej zgody na rejestrację. Według danych z GCCR tylko

ok. 1% z nich nie wyraża takiej zgody, a <1% pacjentów nie jest rejestrowanych z innych powodów. W przypadku braku zgody, pacjenci są rejestrowani anonimowo, z minimalną liczbą informacji, dzięki czemu można ich uwzględnić, np. w rejestrach epidemiologicznych. Późniejsza walidacja danych czy kontakt z pacjentem nie są w przypadku takich pacjentów możliwe.

Zgłaszanie nowych pacjentów do rejestru jest dokonywane przez lekarzy leczących oraz jest wykonywane dobrowolnie i bezpłatnie. W związku z powyższym nie było konieczności wprowadzenia zmian w procesie rejestracji, po wejściu w życie ustawy z dn. 1.01.1995 roku o rejestracji nowotworów złośliwych oraz ustaw o rejestrach stanowych (64). Od 1 stycznia 2007 roku Dyrektywa „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologi- schen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Vereinbarung zur Kinderonkologie KiOn-RL) (65)" nałożyła obowiązek zgłaszania wszystkich przypadków nowotworów złośliwych u pacjentów poniżej 18 roku życia do niemieckiego rejestru GCCR.



Rysunek 12. Występowanie nowotworów w populacji pediatrycznej w Niemczech (dane z raportu 2018 GCCR).

Finansowanie GCCR jest gwarantowane przez Federalne Ministerstwo Zdrowia (Bundesministerium für Gesundheit (66)), Ministerstwo Spraw Społecznych, Pracy, Zdrowia i Demografii w stanie Rhineland-Palatinate (Ministerium für Soziales, Arbeit, Gesundheit und Demografie (67)) oraz Ministerstwa Zdrowia wszystkich 16 landów (po 1/3 kosztów dla każdego z nich).

W rejestrze GCCR zbierane są dane kliniczne, takie jak np. ocena stopnia zaawansowania, klasyfikacja czy podtyp immunologiczny nowotworu. Każdy pacjent jest długoterminowo obserwowany w ramach rejestru. W ostatnich latach ma to olbrzymie znaczenie i stanowi podstawę badań nad późnymi skutkami choroby, takimi jak na przykład drugie nowotwory.

Proces rejestracji w GCCR

Po przyjęciu każdego nowo zdiagnozowanego pacjenta, lekarz prowadzący przesyła do GCCR formularz zgłoszenia nowotworu (zawierający rozpoznanie wstępne oraz informację, czy dany przypadek zostanie włączony do innego specyficznego rejestru) wraz z podpisaną przez opiekunów lub/i pacjenta świadomą zgodą na udostępnienie danych do rejestru. Kolejno, w trakcie leczenia pacjenta, jednostka zgłaszająca przesyła w formie elektronicznej raporty dotyczące leczenia oraz rokowania (zwykle raz w roku). Wszystkie diagnozy (z nielicznymi wyjątkami) są weryfikowane histopatologicznie lub immunologicznie. Obserwacja kliniczna każdego pacjenta po zakończeniu leczenia choroby trwa zwykle 5 lat, a dane dotyczące wizyt i badań kontrolnych przesyłane są do GCCR raz w roku. GCCR przeprowadza następnie długoterminowe obserwacje, porównując swoje dane z wynikami badań klinicznych czy innych rejestrów, specyficznych dla danego nowotworu. GCCR gromadzi dane przesyłane nie tylko przez szpitale, ale również centra opieki pooperacyjnej, regionalne rejestry nowotworów oraz przez samych pacjentów.

Poniżej znajduje się przykładowy roczny raport GCCR dla wątrobiaka zarodkowego (Hepatoblastoma) (z 2016 roku) (Tabela 2). (68)

Cases in Germany aged under 15 years (1980-2015): 533

Selected characteristics Germany 2006-2015

Relative frequency:	224 / 17580 = 1.3 %
Relative frequency of trial patients:	77.7 %

Incidence rates per million:	**Girls**	**Boys**	**Total**
Number of cases:	95	129	224
Standardized rate *:	2.2	2.8	2.5
Cumulative incidence:	28	36	32
Sex ratio (m/f):			1.4

Age-specific incidence rates per million:

	<1	**1-4**	**5-9**	**10-14**
Number of cases :	74	128	13	9
Incidence rate:	10.8	4.6	0.4	0.2

Median age at diagnosis: 1 year 6 months

	5-year	**10-year**	**15-year**
Survival probabilities:	80 %	78 %	78 %

Mortality per million within 15 yrs. of diagnosis (1991-2000):

Number of deaths		**Standardized***	**Cumulative**
N	% of all 4335 deaths	**mortality rate**	**mortality**
36	0.8 %	0.3	4

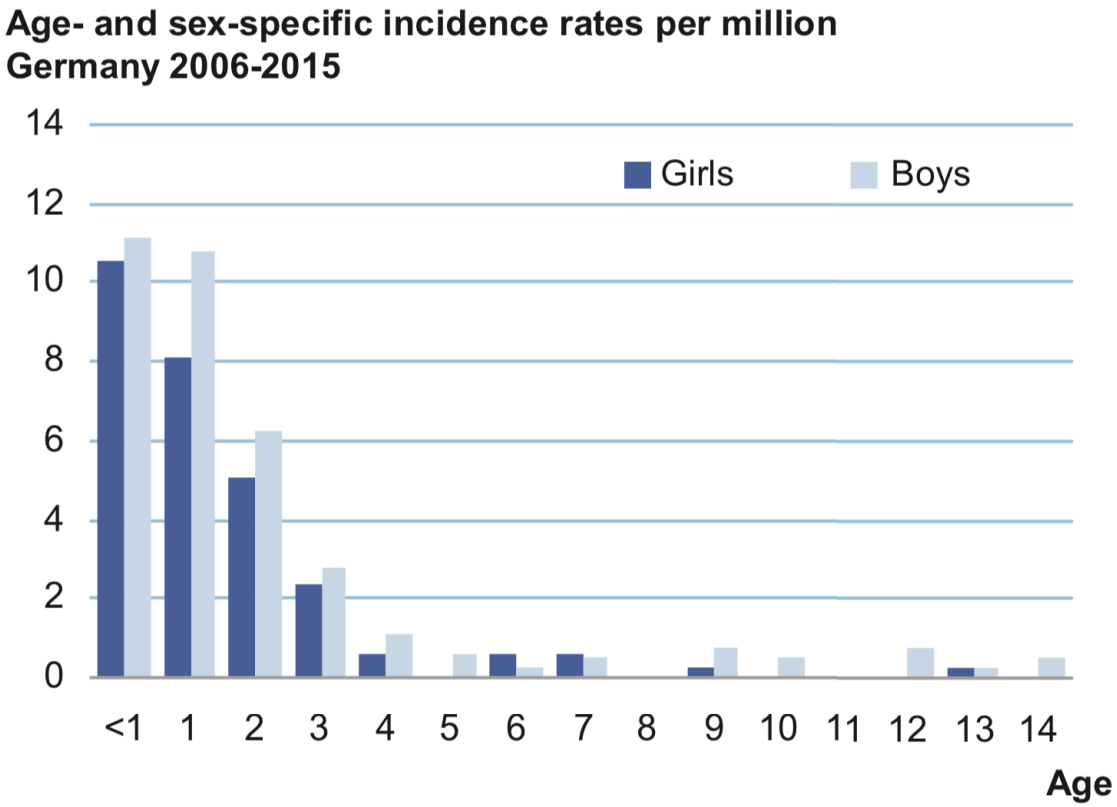
Second neoplasms (SN) within 30 yrs. of diagnosis (1980-2013):

VII (a) Hepatoblastoma

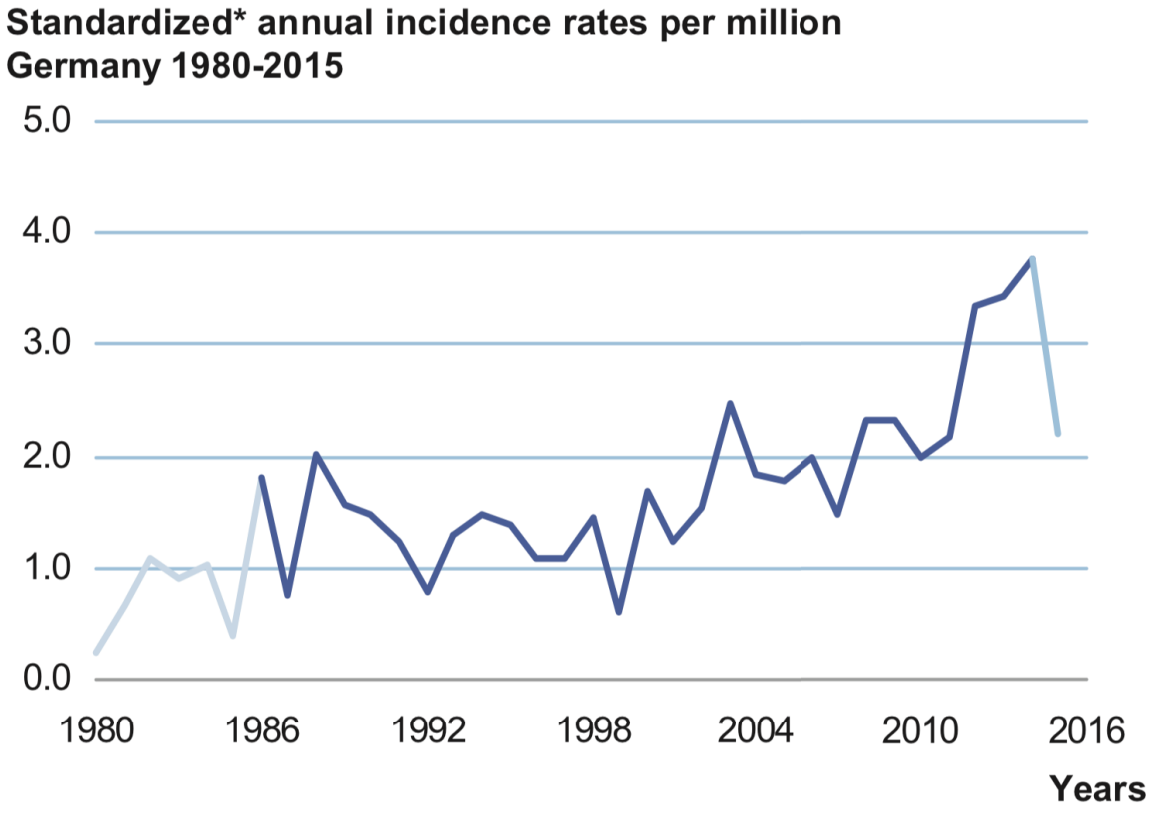
SN after VII (a)			**VII (a) as SN after any primary**		
N	% of all 1253 SN	Cumulative incidence	N	% of all 1253 SN	Cumulative incidence
3	0.2 %	1.5 %	2	0.2 %	0.0 %

* Standard: Segi world standard population

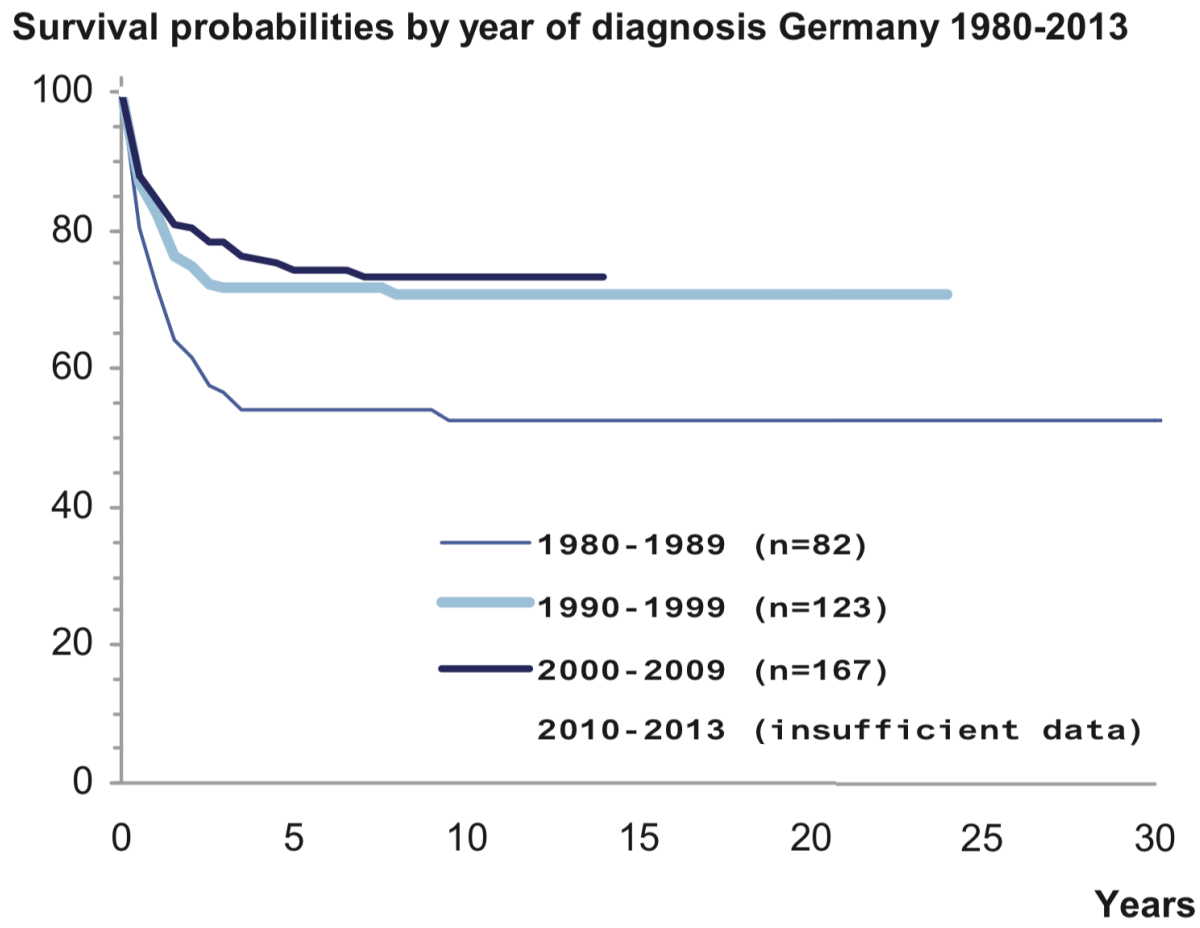
Tabela 2. Charakterystyka występowania wątrobiaka zarodkowego w Niemczech w latach 2006-2015.



Rysunek 13. Nowe przypadki występowania wątrobiaka zarodkowego w latach 2006-2015 wg podziału na płeć i wiek.



Rysunek 14. Nowe przypadki występowania wątrobiaka zarodkowego w latach 2006-2015 na przestrzeni lat.



Rysunek 15. Prawdopodobieństwo przeżycia wg roku diagnozy (1980-2013).

1.4.3 System ObTiMA

System ObTiMA (69) (70) (71) jest profesjonalną platformą zarządzania badaniami klinicznymi w onkologii mającą na celu wsparcie klinicystów, zarówno w projektowaniu, jak i prowadzeniu badań klinicznych. Został stworzony przez Uniwersytet w Saarland w Homburgu (Saarland University, Faculty of Medicine, Homburg, Niemcy).

Faza projektowania (72) wykonywana jest za pośrednictwem modułu 'Trial Builder', który pozwala na dokładny opis badania klinicznego, np. określenie kryteriów włączenia i wyłączenia. Osoba projektująca może zdefiniować zarys badania oraz dane zawarte w głównym protokole. Może również konfigurować plany leczenia, aby pomóc klinicystom

w decyzjach diagnostycznych i prowadzeniu pacjenta onkologicznego. Możliwe jest indywidualne tworzenie Kart Obserwacji Klinicznej (CRFs) dla dowolnej części badania. Ponieważ w wielu badaniach klinicznych zbierane są podobne lub nawet takie same dane, ObTiMA zezwala na zapisywanie utworzonych już CRF-ów w bazie danych i wykorzystanie utworzonych wcześniej kart dla następnych badań. Jest to szczególnie ważne, gdyż sprzyja standaryzacji CRFów.

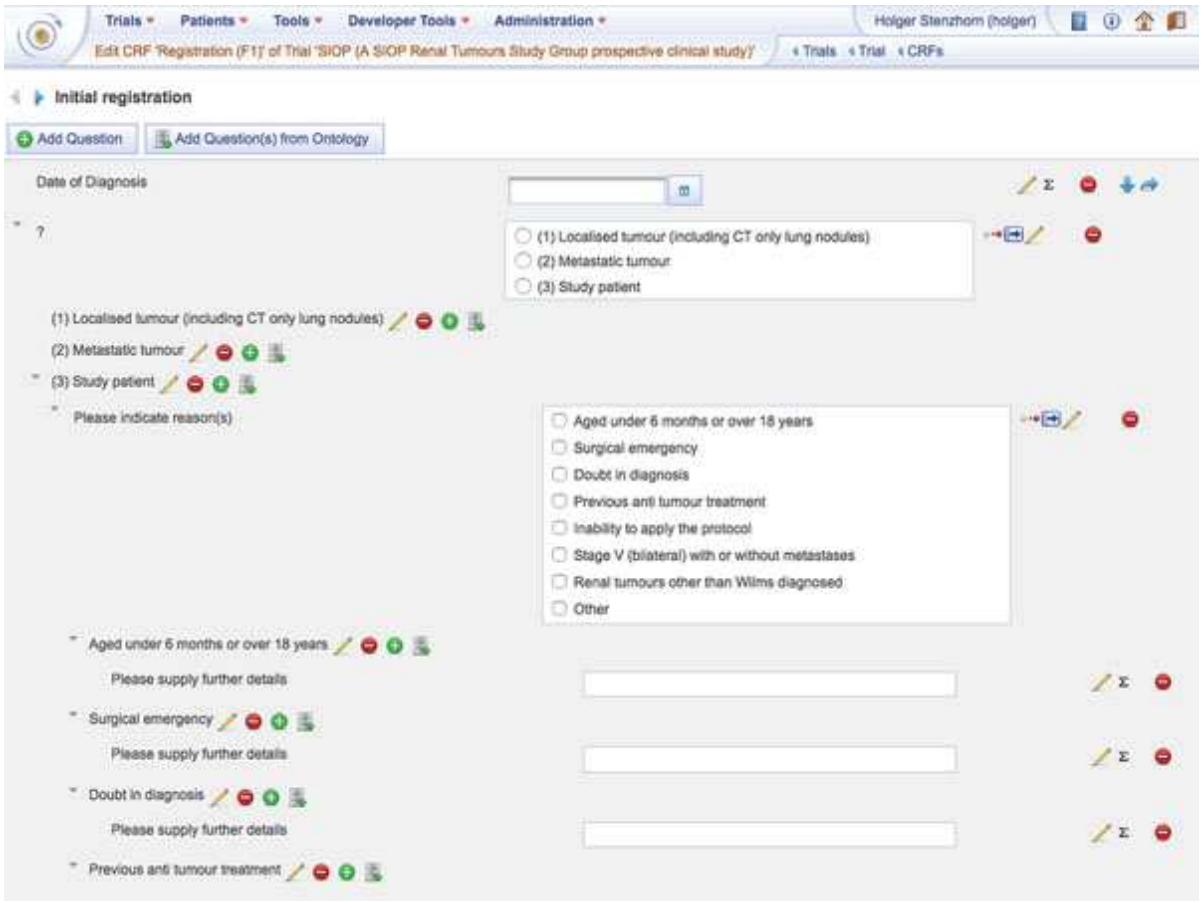
Kolejną ważną funkcją systemu ObTiMA jest możliwość zarządzania danymi uczestnika, dzięki której lekarze otrzymują duże wsparcie podczas prowadzenia pacjenta. Funkcja ta jest konfigurowana automatycznie podczas tworzenia projektu badania. Lekarz wprowadzając dane pacjenta otrzymuje podpowiedzi i wskazówki dotyczące kolejnych etapów leczenia.

System ObTiMA składa się z kilku modułów. Oprócz wyżej opisanych opcji, zawiera także: możliwość zapisywania i odtwarzania obrazów z badań takich, jak: tomografia komputerowa, pozytronowa tomografia emisyjna, czy rezonans magnetyczny (w formatach DICOM – Digital Imaging Communications in Medicine). Zawiera też narzędzie służące do raportowania zdarzeń niepożądanych (SAE and SUSAR reporting tool) oraz platformę konsultacyjną. Warto również zaznaczyć, że ObTiMA spełnia kryteria Dobrej Praktyki Lekarskiej (GCP) oraz że dane wrażliwe pacjentów podlegają anonimizacji.

Zarys utworzenia badania klinicznego przy pomocy systemu ObTiMA (73) wygląda następująco:

1. Krok 1 – Tworzenie projektu badania klinicznego.
2. Krok 2 – Tworzenie Kart Obserwacji Klinicznej (CRFs).
3. Krok 3 – Definiowanie możliwych zdarzeń (np. planowany, nieplanowany).
4. Krok 4 – Tworzenie kont użytkowników.
5. Krok 5 – Dodawanie ośrodków badawczych.
6. Krok 6 – Wprowadzanie danych, rekrutacja uczestników.
7. Krok 7 – Elektroniczne prowadzenie badania, możliwość eksportu i analizy danych.

Poniżej przykładowy interface systemu ObTiMA (Rysunek 16).



Rysunek 16. System ObTiMA. Przykładowy interface - tworzenie Karty Obserwacji Klinicznej (CRF) (69)

H6221.5 Szwajcaria – Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR)

1.5.1 Informacje ogólne

Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR) (74) jest krajowym rejestrem onkologicznym dla dzieci i młodzieży. Zawiera on: dane dotyczące nowych rozpoznań nowotworów u pacjentów pediatrycznych, dokumentację dotyczącą diagnostyki oraz leczenia, jak również długoterminowe obserwacje.

Siedziba SCCR znajduje się w Instytucie Medycyny Społecznej i Prewencyjnej (Institute of Social and Preventive Medicine ISPM) na Uniwersytecie w Bernie (University of Bern). SCCR ściśle współpracuje z Szwajcarskim Towarzystwem Onkologii Dziecięcej. Jest również członkiem Międzynarodowego Stowarzyszenia Rejestrów Nowotworów (International

Association of Cancer Registries) oraz Europejskiej Sieci Rejestrów Nowotworów (European Network of Cancer Registries).

