

EFEKTYWNE DZIAŁANIE PRZEZ MAPOWANIE
KARDIOLOGIA I ONKOLOGIA



Proces leczenia w Polsce – analizy i modele

Tom I: Onkologia

*Redakcja naukowa
Barbara Więckowska*

Publikacja współfinansowana przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



Ministerstwo Zdrowia

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Człowiek – najlepsza inwestycja

**Proces leczenia w Polsce
– analizy i modele**

Tom I: Onkologia

Proces leczenia w Polsce – analizy i modele

Tom I: Onkologia

*Redakcja naukowa
Barbara Więckowska*

Warszawa 2015 r.

WYDAWCA:

Ministerstwo Zdrowia
ul. Miodowa 15, 00-952 Warszawa,
tel.: 22 634 96 00,
www.mz.gov.pl;

Departament Analiz i Strategii,
ul. Miodowa 15, 00-952 Warszawa,
tel.: 22 634 98 41
www.mapypotrzebzdrowotnych.mz.gov.pl

ISBN: 978-83-941589-0-3

Autorzy prezentują w niniejszej publikacji własne poglądy, poparte pogłębionymi analizami i wieloletnim doświadczeniem. Publikacja nie może być traktowana jako oficjalne stanowisko organów i urzędów państwowych. Autorzy oraz redakcja nie ponoszą odpowiedzialności za zastosowanie zawartych w niniejszej publikacji wskazówek, przykładów, informacji i rozwiązań do konkretnych przypadków medycznych.

Recenzenci:

dr hab. Bogumił Kamiński,
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Korekta językowa:

Michał Krajkowski

Skład i łamanie:

Centrum Poligrafii Sp. z o.o.,
02-232 Warszawa, ul. Łopuszańska 53

Druk:

Centrum Poligrafii Sp. z o.o.,
02-232 Warszawa, ul. Łopuszańska 53

Słowo o autorach

Janusz Dągiel – koordynator eksperckiej grupy roboczej ds. modelu w obszarze chorobowości oraz koordynator szkoleń regionalnych w Departamencie Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia. W przeszłości modelował procesy fizyczne i przemysłowe dla Politechniki Warszawskiej.

Beata Freier – Specjalista Onkologii Klinicznej, radioterapeuta aktualnie kierująca Oddziałem Onkologii Klinicznej w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. Pracuje również w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu na Oddziale Chemioterapii z pododdziałem Chemioterapii Diennej. Lekarz z doświadczeniem w zarządzaniu jednostkami służby zdrowia.

Anita Gębska-Kuczerowska – absolwentka Warszawskiej Akademii Medycznej I Wydziału Lekarskiego w 1990 roku, lekarz chorób wewnętrznych (1996), specjalista organizacji ochrony zdrowia (1998) i zdrowia publicznego (2002). Doktorat z zakresu gerontologii i zdrowia publicznego (2001). Zawodowo zajmuje się badaniami oraz edukacją z obszaru zdrowia publicznego, promocji zdrowia, epidemiologii oraz gerontologii. Autorka kilkudziesięciu prac i ekspertyz z wymienionych obszarów.

Margaret Gralinska – od ponad dwudziestu lat pracuje w sektorze zdrowia jako niezależny ekspert, doradzając świadczeniodawcom (publicznym i prywatnym) w strategii oraz działalności operacyjnej, a także w dziedzinie biotechnologii oraz medycyny innowacyjnej. Margot Gralinska doradza Fundacji Onkologia 2025; w przeszłości doradzała w dziedzinie rynku zdrowia Enterprise Investors oraz kilku firmom konsultingowym. Wykształcenie: MBBS, MBA.

Beata Koń – pracownik Departamentu Analiz i Strategii, doktorantka w Kolegium Analiz Ekonomicznych w Szkole Głównej Handlowej. W Ministerstwie Zdrowia zajmuje się analizą danych i przygotowaniem analiz ilościowych wykorzystywanych do ocen efektywności polityk publicznych.

Filip Premik – doktorant w Zakładzie Ekonometrii Stosowanej SGH oraz młodszy ekonomista w Instytucie Ekonomicznym NBP. Zainteresowania: efekty oddziaływania, indentyfikacja poprzez warunki nakładane na momenty zmiennych losowych, ekonometria panelowa.

Hanna Saryusz-Wolska – dr n. med., lekarz specjalista patomorfolog, dyplom MBA, wykładowca w Zakładzie Zarządzania Ochroną Zdrowia Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Były dyrektor Ośrodka Onkologicznego Szpitala im M. Kopernika w Łodzi i Wydziału Zdrowia Publicznego Urzędu Miasta Łodzi, autor prac z dziedziny procesów decyzyjnych, zarządzania wiedzą, planowania i efektywności w opiece zdrowotnej.

Iwona Skoneczna – dr n. med., onkolog kliniczny specjalizujący się w onkologii urologicznej. Zatrudniona w Centrum Onkologii-Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Europejskim Centrum Zdrowia w Otwocku, Szpitalu św. Elżbiety – Mokotowskim Centrum Medycznym, konsultant w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej WUM. Członek stowarzyszeń naukowych: Polskiej Unii Onkologii, Grupy Urologicznej Europejskiej Organizacji do Badania i Leczenia Nowotworów EORTC, Europejskiego Towarzystwa Onkologów Medycznych (ESMO), Amerykańskiego Towarzystwa Onkologów Klinicznych (ASCO).

Filip Urbański – absolwent Szkoły Głównej Handlowej w Warszawie (kierunek: Metody Ilościowe w Ekonomii i Systemy Informacyjne), od 2014 specjalista ds. analiz ekonomicznych i budowy modeli ekonomicznych w Departamencie Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia.

Barbara Więckowska – dr n. ekon., adiunkt w Katedrze Ubezpieczenia Społecznego w Szkole Głównej Handlowej w Warszawie. Praca doktorska „Ubezpieczenie ryzyka niedołęstwa starczego” obroniona w 2005 roku zyskała nagrody: Debiut Ubezpieczeniowy (2007), Izba Gospodarcza Ubezpieczeń i Obsługi Ryzyka (I miejsce), Konkurs na najlepsze prace doktorskie, magisterskie i licencjackie (2006), Rzecznik Ubezpieczonych (I miejsce), Nagroda imienia Prof. Witolda Kuli (2006), Bank Inicjatyw Społeczno-Ekonomicznych (II miejsce). W 2006 roku członek Zespołu ds. opracowania projektu ustawy o społecznym ubezpieczeniu pielęgnacyjnym. Autorka ekspertyz dla Banku Światowego, Senatu RP, Ministerstwa Zdrowia oraz Polskiego Związku Lekarskiego. Członek Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego (sekretarz Oddziału Mazowieckiego) oraz Polskiego Towarzystwa Polityki Społecznej. W latach 2012-2013 naczelnik Wydziału Analiz Ilościowych w Departamencie Analiz Strategicznych w Kancelarii Prezesa Rady Ministrów. Od 2013 Dyrektor w Departamencie Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia.

Iwona Włodarska-Polińska – dr n. med., Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Międzynarodowe Centrum Onkoterapii w Wałbrzychu, Affidea, wieloletni adiunkt Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, autor prac z zakresu ekonomiki leczenia onkologicznego, immunologii nowotworów, współautor podręcznika „Ginekologia Onkologiczna” pod red. Janiany Markowskiej, lider grupy „Head and neck cancer” wieloośrodkowej grupy Huston Methodist i Affidea, członek ESTRO.

Spis treści

Słowo wstępne	9
Specyfika chorób onkologicznych – różnorodność przyczyn, objawów i technik leczenia.....	17
<i>Hanna Saryusz-Wolska</i>	
Wpływ czynników społeczno-demograficznych na epidemiologię nowotworów.....	37
<i>Anita Gębska-Kuczerowska</i>	
Podjęcie ilościowe do modelowania procesów chorobowościowych w onkologii – przegląd wyników badań międzynarodowych.....	51
<i>Filip Premik</i>	
Modele decyzyjne w opiece onkologicznej – doświadczenia międzynarodowe.....	73
<i>Barbara Więckowska, Margaret Gralińska</i>	
Źródła i jakość danych dotyczących epidemiologii nowotworowej w Polsce – metodyka analizy danych	91
<i>Barbara Więckowska, Janusz Dągiel, Beata Koń, Filip Urbański</i>	
Model struktury leczenia w nowotworach płuc.....	113
<i>Iwona Włodarska-Polińska, Beata Koń, Barbara Więckowska</i>	
Model struktury leczenia w nowotworach piersi	143
<i>Beata Freier, Filip Urbański, Barbara Więckowska</i>	
Model struktury leczenia w nowotworach żeńskich narządów płciowych.....	173
<i>Iwona Włodarska-Polińska, Filip Urbański</i>	
Model struktury leczenia w nowotworach jelita grubego, odbytu i odbytnicy.....	213
<i>Beata Freier, Janusz Dągiel, Barbara Więckowska</i>	
Model struktury leczenia w nowotworach pęcherza moczowego	243
<i>Iwona Skoneczna, Beata Koń</i>	
Model struktury leczenia w nowotworach gruczołu krokowego	269
<i>Iwona Skoneczna, Janusz Dągiel</i>	
Choroby onkologiczne w Polsce – wyniki modelu prognostycznego na lata 2015–2025	287
<i>Barbara Więckowska, Beata Koń, Janusz Dągiel, Filip Urbański</i>	

Słowo wstępne

Barbara Więckowska

Oddajemy do rąk Czytelnika książkę poświęconą wykorzystaniu metod ilościowych w obszarze chorób onkologicznych w Polsce. Jest to pierwsze tak szczegółowe opracowanie w obszarze nowotworów złośliwych, łączące wykorzystanie danych rejestrowych (Krajowy Rejestr Nowotworów) oraz danych płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia). Praca ta jest jednym z trzech tomów przygotowanych przez zespół ekspertów pracujących w ramach projektu „Poprawa jakości zarządzania w ochronie zdrowia poprzez wsparcie procesu tworzenia regionalnych map potrzeb zdrowotnych jako narzędzia usprawniającego procesy zarządcze w systemie ochrony zdrowia – szkolenia z zakresu szacowania potrzeb zdrowotnych”, realizowanego przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia, współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego. Eksperska grupa robocza ds. chorób onkologicznych składająca się z osób reprezentujących grono lekarzy, epidemiologów, polityków społecznych, ekonomistów zdrowia, demografów, statystyków, ekonometryków oraz osób pracujących na dużych zbiorach danych dokonała dogłębnej analizy funkcjonowania systemu opieki onkologicznej w Polsce, skupiając się w pierwszym etapie na obserwowanej i prognozowanej liczbie pacjentów onkologicznych.

Niniejsza publikacja stanowi podsumowanie prac eksperckiej grupy roboczej w tym obszarze. Jej celem jest przedstawienie systemowego podejścia do analizy danych gromadzonych w systemie ochrony zdrowia w Polsce w obszarze nowotworów złośliwych w taki sposób, aby zapewnione były rzetelne dane i prognozy będące podstawą do sporządzenia map potrzeb zdrowotnych dla poszczególnych województw oraz całego kraju.

Mapy potrzeb zdrowotnych tworzone są przez szereg krajów (np. przez Austrię, Czechy czy Francję). Są one istotnym narzędziem wpierającym proces podejmowania decyzji w systemie ochrony zdrowia (ang. *evidence-based management*), zarówno w aspekcie zapewnienia trwałości działań (w rozumieniu częściowego uniezależnienia od procesu politycznego i opierania decyzji na podstawie obiektywnych analiz), jak i wsparcia procesu wyjaśniania/tłumaczenia polityki społecznej obywatelom, co – w szczególności w obszarze

polityki zdrowotnej – jest niezmiernie trudne. Z tego względu mapowanie potrzeb zdrowotnych zostało istotnie wsparte przez Komisję Europejską poprzez wprowadzenie tzw. wymogów ex-ante. Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1303/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r., ustanawiającym wspólne przepisy dotyczące Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, Europejskiego Funduszu Społecznego, Funduszu Spójności, Europejskiego Funduszu Rolnego na rzecz Rozwoju Obszarów Wiejskich oraz Europejskiego Funduszu Morskiego i Rybackiego oraz ustanawiającym przepisy ogólne dotyczące Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, Europejskiego Funduszu Społecznego, Funduszu Spójności i Europejskiego Funduszu Morskiego i Rybackiego oraz uchylającym rozporządzenie Rady (WE) nr 1083/2006, Dz. Urz. UE L 347, 20.12.2013, uruchomienie środków strukturalnych będzie uzależnione od spełnienia wymogów warunkowości ex-ante, czyli zapewnienia wykonania określonych warunków wejściowych umożliwiających efektywną realizację programów współfinansowanych ze środków europejskich. Według Załącznika XI do powyższego rozporządzenia ogólnymi warunkami te dotyczą m.in. „Istnienia krajowych lub regionalnych strategicznych ram polityki zdrowotnej w zakresie określonym art. 168 TFUE, zapewniających stabilność gospodarczą” (warunek 9.3)¹. Ramy te powinny wynikać z zapisów map potrzeb zdrowotnych.

Niezależnie od wymagań Unii Europejskiej, Polska zaplanowała systemowe rozwiązania dla tworzenia oraz zakresu wykorzystywania map potrzeb zdrowotnych. Obowiązek tworzenia map potrzeb zdrowotnych w Polsce został wprowadzony ustawą z dnia 22 lipca 2014 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. 2014 poz. 1138)². Zgodnie z nią pierwsze mapy potrzeb zdrowotnych mają być sporządzone najpóźniej do dnia 1 kwietnia 2016 r. i będą obejmować obszar leczenia szpitalnego³.

Nie oznacza to, że w Polsce jest to zupełnie nowy mechanizm oraz że nie były podejmowane próby stworzenia map potrzeb zdrowotnych. We wcześniejszych latach

¹ W ramach celu tematycznego nr 9 Umowy partnerstwa (UP) – Promowanie włączenia społecznego, walka z ubóstwem i wszelką dyskryminacją.

² Natomiast zakres treści map potrzeb zdrowotnych regulowany jest przepisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26 marca 2015 r. w sprawie zakresu treści map potrzeb zdrowotnych (Dz.U. 2015 poz. 458).

³ Pierwsze dwie edycje map, zgodnie z art. 19 Ustawy, przygotowuje minister właściwy ds. zdrowia. Zaś w przypadku map sporządzanych na okres po roku 2021 mapy potrzeb zdrowotnych będą tworzone przez wojewodów oraz działające przy nich Wojewódzkie Rady ds. Potrzeb Zdrowotnych przy istotnym wsparciu Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny.

występowały podobne inicjatywy. W roku 1997, tj. w okresie funkcjonowania kas chorych, w art. 55a ustawy z dnia 6 lutego 1997 r. o powszechnym ubezpieczeniu zdrowotnym określono, iż organy samorządu terytorialnego, po zasięgnięciu opinii samorządów zawodów medycznych w porozumieniu z regionalną kasą chorych są zobligowane do przygotowania planu zabezpieczenia ambulatoryjnej opieki zdrowotnej⁴. Ustawa z dnia 23 stycznia 2003 r. o Powszechnym Ubezpieczeniu w Narodowym Funduszu Zdrowia (Dz. U. z 2003 r. Nr 45, poz. 391 z późn. zm.) w art. 101 wprowadzała obowiązek tworzenia przez zarząd województwa wojewódzkich planów zdrowotnych, zaś przez Ministra Obrony Narodowej, Ministra Sprawiedliwości i ministra właściwego do spraw wewnętrznych – planu zabezpieczenia świadczeń zdrowotnych dla służb mundurowych⁵.

Niniejsze opracowanie nie jest bezpośrednią próbą stworzenia mapy potrzeb zdrowotnych dla obszaru onkologii. Ma ono na celu przygotowanie danych związanych z jednym jej obszarem – chorobowością, tj. określeniem poziomu zachorowalności oraz 5-letniej chorobowości na nowotwory złośliwe w Polsce (wartości obecne oraz prognozowane). Albowiem poprawne określenie wartości obecnych i historycznych jest pierwszym, niezbędnym warunkiem dla poprawnego oszacowania potrzeb zdrowotnych w przyszłości.

W wielu krajach, podobnie jak w Polsce, prowadzone są rejestry nowotworów złośliwych⁶. Rejestry te zawierają szczegółowe informacje obejmujące przypadki zachorowań onkologicznych, przy czym lista rozpoznań, o których zbierane są dane, określona jest zgodnie z X Rewizją Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych. Polski rejestr nowotworów został założony w roku 1952. Obejmuje on rozpoznania C00-C96 (nowotwory złośliwe) oraz nowotwory *in situ* D00-D09. Ogólnie rzecz ujmując, są to wszystkie tzw. guzy lite oraz nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego. W niniejszym opracowaniu skupiono się na guzach litych, jako dominującej grupie chorób onkologicznych⁷, redefiniując ją na potrzeby porównań międzynarodowych – grupa obejmuje

⁴ Zasady i warunki, jakim powinien odpowiadać plan, zostały określone przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 października 2001 r. w sprawie zasad i warunków, jakim powinien odpowiadać minimalny plan zabezpieczenia ambulatoryjnej opieki zdrowotnej (Dz.U.01.121.1315).

⁵ Zasady i warunki, jakim powinien odpowiadać plan, zostały określone przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 czerwca 2003 r. w sprawie warunków, jakim powinny odpowiadać wojewódzkie plany zdrowotne oraz zakresu danych niezbędnych do przygotowania takiego planu (Dz.U.03.115.1087).

⁶ Przykładowo w Finlandii (Suomen Syöpärekisteri), USA (SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results), w Czechach czy Anglii.

⁷ Nowotworom układu krwiotwórczego i chłonnego, które jednak różnią się istotnie od omawianej grupy, planuje się poświęcić jednego z przyszłych tomów serii.

nowotwory złośliwe poza nowotworami złośliwymi skóry (z wyłączeniem czerniaka) oraz poza nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego i chłonnego (czyli rozpoznania zakresu C00-C43, C45-C80, D05 wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych Rewizja dziesiąta).

Dla sporządzenia prognozy zachorowalności (liczby nowo rozpoznanych przypadków nowotworów złośliwych) oraz 5-letniej chorobowości (liczby osób chorujących zdiagnozowanych w okresie 5-letnim) niezbędne jest (i) określenie metodyki prognozowania, w tym w szczególności poziomu jej szczegółowości oraz (ii) przygotowanie niezbędnych danych historycznych stanowiących podstawę wyników prognostycznych. Ponieważ, jak już wspomniano, wyniki prac mają posłużyć do stworzenia map potrzeb zdrowotnych, zgodnie z treścią rozporządzenia, głównym celem opracowania jest jak najbardziej precyzyjne, biorąc pod uwagę dostępne dane, określenie bieżącej wartości zachorowalności oraz 5-letniej chorobowości na nowotwory złośliwe w Polsce. Innymi słowy: wiedząc, że mimo istnienia obowiązku przesyłania przez lekarza karty zgłoszenia nowotworu złośliwego dla każdego z pacjentów onkologicznych⁸, obowiązek ten nie jest przestrzegany⁹, podjęte działania mają na celu określenie stopnia niedorejestrowania występującego w Krajowym Rejestrze Nowotworów.

Opracowanie składa się z dwóch głównych części: teoretycznej (rozdziały I–V) oraz empirycznej (rozdziały VI–XII). Rozdział I autorstwa Hanny Saryusz-Wolskiej przedstawia podstawową terminologię związaną z chorobami onkologicznymi. Autorka zaprezentowała w nim różnorodność przyczyn, objawów oraz technik diagnostyki i leczenia nowotworów złośliwych. Rozdział ten stanowi punkt wyjścia dla pozostałych rozważań i wskazuje na konieczność szerokiej analizy świadczeń, albowiem w przypadku leczenia nowotworów stosowane jest leczenie chirurgiczne, radioterapeutyczne, leczenie systemowe (w tym chemioterapeutyczne) oraz leczenie skojarzone (kombinacja leczenia chirurgicznego, radioterapeutycznego oraz systemowego).

⁸ Art. 32a ust. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.).

⁹ Należy tutaj podkreślić, że sytuacje braku spełnienia nakładanego obowiązku nie są charakterystyczne jedynie dla polskiego systemu ochrony zdrowia. Występują one również w systemach ochrony zdrowia innych krajów, jak i w innych obszarach systemu zabezpieczenia [społecznego] – przykładem może być tutaj brak spełnienia obowiązku zawarcia umowy ubezpieczenia posiadaczy pojazdów mechanicznych za szkody powstałe w związku z ruchem tych pojazdów.

Czynniki demograficzno-socjologiczne wpływające na zapadalność na nowotwory złośliwe, takie jak wiek, płeć, wykształcenie, miejsce zamieszkania były przedmiotem analiz zaprezentowanych w Rozdziale II. Autorka, Anita Gębska-Kuczerowska, wskazuje, że proces starzenia się ludności oraz zmiany w strukturze społecznej będą prowadziły do zwiększonej liczby chorych onkologicznych, a tym samym będą stanowiły coraz to większe wyzwanie dla polskiego systemu ochrony zdrowia.

Rozdziały III i IV poświęcone są prezentacji doświadczeń międzynarodowych w zakresie metodyki modelowania chorób onkologicznych. Pierwszy z nich, autorstwa Filipa Premika, dotyczy prezentacji podejść do modelowania wskaźników epidemiologicznych w onkologii. Autor wskazuje, że niezależnie od wybranej koncepcji badawczej (modele statystyczne vs. modele symulacyjne) niezmiernie ważne jest równoczesne stosowanie analiz scenariuszowych w celu ograniczenia niepewności prognoz. Z kolei rozdział IV, autorstwa Barbary Więckowskiej oraz Margaret Gralińskiej, prezentuje modele związane z decyzjami zarządczymi w zakresie planowania potencjału świadczeń zdrowotnych niezbędnych do zaspokojenia potrzeb w obszarze leczenia onkologicznego. Drzewa decyzyjne, stanowiące swego rodzaju ilościowy zapis standardów medycznych oraz wytycznych bazujących na dowodach empirycznych (ang. tzw. *evidence-based guidelines*), są popularnym narzędziem wykorzystywanym przez szereg krajów w ocenie zapotrzebowania na leczenie chirurgiczne, radioterapeutyczne oraz systemowe. Autorki wskazują, że model, stanowiący pewien uproszczony opis rzeczywistości, jest jedynie narzędziem wspomagającym proces podejmowania decyzji, a nie go zastępującym. Równocześnie wyniki modelu pozwalają na analizę dostępności do świadczeń (różnica pomiędzy bieżącym a optymalnym wykorzystaniem) oraz na weryfikację stopnia stosowania wytycznych medycznych w postępowaniu terapeutycznym.

Punktem wyjścia do prognozowania zachorowalności i chorobowości jest informacja na temat bieżących wartości tych wskaźników. Zawarta jest ona w rejestrach medycznych, z których rejestry onkologiczne wydają się być najpełniejszymi i najczęściej prowadzonymi przez większość krajów rozwiniętych. Jak już wspomniano, rejestry krajowe, w tym polski rejestr, nie zawierają informacji o wszystkich pacjentach onkologicznych (zarówno dotyczących faktu wystąpienia choroby, jak i stopnia jej zaawansowania). Z tego względu należy dokonać uzupełnienia informacji znajdujących się w rejestrach. Tematowi temu został poświęcony rozdział V, w którym prezentowane jest autorskie podejście do analizy informacji zawartych

w Krajowym Rejestrze Nowotworów oraz bazie rozliczeniowej płatnika (Narodowego Funduszu Zdrowia). Na podstawie informacji zawartych w tych zbiorach i dotyczących ścieżki leczenia pacjenta oraz faktu zgonu w okresie następującym po rozpoznaniu jednostki chorobowej Autorzy wchodzący w skład Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia opisują sposób określania hipotetycznych reguł wskazujących na wystąpienie nowotworu złośliwego u danej osoby (zachorowalność) oraz przypisujących stadium zaawansowania choroby nowotworowej (również w przypadku osób zgłoszonych do KRN, dla których stadium to nie zostało wpisane). Działanie to nie polegało na bezkrytycznym połączeniu ww. zbiorów. Z bazy KRN ujęci zostali ci pacjenci, którzy mimo wpisu pierwszorazowego zostali, na podstawie udzielonych im świadczeń, zakwalifikowani jako pacjenci rozpoznani w latach wcześniejszych (tzw. *follow-up*). Natomiast z bazy NFZ zostali ujęci pacjenci, dla których sprawozdano świadczenia z innym nowotworem niż w bazie KRN (nadrzędność bazy KRN nad bazą NFZ) oraz którzy – mimo wpisu pierwszorazowego – zostali na podstawie udzielonych im świadczeń zakwalifikowani jako pacjenci *follow-up*, jak również pacjenci, których ścieżka leczenia nie wskazywała na leczenie onkologiczne. Rozdział kończy opis metod zastosowanych dla stworzenia prognozy zachorowalności i 5-letniej chorobowości onkologicznej.

Rozdziały VI–XI należą do grupy rozdziałów dotyczących empirycznych modeli deskryptywnych dla poszczególnych grup nowotworowych. Innymi słowy, stanowią praktyczne zastosowanie drzew decyzyjnych opisanych w części teoretycznej. I tak: w rozdziale VI opisano modele dla nowotworu płuc, w rozdziale VII – nowotworu piersi; modele dla pozostałych nowotworów ginekologicznych (nowotworu szyjki macicy, trzonu macicy i jajnika) zawarte zostały w rozdziale VIII. Rozdział IX dotyczy nowotworów dolnego odcinka układu pokarmowego, zaś rozdział X nowotworu pęcherza moczowego. Ostatni, XI rozdział z tej części, dotyczy nowotworu prostaty. Zamysł pracy nad tymi rozdziałami polegał na połączeniu wiedzy medycznej z wiedzą statystyczno-informatyczną. Stąd też każdy z nich pisany jest przez zespół ekspertów: medycznych (Beata Freier – rozdział VII i IX, Iwona Włodarska-Polińska – rozdział VI, VIII, Iwona Skoneczna – rozdział X, rozdział XI) oraz analityków (Beata Koń – rozdział VI, rozdział X, Filip Urbański – rozdział VII, rozdział VIII, Janusz Dągiel – rozdział IX, rozdział XI, Barbara Więckowska – rozdział VI, rozdział VII, rozdział IX). Podobnie wygląda również struktura treści tych rozdziałów: po medycznych aspektach dotyczących procesu diagnostyki oraz leczenia danej grupy nowotworów oraz prezentacji doświadczeń

międzynarodowych w tworzeniu drzew decyzyjnych następuje opis teoretycznego drzewa decyzyjnego dla Polski. Jak już wspomniano, drzewa te są wynikiem prac eksperckiej grupy roboczej ds. onkologii na bazie dostępnych modeli zagranicznych, polskich standardów leczenia oraz wiedzy eksperckiej. Prezentowane drzewa decyzyjne, w przeciwieństwie do tych, które są tworzone w innych krajach (odrębne drzewa dla chemioterapii i dla radioterapii z chirurgią) obejmują łącznie wszystkie techniki leczenia onkologicznego. Deskryptywne modele leczenia bazujące na danych z roku 2012 stanowią ostatnią część każdego z rozdziałów.

Ostatni rozdział książki, wspólnego autorstwa pracowników Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia, stanowi prognoza zachorowalności i 5-letniej chorobowości dla nowotworów złośliwych w Polsce na lata 2015–2025. Stosując metodykę opisaną w rozdziale V, oszacowano łączną zachorowalność na nowotwory złośliwe (za wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów skóry oraz nowotworów układu chłonnego i krwiotwórczego, tj. uwzględniającą rozpoznania C00-C43, C45-C80, D05 wg ICD-10) w Polsce w latach 2010–2012 na ok. 164 tys. przypadków rocznie, zatem o prawie 34% więcej niż w zbiorach Krajowego Rejestru Nowotworów (ok. 123 tys. przypadków rocznie); z czego w stadium I jest jedynie 11% przypadków, zaś najwięcej pacjentów jest w stadium II i IV (ok. 33% wszystkich przypadków). Równocześnie, zarówno prognoza zachorowalności, jak i 5-letniej chorobowości na 2025 rok wskazuje na znaczny wzrost obu wskaźników epidemiologicznych – do poziomu 204 tys. nowych przypadków (+24%) oraz 5-letniej chorobowości do poziomu 533 tys. przypadków (+16%), a tym samym wskazują na istotne wyzwania, jakie stoją przed polskim systemem ochrony zdrowia w zakresie leczenia onkologicznego.

Wyrażamy nadzieję, że lektura książki będzie inspirująca dla Czytelników i wpłynie na większe zrozumienie metod ilościowych stosowanych w obszarze zdrowia, a tym samym – przyczyni się do upowszechnienia tych ważnych z punktu widzenia zarządzania narzędzi statystycznych. Jest to o tyle istotne, że system ochrony zdrowia powinien być rozwijany w sposób planowy, na bazie wnikliwych analiz stanu obecnego oraz rzetelnych prognoz, a nie jedynie na bazie zmiennych w czasie decyzji politycznych.

Pragniemy w tym miejscu podziękować recenzentom pracy – Profesorowi Maciejowi Krzakowskiemu oraz Profesorowi Bogumiłowi Kamińskiemu – za cenne uwagi do tekstów, które przyczyniły się do wzbogacenia wielu wątków poruszanych w poszczególnych rozdziałach książki.

Specyfika chorób onkologicznych – różnorodność przyczyn, objawów i technik leczenia

Hanna Saryusz-Wolska¹⁰

Wprowadzenie

Powszechnie dziś panuje pogląd, że nowotwór jest nabytą chorobą genetyczną powstałą w wyniku kumulowania się uszkodzeń molekularnych w komórkach somatycznych powodujących progresję nowotworu (DeVita et al., 2009: 2). Wiedza na temat mutacji (nieprawidłowości molekularnych) w komórkach nowotworowych gwałtownie rośnie¹¹.

Nowotwory mogą występować niemal w każdym narządzie i w każdym wieku, choć pewne umiejscowienia są częstsze (np. płuco, jelito grube, pierś u kobiet, prostata u mężczyzn), a zapadalność na chorobę rośnie z wiekiem (DeVita et al., 2009: 128–133; Didkowska, 2014: 1–9). Przyczyny powstawania i rozwoju nowotworów są złożone i nie w pełni poznane. Znamy wiele czynników kancerogennych indukujących powstanie choroby i czynników ryzyka zwiększających prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu. Objawy nowotworów są późne i niespecyficzne (mogą pojawiać się także w innych chorobach) oraz zależą od lokalizacji i stopnia zaawansowania guza. Dlatego tak istotne we wczesnym rozpoznaniu choroby są badania przesiewowe. Zależnie od lokalizacji, w celu diagnozy nowotworu stosuje się odpowiednie algorytmy postępowania diagnostycznego. Typ histopatologiczny nowotworu i zaawansowanie choroby w momencie diagnozy (system TNM i stopnie zaawansowania klinicznego) stanowią podstawę służącą ustaleniu sposobu leczenia przez wielospecjalistyczny zespół lekarzy. W leczeniu nowotworów stosuje się chirurgię, radioterapię i chemioterapię, często jako terapię skojarzoną, tzn. obejmującą w różnych kombinacjach i sekwencjach kilka z ww. metod.

¹⁰ Dla Pana Profesora Leszka Woźniaka z okazji 90. urodzin.

¹¹ W 1985 r. znano 15 ludzkich onkogenów (mutacji DNA), odpowiednio w roku 2002 – 100, 2009 – 410, 2011 – ponad 145 000 (COSMIC – Cancer Gene Census Database, cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/project/census).

Wśród specyficznych cech choroby nowotworowej odróżniających ją od innych chorób wymienia się:

- a. różne i złożone przyczyny powstania,
- b. trudne zapobieganie pierwotne z powodu nieznamości przyczyn powstania,
- c. złożony, wieloetapowy i nie w pełni poznany proces rozwoju i przebiegu choroby (inicjacja, promocja i progresja),
- d. różne lokalizacje (miejsce, w którym nowotwór pierwotnie się rozwija),
- e. różny wiek pacjentów, w którym pojawia się choroba, przy czym prawdopodobieństwo rośnie z wiekiem (z wyjątkiem nowotworów wieku dziecięcego),
- f. późne i nieswoiste objawy,
- g. konieczność stałego monitorowania w celu wczesnego wykrycia guza,
- h. złożona i obciążająca terapia (działania uboczne wczesne i późne),
- i. niepewność odnośnie do rezultatów leczenia, konieczność stałego monitorowania,
- j. znaczący postęp w badaniach dotyczących patogenezy (choroba genetyczna, potrafimy zidentyfikować wiele nieprawidłowości molekularnych) i leczenia (stosowanie terapii celowanych, nowotwór coraz częściej staje się poddającą się leczeniu chorobą przewlekłą).

Celem artykułu jest przedstawienie różnorodności przyczyn powstawania, objawów oraz metod diagnostycznych i terapeutycznych stosowanych w chorobach nowotworowych.

Podstawy etiopatogenezy nowotworów

Biologiczny mechanizm powstawania i fazy rozwoju choroby nowotworowej

Przyczyny powstawania nowotworów są złożone i nadal nie w pełni poznane. Istotą choroby nowotworowej jest niekontrolowany rozplam komórek, które wzrastają miejscowo, następnie naciekają okoliczne tkanki (ekspansja) i dają przerzuty drogą naczyń chłonnych i krwionośnych (rozsiew) (DeVita et al., 2009: 24–43).

Na komórki organizmu człowieka w każdej chwili i przez całe życie oddziałują różnorodne czynniki (mutageny, kancerogeny), powodujące zaburzenia i zmiany w informacji genetycznej zawartej

w komórkowym DNA¹². Nowotwór jest chorobą, która polega na zmianie (mutacji) czynności genu lub wielu genów regulujących złożone procesy rozmnażania komórek somatycznych (DeVita et al., 2009: 2). Proces powstawania nowotworu to kaskada błędnych sygnałów, kiedy zmienione w procesie mutacji geny¹³ uruchamiają produkcję nieprawidłowych białek (patologicznych sygnałów). Przykładem regulacji sygnałów komórkowych mogą być cytokiny¹⁴ charakteryzujące się plejotropowością, tzn. zdolnością do wielokierunkowego działania. Cytokiny mogą działać synergistycznie, antagonistycznie, na zasadzie sprzężenia zwrotnego dodatniego lub ujemnego (stymulują lub hamują wydzielanie cytokiny przez inną komórkę). Powstaje wówczas niezwykle skomplikowany system regulacji przekazywania sygnałów pomiędzy komórkami zwany siecią cytokin – *signaling networks* (DeVita et al., 2009: 57–67).

Wieloetapowy proces powstawania i rozwoju nowotworu nazywamy kancerogenezą (onkogenezą). Wyróżnia się następujące etapy procesu: a. inicjacja (pojawienie się pojedynczej mutacji, która może zapoczątkować proces rozwoju nowotworu), b. promocja (nabycie przez zmutowaną komórkę zdolności do mnożenia się i przekazywania nieprawidłowych cech komórkom potomnym), c. progresja (powstały klon komórek nowotworowych zachowuje się dynamicznie, pojawiają się kolejne mutacje, komórki nowotworu mają coraz bardziej zaburzone funkcje regulujące proliferację oraz coraz większą zdolność do naciekania i dawania przerzutów) (DeVita et al., 2009: 24–43).

Podstawowe kancerogeny i czynniki ryzyka

Kancerogeny to substancje lub czynniki wpływające na inicjację lub promocję procesu nowotworowego. Substancje inicjujące nowotworzenie to substancje alkilujące lub acylujące, które mają zdolność bezpośredniego wiązania się i uszkodzenia DNA. Większość rakotwórczych

¹² Nośnikiem informacji genetycznej w komórce jest DNA (kwas deoksyrybonukleinowy – *deoxyribonucleic acid*, zbudowany z dezoksyrybozy, zasad – adeniny (A), guaniny (G), cytozyny (C), tyminy (T) oraz grup fosforanowych). Łącuch podwójnej nici DNA można porównać do „skręconej drabiny” (kształt helisy), której szczeble stanowią wiązania zasad (zawsze C-G i A-T). DNA człowieka składa się z 3 mld par zasad ułożonych w określonej kolejności (sekwencji). Gen to fragment DNA, który koduje określone białko (kolejność aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym). Zależnie od wielkości kodowanego białka gen może się składać od 1000 do 1 mln par zasad. Człowiek ma 70 000 par genów. Chromosom to struktura uporządkowania materiału genetycznego – DNA w komórce (człowiek ma 23 pary chromosomów). Mutacja to zmiana w genomie (zmiana nawet kilku zasad w łańcuchu DNA może doprowadzić do rozwoju nowotworu).

¹³ Wyróżniamy onkogeny (mutacja uaktywnia protoonkogen, np. c-ERB-B (HER2), który bierze udział w powstaniu raka piersi) i antyonkogeny (np. p53, który koduje białko stabilizujące strukturę DNA, brak tego białka zaburza procesy naprawcze DNA i przyczynia się do rozwoju wielu nowotworów).

¹⁴ Obecnie znanych jest ponad 100 cytokin, m.in. interleukiny (IL); cytokiny hemopoetyczne; erytropoetynę; SCF (*stem cell factor*); interferony (IFN typu II); TNF (*tumour necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworowej).

substancji chemicznych to prokancerogeny, które wymagają aktywacji metabolicznej w organizmie (DeVita et al., 2009: 150).