1.5.2 Historia powstania oraz podstawy prawne

Swiss Childhood Cancer Registry (ACCR) (75) został utworzony w 1976 roku przez Szwajcarskie Towarzystwo Onkologii Dziecięcej (Swiss Paediatric Oncology Group – SPOG). Początkowo rejestrowano w nim tylko pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, ale już od 1981 roku rozpoczęto rejestrację wszystkich dziecięcych pacjentów chorujących na nowotwory. Od początku lat 90-tych kliniki onkologii dziecięcej w Szwajcarii zaczęły prowadzić również obserwacje długoterminowe, jak i zbierać dane o zmianach w leczeniu czy stanie zdrowia pacjentów po ich wypisaniu ze szpitala. Od 2004 roku SCCR jest wspólnie prowadzony przez SPOG oraz Grupę Badań Epidemiologicznych u Dzieci (*fr. Le groupe de recherche en épidémiologie pédiatrique*) z Instytutu Medycyny Społecznej i Prewencyjnej (76) Uniwersytetu w Bernie. Od 2007 roku informacje dostarczane są przez 9 klinik należących do SPOG (Aarau, Bâle, Bellinzona, Berna, Genewa, Lozanna, Lucerna, St-Gallen i Zurich) oraz uzupełniane systematycznie przez inne źródła (np. dane z klinik nienależących do SPOG, laboratoriów, zakładów patomorfologii lub poprzez wymianę danych z kantonalnymi rejestrami nowotworów - Les registres cantonaux des tumeurs RCT). Jest to możliwe dzięki zatwierdzeniu w 2007 roku przez Komisję Ekspertów ds. Tajemnicy Zawodowej w Badaniach Medycznych Federalnego Urzędu Zdrowia Publicznego (*fr. la Commission fédérale d'experts du secret professionnel en matière de recherche médicale de l'Office fédéral de la santé publique*) możliwości przekazywania danych pacjentów do rejestru. Po wprowadzeniu nowej ustawy o badaniach na ludziach, pozwolenie zostało potwierdzone w styczniu 2014 roku przez Komisję Etyczną Kantonu Berno. Umożliwiło to również połączenie zbiorów danych, takich jak statystyki narodzin i zgonów oraz kwestionariusze skierowane do pacjentów i ich rodziców ze Szwajcarskim Krajowym Rejestrem Onkologicznym dla Dzieci i Młodzieży (SCCR) (77). Od 1-ego stycznia 2020 roku weszła w życie ustawa federalna z dnia 18-ego marca 2016 roku dotycząca prowadzenia rejestrów chorób onkologicznych w Szwajcarii (LEMO, RS 818.33 (78)). SCCR oraz SPOG zaoferowały swoją pomoc w prowadzeniu rejestru onkologicznego dla dzieci i latem 2018 roku Konfederacja Szwajcarska powierzyła im to zadanie. Począwszy od 2020

roku prowadzony będzie nowy pediatryczny federalny rejestr nowotworowy, który będzie odpowiedzialny za identyfikację chorób onkologicznych dotykających dzieci i młodzieży w wieku poniżej 20 lat w całej Szwajcarii.

Podstawy prawne działania Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR):

1. Ustawa o rejestrze chorób onkologicznych (*fr. Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques LEMO*) – LEMO ; RS 818.33 (79)

Ustawa ta reguluje gromadzenie wiarygodnych i odpowiednich danych dotyczących pacjentów chorujących na choroby nowotworowe w Szwajcarii. W ustawie zostało ujętych wiele istotnych tematów, takich jak: ochrona pacjenta, obowiązkowe raportowanie danych, możliwość wykorzystania numeru ubezpieczenia (AVS) jako identyfikatora oraz standaryzacja zestawu danych, procedur rejestracji pacjentów czy przesyłania danych.

Ustawę Parlament przyjął w marcu 2016 roku, a rozporządzenie wykonawcze (OEMO) zostało przyjęte przez Radę Federalną w dniu 11 kwietnia 2018 roku. Te dwa akty prawne wejdą w życie 1 stycznia 2020 roku.

Głównymi celami i zadaniami rejestru (art. 21 LEMO) są: nadzór i ocena wprowadzanych danych pacjentów (w tym uzupełnienia i aktualizacje) z wykorzystaniem statystyk przyczyn zgonów Federalnego Urzędu Statystycznego (OFS) oraz statystyk medycznych szpitala; przygotowanie danych statystycznych, raportów zdrowotnych oraz ocena jakości diagnostyki i leczenia; raportowanie danych dotyczących chorób onkologicznych u dzieci i młodzieży oraz publikacja wyników; wykorzystanie uzyskanych danych do informowania młodych pacjentów chorujących na nowotwory oraz ich rodziców o dostępnych możliwościach diagnostyki i leczenia; współpraca z instytucjami i organizacjami międzynarodowymi w zakresie chorób onkologicznych u dzieci i młodzieży.

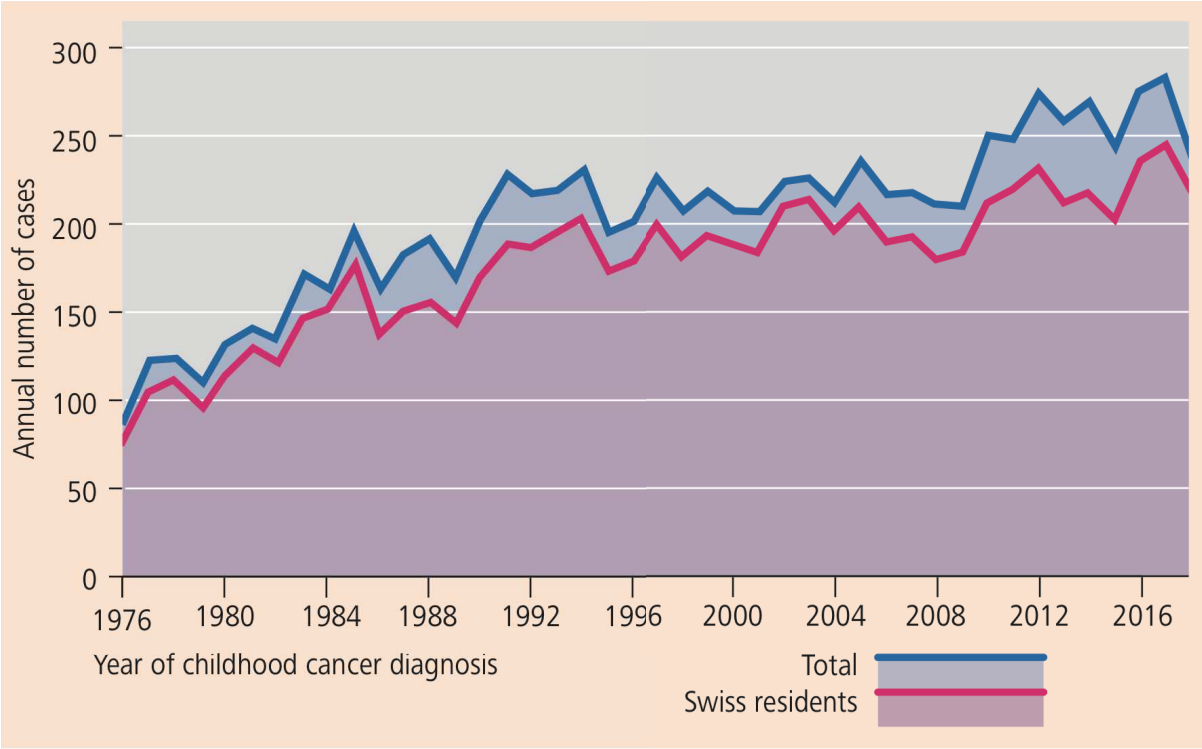
2. Federalna Ustawa o Ochronie Danych (*fr. La loi fédérale sur la protection des données*) – LPD RS 235.1 (80) z 11 czerwca 1992 roku

Ustawa ta reguluje ochronę danych w Szwajcarii. Ma na celu ochronę danych osobowych i podstawowych informacji dotyczących osób fizycznych i prawnych, które podlegają przetwarzaniu danych. LPD zapewnia prawo dostępu (art.8), na mocy którego kierownik urzędu (np. kierownik Szwajcarskiego Rejestru Nowotworów Dziecięcych SCCR) jest

zobowiązany do przekazania wszystkich informacji i danych osobie zainteresowanej, np. pacjentowi lub jego przedstawicielowi prawnemu. Musi także określić pochodzenie danych i cel ich przetwarzania. Wszystkie informacje dla pacjenta są przekazywane bezpłatnie i w formie pisemnej.

1.5.3 Przegląd najważniejszych danych

W szwajcarskim rejestrze „Swiss Childhood Cancer Registry" rejestruje się nowe przypadki zachorowań na choroby nowotworowe u dzieci i młodzieży zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Nowotworów u Dzieci (The International Classification of Childhood Cancer ICCC-3 (81)) oraz Histiocytozę z Komórek Langerhansa (LCH). W latach 1976-2018 (82) zdiagnozowano i leczono w całej Szwajcarii 12008 pacjentów (zarówno obywateli Szwajcarii, jak i emigrantów) (Rysunek 17). Wszystkie te przypadki zarejestrowano w Szwajcarskim Rejestrze Onkologicznym dla Dzieci (SCCR). Wśród zarejestrowanych pacjentów, w wieku 0-20 lat, 11690 było zdiagnozowanych z jednym nowotworem, 156 z dwoma, a 4 z 3 nowotworami. Pacjenci ujęci w rejestrze w latach 1976-1982 stanowiły tylko dzieci biorące udział w badaniach klinicznych. Jak już opisano, od 1982 roku zaczęto rejestrować wszystkie przypadki nowotworów, z którego to faktu wynika pozorny nagły wzrost zachorowań.



Rysunek 17. Pacjenci pediatryczni chorujący na nowotwór zarejestrowani w SCCR w latach 1976-2018. Wszystkie rozpoznania. (82)

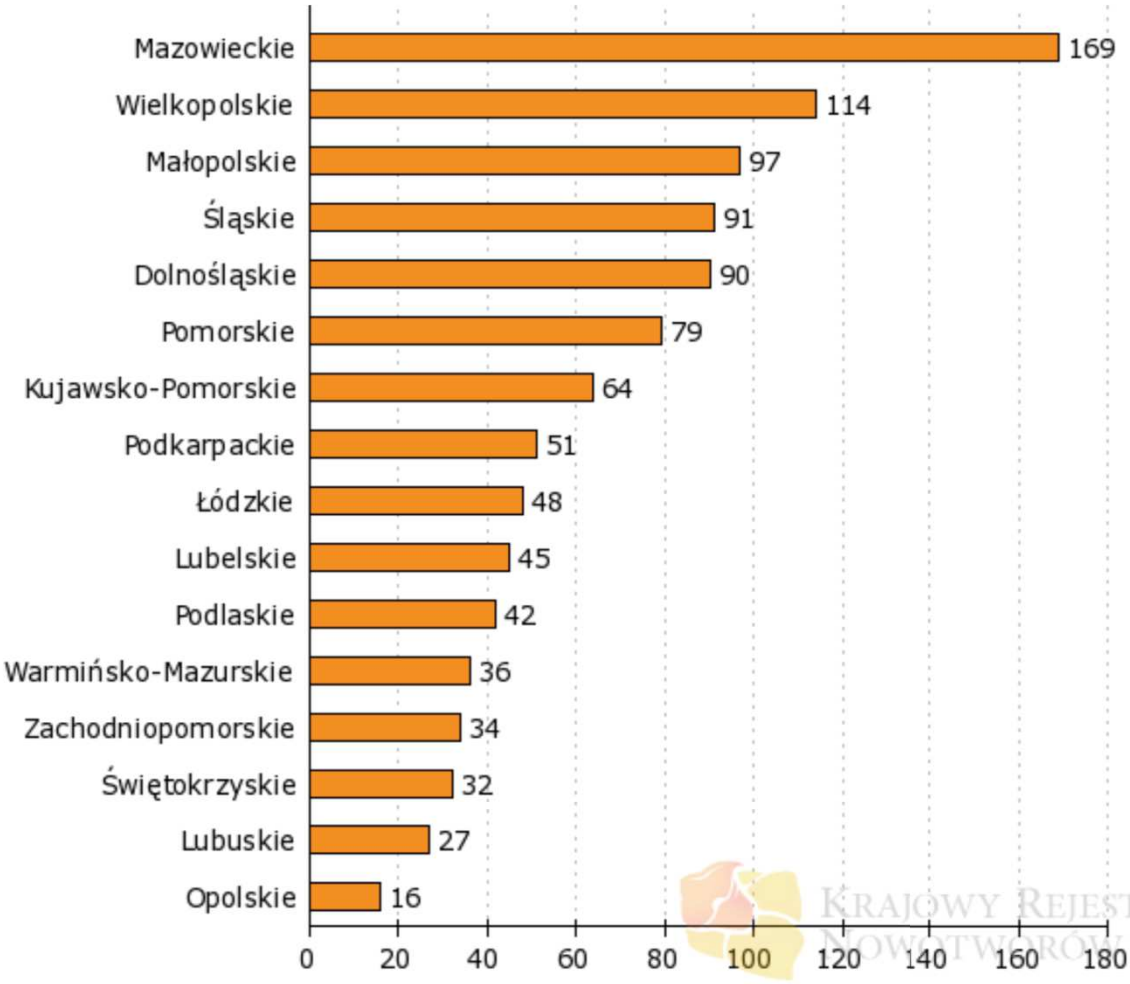
Raport roczny SCCR zawiera również dane dotyczące kontroli (follow-up) pacjentów, wskaźników przeżycia, występowania konkretnych przypadków nowotworów z podziałem na wiek czy płeć oraz dokładne podsumowanie prowadzonych we współpracy projektów naukowych.

ROZDZIAŁ 2. Analiza zapotrzebowania na wprowadzenie Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami.

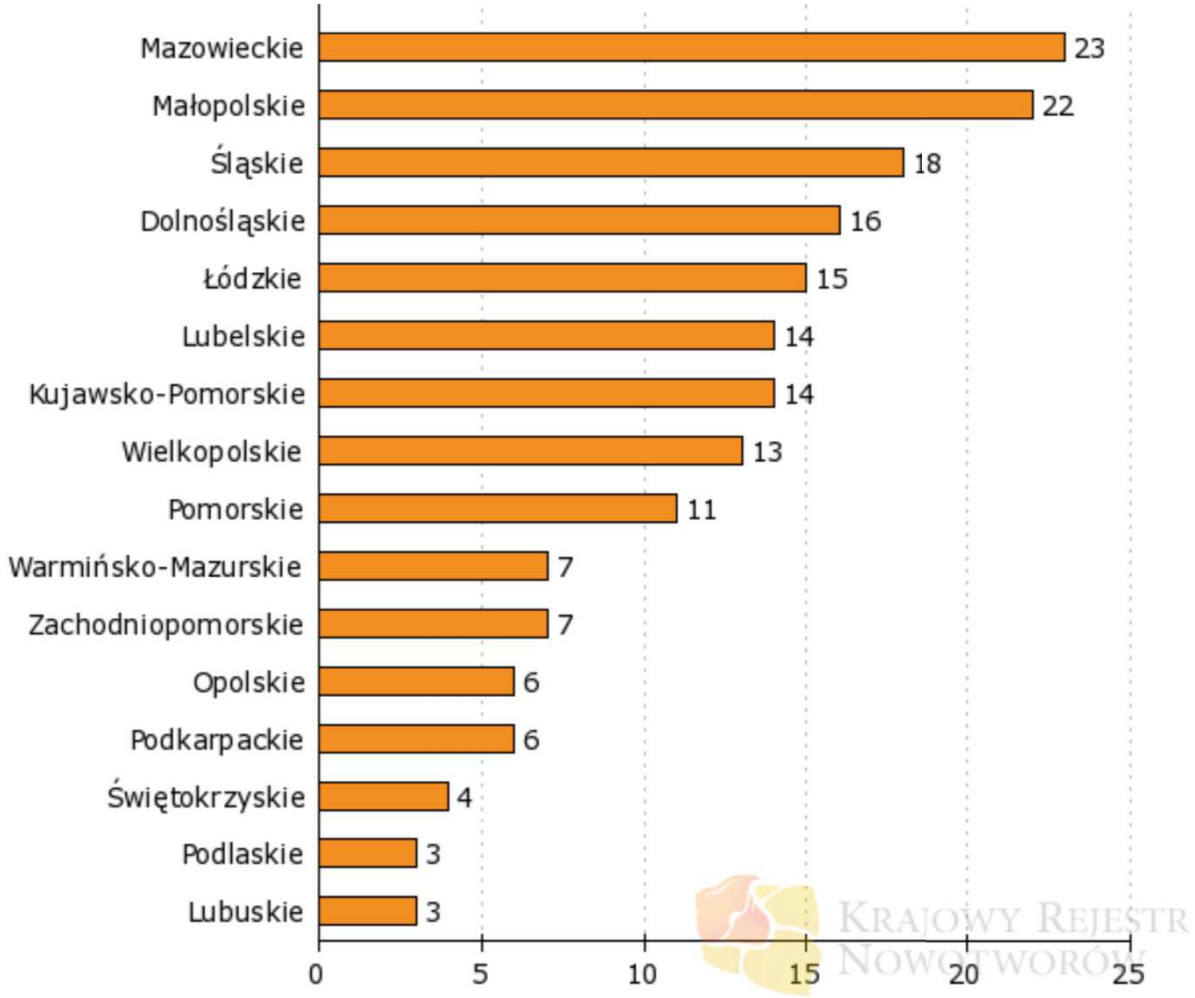
2.1 Ocena obecnej sytuacji w Polsce

2.1.1 Epidemiologia nowotworów u dzieci i młodzieży w Polsce na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)

Nowotwory złośliwe w grupie pediatrycznej są bardzo rzadkie. Analizując dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (83), w roku 2017, w grupie wiekowej 0-19 lat odnotowano 1035 nowych zachorowań oraz 182 zgony z przyczyn onkologicznych. Dane te ilustrują generowane przez KRN Rysunki 18 i 19.



Rysunek 18. Zachorowalność na nowotwory złośliwe w grupie wiekowej 0-19 lat z podziałem na województwa. Dane za rok 2017 na podstawie rejestru KRN.



Rysunek 19. Zgony na nowotwory złośliwe w grupie wiekowej 0-19 lat z podziałem na województwa. Dane za rok 2017 na podstawie rejestru KRN.

Problemem, który podkreślany jest przez KRN jest wciąż niezadowalająca zgłaszalność pacjentów.

2.1.2 Polska Grupa Guzów Litych (PGGL)

W 1974 roku otworzona została Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) mająca na celu wypracowanie stosowania ściśle kontrolowanych programów

terapeutycznych oraz unifikację leczenia nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego w Polsce. W roku 1992 wzorując się na PPGLBC powstała Polska Grupa Guzów Litych (PGGL) (84). W 1999 roku obie grupy weszły w skład nowo powstałego Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. W ramach PGGL działa 8 grup roboczych zajmujących się koordynacją leczenia poszczególnych nowotworów:

1. Nerwiak zarodkowy (Neuroblastoma) – Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
2. Mięsak Ewinga oraz mięsaki tkanek miękkich (RMS, non-RMS) - Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
3. Nowotwory kości – Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie
4. Nowotwory nerek (guzy Wilmsa) - Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
5. Nowotwory wątroby – Klinika Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży, Gdański Uniwersytet Medyczny
6. Guzy germinalne – Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
7. Guzy rzadkie - Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
8. Nowotwory CUN – Klinika Onkologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

2.1.3 Ośrodki onkologiczne i chirurgiczne dla dzieci w Polsce

Według danych Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHDz) (85) obecnie w Polsce funkcjonuje 18 ośrodków onkologicznych dla dzieci (Rysunek 20).

Rysunek 20. Mapa ośrodków onkologicznych w Polsce.

W Polsce jest obecnie 70 oddziałów chirurgii dziecięcej (86), w tym 18 zajmujących się leczeniem chirurgicznym dzieci z nowotworami (Rysunek 21).

Rysunek 21. Mapa ośrodków chirurgicznych zajmujących się chirurgią onkologiczną u dzieci w Polsce.

Według Rejestru Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą (RPWDL) (87) obecnie w Polsce jest 647 łóżek na oddziałach onkologicznych dla dzieci.

2.1.4 Istniejące polskie bazy / rejestry nowotworowe

Poza, omawianym szczegółowo w rozdziale 4.1, Krajowym Rejestrem Nowotworów (KRN) w Polsce funkcjonuje obecnie kilka regionalnych rejestrów nowotworowych. W Międzynarodowym Stowarzyszeniu Rejestrów Nowotworowych (International Association of Cancer Registries – IACR (24)) zarejestrowanych jest obecnie 8 rejestrów nowotworowych (Tabela 3). Żaden z nich nie jest rejestrem specyficznym dla nowotworów dziecięcych.

Nazwa rejestru	Zasięg	Osoba kontaktowa
Polish National Cancer Registry	Polska	Joanna Didkowska (Warszawa)
Cracow City and District Cancer Registry (88)	Małopolska	Jadwiga Rachtan (Kraków)
Kielce Regional Cancer Registry (89)	Świętokrzyskie	Stanisław Góźdź (Kielce)
Lower Silesian Cancer Registry (90)	Dolnośląskie	Jerzy Blaszczyk (Wrocław)
Opole Regional Cancer Registry (91)	Opolskie	Wiesława Kaczmarek (Opole)
Regional Silesia Cancer Registry (92)	Śląsk	Brunon Zemla (Gliwice)
Warsaw Cancer Registry (93)	Mazowieckie	Maria Zwierko (Warszawa)
Greater Poland Cancer Registry (94)	Wielkopolska	Maciej Trojanowski (Poznań)

Tabela 3. Wykaz polskich rejestrów nowotworowych na podstawie danych z IACR.

W Europejskiej Sieci Rejestrów Nowotworowych (European Network of Cancer Registries - ENCR (95)) zarejestrowanych jest również 8 polskich rejestrów (Tabela 4). Żaden polskich rejestrów w ENCR nie jest rejestrem specyficznym dla dzieci.

Nazwa rejestru	Zasięg	Osoba kontaktowa
Polish National Cancer Registry	Polska	Joanna Didkowska (Warszawa)
Lesser Poland Małopolska Cancer Registry	Małopolska	Jadwiga Rachtan (Kraków)
HolyCross Regional Cancer Registry	Świętokrzyskie	Stanisław Gozdz (Kielce)
Lower Silesian Cancer Registry	Dolnośląskie	Jerzy Blaszczyk (Wrocław)
Lublin Regional Cancer Registry (96)	Lubelskie	Beata Kościańska (Lublin)
Subcarpathian Regional Cancer Registry (97)	Podkarpackie	Monika Gradalska-Lampart (Rzeszów)
Warsaw Cancer Registry	Mazowieckie	Maria Zwierko (Warszawa)
Greater Poland Cancer Registry	Wielkopolska	Maciej Trojanowski (Poznań)

Tabela 4. Wykaz polskich rejestrów nowotworowych na podstawie danych z ENCR.

W 1995 roku w Polsce (Lublin) powstał jedyny do tej pory pediatryczny epidemiologiczny rejestr nowotworowy (98).

2.2 Badanie kwestionariuszowe wśród ośrodków onkologii i chirurgii dziecięcej

W 2018 roku przeprowadzono badanie kwestionariuszowe (Załącznik 2) wśród kierowników ośrodków onkologii dziecięcej oraz oddziałów/klinik chirurgii dziecięcej zajmujących się onkologią zabiegową w Polsce dotyczące oceny potencjalnej skuteczności i celowości projektu Wspólnej Krajowej Pediatrycznej Bazy Guzów Litych. Dla potrzeb badania opracowano oryginalny kwestionariusz. Wysłano 18 ankiet do ośrodków onkologii dziecięcej oraz 18 ankiet do ośrodków chirurgii dziecięcej w Polsce. Otrzymano odpowiedź od 21/36 (58,33%) ośrodków.

2.2.1 Kwestionariusz

Kwestionariusz składał się z 6 części:

I. Dane dotyczące oddziału
II. Bazy / rejestry
III. Biobank
IV. Dane szczegółowe dotyczące pacjentów onkologicznych
V. Badanie opinii
VI. Dodatkowe uwagi

Pytania w części pierwszej dotyczyły informacji na temat oddziału, liczby łóżek, czy przybliżonej rocznej liczby pacjentów. W części drugiej pytano szczegółowo o współpracę oddziału z rejestrami / bazami danych regionalnymi, ogólnopolskimi oraz międzynarodowymi. Część trzecia dotyczyła współpracy z biobankami ogólnopolskimi, regionalnymi oraz szpitalnymi. W części czwartej pytano o szczegółowe dane dotyczące pacjentów onkologicznych, takie jak liczba leczonych w oddziale dzieci z poszczególnymi rodzajami nowotworów. Część V i VI natomiast, dotyczyły opinii kierowników klinik na temat celowości i możliwości utworzenia WPBGGL.
Kształt kwestionariusza ilustruje Załącznik nr 2.