Klasycznie kancerogeny dzieli się na:

- a. czynniki chemiczne (np. substancje alkilujące, aromatyczne policykliczne węglowodory, aminy aromatyczne i barwniki azowe, nitrozoaminy, aflatoksyny pochodzenia roślinnego, a także azbest i polichlorek winylu – PVC występujące w środowisku pracy),
- b. czynniki fizyczne (promieniowanie jonizujące i ultrafioletowe),
- c. czynniki wirusowe i bakteryjne (np. wirus brodawczaka ludzkiego – HPV, szczególnie typy 16 i 18 związane z występowaniem raka szyjki macicy, wirus zapalenia wątroby typu B – HVB, *Helicobacter pylori* jest potencjalnym kancerogenem powodującym przewlekły stan zapalny),
- d. czynniki hormonalne (np. hormonalna terapia zastępcza, HTZ¹⁵; antykoncepcja hormonalna¹⁶).

Czynniki ryzyka to cechy indywidualne i/lub elementy stylu życia zwiększające ryzyko (prawdopodobieństwo) pojawienia się nowotworu. Wśród najczęstszych czynników ryzyka wymienia się: palenie tytoniu, wirusy, przewlekłe stany zapalne, czynniki chemiczne i fizyczne, dietę, otyłość i niedobór aktywności fizycznej (DeVita et al., 2009: 150–222). Znajomość tych czynników pozwala modyfikować zachowania zdrowotne (profilaktyka pierwotna) i dobierać osoby do badań przesiewowych (badania wykonuje się w grupach ryzyka). Nowotwory występujące w różnych lokalizacjach mają różne czynniki ryzyka, np. (Krzakowski, Warzocha et al., 2014: 71; 179–180; 213):

- a. nowotwór płuca – palenie tytoniu (czynne, ale także bierne), narażenie na azbest,
- b. nowotwór jelita grubego (nadwaga, dieta wysokotłuszczowa i niskobłonnikowa, zespół Crohna, genetyczne czynniki ryzyka – zespół polipowatości rodzinnej, FAP¹⁷),
- c. nowotwór piersi – obciążenia rodzinne (krewne zachorowały na raka piersi przed menopauzą), mutacja genu BRCA 1 i BRCA2¹⁸, czynniki hormonalne (pierwsza miesiączka przed 12. r.ż. i menopauza po 55. r.ż.), długotrwała hormonalna terapia zastępcza.

¹⁵ HTZ zależnie od stosowanych hormonów zwiększa ryzyko raka błony śluzowej macicy, raka piersi czy jajnika.

¹⁶ Antykoncepcja hormonalna nieznacznie zwiększa częstość występowania raka piersi, a zmniejsza częstość zachorowania na raka jajnika i trzonu macicy.

¹⁷ FAP (*familial adenomatous polyposis*).

¹⁸ Jedynie ok. 5% raków piersi związanych jest z mutacją BRCA 1 i BRCA2.

Patologia nowotworów

Patomorfologia pozwala na podstawie obrazu mikroskopowego rozpoznać nowotwór złośliwy, określić stopień zaawansowania oraz wnioskować o przebiegu choroby, wrażliwości na leczenie i rokowaniu. Dużej różnorodności obrazów patomorfologicznych zawsze towarzyszy zasada tworzenia klasyfikacji histoklinicznych, to jest takich, gdzie danemu obrazowi morfologicznemu odpowiada określony przebieg kliniczny. Olbrzymia różnorodność umiejscowienia nowotworów, obrazów mikroskopowych, cech molekularnych i przebiegu klinicznego leży u podstawy tworzenia i stałego modyfikowania klasyfikacji chorób nowotworowych.

*Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób dla Onkologii (ICD-O – International Classification of Diseases for Oncology)*¹⁹ istnieje od blisko 30 lat i służy do kodowania umiejscowienia (topografii) nowotworów oraz ich postaci histologicznej (morfologii) na podstawie rozpoznania histopatologicznego. Nazewnictwo stosowane w ICD-O-3 jest spójne z opracowaną przez WHO *International Histological Classification of Tumors*, natomiast klasyfikacja ICD-O nie jest systemem oceny stopniowania klinicznego zaawansowania.

Międzynarodowa Klasyfikacja Histopatologiczna Nowotworów (WHO International Histological Classification of Tumors – obecnie WHO/IARC²⁰ Classification) stanowi podstawę diagnostyki patomorfologicznej i zawiera charakterystykę typów histopatologicznych nowotworów występujących w różnych lokalizacjach narządowych. Od 2007 r. publikowana jest czwarta edycja klasyfikacji (*WHO/IARC Classification of Tumours 4th edition*) (www.iarc.fr/en/publication/list/bb/index.php).

W ocenie patomorfologicznej nowotworu mogą być używane klasyfikacje specjalne²¹.

Obecnie na podstawie oceny cech molekularnych określa się nowe grupy kliniczno-patologiczne nowotworów mające istotny wpływ na leczenie i rokowanie. Przykładem może być klasyfikacja podtypów raka piersi wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013²².

¹⁹ *Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób dla Onkologii*, III edycja, Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2007 (dostępny http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/ICD_O_3_PL.pdf).

²⁰ WHO (*World Health Organization*); IARC (*International Agency for Research on Cancer*).

²¹ Np. w ziarnicy złośliwej używa się klasyfikacji REAL/WHO z 2008 r., w chłoniakach nieziarnicznych – system z Ann Arbor, w rakach prostaty – ocenę wg Gleasona, w raku gruczołowym płuca – klasyfikację IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) – www.iaslac.org.

²² Klasyfikacja St. Gallen na podstawie badania ER, PgR, HER2, Ki-67 określa pięć podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, nie „luminalny” HER2+, basal-like i specjalne typy histopatologiczne.

System klasyfikacji TNM (UICC – *Union Internationale Contre le Cancer*, od 1997 r. – klasyfikacja UICC/WHO²³, obecnie klasyfikacja AJCC/UICC²⁴ VII edycja z 2009 r.) został opracowany przez UICC w 1953 r. i umożliwia ocenę klinicznego zaawansowania nowotworu (rozprzestrzenienie anatomiczne). Klasyfikacja TNM obejmuje ocenę wielkości guza, naciekanie miejscowe tkanek otaczających, stan węzłów chłonnych i obecność odległych przerzutów (Tumor – guz pierwotny od T0 do T4; Nodus – węzeł chłonny od N0 do N3; Metastasis – przerzut M0 lub M1). System oceny zaawansowania jest specyficzny dla określonej lokalizacji, stąd mamy klasyfikacje TNM np. nowotworów głowy i szyi, piersi, płuc, prostaty, wątroby itd.

System TNM (ocena – guz, węzły chłonne, odległe przerzuty) stanowi podstawę podziału na odpowiednie *stopnie kliniczne (stage)*. W przypadku nowotworów w niektórych lokalizacjach stosuje się inne systemy klasyfikacji zaawansowania klinicznego²⁵. Zalecenia terapeutyczne odnoszą się zawsze do oceny TNM i określonego stopnia klinicznego (*stage*).

Ujednolicony system oceny zaawansowania nowotworu TNM umożliwia: a. planowanie leczenia i określenie jego skuteczności, b. określenie rokowania, c. porównanie wyników leczenia, d. wymianę informacji pomiędzy onkologami (Kordek et al., 2013: 115).

Diagnostyka nowotworów

Wczesne wykrycie i rozpoznanie nowotworu warunkujące podjęcie skutecznego leczenia, wymaga zastosowania odpowiednich metod i algorytmów postępowania diagnostycznego.

Badania przesiewowe (skriningowe) polegają na zastosowaniu określonej metody (testu diagnostycznego), która umożliwia w grupie osób zdrowych lub pozornie zdrowych (bez objawów) wykrycie wczesnych stadiów choroby lub stanów zagrażających rozwinięciem choroby w przyszłości (stanów przednowotworowych) i podjęcie właściwego leczenia. Zasada badania opiera się na znajomości przebiegu choroby nowotworowej, w której okres pomiędzy początkiem choroby a pojawieniem się objawów klinicznych (zwany fazą przedkliniczną, bezobjawową lub okresem utajenia choroby) może trwać wiele lat.

²³ UICC/WHO (*Union Internationale Contre le Cancer/World Health Organization*).

²⁴ AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer*).

²⁵ Np. w nowotworach jelita grubego stosuje się klasyfikację Duksa, w czerniaku skóry – skalę Breslow.

Zalecenia Unii Europejskiej dotyczące przeprowadzania badań przesiewowych obejmują²⁶:

- a. skринing cytologiczny raka szyjki macicy (który w dużej mierze wykrywa stany przedrakowe, a nie tylko nowotwór) powinien rozpoczynać się między 20. a 30. r.ż.,
- b. skринing mammograficzny dla kobiet w wieku 50–60 lat,
- c. badanie stolca na krew utajoną dla osób w wieku 50–74 lat.

Zalecenia amerykańskie dotyczące badań przesiewowych są znacznie szersze²⁷.

Każda metoda diagnostyczna cechuje się określoną czułością i swoistością²⁸. Wyniki testów stosowanych w badaniach przesiewowych zazwyczaj nie pozwalają na ostateczną diagnozę, lecz dzielą badaną populację na dwie grupy: a. bez podejrzeń choroby (wynik negatywny) i b. z podejrzeniem choroby (wynik pozytywny), do dalszej, pogłębionej diagnostyki (Kordek, Pawłęga, 2013: 52–53).

Efekt programu badań przesiewowych zależy od wielu czynników m.in. ciężkości i rozpowszechnienia badanej choroby, czułości i swoistości stosowanego testu, możliwości dalszej diagnostyki i leczenia, poprawy rokowania w wyniku wczesnego podjęcia leczenia, powszechnego uczestnictwa w badaniu, kierowania badania do osób z grup podwyższonego ryzyka (Zieliński, 2002: 196).

Badanie podmiotowe, czyli wywiad z pacjentem, pozwala określić: a. czynniki ryzyka (palenie tytoniu, rodzaj diety), b. narażenie środowiskowe, c. nowotwory występujące w rodzinie (obciążenie genetyczne), d. okresowo pojawiające się objawy (stany podgorączkowe), e. objawy subiektywne (osłabienie).

Badanie przedmiotowe pacjenta, na które składa się przede wszystkim ocena wzrokowa i badanie palpacyjne, ma istotne znaczenie w rozpoznawaniu nowotworów: skóry i tkanek

²⁶ Sprawozdanie Komisji dla Parlamentu Europejskiego, Rady, Europejskiego Komitetu Ekonomiczno-Społecznego i Komitetu Regionów – Wdrożenie komunikatu Komisji z dnia 24 czerwca 2009 r. pt. *Walka z rakiem: Partnerstwo europejskie* [COM (2009) 291 final] oraz drugie sprawozdanie z wdrożenia zalecenia Rady z dnia 2 grudnia 2003 r. w sprawie badań przesiewowych w kierunku raka (2003/878/EC), Bruksela, 23.09.2014 r., COM (2014) 584 final.

²⁷ NCCN *Guidelines version 1.2014 Breast Cancer Screening and Diagnosis* (system prywatnych ubezpieczeń działa zgodnie z zasadami komercyjnymi – jest produkt, to należy go sprzedać, nawet jeśli korzyści dla poprawy zdrowia populacji są wątpliwe).

²⁸ Czułość testów diagnostycznych jest stosunkiem wyników prawdziwie dodatnich do sumy wyników prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych (czułość 100% oznacza, że wszystkie osoby chore zostaną rozpoznane); **swoistość** testów diagnostycznych jest stosunkiem wyników prawdziwie ujemnych do sumy wyników prawdziwie ujemnych i fałszywie dodatnich (swoistość 100% oznacza, że nikt zdrowy nie zostanie rozpoznany jako chory). W praktyce nie ma testów w 100% czułych i swoistych.

miękkich, piersi, jamy ustnej, gardła i jamy nosowej, a także nowotworów kobiecego układu płciowego (klasyczne badanie ginekologiczne) i nowotworów prostaty (badanie *per rectum*). Badanie przedmiotowe pozwala ocenić np. ogólny stan chorego, zmiany skóry i tkanki podskórnej, palpacyjne zmiany w piersiach, obwodowe węzły chłonne. Wynik badania przedmiotowego, objawy oraz czynniki ryzyka (np. wiek, palenie tytoniu) stanowią podstawę do rozpoczęcia odpowiedniego algorytmu diagnostycznego (Krzakowski, Warzocha et al., 2014: 74).

Najczęstsze objawy nowotworów to:

- a. zmiany skóry lub błon śluzowych (niegojące się owrzodzenia, znamiona),
- b. zaburzenia ze strony układu pokarmowego (trudności w przełykaniu, zaburzenia trawienia, zaparcia, biegunki, obecność śluzu i/lub krwi w stolcu),
- c. krwimocz, trudności w oddawaniu moczu,
- d. krwioplucie, długotrwała chrypa, zmiana charakteru kaszlu lub uporczywy kaszel,
- e. nieprawidłowe krwawienia (acykliczne lub pojawiające się po menopauzie),
- f. guz (asymetria lub wciągnięcie brodawki) piersi lub innej części ciała,
- g. powiększenie węzłów chłonnych,
- h. ból, osłabienie, znaczna utrata wagi ciała, stany podgorączkowe (Kordek, Piekarski, 2013: 63–65).

Pojawienie się któregoś z ww. objawów powinno być bezwzględny powodem zgłoszenia się do lekarza i podjęcia odpowiednich badań diagnostycznych potwierdzających lub wykluczających nowotwór. Objawy choroby nowotworowej są późne, słabo wyrażone i mało swoiste, a pełnoobjawowe nowotwory zazwyczaj źle rokują i są rzadko uleczalne.

Ocena stanu ogólnego chorego stanowi istotny czynnik wpływający na decyzję o podjęciu i/lub wyborze metody terapii, gdyż leczenie nowotworów jest obciążające dla pacjenta i ma liczne działania niepożądane (Fijuth, 2014: 105–106; Jeziorski, Nejc, 2013: 86; Potemski, 2013: 102–108). Obecnie²⁹ zaleca się stosowanie skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), która pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Stopień sprawności pacjenta określa się w stopniach od 0 do 5 (0 – sprawność prawidłowa, pełna zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności;

²⁹ W przeszłości stosowano skalę Karnofsky'ego lub – w onkologii dziecięcej – Lansky'ego.

1 – obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy; 2 – zdolność do wykonywania codziennych czynności osobistych, niezdolność do pracy, około połowy dnia spędza w łóżku lub fotelu; 3 – ograniczona zdolność do wykonywania codziennych czynności osobistych, ponad połowę dnia spędza w łóżku lub fotelu; 4 – konieczność opieki osoby drugiej, cały dzień spędza w łóżku; 5 – zgon³⁰).

Badania obrazowe wykonywane są w celu ustalenia rozpoznania nowotworu, określenia stopnia zaawansowania oraz monitorowania efektów leczenia. Każdy nowotwór ma swoje odmienne spektrum cech umożliwiających uwidocznienie go w określonych metodach badań obrazowych (Krzemieniecki, Łuczyńska, 2013: 58).

Do badań obrazowych zaliczamy: klasyczne badanie radiologiczne (RTG), ultrasonografię (USG), tomografię komputerową (KT), rezonans magnetyczny (MR), tomografię rezonansu magnetycznego (NMR, *nuclear magnetic resonance*), pozytronową emisyjną tomografię (PET) i komputerową tomografię emisyjną pojedynczych fotonów (SPEC, *single photon emission-computed tomography*), obrazowanie hybrydowe (SPEC-CT, PET-CT, SPEC-MR) (Stefańczyk, Majos, 2013: 122–124).

Istnieją ściśle wytyczne dotyczące zasad diagnostyki nowotworów położonych w różnych lokalizacjach (zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczące algorytmów diagnostycznych) (Krzakowski, Warzocha et al., 2013).

Badanie patomorfologiczne stanowi zasadniczy element diagnostyki, planowania terapii i ustalenia rokowania w chorobach nowotworach, a współpraca patologa z klinicystą jest kanonem dzisiejszej onkologii (Kordek et al., 2013: 113).

Podstawą badania patomorfologicznego jest mikroskopowa ocena: a. fragmentu tkanek (badanie histopatologiczne – wycinek, biopsja gruboigłowa, biopsja chirurgiczna, materiał pooperacyjny) lub b. rozmazu komórkowego (badanie cytologiczne – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa, badanie cytologiczne płwociny, wysięku opłucnowego, rozmaz cytologiczny z szyjki macicy, rozmaz krwi). Rutynowe badanie patomorfologiczne stanowi nadal najbardziej specyficzną metodę rozpoznawania nowotworu złośliwego (Olszewski, Prochorec-Sobieszek, 2014: 39). Obecnie badania molekularne znacznie poszerzyły ocenę czynników predykcyjnych

³⁰ www.ecog.org/general/perf-stat.html.

nowotworu i stanowią integralną część diagnostyki patomorfologicznej (Olszewski, Prochorec-Sobieszek, 2014: 45, Kordek et al., 2013: 116–117).

Badanie patomorfologiczne pozwala: a. określić zmianę przednowotworową (przedrakową), b. rozpoznać nowotwór na podstawie morfologicznych kryteriów złośliwości (atypia komórkowa, indeks mitotyczny, tzn. liczne podziały komórkowe), c. wnioskować o histogenezie (tkance, z której nowotwór się rozwinął³¹), d. określić czynniki prognostyczne (stopień złośliwości histologicznej i zaawansowania klinicznego wg pTNM), e. określić czynniki predykcyjne, f. ocenić doszczętność wycięcia w chirurgii radykalnej (margines wycięcia) (Kordek et al., 2013: 114–117; Olszewski, Prochorec-Sobieszek, 2014: 39–45).

Stosuje się standaryzowane protokoły badania patomorfologicznego, a pełne rozpoznanie histopatologiczne powinno zawierać: a. lokalizację i makroskopowy opis nowotworu, b. postać histopatologiczną, c. stopień złośliwości (*grad*), d. zaawansowanie (*stage*), e. inne ważne dla danego nowotworu informacje (np. w raku piersi ocena – ER, PgR, HER2 i wskaźnika proliferacji Ki-67) (Krzakowski, Warzocha, 2013: 222).

Podstawy leczenia nowotworów

Ogólne zasady i wskazania do leczenia chorób nowotworowych

Podstawową zasadą leczenia jest medycyna oparta na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) i nieszkodzenie choremu. W onkologii ma to szczególne znaczenie z powodu: a. bardzo dużej liczby badań klinicznych i doniesień naukowych dotyczących nowych terapii (Potemski, Kordek, Jeziorski, 2013: 348–350), b. obciążającego leczenia i licznych skutków ubocznych (Potemski, 2013: 102–108; Fijuth, 2014: 105–106).

Określenie strategii leczenia w onkologii jest domeną wielospecjalistycznego zespołu, w skład którego wchodzi obok klinicystów także lekarze diagności (radiolog, patolog). Planowanie terapii to wybór metod optymalnych z punktu widzenia efektów oraz odpowiedniej sekwencji ich stosowania. Na decyzję o wyborze terapii wpływa przede

³¹ Mimo że potocznie określenie „rak” uważane jest za synonim nowotworu złośliwego, to w poprawnym słownictwie medycznym „rak” (*carcinoma*) oznacza nowotwór złośliwy wywodzący się z tkanki nabłonkowej; odpowiednio mięsak (*sarcoma*) – nowotwór złośliwy z tkanek miękkich (np. kostnej, chrzęstnej, naczyniowej); czerniak (*melanoma*) – z tkanki barwnikotwórczej; chłoniak (*lymphoma*) – z tkanki chłonnej.

wszystkim: a. typ histopatologiczny nowotworu, b. stopień klinicznego zaawansowania, c. inne czynniki predykcyjne, d. ogólny stan chorego i choroby współistniejące. Standardy leczenia w onkologii zawarte są w stale aktualizowanych zaleceniach wydawanych przez krajowe i międzynarodowe gremia specjalistów, np. zalecenia PTOK (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej) oparte na wytycznych ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)³², zalecenia NCCN³³, FIGO³⁴ (leczenie nowotworów układu rozrodczego u kobiet) czy ESO-ESMO³⁵ (leczenie zaawansowanego raka piersi) (Cardoso et al., 2014: 489–502).

Metody leczenia nowotworów

Leczenie chirurgiczne

Chirurgia jest najstarszą metodą leczenia nowotworów, stosowaną od tysięcy lat. Istnieje kilka podstawowych zasad chirurgii nowotworów: a. operować możliwie najwcześniej po analizie rozpoznania histopatologicznego, b. operować doszczętnie, tzn. usuwać guz z marginesem tkanek zdrowych i regionalnymi węzłami chłonnymi w jednym bloku (Jeziorski, Nejc, 2013: 85). Postępowanie takie wymaga doskonałej znajomości technik chirurgicznych, w tym chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej, oraz umiejętności współpracy w zespole onkologicznym z diagnostami (patolog, radiolog) i innymi specjalistami onkologami (radio- i chemioterapeuta). Doświadczony chirurg-onkolog potrafi odstąpić od rozległej i okaleczającej operacji nie rokującej korzystnego dla pacjenta efektu (Jeziorski, Nejc, 2013: 86).

Istnieje kilka rodzajów zabiegów chirurgicznych w onkologii:

- a. operacje diagnostyczne (w celu pobrania fragmentu tkanki guza do badania i ustalenia rozpoznania histopatologicznego, np. laparotomia zwiadowcza, biopsja węzła chłonnego),
- b. operacje radykalne (planowane z zamiarem skutecznego wyleczenia chorego),
- c. operacje oszczędzające (zmniejszające zakres operacji, zachowujące część narządu dla dobrego efektu estetycznego lub czynnościowego, np. operacje piersi z zachowaniem części narządu lub operacje odbytnicy z połączeniem jelita koniec do końca i zachowaniem

³² www.onkologia.zalecenia.med.pl.

³³ NCCN –*The National Comprehensive Cancer Network – Clinical Practice Guidelines in Oncology – NCCN Guidelines™*, http://www.nccn.org/professional/physician_gls/f_guidelines.

³⁴ FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), www.igo.org.

³⁵ ESO-ESMO (*European Society of Oncology – European Society of Medical Oncology*).

czynności zwieraczy), które wymagają zastosowania uzupełniającej radioterapii jako leczenia miejscowego,

- d. operacje paliatywne (przeprowadzane w celu: a. złagodzenia objawów choroby nowotworowej, np. zespolenia omijające, przetoki odżywcze, b. zmniejszenia masy guza i poprawy efektów stosowanej radio- lub chemioterapii, c. zapobiegania bezpośredniemu zagrożeniu życia z powodu np. krwotoku z rozpadającego się guza) (Jeziorski, Nejc, 2013: 86–87).

Istotne znaczenie w określaniu strategii terapeutycznej ma biopsja węzła wartowniczego³⁶. Stwierdzenia przerzutów w tym węźle jest wskazaniem do regionalnej limfadenektomii (usunięcie węzłów chłonnych) i ewentualnego leczenia systemowego.

Do chirurgii onkologicznej zalicza się również różne metody niszczenia tkanki nowotworowej (krioterapię, elektroresekcję i elektrokoagulację, zabiegi laserowe) oraz coraz częściej stosowane zabiegi endoskopowe, które pozwalają dotrzeć do patologicznej zmiany przez odbytnicę czy drogi moczowe bez konieczności otwierania powłok brzusznych.

Radioterapia

Radioterapia jest metodą leczenia miejscowego (tzn. w obszarze objętym napromienianiem) z zastosowaniem promieniowania jonizującego, które w żywych organizmach wywołuje kaskadę zmian fizycznych, chemicznych, biochemicznych i biologicznych prowadzących do niszczenia nowotworu (Fijuth, 2014: 88).

Mechanizm działania promieniowania jonizującego na żywą materię polega na uszkodzaniu struktur komórkowych: a. bezpośrednim (głównie DNA), b. pośrednim (w wyniku radiolizy wody i powstania rodników wodorotlenowych). Oba mechanizmy zaburzają syntezę DNA i RNA oraz powodują liczne zmiany enzymatyczne w komórkach.

Z zastosowaniem promieniowania jonizującego w leczeniu nowotworów wiążą się pojęcia: a. promieniowrażliwości i b. promieniouleczalności. Na napromienianie wrażliwe są zarówno komórki prawidłowe, jak i nowotworowe, przy czym wrażliwość jest tym większa, im większa jest aktywność podziałowa i niższy stopień dojrzałości komórki (nowotwory złośliwe

³⁶ Węzeł wartowniczy (SLN, *sentinel lymph node*) to najbliższy węzeł, do którego następuje spływ chłonki z ogniska pierwotnego nowotworu.

mają większą, choć zróżnicowaną i zależną od wielu czynników promieniowrażliwość). Promieniouleczałość (tzw. wskaźnik terapeutyczny) stanowi iloraz dawki promieniowania tolerowanego przez tkanki zdrowe i średnią dawkę letalną dla komórek nowotworowych danego guza (Dyczka, Jassem, Fijuth, 2013: 76–78).

Na charakterystykę promieniowania stosowanego w radioterapii składa się: a. rodzaj promieniowania – promieniowanie elektromagnetyczne (fotonowe) lub cząsteczkowe (elektrony, protony, neutrony), b. energia promieniowania – promieniowanie megawoltowe³⁷ lub konwencjonalne, c. lokalizacja źródła promieniowania względem pacjenta – teleradioterapia lub brachyterapia³⁸. Aby poprawić skuteczność leczenia, całkowitą dawkę napromieniania dzieli się na wiele części (frakcji). Obecnie modyfikuje się sposoby frakcjonowania dawki przez np. hiperfrakcjonowanie (podawanie w ciągu dnia zamiast jednej dawki 2–3 mniejszych), przyspieszone frakcjonowanie (zwiększenie dawki dziennej lub skrócenie czasu napromieniania bez przerw weekendowych) lub napromienianie przyspieszone – hiperfrakcjonowanie. Stosuje się także niekonwencjonalne techniki radioterapii, np. radiochirurgię stereotaktyczną nowotworów ośrodkowego układu nerwowego lub guzów pozaczaszkowych³⁹ (Fijuth, 2014: 102–103).

Radioterapia może mieć charakter:

- a. radykalny, nastawiony na skuteczne wyleczenie nowotworu, np. skóry, nasieniaka,
- b. uzupełniający (adiuwantowy), np. po oszczędzających zabiegach raka piersi,
- c. indukcyjny (neoadiuwantowy), np. poprzedza leczenie operacyjne raka odbytnicy,
- d. paliatywny, np. zmniejszający objawy w guzach nieoperacyjnych i/lub niepowodzenia po innych rodzajach terapii (Dyczka, Jassem, Fijuth, 2014: 80–81).

³⁷ Obecnie promieniowanie megawoltowe (wysokich energii) generowane jest w specjalnych urządzeniach (przyspieszaczach liniowych), a wiązki elektronów lub fotonów osiągają energię 4–20 MeV.

³⁸ Teleradioterapia (napromienianie z zewnątrz, źródło promieniowania znajduje się w pewnej odległości od pacjenta), brachyterapia (źródło napromieniania znajduje się w bezpośrednim kontakcie z pacjentem).

³⁹ Technika napromieniania guzów mózgu, polegająca na jednorazowym podaniu wysokiej dawki promieniowania w ściśle określonej objętości tkanek (do przeprowadzenia napromieniania wykonuje się specjalne maski i ramy stereotaktyczne, aby uzyskać wysoką odtwarzalność pozycjonowania trójwymiarowego). Obecnie stosuje się także stereotaktyczną radiochirurgię pozaczaszkową za pomocą *cybet knife* – miniaturowego przyspieszacza umieszczonego na ramieniu hydraulicznym, który pozwala na kierowanie wiązki promieniowania pod wieloma kątami (Fijuth, 2014: 102–103).

Wskazania do radioterapii i planowanie leczenia są złożonym procesem decyzyjnym i technicznym, który określa zespół specjalistów (kluczowa rola radioterapeutów i fizyków medycznych) (Fijuth, 2014: 98–102; Dyczka, Jassem, Fijuth, 2013: 82–83). Radioterapia wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, które możemy podzielić na: a. ostre i późne, b. miejscowe i ogólnoustrojowe (Fijuth, 2014: 105–106).

Leczenie systemowe

Do leczenia systemowego⁴⁰ zalicza się: a. chemioterapię (stosowanie różnych leków cytostatycznych), b. hormonoterapię (w leczeniu nowotworów hormonozależnych, np. raka piersi, gruczołu krokowego, trzonu macicy, tarczycy), c. terapię biologiczną (np. immunoterapię, inhibitory białek uczestniczących w procesach rozwoju nowotworu⁴¹) (Potemski, Stempczyńska, 2013: 89).

Rodzaje stosowanej terapii systemowej to: a. radykalna, b. uzupełniająca (adiuwantowa), c. wstępna (przedoperacyjna, indukująca, neoadiuwantowa), d. regionalna (stosowana miejscowo, np. do tętnicy wątrobowej, dokanałowo, dootrzewnowo), e. paliatywna (Potemski, Stempczyńska, 2013: 90).

Chemioterapia polega na stosowaniu leków cytostatycznych w celu:

- a. leczenia radykalnego (uzyskanie wyleczenia lub długotrwałej remisji w przypadku nowotworów o wysokiej chemiowrażliwości),
- b. leczenia paliatywnego (wydłużenie przeżycia i/lub poprawy jakości życia, tj. zmniejszenie dolegliwości i objawów, gdy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko pogorszenia stanu ogólnego chorego w związku z niepożądanymi działaniami poszczególnych leków) (Krzakowski, Wyrwicz, 2013: 111).

Leki cytostatyczne klasyfikowane są na podstawie budowy chemicznej i mechanizmu działania na fazę cyklu komórkowego. Cytostatyki dzielimy na: a. leki o działaniu alkilującym, b. leki o działaniu antymetabolicznym, c. antybiotyki przeciwnowotworowe, d. pochodne podofilotoksyny,

⁴⁰ Pojęcie „leczenie systemowe” odnosi się do ogólnoustrojowego zasięgu terapii, w przeciwieństwie do lokalnego, tzn. w miejscu operowanym lub napromienianym. Strategia leczenia systemowego ma na celu dotarcie do ognisk przerzutowych rozsianych w różnych miejscach organizmu (nowotwory rozsiane). Leczenie systemowe jest postępowaniem z wyboru w nowotworach układu krwiotwórczego i chłoniakach.

⁴¹ Np. przeciwciała monoklonalne – trastuzumab w raku piersi z nadekspresją HER2; drobnocząsteczkowe leki – imatynib, erlotynib, sunitynib (inhibitory kinaz tyrozynowych); cytokiny – interferony, interleukinę IL-2.

e. alkaloidy roślinne, f. taksonydy, g. pochodne kamptotecyny (Krzakowski, Wyrwicz, 2013: 110–111). Nazwy schematów leczenia w chemioterapii są zwykle skrótami złożonymi z pierwszych liter nazw międzynarodowych lub handlowych poszczególnych leków cytostatycznych.

Wrażliwość poszczególnych nowotworów na cytostatyki ustalana jest empirycznie na podstawie wyników badań klinicznych. Ogólnie rzecz biorąc, im nowotwór mniej dojrzały (bardziej różniący się od komórki prawidłowej, z której się wywodzi), a podziały komórkowe częstsze, tym jest bardziej wrażliwy na chemioterapię (Potemski, Stempczyńska, 2013: 93).

Wskazania do zastosowania chemioterapii powinny obejmować w szczególności ocenę:

- a. rodzaju nowotworu (pochodzenie narządowe, typ histologiczny, stopień klinicznego zaawansowania, wrażliwość na działanie leków cytostatycznych),
- b. ogólnego stanu chorego (obiektywna ocena wg standaryzowanych klasyfikacji, choroby przebyte i/lub współistniejące, stosowane leki),
- c. możliwości uzyskania korzyści wobec prawdopodobieństwa wystąpienia niepożądanych działań planowanego leczenia (Krzakowski, Wyrwicz, 2013: 111–112).

Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe określana jest jako: a. całkowita remisja (CR, *complete remission*), b. częściowa remisja (PR, *partial remission*), c. stabilizacja choroby, d. progresja (Potemski, Stempczyńska, 2013: 95). Istotny postęp w leczeniu uzyskano stosując tzw. terapię celowaną⁴² za pomocą ukierunkowanych leków molekularnych (Dziadziuszko, Jassem, 2014: 101, Potemski, Stempczyńska, 2013: 89). Leczenie systemowe, głównie chemioterapia, może dawać wiele objawów niepożądanych (Potemski, 2013: 102–108).

Leczenie skojarzone

Leczenie skojarzone obejmuje w różnych kombinacjach i sekwencjach chirurgię, radioterapię i leczenie systemowe (Jassem, 2013: 109).

Rodzaje strategii w leczeniu skojarzonym:

⁴² Inne nazwy używane dla leczenia systemowego celowanego to: terapia ukierunkowana molekularna, leczenie spersonalizowane (*personalised-medicine*). Aktualna lista leków dopuszczonych przez FDA do stosowania w terapii molekularnej dostępna na stronie internetowej www.fda.gov.

- a. leczenie sekwencyjne – wstępne (indukcyjne, neoadiuwantowe), np. przedoperacyjna radio- lub chemioterapia; uzupełniające (adiuwantowe), np. pooperacyjna radio- lub chemioterapia, lub chemioterapia po radioterapii.
- b. leczenie równoczesowe – kojarzenie różnych metod w tym samym czasie, np. napromienianie śródoperacyjne, leczenie systemowe prowadzone równoległe z napromieniowaniem (radiochemioterapia).

Rokowanie i obserwacja chorego po leczeniu nowotworu

Czynniki wpływające na rokowanie

Rokowanie u chorych na nowotwory mierzone jest zwykle wskaźnikiem 5-letnich przeżyć po leczeniu. Wynik leczenia nowotworu nigdy nie jest pewny i można go jedynie szacować. Szacuje się, że trwałe wyleczenie można obecnie uzyskać u ok. 50% ogółu chorych (Jassem, 2013: 109). Wykrycie nowotworu we wczesnym stadium zaawansowania (tzn. guz mniejszych rozmiarów, bez rozległego naciekania tkanek okolicznych czy przerzutów do węzłów chłonnych) daje większe szanse wyleczenia (Kordek, Piekarski, 2013: 62). Wśród czynników wpływających na rokowanie (ryzyko nawrotu i zgonu) można wymienić: a. cechy nowotworu (lokalizacja narządowa, postać histopatologiczna, stopień złośliwości, charakterystyka molekularna), b. stopień zaawansowania (wielkość guza, przerzuty do węzłów chłonnych i narządów odległych), c. czynniki po stronie chorego (stan ogólny, wiek, choroby współistniejące). Do głównych czynników rokowniczych, np. w raku piersi, należą: a. wielkość guza, b. typ histopatologiczny i stopień złośliwości (*grading*), c. liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy, d. naciekanie naczyń chłonnych i żylnych w otoczeniu guza, e. stan ER, PgR, HER2 i wskaźnik proliferacji Ki-67 (Olszewski, Prochorec-Sobieszek, 2014: 46–47, Krzakowski, Warzocha et al., 2013: 229).

Postęp w leczeniu nowotworów powoduje, że wskaźniki 5-letnich przeżyć, które odnoszą się do chorych diagnozowanych w latach 2000–2002, mają znaczenie historyczne. Do oceny wartości leczenia przeciwnowotworowego używa się wielu wskaźników, np. a. czas całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), b. czas przeżycia zależny od choroby (DSS, *disease-specific survival*), c. czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*),

d. czas do progresji⁴³ (TTP, *time to progression*), e. czas przeżycia wolny od choroby (DFS, *disease-free survival*) (Płużański, Socha, 2014: 400–401).

Różnice we wskaźniku przeżywalności pomiędzy krajami mają wiele przyczyn, z których największe znaczenie ma organizacja i funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia, a także wiedza onkologiczna i zachowania zdrowotne społeczeństwa. Późna diagnoza, znaczny stopień klinicznego zaawansowania choroby w momencie podjęcia leczenia, nierówny dostęp do opieki medycznej i nowoczesnych metod leczenia skutkuje krótszymi przeżyciami pacjentów (Wojciechowska, Didkowska, Zatoński, 2010: 126).

Badania kontrolne zalecane po leczeniu nowotworu

Zalecenia dotyczące optymalnych schematów badań kontrolnych, wobec nielicznych prospektywnych badań klinicznych, oparte są w większości na retrospektywnych obserwacjach lub opiniach ekspertów. Zależnie od lokalizacji narządowej i typu nowotworu zaleca się określone badania i wskazuje częstość ich wykonywania (w początkowym okresie po leczeniu kontrole są częstsze, po 5 latach od leczenia zwykle co 12 miesięcy) (Jassem et al., 2014: 415–435). Wyniki badań wskazują, że skuteczność badań kontrolnych prowadzonych przez specjalistów onkologów i przeszkolonych lekarzy rodzinnych jest porównywalna (Jassem et al., 2014: 415–435). Okres 5-letniego przeżycia po leczeniu nowotworu bez wznowy procesu i/lub przerzutów odległych uznaje się za skuteczne wyleczenie. Ponieważ istnieje ryzyko nawrotu choroby (tzw. późne przerzuty, po okresie dłuższym niż 5 lat od pierwszego leczenia), u chorego wykonuje się badania kontrolne przez wiele lat.

Podsumowanie

Obecnie panuje pogląd, iż nowotwór jest nabytą chorobą genetyczną powstałą w wyniku kumulowania się uszkodzeń molekularnych (mutacji) w komórkach somatycznych.

Europejski Kodeks walki z rakiem⁴⁴ wskazuje na dwie główne strategie w onkologii: a. niektórych nowotworów można unikać, modyfikując styl życia⁴⁵, b. możliwości wyleczenia nowotworu wzrastają, gdy wykryty zostaje we wczesnym stadium.

⁴³ Progresja to postęp, rozwój choroby.

⁴⁴ <http://cancercode.eu/>.