2.2.2 Wyniki

Przeanalizowano 21 otrzymanych ankiet, wśród których 11 (52%) zostało wypełnionych przez kierowników oddziałów chirurgii dziecięcej oraz 10 (48%) przez kierowników oddziałów onkologii i hematologii dziecięcej.

Część I – Dane dotyczące oddziału

Średnia liczba łóżek na oddziałach onkologicznych wynosi 39 (15-61 łóżek), a na oddziałach chirurgicznych 41,5 (24-61 łóżek). Rocznie na analizowanych oddziałach onkologicznych relizowanych jest średnio 2500 hospitalizacji (650-5700), a na oddziałach chirurgicznych 3100

(2000-4926). Wśród powyższych hospitalizacji średnio 875 (25-4500, 45,45%) dotyczy pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem nowotworu złośliwego w oddziałach onkologicznych, a 27 (15-455, 0,87%) na oddziałach chirurgicznych.

Część II - Bazy / rejestry

Większość oddziałów onkologicznych korzysta z baz i rejestrów międzynarodowych, wśród których wymieniane są między innymi: ALL SCTped 2012 FORUM (MARVIN) (Allogenic Stem Cell Transplantation for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukaemia), SIOPEN-R-NET platform (International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Research Network), EuroNet-PHL-C2 (EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group), SIOP RTSG (International Society of Paediatric Oncology for children with nephroblastoma – Wilms Tumour) czy Registry for soft tissue sarcoma and other soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults: CWS-SoTiSaR.

Zgłaszalność do powyższych rejestrów / baz danych koreluje z średnią roczną liczbą pacjentów onkologicznych w oddziale.

Wśród oddziałów chirurgii dziecięcej tylko nieliczne ośrodki zgłaszają swoich pacjentów do ww. baz / rejestrów. Wszyscy jednak podkreślają ścisłą współpracę w tej kwestii z ośrodkiem onkologicznym w swoim szpitalu.

W 4 oddziałach onkologicznych (4/10, 40%) zatrudnione są osoby odpowiedzialne za wprowadzanie danych (tzw. menedżerowie danych). Trzy z tych osób są zatrudnione na ½ etatu, a jedna na cały etat. Ich praca jest jednak opłacana z różnych środków. Wymieniane jest finansowanie ze strony uniwersytetu (n=3), przez szpital (n=1) oraz poprzez projekty badawcze (n=1). Wśród oddziałów chirurgii dziecięcej, tylko 1 oddział (1/10, 10%) zatrudnia menedżera danych na pełen etat. Jego praca jest finansowana ze środków własnych szpitala.

Większość ośrodków (20/21, 95%) posiada zgodę dyrekcji szpitala na zgłaszanie pacjentów do baz danych.

Wszyscy ankietowani potwierdzili, że dysponują odpowiednim zapleczem informatycznym, umożliwiającym komputerową obsługę baz danych / rejestrów.

Część III – Biobank

Wśród analizowanych ankiet 3 (3/9, 33,33%) oddziałów onkologicznych posiada własny / szpitalny biobank. W dwóch przypadkach jest on obsługiwany przez Microsoft® Office Excel, w jednym przypadku przez program komputerowy oparty na plikach XML. Wśród oddziałów chirurgicznych tylko jeden (1/11, 9,09%) ośrodek współpracuje z biobankiem lokalnym.

Część IV – Dane szczegółowe dotyczące pacjentów onkologicznych

Dane dotyczące pacjentów z poszczególnymi nowotworami leczonych w ośrodkach onkologicznych oraz chirurgicznych były bardzo zróżnicowane, co nie pozwoliło na ich ujednolicenie, a co za tym idzie na wyciągnięcie konkretnych wniosków w tym zakresie. Jest to związane ze specjalizacją oddziałów w kierunku leczenia poszczególnych nowotworów.

Część V – Badanie opinii

Pozytywnie na temat celowości i zaproponowanych kierunków realizacji projektu wypowiedziało się 20/21 (95,3%) ankietowanych. Większość kierowników klinik (14/21, 67%) podkreśla konieczność ścisłej współpracy z Polską Pediatryczną Grupą ds. Guzów Litych oraz wyraziła chęć dołączenia do rejestru również nowotworów układu krwiotwórczego. Niejednokrotnie podkreślono, że powstanie takiego rejestru dawałoby szansę na pełną ocenę epidemiologiczną oraz dostęp do danych klinicznych pacjentów określonych grup, która w chwili obecnej jest bardzo trudna ze względu na rozproszenie danych, a często nawet ich brak. Zauważono również konieczność dokładnej analizy stanu prawnego w Polsce, gdyż utworzenie takiego rejestru wiąże się z wprowadzaniem danych osobowych oraz danych wrażliwych w postaci szczegółowych informacji na temat choroby i jej leczenia. Niektórzy kierownicy oddziałów chirurgicznych zwrócili uwagę na konieczność prowadzenia baz danych głównie przez ośrodki onkologiczne. Kilkukrotnie pojawiła się wśród odpowiedzi sugestia, aby rejestr opracowywać na podstawie aktualnie prowadzonych badań klinicznych o zasięgu krajowym i międzynarodowym w poszczególnych grupach nowotworów.

Oczekiwania związane z powstaniem WKPBGL były bardzo zróżnicowane. Najczęściej wymieniana była korzyść z uzyskanych danych epidemiologicznych i statystycznych, które mogłyby być wykorzystane do badań naukowych i klinicznych. Kolejno, oczekiwano aby za pośrednictwem Bazy możliwe było monitorowanie pacjentów leczonych onkologicznie, uzyskanie informacji dotyczących poszczególnych grup nowotworów (dot. diagnostyki, strategii leczenia, powikłań oraz efektów leczenia) oraz uzyskanie wsparcia merytorycznego odnośnie leczenia pacjentów z rzadkimi nowotworami. W przypadku dzieci z nowotworem pierwotnie opornym na terapię lub wznową choroby nowotworowej oczekiwano możliwości wykorzystania materiału pochodzącego od tego pacjenta do wyznaczenia celów terapii ukierunkowanej genetycznie. Pojawiła się również opinia, której autor oczekiwał kompatybilności WKPBGL z bazami badań klinicznych, a także kompleksowej oceny wyników leczenia oraz możliwości udostępniania danych pacjentom dorosłym, którzy w wieku pediatrycznym byli leczeni z powodu nowotworu złośliwego. Od systemu informatycznego oczekiwano: łatwości obsługi, głównie przez osoby niedoświadczone, możliwości transferu danych, przemyślanego i szerokiego dostępu dla lekarzy oraz kompatybilności z bazami międzynarodowymi oraz biobankami. Wspominano również, że za pośrednictwem WKPBGL, podczas jego tworzenia, ale również i w procesie analizy wyników, możliwa powinna być integracja środowiska onkologii dziecięcej w Polsce.

Aby WKPBGL funkcjonowała poprawnie, ankietowani wymieniali przede wszystkim konieczność udziału w projekcie wszystkich ośrodków, konieczność systematycznego wpisywania danych (najlepiej za pośrednictwem zatrudnionej w tym celu osoby, tzw. menedżera danych) oraz uzyskanie dedykowanego finansowania. Ponadto część ankietowanych podkreślała, że konieczne jest wyznaczenie koordynatora ogólnopolskiego, wojewódzkiego oraz jednostkowego, a nad wykorzystaniem danych powinien czuwać Komitet złożony z kierowników wszystkich klinik, gdyż to oni odpowiadają za przekazane do systemu dane. Dodatkowo wymieniano konieczność spełnienia wymogów takich jak: odpowiednie zaplecze kadrowe, lokalowe i aparaturowe, dostępność przez min. 5 dni w tygodniu, ustalony regulamin funkcjonowania bazy, opracowana instrukcja dla ośrodków onkologii i chirurgii dziecięcej odnośnie sposobu pobierania, przechowywania i transportu materiału oraz opracowane, w oparciu o wytyczne towarzystw naukowych, formularze zgłoszenia i rejestracji pacjenta.

Zdania na temat integracji bazy z biobankiem były podzielone. Część kierowników klinik sugerowała konieczność stworzenia jednego centralnego biobanku, inni natomiast uważali, że biobanki powinny być specyficzne dla danego nowotworu / grupy nowotworów i popierali stworzenie sieci kilkunastu mniejszych jednostek. Wszyscy byli jednak zgodni, że dla spójnego prowadzenia kolekcji materiału biologicznego w ramach WKPBGL istotne byłoby wprowadzenie ujednoliconej procedury pobierania, preparatyki i zabezpieczenia próbek. Pieczę nad właściwym wykonywaniem biobankowania powinien sprawować odpowiedni organ nadzorczy, przeprowadzający okresowe kontrole. System informatyczny obsługujący Bazę należy przygotować w sposób jak najbardziej przejrzysty, umożliwiający obsługę przez niedoświadczonego użytkownika. Powinien on automatycznie anonimizować / pseudonimizować dane pacjenta i łączyć je bezpośrednio z zabezpieczonymi próbkami. Jeden z kierowników klinik zauważył, że wskazane jest, aby system posiadał funkcjonalność systemu zarządzania laboratorium (*LIMS – Laboratory Information Management System*) (99) w celu łatwego lokalizowania próbek materiału biologicznego.

Zdaniem większości ankietowanych do prawidłowego funkcjonowania Bazy potrzebne jest również przygotowanie wspólnego systemu informatycznego, który umożliwi zarządzanie gromadzonymi próbkami materiału biologicznego i danymi klinicznymi oraz udostępnianie informacji o kolekcji Biobanków. Aby pobieranie materiału i zbieranie danych klinicznych było prowadzone w sposób ujednolicony, konieczne wydaje się przeprowadzenie cyklu szkoleń oraz wprowadzenie standardowych procedur operacyjnych, których przestrzeganie pozwoli na uzyskanie porównywalnych próbek.

Inną często poruszaną kwestią jest integracja bazy danych oddziału z oprogramowaniem Biobanku, która powinna umożliwić łączenie poszczególnych próbek materiału biologicznego zebranych w kolekcji Biobanku ze zanonimizowanymi danymi klinicznymi (np. takimi jak rozpoznanie, wykonanie badania diagnostyczne, czy zastosowane procedury leczenia). Wśród odpowiedzi zostały podane przykłady sprawnie funkcjonujących zagranicznych biobanków, takich jak: NCT Tissue Bank of the National Center for Tumor Diseases (100) w Heidelbergu (Niemcy), CNIO Biobank (101) w Madrycie (Hiszpania) oraz European Human Frozen Tissue Bank (102) w Rotterdamie (Holandia). Wśród polskich biobanków onkologicznych wyróżniony został biobank, utworzony i działający w ramach projektu MOBIT (103) (kierownik projektu - prof. dr hab. Jacek Nikliński), częściowo realizowany we współpracy z firmą INDIVUMED (Hamburg).

Część VI – Czy mają Państwo dodatkowe uwagi?

Trzech kierowników klinik podkreśliło, że niezbędnym jest uwzględnienie wszystkich jednostek biorących udział w leczeniu pacjenta, zarówno oddziałów onkologicznych, ale również chirurgicznych, neurochirurgicznych oraz urologicznych.

ROZDZIAŁ 3. Analiza stanu prawnego w Polsce.

Analizując istniejący stan prawny w Polsce w kontekście utworzenia i prowadzenia Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami należy zwrócić uwagę na następujące akty prawa:

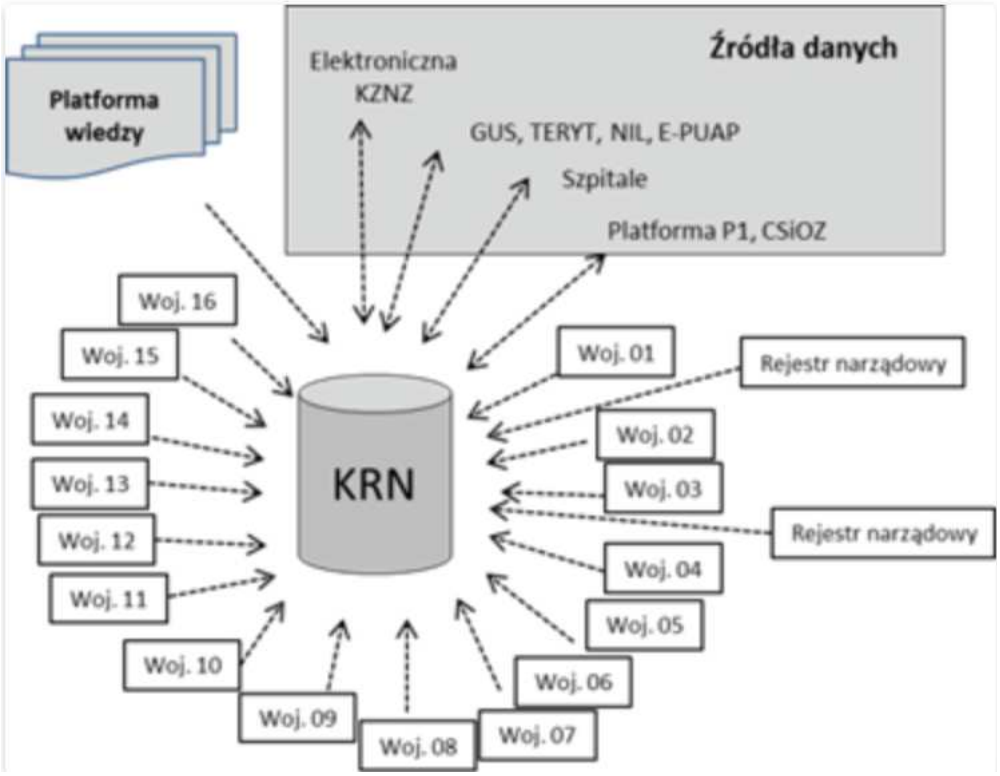
1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 czerwca 2018 r. w sprawie Krajowego Rejestru Nowotworów (104);
2. Ustawa z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (105);
3. Ustawa z dnia 29 czerwca 1995 r. o statystyce publicznej (106);
4. Ustawa z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (107);
5. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (108);
6. Ustawa z dnia 9 października 2015 r. o zmianie ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia oraz niektórych innych ustaw (109).

3.1 Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN)

Pierwotnym aktem prawnym mówiącym o utworzeniu Krajowego Rejestru Nowotworów (83) było Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2012 roku w sprawie utworzenia Krajowego Rejestru Nowotworów (110), które utraciło moc prawną wraz z wejściem w życie pod koniec 2015 roku Ustawy o zmianie ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia oraz niektórych innych aktów prawnych.

Projekt zatytułowany „Utworzenie pierwszej w Polsce informatycznej platformy naukowej do wymiany wiedzy o zagrożeniu nowotworami złośliwymi w Polsce” w wyniku konkursu uzyskał finansowanie z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego z Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka (Działanie 2.3 Inwestycje związane z rozwojem infrastruktury

informatycznej nauki) i został zrealizowany w latach 2010-2013 przez Krajowy Rejestr Nowotworów znajdujący się w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Finansowanie projektu wynosiło 5 716 942 PLN, z czego 85% pochodziło z Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego z Programu Operacyjnego. W odpowiedzi na wejście w życie nowej ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. nr 113 z 2011 r poz. 657) opracowano projekt, który scentralizował, rozproszony wcześniej, system rejestracji nowotworów (Rysunek 22).



Rysunek 22. Centralizacja systemu rejestracji nowotworów z systemu rozproszonego w scentralizowany. (83)

Celem projektu była poprawa jakości danych epidemiologicznych dotyczących nowotworów oraz ich analiza na poziomie ogólnopolskim. Ponadto powstała nowoczesna, zintegrowana platforma łącząca zarówno bazę danych, jak i portal informacyjny dla pacjentów oraz personelu medycznego. Część informacyjna zawierała między innymi: onkologiczne dane statystyczne, szczegóły dotyczące programów wczesnej diagnostyki czy informacje dotyczące częstości występowania nowotworów w poszczególnych grupach wiekowych. Dzięki

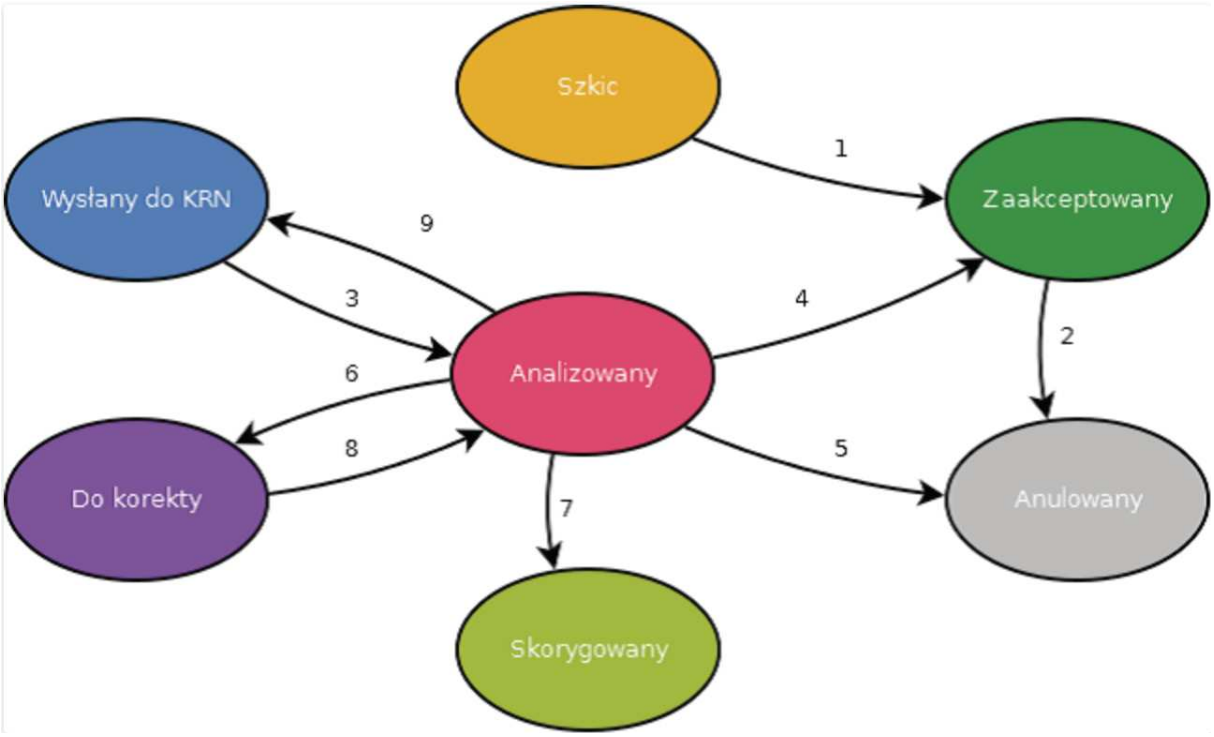
powstaniu bazy on-line możliwe było również wyeliminowanie papierowego obiegu dokumentów, a gromadzenie danych i ich analiza stały się prostsze. Kolejną zaletą projektu było wyeliminowanie wielokrotnych zapisów pacjenta w bazie, co niejednokrotnie miało miejsce w systemie papierowym.
W oparciu o KRN powstały również rejestry narządowe umożliwiające ocenę skuteczności leczenia nowotworów w Polsce. Są to mniejsze rejestry, które zbierają bardziej szczegółowe dane na temat poszczególnych pacjentów oraz monitorują przebieg ich leczenia.

Zgłaszanie pacjentów do Krajowego Rejestru Nowotworów może być realizowane w następujący sposób:

1. Wprowadzanie danych przez pracownika Wojewódzkiego Biura Rejestracji Nowotworów;
2. Wprowadzanie danych przez lekarza lub sekretarkę w aplikacji internetowej;
3. Przekazywanie danych za pomocą komunikatu XML bezpośrednio z systemu szpitalnego
4. Wprowadzanie danych za pomocą formularza Elektronicznej Platformy Usług Administracji Publicznej (ePUAP).

Krajowe Biuro Rejestracji znajduje się w Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie. Istnieją również poszczególne Wojewódzkie Biura Rejestracji.

Karta Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego MZ/N-1A (Załącznik 3) służy do zgłaszania wykrytych przypadków nowotworów złośliwych oraz raka in situ przez placówki publicznej i niepublicznej służby zdrowia na terenie całego kraju w terminie do 15 dnia miesiąca następującego po rozpoznaniu choroby. Dzięki platformie internetowej istnieje możliwość uzupełnienia wersji elektronicznej, co zwalnia z obowiązku uzupełnienia wersji papierowej. Rysunek 23 ilustruje uproszczony diagram obiegu karty zgłoszenia nowotworu złośliwego w systemie.



Rysunek 23. Uproszczony diagram obiegu karty zgłoszenia nowotworu złośliwego w systemie. (83)

Niezależnie od wieku pacjenta w KRN zbierane są następujące dane:

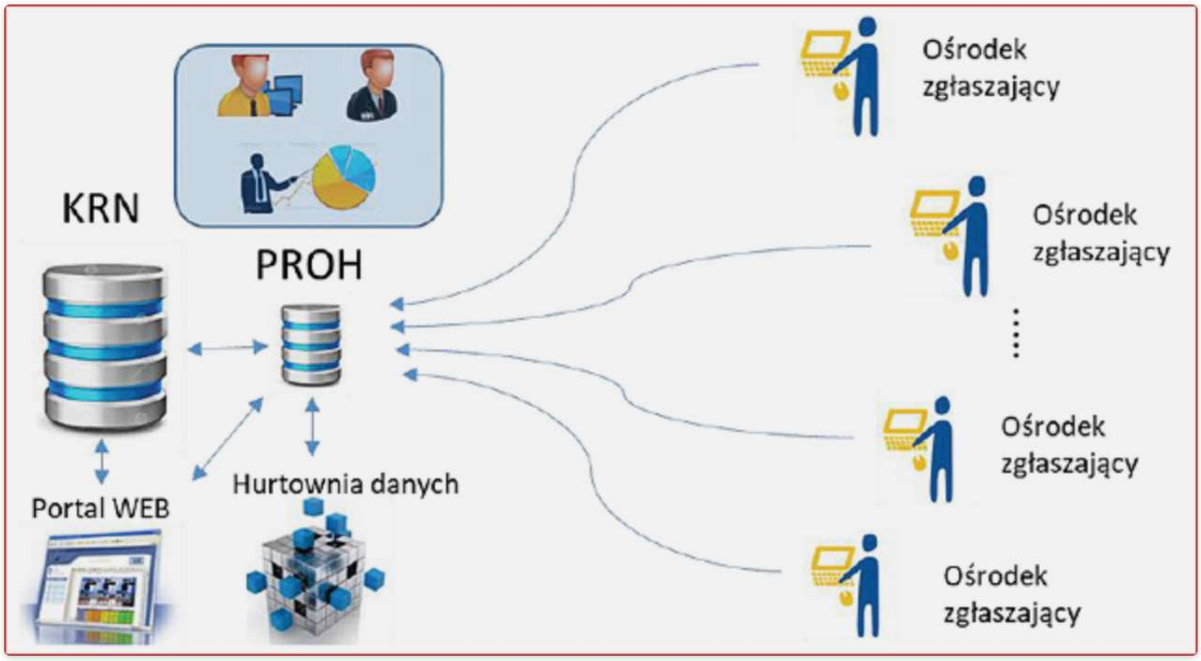
1. Imię / imiona,
2. Nazwisko,
3. Numer PESEL, a w przypadku osób, które nie posiadają takiego numeru, numer paszportu lub dowodu osobistego,
4. Płeć,
5. Obywatelstwo,
6. Data urodzenia,
7. Dokładny adres zamieszkania (obejmujący ulicę, miasto, powiat, gminę, województwo),
8. Wykształcenie,
9. Data zgonu,
10. Data rozpoznania nowotworu,
11. Data przyjęcia i wypisu z podmiotu leczniczego,
12. Miejsce zgonu (szpital, dom, inne),

13. Przyczyna zgonu wraz z kodem przyczyny zgonu ICD-10 (wyjściowa, wtórna i bezpośrednia),
14. Rozpoznanie kliniczne ICD-10 oraz opis i lokalizacja nowotworu,
15. Rozpoznanie histopatologiczne,
16. Typ histologiczny – opis,
17. Data wyniku histopatologicznego,
18. Kod histopatologiczny,
19. Rodzaj nowotworu (pojedynczy, mnogi, przerzut),
20. Miejsce przerzutu,
21. Data rozpoznania przerzutu,
22. Informacje o stronie ciała (prawa, lewa, obie strony),
23. Kod zaawansowania TNM (rewizja 7),
24. Informacje o innych klasyfikacjach zaawansowania (w szczególności FIGO, Clark/Breslow, Astler-Coller, Ann Arbor, Gleason),
25. Informacje o stopniu (stopień 0, I, IA, IB, IC, II, IIA, IIB, IIC, III, IIIA, IIIB, IIIC, IV, IVA, IVB, IVC),
26. Informacje o innych podstawach rozpoznania (cytologia, markery nowotworowe, endoskopia, radiologia, inne badania obrazowe, operacja zwiadowcza, badanie kliniczne, sekcja, akt zgonu, skrining, tura skriningu),
27. Informacje o rodzaju leczenia (radykalne, paliatywne, objawowe, skierowany na leczenie), bądź o braku zgody na leczenie,
28. Informacje o leczeniu skojarzonym, w tym o dacie jego rozpoczęcia (radioterapia plus chemioterapia, chirurgia plus chemioterapia, radioterapia plus chemioterapia plus chirurgia, radioterapia plus chirurgia, itp.) i nieskojarzonym, w tym oddacie jego rozpoczęcia (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia, terapia celowana, przeszczep, inne),
29. W przypadku raka piersi (ICD10 – C50, D05) - informacje o mastektomii lub leczeniu oszczędzającym.