⁴⁵ <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>.

Nowotwory stanowią dużą grupę chorób, różniących się lokalizacją, objawami, sposobem diagnozowania i leczenia oraz rokowaniem. Wczesne wykrycie i rozpoznanie choroby, które warunkuje podjęcie skutecznego leczenia, wymaga zastosowania odpowiednich metod i algorytmów postępowania diagnostycznego, specyficznych dla danej lokalizacji nowotworu. Coraz większe znaczenie we wczesnym wykrywaniu choroby mają badania przesiewowe.

Podstawą rozpoznania nowotworu jest badanie patomorfologiczne (np. biopsja pobrana podczas badania endoskopowego). Natomiast w celu określenia stopnia zaawansowania choroby (klasyfikacja TNM, stopnie kliniczne – *staging*) wykorzystywane są przede wszystkim metody obrazowe (np. RTG, USG, MMG, KT, PET, PET-KT), które pozwalają ocenić rozległość procesu nowotworowego (naciekanie tkanek okolicznych, obecność przerzutów w węzłach chłonnych i odległych narządach). Lokalizacja i typ histopatologiczny nowotworu, stopień klinicznego zaawansowania oraz ogólny stan chorego wpływają na wybór metody leczenia.

Standardy leczenia w onkologii opracowywane przez krajowe i międzynarodowe gremia specjalistów (zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej) oparte są na wynikach badań naukowych (EBM, *evidence-based medicine*). Decyzję o wyborze strategii terapeutycznej w onkologii podejmuje wielospecjalistyczny zespół, gdyż leczenie może obejmować chirurgię, radioterapię, leczenie systemowe (chemioterapię, hormonoterapię) oraz leczenie skojarzone (różne kombinacje i sekwencje chirurgii, radioterapii i leczenia systemowego). Postęp nauk biologicznych i klinicznych, który dotyczy przebiegu choroby nowotworowej, oceny molekularnych czynników predykcyjnych (reakcji na leczenie) i zastosowania nowych, ukierunkowanych leków molekularnych, znacznie poprawił rokowanie w niektórych grupach chorych. W przyszłości algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego będą ulegać kolejnym modyfikacjom wynikającym z rozwoju wiedzy.

Bibliografia:

- American Joint Committee on Cancer (AJCC). (2009) *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. Ed. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al. New York: Springer.
- Cardoso, F. et al. (2014) ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2), *The Breast*, 23, s. 489–502.
- Curtis, Ch. et al. (2012) The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveal novel subgroups. *Nature*, 486, s. 346–352.
- DeVita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A. (2014) *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Didkowska, J. (2014) Epidemiologia i profilaktyka. W: *Onkologia kliniczna*, t. 1. Red. Krzakowski, M., Potemski, P., Warzocha, K., Wysocki, P. Gdańsk: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., s. 1–15.
- Dyczka, J., Jassem, J., Fijuth, J. (2013) Radioterapia nowotworów. W: *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Red. Kordek, R. Wyd. IV. Gdańsk: Via Medica, s. 74–84.
- Dziedziszko, R., Jassem, J. (2013) Terapie ukierunkowane molekularnie w onkologii. W: *Onkologia...* Red. Kordek, R. Wyd. IV. Gdańsk: Via Medica, s. 97–101.
- Fijuth, J. (2014) Radioterapia W: *Onkologia kliniczna*, t. 1. Red. Krzakowski, M., Potemski, P., Warzocha K., Wysocki P. Gdańsk: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., s. 87–106.
- Jassem, J. et al. (2014) Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *Nowotwory Journal of Oncology* 64 (5), s. 415–435.
- Jeziorski, A., Nejc, D. (2013) Podstawy chirurgii onkologicznej. Biopsja węzła wartowniczego. W: *Onkologia...* Red. Kordek, R. Wyd. IV. Gdańsk: Via Medica, 85–88.
- Kordek, R., Pawłęga, J. (2013) Badania przesiewowe (skrining). W: *Onkologia...* Red. Kordek, R. Wyd. IV. Gdańsk: Via Medica, s. 52–61, 74–84.
- Kordek, R., Jesionek-Kupnicka, D., Kusińska, R. (2013) Podstawy patologii onkologicznej. W: *Onkologia...* Red. Kordek, R. Wyd. IV. Gdańsk: Via Medica, s. 112–117.
- Krzakowski, M., Wyrwicz, L. (2014) Leczenie systemowe. W: *Onkologia kliniczna*, t. 1. Red. Krzakowski, M., Potemski, P., Warzocha, K., Wysocki, P. Gdańsk: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., s. 107–134.
- Krzakowski, M. (red.), Warzocha, K. (red.) et al. (2013). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013, t. 1. Gdańsk: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
- Krzemieniecki, K., Łuczyńska, E. (2014) Rozpoznanie i określenie stopnia zaawansowania. W: *Onkologia kliniczna*, t. 1. Red. Krzakowski, M., Potemski, P., Warzocha, K., Wysocki, P. Gdańsk: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., s. 58–78.
- Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób dla Onkologii*. Edycja trzecia. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2007.
- Olszewski, W.T., Prochorec-Sobieszek, M. (2014). Patomorfologia. W: *Onkologia kliniczna*, t. 1. Red. Krzakowski, M., Potemski, P., Warzocha, K., Wysocki, P. Gdańsk: VM Media sp. z o.o. VM Groupsp.k., s. 39–57.
- Plużański, A., Socha, T., Ocena wartości przeciwnowotworowego leczenia. W: *Onkologia kliniczna*, t. 1. Red. Krzakowski, M., Potemski, P., Warzocha, K., Wysocki, P. Gdańsk: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., s. 400–401.
- Potemski, P., Kordek, R., Jeziorski, A. (2013). Nowe leki i metody w onkologii. W: *Onkologia...* Red. Kordek R. Wyd. IV. Gdańsk: Via Medica, s. 348–350.
- Potemski, P., Stempczyńska, J. (2013) Systemowe leczenie nowotworów. W: *Onkologia...* Red. Kordek, R. Wyd. IV. Gdańsk: Via Medica, s. 89–96.
- Potemski, P. (2013) Objawy niepożądane systemowego leczenia nowotworów. W: *Onkologia...* Red. Kordek, R. Wyd. IV. Gdańsk: Via Medica, s. 102–108.
- Stefańczyk, L., Majos, A. (2013) Diagnostyka obrazowa w onkologii. W: *Onkologia...* Red. Kordek, R. Wyd. IV. Gdańsk: Via Medica, s. 118–125.
- WHO (2008) *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*. Rewizja dziesiąta. T. 1.
- Wojciechowska, U., Didkowska, J., Zatoński, W. (2010) Pięcioletnie przeżycia chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. *Nowotwory Journal of Oncology*, 60 (2), s. 122–128.
- Zieliński, A. (2002) Najczęściej spotykane błędy w badaniach przesiewowych. *Przegląd Epidemiologiczny*, 56, s. 193–198.

Wpływ czynników społeczno-demograficznych na epidemiologię nowotworów

Anita Gębska-Kuczerowska

Wprowadzenie

Choroby nowotworowe stanowią w Polsce, podobnie jak w innych krajach europejskich, istotne wyzwanie dla organizacji systemu opieki zdrowotnej (Allmeni, 2010; Bielska-Lasota, 2012, Gehlert, 2014; Rządowa Rada Ludności, 2014). Nie jest to wyłącznie kwestia narastania skali zjawiska w wymiarze epidemiologicznym, ale także jego składowych – transformacji demograficznej oraz implikacji ekonomiczno-społecznych, tj. kosztów bezpośrednich i pośrednich (Nakanotani, 2014; Valsecchi, 2014). Minimalizacja szkód wywoływanych przez analizowane zjawisko wymaga od państwa intensyfikacji działań, również poprzez zmianę podejścia do zdrowia, w tym poprzez szersze postrzeganie wszystkich jego determinant oraz zwrócenie uwagi na możliwość przeciwdziałania powstawaniu chorób nowotworowych – zarówno na etapie czynników ryzyka środowiskowych, genetycznych, jak i tych związanych z określonym stylem życia (Arnold, 2012; Vineis, 2014). Równie ważnymi etapami walki z chorobami nowotworowymi w ramach systemu opieki medycznej są dobrze zaplanowane i skoordynowane działania profilaktyki I- i II-rzędowej, a także III-rzędowej, np. rehabilitacji pacjentów po remisji, wyleczeniu choroby nowotworowej (White, 2014; Coleman, 2011; Dacus, 2014).

Celem pracy jest wskazanie możliwości prognozowania w zakresie epidemiologii nowotworów poprzez lepsze zrozumienie mechanizmów oddziaływania struktury demograficznej na sytuację zdrowotną populacji. Badania opisowe, o których będzie mowa w dalszej części, stanowią początek analiz ukazujących powiązania sytuacji zdrowotnej z czynnikami demograficznymi. Należy jednak pamiętać, iż dla oceny faktycznego związku przyczynowo-skutkowego wymagają one dalszych, pogłębionych badań o odmiennej metodycie.

Epidemiologia onkologiczna w Polsce i wybranych regionach

Według danych Globocan w 2012 roku na całym świecie zanotowano 14,07 mln nowych zgłoszeń chorób nowotworowych; jednocześnie zmarło z tej przyczyny 8,20 mln chorych. Liczba nowo rozpoznanych przypadków chorób nowotworowych w UE⁴⁶ wyniosła 2,64 mln, natomiast liczba zgonów z tej przyczyny – 1,28 mln.

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (dalej: KRN) wynika, że w tym samym roku w Polsce zanotowano 0,15 mln nowych rozpoznań choroby nowotworowej oraz 95 tys. zgonów pacjentów z chorobą nowotworową. Na podstawie KRN szacuje się, że w 2011 roku w Polsce zachorowało na choroby nowotworowe około 154 tysięcy osób. Nie wszystkie przypadki zostały wpisane do rejestru⁴⁷ – zgłoszono tam 71,8 tys. nowych przypadków zdiagnozowanych chorób nowotworowych wśród mężczyzn i 72,6 tys. wśród kobiet. W 2011 roku standaryzowany współczynnik zapadalności dla ogółu populacji oszacowano na poziomie 222,2/100 000. Dla mężczyzn współczynnik ten wyniósł 251,5/100 000 i był wyższy niż w przypadku kobiet (207,3/100 000). Przedstawione powyżej wartości są danymi szacunkowymi, co zostanie przedstawione w kolejnych rozdziałach zawierających omówienie Krajowego Rejestru Nowotworów. W porównaniu do innych krajów UE Polska należy do krajów o relatywnie niskiej zachorowalności (zgłaszanej) i wysokiej umieralności na nowotwory złośliwe. Jednocześnie wskaźniki względne 5-letnich przeżyć oceniono na poziomie 38,8% dla mężczyzn i 48,3% dla kobiet. Chorobowość 5-letnia w Polsce wyniosła 323,6 tys. (54% – nowotwory piersi, prostaty, jelita grubego, płuc) (Bielska-Lasota, 2012).

Dynamika zmian – trendy czasowe

Według statystyk WHO, w Polsce – podobnie jak w wielu krajach UE⁴⁸ – od początku lat 80. obserwowany jest systematyczny wzrost wartości wskaźników zapadalności na choroby nowotworowe – w 1980 r. wskaźnik ten wyniósł w Polsce 219/100 000, a w krajach UE – 414/100 000. Narastanie wartości wskaźników zapadalności w analizowanym okresie

⁴⁶ 28 krajów UE, IARC, data dostępu: 21.04.2015 r.

⁴⁷ Szerzej patrz rozdział 1. Materiał i metody oraz rozdział 3. Analiza wojewódzka. Ocena kompletności i jakości rejestracji, s. 28–29 (Didkowska, 2011)

⁴⁸ 15 krajów UE – stan przed majem 2004, WHO, HFA-db, data dostępu: 15.04.2015 r.

wskazuje nie tylko na narastanie skali problemu chorób nowotworowych, ale daje podstawy do przypuszczeń, iż tendencja wzrostowa będzie nadal utrzymana.

Z danych WHO wynika, iż w Polsce standaryzowane współczynniki zgonów z powodu chorób nowotworowych dla wszystkich grup wiekowych wzrastały do początku 2000 roku do wartości 218/100 000, a od 2001 roku uległy zmniejszeniu do wartości 191/100 000 (w 2011 r.). W krajach UE standaryzowane współczynniki zgonów do 1983 roku osiągały wyższe wartości niż w Polsce (202/100 000), jednakże z biegiem czasu sukcesywnie zmniejszały się, np. w 2011 r. do wartości 160/100 000.

W młodszych grupach wiekowych (tj. do 64. r.ż.), zarówno w krajach UE, jak i w Polsce, zanotowano zmniejszające się wartości standaryzowanych współczynników zgonów – np. w 2011 w Polsce ta wartość wyniosła 87/100 000, zaś w krajach UE – 64/100 000⁴⁹.

Wiek – proces starzenia osobniczego (metrykalnego) a ryzyko związane z rozwojem chorób nowotworowych

Dla większości chorób nowotworowych wartości standaryzowanych ze względu na wiek współczynników zapadalności oraz umieralności są coraz większe w kolejnych, tj. starszych grupach wiekowych. Według danych Globocan⁵⁰ w Polsce w 2012 roku surowe współczynniki zapadalności dla obu płci miały tendencję wzrostową i w różnych przedziałach wiekowych wyniosły odpowiednio: 0–14 lat – 12,4/100 000, 45–49 lat – 257/100 000, 55–59 lat – 699,4/100 000 i powyżej 75. r.ż. – 1626,8/100 000. Wartości wskaźnika umieralności również wykazywały tendencję wzrastającą w kolejnych grupach wiekowych: dla dzieci w wieku 0–14 lat wynosił on 2,7/100 000, u osób dorosłych w wieku 45–49 lat – 109,6/100 000, 55–59 lat – 367,2/100 000 oraz powyżej 75. r.ż. – 1344,8/100 000. Podobne tendencje wzrastającego z wiekiem ryzyka rozpoznania i zgonu z powodu choroby nowotworowej obserwowane są dla populacji świata oraz Europy.

Wymienione różnice w epidemiologii nowotworów w zależności od wieku są spektakularne i obserwowane w innych krajach. Na przykład w 2012 r. dla dzieci w wieku do 14 lat zamieszkałych w Europie surowy wskaźnik zapadalności na nowotwory wynosił 14,3/100 000, a współczynnik

⁴⁹ W latach 80. wyniosły: w UE – 88/100 000 i 117/100 000 w Polsce.

⁵⁰ Dane nie obejmują statystyki czerniaka.

zgonów – 2,4/100 000, podczas gdy dla osób w wieku 75 lat i więcej współczynnik zapadalności wynosił 1924,5/100 000, a współczynnik zgonów – 1386,7/100 000.

Z uwagi na fakt, iż coraz więcej chorób nowotworowych przechodzi w fazę przewlekłą⁵¹, jak również z powodu lepszej ich wykrywalności i jednocześnie kumulacji różnorodnych czynników ryzyka na przestrzeni długiego okresu życia, obserwowane jest większe prawdopodobieństwo rozpoznania choroby nowotworowej u coraz starszych osób (Allmeni, 2015; White, 2014). Nie wynika to wyłącznie z powodu procesu starzenia organizmu, tj. zaprogramowanego genetycznie programu biologicznej apoptozy. Wraz z osobniczym starzeniem się mechanizm staje się bardziej złożony poprzez kumulację ryzyka dla rozwoju oraz zgonu z powodu choroby nowotworowej (Niccoli, 2012). Tym samym wieloetapowy proces onkogenezy współtworzą złożone mechanizmy genetyczne (tzn. starzenia biologicznego) oraz wynikające ze starzenia metrykalnego, np. długości czasu ekspozycji na różne czynniki ryzyka (Nitsche, 2014). Czynnikiem ryzyka może być zarówno ekspozycja w czasie wykonywania pracy (ekspozycja zawodowa) lub związana ze stylem życia (np. palenie tytoniu, nieadekwatna aktywność fizyczna w stosunku do podaży kalorii, nieprawidłowa dieta), jak również czynniki środowiskowe (zanieczyszczenie środowiska naturalnego, np. kancerogenami) (Ott, 2011).

Z danych epidemiologicznych Narodowego Rejestru Chorób Nowotworowych w Stanach Zjednoczonych z lat 2007–2009 wynika, iż ryzyko uzyskania diagnozy choroby nowotworowej oraz ryzyko zgonu z tej przyczyny rośnie wraz z wiekiem, bez względu na rasę. Oszacowano, iż ryzyko zdiagnozowania choroby nowotworowej wzrasta blisko dwukrotnie dla osób w wieku pomiędzy 30. a 40. rokiem życia, natomiast ryzyko zgonu było największe dla osób w wieku 50 lat⁵². Próba odpowiedzi na pytanie o ryzyko choroby nowotworowej przypisane wyłącznie procesowi starzenia była zaproponowana hipoteza telomerowa, tłumacząca wspólne mechanizmy biologicznego procesu starzenia oraz onkogenezy. Ma ona jednak znaczenie w zrozumieniu procesu nowotworzenia skojarzonego z wiekiem tylko w ograniczonym zakresie. Nie daje jednoznacznych odpowiedzi na wiele pytań dotyczących tego złożonego procesu, zarówno na poziomie samych genów, jak i ich modyfikacji przez czynniki zewnętrzne⁵³, a także

⁵¹ Z uwagi na poprawę przeżywalności.

⁵² SEER Cancer Statistics Review 1975–2009, Devcan version 6.6.1. April 2012, National Cancer Institute (<http://surveillance.cancer.gov/devcan>).

⁵³ Mechanizmy epigenetyczne.

nie uwzględnia złożoności wszystkich patomechanizmów i problemów autonaprawczych oraz kumulacji kancerogennych mutacji (Finkel, 2007).

Coraz częściej w prewencji i profilaktyce nowotworów zwraca się uwagę na tzw. modyfikowalne czynniki ryzyka – związane z czynnikami środowiskowymi, a także stylem życia, które to w istotny sposób modyfikują i kształtują ryzyko związane z czynnikami genetycznymi, tj. BMI, paleniem tytoniu etc. (Sasco, 2014; Supic, 2013). Mają one znaczenie z uwagi na potencjalne możliwości modyfikacji, a jednocześnie z uwagi na skalę ich rozpowszechnienia w populacji polskiej i często narastające wraz z wiekiem nasilenie.

Ważnym ze względów epidemiologicznych przykładem zależności pomiędzy zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe a ekspozycją na modyfikowalne czynniki ryzyka powiązane ze stylem życia są obserwacje i wnioski wynikające z oceny wpływu nadmiernej masy ciała (BMI). Wpływ nadmiernej masy ciała i konsekwencji zdrowotnych wynikających z tego faktu jest złożony – łączy mechanizm hiperinsulinemii oraz narastającej insulinooporności z indukcją procesów nowotworzenia (Niccoli, 2012). Do pogłębionych analiz klinicznych i laboratoryjnych w tym zakresie przyczyniły się wcześniejsze obserwacje epidemiologiczne, dotyczące powiązania nadwagi i otyłości z większym ryzykiem występowania nowotworów. Szacuje się, że 3–6% nowych przypadków chorób nowotworowych zdiagnozowanych u osób powyżej 30. r.ż. jest spowodowana nadmiernym ciężarem ciała. Szczególnie silnie zależność przyczynowo-skutkowa jest obserwowana dla nowotworów trzonu macicy, postmenopauzalnego raka piersi, raka jelita grubego (Arnold, 2015).

Wśród innych modyfikowalnych czynników ryzyka (i czasu ekspozycji na nie) wymienia się toczące się przewlekłe procesy zapalne, które często, wraz z własnymi mechanizmami obronnymi, stwarzają sprzyjające warunki dla onkogenezy. Klasycznym przykładem jest np. powiązanie przewlekłego zakażenia wirusem HPV z rozwojem raka szyjki macicy, zakażenie wirusem HBV oraz HCV z rozwojem raka pierwotnego wątroby, zakażenie *Helicobacter pylori* z rozwojem raka żołądka itp. (Belpomme, 2007; Ott, 2011).

Mając na względzie złożony mechanizm onkogenezy oraz informacje o czynnikach ryzyka i ich dystrybucji w populacji⁵⁴ oraz o czasie ekspozycji, trudne jest jednoznaczne określenie,

⁵⁴ Tzn. różnicowanie ryzyka z uwagi na różnice w narażeniu środowiskowym, związane z płcią, statusem społeczno-ekonomicznym, wykonywanym zawodem etc.

które z nowotworów mają ścisły związek przyczynowo-skutkowy z wiekiem (White, 2014). Bez wątplenia możemy jedynie zaobserwować narastanie wraz z wiekiem wartości dla wskaźników zapadalności dla większości nowotworów, a także wzrost ryzyka wielochorobowości i zgonu (Nitsche, 2014).

Płeć i nowotwory

Zasadniczo anatomicznie przypisane do płci męskiej są nowotwory męskich narządów rozrodczych, tj. jąder i prostaty, a u kobiet – trzonu, szyjki macicy i jajnika. Pozostałe nowotwory z różną częstością mogą pojawiać się u obu płci, a także – z uwagi na zmianę czynników ryzyka – zmieniać swoją ekspresję epidemiologiczną, np. wzrost zapadalności na raka płuc u kobiet w związku z narastającym problemem nałogu palenia tytoniu czy rzadsze występowanie nowotworu piersi u mężczyzn.

Statystyki Globocan wskazują, iż w 2012 roku najczęściej nowo rozpoznawanymi nowotworami u mężczyzn na świecie były: rak płuca, prostaty i okrężnicy wraz z odbytnicą. Natomiast u mężczyzn w Europie najczęściej rozpoznawanymi nowotworami były kolejno: rak prostaty, rak płuca i rak okrężnicy wraz z rakiem odbytnicy. Na świecie najwyższe wartości współczynników zgonów mężczyzn (wg malejącej ich wartości) zanotowano dla raka płuc, wątroby i żołądka, zaś w Europie – dla raka płuc, raka okrężnicy z odbytnicą i raka prostaty.

W 2012 roku kobiety na świecie najczęściej zapadały na raka piersi, nowotwory okrężnicy i odbytnicy oraz raka szyjki macicy. Wśród Europejki najczęściej diagnozowano raka piersi, okrężnicy i odbytnicy oraz raka płuc. Najwyższe wartości wskaźników zgonów dla kobiet w Europie zanotowano dla raka piersi, płuca i nowotworów okrężnicy oraz odbytnicy.

Z powyższych danych epidemiologicznych wynika, iż dla kobiet w Europie na pierwszym miejscu największym śmiertelnym zagrożeniem zdrowotnym był rak piersi, natomiast dla mężczyzn – rak płuc, w nieco mniejszym stopniu – rak prostaty. Jak wynika z danych statystycznych Globocan, w przypadku mężczyzn wskaźnik umieralności na nowotwory złośliwe w większym stopniu podlega kształtowaniu przez styl życia niż płeć. Podobne tendencje narastania znaczenia stylu życia na kształtowanie sytuacji zdrowotnej w zakresie epidemiologii chorób cywilizacyjnych (w tym chorób nowotworowych) można odnieść do nowotworów przewodu pokarmowego.

Choroby nowotworowe w Polsce wg płci w okresie ostatniej dekady

Dane z bazy KRN wskazują, iż do pięciu najczęstszych nowotworów złośliwych, na które zachorowali mężczyźni w Polsce w 2002 roku, należą: nowotwór oskrzela i płuc (22,7%), prostaty (12%), pęcherza moczowego (6,6%) oraz jelita grubego (6,5%). W 2012 roku dwoma najczęstszymi nowotworami pozostały nowotwory oskrzela i płuc oraz nowotwór prostaty (odpowiednio 19,9% oraz 14,3%). Dodatkowo zaobserwowano zwiększony udział nowotworów skóry (7,7%). Na kolejnych miejscach odnotowano nowotwór jelita grubego (6,8%) oraz pęcherza moczowego (6,7%).

W przypadku kobiet w 2002 roku najczęściej obserwowano nowotwór piersi (21,9%), płuc (8,2%), trzonu macicy (7,1%), skóry (7,1%), jelita grubego (6,1%) i jajnika (5,2%). W 2012 roku najczęstszym nowotworem pozostał nowotwór piersi (22,2%). Podobnie jak w przypadku mężczyzn, zaobserwowano zwiększony udział nowotworów skóry (8,8%) – drugie najczęstszerozpoznanieonkologiczne. Natrzecim miejscu zaobserwowano nowotwór płuc (8,7%), a w dalszej kolejności – nowotwór trzonu macicy (7,1%), jelita grubego (6%) oraz jajnika (4,6%).

Zgodnie z Raportem KRN, oceniając trendy zapadalności dla wszystkich nowotworów w okresie ostatnich dekad należy zwrócić uwagę, iż w populacji mężczyzn w latach 80. i 90. obserwowana była tendencja wzrostowa, po latach 90. utrzymuje się stabilna sytuacja (Didkowska, 2011). W przypadku populacji kobiet obserwowany jest niepokojący trend wzrostu zapadalności na choroby nowotworowe.

Według KRN w roku 2011 z powodu chorób nowotworowych zmarło w Polsce 92,14 tys. osób, z czego 56% stanowili mężczyźni. Standaryzowany współczynnik zgonów dla mężczyzn wynosił 173,5/100 000 i był blisko dwukrotnie większy niż dla kobiet, gdzie wynosił 97,6/100 000. Najczęstszą przyczyną zgonów mężczyzn i kobiet z powodu chorób nowotworowych był rak płuc. Drugą najczęstszą przyczyną analizowanych zgonów wśród mężczyzn był nowotwór prostaty, a wśród kobiet – nowotwór piersi (Didkowska, 2011).

W ostatniej dekadzie najczęściej przyczynami zgonów mężczyzn z powodu nowotworów był rak płuca oraz rak prostaty (Didkowska, 2011). O ile rak płuc ma silny związek przyczynowo-skutkowy z paleniem tytoniu (czasem i wielkością ekspozycji), o tyle rak prostaty – z wiekiem (Quinn, 2002). W przypadku kobiet, w analogicznym okresie wśród głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów na pierwszym miejscu były nowotwory oskrzela i płuc oraz rak piersi.

Epidemiologia nowotworów – wiek i płeć

Zgodnie z danymi KRN, w Polsce trendy czasowe umieralności mężczyzn i kobiet utrzymują się na stałym poziomie, jednakże są zróżnicowane w różnych grupach wiekowych, także z powodu przyczyn (tj. lokalizacji, rodzaju nowotworu). Obserwowana jest zmienna ekspresja chorób nowotworowych, nie tylko z uwagi na płeć, ale również wiek. Przykładem są dane epidemiologiczne z 2011 roku z KRN dla różnych grup wiekowych (Didkowska, 2011).

Umieralność z powodu nowotworów u dzieci w wieku 0–19 lat dla chłopców stanowiła 6,5% ogółu zgonów, dziewczynek – 6,7%. W tej grupie wiekowej najczęstszymi przyczynami nowo zdiagnozowanych chorób nowotworowych oraz jednocześnie przyczyn zgonów, były białaczki i chłoniaki oraz nowotwory mózgu.

Dla osób w wieku 20–44 lat współczynniki zapadalności dla kobiet były dwukrotnie wyższe niż dla mężczyzn, jednak od początku lat 90. ich wartości ulegały zmniejszaniu. Najczęstszą przyczyną zgonów młodych mężczyzn w 2011 roku były nowotwory mózgu, najczęściej zaś diagnozowano nowotwory jądra, z kolei młode kobiety najczęściej zapadały na nowotwór piersi i najczęściej z tej przyczyny umierały.

Wykształcenie i wykonywany zawód a nowotwory

Wykształcenie często określa wykonywany zawód, do których to obu parametrów demograficznych jest przypisane określone ryzyko. Wykonywany zawód determinuje listę czynników ryzyka (fizycznych, chemicznych i biologicznych), natomiast wykształcenie określa ogólne możliwości modyfikacji tych czynników ryzyka poprzez wiedzę oraz umiejętności, predyspozycje nabyte i własne (Belpomme, 2007; Shariff-Marco, 2014). Informacje o czasie pracy i zawodzie zawierają precyzyjniejsze informacje o ryzyku zdrowotnym, niż wyłącznie informacja o wykształceniu. Dane epidemiologiczne o ryzyku zawodowym pochodzą z badań, w których zarówno czas, jak i wielkość dawki ekspozycji precyzyjnie określają ryzyko zdrowotne. Wraz z postępem wiedzy zasób informacji o kancerogenach oraz ich liczbie poszerza się (Belpomme, 2007; IARC, 2015; Wilczyńska, 2005). Ocena czasu oraz rodzaju ekspozycji zawodowej ma istotne znaczenie w przypadku monitorowania czynników ryzyka w miejscu pracy dla celów prewencji i profilaktyki chorób zawodowych, a także w przypadku orzecznictwa o rozpoznaniu choroby zawodowej (Rushton, 2010). Wykształcenie w dobie aktualnego rynku pracy jest bardzo ogólnym

wskaźnikiem, analizowanym często w połączeniu z innymi wskaźnikami socjoekonomicznymi, np. z wielkością dochodów z pracy, czasu pracy, warunków życia oraz prowadzonego stylu życia (Boscoe, 2014; Mohaghegh, 2015; Muirhead, 2014). Badania epidemiologiczne nie dają jednoznacznej odpowiedzi, czy wykształcenie wpływa na ryzyko zachorowania na konkretne choroby nowotworowe, natomiast niewątpliwie sytuacja społeczno-ekonomiczna ma wpływ na zapadalność i szanse przeżycia w niektórych nowotworach (Boscoe, 2014; Goss, 2009; Kogevinas, 1997; Ramsay, 2014; Shariff-Marco, 2014).

Jednocześnie, w dość dużym uproszczeniu, w ujęciu populacyjnym wykształcenie przekłada się na wartość wskaźnika HDI⁵⁵, a ten – na warunki socjoekonomiczne i zdrowotne⁵⁶ (Vineis, 2014). Według statystyk Globocan w 2012 roku standaryzowany współczynnik zgonów w krajach o wysokim HDI wynosił 278,1/100 000, a współczynnik zgonów – 105,3/100 000, podczas gdy w krajach o niskim HDI współczynnik zapadalności wynosił 112,8/100 000 i zgonów – 86,7. Z kolei w ekonomicznym ujęciu problemu podziału na obszary/regiony według przyjętych stopni dobrobytu ekonomicznego dane Globocan wskazują, iż w 2012 roku standaryzowany współczynnik zgonów w krajach gorzej rozwiniętych wynosił 147,7/100 000, a współczynnik zgonów – 98,4/100 000, podczas gdy w krajach wysoko rozwiniętych współczynnik zapadalności wynosił 267,2/100 000, a zgonów – 108,5/100 000.

Miejsce zamieszkania a ryzyko choroby nowotworowej

Dane o miejscu zamieszkania dostarczają informacji o lokalnych uwarunkowaniach zdrowotnych, tj. ryzyku rozwoju choroby i zgonu, zarówno w zakresie czynników środowiskowych, jak i związanych z warunkami bytowymi, np. społecznie uwarunkowanym stylem życia, dostępem do zdobyczy cywilizacji (Muirhead, 2014). Oznacza to, że zamieszkanie w miejscu, w którym dochodzi do stałej ekspozycji na czynniki kancerogenne z czasem będzie skutkować wzrostem zapadalności na określone choroby nowotworowe. Często wzrost wartości wskaźników epidemiologicznych uwzględniających czynnik czasu i miejsca (czyli informacja o dynamice zmian w stanie zdrowia ludności na określonym obszarze zamieszkania)

⁵⁵ Human Development Index.

⁵⁶ Np. poprzez powiązanie wykształcenia ze stanem zdrowia i wiekiem, statusem ekonomicznym oraz relacjami społecznymi.

jest sygnałem do podjęcia kolejnych, poszerzonych analiz. Skażenie fizykochemiczne czy biologiczne środowiska bytowania człowieka wielokrotnie niesie ze sobą większe ryzyko rozwoju chorób (np. nowotworowych) oraz wrodzonych wad genetycznych. Istotne dla oceny związku przyczynowo-skutkowego jest uwzględnienie wielu danych, dotyczących zarówno rodzaju czynnika ryzyka, jak również wielkości i czasu ekspozycji – określają one dynamikę stanu narażenia, przypisaną wyłącznie do konkretnego obszaru. W praktyce oznacza to konieczność uwzględnienia w ocenie ryzyka zdrowotnego także wpływu innych zjawisk demograficznych, które mogą zmieniać wartości wskaźników epidemiologicznych, np. z powodu ruchów naturalnych w populacji (zgony/urodzenia), jak i ruchów wędrownych (tj. migracji populacji, a tym samym – „migracji ryzyka”) (Blepomme, 2007). Miejsce zamieszkania może mieć wpływ na zwiększenie wartości wskaźnika umieralności w sytuacji istotnych dysproporcji w dostępie do systemu opieki medycznej, a tym samym – ograniczonych możliwości diagnostyczno-terapeutycznych (Coleman, 2011).

Starzenie demograficzne a epidemiologia nowotworów

Zmiany społeczno-ekonomiczne, w tym zmiany w we wzorcach modelu rodziny, mają istotny wpływ na kształtowanie zachowań prokreacyjnych w populacji, a te z kolei – na transformację społeczno-demograficzną. Starzenie demograficzne jest złożonym procesem, zachodzącym nadal w populacjach wielu krajów europejskich, w tym również w Polsce⁵⁷.

⁵⁷ Zgodnie z definicją polega ono na przekroczeniu odsetka osób w wieku podeszłym w strukturze populacyjnej powyżej arbitralnie przyjętej granicy, np. 7% osób w wieku 65 lat i więcej.

Według Organizacji Narodów Zjednoczonych wyróżnia się społeczeństwa: młode, dojrzałe oraz stare, w oparciu o kryterium wartości odsetka osób w wieku 65 lat i więcej. W przypadku, gdy w populacji odsetek ten wynosi mniej niż 4%, populacja jest zaliczana do populacji młodej. Jeżeli odsetek osób w wieku 65 lat i więcej mieści się w granicach 4–7%, wówczas dana populacja jest określana jako dojrzała. Natomiast, w przypadku, gdy odsetek jest większy niż 7%, populacja określana jest mianem starej.

Według S. Klonowicza wiek społeczeństw powinien być oceniany w skali pięciopunktowej. Skala jego, która powstała w oparciu o skalę E. Rosseta, wyróżnia:

- społeczeństwa młode – udział grupy w starszym wieku nie przewyższa 4%,
- społeczeństwa znajdujące się we wczesnej fazie przejściowej między młodością a starością demograficzną – udział grupy w starszym wieku znajduje się w granicach 4–6,9%,
- społeczeństwa znajdujące się w późnej fazie przejściowej między młodością a starością demograficzną – udział grupy w starszym wieku znajduje się w granicach 7–9,9%,
- społeczeństwa znajdujące się w fazie właściwej starości – udział grupy w starszym wieku znajduje się w granicach 10–12,9%,
- społeczeństwa znajdujące się w fazie zaawansowanej starości demograficznej – udział grupy w starszym wieku przewyższa 13%.

Złożoność procesu transformacji demograficznej polega na włączeniu w jego przebieg szeregu zjawisk, takich jak zmniejszenie wskaźnika dzietności, brak gwarancji prostej zastępowalności pokoleń, emigracje, jak i przedwczesne zgony osób w wieku produkcyjno-reprodukcyjnym oraz wydłużanie się długości życia i wzrost liczby osób w wieku podeszłym. Każde z wymienionych zjawisk, składających się na proces starzenia demograficznego, może mieć wpływ na stan zdrowotności populacji i ryzyko zdrowotne. Na przykład późny wiek zawierania małżeństw oraz wczesne podjęcie aktywności seksualnej (a tym samym – promiskuityzm) zwiększają ryzyko zakażeń przenoszonych drogą płciową (w tym HPV) i jednocześnie zwiększają ryzyko rozwoju raka szyjki macicy. Bezdzietność może mieć wpływ na rozwój raka jajnika, trzonu macicy, czy raka piersi. Z uwagi na różnice w średniej długości życia mężczyzn i kobiet w krajach wysokorozwiniętych i rozwijających się często starzeniu demograficznemu populacji towarzyszy zjawisko feminizacji, z racji dłuższego życia kobiet. Oba wymienione zjawiska, tj. feminizacja i starzejąca się populacja, mogą decydować o kształcie sytuacji zdrowotnej populacji, np. większej kumulacji chorób nowotworowych charakterystycznych dla kobiet w wieku podeszłym, a tym samym – większej ekspresji epidemiologicznej określonych problemów zdrowotnych (Nakanotani, 2014). Eskalacji problemów zdrowotnych towarzyszy wzrost oczekiwań na świadczenia społeczne, w tym medyczne. Oczekiwania wobec systemu ochrony zdrowia dotyczą zarówno konieczności zagwarantowania sprawnego systemu monitorowania sytuacji epidemiologicznej, np. prowadzenia rejestrów chorób przewlekłych (chorób nowotworowych) w celu zapewnienia odpowiedniej jakości funkcjonowania systemu ochrony zdrowia (Valsecchi, 2008), jak również podejmowania działań w systemie ochrony zdrowia, mających swoje uzasadnienie w oparciu o fakty naukowe (Kontis, 2014).