Na dzień dzisiejszy nie zbiera się informacji o rokowaniach ani o dalszych losach pacjenta, co nie pozwala na określenie czy wybrana terapia w danym przypadku była skuteczna.

Obecnie opracowywany jest nowy projekt utworzenia platformy elektronicznych KRN (eKRN) (111), która miałaby na celu łączne zbieranie danych z baz KRN, Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz baz szpitalnych. Dzięki takiej platformie będzie możliwe tworzenie statystyk w poszczególnych placówkach medycznych, określenie rokowania dla konkretnych terapii (również w kontekście konkretnego szpitala), a równocześnie zachowana będzie anonimowość danych osobowych poszczególnych pacjentów.

W pierwszej połowie 2020 roku planowane jest otwarcie pierwszego rejestru narządowego na platformie e-KRN+, którym będzie Polski Rejestr Onko-Hematologiczny (PROH) (112). Zwiększy się znacznie zakres gromadzonych danych, szczególnie dotyczących leczenia pacjenta, o dane takie jak: stan sprawności pacjenta przed i po leczeniu, choroby towarzyszące, metody diagnostyczne i ich wyniki, data rozpoczęcia leczenia wraz z rodzajem i schematem, ocena odpowiedzi na leczenie, data progresji nowotworu, działania niepożądane, czy data i powód zakończenia leczenia. Do rejestru włączeni zostaną wszyscy chorzy na nowotworu układu limfoidalnego i mieloidalnego w zakresie kodów ICD-10: C81-C96 oraz D45-D47. Będzie to pierwszy rejestr, który wykorzysta KRN oraz zintegrowany system informatyczny, w którym zostanie wykorzystany protokół bezpiecznej wymiany danych (WS-Security/WS-I). W planie jest utworzenie po jednym stanowisku rejestracji pacjentów do PROH, w każdym z ośrodków zajmujących się leczeniem nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego w Polsce, których obecnie jest około 42. Pracownicy zajmujący się wprowadzaniem danych do rejestru mają otrzymywać dodatkowe wynagrodzenie z budżetu PROH. Liderem projektu będzie Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie, a źródłem finansowania środki należące do Centrum Naukowo-Przemysłowego PROH. Schematyczna struktura organizacyjna PROH zilustrowana jest na Rysunku 24.



Rysunek 24. Struktura organizacyjna Polskiego Rejestru Onko-Hematologicznego (PROH). (112)

3.2. Utworzenie Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami

W polskim systemie nie ma aktualnie wydzielonego osobnego rejestru nowotworowego dla dzieci. W uniwersalnym formularzu (omówionym szczegółowo w rozdziale 4.1) wskazuje się jedynie wiek pacjenta. W 2009 roku pojawił się pomysł wydzielenia nowotworów dziecięcych z ogólnego rejestru, z uwagi na ich specyfikę, jednak do dzisiaj nie zostało to zrealizowane. Tymczasem zgodnie z Europejskimi Standardami Opieki nad Dziećmi z Chorobą Nowotworową (113), „Rejestracja nowotworów dziecięcych jest wymagana na poziomie krajowym, w oparciu o Międzynarodową Klasyfikację Nowotworów Dziecięcych ver.3 (ICCC-3). W tym względzie odrębności nowotworów u dzieci i młodzieży powinny być brane pod uwagę.”.

W ostatnim czasie Ministerstwo Zdrowia zaproponowało utworzenie kilku nowych rejestrów w dziedzinie kardiologii, takich jak Krajowy Rejestr Infekcyjnego Zapalenia Wsierdzia czy Krajowy Rejestr Mechanicznego Wspomagania Krążenia (114), co dodatkowo potwierdza słuszność inicjatywy tworzenia rejestrów. Większość konsultantów krajowych dostrzega konieczność tworzenia rejestrów w swoich dziedzinach, z racji na ich wysokiej wartości naukowej.

Powstaje zatem pytanie w jaki sposób, w świetle polskiego prawa, stworzyć rejestr dziecięcy oraz poszerzyć katalog zbieranych do rejestru danych. Można wyróżnić następujące rozwiązania:

1. Obywatelska Inicjatywa Ustawodawcza (Por. art. 118 ust. 2 Konstytucji RP; Art. 12 ust. 1 ustawy o wykonaniu inicjatywy ustawodawczej przez obywateli) (115) (116) Jest to własna propozycja regulacji prawnej w postaci projektu. W tym przypadku mogłaby to być propozycja utworzenia nowego rejestru „Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami", w której wprowadzono by zgodę przedstawiciela ustawowego lub rodzica na rejestrację dziecka w odrębnym rejestrze nowotworowym dla dzieci. Zgoda ta mogłaby być wyrażona w momencie rozpoczęcia leczenia lub na dowolnym dalszym etapie. Drugim rozwiązaniem jest projekt poszerzenia istniejącego już katalogu zbieranych danych, np. o informacje dotyczące, tzw. „follow-up". Do złożenia projektu ustawy w formie pisemnej Marszałkowi Sejmu potrzebne jest zebranie 100.000 podpisów. Taki projekt jest kolejno rozpatrywany w standardowym trybie parlamentarnym. Zgodnie z RODO jedną z podstaw przetwarzania danych osobowych jest zgoda osoby, której te dane dotyczą, więc wskazane wyżej rozwiązania nie naruszałyby przepisów o ochronie danych osobowych.

2. Wniosek do Ministra Zdrowia – projekt nowego rejestru (Art. 19 i 20 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia) Wniosek o utworzenie takiego rejestru może złożyć instytucja (np. jedna z uczelni czy Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej). Wniosek należy złożyć do Ministerstwa Zdrowia poprzez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (117). W tym przypadku utworzenie rejestru następuje w trybie rozporządzenia Ministra Zdrowia i to Ministerstwo Zdrowia go finansuje lub dofinansowuje. Złożenie tego typu wniosku eliminuje problem ochrony danych osobowych pacjentów, gdyż ta kwestia jest kompleksowo rozwiązana w procedurze tworzenia rejestrów.

ROZDZIAŁ 4. Projekt Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami – propozycja własna.

4.1 Struktura, opis i ogólne założenia projektu

Ogólnopolska Kompleksowa Baza Danych Dzieci z Nowotworami (OKBDDN) będzie gromadziła dane prospektywnie, tj. od chwili rozpoczęcia działania, a rejestr będzie prowadzony zgodnie z zasadami „Good Registry Practice" (118).

Choroby objęte rejestracją w OKBDDN winny objąć wszystkie dziecięce guzy lite kodowane w klasyfikacji ICD-10 (119) zakresem kodów:

- C00-C75 – Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych;
- C76-C80 – Nowotwory złośliwe o niedokładnie określonym, wtórnym i nieokreślonym umiejscowieniu;
- C81-C96 – Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych;
- C97 – Nowotwory złośliwe niezależnych (pierwotnych) mnogich umiejscowień;
- D00-D09 – Nowotwory in situ;
- D10-D36 – Nowotwory niezłośliwe;
- D37-D48 – Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze.

Zakres gromadzonych danych powinien obejmować:

1. Dane podstawowe:
    a. imię / imiona;
    b. nazwisko;
    c. numer PESEL, numer paszportu lub numer dowodu osobistego;
    d. płeć;
    e. obywatelstwo;
    f. data urodzenia;

g. adres zamieszkania (ulica, miasto, powiat, gmina, województwo, kod pocztowy, kraj);
h. wykształcenie;
i. data zgonu.

Należy zaznaczyć, że część danych podstawowych, czyli dane wrażliwe (tj. imię, nazwisko, pesel, data urodzenia, itd.) powinny zostać zanonimizowane. Można skorzystać w tym celu z kodu nadawanego poprzez European Patient Identity Management (EUPID) (120), stworzonego w celu pomocy w zachowaniu anonimowości pacjentów wprowadzanych do baz danych. Kolejne dane dotyczące leczenia oraz jego efektów byłyby przyporządkowywane do danego pacjenta za pomocą tego kodu.

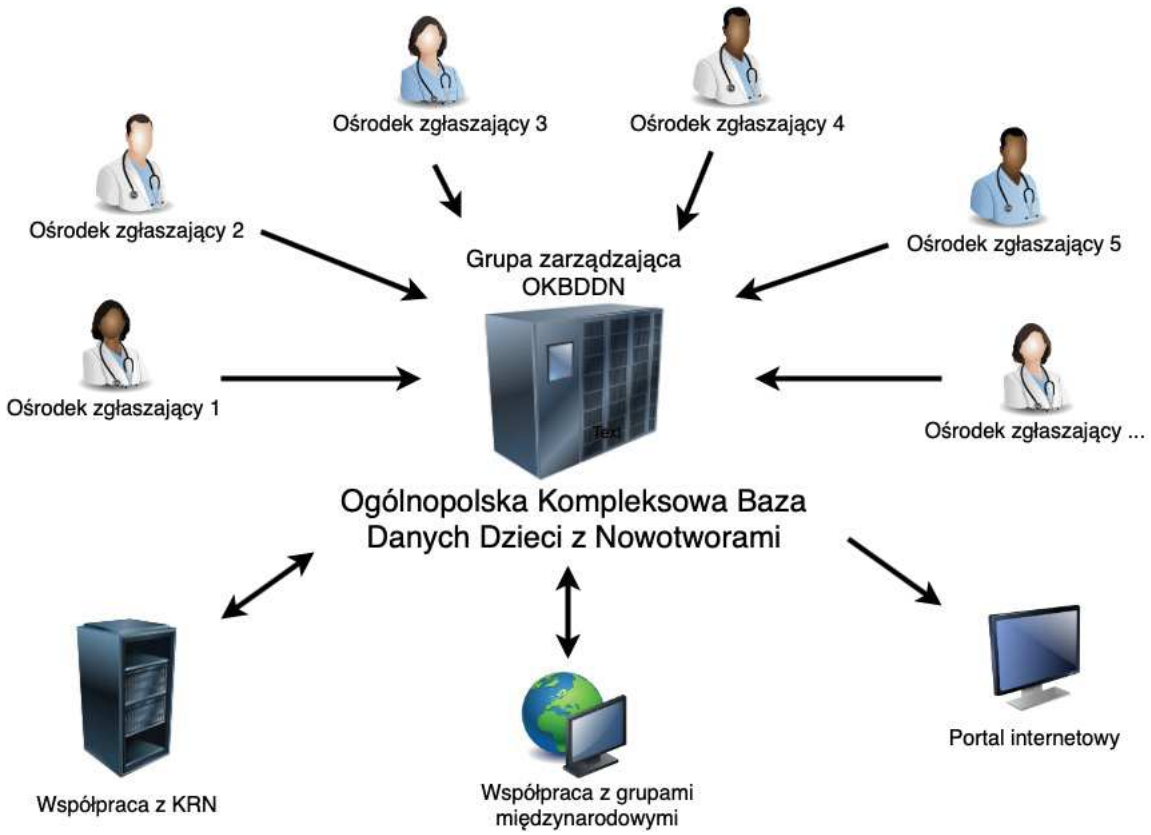
3. Dane dotyczące rozpoznania i przebiegu leczenia choroby:
   a. data rozpoznania nowotworu;
   b. data przyjęcia i wypisu z podmiotu leczniczego;
   c. miejsce zgonu;
   d. przyczynę zgonu wraz z odpowiednim kodem ICD-10 z podziałem na przyczynę wyjściową, wtórną i bezpośrednią;
   e. rozpoznanie kliniczne wraz z kodem ICD-10 oraz opis i lokalizacja nowotworu;
   f. rozpoznanie histopatologiczne;
   g. typ histologiczny;
   h. data wyniku histopatologicznego;
   i. kod histopatologiczny (na podstawie klasyfikacji WHO);
   j. rodzaj nowotworu (pojedynczy, mnogi, przerzut);
   k. miejsce przerzutu;
   l. data rozpoznania przerzutu;
   m. informacje o stronie ciała;
   n. kod zaawansowania TNM (121);
   o. inne klasyfikacje zaawansowania, specyficzne dla danego nowotworu (np. Clark/Breslow w przypadku czerniaka złośliwego czy PRETEXT w przypadku wątrobiaka zarodkowego);
   p. informacje o stopniu zaawansowania;

q. wynik cytologii;
r. wyniki markerów nowotworowych przy przyjęciu, podczas leczenia oraz na zakończenie leczenia;
s. wyniki badań obrazowych przy przyjęciu, podczas leczenia oraz na zakończenie leczenia;
t. dane dotyczące badania klinicznego przy przyjęciu, podczas leczenia oraz na zakończenie leczenia;
u. informacje o rodzaju leczenia (radykalne, paliatywne, objawowe);
v. informacje o leczeniu (rodzaj i schemat - chemioterapia, radioterapia, hormonoterapia, immunoterapia, terapia celowana, leczenie chirurgiczne, przeszczep, skojarzone);
w. stan sprawności pacjenta przed leczeniem, w trakcie i po leczeniu;
x. choroby towarzyszące;
y. ocena wyników i odpowiedzi na leczenie;
z. działania niepożądane leczenia;
aa. data zakończenia leczenia;
bb. powód zakończenia leczenia.

4. Ocena odległa efektów leczenia:
   a. dane dotyczące zgonu odległego (wynik sekcji zwłok);
   b. ocena odległych wyników i odpowiedzi na leczenie;
   c. data progresji / nawrotu;
   d. szczegółowe dane dotyczące progresji / nawrotu (lokalizacja, wyniki badań obrazowych, laboratoryjnych).

Źródłem danych będą ośrodki zajmujące się leczeniem nowotworów u dzieci i młodzieży w Polsce, których obecnie jest 18 (122). Do wprowadzania danych zostanie wyznaczona jedna osoba oraz ew. jej zastępca (tzw. menedżer danych), których praca będzie finansowana z budżetu OKBDDN. Mogą być to osoby zatrudnione i pracujące w ośrodkach onkologicznych.

Zostaną one przeszkolone przez zespół zarządzający w zakresie wprowadzania danych oraz zasad funkcjonowania rejestru.



Rysunek 25. Schemat działania Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami.

Proponowana struktura organizacyjna OKBDDN:

Ogólnopolską Kompleksową Bazę Danych Dzieci z Nowotworami będzie zarządzać zespół, w skład którego wejdą: kierownik OKBDDN, ew. także zastępca kierownika OKBDDN, osoba odpowiedzialna za zaplecze informatyczne i poprawne funkcjonowanie rejestru oraz biostatystyk. Osoby te będą odpowiedzialne za przeszkolenie menedżerów danych w poszczególnych ośrodkach, monitorowanie poprawności wprowadzanych danych oraz tworzenie raportów i analiz statystycznych. Ponadto należy stworzyć komitet sterujący

składający się z kierowników poszczególnych grup nowotworów, pracujących w ramach Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, sprawujących pieczę nad merytoryczną poprawnością zbieranych danych. Oprócz tego powinna powstać Rada Naukowa złożona z kierowników ośrodków.
Rysunek 25 przedstawia schemat działania OKBDDN.

Rozwiązania techniczne

Na rynku istnieje niewiele konsorcjów informatycznych, które mogłyby stworzyć i obsługiwać tego typu bazę danych. Jednym z czołowych ośrodków na świecie zajmującym się systemami informatycznymi w medycynie jest CINECA (szczegółowo omawiana w rozdziale 2.3.1), która mogłaby podjąć się stworzenia oraz obsługi informatycznej OKBDDN. Innym przykładem może być wspomniana w rozdziale 1.3.6.3 irlandzka firma OpenApp (58). Jest ona firmą komputerową specjalizującą się w tworzeniu systemów dla ochrony zdrowia. OpenApp, założona w 2002 roku, zatrudnia obecnie ponad 40 osób i zajmuje się tworzeniem programów, aplikacji oraz oprogramowania dla rynku opieki zdrowotnej. Do jej klientów należą między innymi European Cystic Fibrosis Foundation (123), European Reference Network czy Departament Zdrowia w Irlandii. Na polskim rynku istnieje również kilka firm komputerowych, które mogłyby podjąć się realizacji stworzenia OKBDDN, wśród których warto wymienić firmę Sii Polska (124), powstałą w 2006 roku i obecnie zatrudniającą ponad 4500 ekspertów. Firma Sii zajmuje się między innymi tworzeniem portali i systemów medycznych w służbie zdrowia, takich jak na przykład portali do dzielenia się wiedzą i wynikami badań w celu wsparcia współpracy i zwiększenia produktywności.

Istotną częścią OKBDDN będzie portal internetowy, za pośrednictwem, którego menedżer danych będzie mógł wprowadzać informacje, ale również będzie on wykorzystywany do prezentowania wyników i analiz oraz użytecznych informacji dla pacjentów i ich rodziców.

Potencjalne źródła finansowania zostały omówione szczegółowo w rozdziale 5.

Podstawy prawne utworzenia projektu zostały omówione szczegółowo w rozdziale 3.

Ze względu na wyniki przeprowadzonej ankiety rozważyć należy również połączenie danych z rejestru OKBDDN z jednym centralnym Biobankiem lub kilkoma regionalnymi.

4.2 Cele projektu

Ogólnopolska Kompleksowa Baza Danych Dzieci z Nowotworami (OKBDDN) będzie miejscem gromadzenia danych o pacjentach pediatrycznych chorujących na nowotwory. Głównym celem projektu będzie szczegółowe gromadzenie danych o pacjentach, ich przebiegu choroby i leczenia oraz ocena skuteczności leczenia w zależności od zastosowanego programu leczenia. Uzyskane informacje będą niezbędne do opracowania nowych modeli diagnostyczno-terapeutycznych, prowadzenia badań nad rzadkimi chorobami u dzieci, czy tworzeniu rekomendacji refundacyjnych, a także ułatwieniu przejścia pacjentów z okresu młodzieńczego w wiek dorosły i przejęcia dalszej opieki i kontroli przez lekarzy specjalistów od osób dorosłych.

Szczegółowe cele projektu:

1. Możliwość analizy danych statystycznych i epidemiologicznych.
2. Pomoc w wyborze skutecznych metod leczenia i uzyskiwaniu konsultacji ze strony ośrodków referencyjnych dla danego typu nowotworu.
3. Możliwość tworzenia nowych modeli decyzyjnych.
4. Możliwość pozyskiwania informacji dotyczących tła genetycznego i środowiskowego chorób onkologicznych.
5. Promocja i rozwój badań nad nowymi lekami i rzadkimi chorobami.
6. Łatwy dostęp do usystematyzowanych, kompleksowych danych klinicznych (jedna kompleksowa baza w miejsce wielu dotychczas istniejących).
7. Poszukiwanie czynników ryzyka i predyspozycji chorób nowotworowych u dzieci.
8. Wsparcie w podejmowaniu optymalnych decyzji dotyczących rekomendacji terapeutycznych i refundacyjnych.
9. Możliwość integracji z Ogólnopolskim Bankiem Pediatrycznych Guzów Litych (o ile powstanie) lub z bankami lokalnymi.

10. Możliwość łatwej współpracy z międzynarodowymi grupami zajmującymi się poszczególnymi typami nowotworów u dzieci;
11. Ocena i porównanie wyników leczenia w skali kraju;
12. Prowadzenie badań populacyjnych w zakresie nowotworów dziecięcych;
13. Optymalizacja kosztów leczenia.

4.3 Przykład funkcjonowania na podstawie wybranego nowotworu – wątrobiak zarodkowy (Hepatoblastoma)

Przykład formularza (Załącznik 4) po zintegrowaniu z systemem informatycznym będzie zawierał częściowo pola predefiniowane, tj. pozwalające na zastosowanie warunków. Dane osobowe zostaną zanonimizowane po utworzeniu „profilu" pacjenta w bazie, a każdemu pacjentowi zostanie nadany specjalny kod / pseudonim.
Szczegółowe dane dotyczące zabiegu operacyjnego będą polami opcjonalnymi.

4.4 Szczegółowy orientacyjny kosztorys

Koszty związane z utworzeniem Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami można podzielić na dwie części: koszty powstania oraz koszty utrzymania. Nie są one do końca proste do oszacowania, bo zależą od bardzo wielu czynników.

Koszty powstania

1. Koszt konsultacji prawnych – ok. 250 PLN/h (szacowana ilość godzin – 25h)
2. Koszt stworzenia platformy internetowej oraz systemu informatycznego – ok. 460.000 PLN
3. Koszt opracowania merytorycznego zbieranych danych – ok. 6.000 PLN
4. Inne koszty (np. zakup sprzętu komputerowego, telefonów, itp.) – ok. 30.000 PLN

Koszty utrzymania

1. Zatrudnienie dla osób pracujących w OKBDDN:
    1. wynagrodzenie menedżera danych – ½ etatu – stawka: 2.000 PLN/mies.
    2. wynagrodzenie kierownika OKBDDN – pełen etat – 5.000 PLN/mies.
    3. wynagrodzenie informatyka – pełen etat – 5.000 PLN/mies.
    4. wynagrodzenie biostatystyka – 150 PLN / h (ok. 5.000-10.000 PLN za jednorazowe opracowanie danych statystycznych – czas trwania realizacji to ok. 2 tygodnie)

2. Koszt utrzymania systemu (opłaty za miejsce na serwerze, itp.) - ok. 10.000 PLN

3. Organizacja szkoleń dla zatrudnionych menedżerów danych – ok. 8.000 PLN

4. Wynagrodzenie dla osoby / osób przeprowadzających szkolenie – 1.000 PLN / szkolenie (szacowana liczba szkoleń w roku – 2)

5. Organizacja spotkania szkolącego / podsumowywującego dla zatrudnionych w projekcie osób (1 spotkanie rocznie) – ok. 8.000 PLN / spotkanie
Koszt obejmuje opłacenie miejsca spotkania, posiłku dla uczestników, zwrotu kosztu dojazdu.

6. Inne – ok. 5.000 PLN

Symulacja kosztów powstania i 5-letniego funkcjonowania OKBDDN	
Koszty powstania	500.000 PLN
Koszty utrzymania (5 lat)	900.000 PLN
ŁĄCZNY KOSZT:	1.400.000 PLN

Tabela 5. Symulacja kosztów powstania i 5-letniego funkcjonowania OKBDDN.

Powyższy wstępny kosztorys (Tabela 5) został opracowany na podstawie wywiadu z kierownikami obecnie funkcjonujących w Polsce rejestrów medycznych z innych dziedzin medycyny.

Wnioski

Orientacyjny koszt utworzenia OKBDDN to ok. 500.000 zł, a koszt prowadzenia to ok. 180.000 zł rocznie. Wysokość finansowania/dofinansowania jest wskazywana w uzasadnieniu do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie utworzenia określonego rejestru.

4.5 Orientacyjny harmonogram czasowy realizacji projektu

Rysunek 26 przestawia orientacyjny harmonogram czasowy realizacji projektu. Łącznie od utworzenia zarysu bazy do jej otwarcia potrzebne będzie ok. 18 miesięcy.

Rysunek 26. Orientacyjny harmonogram czasowy realizacji projektu utworzenia OKBDDN.

ROZDZIAŁ 5. Analiza możliwości sfinansowania Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami

5.1 Granty Narodowego Centrum Nauki (NCN)

Narodowe Centrum Nauki (NCN) (125) jest państwową agencją wykonawczą, powstałą na podstawie ustawy z dnia 30 kwietnia 2010 roku o Narodowym Centrum Nauki (126). NCN finansuje badania podstawowe (tj. prace eksperymentalne lub teoretyczne podejmowane przede wszystkim w celu zdobycia nowej wiedzy o podstawach zjawisk i obserwowalnych faktów, bez nastawienia na bezpośrednie zastosowanie komercyjne (127)).

NCN ogłasza co trzy miesiące co najmniej jeden spośród kilkunastu konkursów (128). Poniżej zestawiono przykłady konkursów, w ramach których mógłby być finansowany projekt Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami:

1. MAESTRO

W konkursie MAESTRO (129) można otrzymać środki na wynagrodzenia dla zespołu badawczego, zakup lub wytworzenie aparatury naukowo-badawczej oraz pokryć inne koszty związane z wydatkami niezbędnymi do realizacji projektu. NCN przyznało środki w tym konkursie już 11 razy, w tym ostatnio w 2019 roku. Przy ostatnim naborze MAESTRO11 NCN ustaliło wysokość środków finansowych przeznaczonych na realizację projektów badawczych na kwotę 40 mln złotych. Adresatami tego konkursu są doświadczeni naukowcy, którzy planują prowadzić pionierskie badania, w tym także interdyscyplinarne, ważne dla rozwoju nauki, a kierownikiem projektu może zostać osoba, która posiada co najmniej tytuł naukowy doktora i w ciągu ostatnich 10 lat opublikowała co najmniej 5 publikacji w renomowanych czasopismach naukowych polskich lub zagranicznych, a także kierowała już przynajmniej dwoma projektami badawczymi realizowanymi w ramach konkursów ogólnokrajowych lub międzynarodowych. Projekty są realizowane w okresie do 60 miesięcy.

2. TANGO

TANGO (130) to projekt, który ogłoszony był przez NCN 4 razy. W najnowszym konkursie TANGO 4 na konkurs przeznaczono 30 mln złotych, a maksymalny budżet projektu to 3 mln

złotych. Wnioskodawcą w projekcie może być jednostka naukowa lub konsorcjum jednostek naukowych. Maksymalny czas realizacji projektu stanowi 36 miesięcy. Konkurs TANGO nie ma ograniczenia tematycznego.

5.2 Granty Agencji Badań Medycznych (ABM)

Agencja Badań Medycznych (ABM) (131) jest jednostką państwową odpowiedzialną za rozwój badań naukowych w dziedzinie nauk medycznych oraz nauk o zdrowiu. Jednym z celów pracy ABM jest finansowanie badań medycznych w zakresie onkologii i chorób rzadkich, do których w większości zaliczają się nowotwory w populacji dziecięcej. ABM wspiera również rozwój badań populacyjnych i epidemiologicznych z różnych obszarów zdrowia publicznego.

W planach ABM jest ogłoszenie konkursów grantowych w dziedzinach, takich jak:

1. Badania kliniczne
2. Badania populacyjne
3. Badania analityczne
4. Badania epidemiologiczne
5. Zakup sprzętu do celów naukowych.

Na ostatnio zakończony nabór w dziedzinie badań klinicznych ABM przeznaczyła dofinansowanie łączne w wysokości 100 000 000 PLN. Zgodnie z art. 19 ust. 7 ustawy z dnia 21 lutego 2019 r. o Agencji Badań Medycznych (132), Prezes Agencji może zwiększyć alokację środków finansowych przeznaczonych na konkurs. Finansowane są głównie badania kliniczne niekomercyjne z zakresu różnych dziedzin medycyny, tak lekowe, jak i nielekowe. Agencja planuje również w mniejszym stopniu finansować badania populacyjne oraz badania kliniczne komercyjne prowadzone w Polsce przez polskich wytwórców nowych technologii i substancji leczniczych.

5.3 Granty Europejskiej Rady ds. Badań Naukowych (ERC – European Research Council)

Europejska Rada ds. Badań Naukowych (ERC – European Research Council) (133) jest jednostką wspierającą instytucje i badaczy z krajów Unii Europejskiej w prowadzeniu badań naukowych. ERC wspiera twórcze i nowatorskie pomysły we wszystkich dziedzinach wiedzy.
Rada Naukowa określa regulamin przyznania grantu, procedurę oceny wniosków oraz jego finansowanie, opracowuje roczny program swoich prac, powołuje ekspertów oceniających wnioski, a także monitoruje realizację z naukowego i finansowego punktu widzenia zakwalifikowanych do finansowania wniosków.
Podstawowym programem naukowym ERC jest Horyzont 2020, na który UE przeznaczyła łącznie 12,8 mld euro w perspektywie 6-letniej. Jest to do tej pory największy projekt realizowany przez Unię Europejską w zakresie badań i innowacji.

ERC proponuje kilka rodzajów grantów:

1. ERC Starting Grant – dla początkujących naukowców, 2-7 lat po doktoracie: do 1,5 mln euro na projekt trwający do 5 lat,
2. ERC Consolidator Grant – dla naukowców u progu samodzielności badawczej, 7-12 lat po doktoracie: do 2 mln euro na projekt trwający do 5 lat,
3. ERC Advanced Grant – dla naukowców doświadczonych, o uznanym dorobku naukowym: do 2,5 mln euro na projekt trwający do 5 lat.

5.4 Fundusze EOG i fundusze norweskie (Narodowe Centrum Nauki)

Fundusze EOG oraz fundusze norweskie (134) są projektami mającymi na celu nawiązanie współpracy między państwami-darczyńcami spoza Unii Europejskiej (UE) oraz państwami-beneficjentami będącymi członkami UE. W wyniku tej współpracy państwa-beneficjenci otrzymują pomoc finansową na prowadzenie badań naukowych, a państwa-darczyńcy uzyskują dostęp do rynku wewnętrznego UE (mimo, że nie są jej członkami). W budżecie

programu jest 110 milionów euro. Wnioskodawcą projektów może być: uczelnia wyższa, instytut naukowo-badawczy, ale również indywidualnie przedsiębiorcy i naukowcy.
Koordynatorem konkursów grantowych jest Narodowe Centrum Nauki. W ramach programu planowane są między innymi, takie konkursy jak:

1. GRIEG – konkurs polsko-norweski na projekty badawcze z budżetem wynoszącym ok. 37 milionów Euro.
2. IdeaLab – konkurs na projekty badawcze, które odpowiadają na ważne wyzwania społeczne z budżetem ok. 4,5 miliona Euro.

Trudność w realizacji projektu finansowanego przez fundusze EOG oraz fundusze norweskie polega na konieczności przygotowania projektu wspólnego dla obu państw z udziałem partnera z Norwegii (państwo-darczyńca oraz państwo-beneficjent).

5.5 Inne

Na podstawie art. 19 i 20 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia pojawiła się możliwość złożenia wniosku do Ministerstwa Zdrowia o założenie nowego rejestru. Zgodnie z ust. 2 art. 19 „Minister właściwy do spraw zdrowia może zlecić prowadzenie rejestrów medycznych, o których mowa w ust. 1, podmiotom wykonującym działalność leczniczą w porozumieniu ustawy z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej". Oznacza to, że realizatorem projektu mógłby być np. podmiot leczniczy należący do uniwersytetu medycznego. Tworzenie takich rejestrów medycznych następuje w drodze rozporządzenia Ministra Zdrowia i jest całkowicie lub częściowo finansowane przez Ministerstwo Zdrowia.

ROZDZIAŁ 6. Dyskusja i przegląd literatury na temat kompleksowych baz danych w onkologii dziecięcej.

Choroby rzadkie, do których zalicza się większość nowotworów w populacji dziecięcej, są problemem zdrowotnym, na który coraz częściej zwraca się uwagę. Aż 300.000 dzieci na świecie rocznie, w wieku 0-19 lat, zachoruje na chorobę nowotworową. Najczęstszymi rozpoznaniami w zakresie nowotworów dziecięcych są (w kolejności częstości): białaczki, nowotwory centralnego układu nerwowego, chłoniaki oraz guzy lite, takie jak nerwiak zarodkowy (neuroblastoma) czy nerczak płodowy (guz Wilmsa) (135). Kolejnym problemem jest ich dostęp do opieki zdrowotnej. Szacuje się, że w krajach o wysokim dochodzie narodowym ponad 80% dzieci z chorobą nowotworową ma dobry dostęp do leczenia, podczas gdy w krajach o niskim lub średnim dochodzie narodowym tylko 20% (136) (137).

W przeciwieństwie do nowotworów w populacji osób dorosłych, przyczyna powstania większości nowotworów dziecięcych wciąż pozostaje nieznana. Wiemy, że większości nowotworom dziecięcym nie da się zapobiec, ze względu na ich wieloczynnikową etiologię i mniejszy związek ze stylem życia lub czynnikami środowiskowymi. W literaturze podaje się, że tylko około 10% nowotworów dziecięcych ma znane podłoże genetyczne (138). W związku z powyższym powinno się opracować szybką ścieżkę diagnostyczną oraz skuteczną terapię, dzięki której pacjenci pediatryczni będą mieli szansę nie tylko zwalczyć chorobę nowotworową, ale również przeżyć chorobę bez odczuwalnych późnych efektów leczenia onkologicznego. Aby było to możliwe niezbędne jest lepsze poznanie nowotworów dziecięcych, ich rozwoju, odmienności oraz odpowiedzi na leczenie. Jest to jednak zadanie bardzo trudne. Prowadzenie badań klinicznych u dzieci jest zawsze dużym wyzwaniem, szczególnie ze względu na niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do badania, konieczność współpracy międzynarodowej oraz liczne problemy natury etycznej, socjo-ekonomicznej oraz prawnej. Od czasów II wojny światowej prowadzenie badań klinicznych z udziałem dzieci zostało poddane znacznym ograniczeniom, w których pierwszą zasadą jest dobrowolna zgoda uczestnika eksperymentu na udział w nim (139) (140). Kolejną kwestią jest niewielka liczba pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do badań klinicznych oraz związana z tym konieczność prowadzenia badań międzyośrodkowych i międzynarodowych (141). Ten sam problem dotyczy prowadzenia rejestrów / baz danych w onkologii dziecięcej.

Niezbędna jest współpraca wszystkich ośrodków onkologicznych w danym kraju, aby uzyskać dokładne dane statystyczne i móc wyciągnąć z nich wartościowe naukowo wnioski.

Rejestry nowotworowe stanowią integralną część informacji na temat sytuacji zdrowotnej w każdym kraju i są wykorzystywane do monitorowania sytuacji oraz tworzenia konkretnych programów kontroli nowotworowej (142). Są również skutecznym instrumentem do obserwacji i oceny działania systemów opieki zdrowotnej (143). Główną funkcją rejestrów pozostają jednak: wyliczanie wskaźników zachorowalności i umieralności umożliwiające porównywanie różnych rodzajów nowotworów w różnych grupach pacjentów, badanie przyczyn oraz metod zapobiegania nowotworom oraz w ostatecznym efekcie opracowywanie skutecznych metod terapeutycznych. Tworzenie rejestrów ma jednak nie tylko zalety. Ich funkcjonowanie związane jest z wieloma problemami, które obejmują między innymi: niedokładne informacje dotyczące objętej populacji, ograniczone możliwości diagnostyczne i lecznicze, bariery kulturowe, brak obowiązku wprowadzania danych oraz duże ruchy migracyjne ludności, które mogą prowadzić do niedokładnej rejestracji i oszacowania zachorowalności (144). Dlatego właśnie niezwykle trudne jest utworzenie rejestrów o zasięgu kontynentalnym lub światowym, jednak możliwe jest stworzenie i prowadzenie wysokiej jakości rejestrów krajowych, ze względu ograniczoną liczbę pacjentów, szczególnie w krajach, w których leczenie nowotworów dziecięcych skoncentrowane jest zaledwie w kilku / kilkunastu ośrodkach (145). Znaczącym wyzwaniem w tworzeniu pediatrycznego rejestru nowotworowego jest bardzo szerokie spektrum nowotworów dziecięcych oraz ograniczność specyficznych pediatrycznych klasyfikacji histopatologicznych, co znacznie odróżnia dziecięce rejestry od rejestrów dla dorosłych (144). Twórcy polityki zdrowotnej powinni wziąć pod uwagę potrzeby dzieci, ustalając priorytety, rozwijając infrastrukturę i zapewniając wystarczające środki finansowe na rozwój badań w dziedzinie onkologii dziecięcej (146). Przyszłe zdrowie dzieci zależy od powodzenia badań pediatrycznych. Lepsza współpraca między wszystkimi głównymi zainteresowanymi stronami, takimi jak: organy regulacyjne, przemysł farmaceutyczny, społeczność naukowa, klinicyści i społeczeństwo, na poziomie krajowym i międzynarodowym, ma zasadnicze znaczenie dla skuteczności ww. działań. Rozwój leczenia dzieci opartego na dowodach jest inwestycją w lepszą przyszłość dla wszystkich (147). Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe argumenty można powiedzieć, że tworzenie pediatrycznych rejestrów onkologicznych jest niezbędne i powinno być wspierane przez władze publiczne.

Wiele z powyższych aspektów zostało poruszonych przez kierowników dziecięcych oddziałów onkologicznych oraz oddziałów chirurgii dziecięcej w przeprowadzonej ankiecie (omówionej szczegółowo w rozdziale 2). Prawie wszyscy ankietowani (95%) opowiedzieli się za koniecznością i dużą przydatnością utworzenia Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami. Kierownicy klinik argumentowali swoją opinię podając liczne korzyści, jakie niesie za sobą utworzenie OKBDDN, wśród których najważniejsze są:

1. możliwość analizy danych statystycznych i epidemiologicznych na temat nowotworów dziecięcych,
2. wyznaczenie nowych, skutecznych rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia poszczególnych nowotworów dziecięcych,
3. tworzenie nowych modeli decyzyjnych,
4. możliwość pozyskania szczegółowych informacji na temat tła genetycznego i środowiskowego nowotworów u dzieci,
5. uzyskanie wsparcia w podejmowaniu optymalnych decyzji dotyczących rekomendacji terapeutycznych i refundacyjnych,
6. możliwość prowadzenia badań populacyjnych w zakresie nowotworów dziecięcych,
7. uzyskanie łatwego dostępu do usystematyzowanych, kompleksowych danych klinicznych (jedna kompleksowa baza w miejsce wielu dotychczas istniejących),
8. większą integrację środowiska onkologii dziecięcej w Polsce,
9. możliwość optymalizacji kosztów leczenia pacjentów onkologicznych,
10. możliwość integracji z Ogólnopolskim Bankiem Pediatrycznych Guzów Litych lub z bankami lokalnymi,
11. możliwość promocji i rozwój badań nad nowymi lekami i rzadkimi chorobami,
12. ułatwienie współpracy międzynarodowej oraz możliwość oceny i porównania wyników leczenia w poszczególnych ośrodkach w Polsce.

Według danych z International Association of Cancer Registries (IACR), w Europie zarejestrowanych jest obecnie 14 nowotworowych rejestrów pediatrycznych (Tabela 6) (24).

Nazwa rejestru	Kraj
West Midlands Regional Children's Tumour Registry	Wielka Brytania
Childhood Cancer Research Group	Wielka Brytania
Childhood Cancer in the Donetsk Region	Ukraina
Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR)	Szwajcaria
Comunitat Valenciana Childhood Cancer Registry	Hiszpania
Spanish Registry of Childhood Tumours (RETI-SEHOP)	Hiszpania
Choldhood Cancer Registry of Moscow Region	Rosja
Dutch Childhood Oncology Group (DCOG)	Królestwo Niderlandów
Childhood Cancer Registry of Piedmont	Włochy
Hungarian Childhood Cancer Registry	Węgry
German Childhood Cancer Registry (GCCR)	Niemcy
French National Registry of Childhood Cancer	Francja
Childhood Cancer SubRegistry of Belarus	Białoruś
Bucharest Childhood Cancer Registry	Rumunia

Tabela 6. Pediatryczne rejestry nowotworowe w Europie (dane z IACR).

W powyższej pracy poddano analizie trzy obecnie funkcjonujące w Europie pediatryczne krajowe rejestry onkologiczne, które wydawały się najbardziej interesujące i kompleksowe. Wybór ośrodków podyktowany był możliwością dokładnego poznania poniższych systemów, podczas odbytych w latach 2016-2018 wizyt studyjnych.

1. Włoski rejestr nowotworowy utworzony we współpracy pomiędzy Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) oraz konsorcjum CINECA
2. Niemiecki rejestr nowotworowy Deutschen Kinderkrebsregister (German Childhood Cancer Registry – GCCR).
3. Szwajcarski rejestr Registre du cancer de l'enfant (Swiss Childhood Cancer Registry – SCCR).

Najważniejszą zaletą rozwiązania włoskiego jest współpraca z konsorcjum CINECA, największym włoskim centrum komputerowym i jednym z największych centrów

superobliczeniowych (supercomputing) na świecie. Dzięki tej współpracy możliwe było stworzenie jednego z najlepiej działających na świecie rejestrów nowotworowych u dzieci. Wiele rozwiązań wprowadzonych przez Włochów wartych jest wymienienia. Każdy pacjent rejestrowany w bazie otrzymuje swój unikatowy numer (poddany jest wcześniejszej anonimizacji). Numer ten towarzyszy mu przez cały okres trwania choroby oraz podczas długoterminowej obserwacji. Na podstawie danych powiązanych z numerem pacjenta powstaje jego unikatowy „Paszport ozdrowieńca" (Survivorship Passport). Jest on dostępny w kilku wersjach językowych i zawiera szczegółowe dane dotyczące leczenia onkologicznego (takie jak np. podane łączne dawki leków, liczba cykli chemioterapii, czy pochłonięta dawka promieniowania podczas radioterapii). Ponadto dzięki doskonale funkcjonującemu systemowi CINECA stworzono wirtualne panele konsultacyjne, które umożliwiają indywidualne konsultacje pacjentów wraz z przeglądem pełnych plików z badań obrazowych czy histopatologicznych, które są automatycznie anonimizowane. Kolejno panel ekspertów, zarówno włoskich, jak i międzynarodowych konsultuje dany przypadek oraz proponuje najlepszą strategię terapeutyczną. Wszystko to odbywa się w pełni w systemie online. Kolejną ogromną zaletą rejestru włoskiego jest możliwość jego łatwej integracji z bazami międzynarodowymi oraz badaniami klinicznymi. System stworzony przez CINECA we współpracy z AIEOP zapewnia także centralną weryfikację rozpoznań histopatologicznych dla każdego nowowprowadzonego przypadku. Sprawia to, że ryzyko postawienia błędnego rozpoznania jest znacznie zredukowane.

Także, niemiecki rejestr GCCR należy do jednego z niewielu wzorcowo działających rejestrów w Europie. Jego wielką zaletą jest bardzo wysoka zgłaszalność przypadków (szacuje się, że jest to ponad 95% wszystkich przypadków nowotworów u dzieci w Niemczech). Pacjenci zgłaszani są przez ośrodki onkologiczne, a dokładniej przez lekarza prowadzącego dobrowolnie i bezpłatnie. Aby poprawić zgłaszalność, w 2007 roku weszła w życie ustawa nakładająca obowiązek zgłaszania wszystkich przypadków nowotworów złośliwych u dzieci, co znacznie poprawiło statystyki. Ponadto, problem ochrony danych osobowych został rozwiązany poprzez obowiązek pobierania świadomej zgody od rodziców lub opiekunów prawnych na umieszczenie danych dziecka w rejestrze. Według przedstawianych statystyk tylko 1% rodziców nie wyraża na to zgody. W takim przypadku pacjent jest mimo wszystko zgłaszany

do rejestru, jednak w anonimowej formie, bez możliwości jego długoterminowej obserwacji. Ważną cechą rejestru GCCR jest również możliwość prowadzenia przynajmniej 5-letniej obserwacji długoterminowej z aktualizacją danych nie rzadziej niż raz w roku. Pozwala to na analizę długoterminowych efektów leczenia oraz ich skutków ubocznych. Kwestię finansowania powstania i prowadzenia rejestru GCCR rozwiązano poprzez rozporządzenie Federalnego Ministerstwa Zdrowia (Bundesministerium für Gesundheit - BFG). Zgodnie z decyzją BFG koszty podzielono między trzy instytucje: Federalne Ministerstwo Zdrowia, Ministerstwo Spraw Społecznych, Pracy, Zdrowia i Demografii w stanie Rhineland-Palatinate (Ministerium für Soziales, Arbeit, Gesundheit und Demografie) oraz Ministerstwa Zdrowia wszystkich 16 landów (po 1/3 kosztów dla każdego z nich). Warto również zwrócić uwagę na niemiecki system ObTiMA, który bardzo ułatwia tworzenie kart zgłoszeń nowotworów i projektowanie oraz prowadzenie badań klinicznych. Jest to bardzo interesujący program, którego doświadczenia można by również wykorzystać przy tworzeniu polskiej bazy danych.

Szwajcarski rejestr SCCR jest kolejnym przykładem doskonale działającego rejestru nowotworowego dla dzieci. Jego wielką zaletą jest częściowe automatyczne uzupełnianie rejestru (bez udziału człowieka) poprzez powiązane z indywidualnym chorym źródła danych, takie jak np. wyniki badań laboratoryjnych, opisy badań obrazowych czy histopatologicznych. W 2007 roku wydano również rozporządzenie o możliwości przekazywania przez te systemy lub inne wewnętrzne rejestry szpitalne / regionalne danych pacjentów do głównego rejestru SCCR. Kolejną zaletą, podobnie jak w systemie niemieckim, jest możliwość długoterminowej obserwacji pacjentów i analiza odległych skutków ubocznych leczenia onkologicznego. W Szwajcarii od 2018 raportowanie pacjentów pediatrycznych w bazie SCCR jest obowiązkowe, co znacznie uwiarygodniło statystyki epidemiologiczne ze względu na dużo większą zgłaszalność przypadków.

Wiele z powyższych rozwiązań i doświadczeń międzynarodowych można by spróbować wykorzystać przy tworzeniu Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami.