Kolejnym bardzo dużym wyzwaniem dla starzejących się społeczeństw jest określenie racjonalnych i etycznych przesłanek w poszukiwaniu i wyborze najskuteczniejszych i bezpiecznych metod diagnostycznych i terapeutycznych (Mohaghegh, 2015; Renzi, 2015; Whitaker, 2015). Oczekiwania społeczne rosną zarówno z powodu sytuacji demograficzno-epidemiologicznej, jak i z uwagi na postęp wiedzy. Możemy to zaobserwować w wielu krajach, gdzie zmianie sytuacji demograficznej – starzeniu się populacji i narastaniu liczby osób w wieku podeszłym – współtowarzyszą równolegle zmiany w epidemiologii chorób cywilizacyjnych, tj. chorób układu krążenia i chorób nowotworowych. Towarzyszy im również większe zaangażowanie starzejących się i świadomych społeczeństw w profilaktykę, leczenie i rehabilitację.

Podsumowanie

Opisane parametry oraz zjawiska demograficzne mają istotny wpływ na kształtowanie sytuacji zdrowotnej w populacji i stanowią często sygnał do dalszych analiz w poszukiwaniu związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowane zmiany i dysproporcje w zdrowotności są wynikiem wpływu czynników ryzyka, których znajomość przybliżyła nas nie tylko do poznania patomechanizmu rozwoju chorób, ale również do ich prewencji, profilaktyki, diagnostyki i skuteczniejszego leczenia (Zonderman, 2014).

Bibliografia:

- Allmeni C. et al. (2015) Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2), *Lancet*, 385, s. 977–1010.
- Arnold M. et al. (2015) Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study, *Lancet Oncol*, 16, s. 36–46.
- Belpomme D. et al. (2007) The multitude and diversity of environmental carcinogens, *Environmental Research*, 105, s. 414–429.
- Bielska-Lasota M., Car E., Rzepczak-Zacharek E. (2012) Obciążenie nowotworami złośliwymi w Polsce na tle krajów Unii Europejskiej. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania, Warszawa, NIZP-PZH, s. 153–171.
- Boscoe F.P. et al. (2014) The Relationship Between Area Poverty Rate and Site-Specific Cancer Incidence in the United States, *Cancer*, 120 (14), DOI:10.1002/cncr.228632.
- Coleman M.P. et al. (2011), Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data, *Lancet*, 377, s. 127–138.
- Dacus H.L.M. et al. (2014) The Role of a State Health Agency in Promoting Cancer Prevention at the Community Level Examples from New York State, *American Journal of Preventive Medicine*, t. 46, nr 3, supl. 1, s. S81–S86.
- Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku*.
- Finkel T., Serrano M., Blasco M.A. (2007) The common biology of cancer and aging, *Nature*, vol. 448/16, 762773.
- Gehlert S. (2014) Forging an Integrated Agenda for Primary Cancer Prevention During Midlife, *American Journal of Preventive Medicine*, t. 46, nr 3, supl. 1, s. 104–109.
- Goss E. et al. (2009) American Society of Clinical Oncology Policy Statement: Disparities in Cancer Care, *Journal of Clinical Oncology*, t. 27, nr 17, s. 2881–2885.
- IARC (2015) Agents classified by IARC Monographs, t. 1–112.
- Kogevinas M., Porta M. (1997) *Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence. Social Inequalities and Cancer*, IARC, s. 177–206.
- Kontis V. et al. (2014) Contribution of six risk factors to achieving the 25x25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study, *Lancet*, 384, s. 427–437.

- Mohagheh P. et al. (2015) Relationships between Family Levels of Socioeconomic Status and Distribution of Breast Cancer Risk Factors, *Iranian Journal of Cancer Prevention*, 1, s. 53–59.
- Muirhead L., DNP, APRN, ANP-BC (2014) Cancer Risk Factors Among Adults with Serious Mental Illness, *American Journal of Preventive Medicine*, 46(3S1), s. 98–103.
- Nakanotani T. et al. (2014) Characteristics of Elderly Cancer Patient's Concerns and Their Quality of Life in Japan: A Web-based Survey, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 44(5), s. 448–455.
- Niccoli T., Partridge L. (2012) Ageing as a Risk Factor of Disease, *Current Biology*, 22 Sept, s. 741–752.
- Nitsche U. et al. (2014) Colorectal cancer surgery remains effective with rising patient age, *Int J Colorectal Dis*, 29, s. 971–979.
- Ott J.J. (2011) Global cancer incidence and mortality caused by behaviors and infection, *Journal of Public Health*.
- Quinn M., Babb P. (2002) Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons, *BJU International*, 90, s. 162–173.
- Ramsay S.E. et al. (2014) Time trends in socioeconomic inequalities in cancer mortality: results from a 35 year prospective study in British men, *BMC Cancer*, 14, s. 474.
- Renzi C., Whitaker K.L., Wardle J. (2015) Over-reassurance and under support after a 'false alarm': a systematic review of the impact on subsequent cancer symptom attribution and help seeking, *BMJ Open*, 5, e007002.doi10.1136/bmjopen-2014-007002.
- Rushton L. et al. (2010) Occupation and cancer in Britain, *British Journal of Cancer*, 102, s. 1428–1437.
- Rządowa Rada Ludności (2014) *Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna w Polsce*, red. nauk. Petrykowska A., Strzelecki Z., Szymborski J., Witkowski J., Warszawa.
- Sasco A.J., Secretan M.B., Straif K. (2004) Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence, *Lung Cancer*, 45, supl. 2, s. S3–S9.
- Shariff-Marco S. (2014) Impact of Neighborhood and Individual Socioeconomic Status on Survival after Breast Cancer Varies by Race, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, s. 793–811.
- Supic G. et al. (2013) Epigenetics: A New Link Between Nutrition and Cancer, *Nutrition and Cancer* 65(6), s. 781–792.
- Valsecchi M.G., Steliarova-Foucher E. (2008) Cancer registration in developing countries: luxury or necessity?, *Lancet Oncol.*, 9, s. 159–167.
- Vineis P., Wild Ch.P. (2014) Global cancer patterns: causes and prevention, *Lancet*, 383, s. 549–557.
- Whitaker K.L. et al. (2015) Help seeking for cancer 'alarm' symptoms: a qualitative interview study of primary care patients in the UK, *British Journal of General Practice*, 65 (631).
- White M.C. et al. (2014) Age and Cancer Risk: A Potentially Modifiable Relationship, *American Journal of Preventive Medicine*, t. 46, nr 3, supl. 1, s. S7–S15.
- Wilczyńska U., Szeszenia-Dąbrowska N. (2005) Nowotwory pochodzenia zawodowego w Polsce w latach 1995–2003, *Medycyna Pracy*, 56(2), s. 113–120.
- Zonderman A.B. et al. (2014) The Influence of Health Disparities on Targeting Cancer Prevention Efforts, *American Journal of Preventive Medicine*, 46(3S1), s. S87–97.

Podejście ilościowe do modelowania procesów chorobowościowych w onkologii – przegląd wyników badań międzynarodowych

Filip Premik

Wprowadzenie

Analiza empiryczna takich kategorii, jak zapadalność (odsetek nowo zdiagnozowanych chorób w populacji), chorobowość (liczba lub odsetek wystąpień choroby w populacji) czy umieralność (liczba lub odsetek pacjentów, którzy zmarli z powodu choroby nowotworowej) jest zwykle ukierunkowana na realizację co najmniej jednego z dwóch celów. Po pierwsze, przedmiotem badań jest identyfikacja czynników istotnie wpływających na kształtowanie się wartości omawianych cech w określonej populacji oraz kwantyfikacja ilościowa tych zależności. Po drugie, odpowiedź na szereg pytań badawczych wymaga wyprognozowania wartości zmiennych poza zakres obserwowalnej próby, zarówno w kategoriach przewidywania przyszłych realizacji, jak i poprzez rozważanie kontrfaktycznych scenariuszy (obszerne rozważania dotyczące narzędzi analizowania omawianych zjawisk proponują Manton, Akushevich i Kravchenko, 2008).

Niniejsza praca stanowi krótki przegląd podejść i metod stosowanych w analizie powyżej opisanych wskaźników epidemiologicznych. Rozpoczyna się rozważaniem na temat dwóch podejść ilościowych w zakresie modelowania, przedstawiającego wskazania i ograniczenia w ich stosowaniu. Następnie rozważono analizę scenariuszową jako sposób na ograniczenie niepewności prognoz oraz rozważania natury kontrfaktycznej. Kolejna część zawiera opis zmiennych wykorzystywanych w badaniach, ze szczególnym naciskiem na model APC. Ostatnie dwie opisują praktyki modelowania zapadalności i chorobowości (modele MIAMOD i PIAMOD) oraz krzywych dożycia.

Podstawowe pojęcia ilościowe w zakresie modelowania chorobowości onkologicznej w badaniach międzynarodowych

Modelowanie ilościowe w zakresie chorobowości onkologicznej oparte jest na dwóch koncepcjach – analizie statystycznej oraz symulacyjnej. Celem modelowania statystycznego jest oszacowanie nieznanych wartości liczbowych opisujących zależności pomiędzy cechami danej zbiorowości w populacji za pomocą estymatorów, czyli funkcji losowych odwzorowujących zbiór (obserwowalnych) zmiennych w przestrzeń (nieobserwowalnych) parametrów⁵⁸, opisujących zależności pomiędzy zmiennymi w badanej populacji. W podejściu tym fundamentalną rolę odgrywają dane empiryczne zebrane w celu przeprowadzenia analizy, przez co dostępność dobrej jakości danych determinuje możliwość przeprowadzenia poprawnej procedury modelowania statystycznego (De Angelis, De Angelis, Frova i Verdecchia, 1994; Habbema, van Oortmarssen, Lubbe i van der Maas, 1985).

W przypadku, gdy badacz dysponuje zbiorem danych utworzonych w wyniku eksperymentu (co oznacza, że kontrolowano wszystkie czynniki wpływające na zmienną wynikową – w ogólności oznacza to, iż wszystkie cechy determinujące regresant są obserwowalne i możliwe do uwzględnienia w analizie), wnioskowanie statystyczne stanowi niezwykle użyteczne narzędzie umożliwiające nieobciążoną identyfikację rozważanych zależności. Jednak z wielu powodów natury ekonomicznej, praktycznej, a także etycznej, w badaniach epidemiologicznych przeprowadzenie eksperymentu oraz uzyskanie w jego wyniku tzw. randomizowanej próby (podzielonej na dwie grupy: eksperymentalną – najczęściej składającą się z pacjentów, którzy zapadli na dane schorzenie, oraz kontrolną – zawierającą obserwacje dotyczące pacjentów zdrowych⁵⁹) nie jest osiągalne. Wobec tego analizy statystyczne opierają się na nieeksperymentalnych zbiorach danych, przez co napotykanne są liczne zagrożenia dla jakości wnioskowania. Podstawy metodologiczne podejścia statystycznego w kontekście braku eksperymentalnych danych w badaniach epidemiologicznych zaproponowali Cornfield (1951) oraz Mantel i Haenszel (1959).

⁵⁸ Mowa tu o analizie parametrycznej, najczęściej występującej metodyce estymacji statystycznej w literaturze.

⁵⁹ Kluczowe znaczenie dla dalszej analizy ma fakt, iż obserwowane jednostki powinny mieć identyczne prawdopodobieństwo znalezienia się w obydwu grupach, ewentualnie prawdopodobieństwo to może być warunkowe względem czynników obserwowalnych.

Wśród najbardziej użytecznych typów konstrukcji zbiorów danych w badaniach epidemiologicznych należy wymienić przede wszystkim dane pochodzące z badań kohortowych oraz tzw. *case studies* (Singh i Salaheddin, 2009). Te pierwsze polegają na śledzeniu historii poszczególnych pacjentów poprzez dokonywanie cyklicznych pomiarów na tych samych jednostkach obserwacji (tzw. *follow-up studies*). Stanowią główną podstawę do identyfikacji czynników kancerogennych, zwłaszcza przy badaniu chorób występujących rzadko (Breslow, Day i Heseltine, 1987). Wymagają jednak poniesienia wysokich kosztów w wymiarze pieniężnym oraz czasowym. Drugi z wymienionych sposobów konstruowania zbioru danych statystycznych do modelowania polega na wylosowaniu z populacji jednostek chorych (ang. *cases*) oraz zdrowych (ang. *controls*) i następnie dokonywanie porównań pomiędzy nimi. Zbiór danych utworzony w ten sposób stanowi obraz populacji w konkretnym punkcie czasu i generuje znacznie niższe koszty dla organizatora, stwarzając przy tym szersze możliwości jednoczesnej analizy różnych zależności przyczynowych pomiędzy czynnikami chorobotwórczymi a głównymi zmiennymi. Modelowanie na tego typu zbiorach danych, w przeciwieństwie do badań kohortowych, jest jednak silnie podatne na problem obciążenia wynikającego z nielosowej selekcji jednostek do próby oraz innych form obciążenia prowadzących do błędnego wnioskowania statystycznego (Sackett, 1979). Breslow i Day przedstawiają szczegółowe rozważania dotyczące obydwu podejść oraz potencjalnych korzyści i zagrożeń związanych z estymacją modeli na podstawie danych kohortowych (Breslow, Day i Heseltine, 1987) oraz *case studies* (Breslow i Day, 1980).

Niekiedy jakość statystycznych zbiorów danych poddaje się w wątpliwość ze względu na występujące braki danych, nieściśłości, nielosowość próby oraz inne czynniki. Wówczas wnioskowanie oparte na modelach statystycznych staje się dyskusyjne. Co więcej, modelowanie statystyczne stanowi raczej analizę *ex post*, uniemożliwiając w większości przypadków rozważanie kontrfaktycznych scenariuszy w celu apriorycznej optymalizacji decyzji. Możliwości prognozowania również są ograniczone, zwłaszcza w długim horyzoncie czasowym, między innymi ze względu na brak realizacji egzogenicznych względem modelu zmiennych objaśniających, które również należałoby w jakiś sposób prognozować. Nierzadko zdarzają się sytuacje, w których informacja niezbędna do przeprowadzenia badania rozproszona jest w kilku zbiorach danych. Łączenie danych z różnych zbiorów bywa ryzykowne, gdyż nie zawsze opisują one podobne populacje, co wpływa negatywnie na wiarygodność

uzyskiwanych wyników (Heckman, Ichimura, Smith i Todd, 1998). Oczywiście zdarza się, że zmienne, które należy włączyć do analizy statystycznej, w ogóle nie są mierzone, przez co oszacowanie poprawnego modelu statystycznego nie jest wykonalne. Kiedy powyższe czynniki uniemożliwiają wiarygodną analizę statystyczną, przydatne stają się modele symulacyjne. Narzędzia te polegają na wielokrotnym symulowaniu, na przykład przy wykorzystaniu symulacji Monte Carlo, historii przebiegu choroby na poziomie pacjenta w zależności od wielu jego charakterystyk, m.in. czynników ryzyka zachorowania na dany typ nowotworu, wieku, płci etc. Następnie dokonuje się agregacji wielu, przykładowo 100 tys. (Manton, Akushevich i Kravchenko, 2008) tak stworzonych danych jednostkowych w celu odtworzenia procesu generowania danych o chorobowości w populacji. Coraz częściej techniki symulacyjne wykorzystuje się do oceny wdrażanej polityki (ang. *policy making*) w dziedzinie służby zdrowia w takich obszarach, jak prewencja i kontrolowanie liczby zachorowań na nowotwory poprzez organizowanie badań kontrolnych (ang. *screening*), szacowanie efektywności (Gustafsson i Adami, 1990) oraz efektywności kosztowej (Pignone, Saha, Hoerger i Mandelblatt, 2002) programów służby zdrowia, czy w prognozowaniu chorobowości (Alberg, Brock i Samet, 2005). Stosowane są też algorytmy generujące rekomendacje dla programów interwencyjnych (Hunter, Drake, Shortt, Dorland i Tran, 2004). Spełniają one ważną rolę we wdrażaniu polityki, ponieważ umożliwiają wiarygodną syntetyzację danych z różnych źródeł i szacowanie efektów interwencji w sytuacjach, gdy próby kliniczne nie są dostępne ze względu na czas, koszt lub rozważania natury etycznej (Baker, 1998). Kolejną zaletą metod symulacyjnych w porównaniu z analizą statystyczną jest to, że w podejściu statystycznym ocenie może podlegać wyłącznie ta rzeczywistość, w której osadzone są obserwowane jednostki w próbie. W szczególności w ten sposób utrudnione jest poszukiwanie optymalnych wartości, między innymi najmniejszego kosztu wdrażanej interwencji. Symulacje zaś są przydatnym narzędziem wsparcia i oceny potencjalnych skutków dla wdrażania odpowiednich strategii i interwencji w służbie zdrowia (Rutter, Zaslavsky i Feuer, 2010).

Opis rozwoju choroby w modelach symulacyjnych opiera się na parametrycznych równaniach matematycznych. Wartości parametrów muszą być podane *explicite* w celu przeprowadzenia symulacji, najczęściej nie są jednak znane. Przez to konstruowanie modeli symulacyjnych podlega silnej arbitralności ze strony badacza, co z kolei nie zachodzi w przypadku badań statystycznych (a przynajmniej – w mniejszym stopniu). W ramach analiz

statystycznych istnieją formalne procedury weryfikacji zgodności przyjętych przez badacza założeń z danymi empirycznymi. Istnieją dwie możliwości ustalenia wartości poszukiwanych parametrów w modelowaniu symulacyjnym: na drodze kalibracji oraz estymacji. Kalibracja polega na arbitralnym doborze wartości parametru w celu jak najwierniejszego zreplikowania danych empirycznych. Weryfikacja poprawności kalibracji odbywa się w wyniku porównywania wyników predykcji z modelu z rzeczywistymi danymi dla różnych wartości parametrów. Jest to czynność złożona i jednocześnie nie został osiągnięty w literaturze żaden konsensus metodologiczny co do wyboru efektywnej procedury weryfikacji (Stout, Knudsen, Kong, McMahon i Gazelle, 2009). Parametry można również estymować wprost z danych, na przykład za pomocą metody największej wiarygodności. Estymacja zwykle stanowi proces odrębny względem symulacji. W tym podejściu, łączącym funkcjonalność metod statystycznych i symulacyjnych, nie rozważa się replikowalności danych empirycznych ze względu na estymowane parametry. W literaturze można znaleźć przykłady modeli ściśle analitycznych, bazujących wyłącznie na estymacji, mikrosymulacyjnych, bazujących wyłącznie na kalibracji, oraz liczne hybrydy obydwu typów, w których część parametrów jest estymowana, a część kalibrowana (Stout, Knudsen, Kong, McMahon i Gazelle, 2009).

Modelowanie symulacyjne to szeroka kategoria łącząca modele bazujące na różnych metodykach, na przykład na łańcuchach Markowa jako mechanizmie przechodzenia pacjenta pomiędzy kolejnymi stadiami choroby. Wśród wielu dostępnych programów do konstrukcji modeli symulacyjnych należy wymienić pakiet MISCAN (Habbema, van Oortmarssen, Lubbe i van der Maas, 1985), znajdujący zastosowanie zwłaszcza w symulacji modeli oceny jakości i efektów polityki upowszechniania badań kontrolnych. Bardziej wyczerpujący opis modeli symulacyjnych zaproponowali Rutter, Zaslavsky i Feuer (2010).

Rola analizy scenariuszowej w badaniach międzynarodowych w zakresie chorobowości onkologicznej

Analiza scenariuszowa dotyczy wymiaru badania związanego z niepewnością. Znajduje swoje zastosowanie zarówno w modelowaniu statystycznym, jak i symulacyjnym. Polega na wielokrotnym analizowaniu problemu przy różnych założeniach odnośnie do wartości lub dynamiki zmiennych wpływających na wynik modelowania, które w momencie analizy nie są

znane. W omawianej metodyce wyróżnia się dwa, niekoniecznie rozłączne ze sobą podejścia. Po pierwsze, implementowane są scenariusze wysoce prawdopodobne, w celu maksymalizacji wiarygodności uzyskiwanych w ten sposób wyników. Po drugie, rozważa się warianty skrajne, czyli najbardziej pesymistyczne i najbardziej optymistyczne. Pomimo braku realizmu, w wielu kontekstach podejście to jest użyteczne, gdyż pozwala na oszacowanie maksymalnej i minimalnej wartości analizowanego (często: prognozowanego) parametru, niezależnie od scenariusza, który w przyszłości zrealizuje się w rzeczywistości.

W modelowaniu statystycznym niepewność uzasadniająca stosowanie analizy scenariuszowej odnosi się głównie do predykcji. Niekiedy jest ona niejako wbudowana w procedury estymacyjne. W modelu PIAMOD (szerzej opisanym w dalszej części opracowania) w celu wygenerowania prognoz należy przyjąć odpowiednie założenia o kształtowaniu się prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów z nowotworem. Analizowane są dwa skrajne scenariusze. Pierwszy zakłada, że prawdopodobieństwo przeżycia pacjenta z nowotworem będzie stałe w latach projekcji. Założenie to zwykle stanowi przeciwieństwo tego, co obserwuje się zazwyczaj w danych empirycznych i wyklucza postęp w stosowaniu coraz bardziej efektywnych leków. Drugi scenariusz polega na przyjęciu stałego tempa poprawy przeżywalności na poziomie estymowanym z danych empirycznych (Verdecchia, De Angelis i Capocaccia, 2002).

Samo prognozowanie wymaga dodatkowych założeń o kształtowaniu się zmiennych egzogenicznych, wpływających na prognozowane wskaźniki w horyzoncie prognozy. Różne scenariusze w tym przypadku będą dotyczyć różnych trajektorii trendu czynników, takich jak np. zmienne demograficzne. Trudno nie zgodzić się z tezą, że wzrost populacji oraz zmiany w strukturze demograficznej ludności mogą wpływać na prognozowaną chorobowość. Na przykład w modelu PIAMOD zakłada się stałe wartości w horyzoncie projekcji liczby nowonarodzonych osób w kolejnych latach oraz pacjentów, którzy zmarli z powodów innych niż analizowany nowotwór. Dokładne wartości obliczane są na podstawie danych historycznych. Podobne założenia nakłada się na strukturę wiekową i liczebnościową w kohortach. Zmienne demograficzne to szczególnie istotny predyktor w badaniach skupiających się na chorobowości wśród osób w podeszłym wieku. Chorobowość w tych grupach jest szczególnie czuła na zwiększającą się oczekiwaną długość życia, co stwarza pole do rozważań na temat różnych scenariuszy (Yancik, 1997).

W praktyce, w badaniach statystycznych scenariusze najczęściej są definiowane przy założeniu stałego poziomu danej zmiennej z końca obserwacji lub stałej dynamiki zmian z końca próby w całym horyzoncie prognozy. Na przykład Mariotto i inni przyjęli jako scenariusz bazowy, do którego następnie odnoszono wyniki pozostałych, ustalone poziomy zapadalności, czasu przeżycia i kosztów leczenia. Kolejne scenariusze uwzględniały uzmiennienie przynajmniej jednej z tych kategorii poprzez ekstrapolację trendów (Mariotto, Yabroff, Shao, Feuer i Brown, 2011). Podobne podejście przyjęli Maddams i inni (Maddams, Utley i Møller, 2012). W obydwu pracach jedyną grupą zmiennych, dla których nie rozważano scenariusza z zerową dynamiką, są cechy demograficzne, w których trend ekstrapolowany jest na podstawie odrębnie oszacowanych modeli.

Maddams i inni zauważyli, że dla długiego horyzontu prognozy (na przykład trzydziestoletniego) założenia o kontynuacji trendów z dynamiką oszacowaną na podstawie próby historycznej mogą nie być wiarygodne ze względu na postęp w medycynie (Maddams, Utley i Møller, 2012). Dodatkowo, należy uwzględnić również bardziej subtelne zależności. Popularyzacja i zwiększenie dostępności badań kontrolnych w ostatnich latach doprowadziły do wzrostu wykrywalności chorób nowotworowych, co z kolei przełożyło się na skokowy wzrost zapadalności. Nie należy oczekiwać analogicznego tempa wzrostu w dłuższym horyzoncie prognozy, gdyż jest ono bezpośrednim rezultatem programów interwencyjnych. Rzadko znany jest też charakter i zasięg polityki służby zdrowia, której elementy zostaną wprowadzone w przyszłości.

Innym polem do generowania i analizowania różnych scenariuszy prognozy są czynniki ryzyka zwiększające prawdopodobieństwo zachorowania na dany typ nowotworu. W przypadku badań nad rakiem płuc podkreśla się wagę dynamiki ewolucji zwyczajów społecznych w zakresie mody na palenie wyrobów tytoniowych (Hakulinen i Pukkala, 1981). Analiza scenariuszowa w tym przypadku może bazować nie tylko na założeniach o spodziewanych trendach w konsumpcji tytoniu, ale także na innych czynnikach ryzyka, takich jak zanieczyszczenia powietrza, pyły, a także ekspozycja na inne niebezpieczne substancje, np. azbest (Alberg, Brock i Samet, 2005). Z kolei w analizie zapadalności i chorobowości raka piersi często analizuje się rolę badań kontrolnych – ich dostępność, intensywność, etc. (Newman et al., 1995).

Analiza scenariuszowa znajduje swoje zastosowanie również w kontekście podejścia symulacyjnego. Przy założeniu, że model jest poprawny, tj. w wierny sposób odtwarza proces generujący dane, scenariusze są narzędziem pozwalającym na symulowanie rzeczywistości przy konkretnej realizacji różnych czynników, czyli w pewnym sensie na przeprowadzanie eksperymentów. Quaranta i inni zauważyli, że w ten sposób modele matematyczne umożliwiają stawianie pytań typu „co by było, gdyby”, a więc o naturze kontrfaktycznej (Quaranta, Weaver, Cummings i Anderson, 2005). Analizy scenariuszowe w symulacjach mają wyjątkową wartość dodaną jako narzędzie analizy *ex ante* planowanych reform lub interwencji, na przykład wdrażania badań kontrolnych. Jednocześnie są relatywnie proste w implementacji, gdyż zwykle bazują jedynie na zmianie kalibracji modelu. Pokazują również wpływ konkretnych założeń przyjętych na etapie konstruowania na końcowe wyniki w modelu (Rutter, Zaslavsky i Feuer, 2010). Predykcje na podstawie scenariuszy mogą być więc wykorzystane do alarmowania decydentów w celu powzięcia określonych działań natury prewencyjnej czy regulującej, by skutki prognozowane przez dany scenariusz nie zrealizowały się w rzeczywistości (Bray i Møller, 2006).

W literaturze analizy scenariuszowe w odniesieniu do modeli symulacyjnych dotyczą różnych płaszczyzn problemów. Vogelaar i inni (2006) dokonali analizy zapadalności na nowotwory jelita grubego, bazując na danych z USA przy wykorzystaniu modelu MISCAN (Habbema, van Oortmarsen, Lubbe i van der Maas, 1985). Wyróżnili wiele scenariuszy symulacji bazujących na zmianach w strukturze i intensywności ekspozycji ludności na czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu, nadwaga czy też brak aktywności fizycznej (odpowiednie parametry kalibrowano na podstawie wyników innych badań), jakości i dostępności badań kontrolnych oraz poprawie efektywności leczenia. Pignone i inni (Pignone, Saha, Hoerger i Mandelblatt, 2002) oszacowali efektywność kosztową leczenia nowotworów jelita grubego. Scenariusze konstruowali jako kombinacje badań oferowanych w ramach *screeningu* oraz przedziałów wiekowych pacjentów, dla których byłyby one potencjalnie adresowane. Oszacowali koszt uratowanego życia w przedziale 10 000–25 000 dolarów, nie wskazując jednak żadnej strategii, która byłaby istotnie efektywniejsza od pozostałych pod względem kosztów. Zauber i inni (Zauber, Lansdorp-Vogelaar, Knudsen, Wilschut, van Ballegooijen i Knutz, 2008) opierając się m.in. na modelu MISCAN (Habbema, van Oortmarsen, Lubbe i van der Maas, 1985) wyróżnili w podobny sposób łącznie 145 scenariuszy. W przypadku tego badania przedmiotem analizy nie był koszt uratowania życia, a oczekiwana liczba dodatkowych lat

przeżytych przez pacjentów względem scenariusza zerowego, zakładającego brak jakiegokolwiek interwencji (tutaj: badań kontrolnych).

Opis zmiennych decyzyjnych

Bardzo szeroko wykorzystywany w literaturze zbiór predyktorów dla chorobowości, zapadalności i wielu innych zmiennych epidemiologicznych składa się z wieku, kohorty i okresu. Na bazie tych cech skonstruowano całą klasę modeli APC (ang. *age-cohort-period models*). Warto zauważyć, że wszystkie z nich odnoszą się do tendencji kształtowania się zmiennych epidemiologicznych w czasie. Analiza trendów czasowych ma długą historię w badaniach zdrowia publicznego. Jej początki łączy się ze słynnym badaniem epidemiologicznym gruźlicy (Frost, 1940). Trendy czasowe mają duże znaczenie w analizie, gdyż w dość łatwy sposób umożliwiają ekstrapolację wartości poza próbę, co odgrywa dużą rolę w prognozowaniu. Są również użyteczne w analizach mających na celu zrozumienie etiologii danej choroby. Współcześnie stanowią podstawę wielu badań oraz modeli. Są szeroko wykorzystywane w modelowaniu śmiertelności, zapadalności, chorobowości i innych wskaźników epidemiologicznych na poziomie populacji, m.in. w modelach MIAMOD (Verdecchia, Capocaccia, Egidi i Golini, 1989) i PIAMOD (Verdecchia, De Angelis i Capocaccia, 2002), opisanych w dalszej części pracy.

Obserwując daną kohortę od urodzenia aż do śmierci, łatwo zauważyć, że ryzyko choroby zmienia się z wiekiem. Kolejne roczniki osób doświadczają różnego stopnia ekspozycji na poszczególne czynniki ryzyka, co wpływa na różnice w zapadalności na daną chorobę dla jednostek urodzonych w innych latach, tj. różnych kohort. Na przykład osoby urodzone w okresie przepisywania kobietom w ciąży diethylstilbestrolu mają większe ryzyko zapadania w ciągu całego życia na niektóre typy nowotworów niż osoby urodzone w okresie, kiedy specyfik ten nie był przepisywany (Holford, 1991). Efekty związane z kohortą mogą mieć również inny wymiar. Warto zauważyć, że rozpoczęcie palenia wyrobów tytoniowych przez jednostki w kohorcie rozpoczyna się zwykle w wieku nastoletnim lub w początkach trzeciej dekady życia. Wobec tego zwyczaje palenia tytoniu są charakterystyczne dla osób wkraczających w konkretny wiek. Stąd ryzyko zapadnięcia na choroby będące skutkiem palenia zwiększa się skokowo w momencie, w którym dana kohorta przekracza określoną liczbę lat życia. Znow jest

to efekt specyficzny dla kohorty, pomimo tego, że palenie wyrobów tytoniowych i tym samym zwiększona ekspozycja na ten czynnik ryzyka nie ma związku z urodzeniem w konkretnym roku.

Kolejne czynniki wpływające na trendy czasowe w zapadalności oraz chorobowości związane są z konkretnym rokiem rozpoznania choroby oraz wiekiem pacjenta. Kolejnym aspektem w opisywaniu trendów w zapadalności jest analiza okresu, w którym choroba została zdiagnozowana. Chodzi o uchwycenie unikalnych efektów dla konkretnego punktu w czasie, zmieniających ryzyko zachorowania dla wszystkich jednostek wówczas żyjących. Jako przykład tego typu czynników należy wymienić zanieczyszczenie powietrza, wody pitnej lub skalę spożywania wysoko przetworzonej żywności. Dotykają one wszystkich w populacji w danym czasie, jednakowo wpływając na zwiększenie ryzyka zachorowania na dany typ nowotworu. Innym przykładem efektów związanych z czasem rozpoznania są zmiany w technologii medycznej, które – przez zmniejszenie liczby pacjentów niezdiagnozowanych lub błędnie zdiagnozowanych – wpływają na zwiększenie zapadalności.

Analizy APC najłatwiej zrozumieć na przykładzie tabeli wieku i okresu (ang. *age-by-period table*), gdzie w wierszach umieszczone są informacje o grupach wiekowych (np. 5-letnie grupy wiekowe), w kolumnach – o okresach, w których je obserwowano (np. 5-letnie interwały czasowe), zaś na diagonalu można odczytać informacje o kohortach (Kupper, Janis, Karmous i Greenberg, 1985). Modelowanie efektów APC w najprostszej wersji polega na regresji danego wskaźnika, np. umieralności, zapadalności, chorobowości etc. względem zmiennych binarnych indukujących kolejno grupy wiekowe, interwały czasowe oraz kohorty. Problem nieidentyfikowalności, który powstaje w tym modelowaniu rozwiązuje się m.in. poprzez odpowiednie restrykcje normalizacyjne na szacowane parametry (Holford, 1991). Modelowanie trendów czasowych przy wykorzystaniu modeli APC jest bardzo użyteczne w prognozowaniu (Bray i Møller, 2006). Z kolei Kupper i inni (Kupper, Janis, Karmous i Greenberg, 1985) prezentują bardziej krytyczne spojrzenie na omawianą metodykę, wskazując na potencjalne niedoskonałości i zagrożenia. Osmond podaje przykład wykorzystania APC w analizie i prognozowaniu umieralności na raka płuc w Wielkiej Brytanii (Osmond, 1985).

Rozważanie koncepcji APC wiąże się z koniecznością dyskretyzacji zmiennych ciągłych, takich jak wiek. W literaturze można wyróżnić kilka standardów w tej kwestii. Generalnie, im więcej wygenerowanych grup wiekowych, tym większa szansa na uchwycenie bardziej

szczegółowych zależności. Z drugiej strony nadmiar kategorii może prowadzić do problemów natury interpretacyjnej, a także w kwestii precyzji estymacji. Konstruując tabelę APC, Holford (1991) rozważał pięcioletnie kohorty wiekowe rozpoczynające się od 15. roku życia oraz kończące na kategorii 85+. Z kolei Corazziari (Corazziari, Quinn i Capocaccia, 2004) wyróżnia trzy grupy nowotworów ze względu na wzorce wiekowe zapadalności. Pierwsza grupa składa się z nowotworów atakujących przeważnie młodsze osoby (np. rak jąder), druga – z chorób, na które zapadalność w zasadzie nie zależy od wieku potencjalnego pacjenta (takich jak rak tarczycy), w trzeciej sklasyfikowano nowotwory atakujące przeważnie osoby starsze. Dla każdej z tych grup zaproponowano inną kategoryzację wieku. Różnice polegają głównie na długości pierwszej kategorii (15–44, 15–54 etc.). Po niej następują kategorie dziesięcioletnie.

Poza omawianymi zmiennymi z koncepcji APC inne predykatory wskaźników epidemiologicznych znajdują swoje zastosowanie w literaturze. Wright i inni wymieniają szereg zmiennych pomocnych w objaśnianiu umieralności (Wright, Kucharczuk, O'Brien, Grab i Allen, 2009). Wśród nich znajdują się zmienne opisujące kondycję zdrowotną pacjenta, m.in. nadciśnienie, cukrzycę, wagę, historię przebytych chorób itp. Wielokrotnie w literaturze zwraca się uwagę również na włączenie do analizy ekspozycji na czynniki ryzyka specyficzne względem każdego z nowotworów. W przypadku raka płuc oczywistymi predyktorami są indykatory tego, czy i ile pacjent konsumuje wyrobów tytoniowych. Są jednak inne czynniki, które również warto uwzględnić w badaniu, takie jak dieta, zanieczyszczenie środowiska zewnętrznego i wykonywany zawód (Doll i Peto, 1981). Szeroki opis wykorzystania różnych czynników chorobowościowych w kontekście analiz epidemiologicznych można odnaleźć w pracy Mantona (Manton, Akushevich i Kravchenko, 2008).

Metody estymacji zapadalności i chorobowości onkologicznej wykorzystywane w badaniach międzynarodowych

Zapadalność i chorobowość są podstawowymi miarami wykorzystywanymi w opisie dyfuzji chorób nowotworowych, przez co mają fundamentalne znaczenie z punktu widzenia badań epidemiologicznych (De Angelis, De Angelis, Frova i Verdecchia, 1994). O ile dane o umieralności są zwykle dostępne w oficjalnych statystykach na poziomie kraju, o tyle zapadalność oraz chorobowość otrzymuje się z badań typu *follow-up*, przez co zwykle nie

można uogólnić ich bezpośrednio na poziom populacji. Parametry w populacji można jednak estymować. Wśród modeli służących do szacowania i prognozowania wskaźników zapadalności oraz chorobowości należy wymienić przede wszystkim koncepcje MIAMOD – ang. *Mortality and Incidence Analysis Model* (Verdecchia, Capocaccia, Egidi i Golini, 1989) oraz PIAMOD – ang. *Prevalence and Incidence Analysis Model* (Verdecchia, De Angelis i Capocaccia, 2002). Bazują one przede wszystkim na połączeniu metod numerycznych ze statystycznymi korektami.

MIAMOD to procedura służąca do otrzymywania oszacowań zapadalności i chorobowości w próbie oraz do ekstrapolacji ich wartości poza próbę. Estymacja wykorzystuje dane o umieralności oraz tzw. krzywe dożycia (ang. *survival curves*). Opiera się na założeniu nieuleczalności analizowanych chorób, przez co zapadalność można wyrazić jako regularną, deterministyczną funkcję zmiennych demograficznych indykujących wiek, kohortę oraz czas dokonania pomiaru (warto zauważyć, że są to zmienne z metodyki APC). Założenie o nieuleczalności, mówiące o tym, że jeśli pacjent zapadnie na daną chorobę, to również chory na nią umrze, w przypadku nowotworów nie budzi silnych kontrowersji (Verdecchia, Capocaccia, Egidi i Golini, 1989). Dodatkowo, jest to założenie raczej techniczne w kontekście przeprowadzanej analizy.

Model MIAMOD zaliczany jest do procedur pośrednich, co oznacza, że wykorzystuje informację o umieralności i przeżyciu w celu estymacji zapadalności i chorobowości. Kiedy zapadalność jest dostępna, nie ma konieczności stosowania pośredniej estymacji (wówczas zastosowanie znajduje opisana poniżej strategia estymacji PIAMOD, nie wymagająca dodatkowej estymacji zapadalności). Często jednak dane o zapadalności, przeżyciu (ang. *survival data*) i umieralności pochodzą z różnych źródeł, nie zawsze ze sobą kompatybilnych pod względem metod zbierania danych, wykluczania obserwacji, kompletności, a nawet opisywanej populacji. W takim przypadku dodatkowa estymacja zapadalności umożliwia dodatkowo – poza otrzymaniem oszacowań i prognozą wskaźników zapadalności i chorobowości – weryfikację zgodności w analizowanych zbiorach danych. MIAMOD jest metodą szeroko wykorzystywaną w Europie (projekt EC BIOMED-II EUROPREVAL) i USA (Verdecchia, De Angelis i Capocaccia, 2002), między innymi ze względu na pozytywne właściwości statystyczne oraz dostępność oprogramowania (De Angelis, De Angelis, Frova i Verdecchia, 1994).

PIAMOD został skonstruowany w celu dostarczenia estymatorów oraz projekcji zapadalności, chorobowości i umieralności na podstawie danych z rejestrów nowotworowych. Wymaga dostępności danych o zapadalności. Na ich podstawie oraz przy uwzględnieniu oszacowanych krzywych dożycia model dostarcza zaktualizowanej informacji o chorobowości, dzięki czemu jest wysoce użyteczny w kontekście alokacji zasobów służby zdrowia oraz kontroli zachorowań na raka (Verdecchia, De Angelis i Capocaccia, 2002). W przeciwieństwie do modelu MIAMOD, należy do metod bezpośrednich, co znaczy, że wykorzystuje indywidualne dane z populacji o zapadalności i prawdopodobieństwach przeżycia w celu obliczenia liczby pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem żyjących w danej populacji w określonym czasie. PIAMOD prognozuje zapadalność analogicznie do MIAMOD, na podstawie deterministycznej zależności pomiędzy umieralnością i zapadalnością a przeżyciem i chorobowością.

Implementacja obydwu procedur wymaga dysponowania danymi z populacji o przyczynach zgonów, zapadalności lub umieralności na dany typ choroby nowotworowej oraz oszacowanych w oddzielnym modelu oszacowań krzywej dożycia. Poza tymi ostatnimi dane powinny być odpowiednio podzielone ze względu na wiek (kohortę), rok kalendarzowy oraz płeć. Prognozy obliczane są na podstawie założenia o tym, że wpływ wieku i kohort na umieralność/zapadalność pozostanie stały w okresie prognozy. Bray i Møller (Bray i Møller, 2006) wskazują z jednej strony na pewne wady tego typu ekstrapolacji trendu, z drugiej – uznają użyteczność prognoz dla alokacji zasobów w służbie zdrowia i wskazują statystyczne modele poprawiające jakość otrzymywanych prognoz.

MIAMOD i PIAMOD doczekały się licznych zastosowań praktycznych. Jednym z częściej poruszanych wątków jest prognozowanie zapadalności i chorobowości w celu oszacowania przyszłych wydatków państwa na opiekę medyczną dla osób chorych na nowotwór. Istotne staje się więc nie tylko oszacowanie łącznej chorobowości w przyszłości, ale również jej podział na pacjentów w różnym stadium choroby, jako że pacjenci w różnych stadiach choroby generują zróżnicowane koszty. Mariotto i inni (Mariotto, Yabroff, Feuer, De Angelis i Brown, 2006) na podstawie danych pochodzących z USA wydzielili trzy kategorie usług medycznych w leczeniu raka jelita grubego: opiekę wstępną (ang. *initial care*), opiekę w ostatnim roku życia (ang. *last year of life*) oraz pozostałą, wskazując na to, że dwie pierwsze generują najwyższe koszty. Powtórzyli następnie badanie dla kilkunastu nowotworów (13 dla mężczyzn, 16 dla kobiet) w analogicznym rozbiciu na kategorie usług medycznych (Mariotto, Yabroff, Shao, Feuer

i Brown, 2011). Yu i inni (Yu, Clements i O'Connell, 2013) wskazali na istotną heterogeniczność pacjentów w grupie *pozostałe* i szacowali przyszłe koszty dla pięciu grup pacjentów, wykorzystując dane o australijskich chorych na raka okrężnicy. Założyli stałe proporcje udziałów pacjentów danych grupach w miarę upływu czasu, co umożliwiło przeprowadzenie procedury prognozowania. Użyteczne może być też podanie wyników chorobowościowych na poziomie regionu, a nie kraju, zwłaszcza, gdy dane na poziomie krajowym mogą być niewiarygodne, czego przyczyny leżą np. w skupieniu ośrodków medycznych jedynie w kilku regionach lub niekompletności rejestrów. Verdecchia i inni (Verdecchia A., De Angelis, Francisci i Grande, 2007), wykorzystując procedurę MIAMOD, na przykładzie włoskich danych wskazali, iż pomimo wzrostu przeżywalności chorób nowotworowych wciąż uwypuklają się różnice w tym wskaźniku pomiędzy Południem a Północą Włoch.

Inne metody estymacji zapadalności i chorobowości również zasługują na wspomnienie. Metoda zliczeniowa, ang. *counting method* (Feldman, Kessler, Myers i Naughton, 1986; Gail, Kessler, Midthune i Scoppa, 1999), polega na szacowaniu chorobowości na podstawie danych z rejestrów nowotworowych. Żyjący w danym okresie pacjenci są zliczani, po czym nakłada się na tę sumę określone poprawki ze względu na prawdopodobieństwo wypadnięcia danego pacjenta z próby, jako że rozważane są najczęściej kohortowe zbiory danych. Należy również uwzględnić warunkowe krzywe dożycia w kohortach. W zależności od długości rejestru możliwe jest modelowanie częściowej (liczba osób, które przeżyły x lat od diagnozy) lub całkowitej chorobowości (wszyscy żyjący z diagnozą choroby). Indeks kompletności (ang. *completeness index*) to metoda statystyczna szacująca całkowitą chorobowość na podstawie częściowej (Capocaccia i De Angelis, 1997; Merrill, Capocaccia, Feuer i Mariotto, 2000). Metoda obliczania tego indeksu jest zaimplementowana w pakiecie ComPrev. Koncepcję indeksu kompletności wykorzystuje się przy szacowaniu chorobowości nowotworowej w USA. Z kolei estymacja chorobowości wieku dziecięcego (ang. *childhood prevalence*) dotyczy osób zdiagnozowanych w wieku, w zależności od badania, 0–19 lat lub 0–14 lat. Stanowi rozwiązanie problemu brakujących danych przy szacowaniu częściowej chorobowości. Wyodrębnia się ją, gdyż pacjenci zdiagnozowani w młodym wieku mają dużą szansę żyć długo po diagnozie. Z kolei w obliczaniu chorobowości, rozważając 20-letnie przeżycie od diagnozy, można wykorzystywać wyłącznie obserwacje pacjentów starszych niż 39 lat, co generuje problem

brakujących obserwacji. Jest to metoda semiparametryczna, oparta na indeksie kompletności i zaimplementowana w pakiecie ComPrev (Simonetti, Gigli, Capocaccia i Mariotto, 2008).

Metody estymacji przeżywalności w onkologii w badaniach międzynarodowych

Klasyczne modele przeżycia, ang. *survival analysis* (Klein, van Houwelingen, Ibrahim i Scheike, 2013), zakładają homogeniczność jednostek w sensie istnienia dokładnie jednego typu krzywej dożycia. Oznacza to, że dla każdego pacjenta poddanego badaniu, krzywa dożycia, czyli funkcja mapująca czas w prawdopodobieństwo dożycia go, jest taka sama. Jak jednak pokazują badania, kohorty pacjentów chorych na nowotwór są heterogeniczne. Część z nich umiera z przyczyn pośrednio lub bezpośrednio związanych z chorobą, część zostaje wyleczona i zgon w tym przypadku następuje z zupełnie innych powodów, często wiele lat po zakończeniu terapii. Wśród chorych na nowotwór można więc wymienić co najmniej dwie grupy. Dla jednej ryzyko śmierci jest podobne do ryzyka śmierci wszystkich osób w populacji o podobnych charakterystykach, w drugiej ryzyko śmierci jest znacznie zwiększone przez chorobę. Nieuwzględnienie heterogeniczności pacjentów chorych na nowotwory może skutkować nieprawidłową identyfikacją głównych determinant przeżycia i jednocześnie obciążać trendy w krzywej dożycia. Jest to szczególnie niepożądane, zwłaszcza, że są one wykorzystywane w dalszych analizach, np. przy prognozowaniu zapadalności i chorobowości w modelach MIAMOD i PIAMOD.

W celu uwzględnienia owej heterogeniczności zaproponowano (Ederer, Axtell i Cutler, 1961; Hakulinen, 1982) pojęcie relatywnego przeżycia (ang. *relative survival*), które jest ilorazem obserwowanego dożycia (klasycznej miary estymowanej standardowymi procedurami w próbie) oraz dożycia w populacji, czyli nieobciążonego skutkami choroby. Należy zapewnić porównywalność jednostek dla których szacowano obydwa dożycia, przynajmniej pod kątem cech demograficznych, takich jak wiek, płeć itd. Wskaźnik relatywnego dożycia w założeniu daje obiektywną miarę proporcji pacjentów, którzy umrą z powodów bezpośrednio lub pośrednio powiązanych z chorobą – czyli miarę przeżycia skorygowaną o czynniki pozachorobowe (Esteve, Benhamou, Croasdale i Raymond, 1990). Wykorzystując to podejście, obliczano krzywą dożycia netto (ang. *net survival curve*), stanowiącą efekt netto nowotworu wobec prawdopodobieństwa przetrwania. W wielu badaniach okazywała się

ona wypłaszczona na prawym krańcu, jak gdyby zbiegając do ustalonej, dodatniej wartości. Interpretowano tę wartość jako długookresowy odsetek tych, co przeżyli chorobę. Wynik ten otrzymywano jednak cenzurując obserwacje pacjentów, których zgon nastąpił z przyczyn innych niż badany nowotwór. Nie istnieje zaś obiektywna miara pozwalająca zdecydować, czy śmierć rzeczywiście była spowodowana przez nowotwór. Wobec tego tak obliczany odsetek pacjentów, którzy wygrali walkę z rakiem, nie był wiarygodny. Niemniej jednak, opisane w tym akapicie metody do dziś cieszą się popularnością, np. De Angelis i inni (2009) oparli swoje badanie na podejściu Hakulinena przy obliczaniu relatywnego dożycia (Hakulinen, 1982).

Metoda Ederera, pomimo licznych poprawek, nie sprawdzała się, przeszacowując długookresowe przeżycie w grupach, które miały heterogeniczne wartości oczekiwane trwania życia (Esteve, Benhamou, Croasdale i Raymond, 1990). Zaproponowano więc (Hakulinen i Tenkanen, 1987; Esteve, Benhamou, Croasdale i Raymond, 1990; Dickman, Sloggett, Hills i Hakulinen, 2004) szereg metod, w których zakłada się, że dożycie jest iloczynem dwóch składowych: dożycia w populacji oraz tzw. *excess rate survival*, czyli czynnika uwzględniającego dodatkowe ryzyko związane z chorobą. Podlega on estymacji i nie wymaga wskazywania, który pacjent zmarł w wyniku choroby, a który nie, co stanowi jedną z największych zalet tej metodyki. Estymacja najczęściej opiera się na metodzie największej wiarygodności. W praktyce modelowania, funkcję hazardu w populacji najczęściej bierze się z publikowanych tablic trwania życia dotyczących jednostek o zbliżonych charakterystykach dla rozważanej kohorty. Należy zauważyć, iż model opiera się na założeniu, że funkcja hazardu i tym samym dożycia w populacji nie zależy od czynników związanych z chorobą, czyli np. stadium choroby w trakcie rozpoznania etc. (Dickman, Sloggett, Hills i Hakulinen, 2004). Do estymacji dodatkowej, związanej z nowotworem funkcji hazardu, proponuje się standardowe estymatory funkcji dożycia, np. parametryczny model Coxa, czy też metody nieparametryczne (Pohar-Perme, Henderson i Stare, 2009). W ten sposób można uzyskać estymatory krzywej dożycia netto bez konieczności wskazywania przyczyny śmierci. Przykładem wykorzystania tej metodyki w badaniach empirycznych jest artykuł Bossarda i innych (2007).

Kolejną gamą modeli zaproponowaną w celu uwzględnienia heterogeniczności w ryzyku śmierci dla pacjentów chorych na nowotwór jest podejście *mixture cure* (MC) (De Angelis, Capocaccia, Hakulinen, Soderman i Verdecchia, 1999). W pewnym sensie stanowi ono metodę zbliżoną do omawianej w poprzednim akapicie, jednak umożliwia

estymację zarówno ryzyka śmierci w przypadkach śmiertelnych, jak i odsetka pacjentów wyleczonych. Modele MC znajdują swoje zastosowanie w opisie stanu zdrowia pacjentów leczonych na choroby o wielu stadiach, gdzie w każdym z nich czas dożycia szacuje się przy założeniu zróżnicowanych rozkładów czasu dożycia. Oczywiście, są też użyteczne w omawianym przypadku, gdzie istnieje odsetek pacjentów, których prawdopodobieństwo zgonu wywołanego przez analizowaną chorobę nowotworową zbiega do zera, gdyż umożliwiają jego estymację. Funkcja dożycia wynikająca z dodatkowego ryzyka indukowanego przez chorobę zależy od wielu czynników, takich jak wiek, płeć, stadium, w którym choroba została rozpoznana, efektywność terapii czy dostęp do służby zdrowia. Rozwinięto dwa główne nurty w estymacji MC. Jeden skupia się na modelach parametrycznych, bazujących na standardowych rozkładach czasu dożycia (log-normalnych, wykładniczych, Weibulla, Gomperta). W tym przypadku metoda największej wiarygodności jest właściwą metodą estymacji. Drugi stanowi podejście nieparametryczne, oparte na procedurze empirycznego rozkładu Kaplana-Meiera lub jej generalizacjach. Zwiększenie dostępności rejestrów chorób nowotworowych umożliwiło estymację modeli MC dla całej populacji, dzięki czemu wyniki z modelu mogą być porównane z tablicami życia dla populacji jako sprawdzenie odporności wyników. Wprowadzenie do analizy modeli MC umożliwiło jednoczesną estymację wpływu tych samych czynników zarówno na prawdopodobieństwo przeżycia choroby, jak i czas śmierci. Heterogeniczność w efektach danej zmiennej na te wskaźniki nie powinna być zaskakująca. Na przykład wiek odgrywa różną rolę w prawdopodobieństwie wyleczenia oraz oczekiwanej długości życia w przypadkach śmiertelnych. Przykładów zastosowania modeli MC w literaturze dostarczają m.in. Phillips i inni (Phillips, Coldman i McBride, 2002) oraz Mariotto i inni (Mariotto, Yabroff, Shao, Feuer i Brown, 2011).

Powyżej opisane metody estymacji warunkowej funkcji dożycia są dostępne w standardowym oprogramowaniu statystycznym, np. w Stacie (pakiet *strel*) oraz w R (pakiet *relsurv*) (Pohar i Stare, 2006).

Podsumowanie

Podejście ilościowe w modelowaniu procesów chorobowościowych w onkologii składa się z dwóch wiodących koncepcji – modelowania statystycznego oraz symulacji. Każda z nich

znajduje szerokie zastosowanie w badaniach empirycznych, przy spełnieniu określonych warunków, specyficznych względem podejść, celem uzyskania wiarygodnych wyników. Pomimo pozornego podobieństwa, dotyczą one zróżnicowanych obszarów poznawczych. Niezależnie od przyjętej strategii badawczej użytecznym narzędziem analizy jest rozważanie scenariuszy, które ograniczają niepewność (poprzez możliwość zdefiniowania spodziewanego przedziału zmienności badanej cechy pomiędzy dolnym i górnym ograniczeniem wynikającym ze skrajnych – np. skrajnie optymistycznego i pesymistycznego, ale wciąż realnych w ocenie badacza scenariuszy), dając potencjalny obraz rzeczywistości w przypadku spełnienia określonych założeń. Bardzo ważny w kontekście poprawnego modelowania jest wybór odpowiednich zmiennych. Szeroki wachlarz możliwości w tej kwestii stwarzają relatywnie proste modele APC. Modelowanie i prognozowanie głównych wskaźników epidemiologicznych można oprzeć na modelach MIAMOD oraz PIAMOD, które ze względu na dobre właściwości statystyczne oraz dostępność oprogramowania stały się standardowym narzędziem analizy. Ostatecznie, rozważając krzywą dożycia pacjentów chorych na nowotwory, należy uwzględnić swoistą heterogeniczność kohort wynikającą z faktu, iż część chorych prawdopodobnie przeżyje leczenie. Jest to szczególnie ważne, gdyż wyniki analizy przetrwania wielokrotnie są wykorzystywane jako dane w dalszych obliczeniach.

Opis metod podejścia ilościowego w modelowaniu procesów chorobotwórczych zaproponowany w tej pracy ma na celu raczej zapoznanie czytelnika z różnymi koncepcjami badawczymi, niż dostarczanie technicznych detali analizy. Szeroki przegląd cytowanej literatury dostarczy zainteresowanym szczegółów niezbędnych w analizie wskaźników chorobowościowych.

Bibliografia:

- Alberg, A., Brock, M. i Samet, J. (2005) Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future. *Journal of Clinical Oncology*, 23(14), s. 3175–3185.
- Baker, R. (1998) Use of a mathematical model to evaluate breast cancer screening policy. *Health Care Management Science*, 1(2), s. 103–113.
- Bossard, N., Velten, M., Remontet, L., Belot, A., Maarouf, N., Bouvier, A. et al. (2007) Survival of cancer patients in France: A population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *European Journal of Cancer*, 43(1), s. 149–160.
- Bray, F. i Møller, B. (2006) Predicting the future burden of cancer. *Nature Reviews Cancer*(6), s. 63–74.

- Breslow, N.E. i Day, N.E. (1980) *Statistical methods in cancer research. Vol. 1: The analysis of case-control studies*. International Agency for Research on Cancer.
- Breslow, N. E., Day, N. E. i Heseltine, E. (1987) *Statistical methods in cancer research. Vol 2: The design and analysis of cohort studies*. International Agency for Research on Cancer.
- Capocaccia, R. i De Angelis, R. (1997) Estimating the Completeness of Prevalence Based on Cancer Registry Data. *Statistics in Medicine*, 16(4), s. 425–440.
- Corazziari, I., Quinn, M. i Capocaccia, R. (2004) Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *European Journal of Cancer*, 40(15), s. 2307–2316.
- Cornfield, J. (1951) A Method of Estimating Comparative Rates from Clinical Data. Applications to Cancer of the Lung, Breast, and Cervix. *Journal of the National Cancer Institute*, 11(6), s. 1269–1275.
- De Angelis, G., De Angelis, R., Frova, L. i Verdecchia, A. (1994) MIAMOD: a computer package to estimate chronic disease morbidity using mortality and survival data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 44(2), s. 99–107.
- De Angelis, R., Capocaccia, R., Hakulinen, T., Soderman, B. i Verdecchia, A. (1999) Mixture models for cancer survival analysis: application to population-based data with covariates. *Statistics in Medicine*, 18(4), s. 441–454.
- De Angelis, R., Francisci, S., Baili, P., Marchesi, F., Roazzi, P., Belot, A. et al. (2009) The EUROCARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *European Journal of Cancer*, 45(6), s. 909–930.
- Dickman, P., Sloggett, A., Hills, M. i Hakulinen, T. (2004) Regression models for relative survival. *Statistics in Medicine*, 23(1), s. 51–64.
- Doll, R. i Peto, R. (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute*, 66(6), s. 1192–1308.
- Ederer, F., Axtell, L. i Cutler, S. (1961) The relative survival rate: a statistical methodology. W: *End Results and Mortality Trends in Cancer*, t. 6. National Cancer Institute Monograph, s. 101–121.
- Esteve, J., Benhamou, E., Croasdale, M. i Raymond, L. (1990) Relative survival and the estimation of net survival: elements for further discussion. *Statistics in medicine*, 9(5), s. 529–538.
- Feldman, A., Kessler, L., Myers, M. i Naughton, M. (1986) The Prevalence of Cancer. *New England Journal of Medicine*, 315(22), s. 1394–1397.
- Frost, W. (1940) The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, s. 61–66.
- Gail, M., Kessler, L., Midthune, D. i Scoppa, S. (1999) Two Approaches for Estimating Disease Prevalence from Population-Based Registries of Incidence and Total Mortality. *Biometrics*, 55(4), s. 1137–1144.
- Gustafsson, L. i Adami, H. (1990) Cytologic screening for cancer of the uterine cervix in Sweden evaluated by. *British Journal of Cancer*, 61(6), s. 903–908.
- Habbema, J., van Oortmarssen, G., Lubbe, J. i van der Maas, P. (1985) The MISCAN simulation program for the evaluation of screening for disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 20(1), s. 79–93.
- Hakulinen, T. (1982) Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics*, s. 933–942.
- Hakulinen, T. i Pukkala, E. (1981) Future Incidence of Lung Cancer: Forecasts Based on Hypothetical Changes in the Smoking Habits of Males. *International Journal of Epidemiology*, 10(3), s. 233–240.
- Hakulinen, T. i Tenkanen, L. (1987) Regression analysis of relative survival rates. *Applied Statistics*, s. 309–317.

- Heckman, J., Ichimura, H., Smith, J. i Todd, P. (1998)Characterizing selection bias using experimental data. *Econometrica*, 66(5), s. 1017–1098.
- Holford, T. (1991)Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annual review of public health*, 12(1), s. 425–457.
- Hunter, D., Drake, S., Shortt, S., Dorland, J. i Tran, N. (2004)Simulation modeling of change to breast cancer detection age eligibility recommendations in Ontario, 2002–2021. *Cancer Detection and Prevention*, 28(6), s. 453–460.
- Klein, J., van Houwelingen, H., Ibrahim, J. i Scheike, T. (2013)*Handbook of Survival Analysis*. Chapman and Hall/CRC.
- Kupper, L., Janis, J., Karmous, A. i Greenberg, B. (1985) Statistical age-period-cohort analysis: a review and critique. *Journal of chronic diseases*, 38(10), s. 811–830.
- Maddams, J., Utley, M. i Møller, B. (2012)Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010–2040. *British Journal of Cancer*, 107(7), s. 1195–1202.
- Mantel, N. i Haenszel, W. (1959) Statistical Aspects of the Analysis of Data From Retrospective Studies of Disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 22(4), s. 719–748.
- Manton, K., Akushevich, I. i Kravchenko, J. (2008) *Cancer Mortality and Morbidity Patterns in the U.S. Population: An Interdisciplinary Approach*. Springer.
- Mariotto, A., Yabroff, R., Feuer, E., De Angelis, R. i Brown, M. (2006) Projecting the number of patients with colorectal carcinoma by phases of care in the US: 2000–2020. *Cancer Causes & Control*, 17(10), s. 1215–1226.
- Mariotto, A., Yabroff, R., Shao, Y., Feuer, E. i Brown, M. (2011) Projections of the Cost of Cancer Care in the United States: 2010–2020. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(2), s. 117–128.
- Merill, R., Capocaccia, R., Feuer, E. i Mariotto, A. (2000)Cancer prevalence estimates based on tumour registry data in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *International Journal of Epidemiology*, 29(2), s. 197–207.
- Newman, B., Moorman, P., Milikan, R., Qaqish, B., Geradts, J., Aldrich, T. et al. (1995) The Carolina Breast Cancer Study: integrating population-based epidemiology and molecular biology. *Breast Cancer Research and Treatment*, 35(1), s.51–60.
- Osmond, C. (1985) Using Age, Period and Cohort Models to Estimate Future Mortality Rates. *International Journal of Epidemiology*, 14(1), s. 124–129.
- Phillips, N., Coldman, A. i McBride, M. (2002)Estimating cancer prevalence using mixture models for cancer survival. *Statistics in Medicine*, 21(9), s. 1257–1270.
- Pignone, M., Saha, S., Hoerger, T. i Mandelblatt, J. (2002)Cost-Effectiveness Analyses of Colorectal Cancer Screening. A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 137(2), s. 96–104.
- Pohar, M. i Stare, J. (2006) Relative survival analysis in R. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 81(3), s. 272–278.
- Pohar-Perme, M., Henderson, R. i Stare, J. (2009) An approach to estimation in relative survival regression. *Biostatistics*, 10(1), s. 136–146.
- Quaranta, V., Weaver, A., Cummings, P. i Anderson, A. (2005) Mathematical modeling of cancer: The future of prognosis and treatment. *ClinicaChimicaActa*, 357(2), s. 173–179.
- Rutter, C., Zaslavsky, A. i Feuer, E. (2010) Dynamic Microsimulation Models for Health Outcomes: A Review. *Medical Decision Making*, 30(3).
- Sackett, D. (1979) Bias in analytic research. *Journal of Chronic Diseases*, 32(1–2), s. 51–62.

- Simonetti, A., Gigli, A., Capocaccia, R. i Mariotto, A. (2008) Estimating complete prevalence of cancers diagnosed in childhood. *Statistics in Medicine*, 27(7), s. 990–1007.
- Singh, H. i Salaheddin, M. (2009) Different Study Designs in the Epidemiology of Cancer: Case-Control vs. Cohort Studies. W: M. Verma, *Cancer Epidemiology*. Humana Press, s. 217–225.
- Stout, N., Knudsen, A., Kong, C., McMahon, P. i Gazelle, G. (2009) Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *PharmacoEconomics*, 27(7), s. 533–545.
- Verdecchia, A., Capocaccia, R., Egidi, V. i Golini, A. (1989) A method for the estimation of chronic disease morbidity and trends from mortality data. *Statistics in Medicine*, 8(2), s. 201–216.
- Verdecchia, A., De Angelis, G. i Capocaccia, R. (2002) Estimation and projections of cancer prevalence from cancer registry data. *Statistics in Medicine*, 21(22), s. 3511–3526.
- Verdecchia, A., De Angelis, R., Francisci, S. i Grande, E. (2007) Methodology for estimation of cancer incidence, survival and prevalence in Italian regions. *Tumori*, 93(4), s. 337–344.
- Vogelaar, I., van Ballegooijen, M., Schrag, D., Boer, R., Winawer, S., Habbema, J. et al. (2006) How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the U.S.? *Cancer*, 107(7), s. 1624–1633.
- Wright, C., Kucharczuk, J., O'Brien, S., Grab, J. i Allen, M. (2009) Predictors of major morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk adjustment model. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 137(3), s. 587–596.
- Yancik, R. (1997) Cancer burden in the aged. *Cancer*, 80(7), s. 1273–1283.
- Yu, X., Clements, M. i O'Connell, D. (2013) Projections of cancer prevalence by phase of care: a potential tool for planning future health service needs. *Journal of Cancer Survivorship*, 7(4), s. 641–651.
- Zauber, A., Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A., Wilschut, J., van Ballegooijen, M. i Knutz, K. (2008) Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 149(9), s. 659–669.

Modele decyzyjne w opiece onkologicznej – doświadczenia międzynarodowe

Barbara Więckowska, Margaret Gralińska

Wprowadzenie

Praktycznie wszystkie kraje na świecie prowadzą działania planistyczne w zakresie zapewnienia świadczeń zdrowotnych, lecz sama metodyka tego planowania może być zupełnie różna. Może ona się wahać pomiędzy stosowaniem prognostycznych modeli ilościowych (ekonometrycznych, statystycznych, stochastycznych) bazujących na danych, opieraniem się na historycznej „wartości świadczenia usług i modelu usług”, a subiektywnym centralnym planowaniem.

Większość krajów rozwiniętych, dążących do zapewnienia w sposób jak najbardziej sprawiedliwy i wydajny rozległego zakresu świadczeń dla całej populacji, wykorzystuje planowanie potencjału świadczeń zdrowotnych. Może ono być dokonywane na poziomie krajowym, regionalnym lub lokalnym⁶⁰. Tak zwane planowanie strategiczne jest zawsze scentralizowane i określane na szczeblu krajowym (Ettelt et al. 2008) – w ten sposób wskazuje się, jakie świadczenia zdrowotne powinien zapewniać rząd (tj. powinny być finansowane z budżetu) i/lub ubezpieczenie społeczne. Planowanie operacyjne służy do przełożenia wizji najwyższego poziomu na przydział budżetów i zasobów, model organizacyjny świadczeń, obiekty i sprzęt, a także obsadę personelem. Drugim, równie istotnym aspektem jest edukacja i szkolenia personelu medycznego i paramedycznego.

W przeszłości planowanie operacyjne skupiało się na opiece szpitalnej (Ettelt et al. 2008)⁶¹, gdyż ta część sektora ochrony zdrowia wymagała dużych nakładów inwestycyjnych – w istniejące i nowe obiekty, w wysokiej wartości sprzęt i specjalistyczne technologie. Planowanie to opierało się z reguły na ocenie przyszłej liczby łóżek, ale w ciągu ostatniego dziesięciolecia większość krajów przeszła na planowanie oczekiwanej przyszłej liczby świadczeń zdrowotnych

⁶⁰ Dla każdego kraju poziom podejmowania decyzji jest związany z decentralizacją administracyjną w sektorze opieki zdrowotnej.

⁶¹ Planowanie może ograniczać się do publicznych szpitali, odzwierciedlając tradycję świadczenia usług publicznych, lub obejmować zarówno szpitale publiczne, jak i prywatne (zarówno te *for profit* jak i te *not for profit*).

i ich rodzajów oraz planowanie oczekiwanych wyników świadczeniodawców (zarówno tzw. miary *output*, jak i *outcome*).

Do niedawna planowanie w sektorze ambulatoryjnym i podstawowej opiece zdrowotnej ograniczało się do krajów, które są zdefiniowane przez OECD jako systemy finansowane głównie w ramach środków podatkowych, z silnym komponentem wymogu kierowania na konsultacje specjalistyczne – są to Wielka Brytania, Nowa Zelandia i Norwegia (Wastgaf et al., 2009; Thomson et al., 2013). Biorąc pod uwagę próby przesunięcia ciężaru wydatkowania z obszaru szpitalnego na obszar szeroko rozumianej opieki ambulatoryjnej, należy się spodziewać wzrostu znaczenia modeli decyzyjnych również w tym zakresie.

Podejście do planowania odzwierciedla struktury instytucjonalne, legislacyjne i regulacyjne systemu opieki zdrowotnej kraju, ale może również być prekursorem lub rezultatem reform zdrowia. Polska reforma onkologii powinna iść w parze z nowoczesnym podejściem do planowania, reprezentowanym przez regionalne mapy potrzeb w dziedzinie usług onkologicznych.

Wykorzystanie modeli decyzyjnych na potrzeby centralnych i regionalnych planów w zakresie ochrony zdrowia

Modele decyzyjne są pewnym narzędziem wspomagającym podejmowanie decyzji zarządczych. Nie mogą one zastąpić odpowiedzialności decydentów za podejmowane wybory, które nadal będą subiektywne. Dobry model wskaże punkt równowagi między zapotrzebowaniem i potencjałem usługowym, a także pokaże konsekwencje zapotrzebowania przekraczającego możliwości jego zaspokojenia, prowadzącego do powstania list oczekujących oraz coraz dłuższych czasów oczekiwania.

Na potrzeby niniejszego opracowania model decyzyjny został zdefiniowany jako narzędzie, które umożliwia ocenę wpływu zmian zachodzących w badanej populacji oraz częstości występowania i rozprzestrzeniania się chorób w celu określenia możliwości i zaspokojenia tego typu potrzeb.

Prognozowanie i modelowanie popytu umożliwia przewidywanie krótko- i długookresowych zmian w potrzebach opieki zdrowotnej. Brane pod uwagę dane wejściowe (input) powinny zależeć od tego, które świadczenia zdrowotne są analizowane. W przypadku onkologii pod uwagę należy wziąć liczbę przypadków nowotworów (zachorowalność), a dla położnictwa –

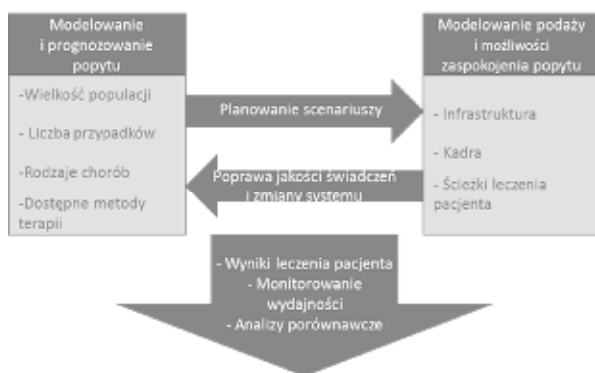
przewidywaną liczbę urodzeń. Systemy modelowania mogą wykorzystywać zarówno proste narzędzia statystyczne, jak i narzędzia oparte o metodę Monte Carlo, które biorą pod uwagę takie czynniki, jak wiek czy choroby współwystępujące w prognozowaniu popytu.

Drugą stroną modelu są zasoby, które są niezbędne do zaspokojenia tego typu popytu, tj. odpowiednia infrastruktura, wykwalifikowany personel medyczny oraz możliwość zapewnienia kompleksowego postępowania medycznego.

Powszechnie wykorzystywane narzędzia pozwalają na mapowanie ścieżki leczenia pacjenta w systemie opieki zdrowotnej jako mapy zachodzących procesów. Taka analiza może być modyfikowana poprzez uwzględnienie wpływu odmiennego sposobu pracy czy reorganizacji świadczonych usług, a także poprzez wprowadzenie nowych technologii czy sposobu postępowania.

Narzędzia do planowania scenariuszy i symulacje pozwalają na interaktywną optymalizację, dzięki czemu popyt jest skutecznie zaspokajany w odpowiednim czasie – na przykład poprzez określenie maksymalnego czasu oczekiwania. Takie planowanie scenariuszy może być wykorzystane w różnych celach, od planowania krótkoterminowego (dzienny lub tygodniowy plan działania) aż do długoterminowego planowania zdolności operacyjnych, czy wymogów w zakresie wyszkolenia pracowników.

Modele decyzyjne mogą mieć również dodatkowe funkcjonalności, które umożliwiają pomiar „procesu” – wskaźników, takich jak wynik leczenia pacjenta, ustalanie różnego rodzaju benchmarków, czy monitorowania wyników leczenia (osiągania celów).



Rysunek 1. Schemat koncepcyjny modelowania decyzyjnego w systemie ochrony zdrowia (źródło: oprac. wł.)

Wyzwaniem jest takie korzystanie z narzędzi (modeli), aby zapewnić zrównoważenie między podejmowaniem decyzji na poziomie regionalnym i centralnym w świetle historycznych zasobów a konkurencją w obszarze przyszłych dostawców, zapisami prawnymi oraz świadczeniem sprawiedliwej, przystępnej oraz dostępnej opieki zdrowotnej. Promowanie zachęt do innowacyjności i zwiększenia wydajności poprzez wykorzystanie strategii (takich jak decentralizacja, konkurencja i pluralizm dostawców) może być dodatkowym wyzwaniem. W niektórych przypadkach te trudności są nie do przewyżczenia i prowadzą do kompletnego braku planowania potencjału usługowego w niektórych sektorach ochrony zdrowia lub nawet w całych krajach.

Drugim, być może ważniejszym zastosowaniem modelowania jest ocena potencjalnego wpływu reform systemu ochrony zdrowia na finansowanie sektora oraz na długookresowe zmiany modelu świadczenia opieki zdrowotnej. Przykładowo, modelowania użyto w Niemczech do oceny planowania oraz określania budżetu szpitala z wprowadzeniem grup związanych z diagnostyką (korekta jednorodnych grup pacjentów o czynniki ryzyka)⁶² lub finansowania opartego na liczbie świadczeń (Obermann et al., 2013). Inny przykład pochodzi z Wielkiej Brytanii, gdzie wykorzystano docelową liczbę przypadków jednodniowej chirurgii planowej do oceny rekonfiguracji infrastruktury szpitalnej oraz rozwoju dedykowanych ośrodków chirurgii dziennej (Light, 2003).

Zakres narzędzi planowania jest ściśle związany z charakterystyką systemu ochrony zdrowia danego kraju, w tym przede wszystkim ze stopniem pionowej integracji świadczeniodawców. Kraje z dużym udziałem wymogu kierowania na konsultacje specjalistyczne (Wielka Brytania, Nowa Zelandia) będą mieć plany obejmujące kontinuum opieki – począwszy od podstawowej opieki zdrowotnej (tzw. *primary care*), poprzez sektor ambulatoryjny (specjaliści i diagnostyka), a skończywszy na sektorze szpitalnym. W tym przypadku modele mogą być bardzo szczegółowe i obejmować wręcz liczbę oddziałów specjalistycznych oraz ich dystrybucję geograficzną w ramach określonego obszaru. Z drugiej strony, kraje z rozbudowanymi mechanizmami rynkowymi po stronie świadczeniodawców, lecz wykorzystujące publiczne ubezpieczenie zdrowotne (Austria, Francja, Australia lub Kanada)

⁶² Obecnie stosowany w Niemczech model wyrównywania ryzyka jest, obok holenderskiego, jednym z najbardziej zaawansowanych modeli analitycznych na świecie; zob. Więckowska B. (2010), Konkurencja między płatnikami w bazowym systemie zabezpieczenia zdrowotnego, Ernst&Young.

na ogół planują tylko sektor opieki szpitalnej zarówno dla publicznych, jak i prywatnych świadczeniodawców, wyszczególniając liczbę obiektów i ich lokalizację, zazwyczaj na podstawie istniejącej infrastruktury. W krajach tych często używane są bardziej szczegółowe narzędzia planowania dla programów inwestycji kapitałowych (Thomson et al., 2013; Hofmarcher i Quentin, 2013).