Analiza prawna opisana szczegółowo w rozdziale 3 wydaje się potwierdzać możliwość utworzenia Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami w świetle

polskiego prawa. Istnieją dwa formalne rozwiązania: otwarcie bazy na drodze Obywatelskiej Inicjatywy Ustawodawczej lub jej otwarcie na drodze wniosku do Ministra Zdrowia. Najkorzystniejszą formą wydaje się być druga propozycja, czyli wniosek do Ministra Zdrowia. Polega on na złożeniu gotowego projektu rozporządzenia dotyczącego powstania OKBDDN wraz z dokładną analizą na jego zapotrzebowanie oraz możliwości prowadzenia wraz z kosztorysem, którą przedstawiam w powyższej pracy. Ponadto zaletą tej ścieżki jest możliwość złożenia wniosku przez konkretną instytucję, np. Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Złożenie takiego wniosku eliminuje również problem ochrony danych osobowych, gdyż ta kwestia jest kompleksowo rozwiązana w procedurze tworzenia projektu. Przykładem bazy danych utworzonej na drodze rozporządzenia Ministra Zdrowia jest nowopowstały Rejestr Hipercholesterolemii Rodzinnej (148). Utworzony został on w ramach światowego rejestru Familial Hipercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC), koordynowanego przez European Atherosclerosis Society (EAS) (149). Kolejną zaletą powyższego rozwiązania jest możliwość finansowania lub współfinansowania rejestru przez Ministerstwo Zdrowia. Alternatywnym rozwiązaniem jest Obywatelska Inicjatywa Ustawodawcza. Znaczną wadą tego rozwiązania jest konieczność zebrania aż 100.000 podpisów na pisemnym wniosku do Marszałka Sejmu. W wypadku wyboru tego rozwiązania konieczne byłoby również stworzenia formularzy świadomych zgód pacjentów i ich przedstawicieli ustawowych na wprowadzanie danych do bazy oraz przechowywanie ich w formie papierowej.

W rozdziale 6 omówiono szczegółowo możliwości finansowania OKBDDN. Najkorzystniejsze wydaje się współfinansowanie rejestru przez Ministerstwo Zdrowia (zgodnie z decyzją Ministra Zdrowia w jego rozporządzeniu o powstaniu rejestru). Istnieje również kilka innych ścieżek finansowania, z których najbardziej właściwą wydają się być konkursy grantowe Narodowego Centrum Nauki (NCN). Wśród proponowanych przez NCN konkursów warto wyróżnić dwa z nich: MAESTRO oraz TANGO. W konkursie MAESTRO kierownikiem projektu musi być doświadczony naukowiec, a sam projekt musi prowadzić do poszukiwania wniosków ważnych dla rozwoju nauki. W konkursie TANGO natomiast wnioskodawcą jest jednostka naukowa lub konsorcjum jednostek naukowych, a projekty nie mają ograniczenia tematycznego. Oba powyższe konkursy mogłyby być podstawą finansowania utworzenia i prowadzenia Ogólnopolskiej Krajowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami, jednak najbardziej

właściwym z nich jest TANGO, głównie ze względu na możliwość utworzenia formalnego konsorcjum aplikującego.

Możliwości wdrożenia Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami zależą w dużej mierze od stopnia pozyskanego wsparcia Ministerstwa Zdrowia. W przypadku dużego wsparcia należałoby podążać ścieżką opartą o rozwiązanie niemieckie czy szwajcarskie, kiedy to władze publiczne finansowałyby rejestr. Przy małym wsparciu ministerialnym należałoby pomyśleć o rozwiązaniu włoskim oraz grancie naukowym na finansowanie powstania i prowadzenia bazy danych.

Początkowo tematem niniejszej pracy była Wspólna Krajowa Pediatryczna Baza Guzów Litych, jednak na podstawie sugestii kierowników klinik onkologicznych i chirurgicznych postanowiono rozszerzyć propozycję rejestru o nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego. Zdecydowana większość osób, która uzupełniła kwestionariusze dotyczące badania opinii, zwróciła uwagę na taką możliwość. Głównym argumentem była nierozłączność oraz ścisła współpraca onkologów i hematologów dziecięcych, gdyż obie te specjalności stanowią integralną całość. Ponadto, nowotwory układu krwiotwórczego i limfoidalnego mogą być nowotworami wtórnymi do leczenia chemicznego lub radioterapii guzów litych. Takie rozwiązanie wydaje się być najbardziej kompleksowe. Dlatego tematem niniejszej pracy jest ostatecznie utworzenie Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami.

W pracy przedstawiono: propozycję własną projektu Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami (rozdział 4), omówiono szczegółowo strukturę bazy, założenia i cele projektu, harmonogram czasowy jej powstania oraz orientacyjny kosztorys. Zaproponowano, na podstawie wątrobiaka zarodkowego (Hepatoblastoma), przykładowy formularz zgłoszeniowy wraz z formularzami odległej obserwacji. Każdy z nowotworów dziecięcych jest odrębną jednostką chorobową, wymagającą raportowania innych danych, dlatego proponowany przykład można potraktować jako wzór do tworzenia kolejnych formularzy. Aby było to możliwe niezbędna będzie ścisła współpraca z koordynatorami poszczególnych pediatrycznych nowotworowych jednostek chorobowych w Polsce (omówionych w rozdziale 2.1.2) oraz skorzystanie z ich wiedzy i doświadczenia. Droga od powstania pomysłu utworzenia OKBDDN do finalnej realizacji projektu jest bardzo skomplikowana. Przewidywany czas potrzebny na wprowadzenie projektu w życie wynosi ok. 18 miesięcy, podczas których należy, między innymi: przygotować odpowiedni wniosek

i aplikować o jego finansowanie, stworzyć specjalistyczne karty zgłoszeń dla poszczególnych nowotworów, skonsultować projekt ze specjalizującymi się w zakresie prawa medycznego prawnikami, uzyskać zgody formalne na otwarcie i prowadzenie OKBDDN, stworzyć platformę i system informatyczny, a w końcu zatrudnić i przeszkolić pracowników i menedżerów danych. Dopiero przy wspólnym wysiłku oraz cierpliwości i wytrwałości zespołu zajmującego się powyższym projektem możliwe będzie stworzenie Ogólnopolskiej Krajowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami.

WNIOSKI

1. W pracy wykazano, że utworzenie Ogólnopolskiej Krajowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami jest możliwe i potrzebne, głównie ze względu na: konieczność powtarzanych i pogłębianych analiz danych statystycznych i epidemiologicznych oraz opracowanie nowych rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia poszczególnych nowotworów dziecięcych, tworzenie nowych modeli decyzyjnych, możliwość pozyskania szczegółowych informacji na temat tła genetycznego i środowiskowego nowotworów u dzieci, uzyskanie łatwego dostępu do usystematyzowanych, kompleksowych danych klinicznych, możliwość integracji z Ogólnopolskim Bankiem Pediatrycznych Guzów Litych (o ile powstanie) lub z bankami lokalnymi, ułatwienie współpracy międzynarodowej oraz możliwość oceny i porównania wyników leczenia w poszczególnych ośrodkach w Polsce.
2. Analiza kwestionariuszy opinii kierowników oddziałów onkologicznych i chirurgicznych dla dzieci w Polsce potwierdza, iż istnieje w Polsce zapotrzebowanie na stworzenie OKBDDN.
3. Przy tworzeniu OKBDDN warto skorzystać z doświadczenia działających już baz międzynarodowych, w postaci np. tworzenia paszportów ozdrowieńców, czy wprowadzenia formalnego obowiązku rejestracji wszystkich pacjentów.
4. Istnieje kilka możliwych dróg finansowania projektu, z czego najkorzystniejsze byłoby finansowanie lub współfinansowanie ze strony Ministerstwa Zdrowia oraz granty Narodowego Centrum Nauki.
5. W świetle prawa polskiego możliwe jest powstanie OKBDDN. Istnieją dwie możliwe ścieżki utworzenia bazy, na drodze wniosku do Ministra Zdrowia lub na drodze Obywatelskiej Inicjatywy Ustawodawczej.
6. W pracy zaprezentowano propozycję gotowego projektu utworzenia OKBDDN wraz z jego strukturą.

Abstrakt

WSTĘP: Ogólnopolska Kompleksowa Baza Danych Dzieci z Nowotworami jest projektem mającym trwale usystematyzować dane dotyczące onkologicznych pacjentów pediatrycznych. Pozwoli ona nie tylko na zebranie i dostarczenie dobrze udokumentowanych wyjściowych danych klinicznych, czy informacji o przebiegu procesu diagnostyczno-leczniczego ale i informacji dotyczących tła genetycznego czy środowiskowego chorób onkologicznych u dzieci. Bez takiego narzędzia jest wręcz niemożliwe prowadzenie współczesnych badań w onkologii dziecięcej, tymczasem dotychczasowe wysiłki na tym polu w Polsce cechowała daleko posunięta fragmentacja. Utworzenie dobrze działającego systemu umożliwi także wdrożenie nowych modeli decyzyjnych, promocję i rozwój badań nad nowymi lekami i rzadkimi chorobami, pomoc w wyborze skutecznych metod leczenia, rozwój nowych klasyfikacji diagnostyczno-leczniczych czy poszukiwanie czynników ryzyka i genetycznych predyspozycji chorób nowotworowych wśród dzieci. Wprowadzenie takiego systemu wymaga jednak wszechstronnej analizy danych statystycznych, epidemiologicznych, regulacji prawnych, możliwości finansowania oraz wynikającej z niej oceny zapotrzebowania na taki system w Polsce.

CELE PRACY: Celem pracy jest ocena potencjalnej skuteczności i celowości projektu oraz możliwości utworzenia i wdrożenia Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami, ocena zapotrzebowania na taki system w Polsce na podstawie analizy obecnej sytuacji i badania kwestionariuszowego, ocena i porównanie podobnych systemów stosowanych w różnych krajach (Niemcy, Włochy, Szwajcaria) oraz ocena możliwości wprowadzenia i sfinansowania utworzenia i działania takiego systemu w warunkach naszego kraju.

MATERIAŁ I METODY: Analiza podobnych systemów stosowanych w różnych krajach, m.in. włoskiego systemu CINECA i niemieckiego, przebadanie regulacji prawnych oraz analiza danych statystycznych, epidemiologicznych przemawiających za wprowadzeniem owego systemu w Polsce, badanie kwestionariuszowe wśród kierowników oddziałów i klinik w całej Polsce, analiza oczekiwań i preferencji polskich ośrodków medycznych (Oddziały Chirurgii

Dziecięcej, Onkologii Dziecięcej) przed wprowadzeniem takiego systemu. Ocena prawna dokonana w oparciu o obowiązujące w Polsce ustawy i rozporządzenia dotyczące ochrony danych osobowych oraz możliwości przetwarzania informacji o pacjentach. Ocena kosztów wprowadzenia oraz utrzymania systemu dokonana w oparciu o informacje dotyczące funkcjonowania podobnych systemów w innych krajach, jak i próba wyboru optymalnego narzędzia informatycznego do zastosowania w Polsce.

WYNIKI: Na podstawie przeprowadzonej analizy istniejących w Europie rozwiązań oraz wypełnionych przez kierowników klinik onkologicznych i chirurgicznych ankiet możliwe i potrzebne jest utworzenie Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami. Ponadto analiza prawna wydaje się potwierdzać możliwość utworzenia Ogólnopolskiej Kompleksowej Bazy Danych Dzieci z Nowotworami w świetle polskiego prawa.

Abstract

INTRODUCTION: The Polish Comprehensive Database for Children with Cancer is a project which will permanently systematize data on pediatric oncological patients. It will not only allow collection and provision of well documented clinical data or information about the diagnostic and treatment process but also information on the genetic or environmental background of oncological diseases in children. It is almost impossible to conduct contemporary research in pediatric oncology without it, while in Poland there is still a lot to do in this field. The creation of a well-functioning system will also enable the implementation of new decision-making models, promotion and development of research on new drugs and rare diseases, assistance in choosing effective treatment methods, development of new diagnostic and therapeutic classifications as well as the research for risk factors and genetic predisposition of cancer diseases in children. The introduction of such a system, however, requires comprehensive analysis of statistical and epidemiological data, legal regulations, financing options and the assessment of demand for such a registry in Poland.

AIMS OF THE STUDY: The aim of the study is to assess the potential effectiveness and purposefulness of the project and the possibility of creating The Polish Comprehensive Database for Children with Cancer, assessing the demand for such a registry in Poland based on the analysis of the current situation and a questionnaire survey, assessment and comparison of similar databases created in different European countries (Germany, Italy, Switzerland) and assessment of the funding possibilities of such a registry in our country.

MATERIALS AND METHODS: Analysis of similar systems used in various countries, for example the Italian system created by CINECA, research of legal regulations in Poland, analysis of statistical and epidemiological data, questionnaire survey among heads of departments and clinics throughout Poland, analysis of expectations and preferences of Polish medical centers (Departments of Pediatric Surgery, Departments of Pediatric Oncology). Legal assessment based on laws and regulations in Poland, including the protection of personal data and the

possibility of processing patient information. Assessment of the costs of creation and maintenance of the database, based on information on similar systems in other countries, as well as an attempt to choose the optimal IT tool.

RESULTS: Based on the analysis of existing solutions in Europe and surveys completed by the heads of oncological and surgical clinics, it is possible and necessary to create The Polish Comprehensive Database for Children with Cancer. In addition, legal analysis seems to confirm the possibility of its creation.

Bibliografia

1. Z, Al Lamki. Improving Cancer Care for Children in the Developing World: Challenges and Strategies. *Curr Pediatr Rev.* 2017, Vol. 13, 1, pp. 13-23.

2. Childhood cancer on the agenda. *The Lancet Haematology.* 2019, Vol. 6, 6.

3. American Society of Clinical Oncology. [Online] 2020. https://www.asco.org/people/peter-paul-yu-md-fasco.

4. Piana, Ronald. The ASCO Post. [Online] February 2016. https://www.ascopost.com/issues/february-10-2016/cancer-registries-and-the-evolving-role-of-big-data-in-cancer-care/.

5. IBM. [Online] 2020. https://www.ibm.com/watson-health.

6. Wielki słownik języka polskiego. [Online] 2014. https://wsjp.pl/index.php?id_hasla=15437.

7. IBM. [Online] 2020. https://researcher.watson.ibm.com/researcher/view_group.php?id=2099#3.

8. Zhu, Xiaoming. *Emerging Champions in the Digital Economy. New Theories and Cases on Evolving Technologies and Business Models.* Shanghai : Springer, 2019. p. 248. Vols. ISBN: 978-981-13-2628-8.

9. IBM. [Online] 2020. https://www.ibm.com/products/clinical-decision-support-oncology.

10. Somashekhar , S. P., et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: Agreement with an expert multidisciplinary tumor board. *Annals of Oncology.* 2018, Vol. 29, 2, pp. 418-423.

11. Liu, C., et al. Using Artificial Intelligence (Watson for Oncology) for Treatment Recommendations Amongst Chinese Patients with Lung Cancer: Feasibility Study. *J Med Internet Res.* 2018, Vol. 20, 9, p. e11087.

12. Słownik Języka Polskiego PWN. [Online] 2020. https://sjp.pwn.pl/slowniki/rejestr.html.

13. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. *SEER Training Modules.* [Online] 2020. https://training.seer.cancer.gov/registration/registry/history/.

14. Taylor, Mark R. "Rising of the Lights.". *Br Meg J.* 1926, Vol. 2, 3439, p. 1081.

15. *Bill of Mortality.* s.l. : The Scots Magazine (British Library Board), 1743.

16. Morabia, Alfredo. Epidemiology's 350th Anniversary: 1662–2012. *Epidemiology.* 2013, Vol. 24, 2, pp. 179-183.

17. Sutherland, Ian. A Tercentenary Tribute. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General).* 1963, Vol. 126, 4, pp. 537-556.

18. *Draft Environmental Impact Statement on Coke Oven Emissions (Federal register).* Washington : U.S. Department of Labor. Occupational Safety & Health Administration, 1975. pp. 32271-32272. Vol. 40.

19. Kennaway, E. L. The Data Relating to Cancer in the Publications of the General Register Office. *Br J Cancer.* 1950, Vol. 4, 2, pp. 158-172.

20. Brand, Richard A. Ernest Amory Codman, MD, 1869–1940. *Clin Orthop Relat Res.* 2009, Vol. 467, 11, pp. 2763-2765.

21. Codman, Ernest Amory. The Classic: The Registry of Bone Sarcomas as an Example of the End-Result Idea in Hospital Organization. *Clin Orthop Relat Res.* 2009, Vol. 467, 11, pp. 2766-2770.

22. Alam, Amm Sharuful. Cancer Registry and Its Different Aspects. *Journal of Enam Medical College.* 2012, Vol. 1, 2, pp. 76-80.

23. Bilimoria, Karl Y., et al. The National Cancer Data Base: A Powerful Initiative to Improve Cancer Care in the United States. *Ann Surg Oncol.* 2008, Vol. 15, 3, pp. 683-690.

24. International Association of Cancer Registries. [Online] 2020. http://www.iacr.com.fr.

25. World Health Organization. [Online] 2020. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer.

26. CINECA. [Online] 2020. https://www.cineca.it.

27. CINECA. *Brochure storia CINECA 40 anni.* [Online] 2019. https://www.cineca.it/sites/default/files/Brochure-storia-Cineca-40%20anni.pdf.

28. Top 500. The List. [Online] 2019. https://www.top500.org/lists/2012/06/.

29. *Decreto del Presidente della Repubblica .* 1969, Gazzetta Ufficiale della Republica Italiana, Vol. 30, p. 3.

30. The Green500 list. [Online] 2013. https://www.top500.org/green500/list/2013/11/ .

31. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. [Online] 2020. http://www.aieop.org/web/.

32. O'Leary, Maura, et al. Progress in Childhood Cancer: 50 Years of Research Collaboration, A Report from the Children's Oncology Group. *Semin Oncol.* 2008, Vol. 35, 5, pp. 484-493.

33. Repubblica Genova. [Online] 2016. https://genova.repubblica.it/cronaca/2016/10/06/news/addio_a_luisa_massimo_pioniera_della_pediatria_oncologica-149225813/?refresh_ce.

34. Premio Marcello Meroni. [Online] 2015. https://premiomarcellomeroni.it/vincitori/2016-giuseppe-masera-menzione-speciale-e-premio-del-pubblico/.

35. La Piazza. [Online] 2006. http://www.lapiazzarimini.it/2006/guido-paolucci-il-bravo-dottore-dei-bambini/.

36. AIEOP Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. [Online] 2000. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=12&ved=2ahUKEwjk

5fy96qDjAhWJs4sKHZUyD0UQFjALegQIBhAC&url=http%3A%2F%2Fwww.aieop.org%2Fstdoc%2Fregolam0315.doc&usg=AOvVaw1j9l7mbjVYyW-5xxEbx3k9 .

37. Mackiewicz, Paweł, Zakrzewska-Czerwińska, Jolanta and Cebrat, Stanisław. Genomika - dziedzina wiedzy XXI wieku. *Biotechnologia.* 2005, Vol. 3, 70, pp. 7-21.

38. International BEM Study Group. [Online] 2020. https://bfminternational.wordpress.com/about-us/history/.

39. Rondelli, Roberto, et al. Il contributo dell'Associazione italiana di ematologia e oncologia pediatrica (AIEOP). *Epidemiol Prev.* 2016, Vol. 40, 5 Suppl 2, pp. 1-68.

40. Survivorship passport. *CINECA.* [Online] 2019. http://www.survivorshippassport.org.

41. Haupt, R., et al. The 'Survivorship Passport' for childhood cancer survivors. *Eur J Cancer.* 2018, Vol. 102, pp. 69-81.

42. U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Health. National Cancer Institute. *Childhood Cancers.* [Online] 2020. https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/ccss.

43. Hełka, Marta, et al. Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży na terenie województwa śląskiego. *Review and Research in Cancer Treatment.* 2016, Vol. 2, 1, pp. 18-25.

44. Gibson, Todd M, et al. Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970–99: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *The Lancet Oncology.* 2018, Vol. 19, 12, pp. 1590-1601.

45. Grabow, D., et al. The PanCareSurFup cohort of 83,333 five-year survivors of childhood cancer: a cohort from 12 European countries. *Eur J Epidemiol.* 2018, Vol. 33, 3, pp. 335-349.

46. Giunta, M. L., et al. Malignant hepatic Tumors in Pediatric Patients: Clinical and Radiological Features. *WCRJ.* 2015, Vol. 2, 1, p. e481.

47. Ferrari, A., et al. The challenge of very rare tumours in childhood: the Italian TREP project. *Eur J Cancer. .* 2007, Vol. 43, 4, pp. 654-659.

48. De Rosa, M., Rinaldi, E. and Covezzoli, A. Virtual Consultation System To Enable Rare Diseases Diagnosis. *Value in Health.* 2015, Vol. 18, 7, p. A366.

49. European Comission. *EUROPEAN NETWORK for CANCER research in CHILDREN and ADOLESCENTS.* [Online] 2019. https://cordis.europa.eu/project/id/261474.

50. SIOPEL. [Online] 2015. www.siopel.org/consultation.

51. european Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors. [Online] 2020. https://www.raretumors-children.eu.

52. Ferrari, A., Schneider, DT and Bisogno, G. The founding of the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors--EXPeRT. *Expert Rev Anticancer Ther. .* 2013, Vol. 13, 1, pp. 1-3.

53. European Expert Paediatric Oncology Reference Network for Diagnostics and Treatment. [Online] 2020. http://expornet.eu.

54. Visual Consultation System CINECA. [Online] 2019. http://vrt.cineca.it.

55. European Reference Networks. [Online] 2019. http://paedcan.ern-net.eu.

56. European Reference Network. *Clinical Patient Management System.* [Online] 2020. https://ern-euro-nmd.eu/clinical-patient-management-system/.

57. Bernts, LHP, et al. Position statement on access to care in rare liver diseases: advancements of the European reference network (ERN) RARE-LIVER. *Orphanet J Rare Dis.* 2019, Vol. 14, 1, p. 169.

58. OpenApp Evidence for Healthcare. [Online] 2019. https://www.openapp.ie.

59. Universitäts Medizin Mainz. *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI).* [Online] 2020. http://www.unimedizin-mainz.de/imbei/imbei/imbei-startseite.html?L=1.

60. Universitäts Medizin Mainz. *German Childhood Cancer Registry.* [Online] 2020. http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr-gb/about-us/overview.html?L=1 .

61. Kaatsch, Peter. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews.* 2010, Vol. 36, 4, pp. 277-285.

62. Kaatsch, Peter, et al. Second Malignant Neoplasms After Childhood Cancer in Germany – Results from the Long-term Follow-up of the German Childhood Cancer Registry. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2009, Vol. 185, Suppl 2, pp. 8-10.

63. Kaatsch, Peter, et al. 10th edition. Robert Koch Institute (ed.) and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany. *Cancer in Germany 2011/2012.* [Online] 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Publications/Cancer_in_Germany/cancer_chapters_2011_2012/cancer_germany_2011_2012.pdf?__blob=publicationFile.

64. Wietek, Frank and Kamp, Vera. *GEOMED '97 Proceedings of the International Workshop on Geomedical Systems.* Leipzig : B.G. Teubner Stuttgart, 1998. pp. 183-184.

65. Bundesausschuss, Gemeinsamer. Richtlinie zur Kinderonkologie. [Online] November 2019. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1760/KiOn-RL_2018-11-07_iK-2019-01-01.pdf.

66. Federal Ministry of Health. [Online] 2018. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/ministry/the-federal-ministry-of-health.html.

67. Ministerium für Soziales, Arbeit, Gesundheit und Demografie. [Online] 2019. https://msagd.rlp.de/de/unser-haus/.

68. Deutsches Kinderkrebsregister. *Jahresbericht / Annual Report 2016.* [Online] 2016. http://www.unimedizin-

mainz.de/typo3temp/secure_downloads/34102/0/17aa97a18ea4a834424f1eb1a46e6ada9829b582/jb2016_s.pdf.

69. Stenzhorn, Holger. ObTiMA. *J Clin Bioinforma.* 2015, Vol. 5, Suppl 1, p. S3.

70. Stenzhorn, H., et al. The ObTiMA system - ontology-based managing of clinical trials. *Stud Health Technol Inform.* 2010, Vol. 160, 2, pp. 1090-1094.