Wzajemne oddziaływanie podejmowania decyzji na poziomie regionalnym i krajowym zbliża się do osiągnięcia nowej pozycji równowagi: kraje, które tradycyjnie wykorzystywały scentralizowane planowanie – jak np. Francja – koncentrują podejmowanie decyzji na poziomie regionalnym (Chevreul et al., 2010), podczas gdy niektóre kraje o silnej tradycji decentralizacji (np. Dania czy Finlandia) wprowadziły mocniejszą rolę nadzoru krajowego, co odzwierciedla zmniejszenie społecznej akceptacji regionalnych nierówności w zakresie opieki zdrowotnej (Thomson et al., 2013; Vuorenkoski et al., 2008).

Należy zauważyć, że przy tworzeniu regionalnych planów w zakresie ochrony zdrowia należy starannie rozważyć demografię (a tym samym – zapotrzebowanie na poszczególne świadczenia), zamiast wiernie stosować się do istniejących granic administracyjnych. Jak będzie to wykazywane w dalszej części niniejszego artykułu, w przypadku rzadkich nowotworów populacja regionalna często nie jest wystarczająco liczebna, aby uzasadnić istnienie regionalnego wysokospecjalistycznego świadczeniodawcy. Dlatego też pierwszym krokiem, jaki należy podjąć na poziomie krajowym/planowania strategicznego jest określenie, które świadczenia z zakresu ochrony zdrowia należy wymodelować na skalę krajową i/lub ponadregionalną, a które – na skalę regionalną lub lokalną.

Duże inwestycje kapitałowe w infrastrukturę szpitali oraz w wysokiej wartości sprzęt są z reguły regulowane i opracowywane oddzielnie od planów i budżetów operacyjnych jednostek. Istnieją również różne mechanizmy oceny dla inwestycji długo- i krótkoterminowych, z uwzględnieniem wymaganej kwoty inwestycji. Wysokiej wartości sprzęt, który w większości krajów jest planowany i/lub zatwierdzany na szczeblu centralnym, obejmuje MRI i PET do celów diagnostyki, akceleratory liniowe do radioterapii, a także specjalistyczne technologie, takie jak terapia protonowa.

Stosowanie modeli oraz innych narzędzi planowania wymaga określenia, co dana mapa potrzeb zdrowotnych powinna obejmować. W najszerszym ujęciu, popyt na usługi opieki

zdrowotnej jest pochodną popytu na zdrowie. Konsumenci, zgłaszając popyt na usługi opieki zdrowotnej, dążą do uzyskania jak największego kapitału, jakim jest zdrowie. Popyt na zdrowie nie jest analogiczny do popytu na inne dobra, ponieważ jednostki alokują zasoby, aby zarówno konsumować i produkować zdrowie (Grossman, 1972). Zdrowie jest traktowane jako dobro produkowane przez ludzi za pomocą różnych środków. Istotnym elementem modelu jest również rozróżnienie między zdrowiem traktowanym jako produkt, a opieką medyczną traktowaną jako czynnik w produkcji zdrowia.

W tym kontekście, regionalne mapy potrzeb zdrowotnych oznaczają popyt na świadczenia medyczne zgłaszany przez populację lub społeczeństwo, jak również świadczenia medyczne, za które społeczeństwo jest w stanie i chce zapłacić. Większość planowania potencjału usługowego jest oparta na macierzach wykorzystania kluczowych zasobów (takich jak sale operacyjne, inny sprzęt i infrastruktura, łóżka szpitalne, potencjał świadczeniodawców w zakresie opieki jednodniowej, personel medyczny i paramedyczny), które mogą być używane wspólnie (w rozumieniu planowania leczenia różnych jednostek chorobowych) ze specjalizacjami i/lub typami chorób.

Na przykład planowanie w zakresie oddziałów chirurgicznych obejmuje wiele specjalizacji skoncentrowanych wokół wspólnych, współdzielonych zasobów, takich jak sale operacyjne.

Rzadziej kluczowe zasoby są ściśle przypisane i/lub dedykowane. Planowanie można całkowicie wydzielić, jako że zarówno sprzęt, jak i personel są powiązane tylko i wyłącznie z pewnym typem leczenia lub pacjentem. Na przykład radioterapia lub intensywna opieka neonatologiczna może być planowana jako dedykowane jednostki.

Historia modeli decyzyjnych w onkologii

Ze względu na fakt istnienia rejestrów przypadków nowotworowych, zarówno zachorowalność, jak i chorobowość można dla chorób nowotworowych stosunkowo łatwiej określić i modelować, zaś rezultaty – takie jak przeżywalność – można zmierzyć. Na przykład w chorobach układu krążenia, gdzie ostre objawy, takie jak zawały serca (*index cases*), są jawne i wymierne, ale większość przypadków choroby jest niezdiagnozowana i ich liczbę można jedynie oszacować, wymagane jest bardziej kompleksowe modelowanie i planowanie. Dzięki stosowaniu metod dających możliwość porównania poszczególnych wskaźników

epidemiologicznych oraz wskaźników rezultatu pojawiły się bodźce do przygotowania krajowych planów w zakresie onkologii, strategii onkologicznych oraz innych strategicznych dokumentów; ich celem jest zaplanowanie świadczeń opieki onkologicznej, poprawa przeżywalności oraz dostępu do świadczeń onkologicznych (WHO 2002, Albrecht et al., 2011).

Planowanie świadczeń i infrastruktury onkologicznej dla danej populacji wymaga rzetelnego oszacowania zapotrzebowania na różne świadczenia niezbędne dla tej populacji i zależy od liczby nowych przypadków raka, zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy (stadium), wymaganej pierwotnej metody leczenia oraz liczby pacjentów, którzy wymagają kolejnych cykli leczenia (ponownego leczenia) w ciągu trwania choroby. Wzorce i punkty odniesienia do planowania świadczeń onkologicznych można opierać na:

- badaniu retrospektywnym udzielonych świadczeń oraz stosowanych historycznie praktyk klinicznych,
- wytycznych medycznych opartych na dowodach, tzw. *evidence-based guidelines*,
- modelach opartych na kryteriach, tzw. *criterion based models*.

Najwcześniejsze modele świadczeń z zakresu nowotworów oparte na dowodach (*evidence-based*) zostały opracowane w 1974 roku w Szwecji (Torgil et al., 2003; The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 1996). Wykorzystując to podejście, Krajowa Rada Zdrowia i Opieki Społecznej (SBU) w 1991 roku wydała Dyrektywy dotyczące organizacji opieki nowotworowej w Szwecji. Szwedzkie modele zwracały uwagę na rolę, jaką miały odgrywać regionalne centra medyczne, które musiały zapewnić najbardziej wyspecjalizowane świadczenia z nieoperacyjnej terapii nowotworowej, głównie radioterapii i chemioterapii, ale angażowały się również w opiekę poszpitalną, kontynuację leczenia i opiekę domową, zlokalizowaną jak najbliżej miejsca zamieszkania pacjentów.

Pierwsze modele decyzyjne oparte na dowodach zostały stworzone dla radioterapii. Dlaczego podjęto decyzję o stworzeniu modelu dla radioterapii, która – obok chirurgii i chemioterapii – jest jedną z trzech najczęściej stosowanych technik leczenia nowotworów? Odpowiadając na to pytanie, wskazuje się przede wszystkim koszty inwestycyjne. Radioterapia jest najbardziej kapitałochłonną metodą leczenia nowotworów, o długim czasie realizacji inwestycji – średni czas od podjęcia decyzji o inwestycji w akcelerator do wprowadzenia usługi radioterapii, a potem – do leczenia pacjentów, wynosi kilka lat. Najnowsze akcelerator

liniowe kosztują miliony euro, a ich stosowanie wymaga wykwalifikowanego personelu. Z tego względu świadczenia radioterapii trzeba zaplanować na lata naprzód, aby uzyskać i utrzymać odpowiedni potencjał usługowy, który może sprostać zapotrzebowaniu, oraz aby zmaksymalizować wydajność zakupionego sprzętu⁶³.

W 2001 r. australijski Departament Zdrowia i Starzenia się (Department of Health and Ageing) sfinansował projekt Współpracy na rzecz Badań i Oceny Następstw Choroby Nowotworowej (Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation – CCORE) pn. *Radioterapia w opiece nowotworowej: szacowanie optymalnego wykorzystania na podstawie przeglądu wytycznych opartych na dowodach* (Delaney et al., 2003). W wyniku projektu dokonano przeglądu wskazań dla radioterapii zawartych w wytycznych praktyki klinicznej i innej literaturze, co następnie zostało wykorzystane do skonstruowania drzew wskazań do radioterapii dla każdego typu nowotworu, określanych mianem drzew decyzyjnych. Chociaż technicznie nazywa się go modelem radioterapii, model ten obejmuje większość rodzajów radykalnego leczenia chirurgicznego⁶⁴. Optymalne wskaźniki wykorzystania radioterapii dla wszystkich typów nowotworów obliczono przy wykorzystaniu australijskich danych sprawozdawczych w zakresie tych świadczeń.

Wyniki tego badania zostały opublikowane w 2003 r., a wskaźnik wykorzystania radioterapii (ang. *radiotherapy utilisation rate* – RUR)⁶⁵ dla wszystkich przypadków zachorowań na nowotwór w Australii, oparty na optymalnych ścieżkach leczenia⁶⁶, wyniósł 52,3%. Ten punkt odniesienia dla zapotrzebowania na radioterapię był stosowany jako podstawa dla długoterminowego planowania w zakresie świadczeń radioterapeutycznych w Australii. Od momentu jego publikacji dostosowano go do użytku przy planowaniu świadczeń radioterapeutycznych na całym świecie, między innymi w Anglii (Report to Ministers from

⁶³ Do roku 2003 prawie wszystkie kraje UE nagle napotkały rzeczywisty niedobór świadczeń radioterapii, a jednocześnie uświadomiły sobie, że radioterapia oferuje „odpowiedni stosunek wartości do ceny” (Barton et al., 2014).

⁶⁴ Dane dotyczące wskazań na zabiegi chirurgiczne wchodzi w skład wszystkich drzew decyzyjnych. Drzewa te również biorą pod uwagę sprawność pacjenta i współistniejące choroby oraz obecność objawów ogniskowych lub ich brak.

⁶⁵ Zwany również w Europie wskaźnikiem właściwego wykorzystania radioterapii (ang. *appropriate radiotherapy rate* – ARR).

⁶⁶ Drzewo decyzyjne określające optymalny sposób postępowania terapeutycznego opiera się na dowodach naukowych pochodzących z międzynarodowych analiz, co dodatkowo wzmacnia wartość proponowanego sposobu postępowania terapeutycznego.

National Radiotherapy Advisory Group, 2007; A report for Cancer Research UK. Achieving a world-class radiotherapy service across the UK, 2009), Szkocji (Scottish Executive Health Department Report of the Radiotherapy Activity Planning Group, 2005) oraz w Europie (grupa robocza ESTRO-HERO) (Grau et al., 2014). Obecnie używa go także Międzynarodowa Agencja Energii Atomowej do szacowania zapotrzebowania na radioterapię dla krajów rozwijających się (Rosenblatt et al., 2013).

Kontynuację podejścia tego typu można odnaleźć również w innych narzędziach planistycznych. Przykładowo, w Anglii opracowano bardziej szczegółowe narzędzie do modelowania – Model Malthus, które wykorzystuje lokalne dane dotyczące rodzaju nowotworu i rozkładu stopni jego zaawansowania do modelowania wykorzystania sprzętu oraz liczby frakcji (Round et al., 2013; Jena et al., 2012).

Drzewa decyzyjne zostały również stworzone dla obszaru chemioterapii⁶⁷. Zespół CCORE skonstruował model optymalnego wykorzystania chemioterapii przy użyciu opartych na dowodach wskazań dla stosowania tej techniki leczenia nowotworów. Wskazania dotyczące leczenia chemioterapeutycznego oraz dane epidemiologiczne scalono przy użyciu TreeAge Pro 2007 w celu wyliczenia optymalnego wskaźnika chemioterapii. Model ten, opublikowany w 2010 r., używany jest jako punkt odniesienia, do którego można porównywać wzorce wykorzystania chemioterapii w leczeniu onkologicznym (Ng et al., 2010).

Oparte na kryteriach metody porównawcze (ang. *Criterion-Based Benchmarking* – CBB) zostały opracowane w Kanadzie w 2007 roku i łączą w sobie odpowiednie podejmowanie decyzji z optymalną dostępnością do świadczeń (Kerba, 2007). Kryteria wykorzystywane do opracowywania zapotrzebowania na radioterapię są następujące: nie ma żadnych barier odnośnie skierowań, decyzję o zastosowaniu radioterapii podejmują eksperci pracujący w optymalnych warunkach oraz nie występują żadne bodźce zachęcające do wykorzystania radioterapii w przypadku, gdy nie jest to wskazane.

⁶⁷ Chemioterapia została zdefiniowana jako dowolny rodzaj przeciwnowotworowego leczenia systemowego, włączając terapię celowaną oraz immunoterapię.

Modele dla szczególnych grup nowotworowych – na jakim poziomie decyzyjnym?

W jaki sposób możemy wykonać modelowanie świadczeń dla grup pacjentów, którzy wymagają bardzo wyspecjalizowanego personelu, umiejętności, infrastruktury, technologii lub dowolnej kombinacji powyższych? Modelowanie operacyjne jest rzadko stosowane w tych przypadkach, jako że główna i najbardziej istotna decyzja odnośnie modelowania zostaje podjęta na poziomie planowania strategicznego w celu określenia, jakie typy nowotworu i/lub grupy pacjentów wymagają krajowego podejścia na najwyższym poziomie strategicznym. W tym przypadku głównym wyzwaniem jest zrównoważenie dwóch przeciwnych wpływów:

- nacisku na koncentrację świadczeń z uwagi na niską zachorowalność, złożoność terapii bądź zakres wiedzy niezbędnej do zapewnienia bezpiecznych, sprawiedliwych i wszechstronnych świadczeń,
- założeń nowoczesnego modelu świadczeń onkologicznych, który daje priorytet diagnozie, terapii i opiece długoterminowej na poziomie lokalnym, tzn. jak najbliższej miejsca zamieszkania pacjenta.

Pierwsza grupa nowotworów wymagających specjalnego podejścia obejmuje prawie 200 nowotworów, które definiuje się jako nowotwory rzadkie, tzn. te których zapadalność jest mniejsza niż 5 osób na 10 000 i/lub których chorobowość (*prevalence*) jest poniżej 6 na 100 000 osób rocznie (Gatta et al., 2010). W Europie do grupy rzadkich nowotworów zalicza się te, które stanowią źródło problemów na poziomie podejmowania decyzji klinicznych, organizacji opieki zdrowotnej i badań klinicznych z powodu małej częstości występowania, co sprawia, że wiedza specjalistyczna na ten temat jest ograniczona (Gatta et al., 2013). Grupa ta obejmuje także wszystkie przypadki nowotworów u dzieci. Chociaż w Polsce moglibyśmy oczekiwać łącznie około 2500 przypadków nowotworów rzadkich (w tym około 1000 przypadków zachorowań u dzieci), liczba nowych przypadków dla każdego rzadkiego nowotworu może wahać się od jednego przypadku do stu.

W przypadku zachorowań osób dorosłych na rzadkie nowotwory są one zwykle podzielone na większe grupy z wykorzystaniem międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 (np. nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego, nowotwory neuroendokrynne); w większości przypadków w krajach europejskich o liczbie ludności poniżej 100 mln jeden ośrodek referencyjny na każdy subtyp powinien być wystarczający.

Przypadki zachorowań na nowotwór u dzieci, niezależnie od typu, powinny być kierowane do ośrodków specjalistycznych, a wyzwaniem jest określenie liczby ośrodków w kraju, które będą zajmowały się diagnostyką i leczeniem tych pacjentów.

Planowanie strategiczne staje się nieco bardziej skomplikowane w środkowej grupie nowotworów, klasyfikujących się pomiędzy nowotworami rzadkimi i pospolitymi. Istnieją dwa kluczowe trendy, które określono w ciągu ostatniej dekady:

- w przypadku niektórych z tych nowotworów większy wpływ na wyniki ma współpraca świadczeń specjalistycznych, a nie sama specjalizacja; na przykładzie nowotworów głowy i szyi można zobaczyć, że otolaryngolodzy, chirurdzy szczękowi, chirurdzy plastyczni i rekonstrukcyjni, chirurdzy endokrynologiczni, a także neurochirurdzy muszą pracować wspólnie podczas operacji i dzielić się zadaniami operacyjnymi, tak aby wykonywać je jednocześnie lub kolejno. Zasadniczy jest także dostęp do specjalistów paramedycznych, takich jak logopedzi, dietetycy i inni (British Association of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2011).
- Badania wykazały, że w przypadku leczenia nowotworów istnieje zależność ilość–jakość, związana między innymi z tzw. krzywą uczenia się (ang. *learning curve*). Chociaż dowody są spójne dla wszystkich świadczeń z zakresu nowotworów, rozmiar korzyści w określonych rodzajach nowotworów w przypadku świadczeniodawców obsługujących dużą liczbę pacjentów jest bardzo imponujący (Hopper et al., 2007; Vickers et al., 2007; Tekkis et al., 2005; Eden et al., 2009).

W zakresie planowania strategicznego dla tych „kompleksowych” nowotworów zalecane jest zatem, aby planowanie i kontraktowanie świadczeń odbywało się na poziomie, który obejmuje wystarczającą liczbę przypadków, a tym samym ludności, niezależnie od granic administracyjnych. Przykładowo, w przypadku nowotworów głowy i szyi minimalna wielkość populacji rekomendowana przez NICE wynosi ponad milion pacjentów, co przekłada się na co najmniej 100 nowych przypadków rocznie. Minimalna wielkość populacji może być większa (3 do 4 mln) w przypadku innych nowotworów, na przykład przełyku, trzustki lub nowotworów centralnego układu nerwowego, w celu zapewnienia wystarczającej ilości przypadków w przeliczeniu na ośrodek (Guidance on Cancer Services, Improving Outcomes in Head and Neck Cancers, 2004).

Wykorzystanie modeli decyzyjnych w planowaniu świadczeń onkologicznych w chirurgii, radioterapii i chemioterapii

To, czy model jest dobry czy nie, zależy przede wszystkim od danych wejściowych. Tworzenie wszystkich modeli dla nowotworów musi zaczynać się od zgromadzenia dokładnych i sprawdzonych danych dotyczących zachorowalności na nowotwory, danych dotyczących rozkładu poszczególnych podtypów patologicznych oraz stopnia zaawansowania w różnych typach nowotworu. Większość krajów posiada modele, które prognozują trendy w zachorowalności na nowotwory, definiowane jako wszystkie przypadki zachorowania na nowotwory, z wyjątkiem nowotworów skóry nie będących czerniakiem (ICD-10 kody C00-C96 z wyjątkiem C44). Istnieje niewiele opublikowanych danych na temat tego, co należy zrobić, jeśli punkt odniesienia dla zachorowalności na poziomie kraju nie istnieje lub jest niedokładny, co często ma miejsce w krajach rozwijających się – według zaleceń zespołu CCORE należy użyć szacunków GLOBOCAN (Delaney et al., 2003). Z kolei dane dotyczące zaawansowania nowotworów nie zawsze są dostępne i rzetelne, nawet w krajach rozwiniętych. Dane cząstkowe z audytów regionalnych, z regionów sąsiednich lub międzynarodowych punktów odniesienia wykorzystuje się w przypadku, gdy brak jest dostępnych danych źródłowych – zarówno w modelu angielskim, jak i szkockim w niektórych przypadkach wykorzystywano oryginalne dane australijskie.

Jednocześnie należy ustalić optymalne ścieżki leczenia (drzewa decyzyjne) dla każdego podtypu nowotworu. Model radioterapii (leczenie chirurgiczne i radioterapia) oraz modele chemioterapii można opracowywać osobno lub w połączeniu. Optymalne ścieżki leczenia powinno się zmieniać tylko w rzadkich przypadkach i wyłącznie wówczas, gdy istnieje solidna podstawa naukowa dla znacznie różniącego się zarządzania klinicznego – przykładowo, w modelowaniu szkockim taka zmiana została zastosowana tylko do mniej niż 2% przypadków zachorowań na raka. Po wypełnieniu takie drzewa powinny być sprawdzone przez lokalnych lekarzy, chociaż należy upewnić się, że lekarze odróżniają optymalną praktykę kliniczną od obecnej.

W celu zapewnienia ukierunkowania na potrzeby pacjenta należy ustalić maksymalny czas podróży na radioterapię i chemioterapię (ale niekoniecznie na zabieg chirurgiczny); tenże maksymalny czas dalej traktowany jako punkt odcięcia, ze specjalnymi wyjątkami dla terenów odosobnionych. W Szkocji takie odcięcie zostało ustalone na poziomie 1 godziny w każdą

stronę, a w Anglii, która jest bardziej zurbanizowana, ten punkt wynosi obecnie 45 minut (Report to Ministers from National Radiotherapy Advisory Group, 2007). Modele zazwyczaj obejmują specjalne narzędzia planowania, takie jak System Informacji Geograficznej (ang. *Geographical Information System* – GIS), które modelują czas przejazdu pacjenta oraz badają wpływ wprowadzenia nowych potencjalnych ośrodków leczenia pacjentów.

Główne procedury leczenia nowotworów, tzn. leczenie chirurgiczne, radioterapia i chemioterapia, wymagają założeń, które odzwierciedlają obecne harmonogramy pracy, kombinację umiejętności i modele kompetencji. Jeżeli występują braki w personelu i/lub używane są nieaktualne metody, należy to wziąć pod uwagę przy horyzoncie czasowym modeli. Opcje leczenia powinny mieć wbudowane w modele czynniki ograniczające potencjał; ma to szczególne znaczenie w przypadku radioterapii, natomiast w przypadku leczenia chirurgicznego i chemioterapii takie ograniczenia opisywane były rzadko.

W przypadku radioterapii istnieją ograniczenia techniczne i przerobowe, które należy modelować:

- Wytyczne najwyższego poziomu (historycznie była to liczba przyspieszaczy liniowych w przeliczeniu na milion ludzi, lub aktualnie używana i bardziej dokładna liczba przyspieszaczy liniowych w przeliczeniu na przypadki zachorowań na nowotwory).
- Szacunki potencjalnego obciążenia pracą w przeliczeniu na akcelerator liniowy w oparciu o metody pracy i zmienne, takie jak liczba pacjentów (średnio 450 pacjentów w przeliczeniu na przyspieszacz liniowy, chociaż w przypadku nowych technik, takich jak IMRT, wartość ta może być niższa).
- Obecne metody frakcjonowania (w jaki sposób leczenie jest podzielone na dzienne dawki) oraz wpływ hiperfrakcjonowania (częstsze, mniejsze dawki) oraz hipofrakcjonowania (większe dawki w ciągu krótszego czasu). Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby wykluczyć obecne praktyki leczenia, które nie są oparte na optymalnych i udokumentowanych ścieżkach leczenia.

Jednym z kluczowych produktów modelowania jest analiza luk, tzn. porównanie optymalnego leczenia do obecnej praktyki klinicznej. W oparciu o taką analizę należy włączyć element niespełnionych potrzeb do modelowania, aby promować w ten sposób równy dostęp we wszystkich procedurach leczenia nowotworów.

Obecnie większość modeli obejmuje także analizy wrażliwości, aby ocenić zmiany, które mogą wyniknąć z odchyień w danych epidemiologicznych lub mogą pojawić się tam, gdzie istnieje konflikt pomiędzy wytycznymi odnośnie leczenia. Większość stosuje analizę wielu zmiennych (np. symulacja Monte Carlo) do analizy wrażliwości całego drzewa. Przykładem, który uwzględnia maksymalną różnorodność w modelu, jest niepewność w wyborze między opcjami leczenia dającymi takie same korzyści kliniczne – dzieje się tak na przykład w przypadku wyboru terapii w początkowych fazach raka prostaty (radioterapia, brachyterapia, radykalna prostatektomia i „czynny nadzór”). W takich przypadkach można wykorzystać badania wyboru pacjenta do określenia stosunku pacjentów przypisanych do każdej z tych opcji leczenia.

Jako wynik końcowy wszystkie dobrze zaprojektowane modele pokażą zrównoważony stosunek zapotrzebowania i potencjału świadczeń oraz jasne ścieżki pacjenta, które jednoznacznie opisują, co powinno się zdarzyć, w jakiej kolejności i w jakim czasie. Modele powinny obliczyć maksymalną długość listy oczekujących zgodną z poziomem zapotrzebowania oraz kluczowymi etapami ścieżki, np. maksymalnym czasem pomiędzy skierowaniem i rozpoczęciem leczenia.

Zalety, wady i ograniczenia modeli decyzyjnych

Modele mają na celu poprawę zrozumienia i wsparcie dyskusji na temat tego, w jaki sposób świadczeniodawcy/region/kraj mogą przewidzieć zapotrzebowanie oraz odpowiednio zaplanować świadczenia. Z ich specyfiki wynikają też ważne ograniczenia: nie można pozwolić na podporządkowanie się modelom i nie należy zapominać, że zgodnie z ich charakterem, modelowana pozycja nigdy nie będzie dokładnie odzwierciedlać rzeczywistości.

Modelowanie oparte na badaniach retrospektywnych praktyki klinicznej jest niewskazane, jako że w przeszłości wykazano, że planowanie oparte wyłącznie o informacje od lekarzy i profesjonalnych związków może mieć katastrofalne skutki. Do roku 2000 profesjonalne towarzystwa w Anglii przewidywały, że zapotrzebowanie na radioterapię spadnie. W roku 2007 eksperci wspólnie orzekli, że przewidywane zapotrzebowanie na radioterapię było znacząco niedoszacowane, prowadząc do powstania 63-procentowej luki między bieżącymi poziomami aktywności i optymalnymi poziomami leczenia – w związku z tym, eksperci wskazali, iż w ciągu następnych 5 lat potencjał świadczeń z zakresu radioterapii w Anglii musi wzrosnąć o 91%

(Radiotherapy in England 2012, November 2012). Mając na względzie długi czas potrzebny na zwiększenie potencjału radioterapii, NHS wdrożył pilne działania dotyczące zarówno planowania w zakresie sprzętu, jak i szkoleń pracowników; wprowadzały one zwłaszcza zmianę metod pracy i wymogów odnośnie świadczeń, co w krótkim czasie mogło zapewnić lepszy dostęp.

Obecnie wszystkie kraje rozwinięte wykorzystują modele decyzyjne dla planowania leczenia onkologicznego. Do głównych zalet modelowania należy obiektywizm i planowanie scenariuszy. Co najważniejsze, możliwa jest analiza luk (różnica pomiędzy bieżącym i optymalnym wykorzystaniem). Niejednokrotnie taka analiza luk pokazuje, że poziom faktycznego wykorzystania wydaje się być znacznie niższy niż poziom optymalny; a tym samym sugeruje, że poszczególne terapie nie są w pełni wykorzystywane w leczeniu nowotworów. Z drugiej strony, analiza luk może wykazywać, że obecne praktyki nie są już zgodne z nowymi optymalnymi ścieżkami leczenia.

Modelowanie oraz planowanie potencjału usługowego i zapotrzebowania nie są jednorazowym zadaniem. Modele należy regularnie sprawdzać, aby przewidywania odnośnie zapadalności na choroby nowotworowe były na bieżąco korygowane i aktualizowane. Wszystkie kliniczne drzewa decyzyjne należy regularnie sprawdzać, aby odzwierciedlić zmieniającą się praktykę kliniczną. Uspakającą wiadomością jest to, że w modelu nieuchronnie zostają wprowadzone pewne zmiany odzwierciedlające postęp kliniczny, ale jeśli model jest dobrze skonstruowany, zmiany w końcowych wytycznych powinny być niewielkie. W ciągu 10 lat ogólny optymalny RUR w Australii zmienił się z 52,3% w 2003 r. do 48,3% w 2012 r. (Barton et al.).

Modele oparte na kryteriach (CBB) mają kilka zalet – ich metodologia opiera się na obserwacji, są one stosunkowo niedrogie i można je powtórzyć, gdy zmieniają się wskazania. W przeciwieństwie do modelowania opartego na dowodach, nie wymagają one całościowego wykazu wskazań, ani informacji dotyczących kombinacji przypadków zachorowania na nowotwór wśród ludności. Niemniej jednak istnieje kilka ograniczeń – najważniejszym jest fakt, iż wskaźnik wykorzystania komplikuje się w wyniku kierowania na konsultacje specjalistyczne i/ lub ograniczonego finansowania. Inne ograniczenia obejmują brak odpowiednich wytycznych dla zabiegów chirurgicznych, wyników leczenia, jakości opieki i środków służących poprawie efektywności.

Główną wadą modelowania opartego na dowodach jest czas, jaki zajmuje wszystkim interesariuszom zrozumienie ograniczeń modeli decyzyjnych, które sprawiają, że ich wdrożenie może wymagać zmian w przepisach oraz, co ważniejsze, poważnej zmiany kulturowej w świadczeniach ochrony zdrowia. Łatwo jest wykazać, że do zapewnienia określonego rodzaju świadczenia wystarczy tylko 3 ośrodki, ale brak nadzoru nad ich wprowadzeniem (na przykład poprzez ograniczenia płatności) oznacza, że sam model nie zmieni praktyki klinicznej. Innym poważnym ograniczeniem jest zastosowanie międzynarodowych punktów odniesienia, które mogą znacznie się różnić od praktyki lokalnej. Przykładowo, modele radioterapii nie modelują hospitalizacji, ponieważ modele te oparte są na radioterapii ambulatoryjnej. Dopóki lokalne wymogi nie odzwierciedlają takich punktów odniesienia, same modele nie zapewnią lepszego dostępu.

Kolejne poważne ograniczenie to struktura świadczeń, która promuje współpracę ponad konkurencją. Mając na względzie, że leczenie chirurgiczne powinno zostać scentralizowane, a radioterapia i chemioterapia zdecentralizowane (blisko pacjenta), płynny transfer pacjentów pomiędzy świadczeniodawcami w ramach formalnych lub nieformalnych sieci stanowi podstawowy wymóg sukcesu. W przypadku usługodawców konkurujących ze sobą o finansowanie, bodźce zachęcające ich do prowadzenia takiej wspólnej opieki muszą być opracowane w sposób klarowny. Prowadzi to również do konfliktu pomiędzy głównymi ośrodkami oraz ośrodkami regionalnymi/satelitarnymi. W idealnym przypadku każdy ośrodek rozwijałby swoją dziedzinę specjalizacji, a niektóre zasoby byłyby sprawiedliwie dzielone między nimi. Jest to z pewnością możliwe: można stworzyć sieci opieki onkologicznej oparte na równych partnerach, nawet jeżeli taka sieć składałaby się z trzech światowej klasy świadczeniodawców z zakresu leczenia nowotworów (np. londyńska grupa w Wielkiej Brytanii). Planowanie strategiczne powinno uwzględniać wybór pomiędzy małymi ośrodkami satelitarnymi oraz nowymi usługodawcami/ośrodkami opartymi na istniejącej infrastrukturze, które mogą z czasem rozwinąć się w większe ośrodki opieki onkologicznej, nieuchronnie konkurując z obecnymi głównymi graczami, a tym samym – napotykać na swojej drodze opór z ich strony. Jeżeli system ochrony zdrowia jest nastawiony na potrzeby pacjenta, wówczas świadczenie lokalnych usług jest priorytetem. W takim przypadku modele mogą być bardzo przydatne do planowania dodatkowego potencjału usługowego w miejscach, gdzie różnica pomiędzy zapotrzebowaniem a świadczeniem usług jest największa.

Bibliografia:

- A report for Cancer Research UK (2009) *Achieving a world-class radiotherapy service across the UK*.
- Albrecht T., Borrás J., Conroy F. et al. (2011) *European Guide for Quality National Cancer Control Programmes EPAAC*.
- Barton M.B., Jacob S., Shafiq J. et al. (2014) Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: A review of changes from 2003 to 2012. *Radiother. Oncol.*, 112(1), s. 140–144.
- British Association of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. The Royal College of Surgeons of England Head and Neck Cancer (2011) *Multidisciplinary Management Guidelines*, 4th edition.
- Chevreul K., Durand-Zaleski I., Bahrami S., Hernández-Quevedo C. and Mladovsky P. (2010) France: Health system review. *Health Systems in Transition*, 12(6), s. 1–291.
- Delaney G.P., Jacob S., Featherstone C., Barton M.B. (2003) *Radiotherapy in cancer care: estimating optimal utilisation from a review of evidence-based clinical guidelines*, Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE), Liverpool Hospital, Sydney, Australia.
- Eden C.G., Neill M.G., Louie-Johnson M.W. (2009) The first 1000 cases of laparoscopic radical prostatectomy in the UK: evidence of multiple 'learning curves'. *BJU Int.*,103(9), s. 1224–1230.
- Ettelt S., Nolte E., Thomson S., Mays N. and the International Healthcare Comparisons Network (2008) Capacity Planning in health care, a Review of International Experience.
- Grau C., Defourny N., Malicki J. et al. (2014) Radiotherapy equipment and departments in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother. Oncol.*, 112(2), s. 155–164.
- Gatta G., Capocaccia R., Trama A. et al. (2010) The Burden of Rare Cancers in Europe. Volume 686, s. 285–303.
- Gatta G. et al. (2013) Rzadkie nowotwory złośliwe – narastający problem w Europie i w Polsce. *Medycyna Praktyczna – Onkologia 1*.
- Guidance on Cancer Services (2004) *Improving Outcomes in Head and Neck Cancers. The Manual*, NICE.
- Hofmarcher M., Quentin W. (2013) Austria: Health system review. *Health Systems in Transition*, 15(7), s. 1–291.
- Hopper A.N., Jamison M.H., Lewis W.G. (2007) Learning curves in surgical practice. *Postgrad Med J.*, 83(986), s.777–779.
- Jena R., Round C., Mee T. et al. (2012) The Malthus programme – a new tool for estimating radiotherapy demand at a local level. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*,24(1), s. 1–3.
- Kerba M.(2007) *How Should We Estimate the Need for Radiotherapy in the General Population? A Criterion-Based Benchmarking Approach*, Cancer Care Ontario Symposium.
- Lee J.H., Ryu K.W., Lee J.H. et al. (2006) Learning curve for total gastrectomy with D2 lymph node dissection: cumulative sum analysis for qualified surgery. *Ann Surg Oncol.*,13, s. 1175–1181.
- Light D.W. (2003) Universal Health Care: Lessons From the British Experience. *Am. J. Public Health*, 93(1) s. 25–30.
- Ng W.L., Jacob S., Delaney G., Barton M. (2010) CCORE. Optimal chemotherapy utilization rate in cancer care: Setting an evidence-based benchmark for quality improvement. *J Clin Oncol* 28, s. 15 (suppl; abstr 6099).
- Obermann K., Müller P., Müller H.H. et al. (2013) *Understanding the German Health Care System*, Ratgeber Verlag.
- Report to Ministers from National Radiotherapy Advisory Group (2007) *Radiotherapy: developing a world class service for England*.

- Rosenblatt E., Izewska J., Anacak Y. et al. (2013) Radiotherapy capacity in European countries: an analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database. *Lancet Oncol.*, 14(2), s. 79–86.
- Round C., Mee T., Kirkby N.F. et al. (2013) The Malthus Programme: developing radiotherapy demand models for breast and prostate cancer at the local, regional and national level. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 25(9), s. 538–545.
- Round C.E., Williams M.V., Mee T. et al. (2013) Radiotherapy Demand and Activity in England 2006–2020. *Clinical Oncology* Volume 25, Issue 9, s. 522–530.
- Scottish Executive Health Department Report of the Radiotherapy Activity Planning Group (2005) *Radiotherapy Activity Planning for Scotland 2011–2015*.
- Tekkis P.P., Senagore A.J., Delaney C.P. et al. (2005) Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right sided and leftsided resections. *Ann Surg.*, 242(1), s. 83–91.
- Torgil R., Moller et al. (2003) Radiotherapy and Cancer Care in Sweden. *Acta Oncologica*, t. 42, nr 5/6, s. 366–375.
- The National Radiotherapy Implementation Group. Department of Health Cancer Policy Team (2012) *Radiotherapy in England 2012*.
- The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (1996) Radiotherapy for cancer. The development of radiotherapy: physics, technology, methods. *Acta Oncol*, 35 (supl. 6), s. 24–30.
- Thomson S. et al. (2013) *International profiles of Health Care Systems*, New York: The Commonwealth Fund.
- Vickers A.J., Bianco F.J., Serio A.M. et al. (2007) The surgical learning curve for prostate cancer control after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*, 99, s. 1171–1177.
- Vuorenkoski L., Mladovsky P., Mossialos E. (2008) Finland: Health system review. *Health Systems in Transition* 10(4), s. 1–168.
- Wagstaf A. (2009) *Social Health Insurance vs. Tax-Financed Health Systems – Evidence from the OECD*, The World Bank Development Research Group Human Development and Public Services Team.
- Williams M.V., Drinkwater K.J. (2009) Radiotherapy in England in 2007: modelled demand and audited activity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 21(8), s. 575–590.
- World Health Organization (2002) *National cancer control programmes: policies and managerial guidelines*, Geneva.
- Grossman, M. (1972), On the Concept of Health Capital and the Demand for Health, *Journal of Political Economy* 80 (2), s. 223–255, doi:10.1086/259880.

Źródła i jakość danych dotyczących epidemiologii nowotworowej w Polsce – metodyka analizy danych

Barbara Więckowska, Janusz Dagieli, Beata Koń, Filip Urbański

Wprowadzenie

Tworząc modele analityczne niezwykle istotne jest – oprócz poprawnego zdefiniowania modelu teoretycznego, oddającego na akceptowanym poziomie dokładności sposób funkcjonowania badanego zjawiska – także przygotowanie odpowiedniego zestawu danych, które zostaną wykorzystane do analiz empirycznych oraz do estymacji wartości prognostycznych. Im bardziej szczegółowe dane wejściowe, tym mniejsze podgrupy w ramach zbiorowości generalnej mogą być analizowane (np. 3 grupy wieku vs. 10-letnie grupy wieku vs. jednoroczne grupy wieku). Natomiast im większymi agregatami posługuje się badacz, tym większe uproszczenia muszą zostać dokonane w modelu teoretycznym oraz tym ogólniejsze analizy mogą zostać przeprowadzone. Z drugiej zaś strony, należy uważać, by liczebność danej podgrupy nie była zbyt mała, albowiem istnieje ryzyko, że w przypadku dużej jej zmienności nie będzie można jednoznacznie zinterpretować wyników badania.

Ograniczenia w zakresie, aktualności i jakości dostępnych danych mogą też wynikać z obowiązującego prawa. Bezpośredni dostęp do danych Krajowego Rejestru Nowotworów ograniczony jest do informacji przekrojowej, uniemożliwiającej przeprowadzenie analiz wzdłużnych (kohortowych); co więcej – jak wykażemy w dalszej części artykułu – dane te są niepełne. Drugim źródłem informacji o liczbie chorych oraz o udzielonych dla nich świadczeniach zdrowotnych jest system sprawozdawczy Narodowego Funduszu Zdrowia⁶⁸. Jednakże również i w tym przypadku problematyczne jest określenie liczby świadczeń oraz ścieżki pacjenta – jest to baza sprawozdawcza dla finansowania świadczeń zdrowotnych, więc dane przedstawione są w niej według rozliczanych produktów, a nie według pacjentów lub ich grup⁶⁹.

⁶⁸ Założono przy tym, że liczba chorych leczonych onkologicznie w Polsce wyłącznie w ramach systemu prywatnego jest statystycznie nieistotna.

⁶⁹ Nie należy również zapominać o zjawisku *up-codingu* (rozliczanie pacjenta w sposób korzystniejszy w sytuacji, gdzie od rozpoznania zależy wysokość płatności), które występuje praktycznie we wszystkich systemach ochrony zdrowia – European Observatory on Health Systems and Policies Series (2011), s. 72, oraz Silverman E., Skinner J. (2004), s. 369–389.

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie metodologii szacowania liczby zachorowań na nowotwory w Polsce (zapadalności) oraz 5-letniej chorobowości. Metodologia ta została wykorzystana do stworzenia drzew decyzyjnych w leczeniu różnych typów nowotworów oraz do skonstruowania modelu prognostycznego w zakresie liczby nowych przypadków nowotworów w Polsce na lata 2015–2025 oraz określenia 5-letnich chorobowości w tym okresie.

Metodologia szacowania zachorowań na nowotwory w Polsce

Wykorzystane zbiory danych

Pierwszym źródłem informacji o zapadalności na nowotwory w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów (dalej: baza KRN), powstały w ramach projektu „Utworzenie pierwszej w Polsce informatycznej platformy naukowej do wymiany wiedzy o zagrożeniu nowotworami w Polsce”. Projekt ten zakładał powstanie centralnej bazy wiedzy o nowotworach z dostępem z oddziałów wojewódzkich w miejsce funkcjonującego wcześniej systemu rozproszonego. Chociaż KRN zapewnił (od roku 2013) możliwość rejestrowania przypadków on-line, to wciąż funkcjonuje wersja papierowa sprawozdawczości, opierająca się na wysyłaniu karty zgłoszenia nowotworowego pocztą do odpowiedniego biura regionalnego. Po otrzymaniu danych zgłoszenie było odpowiednio weryfikowane i umieszczane w bazie. Tego typu ścieżka zgłaszania skutkowałą oczywistymi przesunięciami w terminie uzyskania kompletności danych⁷⁰.

Zgodnie z Ustawą z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz.U. 2011 nr 113 poz. 657) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2012 r. w sprawie utworzenia Krajowego Rejestru Nowotworów (Dz.U. 2012 poz. 1497) podmioty są zobowiązane do zgłaszania wystąpienia lub podejrzenia wystąpienia nowotworu. W wyniku zmian legislacyjnych wchodzących w skład wprowadzonego 1 stycznia 2015 roku tzw. pakietu onkologicznego, powstał mechanizm uzależniający bezlimitowe rozliczenie płatności za świadczenie dla pacjenta onkologicznego od m.in. faktu zgłoszenia go do Krajowego Rejestru Nowotworów (z użyciem aplikacji on-line bądź bezpośredniego komunikatu XML generowanego przez system szpitalny). To rozwiązanie ma szansę pozytywnie wpłynąć na

⁷⁰ Zob. <http://onkologia.org.pl/system-rejestracji-nowotworow> (dostęp: 13.05.2015).

kompletność baz danych KRN, jak również zmniejszyć opóźnienia, wynikające najczęściej ze sprawozdawczości papierowej. Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że istnieje ryzyko niepełności informacji zebranych w KRN (zarówno w kontekście nierejestrowania poszczególnych przypadków, jak i niekompletności zgłoszonych danych) i w związku z tym konieczne jest uzupełnienie ich o inne źródła. W procesie analiz podjęto decyzję, aby drugim źródłem informacji o zapadalności na nowotwory w Polsce była sprawozdawczość Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej: baza NFZ). Należy jednak pamiętać, że baza ta dotyczy tylko i wyłącznie osób diagnozowanych i leczonych w ramach publicznego systemu ochrony zdrowia oraz że okres jej funkcjonowania jest znacznie krótszy niż okres funkcjonowania KRN (Wojewódzkie Rejestry Nowotworowe funkcjonują nawet od 1963 roku, celem przetwarzania ich na poziomie krajowym w 2012 powstało Krajowe Biuro Rejestracji Nowotworów, natomiast elektroniczna sprawozdawczość NFZ sięga jedynie 2008 roku). Z tego względu bezkrytyczne uzupełnienie informacji z KRN o dane NFZ mogłyby się wiązać z następującymi błędami:

- pacjent nie został wpisany do KRN, ale rozpoczął leczenie przed rokiem 2008 – jest to pacjent będący w trakcie monitoringu,
- pacjent nie został wpisany do bazy KRN, rozpoczął leczenie w danym (analizowanym) roku, lecz rozpoznanie przedstawione do rozliczeń jest błędne,
- pacjent nie został wpisany do bazy KRN w związku z niewystąpieniem u niego nowotworu, jednak z dowolnej przyczyny w sprawozdawczości NFZ pojawiło się rozpoznanie nowotworowe.

Konieczne jest zatem ustalenie reguł strukturyzujących sposób wykorzystania informacji z obydwu źródeł. Reguły te zostały opisane w poniższych podrozdziałach, przy czym, ze względu na rozliczeniowy charakter danych zawartych w bazie NFZ, w przypadku niespójności (rozpoznanie nowotworowe) zakładana jest nadrzędność bazy KRN.

Dane spływające z Wojewódzkich Biur Rejestracji poddawane są weryfikacji centralnej. Ze względu na różnego rodzaju opóźnienia, wynikające zarówno z papierowej wersji sprawozdawczości, jak i czasochłonności mechanizmów weryfikacyjnych, w momencie przeprowadzania analiz na potrzeby niniejszej publikacji, których wyniki zostaną zaprezentowane w kolejnych rozdziałach publikacji, nie były dostępne pełne dane za rok 2013 i późniejsze, co z kolei przekłada się na konieczność imputacji rozkładu stadium zaawansowania

choroby nowotworowej dla większości pacjentów rozpoznanych po 2012 roku. Z tego względu analizom poddano lata 2010–2012 – dolna granica wynika z ograniczeń baz Narodowego Funduszu Zdrowia (i możliwości sięgnięcia wstecz względem analizowanego roku), górna natomiast z ograniczeń Krajowego Rejestru Nowotworowego (niekompletność danych wynikająca z opóźnień w sprawozdawczości).

Przeprowadzone analizy dotyczyły chorób nowotworowych zdefiniowanych jako guzy lite, tj. z wyłączeniem nowotworów układu chłonnego i krwiotwórczego (Tabela 1). Z analiz zostały również wyłączone nowotwory skóry (za wyjątkiem czerniaka, który był przedmiotem analiz). Wyłączenie tej grupy nowotworów zostało podyktowane jego specyfiką – niezależnie od swojej złośliwości tylko w rzadkich przypadkach stanowią one zagrożenie życia⁷¹, a ich leczenie może często zostać przeprowadzone w warunkach ambulatoryjnych (zabiegi w znieczuleniu miejscowym)⁷². Dodatkowo, nieczerniakowe nowotwory skóry wyłączone są ze statystyk międzynarodowych (np. GLOBOCAN⁷³) – dla uzyskania porównywalności z wynikami zagranicznymi trzeba również uwzględnić powyższą kwestię. Pominięto również nowotwory o niskiej zapadalności wg KRN (np. nowotwory grasicy, serca, oka) – zbyt mała roczna liczba przypadków nie pozwala na wnioskowanie o trendach. W związku z tym wyniki dotyczące analizy rozważanych nowotworów ekstrapolowano na pozostałe 6,2% przypadków guzów litych.

W przeprowadzonych analizach pominięto rozpoznania D00-D09 (poza D05, zakwalifikowanym do nowotworów piersi). Decyzja ta wynikała ze względów praktycznych: niewielkiej liczby pacjentów z tym rozpoznaniem (poza nowotworami piersi i szyjki macicy).

W międzynarodowej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych funkcjonują kody D37-D48 (nowotwory o nieznanym i nieokreślonym charakterze), w analizach wzięto pod uwagę jedynie pacjentów, którzy pojawili się w systemie z rozpoznaniem C (lub D05). Za tą decyzją stało założenie, że kody te są stosowane m.in. do sprawozdania wykonania świadczenia, którego wyników histopatologicznych w momencie sprawozdawania nie otrzymano. W przypadku, gdy potwierdził się nowotwór złośliwy, pacjent powróci do systemu z rozpoznaniem nowotworu złośliwego (zostanie uwzględniony w dalszych analizach) na dalsze leczenie bądź monitoring. Jeśli pacjent nie powrócił do systemu z rozpoznaniem C,

⁷¹ 312 zgonów rocznie przy ponad 12 tysiącach przypadków rocznie – 2% śmiertelność (za KRN, 2012).

⁷² *Współczesna Onkologia* (2005) vol. 9; 10, s. 429–435.

⁷³ Zob. <http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html> (dostęp 7.05.2015).

założono, że nie nastąpiło potwierdzenie nowotworu złośliwego. Świadczenia wykonane z rozpoznaniem D37-D48 pacjentom, którzy potem wrócili do systemu, zostały wzięte pod uwagę przy określaniu stadium zaawansowania choroby nowotworowej. Systematyka analizowanych rozpoznań wg ICD-10 została zaprezentowana w Tabeli 1.

Tabela 1. Analizowane grupy nowotworów (źródło: oprac. wł. DAIS)

Grupa		ICD10
Centralny Układ Nerwowy		C70, C71, C72
Czerniak		C43
Dolny odcinek ukł. pokarmowego	okreźnica	C18, C19
	odbytnica i odbył	C20, C21
Ginekologiczne	szyjka macicy	C53
	trzon macicy	C54
	jajnik	C56
Głowa i szyja	warga	C00
	jama ustna	C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C14
	ślinianki	C07, C08
	jama nosowa, zatoki	C11, C12, C13, C30, C31
	krtań	C32
Górny odcinek ukł. pokarmowego	przełyk	C15
	żołądek	C16, C26
	wątroba	C22
	pęcherzyk żółciowy	C23, C24
	trzustka	C25
Jądro		C62
Nerka		C64, C65, C66
Pęcherz		C67
Pierś		C50, D05
Płuco		C33, C34
Prostata		C61
Tarczyca		C73

Pierwsze pojawienie się pacjenta w systemie

Pierwszym krokiem analizy było określenie na bazie KRN i NFZ zbioru potencjalnych nowych przypadków nowotworów w Polsce. Dlatego też dla każdego z analizowanych lat 2010–2012 (oznaczenie ROK*– analizowany rok: np. 2011) dla danego rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 (ICD10*– analizowana grupa rozpoznań dla danego nowotworu: np. C18-C19) wskazywana jest data pierwszego pojawienia się w każdej z baz. Możliwe kombinacje oraz wynikające z nich decyzje o charakterze pacjenta prezentuje Tabela 2, w której etykieta:

- „NOWY” oznacza pacjenta, co do którego zakłada się, że pojawił się w całym systemie leczenia w analizowanym roku ROK* i obejmuje ona wszystkich pacjentów, którzy zostali wpisani do bazy KRN, a nie pojawili się z danym rozpoznaniem w bazie NFZ przed ROK*, jak również tych, którzy pojawili się po raz pierwszy w bazie NFZ w ROK*, lecz nie zostali wpisani do bazy KRN bądź zostali wpisani do niej w roku późniejszym niż ROK*,
- „STARY” oznacza pacjenta, co do którego zakłada się, że pojawił się w całym systemie leczenia przed analizowanym rokiem ROK*, czyli został wpisany do którejkolwiek z baz z rozpoznaniem ICD10* przed ROK*, tzn. jest pacjentem w procesie *follow-up*,
- „PRZYSZŁY” oznacza pacjenta, co do którego zakłada się, że pojawił się w całym systemie leczenia po analizowanym roku ROK*,
- „Brak w systemie” oznacza pacjenta, którego nie zarejestrowano w żadnej z baz. Jest to nieobserwowana kategoria teoretyczna, która z definicji nie może być uwzględniona w dalszej analizie.

Tabela 2. Definicja pacjenta nowego na podstawie informacji z dwóch baz (źródło: oprac. wł. DAiS)

ICD10=ICD10*		KRN			
		Brak danych	ROK<ROK*	ROK=ROK*	ROK>ROK*
NFZ	Brak danych	Brak w systemie	STARY	NOWY	PRZYSZŁY
	ROK<ROK*	STARY	STARY	STARY	STARY
	ROK=ROK*	NOWY	STARY	NOWY	NOWY
	ROK>ROK*	PRZYSZŁY	STARY	NOWY	PRZYSZŁY

Jak już zostało wspomniane, wszystkie wpisy do KRN potraktowano jako merytorycznie poprawne (tj. zarówno sam fakt wystąpienia nowotworu, jak również jego rodzaj). Natomiast ujęcie bezkrytycznie danych z bazy NFZ wydaje się być niezasadne. Z tego względu dokonano dalszych, niezbędnych, pogłębionych analiz, w których uwzględniono jedynie pacjentów przypisanych do kategorii „NOWY”. Pacjenci ci stanowią zbiór pacjentów potencjalnie pierwszorazowych, którzy determinują wartość współczynnika zapadalności. Na podstawie tego zbioru, po odpowiednich przekształceniach, będzie możliwe również oszacowanie wartości 5-letniej chorobowości onkologicznej (patrz: Metodologia szacowania 5-letniej chorobowości nowotworowej).

Poprawność rozpoznań wg ICD-10

Ze względu na odmienny charakter wykorzystywanych baz, w niektórych przypadkach istnieje ryzyko nierzetelności informacji płynących z bazy NFZ. Wymogi rozliczeniowe mogą prowadzić do błędnego przypisywania rozpoznania – pamiętajmy, że w grupie pacjenci NOWI znaleźli się nie wszyscy pacjenci onkologiczni, lecz pacjenci z daną grupą rozpoznań ICD10*. W związku z tym, w przypadku rozbieżności między bazami co do rozpoznania, przyjmowana jest informacja uzyskiwana na podstawie bazy KRN⁷⁴. Ze względu na specyfikę procesu spływania informacji do KRN (dość znaczne opóźnienia), weryfikowane są informacje z analizowanego roku oraz z okresu do 365 dni od pierwszego pojawienia się w systemie wg bazy NFZ. Reguła decyzyjna określająca pacjentów uwzględnianych prezentuje Tabela 3 oraz Tabela 4.

⁷⁴ Dla pacjentów, którzy w dwóch sąsiednich latach mieli dwa różne rozpoznania w bazie KRN, nie jest tworzona osobna reguła decyzyjna. Dla lat 2011–2012 w przypadku wszystkich rozpoznań onkologicznych zaobserwowano jedynie 1 080 takich pacjentów, bez uwzględnienia grupowania poszczególnych ICD10 (np. połączenia w jedną kategorię C18, C19).

Tabela 3. Reguła decyzyjna ustalająca rozpoznanie ICD-10 (źródło: oprac. wł. DAiS)

czy w KRN w roku ROK* jest dany pacjent z ICD10*?			
PRAWDA	FAŁSZ		
<u>Decyzja: 2</u>	czy w KRN w okresie 365 dni od pierwszego pojawienia się w systemie wg. NFZ jest dany pacjent z ICD10*		
PRAWDA	FAŁSZ		
<u>Decyzja: 2</u>	czy dany pacjent był w roku ROK* w KRN (z innym rozpoznaniem)		
PRAWDA	FAŁSZ		
<u>Decyzja: 0</u>	czy w KRN w okresie 365 dni od pierwszego pojawienia się w systemie wg NFZ jest dany pacjent (z innym rozpoznaniem)		
	PRAWDA	FAŁSZ	
	<u>Decyzja: 0</u>		<u>Decyzja: 1</u>

Tabela 4. Objaśnienie decyzji dla reguły decyzyjnej ustalającej prawidłowe rozpoznanie ICD-10 (źródło: oprac. wł. DAiS)

Decyzja	Czy pacjent uwzględniony w analizie?	Uzasadnienie
2	TAK	Informacja o ICD-10 jest spójna z bazą KRN ⁷⁵
1	TAK	Brak informacji w KRN w uwzględnionym okresie – uwzględniane są informacje z NFZ (jako jedyne dostępne)
0	NIE	Informacja o ICD-10 nie jest spójna między bazami. Na podstawie informacji z bazy KRN, pacjent będzie uwzględniony w analizie innego ICD-10, w roku zgodnym z datą podaną w KRN.

Na podstawie zastosowania wyżej opisanej reguły decyzyjnej otrzymano zbiór danych o potencjalnie nowych pacjentach onkologicznych, na który składać się będą: (1) pacjenci zarejestrowani w danym roku ROK* w bazie KRN z danym ICD10* oraz (2) pacjenci

⁷⁵ Uwaga: z definicji informacja pochodząca z KRN jest spójna z KRN.

zarejestrowani po raz pierwszy w bazie NFZ, którzy nie byli zarejestrowani w bazie KRN z innym rozpoznaniem niż ICD-10*. Zbiór ten został poddany dalszej analizie, w celu zbadania występowania trzech rodzajów potencjalnych błędów:

1. mimo wpisu do KRN w roku ROK* pacjent był leczony przed rokiem 2009 (czyli pacjent w *follow-up*),
2. mimo pierwszego pojawienia się w bazie NFZ w roku ROK* z danym ICD10* pacjent był leczony przed rokiem 2009 (czyli pacjent w *follow-up*),
3. mimo pierwszego pojawienia się w bazie NFZ w roku ROK* z danym ICD10* pacjent cierpi na inną jednostkę chorobową niż nowotwór z danym ICD10* (czyli pacjent błędnie kodowany)⁷⁶.

Dalsze ograniczanie zbioru – wykorzystanie informacji o świadczeniach

W celu eliminacji z grupy potencjalnych nowych pacjentów osób spełniających opisane powyżej grupy błędów wykorzystano informację o zrealizowanych świadczeniach zdrowotnych. Na zastosowaną w tym etapie metodę składają się trzy główne kroki:

- 1) pobranie informacji o świadczeniach realizowanych dla danej grupy pacjentów,
- 2) przygotowanie słowników grupujących świadczenia,
- 3) skategoryzowanie pacjentów wg typów świadczeń. Opisane powyżej podejście zostało zastosowane do pacjentów, u których nie określono stadium zaawansowania choroby. Pacjenci, u których określono stadium zaawansowania we wpisie KRN, zostali przypisani do grupy nowych pacjentów.

Ad.1) Pobranie wszystkich dostępnych informacji dla zbioru pacjentów potencjalnie nowych

Dla pacjentów określonych w punkcie pobrane zostały wszystkie⁷⁷ informacje z bazy NFZ; również te, które nie są zarejestrowane z danym rozpoznaniem ICD10*. Informacje te zostały ograniczone do okresu 365 dni od momentu wejścia pacjenta do systemu, tj. pojawienia

⁷⁶ Dotyczy to błędnego kodowania pacjentów – zarówno świadomego (ang. *up-coding*), jak i nieświadomego (ang. *wrong-coding*).

⁷⁷ Tj. dotyczące świadczeń szpitalnych, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz świadczeń odrębnie kontraktowanych.

się pacjenta w bazie NFZ lub w bazie KRN oraz do 182 dni przed tą datą. Schemat uzyskania opisanego zbioru wyglądał więc następująco:

- a) Dla każdego pacjenta z grupy potencjalnie nowych pacjentów (dalej: ID_NOWYCH) zdefiniuj:

$$Data_{Wejscia} = \min(Data_{KRN}, Data_{NFZ}),$$

gdzie: $Data_{KRN}$ – data pierwszego pojawienia się w bazie KRN z rozpoznaniem ICD10*

– $Data_{NFZ}$ – data pierwszego pojawienia się w bazie NFZ z rozpoznaniem ICD10*

- b) Pobierz dane z bazy NFZ dla wszystkich ID_NOWYCH z rodzajem świadczeń
- AOS, w tym ASDK lub
 - SZPITAL lub
 - SOK

za ROK^*-1 , ROK^* oraz ROK^*+1 .

- c) Zachowaj jedynie dane, spełniające warunek:

$$Data_{Wejscia} - 182 \text{ dni} \leq Data_{Pocz\u0105tku \text{ \u015bwiadczenia}} \leq Data_{Wejscia} + 365 \text{ dni}$$

Krok ten oznacza, że w analizie zostaną uwzględnione świadczenia udzielone w ciągu 365 dni od momentu pierwszego pojawienia się w systemie (zakłada się, że w tym czasie, w większości przypadków realizowana jest główna część terapii) oraz świadczenia udzielone w ciągu 182 dni przed pierwszym pojawieniem się w systemie (założono, że pewne świadczenia, ze względu na procesy sprawozdawcze, mogły być zrealizowane bez wykazania rozpoznania onkologicznego, np. z podejrzeniem onkologicznym).

- d) Dołącz informacje o stadium zaawansowania z KRN

Ad.2) Przygotowanie słowników grupujących świadczenia

Dane sprawozdawcze NFZ można podzielić na dwa poziomy – dane o sprawozdanych produktach finansowych oraz dane o sprawozdanych procedurach medycznych przyporządkowanych do tych produktów. W zależności od sprawozdanych produktów można określić ich charakter na podstawie samego produktu (np. produkt podania chemioterapeutyku

informuje o realizacji chemioterapii) lub dopiero na podstawie sprawozdanych zrealizowanych danemu pacjentowi procedur (gdy produktem rozliczeniowym jest Jednorodna Grupa Pacjentów o zbyt szerokim zakresie – wówczas produkt może zostać rozliczony zarówno w przypadku realizacji procedur diagnostycznych, jak i w przypadku mniejszych zabiegów o charakterze leczniczym⁷⁸, przez co na podstawie realizacji samej grupy nie można wnioskować o diagnostycznym bądź leczniczym charakterze świadczenia).

Bazując na wiedzy eksperckiej oraz standardach medycznych dla każdego z typów nowotworów ICD10*, opracowano słownik procedur ICD-9, zaś następnie przyporządkowano każdą z około 10 tysięcy procedur do jednej z 10 poniższych klas:

0. Procedury zerowe – procedury, których realizacja nie dostarcza dodatkowych (znaczących) informacji o procesie leczenia nowotworu.
1. Procedury diagnostyczne – procedury TK, PET, RM, RTG, USG, mammografia, bronchoskopia, kolonoskopia bez biopsji etc.
2. Procedury diagnostyczno-terapeutyczne – procedury diagnostyczne, które w szczególnych przypadkach mogły również stanowić procedurę terapeutyczną; przykładowo: konizacja szyjki macicy w przypadku wczesnego nowotworu szyjki macicy, kolonoskopia z polipektomią we wczesnym raku jelita grubego.
3. Procedury radioterapii/chemioterapii – ze względu na specyfikę sprawozdawczości NFZ informacja o realizacji chemioterapii lub radioterapii była wyprowadzana do dalszych analiz z bazy sprawozdawanych produktów rozliczeniowych, a nie procedur medycznych.
4. Procedury w obrębie węzłów chłonnych; przykładowo: wycięcie węzła wartownika, radykalne dissekcje regionalnych węzłów.
5. Procedury leczenia przerzutów do mózgu/kości.
6. Procedury należące do świadczeń paliatywnych; np. świadczenia pielęgniarki w opiece paliatywnej.

⁷⁸ Część Jednorodnych Grup Pacjenta wymaga sprawozdania realizacji procedur wskazanych w charakterystyce produktu – są to JGP zabiegowe. Poza nimi funkcjonują również JGP zachowawcze, w przypadku których sprawozdanie procedur zależy od woli świadczeniodawcy. Ze względu na finansowy charakter sprawozdawczości NFZ, nie wszystkie procedury wykonane pacjentowi mogły zostać odnotowane. Z tego względu należy wnioskować, że dane pozyskane na temat zrealizowanych procedur będą bardziej obciążone w przypadku JGP zachowawczych niż zabiegowych.

7. Procedury chirurgiczne, należące do świadczeń paliatywnych – procedury chirurgiczne wskazujące na leczenie paliatywne.
8. Duże zabiegi w rejonie niedotyczącym bezpośrednio leczonego nowotworu – w zależności od nowotworu świadczą one o błędnym zakodowaniu rozpoznania ICD-10* lub stanowią ważne świadczenie, którego jednak nie można zakwalifikować do grupy 9 (np. kastracja w nowotworze prostaty).
9. Duże zabiegi chirurgiczne – w wielu przypadkach oznaczały one realizację chirurgii radykalnej.

Kolejność wymieniania powyższych klas wynika z wartości informacyjnej faktu wykonania procedury – maksimum z grup procedur wykonanych przy danym świadczeniu pozwala określić charakter udzielonego świadczenia (tj. im wyższa wartość grupy świadczeń, tym wyższa jest wartość informacyjna sprawozdanej procedury o charakterze leczenia). Na przykład w kombinacji (dla jednego świadczenia): „Procedury diagnostyczne + Duże zabiegi chirurgiczne” informacje, z punktu widzenia określania stadium zaawansowania, niesie fakt wykonania dużego zabiegu chirurgicznego – procedury diagnostyczne wykonywane są w każdym stadium, a także u pacjentów w procesie *follow-up*. Dominacja dużych zabiegów chirurgicznych nad świadczeniami paliatywnymi wynika z analizy, jak należy zakwalifikować pacjenta, u którego zrealizowano takie świadczenia – oznacza to najczęściej realizację dużego zabiegu oraz – w wyniku zmian w stanie pacjenta – wdrożenie leczenia paliatywnego. W tej sytuacji planowanym leczeniem (a więc leczeniem, po którym można wnioskować o stadium w momencie diagnozy) był duży zabieg chirurgiczny. W związku z powyższym, w przypadku realizacji dużego zabiegu chirurgicznego, informacja o równoczesnej realizacji świadczeń paliatywnych nie zmienia decyzji o zaklasyfikowaniu pacjenta.

Dodatkowo stworzono słownik rozliczanych produktów finansowych, który na podstawie sprawozdanego świadczenia określał jego charakter. W szczególności znalazły się tam świadczenia:

1. Chemioterapii – obsługa, substancje, programy terapeutyczne, programy lekowe.
2. Radioterapii paliatywnej – produkt radioterapii paliatywnej.
3. Radioterapii radykalnej – teleradioterapia (poza teleradioterapią paliatywną, śródoperacyjną, w leczeniu chorób skóry), brachyterapia.
4. Medycyny nuklearnej.

Powyższe słowniki pozwoliły na określenie charakteru sprawozdanych świadczeń.

Ad.3) Przepisanie pacjentów wg typów świadczeń

Wykorzystując informacje na temat świadczeń zrealizowanych dla wytypowanej grupy pacjentów oraz stworzone słowniki grupowania świadczeń, każdy pacjent, dla którego w KRN nie zostało określone stadium zaawansowania choroby nowotworowej⁷⁹, został przypisany do jednej z grup w następujący sposób. Dla każdego pacjenta określono następujące parametry:

- a. czy pacjent ten wystąpił w KRN,
- b. czy pacjent ten zmarł w ciągu 365 dni od daty wejścia do systemu,
- c. czy pacjentowi realizowano świadczenia chemioterapii,
- d. czy pacjentowi realizowano świadczenia radioterapii radykalnej,
- e. jaka była najwyższa grupa procedur realizowanych danemu pacjentowi.

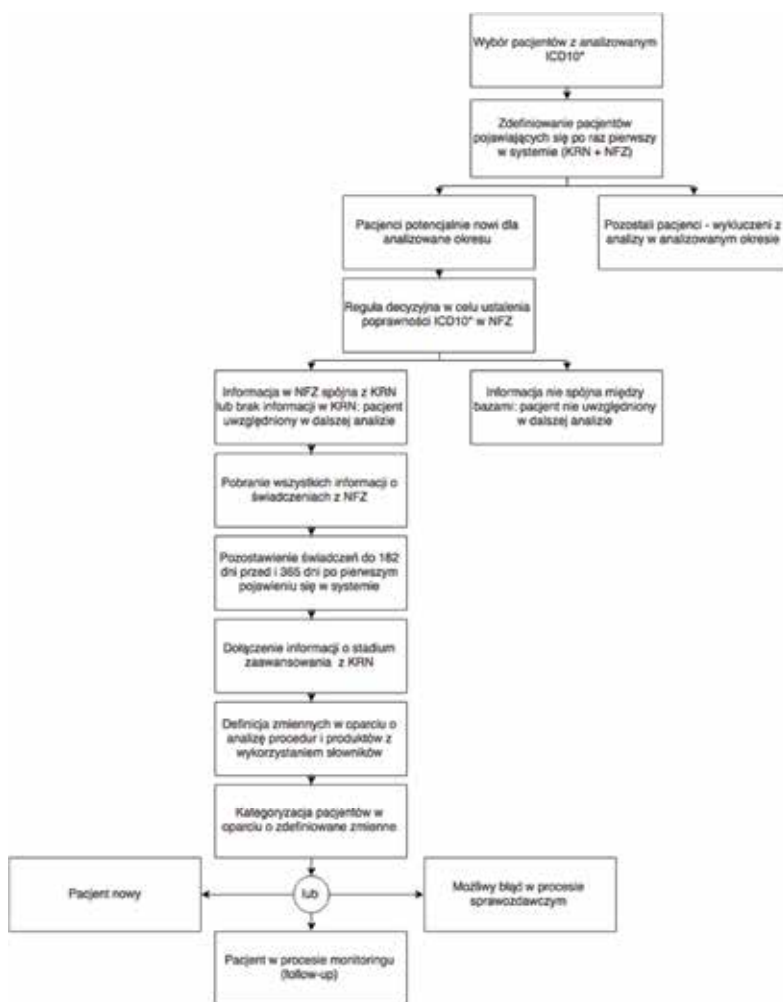
W oparciu o wiedzę ekspertów dla każdej kombinacji powyższych parametrów określono prawdopodobieństwo, że pacjent ten został po raz pierwszy zdiagnozowany w danym roku (prawdopodobieństwo to jest zdecydowanie wyższe dla pacjenta, któremu od pojawienia się zrealizowano duży zabieg chirurgiczny i wpisano do KRN niż dla pacjenta, który nie będąc w KRN pojawił się w systemie tylko na badania diagnostyczne i przeżył kolejny rok).

Na podstawie zastosowania wyżej opisanego algorytmu z grupy pacjentów potencjalnie nowych zostali usunięci pacjenci, dla których realizowane świadczenia i procedury nie wskazywały, aby byli to pacjenci nowi. W grupie odrzuconych znaleźli się głównie pacjenci, którzy przeżyli kolejny rok, pojawiając się na badaniach kontrolnych (realizacja procedur diagnostycznych lub zerowych). Reguły decyzyjne zależały od typu nowotworu (przykładowo: w analizie nowotworów prostaty uwzględniono występowanie pacjentów nowych, u których wdrożono hormonoterapię, nawet jeśli pacjenci ci nie mieli realizowanych świadczeń radio- czy chemioterapii ani zabiegu chirurgicznego).

Należy tutaj podkreślić, że pacjenci zakwalifikowani jako *follow-up* nie zostali przypisani do żadnej z grup nowo rozpoznanych pacjentów w latach 2010–2012. Zastosowany algorytm wymusza bowiem, aby pierwsze pojawienie się badanych pacjentów w systemie nastąpiło w analizowanym roku, więc ewentualne wcześniejsze rozpoznanie nowotworu musiało nastąpić przed rokiem 2008.

⁷⁹ Więcej na temat określania stadium – patrz kolejny podrozdział.

Podsumowując, wykorzystując bazę KRN oraz bazę NFZ stworzony został zbiór pacjentów, którzy po raz pierwszy mieli zdiagnozowany dany nowotwór ICD-10* w określonym roku ROK*, przy czym działanie to nie polegało na bezkrytycznym połączeniu ww. zbiorów. Z bazy KRN ujęci zostali ci pacjenci, którzy mimo wpisu pierwszorazowego zostali, na podstawie udzielonych im świadczeń zakwalifikowani jako pacjenci *follow-up*. Natomiast z bazy NFZ zostali ujęci pacjenci, którzy zostali sprawozdani z innym nowotworem niż w bazie KRN (nadrzędność bazy KRN nad bazą NFZ) oraz którzy – mimo wpisu pierwszorazowego – zostali na podstawie udzielonych im świadczeń zakwalifikowani jako pacjenci *follow-up* (Rysunek 1).



Rysunek 1. Schemat kategoryzacji pacjentów na podstawie bazy KRN oraz NFZ (źródło: oprac. wł. DAiS)

Metodologia określania stadium zaawansowania choroby nowotworowej

Wykorzystanie informacji z bazy KRN

Wśród szeregu informacji o pacjencie onkologicznym zamieszczanych w bazie KRN⁸⁰ znajdują się również dane dotyczące stadium zaawansowania choroby nowotworowej. Gromadzone są dane odnośnie stopnia zaawansowania według klasyfikacji TNM, ale też i np. FIGO, Ann Arbor, Astler–Coller, Breslow/Clark czy suma Gleasona. Dodatkowo, w pytaniu zamkniętym zgłaszający określa stopień zaawansowania nowotworu (0–IV). Ze względu na zamknięty i jednolity charakter tego pola, dane w nim zebrane są najbardziej użyteczne.

W bazie KRN niejednokrotnie występuje kilka wpisów dla jednego pacjenta – również dla danego typu nowotworu. Wpisy te różnią się datą rozpoznania lub przypisanym stadium zaawansowania choroby nowotworowej. W celu wybrania dla danego pacjenta unikalnego wpisu do KRN z danym nowotworem wybrano wpis najbliższy dacie wejścia do systemu. Oznacza to, że wybrany, unikalny wpis do KRN może mieć datę rozpoznania nowotworu przed datą rozpoczęcia udzielania świadczeń raportowanych do NFZ lub po niej.

Sposób wpisywania danych do bazy nie wymusza na osobie zgłaszającej wypełnienia wszystkich pól formularza zgłoszenia. Z tego względu dla części nowo zgłoszonych przypadków nowotworów nie ma podanej informacji o stadium zaawansowania choroby. W przypadku, gdy w najbliższym wpisie do KRN stadium zaawansowania nowotworu nie jest znane, a w obrębie roku istnieje inny wpis do KRN z przypisanym stadium, uwzględniany jest pierwszy wpis ze znanym stadium zaawansowania choroby.

Ustalenie eksperckiego stadium zaawansowania (stagingu)

Baza KRN jest jedynym bezpośrednim źródłem informacji o stadium zaawansowania nowotworu. Jednakże nie ma możliwości pozyskania z niej informacji o wszystkich przypadkach. Zmienna ta charakteryzuje się wysokim odsetkiem braków danych. Ponadto istnieją pacjenci uwzględnieni jedynie w NFZ. Wykorzystywane źródła informacji w celu określenia stadium zaprezentowano w Tabeli 5.

⁸⁰ Formularz zgłoszeniowy – http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/KZNZ_2014.pdf (dostęp 7.05.2015).

Tabela 5. Źródła informacji wykorzystywane do określenia stadium zaawansowania (oprac. wł. DAIS)

		Czy pacjent jest w bazie KRN?		
		TAK		NIE
		Stadium		
		ZNANY	NIE ZNANY	
Czy pacjent jest w bazie NFZ	TAK	Stadium z KRN	Możliwa imputacja	Możliwa imputacja
	NIE	Stadium z KRN	Nieemożliwa imputacja	Nieemożliwa imputacja

Świadczenia ściśle związane z leczeniem nowotworów są wyszczególniane na podstawie analizy procedur wg klasyfikacji ICD-9 lub produktów (tylko w przypadku chemio- i radioterapii). Podejście to zapewnia uwzględnienie wszystkich świadczeń wykorzystywanych w leczeniu onkologicznym, również tych, które zostały zakodowane w bazie NFZ z nieonkologicznym rozpoznaniem czy też produktem.