71. Personalized Medicine. [Online] 2019. http://p-medicine.eu/tools/obtima/.

72. Marés, J., et al. p-medicine: A Medical Informatics Platform for Integrated Large Scale Heterogeneous Patient Data. *AMIA Annu Symp Proc.* 2014, Vol. 2014, pp. 872-881.

73. ObTiMA. [Online] 2016. https://obtima.org/index.php.

74. Kinderkrebsregister. Registre du cancer de l'enfant. Registro dei tumori pediatrici. Childhood Cancer Registry. [Online] 2019. https://www.registretumeursenfants.ch.

75. Michel, G., et al. The Swiss Childhood Cancer Registry: Rationale, organisation and results for the years 2001-2005. *Swiss Med Wkly.* 2007, Vol. 137, 35-36, pp. 502-509.

76. Universität Bern. *Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM).* [Online] 2020. https://www.ispm.unibe.ch.

77. Confederazione Svizzera. *Rapport sur les résultats de la procédure de consultation relative à la loi fédérale sur l'enregistrement des maladies oncologiques (LEMO).* [Online] 2013. https://www.admin.ch/ch/f/gg/pc/documents/2151/Rapport_LEMO.pdf.

78. Confédération siusse. *Loi fédérale sur l'enregistrement des maladies oncologiques.* [Online] 2020. https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20121618/index.html.

79. Confédération suisse. *Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques.* [Online] 2019. https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-mensch-gesundheit/gesetzgebung-krebsregistrierung/Krebsregistrierungsgesetz.html.

80. Confédération suisse. *Loi fédérale sur la protection des données.* [Online] 2019. https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19920153/index.html.

81. Steliarova-Foucher, E., et al. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer.* 2005, Vol. 103, 7, pp. 1457-1467.

82. Swiss Childhood Cancer Registry. *Annual Report 2017/2018.* [Online] 2019. https://new.kinderkrebsregister.ch/wp-content/uploads/sites/2/2019/09/FINAL-Annual-Report_2017_2018_with-CC-license.pdf.

83. Krajowy Rejestr Nowotworów. [Online] 2019. http://onkologia.org.pl.

84. Kowalczyk, Jerzy. *Onkohematologia dziecięca - co nowego?* s.l. : Cornetis Sp. z o.o., 2012. pp. 1-5.

85. Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej. [Online] 2017. https://ptohd.pl.

86. Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych. *Oddziały Chirurgii Dziecięcej w Polsce.* [Online] 2019. https://ptchd.pl/oddzialy-ptchd/.

87. Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. *Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą.* [Online] 2019. https://rpwdl.csioz.gov.pl.

88. Narodowy Instytut Onkologii. *Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie.* [Online] 2020. http://www.onkologia.krakow.pl/index.php?curpg=cook287.

89. Świętokszyskie Centrum Onkologii. [Online] 2019. www.onkol.kielce.pl/onkol/.

90. Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu. *Epidemiology Department and the Lower Silesian Cancer Registry - Regional Cancer Registry Office.* [Online] 2017. https://www.dco.com.pl/epidemiology-department-and-the-lower-silesian-cancer-registry-regional-cancer-registry-office/.

91. Opolskie Centrum Onkologii. [Online] 2020. http://nowa.onkologia.opole.pl/rejestr-nowotworow.

92. Narodowy Instytut Onkologii. *Oddział w Gliwicach.* [Online] 2018. http://www.io.gliwice.pl/strona.php?typ=4&m=35.

93. Mazowiecki Rejestr Nowotworów. [Online] 2017. http://wrrn.waw.pl.

94. Wielkopolski Rejestr Nowotworów. [Online] 2010. https://www.wco.pl/wrn/pl/.

95. European Network of Cancer Registries. [Online] 2019. https://encr.eu.

96. Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej. *Lubelski Rejestr Nowotworów.* [Online] 2020. https://cozl.eu/nauka/lubelski-rejestr-nowotworow-wojewodzkie-biuro-rejestracji.

97. Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina. *Podkarpacki Rejestr Nowotworów.* [Online] 2019. http://www.szpital.rzeszow.pl/pco/podkarpacki_rejestr_nowotworow/o_rejestrze/.

98. Kowalczyk, JR, et al. Incidence of childhood cancers in Poland in 1995-1999. *Med Sci Monit.* 2002, Vol. 8, 8, pp. 587-590.

99. Labmaster. *Systemy typu LIMS.* [Online] 2013. http://www.labmaster.pl/czym-jest-lims/.

100. Nationales Centrum fur Tumorerkrankungen Heidelberg. [Online] 2019. https://www.nct-heidelberg.de/forschung/nct-core-services/nct-tissue-bank.html.

101. Stop cancer. [Online] 2019. https://www.cnio.es/en/research-innovation/services/biobank/.

102. Komisja Europejska. *European frozen tumour tissue bank.* [Online] 2005. https://cordis.europa.eu/project/id/QLRI-CT-2002-01551/pl.

103. Niklinski, Jacek, et al. Systematic biobanking, novel imaging techniques, and advanced molecular analysis for precise tumor diagnosis and therapy: The Polish MOBIT project. *Advances in Medical Sciences.* 2017, Vol. 62, 2, pp. 405-413.

104. Strona główna Sejmu Rzeczpospolitej Polskiej. *ISAP - Internetowy System Aktów Prawnych.* [Online] 2018. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20180001197.

105. Dziennik Ustaw Nr 113. [Online] 2011. http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111130657/O/D20110657.pdf.

106. Kancelaria Sejmu. [Online] 1995. http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000591/T/D20120591L.pdf.

107. Kancelaria Sejmu. [Online] 2018. http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180001000/T/D20181000L.pdf.

108. Access to European Union law. [Online] 2016. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/ALL/?uri=CELEX:32016R0679.

109. Strona główna Sejmu Rzeczpospolitej Polskiej. *ISAP - Internetowy System Aktów Prawnych.* [Online] 2015. http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20150001991.

110. Strona główna Sejmu Rzeczpospolitej Polskiej. *ISAP - Internetowy System Aktów Prawnych.* [Online] 2015. http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120001497.

111. Narodowy Instytut Onkologii. *Powstaje nowoczesna platforma gromadzenia danych o chorobach nowotworowych.* [Online] 2019. https://www.coi.pl/powstaje-nowoczesna-platforma-gromadzenia-danych-o-chorobach-nowotworowych/.

112. Krajowy Rejestr Nowotworów. *Projekt utworzenia Polskiego Rejestru Onko-Hematologicznego (PROH).* [Online] 2019. http://onkologia.org.pl/proh/.

113. SIOP Europe. *Europejskie Standardy Opieki nad Dziećmi z Chorobą Nowotworową.* [Online] 2009. https://www.siope.eu/wp-content/uploads/2013/09/European_Standards_Polish.pdf.

114. Polityka zdrowotna. *Powstaną cztery Krajowe Rejestry. Jakie?* [Online] 2019. https://www.politykazdrowotna.com/48139,powstana-cztery-krajowe-rejestry-jakie.

115. Ustawa Sejmu Rzeczpospolitej Polskiej. [Online] 2018. http://www.sejm.gov.pl/prawo/inicjat.htm.

116. Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej. [Online] 1997. https://www.sejm.gov.pl/prawo/konst/polski/kon1.htm.

117. Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. [Online] 2015. www.csioz.gov.pl.

118. Gliklich, RE, et al. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd edition. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).* 2014, Vol. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208634/.

119. World Health Organization. *ICD-10 2016.* [Online] 2020. https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/.

120. EUPID - European Patient Identity Management. [Online] 2017. https://eupid.eu/#/home.

121. National Cancer Institute. *TNM Cancer Staging .* [Online] 2019. https://staging.seer.cancer.gov/tnm/home/1.9/.

122. Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej. [Online] 2017. https://ptohd.pl/osrodki/osrodki-onkologiczne/.

123. European Cystic Fibrosis Society. [Online] 2020. https://www.ecfs.eu.

124. Sii Polska. [Online] 2020. https://sii.pl.

125. Narodowe Centrum Nauki. [Online] 2019. https://ncn.gov.pl.

126. Strona główna Sejmu Rzeczpospolitej Polskiej. *ISAP - Internetowy System Aktów Prawnych.* [Online] 2019. http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190001384.

127. Narodowe Centrum Nauki. *Zadania NCN.* [Online] 2019. https://ncn.gov.pl/o-ncn/zadania-ncn.

128. Narodowe Centrum Nauki. *Typy konkursów.* [Online] 2019. https://www.ncn.gov.pl/finansowanie-nauki/konkursy/typy.

129. Narodowe Centrum Nauki. *Ogłoszenie konkursu MAESTRO 11.* [Online] 2019. https://www.ncn.gov.pl/ogloszenia/konkursy/maestro11.

130. Narodowe Centrum Nauki. *Ogłoszenie konkursu TANGO 4.* [Online] 2019. https://www.ncn.gov.pl/ogloszenia/konkursy/tango4.

131. Agencja Badań Medycznych. [Online] 2019. https://abm.gov.pl.

132. Kancelaria Sejmu. [Online] 2019. http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20190000447/T/D20190447L.pdf.

133. European Research Council. [Online] 2019. https://erc.europa.eu.

134. Narodowe Centrum Nauki. *Fundusze EOG i fundusze norweskie 2014-2021.* [Online] 2019. https://ncn.gov.pl/eeanorwaygrants.

135. Steliarova-Foucher, E., et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017, Vol. 18, 6, pp. 719-731.

136. Gupta, Sumit, et al. *Treating Childhood Cancers in Low- and Middle-Income Countries.* Washington : s.n., 2015. pp. 121-146. Vol. 3 Chapter 7.

137. Howard, SC, et al. The My Child Matters programme: effect of public-private partnerships on paediatric cancer care in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol.* 2018, Vol. 19, 5, pp. e252-e266.

138. Carrasco Salas, Pilar, Lapunzina, Pablo and Pérez-Martinez, Antonio. Genetic predisposition to childhood cancer. *Anales de pediatria.* 2017, Vol. 87, 3, pp. 125-127.

139. Livingston, EH. German medical group: apology for Nazi physicians' actions, warning for future. *JAMA.* 2012, Vol. 308, 7, pp. 657-658.

140. Office of History. National Institutes of Health. [Online] 2019. https://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf.

141. Hilgers, Ralf-Dieter, Roes, Kit and Stallard, Nigel. Directions for new developments on statistical design and analysis of small population group trials. *Orphanet J Rare Dis.* 2016, Vol. 11, 78.

142. Anazawa, T., Miyata, H. and Gotoh, M. Cancer registries in Japan: National Clinical Database and site-specific cancer registries. *Int J Clin Oncol.* 2015, Vol. 20, 1, pp. 5-10.

143. Valsecchi, MG and Steliarova-Foucher, E. Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? *Lancet Oncol.* 2008, Vol. 9, 2, pp. 159-167.

144. Rodriguez-Galindo, C., et al. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr.* 2013, Vol. 25, 1, pp. 3-15.

145. Fedorovsky, JM, Cuervo, LG and Luciani, S. Pediatric cancer registries in Latin America: the case of Argentina's pediatric cancer registry. *Rev Panam Salud Publica.* 2017, Vol. 41, p. e152.

146. Tunis, SR, Stryer, DB and Clancy, CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA.* 2003, Vol. 290, 12, pp. 1624-1632.

147. Joseph, Pathama D., Craig, Jonathan C. and Caldwell, Patrina HY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol.* 2015, Vol. 79, 3, pp. 357-369.

148. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie Rejestru Hipercholesterolemii Rodzinnej.* [Online] styczeń 8, 2020. http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200000083/O/D20200083.pdf.

149. European Atherosclerosis Society. *The EAS-FH Studies Collaboration.* [Online] 2019. https://www.eas-society.org/page/fhsc.

150. Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej. [Online] 2017. https://ptohd.pl.

151. Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych. *Oddziały Chirurgii Dziecięcej w Polsce.* [Online] 2019. https://ptchd.pl/oddzialy-ptchd/.

152. U.S. National Library of Medicine. *Allogeneic Stem Cell Transplantation for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukaemia.* [Online] 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01949129.

153. International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Research Network. [Online] 2019. https://www.siopen-r-net.org.

154. U.S. National Library of Medicine. *Second International Inter-Group Study for Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents.* [Online] 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684708.

155. SIOP - Renal Study Group (SIOP-RTSG). [Online] 2016. http://siop-rtsg.org.

156. kinderkrebsinfo.de. *Registry for soft tissue sarcoma and other soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults: CWS-SoTiSaR.* [Online] 2009. https://www.kinderkrebsinfo.de/health_professionals/clinical_trials/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/cws_sotisar/index_eng.html.

157. Otte, JB and Meyers, R. PLUTO first report. *Pediatr Transplant.* 2010, Vol. 14, 7, pp. 830-835.

158. Cooper, GM. *The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition. The Development and Causes of Cancer.* Sunderland : Sinauer Associates, 2000. Vol. Chapter 15.

Załączniki

1. Survivorship Passport – przykładowy pacjent.
2. Kwestionariusz dot. opinii nt. zapotrzebowania na utworzenie Wspólnej Krajowej Pediatrycznej Bazy Guzów Litych.
3. MZ/N-1a Karta Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego.
4. Przykładowy formularz zgłoszeniowy dla wątrobiaka zarodkowego (Hepatoblastoma).

Załącznik 1. Survivorship Passport – przykładowy pacjent

SUMMARY OF CANCER TREATMENT

This Survivorship Passport is a short summary extracted from the information reported in the medical record. It describes the disease and its clinical course as well the treatments you received.This document does not replace the medical record that is always available at our center.

******

Passport Number: IT12509**85**

PERSONAL DATA

Date of birth	**/**/2002	**Sex**	Female

FIRST TUMOR

DIAGNOSIS

Date of diagnosis	20/09/2005
Institution	Istituto "Giannina Gaslini", Genova
Diagnosis	Nephroblastoma, NOS
Diagnosis description	Wilms' Tumor
Site	Kidney, NOS
Laterality	Left
Metastatic	No

OTHER DISEASES

Hereditary Cancer Predisposition Syndrome or medical condition cancer associated	No
Other medical conditions, not cancer associated	No

FRONT LINE TREATMENT

The treatment has been executed following	Trial/Protocol: AIEOP TW 2003	
Group/Arm/Randomization	1A	
Summary of major treatments	Chemotherapy	Yes
	Stem Cell transplantation	No
	Radiotherapy	No
	Major Surgery	Yes
Progression/relapse during frontline treatment	No	
Date of first elective end of treatment	04/11/2005	

RELAPSE AFTER FIRST ELECTIVE END OF TREATMENT

N. 1

Type of event	Relapse	
Date	08/02/2006	
Type	Local	
The salvage treatment has been executed following	Trial/Protocol: AIEOP TW 2003	
Summary of major treatments	Chemotherapy	Yes
	Stem Cell transplantation	Yes
	Radiotherapy	Yes
	Major Surgery	No
Date of end of treatment	13/06/2006	

CHEMOTHERAPY

CLINICAL COURSE

Start date	20/09/2005	**End date**	04/11/2005
	CLASSIC/TRADITIONAL ANTINEOPLASTIC AGENTS		
Drug name		**Total cumulative dose**	**Measure unit**
Vincristine		8.64 (Dose given)	mg/m2
Dactinomycin		3.9 (Dose given)	mg/m2
Intrathecal injections		No	
	OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS		
Hormones		No	
Immunotherapy		No	
	OTHER TREATMENTS		
Other treatments		No	

RELAPSE AFTER FIRST ELECTIVE END OF TREATMENT N. 1

N. 1

Start date	08/02/2006	**End date**	13/06/2006
	CLASSIC/TRADITIONAL ANTINEOPLASTIC AGENTS		
Drug name		**Total cumulative dose**	**Measure unit**
Etoposide		1161.29 (Dose given)	mg/m2

Ifosfamide	11.61 (Dose given)	gr/m2	
Cyclophosphamide	1.29 (Dose given)	gr/m2	
Melphalan	129.03 (Dose given)	mg/m2	
Carboplatin	1725.81 (Dose given)	mg/m2	
Doxorubicin	111.29 (Dose given)	mg/m2	
Intrathecal injections	No		
	OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS		
Hormones	No		
Immunotherapy	No		
	OTHER TREATMENTS		
Other treatments	No		

STEM CELL TRANSPLANTATION

RELAPSE AFTER FIRST ELECTIVE END OF TREATMENT N. 1

N. 1	
Date of transplant	27/04/2006
Type of donor	Autologous

RADIATION THERAPY EPISODE

RELAPSE AFTER FIRST ELECTIVE END OF TREATMENT N. 1

N. 1					
Type of radiotherapy		External beam: Linac (Linear Accelerator) electrons			
Start date	29/05/2006	**End date**	13/06/2006		
Site (1)		Flank / hemiabdomen (top of diaphragm to iliac crest) (left)		**Dose**	20 Gy

MAJOR SURGERY

CLINICAL COURSE

N. 1	
Date of surgery	20/09/2005
Surgery description	Left Nephrectomy

OTHER INFORMATION AND RELEVANT CLINICAL EVENTS DURING TREATMENT

RELAPSE AFTER FIRST ELECTIVE END OF TREATMENT N. 1

N. 1	
CVC positioning	Yes
If yes, specify the site	Right jugular vein
Last transfusion date	05/05/2006

RECOMMENDATIONS FOR FOLLOW-UP

Because of the treatment you have had we have listed the tests recommended for you. This advice is because a few people who had the same treatment as you have developed problems which we hope can be picked up at an early and treatable stage.

Cardiomyopathy Screening

We think that you need regular checks on how your heart is working.

Premature Ovarian Insufficiency Surveillance

We think that you need regular checks to monitor your ovarian function.

Although the risk is greater with higher doses of treatment, it is still possible for lower doses to cause premature ovarian insufficiency in a few females.

Data are updated to the date of issue of the passport or the date of the last clinical examination certified by the physician.

GASLINI

Passport issued by ***Davide Saraceno***

Institution ***Istituto "Giannina Gaslini", Genova***

Date of issue ***28/02/2018***

Signature of the doctor in charge:

Załącznik 2. Kwestionariusz dot. opinii nt. zapotrzebowania na utworzenie Wspólnej Krajowej Pediatrycznej Bazy Guzów Litych

KWESTIONARIUSZ

Ocena potencjalnej skuteczności i celowości projektu Wspólnej Narodowej Pediatrycznej Bazy Guzów Litych.

I. Dane dotyczące oddziału

1) pełna nazwa: _____
2) dane kontaktowe:
- adres: _____
_____
- telefon: _____
- mail: _____
- strona internetowa: _____

3) zakres działalności: chirurgia dziecięca / onkologia dziecięca / urologia dziecięca / hematologia dziecięca*
4) liczba łóżek na oddziale: _____
5) średnia roczna liczba pacjentów: _____
6) średnia roczna liczba pacjentów onkologicznych: _____

II. Bazy / rejestry

1) czy na oddziale prowadzi się statystykę wewnętrzną lub wewnętrzną bazę danych oddziału, w stosunku do pacjentów onkologicznych? **TAK / NIE***
2) jeśli TAK:
- czy korzystają Państwo z baz i rejestrów międzynarodowych? **TAK / NIE***
  * ile takich baz/rejestrów Państwo obsługują?_____
  * jakie to bazy/rejestry (pełna nazwa): _____
_____
_____
_____
  * jak są skonstruowane i kto je opracował?_____
_____
_____
_____
  * jakich pacjentów dotyczą? (choroby, wiek pacjentów) _____
_____
_____
_____
  * ilu pacjentów mają Państwo w każdej z tych baz/rejestrów? _____
_____
_____
_____

- czy korzystają Państwo z baz i rejestrów ogólnopolskich? **TAK / NIE***

  * ile takich baz/rejestrów Państwo obsługują?_____

  * jakie to bazy/rejestry (pełna nazwa): _____

  * jak są skonstruowane i kto je opracował?_____

  * jakich pacjentów dotyczą? (choroby, wiek pacjentów) _____

  * ilu pacjentów mają Państwo w każdej z tych baz/rejestrów? _____

- czy korzystają Państwo z baz i rejestrów regionalnych? **TAK / NIE***

  * ile takich baz/rejestrów Państwo obsługują?_____

  * jakie to bazy/rejestry (pełna nazwa): _____

  * jak są skonstruowane i kto je opracował?_____

  * jakich pacjentów dotyczą? (choroby, wiek pacjentów) _____

  * ilu pacjentów mają Państwo w każdej z tych baz/rejestrów? _____

  * czy wykorzystywane przez Państwa bazy / rejestry reginalne są zintegrowane z innymi rejestrami, zwłaszcza międzynarodowymi? **TAK / NIE***

  - jakimi? _____

3) czy na Państwa oddziale jest zatrudniona osoba/y odpowiedzialna/e za wpisywanie danych (*Data Manager*)? **TAK / NIE***

4) jeśli tak: Ile jest takich osób? _____
5) jeśli tak to w jakim wymiarze godzin tygodniowo? Przez kogo jest opłacana?
- wymiar godzin: _____
- finansowanie: _____
6) czy w Państwa placówce jest zgoda dyrekcji na prowadzenie bazy danych?
TAK / NIE*
7) jaki jest w przybliżeniu koszt prowadzenia ww. baz/rejestrów? _____
_____
8) czy Państwa placówka dysponuje odpowiednim zapleczem informatycznym, umożliwiającym komputerową obsługę baz/rejestrów? **TAK / NIE***

III. Biobank

1) Czy mają Państwo Biobank:
- <u>własny</u> : **TAK / NIE***
* jaki program informatyczny go obsługuje? _____
_____
* czy jest on zintegrowany z innymi bazami danych? **TAK / NIE***
- jakimi? _____
_____
- <u>lokalny</u> : **TAK / NIE***
* jaki program informatyczny go obsługuje? _____
_____
* czy jest on zintegrowany z innymi bazami danych? **TAK / NIE***
- jakimi? _____
_____
- <u>regionalny</u> : **TAK / NIE***
* jest to Biobank funkcjonujący w Klinice / w szpitalu / na uczelni*
* jaki program informatyczny go obsługuje? _____
_____
* czy jest on zintegrowany z innymi bazami danych? **TAK / NIE***
- jakimi? _____
_____

IV. Dane szczegółowe dotyczące pacjentów onkologicznych

1) średnia roczna liczba pacjentów z:
- guzami litymi: _____
- nowotworami układu pokarmowego: _____
- nowotworami układu oddechowego: _____
- nowotworami układu endokrynnego: _____
- nowotworami układu nerwowego: _____

- nowotworami układu moczowo-płciowego: _____
- innymi: _____

V. Badanie opinii

1) Czy według Pana/ Pani utworzenie Wspólnej Narodowej Pediatrycznej Bazy Guzów Litych jest potrzebne? Dlaczego?

_____
_____
_____
_____
_____
_____

2) Czego oczekuje Pan/Pani od Wspólnej Narodowej Pediatrycznej Bazy Guzów Litych oraz systemu, który będzie ją obsługiwał?

_____
_____
_____
_____
_____
_____

3) Jakie kryteria weług Pana/Pani powinny zostać spełnione, aby taka baza poprawnie funkcjonowała w Polsce?

_____
_____
_____
_____
_____
_____

4) Jakie są Państwa oczekiwania względem integracji bazy danych z oprogramowaniem Biobanku? Które Biobanki (polskie i międzynarodowe) powinny być Państwa zdaniem zintegrowane z taką bazą?

_____
_____
_____
_____
_____
_____

VI. Czy mają Państwo dodatkowe uwagi?

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

* niepotrzebne skreślić

Załącznik 3. MZ/N-1a Karta Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego

***Adresat: MINISTERSTWO ZDROWIA;* Wojewódzkie Biuro Rejestracji Nowotworów**
Przekazać w terminach przewidzianych w programie badań statystycznych statystyki publicznej

Numer w KRN

MZ/N-1a KARTA ZGŁOSZENIA NOWOTWORU ZŁOŚLIWEGO

1. Nazwa i adres jednostki—pieczątka z numerem REGON

2. REGON (cz. I resort. kodu identyf.)

3. PESEL

4. Data urodzenia ___-___-___ (dzień - miesiąc - rok)

5. Płeć ☐mężczyzna ☐kobieta

6. Obywatelstwo ☐ polskie ☐ obcokrajowiec (Kraj pochodzenia)

7. Nazwisko

8. Imię

ADRES

9. Miejscowość

10. Kod pocztowy

11. Ulica, nr domu, nr mieszkania

12. Kod TERYT

13. Województwo

14. Powiat

15. Gmina

16. Ukończona szkoła ☐ bez wykształcenia ☐ podstawowa ☐ gimnazjum ☐ zasadnicza zawodowa ☐ średnia ☐ policealna ☐ wyższa

17. DATA ROZPOZNANIA ___-___-___ (dzień - miesiąc - rok)

DATA PRZYJĘCIA

18. do ambulatorium ___-___-___ (dzień - miesiąc - rok)

19. do szpitala ___-___-___ (dzień - miesiąc - rok)

20. Data wypisu ___-___-___ (dzień - miesiąc - rok)

21. DATA ZGONU ___-___-___ (dzień - miesiąc - rok)

22. Miejsce zgonu
☐szpital
☐dom
☐inne

23. Przyczyna zgonu
☐nowotwór
☐inna

24. Kod przyczyny zgonu ICD-10
wyjściowa
wtórna
bezpośrednia

25. ROZPOZNANIE KLINICZNE: ICD-10

Opis i lokalizacja nowotworu: .....

28. Nowotwór ☐ pojedynczy ☐ mnogi ☐ przerzut

29. Miejsce przerzutu: .....

30. Data przerzutu ___-___-___ (dzień - miesiąc - rok)

31. Strona ciała ☐ prawa ☐ lewa ☐ obie strony

32. Kod zaawansowania TNM (7 rewizja)
☐ **TIS** **T** ___ **N** ___ **M** ___

33. Inne klasyfikacje zaawansowania .....
(np. FIGO, Clark/Breslow, Astler-Coller, Ann Arbor, Gleason)
Wynik

26. Rozpoznanie histopatologiczne

27. Kod histopat.

☐Nie pobrano materiału do badania
☐ Pobrano wycinek (badanie w toku)
☐ Wynik negatywny (nie potwierdzono nowotworu)
☐ Wynik pozytywny (potwierdzono nowotwór)

Typ histologiczny: .....

34. Stopień zaawansowania
☐Stopień 0 (Tis)
☐Stopień I ☐IA ☐IB ☐IC
☐Stopień II ☐IIA ☐IIB ☐IIC
☐Stopień III ☐IIIA ☐IIIB ☐IIIC
☐Stopień IV ☐IVA ☐IVB ☐IVC

35. Stadium zaawansowania
☐*in situ*
☐miejscowe
☐regionalne (przerzuty reg.)
☐uogólnione (przerzuty odl.)

36. Inne podstawy rozpoznania
☐ cytologia ☐ operacja wywiad.
☐ markery nowotw. ☐ badanie kliniczne
☐ endoskopia ☐ sekcja
☐ radiologia ☐ tylko akt zgonu
☐ inne bad. obraz. ☐ skryning tura .....

37. Leczenie skojarzone
☐radioter.+chemioter.
☐chirurgia+chemioter.
☐radioter.+chemioter.+chirurgia
☐radioter.+chirurgia
Data rozpoczęcia: ___-___-___ (dzień miesiąc rok)
☐lecz. nieskojarzone (wypełnić pkt 36)

38. Leczenie nieskojarzone
Możliwe zaznaczenie kilku pól — dzień - miesiąc - rok
☐chirurgia ___-___-___
☐radioterapia ___-___-___
☐chemioterapia ___-___-___
☐hormonoterapia ___-___-___
☐immunoterapia ___-___-___
☐ter. celowana ___-___-___
☐przeszczep ___-___-___
☐inne ..... ___-___-___

39. Dla raka piersi (C50, D05)
☐mastektomia ☐leczenie oszczędzające

40. Rodzaj leczenia ☐ radykalne ☐ paliatywne ☐ objawowe ☐ skierowany na leczenie ☐ brak zgody na leczenie

41. Data wypełnienia ___-___-___ (dzień - miesiąc - rok)

Identyfikator osoby wprowadzającej

42. Nr PWZ lekarza

43. Podpis i pieczątka lekarza .....

INSTRUKCJA WYPEŁNIANIA KARTY ZGŁOSZENIA NOWOTWORU ZŁOŚLIWEGO

Zasady Ogólne

Karta Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego MZ/N-1a służy do zgłaszania wykrytych przypadków nowotworów złośliwych oraz raka *in situ* przez placówki publicznej i niepublicznej służby zdrowia na terenie całego kraju.

Kartę należy wypełniać:

- przy pierwszym rozpoznaniu lub podejrzeniu nowotworu,
- przy tych wizytach kontrolnych, w czasie których zostały stwierdzone istotne zmiany mające związek z:

diagnozą (zmiana lub doprecyzowanie rozpoznania, stwierdzenie kolejnego nowotworu); leczeniem (podjęcie i zakończenie leczenia, wdrożenie innego leczenia); postępem choroby (stwierdzenie przerzutów, nawrotu, progresji lub transformacji choroby).

- na podstawie aktu zgonu, jeśli przyczyną zgonu był nowotwór złośliwy.

Zgłoszeniu podlegają choroby nowotworowe oznaczone w X rewizji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych numerami C00-C97, D00-D09 oraz D37-D48 (nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze).

ZASADY WYPEŁNIANIA KARTY

Kartę należy wypełniać czytelnie czarnym lub niebieskim długopisem, używając drukowanych liter, a pola kodowe zaznaczać **symbolem X** wewnątrz obszaru pola.

Pola oznaczone szarym kolorem można pozostawić niewypełnione (nr 12, 25, 27).

Pole 1. Należy wstawić nazwę lub stempel jednostki zgłaszającej.
Pole 2. Należy wpisać część I resortowego kodu identyfikacyjnego (REGON).
Pole 3. Należy wpisać pełny numer PESEL.
Pole 4. Należy wpisać datę urodzenia według ustalonego formatu: dd-mm-rrrr.
Pole 5. Należy zaznaczyć znakiem X odpowiednią płeć.
Pole 6. W przypadku obywateli innych krajów niż Polska, należy wpisać kraj pochodzenia
Pole 7. Należy wpisać aktualne nazwisko pacjenta.
Pole 8. Należy wpisać imię (imiona) pacjenta.
Pole 9. Należy wpisać miejscowość, w której pacjent jest zameldowany na stałe.
Pole 10. Należy wpisać kod pocztowy miejsca zamieszkania pacjenta.
Pole 11. Należy wpisać ulicę, nr domu i mieszkania pacjenta w miejscu zameldowania.
Pole 12. Nie wypełniać (wypełnia właściwy rejestr onkologiczny).
Pole 13. Należy wpisać województwo, w którym leży miejscowość.
Pole 14. Należy wpisać powiat, w którym leży miejscowość.
Pole 15. Należy wpisać gminę, w której leży miejscowość.
Pole 16. Należy zaznaczyć znakiem X ukończoną przez pacjenta szkołę.
Pole 17. Należy wpisać datę rozpoznania nowotworu według ustalonego formatu: dd-mm-rrrr.
Pole 18. Należy wpisać datę porady ambulatoryjnej według ustalonego formatu: dd-mm-rrrr.
Pole 19. Należy wpisać datę przyjęcia do szpitala według ustalonego formatu: dd-mm-rrrr.
Pole 20. Należy wpisać datę wypisu ze szpitala według ustalonego formatu: dd-mm-rrrr.
Pole 21. Należy wpisać datę zgonu pacjenta według ustalonego formatu: dd-mm-rrrr.
Pole 22. Należy zaznaczyć znakiem X miejsce zgonu pacjenta (hospicjum należy do kategorii „inne").
Pole 23. Należy zaznaczyć znakiem X przyczynę zgonu pacjenta.
Pole 24. Należy podać przyczynę zgonu w klasyfikacji ICD-10: wyjściową, wtórną i bezpośrednią.
Pole 25. Pola kodowego nie wypełniać. W miejscu na opis należy wpisać rozpoznanie kliniczne z dokładnym umiejscowieniem nowotworu (także tkanki krwiotwórczej i układu chłonnego), precyzując czy chodzi umiejscowienie pierwotne, czy przerzut, a pierwotny punkt wyjścia nowotworu jest nieznany.
Pole 26. Jeżeli chory nie miał badania histopatologicznego, w polu należy zakreślić „nie pobrano materiału do badania". Jeżeli nie otrzymano jeszcze wyniku badania, należy zakreślić „pobrano wycinek - badanie w toku". Jeżeli wynik badania był ujemny, należy zakreślić „wynik negatywny", jeśli zaś badanie potwierdziło występowanie nowotworu, należy podać pełne rozpoznanie histopatologiczne lub zakreślić „wynik pozytywny". W przypadku potwierdzenia nowotworu należy wpisać (słownie) typ histologiczny.
Pole 27. Pola kodowego nie wypełniać.
Pole 28. Należy zaznaczyć, czy rozpoznany nowotwór jest pierwszym nowotworem, czy jest to kolejny różny histologicznie nowotwór. W wypadku przerzutu zakreślić pole przerzut.
Pole 29. Wpisać (słownie) miejsce przerzutu nowotworu.
Pole 30. Wpisać datę wykrycia przerzutu.
Pole 31. W przypadku nowotworów umiejscowionych w narządach parzystych należy podać stronę ciała pacjenta, po której znajduje się nowotwór.
Pole 32. Należy wpisać kod zaawansowania choroby nowotworowej według klasyfikacji TNM wersja 7.
Pole 33. Jeśli istnieje specyficzna dla nowotworu klasyfikacja zaawansowania i znany jest jej wynik, należy wpisać nazwę klasyfikacji, w której określono stadium zaawansowania oraz wynik (np. klasyfikacja FIGO dla nowotworów ginekologicznych (C51-C58), Ann Arbor dla chłoniaków (C81-C85), Astler- Coller dla jelita grubego (C18-C20), Breslow/Clark dla czerniaka (C43) lub sumę Gleasona dla raka gruczołu krokowego (C61).
Pole 34. Należy określić stopień zaawansowania według klasyfikacji TNM wersja 7.
Pole 35. Jeśli diagnostyka TNM nie jest możliwa, należy określić stadium zaawansowania choroby według podanych kategorii.
Pole 36. Jeżeli nie wykonano badania histopatologicznego, należy zakreślić, jakie inne badania były podstawą rozpoznania nowotworu. Wskazywanie innych badań, których rezultat nie posiada istotnej wartości diagnostycznej, jest niecelowe. W przypadku wykrycia nowotworu w badaniu skryningowym, należy podać turę badania. Możliwe jest zaznaczenie kilku pól.
Pole 37. Należy określić, jakie metody leczenia skojarzonego zastosowano u pacjenta (kolejność nieistotna) oraz datę wykonania badania.
Pole 38. Należy zakreślić, jakiemu leczeniu przeciwnowotworowemu nieskojarzonemu poddano dotychczas pacjenta (operacja wywiadowcza nie jest leczeniem chirurgicznym). Przy każdej metodzie należy wpisać datę rozpoczęcia leczenia. Możliwe jest zaznaczenie kilku pól.
Pole 39. W przypadku raka piersi (C50, D05) podać, czy chirurgia obejmowała mastektomię czy leczenie oszczędzające (np. kwadrantektomia).
Pole 40. Należy określić rodzaj leczenia, zaznaczając jedną z przewidzianych w karcie możliwości.
Pole 41. Należy wpisać datę wypełnienia karty według formatu: dd-mm-rrrr.
Pole 42. Numer PWZ lekarza wypełniającego kartę.
Pole 43. Czytelny podpis i pieczątka lekarza.

Załącznik 4. Przykładowy formularz zgłoszeniowy dla wątrobiaka zarodkowego (Hepatoblastoma)

Rozpoznanie: WĄTROBIAK ZARODKOWY (Hepatoblastoma) C22.2						
Imię:			Wykształcenie:			
Nazwisko:			Płeć:		K / M	
PESEL:			Obywatelstwo:			
Data urodzenia:			Data zgonu:			
Adres zamieszkania:						
Choroby towarzyszące:						
Wywiad rodzinny w kierunku nowotworów:						
Poród:	Tydzień ciąży:				APGAR:	
Wcześniactwo:	TAK / NIE		Waga urodzeniowa (g):			
Przebieg choroby						
Data przyjęcia do szpitala:			Data wypisu ze szpitala:			
Miejsce leczenia (kod ośrodka):						
Data rozpoznania:						
Rozpoznanie na podstawie biopsji:				TAK / NIE		
Typ biopsji:	igłowa			otwarta		
Jeśli NIE, powód:						
Data biopsji:						
Badania obrazowe:	USG	MRI	TK	Inne:		
Guz						
Obejmujący segmenty:	I	II	III	IVA	IVB	
	V	VI	VII	VIII		
PRETEXT:		I	II	III	IV	
Annotation factors:	C:	C1		C0		
E:	E0	E1		E2		
F:	F0	F1	H:		H1	H0
M:	M0	M1	N:	N0	N1	N2
P:	P0	P1		P2		
V:	V0	V1	V2	V3		
Przerzuty:	TAK / NIE	Jeśli TAK:	wątroba	płuca	kości	
			węzły chłonne		inne	
Wymiary guza (mm):						
Przed włączeniem leczenia						
Waga:		Wzrost:		Data badania:		
Audiometria:	TAK / NIE	Wynik w skali bostońskiej (0-4):				
Badania laboratoryjne:		Data:				
Albumina (g/L):		AST (U/L):				
ALT (U/L):		GGT (U/L):				
ALP (U/L):		Bilirubina (µmol/L):				
LDH (U/L):		Mocznik (µmol/L):				
GFR (mL/min/1.73m2):		Kreatynina (µmol/L):				
AFP (ng/mL):		PT (sek.):		INR (sek.):		
APTT (sek.):		bhCG (mIU/ml):				
HBV:	pozytywny / negatywny	HCV:	pozytywny / negatywny			
HIV:	pozytywny / negatywny					
Ocena kardiologiczna:	TAK / NIE	Data:				

ECHO serca:			TAK / NIE			
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF - %)						
Frakcja skracania lewej komory (FS - %):						
EKG:	TAK / NIE	Odcinek QT (milisekundy):				
Ciąża:	TAK / NIE	Data ostatniej miesiączki:				
Data potwierdzenia ciąży:			Data porodu:			
Antykoncepcja:	TAK / NIE / BRAK DANYCH					
Leczenie operacyjne pierwotne (resekcja guza)						
Data zabiegu:		Rodzaj zabiegu:		resekcja / przeszczep		
Resekcja:	segmentektomia		hemihepatektomia (HH)		poszerzona HH	
	nieanatomiczna klinowa			nieanatomiczna inna		
Typ zabiegu:	laparoskopowy / "na otwarto"					
Przetaczenie KKCz śródoperacyjnie:			TAK / NIE	Objętoność (ml):		
Przeszczep wątroby						
Data zabiegu:			Wodobrzusze:		TAK / NIE	
Przeszczepiony fragment:	prawy płat - dawca żywy			lewy boczny segment - dawca żywy		
	lewy płat		poszerzony prawy płat - dawca zmarły			
	lewy płat - dawca zmarły			prawy płat - dawca zmarły		
	jeden segment			cały organ - dawca zmarły		
	poszerzony lewy płat, seg.3 - dawca zmarły					
	lewy boczny segment - dawca zmarły					
	poszerzony lewy płat, seg.2 - dawca zmarły					
	poszerzony lewy płat, seg.4 - dawca zmarły					
Usunięcie żyły głównej dolnej:			TAK / NIE			
Dawca:	CMV:	pozytywny / negatywny		EBV:	pozytywny / negatywny	
Czas zimnego niedokrwienia (godz.):						
Czas ciepłego niedokrwienia (minuty):						
Resekcja wątroby						
Resekcja:	kopletna	niekompletna		z minimalnym marginesem		
Zakres resekcji (segment):	I	II	III	IVA	IVB	
	V	VI	VII	VIII		
Guz wieloogniskowy:	TAK / NIE	Wymiar największego guza (mm):				
Liczba ognisk:						
Naciek pozawątrobowy:	TAK / NIE					
Jeśli TAK, to resekcja:	otrzewna / ściana jamy brzusznej			TAK / NIE		
	nadnercze			TAK / NIE		
	jelito grube			TAK / NIE		
	przepona			TAK / NIE		
	nerka			TAK / NIE		
	trzustka			TAK / NIE		
	żołądek			TAK / NIE		
	inne	TAK / NIE	Jakie:			
Guz obejmujący 3 żyły wątrobowe:	TAK / NIE					
Guz w odległości <1 cm od żyły głównej:	TAK / NIE					
Planowa resekcja naczyń:	TAK / NIE					
Uszkodzenie naczyń z rekonstrukcją:	TAK / NIE					
Pooperacyjny zaciek żółci:	TAK / NIE	Wymagał interwencji:	TAK / NIE			
Pooperacyjna zakrzepica:	TAK / NIE					

Niewydolność wątroby w wyniku zabiegu:		TAK / NIE				
Czy badanie śródoperacyjne potwierdziło przedoperacyjną ocenę PRETEXT?						TAK / NIE
Embolizacja przedoperacyjna:	TAK / NIE	Embolizacja pooperacyjna:				TAK / NIE
Całkowite wyłączenie naczyniowe wątroby (TVE):			TAK / NIE	Czas (min):		
Manerw Pringle'a:		TAK / NIE		Czas (min):		
Hipotermia:	TAK / NIE					
Przedoperacyjne pęknięcie guza:		TAK / NIE				
Śródoperacyjne pęknięcie guza:		TAK/ NIE				
Przedoperacyjne zastosowanie:		cyklosporyna		TAK / NIE		
		mykofenolan mofetylu		TAK / NIE		
		rapamycyna		TAK / NIE		
		takrolimus		TAK / NIE		
		sterydy		TAK / NIE		
		inne przeciwsupresyjne		TAK / NIE		
Powikłania śródoperacyjne:	krwawienie	hemobilia	zgon	zator powietrzny		
	uszkodzenie naczyń	inne (jakie?)				
Powikłania pooperacyjne:	TAK / NIE					
	Stopień I	(bez konieczności interwencji)				TAK / NIE
	Stopień II	(tylko leczenie farmakologiczne)				TAK / NIE
	Stopień III	(leczenie chirurgiczne/ endoskopowe/ radiologiczne)				TAK / NIE
	Stopień IV	(wymagające pobytu w OIT, niewydolność narządowa)				TAK / NIE
	Stopień V	(zgon)				TAK / NIE
Leczenie operacyjne przerzutów						
Data zabiegu:		Typ zabiegu:		endoskopowy / "na otwarto"		
Przerzuty płucne:	TAK / NIE	Strona:	lewa	prawa	obustronnie	
Inne przerzuty:	Miejsce:					
Chemioterapia						
Przedoperacyjna:	TAK / NIE					
Odpowiedź:	całkowita	częściowa		brak		
Rodzaj:		Dawka:				
Data rozpoczęcia:		Data zakończenia:				
Ilość cykli:		Długość jednego cyklu (dni):				
Całkowity czas trwania (dni):						
Radioterapia:	TAK / NIE					
Zdarzenia niepożądane podczas CHT:	TAK / NIE					
Jeśli TAK (jakie?)	gorączka	neutropenia		infekcja	limfocytopenia	
	leukopenia	trombocytopenia		hemoglobinemia	zgon	
	biegunka	nudności	wymioty	grzybica	inne (jakie?)	
Badanie histopatologiczne						
Data:		Typ nowotworu:		epithelial / mixed / nie określono		
Jeśli epithelial / mixed:	Dobrze zróżnicowany płodowy:			TAK / NIE		
Crowded/mitotically active fetal:	TAK / NIE					
Embryonal:	TAK / NIE	Macrotrabecular:		TAK / NIE		
Pleomorphic:	TAK / NIE	Cholangioblastic:		TAK / NIE		
Small Cell Undifferentiated (SCU):	TAK / NIE					
Jeśli mixed:	Teratoid features:			TAK / NIE		
Additional features:	TAK / NIE	Jakie:				

Margines resekcji:		TAK / NIE	mm:		
Multifocal disease:		TAK / NIE	Guz przekracza torebkę wątroby:		TAK / NIE
Ogniska nekrozy:		TAK / NIE	Wymiary guza (mm):		
Naciekanie naczyń:		TAK / NIE			
Profil immunohistochemiczny:					
INI1:	POZYTYWNY / NEGATYWNY / BRAK DANYCH				
Beta catenin:	membrane negative		membrane positive		brak danych
	cytoplasm negative		cytoplasm positive		brak danych
	nuclear negative		nuclear positive		brak danych
AFP:	POZYTYWNY / NEGATYWNY / BRAK DANYCH				
GPC3:	POZYTYWNY / NEGATYWNY / BRAK DANYCH				
Inne (jaki?):			POZYTYWNY / NEGATYWNY / BRAK DANYCH		
Po zakończeniu leczenia					
Waga:		Wzrost:		Data badania:	
Audiometria:	TAK / NIE	Wynik w skali bostońskiej (0-4):			
Badania labolatoryjne:		Data:			
Albumina (g/L):			AST (U/L):		
ALT (U/L):			GGT (U/L):		
ALP (U/L):			Bilirubina (µmol/L):		
LDH (U/L):			Mocznik (µmol/L):		
GFR (mL/min/1.73m2):			Kreatynina (µmol/L):		
AFP (ng/mL):			INR (sek.):		
APTT (sek.):			PT (sek.):		
Ocena kardiologiczna:		TAK / NIE	Data:		
ECHO serca:			TAK / NIE		
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF - %)					
Frakcja skracania lewej komory (FS - %):					
EKG:	TAK / NIE	Odcinek QT (milisekundy):			
Progresja / wznowa choroby					
Progresja:	TAK / NIE		Wznowa:	TAK / NIE	
Data diagnozy:					
Potwierdzenie na podstawie:		AFP	Badania obrazowe		AFP + Badania obrazowe
Biopsja:	TAK / NIE				
AFP (ng/mL)	(wzrost w 3 kolejnych badaniach, w odstępie 1-2 tygodni potwierdza progresję)				
Data:			Wartość (ng/mL):		
Data:			Wartość (ng/mL):		
Data:			Wartość (ng/mL):		
Data:			Wartość (ng/mL):		
Długoterminowe wyniki leczenia - obserwacja					
Data badania:		Czas od zakończenia leczenia (dni):			
Pacjent żyje:	TAK/NIE	Wznowa / progresja choroby:			TAK / NIE
Nowotwór wtórny:		TAK / NIE	Jeśli TAK (jaki?):		
Waga:		Wzrost:		Data badania:	
Audiometria:	TAK / NIE	Wynik w skali bostońskiej (0-4):			
Badania labolatoryjne:		Data:			
Albumina (g/L):			AST (U/L):		
ALT (U/L):			GGT (U/L):		

ALP (U/L):				Bilirubina (µmol/L):	
LDH (U/L):				Mocznik (µmol/L):	
GFR (mL/min/1.73m2):				Kreatynina (µmol/L):	
AFP (ng/mL):				INR (sek.):	
APTT (sek.):				PT (sek.):	
Ocena kardiologiczna:		TAK / NIE		Data:	
ECHO serca:				TAK / NIE	
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF - %)					
Frakcja skracania lewej komory (FS - %):					
EKG:	TAK / NIE		Odcinek QT (milisekundy):		