Z racji dużego odsetka braków danych odnośnie stadium zaawansowania w bazie KRN oraz pacjentów, którzy występują tylko w NFZ, istnieje konieczność imputacji tej zmiennej metodą ekspercką. Metody statystyczne nie znajdują zastosowania, gdyż jedna z kategorii nie jest reprezentowana w zbiorze (tj. stadium zaawansowania = 1).

Proces określania eksperckiego stadium jest analogiczny do określania pacjentów nowych (patrz punkt 4 rozdziału „Metodologia szacowania zachorowań na nowotwory w Polsce”). Przy pomocy zdefiniowanych wcześniej słowników produktów oraz procedur określono charakter leczenia pacjenta. Na podstawie danych o:

- fakcie realizacji chemioterapii,
- fakcie realizacji radioterapii,
- najbardziej znaczącej procedurze,
- fakcie, czy pacjent zmarł w ciągu roku od wejścia do systemu

możliwe było określenie ścieżki leczenia pacjenta i stwierdzenie, czy pacjent żył po 365 dniach od postawionej diagnozy nowotworu złośliwego. Ścieżka pacjenta posłużyła do określenia szans przynależności danego pacjenta do grupy jednego z czterech stadiów zaawansowania

nowotworu. Zostały one określone na podstawie wiedzy eksperckiej bazującej na zagranicznych drzewach decyzyjnych opisujących optymalne ścieżki leczenia pacjentów onkologicznych w poszczególnych stadiach nowotworu, rekomendacjach towarzystw medycznych oraz wiedzy i doświadczeniu klinicznym odnośnie postępowania w leczeniu danego typu nowotworu.

Również w związku z występowaniem *up-codingu* i problemami z kompletnością danych w KRN, rozłącznie analizowano pacjentów wpisanych do rejestru z nieokreślonym stadium zaawansowania choroby i pacjentów nieposiadających wpisu do KRN. W przypadku pierwszej grupy pacjentów przyjęto, że każdy pacjent posiadający wpis do KRN jest pacjentem onkologicznym z danym typem nowotworu i nie występują błędy we wpisach do bazy. Przyjęto również, że w tej grupie pacjentów mogą być osoby w *follow-up*, które np. miały udzielone świadczenia medyczne przed 2009 r. i nie zostały wtedy wpisane do bazy KRN. Ścieżka leczenia takiego pacjenta obejmuje głównie procedury diagnostyczne lub – w niektórych typach nowotworu – dodatkowo monoterapię w postaci chemioterapii. Analogiczne założenie przyjęto dla pacjentów, którzy nie posiadali wpisu do KRN, a którym zostały udzielone świadczenia z rozpoznaniem nowotworu złośliwego. Jednak dla tej grupy pacjentów przyjęto dodatkowo założenie, że część z nich posiada błędnie wpisane rozpoznanie. Ścieżka leczenia takich osób obejmuje świadczenia, które nie są właściwe dla danego typu nowotworu lub które dotyczyły wyłącznie działań diagnostycznych.

Metodologia szacowania 5-letniej chorobowości nowotworowej

Pełna analiza systemu opieki onkologicznej wymaga ustalenia, oprócz wielkości zachorowalności, poziomu chorobowości onkologicznej. Liczba obecnie żyjących pacjentów onkologicznych przekłada się na zapotrzebowanie na świadczenia medyczne i konieczność dostosowania dostępności zasobów do popytu. Jest to ważna informacja w planowaniu inwestycji w ochronie zdrowia, ponieważ umożliwia zapewnienie efektywności alokowanych środków i pozwala na lepsze dostosowanie do potrzeb zdrowotnych ludności. Dodatkowo, statystyka ta ma znaczenie dla dalszych analiz epidemiologicznych.

Rejestrem zawierającym potencjalnie informację o chorobowości w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów – zgłaszane tam powinny być zarówno przypadki stwierdzenia nowotworu, jak i zgonu pacjenta. Jednak ze względu na stwierdzone w trakcie analiz braki

danych w sprawozdawczości do KRN należy rozważyć wykorzystanie innych, dodatkowo dostępnych informacji. Nie każdy z pacjentów nowotworowych pojawia się corocznie w systemie zdrowia publicznego (baza NFZ) – część z nich pojawi się na badaniach kontrolnych⁸¹, jednak nie wszyscy pacjenci korzystają z takiej opcji w systemie publicznym. Niemożliwe jest zatem określenie chorobowości metodą rejestrową.

Chorobowość można szacować na podstawie informacji o zachorowalności. Do liczby nowych przypadków stwierdzonych w analizowanym roku ROK^* należy dodać żyjących pacjentów, którzy pojawili się w systemie przed rokiem ROK^* . W tej sytuacji, chorobowość na początku roku ROK^* przedstawiona wzorem

$$CH_{ROK^*} = z_{ROK^*} + \sum_{i=1}^{\infty} z_{ROK^*-i} p_i$$

gdzie:

p_i – przeżywalność i -letnia, tj. szansa, że pacjent przeżyje i lat; określana na podstawie danych teoretycznych lub empirycznych,

z_{ROK^*} – zachorowalność w roku ROK^* .

W związku z tym, że ciężko rachować na sumach nieskończonych, przyjmuje się często założenie ograniczające ten szereg. Jednym z możliwych ograniczeń jest założenie takiego j , że:

$$\bigwedge_{i>j} p_i = 0$$

czyli określenie ostatniego roku, co do którego zakłada się, że pacjenci, którzy weszli do systemu w tym roku, dożywają roku ROK^* . Alternatywnie, można ograniczyć zbiór zainteresowania. W przypadku nowotworów można skupić się na chorobowości 5-letniej – pacjentach, którzy zostali zdiagnozowani w ciągu ostatnich 5 lat. Odpowiada to w wielu wypadkach okresowi leczenia i intensywnego monitoringu efektów leczenia – pacjenci ci wymagają regularnych wizyt u lekarzy specjalistów. Ostateczny wzór sprowadza się więc do:

$$CH_{5:K} = z_K + \sum_{i=1}^4 z_{K-i} p_i$$

⁸¹ Tzw. chorobowość hospitalizowana (szpitalna).

Policzenie chorobowości 5-letniej wymaga zatem określenia zachorowalności ($Z_{ROK^*} \dots Z_{ROK^*-4}$) oraz przeżyć ($p_1 \dots p_4$). Zachorowalność w roku ROK^* można szacować na podstawie zapadalności empirycznej, odniesionej do prognozowanej w roku ROK^* populacji. Dodatkowo, można tę zachorowalność skorygować o strukturę wieku, aby uwzględnić prognozowane zmiany w strukturze demograficznej (starzejące się społeczeństwo). Powyższy mechanizm pozwala na określenie zachorowalności na podstawie prognoz GUS dotyczących struktury demograficznej na lata $ROK^* - 4; \dots; ROK^*$.

$$Z_{ROK^*} = \sum_{i \in I} W_z^i L_{ROK^*}^i$$

gdzie I jest zbiorem grup wiekowych, W_z^i współczynnikiem zapadalności w grupie wiekowej i $L_{ROK^*}^i$ populacją w grupie wiekowej i w roku ROK^* (dla pozostałych lat analogicznie).

Następnie, przy użyciu wybranych metod należy określić przeżywalności jedno-, dwu-, ..., pięcioletnie. Można skorzystać z odpowiednich ogólnodostępnych statystyk (należy jednak mieć świadomość błędów, jakimi są obciążone), wiedzy eksperckiej, danych empirycznych. Przeżycia te również można określić z dokładnością do grup wiekowych, co pozwala na pełniejsze uwzględnienie zmian w demografii w analizach. Po określeniu powyższych przeżyć, obliczenie 5-letniej chorobowości sprowadza się do policzenia odpowiedniej sumy iloczynów. Zatem stosując wzór:

$$CH_{5:ROK^*} = \sum_{i \in I} W_z^i L_{ROK^*}^i + \sum_{j=1}^4 \left(\sum_{i \in I} W_z^i L_{ROK^*}^i \right) p_j$$

uzyskana zostanie wartość chorobowości pięcioletniej bez podziału przeżywalności na grupy wiekowe, natomiast wyrażenie:

$$CH_{5:ROK^*} = \sum_{i \in I} W_z^i L_{ROK^*}^i + \sum_{j=1}^4 \left(\sum_{i \in I} W_z^i L_{ROK^*}^i p_j^i \right)$$

gdzie:

p_j^i – przeżywalność j -letnia w i -tej grupie wiekowej

umożliwia uzyskanie tej wartości przy stosowaniu różnicowania przeżywalności pomiędzy grupami wiekowymi.

W celu określenia pięcioletniej chorobowości onkologicznej z wykorzystaniem powyższych metod należało dla zdefiniowanych grup wieku określić współczynniki zapadalności

i przeżywalności. W tym celu dokonano dyskretyzacji wieku pacjentów na następujące grupy (zbiór I): 0–44, 45–54, 55–64, 65–74, 75–84, 85+. Następujący podział został wybrany, aby uwzględnić zależność zapadalności od wieku w, zachować zgodność z grupowaniem wieku w prognozach GUS oraz aby wynikowe grupy miały licznosc pozwalającą na wnioskowanie statystyczne.

Dla każdej grupy nowotworów, każdego stadium oraz każdej zdefiniowanej grupy wiekowej, określono współczynnik zapadalności na podstawie danych empirycznych z lat 2010–2012 jako:

$$\frac{\text{liczba przypadków w latach 2010–2012}}{\text{populacja w latach 2010–2012 (suma populacji w roku)}}$$

Taka metoda grupowania przypadków na przestrzeni 3 lat pozwoliła na zwiększenie próby, skutkujące zmniejszeniem błędów wynikających z czynników losowych. Otrzymano w ten sposób wartości W_z^i , które wraz z prognozami L_{ROK}^i GUS pozwalają prognozować liczbę przypadków nowotworowych w latach 2013–2025. Prognoza chorobowości wymaga korekty tych wartości o informację o przeżywalności. Informacja ta została uzyskana na podstawie danych empirycznych dotyczących nowych pacjentów w latach 2010–2012 oraz informacji o zgonach wśród tych pacjentów do roku 2014. Przy pomocy estymatora Kaplana–Meiera⁸² oszacowano krzywą przeżywalności dla analizowanej populacji, z wykorzystaniem informacji dla wszystkich dostępnych kohort, a także wartości współczynników p_j^i .

Przedstawione podejście pozwoliło na uzyskanie prognozy 5-letniej chorobowości na lata 2015–2025. W prognozach na lata 2015–2017, w miarę możliwości, korzystano z danych empirycznych o zachorowalności.

Skonstruowany model daje możliwości analizy scenariuszowej. Z racji tego, że jest oparty m.in. na współczynniku zapadalności na dany nowotwór w danym stadium oraz w danej grupie wiekowej, proste przekształcenie pozwala na wyrażenie tej zmiennej jako: (1) współczynnika zapadalności na dany nowotwór, (2) struktury wiekowej zapadalności na dany nowotwór, (3) struktury stadiów nowotworu w momencie rozpoznania. Do analizy scenariuszowej mają szczególne znaczenie punkty (1) oraz (3), ponieważ pozwalają odpowiedzieć na pytanie, jaki

⁸² Jest to metoda statystyczna do estymacji z uwzględnieniem obserwacji cenzorowanych – braków danych od pewnego momentu czasu, zależnego od obiektu.

wpływ na chorobowość będą miały zmiany epidemiologiczne (wzrost czynników ryzyka) czy zakładana jakość wprowadzanych programów przesiewowych (zmiana struktury na wcześniejsze stadia). Drugą kluczową zmienną, determinującą postać skonstruowanego modelu, jest przeżywalność, dzięki której w analizie wrażliwości możliwe jest zilustrowanie wpływu wprowadzenia nowych terapii czy też zwiększania jakości opieki – zmiany te przejawiają się w poprawie współczynników przeżycia.

Podsumowanie

W powyższym opracowaniu przedstawiono podejście do analizy epidemiologii onkologicznej w Polsce na podstawie dwóch źródeł danych (bazy Krajowego Rejestru Nowotworów oraz bazy Narodowego Funduszu Zdrowia), której celem było oszacowanie zapadalności i chorobowości na poszczególne typy nowotworów w Polsce, w podziale na grupy wiekowe oraz stadium zaawansowania. Jedynym źródłem informacji o stadium zaawansowania nowotworu w Polsce jest baza KRN, cechująca się znacznym odsetkiem braków danych. Wnioskowanie na podstawie tej bazy wymagałoby założenia o losowości procesu generującego braki danych (m.in. niezależnie od stadium zaawansowania) lub dokładnej znajomości tego procesu. Żadne z powyższych założeń nie zostało spełnione⁸³. Jak pokazano, cel powstania i prowadzenia bazy NFZ (tj. rozliczanie świadczeń przez świadczeniodawców) nie pozwala na bezkrytyczne opieranie się na niej, jako na jedynym źródle informacji o chorobach nowotworowych (zjawisko *up-codingu* i *wrong codingu*). W związku z powyższym przyjęto podejście pośrednie, łączące informacje z dwóch baz, oparte na rzetelnej analizie ścieżek pacjentów, przy użyciu wiedzy eksperckiej oraz polskich i międzynarodowych standardów leczenia. Dzięki takiemu podejściu możliwe było uzyskanie wartości niezbędnych zmiennych dla oszacowania zapadalności na poszczególne grupy nowotworów w podziale na kluczowe z punktu epidemiologii zmienne (wiek oraz stadium rozpoznania), a w konsekwencji – stworzenie prognozy zachorowalności oraz pięcioletniej chorobowości dla lat 2015–2025. Prognoza tych zmiennych stanowi kluczową informację z punktu widzenia planowania świadczeń w systemie ochrony zdrowia – ich wartości mogą zostać wykorzystane do przygotowania prognozy konsumpcji poszczególnych świadczeń.

⁸³ O różnej kompletności danych w zależności od stadium zaawansowania – patrz rozdział *Choroby onkologiczne w Polsce – wyniki modelu prognostycznego na lata 2015–2025*.

Bibliografia:

European Observatory on Health Systems and Policies Series: Diagnosis-Related Groups in Europe (2011).

Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. (2013), *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet], Lyon: International Agency for Research on Cancer. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr>, data pobrania: 2.04.2015.

Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/>, data pobrania: 15.05.2015

Silverman E., Skinner J. (2004) Medicare upcoding and hospital ownership, *Journal of Health Economics*, 23.

Model struktury leczenia w nowotworach płuc

Iwona Włodarska-Polińska, Beata Koń, Barbara Więckowska

Wprowadzenie

Rak płuca to najczęściej występujący nowotwór złośliwy u człowieka. Cechuje się złym rokowaniem i zajmuje piąte miejsce wśród najgorzej rokujących nowotworów (Wojciechowska et al., 2014). Głównym powodem złego rokowania jest późne rozpoznanie, wynikające z faktu, że objawy pojawiają się często wówczas, gdy masa guza jest bardzo duża lub gdy rozwiną się przerzuty odległe. Najczęstsze objawy raka płuca – tj. kaszel, duszność, bóle w klatce piersiowej i spadek wagi ciała – są zbieżne z objawami przewlekłej choroby obturacyjnej płuc, co znacznie utrudnia wczesne rozpoznanie nowotworu płuca.

Rak płuca należy do grupy nowotworów tytoniozależnych, tj. takich, dla których występuje silna zależność pomiędzy intensywnością nałogu palenia tytoniu a ryzykiem zachorowania. Nie tylko palenie czynne, ale również palenie bierne zwiększa ryzyko zachorowania na raka płuca. Dlatego też kluczowym elementem zwalczania nowotworu płuca jest edukacja zdrowotna społeczeństwa (NCCN, 2015). Pomimo niezadowalających wyników leczenia, w ostatnich dekadach dokonał się postęp w leczeniu guza płuca. Wprowadzono mało inwazyjne metody badań skriningowych w postaci niskodawkowej tomografii komputerowej umożliwiającej rozpoznanie choroby we wczesnych stadiach zaawansowania o relatywnie dobrym rokowaniu. Również wprowadzenie nowoczesnej techniki radioterapii stereotaktycznej stworzyło alternatywę leczenia dla chorych z małym guzem i przeciwwskazaniami pozaonkologicznymi do leczenia operacyjnego, stwarzając tym samym dużą szansę miejscowego opanowania choroby. Postęp dokonał się również w dziedzinie leczenia systemowego – badania na poziomie molekularnym doprowadziły do klinicznego użycia leczenia celowanego przeciwko określonym receptorom specyficznym dla komórki nowotworowej. Dodatkowo wprowadzenie do leczenia systemowego terapii celowanych poprawiło jego skuteczność i tolerancję (Horn, 2014).

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie modelu struktury leczenia nowotworu płuca w Polsce. W pierwszej części pracy przedstawiono aspekty medyczne dotyczące

nowotworów płuc tj. epidemiologię i etiopatogenezę, jak również analizę ekonomiczną diagnostyki nowotworowej. W kolejnej części znajdują się zagraniczne modele decyzyjne opisujące leczenie raka płuca oraz teoretyczny model opracowany dla Polski. Na część trzecią składają się treści związane z wynikami pracy analitycznej pokazującej oszacowanie zachorowalności w zakresie nowotworów płuc w Polsce oraz wyniki empirycznego modelu struktury leczenia dla tej grupy nowotworów.

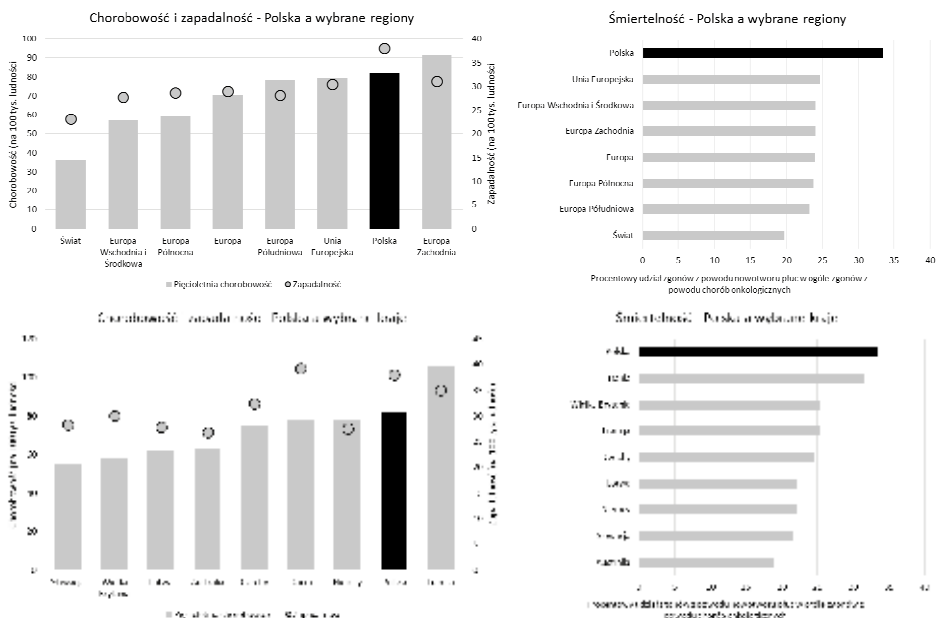
Epidemiologia

W 2012 r. nowotwór płuca był najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie. Został on wykryty w ok. 1,825 milionów przypadków, co stanowiło ok. 13% wszystkich zachorowań na nowotwory w tym okresie. Był też najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn. Stanowił również ponad połowę z 8,2 milionów zgonów spowodowanych nowotworami w 2012 r. oraz przyczynił się do utraty 24,483 milionów lat życia mierzonego wskaźnikiem DALY (*ang. disability adjusted life-years*) (WHO, 2014).

Wg danych Globocan⁸⁴, zapadalność na raka płuca w Polsce była jedną z najwyższych w regionie (por. Wykres 1). Wartość ta była wyższa niż w krajach wysokorozwiniętych (różnica pomiędzy Polską a Niemcami, Wielką Brytanią jest znacząca, wartość dla Francji jest nieznacznie niższa), jak również przewyższała wartości zapadalności w krajach o podobnym poziomie rozwoju społeczno-gospodarczego (Czechy, Słowacja, Łotwa). Podobne zależności można zaobserwować w przypadku 5-letniej chorobowości, tj. liczby żyjących w danym roku osób, u których zdiagnozowano w ciągu ostatnich 5 lat raka płuca w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców – w tym przypadku wartości dla Polski są również wysokie na tle innych państw w regionie. Wyjątkiem jest Francja, gdzie chorobowość jest jedną z najwyższych w regionie. Interpretacja wielkości chorobowości wymaga jednak szczególnej uwagi. Chorobowość łączy w sobie informacje o zapadalności i przeżyciach, zatem konieczne jest zidentyfikowanie czynnika (ujemnie skorelowanej przeżywalności bądź dodatnio skorelowanej zapadalności), który będzie determinował wysoką wartość chorobowości.

⁸⁴ Warto również wspomnieć o metodycie stosowanej przez GLOBOCAN – wartości dla Polski zostały uzyskane na podstawie trzech regionalnych rejestrów (Kraków, Kielce oraz Dolny Śląsk), pokrywających 13% populacji – kwestią dyskusyjną jest czy tak skonstruowana próba jest reprezentatywna z punktu widzenia wnioskowania o populacji całego kraju.

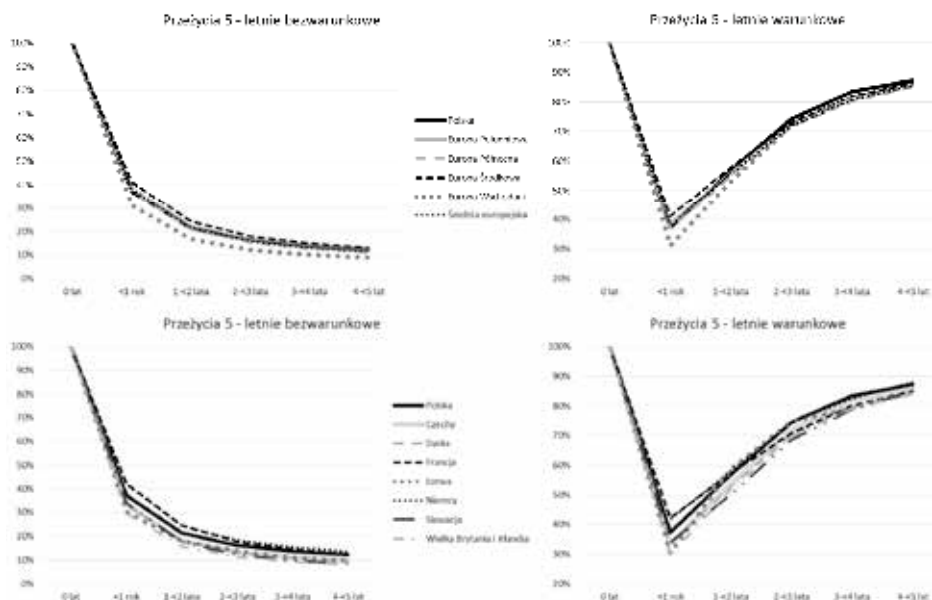
Biorąc pod uwagę strukturę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce, to wg danych Globocan nowotwór płuca odpowiada za ponad 30% zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi i jest to wartość o blisko 10 pp. wyższa niż wartość ogóln światowa (por. Wykres 1). Jest to również wartość wyższa niż w sąsiadujących krajach i może wynikać z dwóch czynników, tj. wysokiej (w porównaniu do innych krajów) zapadalności na nowotwór płuca lub niskiej przeżywalności. Warto zauważyć, iż Dania jest krajem o wysoce zbliżonej zapadalności, 5-letniej chorobowości i procencie zgonów spowodowanych nowotworami płuca.



Wykres 1. Podstawowe statystyki dotyczące epidemiologii nowotworu płuca dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. GLOBOCAN 2012)

Jak już wspomniano, nowotwór płuca cechuje się szczególnie wysoką złośliwością. Według danych Eurocare, prawdopodobieństwo przeżycia jednego roku od postawienia diagnozy dla państw europejskich wynosi 38%. Według statystyk międzynarodowych, w przypadku Polski, wartości pięcioletnich przeżyć są wysoce zbliżone do średniej europejskiej. W porównaniu do innych państw postkomunistycznych Europy Środkowej, takich jak Czechy, Słowacja i Łotwa, Polska osiąga nieznacznie wyższe wartości 5-letnich przeżyć – jest to różnica 2 pkt. proc.

w przypadku Łotwy i Czech oraz 4 pkt. proc. w przypadku Słowacji. Oznacza to, że Polska nie odbiega od średnich wyników leczenia uzyskiwanych w państwach europejskich. Najwyższe wartości pięcioletnich współczynników przeżycia dla osób chorych na raka płuca osiągają państwa Centralnej Europy (De Angelis, 2013, Eurocare 5). Z kolei przeżycia warunkowe⁸⁵ wskazują, iż po przeżyciu jednego roku od daty postawienia diagnozy znacząco wzrasta prawdopodobieństwo przeżycia kolejnego roku (por. Wykres 2). Zatem wysoki udział zgonów spowodowanych nowotworami płuca w Polsce oraz wysokie wartości 5-letniej chorobowości nie wynikają z niskiej przeżywalności, ale ze stosunkowo wysokiej zapadalności na ten nowotwór.



Wykres 2. Pięcioletnie przeżycia dla chorych na nowotwór płuca dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. GLOBOCAN 2012)

Dodatkowo ryzyko zachorowania na nowotwór płuca wzrasta wraz z wiekiem: 95–96% zachorowań występuje po 50. roku życia, a ponad połowa – po 65. roku życia. Do końca XX wieku obserwowano stały wzrost zachorowalności na ten nowotwór, aczkolwiek pomimo procesu starzenia się społeczeństwa, w ostatnich latach XX wieku rozpoczął się powolny

⁸⁵ Względem dożycia poprzedniego roku.

spadek zachorowań w związku ze spadkiem odsetka palaczy w polskim społeczeństwie. Proces ten można niestety zaobserwować jedynie wśród mężczyzn (KRN).

Rokowanie dla nowotworu płuca jest niekorzystne, jednakże obserwuje się pewien postęp w leczeniu również tego schorzenia. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z tym nowotworem wzrosły u mężczyzn z 10,8% do 11,9% w ciągu pierwszej dekady XXI wieku. W przypadku kobiet był to wzrost z 15,7% do 16,9%. Mimo to współczynniki umieralności dla Polski są nadal niezadowalające. Co więcej, umieralność z powodu raka płuca wśród kobiet przewyższa umieralność na raka piersi, który jest najczęstszym nowotworem u kobiet (KRN).

Uważa się, że 85–90% przypadków raka płuca jest związanych z paleniem tytoniu. Osoby palące mają wyższe ryzyko zachorowania na raka płuca, jak również na całą grupę schorzeń onkologicznych tytoniozależnych (nowotwory głowy i szyi, raka przełyku, żołądka, trzustki, jelita grubego, szyjki macicy i jajnika, nerki i pęcherza moczowego), gdzie istnieje silny związek pomiędzy nałogiem palenia tytoniu a śmiercią palacza. Karcynogeny zawarte w dymie tytoniowym odpowiedzialne za nowotworzenie to głównie nitrozoaminy i benzopireny. Ryzyko wystąpienia nowotworu płuca wzrasta wraz z liczbą wypalanych paczek papierosów, dlatego też w ocenie ryzyka zachorowania używa się pojęcia paczkolet. Udowodniono również zależność pomiędzy paleniem biernym a wzrostem ryzyka zachorowania na ten nowotwór (Taylor, 2007). Wśród form uzależnienia od nikotyny odgrywających rolę w powstawaniu raka płuca wymienia się dodatkowo palenie fajki i cygar, jak również palenie marihuany (Hashibe et al., 2006).

Wśród innych czynników przyczynowych występowania nowotworów płuca wymienia się również przewlekłą obturacyjną chorobę płucną, rodzinne występowanie nowotworów (w tym samego raka płuca) oraz ekspozycję na inne związki rakotwórcze. Czynniki indukujące proces kancerogenezy raka płuca to azbest, związki arsenu, radonu, niklu, berylu i kadmu, krzemica i opary spalinowe oleju napędowego (Driscoll, 2005, 2011). Azbest jest znanym głównym czynnikiem indukującym międzybłoniaka opłucnej. Ocenia się, że ekspozycja na ten czynnik opowiada za 3–4% przypadków nowotworów płuc. Udowodniono również działanie synergistyczne palenia tytoniu oraz ekspozycji na azbest. Z kolei radon jest gazem radioaktywnym powstającym w łańcuchu rozpadu promieniotwórczego radu 226 i udowodniono, że również ma wpływ na zachorowania na raka płuca. Występuje on w naturalnych warunkach w skorupie ziemskiej, w większym stężeniu w niektórych regionach świata, w tym w Polsce – w Sudetach

i na Przedgórzu Sudeckim. Dodatkowo podkreśla się znaczenie zanieczyszczeń powietrza w powstawaniu raka płuca (NCCN, 2015).

Analiza ekonomiczna diagnostyki nowotworowej

Profilaktyka

Wysoka śmiertelność wśród chorych z rakiem płuca skłoniła naukowców i lekarzy praktyków do zainteresowania się tematem profilaktyki tego nowotworu. Najbardziej skuteczną profilaktyką pierwotną raka płuca jest edukacja społeczna o szkodliwości palenia tytoniu, która ma wpływać na ograniczenie odsetka osób palących papierosy. Głównymi odbiorcami działań edukacyjnych są młodzież i młodzi dorośli, czyli osoby, które można uchronić przed szkodliwym nałogiem lub skłonić do zaprzestania palenia przed rozwojem poważnych konsekwencji zdrowotnych. Osoby palące wiele lat pozostają w grupie zwiększonego ryzyka zachorowania na raka płuca, nawet wiele lat od momentu zerwania z nałogiem. Wspieranie farmakologiczne osób zdecydowanych na zakończenie nałogu polega na stosowaniu preparatów zawierających nikotynę w pierwszym okresie odchodzenia od uzależnienia (Parsons et al., 2010).

Z kolei profilaktyka wtórna polega na wczesnym wykryciu choroby w stadium bezobjawowym. Jeśli guz jest niewielki i można go usunąć chirurgicznie, rokowanie jest zdecydowanie lepsze – odsetek osób przeżywających okres 5 lat wynosi ponad 70% w przypadku pierwszego stopnia zaawansowania (NCCN, 2015; Orłowski et al., 2014).

Badania przesiewowe

Prowadzono wiele prospektywnych randomizowanych badań oceniających skuteczność działań przesiewowych. W latach 70. ustalono, że badania skringowe w oparciu o zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i badanie cytologiczne płwociny nie są w stanie rozpoznać nowotworu w I lub II stadium zaawansowania. Jednym ze sposobów postawienia wczesnej diagnozy okazała się niskodawkowa tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, wykonywana u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (wieloletni intensywni palacze). Amerykański Narodowy Program Profilaktyki raka płuca wykazał w 2010 roku, że niskodawkowa tomografia komputerowa w grupie wysokiego ryzyka może obniżyć śmiertelność o 20%. Grupa wysokiego ryzyka jest definiowana jako grupa osób w wieku 55–74 lat bez objawów raka płuca, palących co najmniej 30 paczolat, którzy palą lub zakończyli palenie do 15 lat

przed okresem wejścia do badania. Z tego powodu niskodawkowa tomografia komputerowa jest obecnie zalecanym sposobem badania przesiewowego w grupie osób wysokiego ryzyka (NLSTRT, 2011).

Diagnostyka raka płuca

Rak płuca może rozwijać się w świetle dużych oskrzeli (postać przywnekowa) lub obwodowo (typowe dla raka gruczołowego płuca). Do rozpoznania procesu dochodzi u 1/3 pacjentów we wczesnych stadiach zaawansowania, u dalszej 1/3 w stadium dużego zaawansowania lokoregionalnego, a u pozostałej 1/3 – w krwiopochodnym stadium rozsiewu (przerzuty do mózgu, kości, wątroby, drugiego płuca). Pierwsze podejrzenie guza płuca stwierdza się na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego oraz zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej w dwóch projekcjach. Najczęstszymi objawami radiologicznymi guza płuca są: cień krągły, poszerzenie wnęki lub zarysu śródpiersia, zaburzenie powietrzności tkanki płucnej, obecność płynu w jamie opłucnowej. W przypadku odchyień od normy, kolejnym podstawowym badaniem jest bronchofiberoskopia, z możliwością pobrania materiału do badania histologicznego ze stwierdzonych zmian wycinka z widocznego guza, biopsji szczoteczkowej z tkanek podśluzówkowych, czy popłuczyn oskrzelowych. Bronchoskopia umożliwia rozpoznanie ok. 90% guzów położonych centralnie. U pacjentów w gorszym stanie ogólnym proste badanie cytologiczne płwociny może pozwolić na uzyskanie rozpoznania nowotworu płuca. Pacjenci z guzem położonym obwodowo wymagają biopsji guza przez ścianę klatki piersiowej pod kontrolą obrazu rentgenowskiego lub tomografii komputerowej. Materiał do badania histologicznego lub cytologicznego można uzyskać również drogą biopsji pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego przez ścianę tchawicy (EBUS – ang. *Endobronchial ultrasound*) lub przetyku (EUS – ang. *Endoscopic ultrasound*). U pacjentów, u których zawiodły te metody pozyskania materiału histologicznego, rozważa się pobranie płynu z jamy opłucnowej, mediastinoskopię z biopsją węzłów chłonnych śródpiersia (również przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego), a ostatecznie – torakotomię lub torakoskopię. U chorych ze zmianami przerzutowymi do węzłów chłonnych lub narządów odległych, weryfikacja histologiczna może polegać na biopsji ogniska poza klatką piersiową (PTOK, 2013).

Drugim etapem postępowania diagnostycznego jest ocena rozległości procesu nowotworowego w badaniach obrazowych tomografii komputerowej klatki piersiowej i górnej części jamy brzusznej (ocena wątroby, nadnerczy będących częstą lokalizacją

przerzutów odległych). U pacjentów z naciekaniem ściany klatki piersiowej, badanie rezonansem magnetycznym (MRI) ocenia miejscowe zaawansowanie i możliwości leczenia chirurgicznego. Bardzo przydatnym i nowoczesnym badaniem określającym zaawansowanie choroby i różnicowanie pomiędzy ogniskami aktywnymi choroby a zmianami nie mającymi z nią związku, jest badanie pozytronowej emisyjnej tomografii (PET-CT). Częstym wskazaniem do badania jest obecność pojedynczego guzka płuca o niejasnym charakterze. Przydatność badania PET-CT jest nieoceniona u pacjentów, dla których planowane jest leczenie radykalne. Obraz wzmożonego wychwytu znakowanej izotopem fluoru deoksyglukozy przez ogniska raka płuca cechuje wyższa czułość w odniesieniu do zajętych węzłów chłonnych śródpiersia i przerzutów odległych. Wykluczenie przerzutów odległych do mózgu i układu kostnego jest wskazane zarówno u pacjentów z objawami sugerującymi zmiany metastatyczne, jak również u pacjentów z dużym zaawansowaniem lokoregionalnym. W ocenie zmian ogniskowych mózgowia preferowanym badaniem jest MRI głowy, a w ocenie zmian w układzie kostnym – scyntygrafia kości. W przypadku chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca, rutynowym postępowaniem diagnostycznym jest ocena mózgowia (CT lub MRI) oraz szpiku kostnego przed rozpoczęciem leczenia. W tej grupie chorych, nawet przy braku objawów klinicznych, możliwa jest obecność ognisk chorobowych w narządach odległych (PTOK, 2013). Zaawansowanie nowotworów płuc określa się wg klasyfikacji TNM 7. edycji (por. Tabela 1).

Tabela 1. Klasyfikacja TNM nowotworów płuc (źródło: oprac. wł. na podst. Goldstraw (2007))

Symbol	Znaczenie
Cecha T (guz)	
T _x	Ocena guza pierwotnego jest niemożliwa lub guz został stwierdzony w badaniach cytologicznych bądź histologicznych i guz nie jest widoczny w badaniach obrazowych lub bronchoskopii
T ₀	Brak cech guza pierwotnego
T _{is}	Rak in situ
T ₁	Guz do 3 cm średnicy, otoczony przez płuco lub opłucną ścienną, bez cech inwazji więcej niż oskrzela płatowego w bronchoskopii (np. oskrzela głównego)
T _{1a}	Guz do 2 cm średnicy
T _{1b}	Guz o średnicy >2cm oraz < 3 cm
T ₂	Guz o średnicy > 3 cm, ale <7 cm z jedną z następujących cech (guzy < 5 cm z tymi cechami to T2a): <ul style="list-style-type: none"> - zajęcie głównego oskrzela w odległości powyżej 2 cm od rozdziwienia tchawicy - naciekanie opłucnej trzewnej - związany z niedodmą lub zaporowym zapaleniem płuc, które nie obejmuje całego płuca, ale dochodzi do okolic wnęki

T2a	Guzy o średnicy > 3 cm i < 5 cm
T2b	Guzy > 5 cm, ale < 7 cm średnicy
T3	<p>Guzy > 7 cm lub naciekający jedną ze struktur:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klatki piersiowej (łącznie z okolicą szczytu płuca), przepony, nerwu przeponowego, opłucnej śródpiersiowej, pericardium ściennego - guz oskrzela głównego oskrzela < 2 cm, położony dystalnie od rozdwojenia tchawicy, ale bez jej naciekania - związany z niedodmą lub obstrukcyjnym zapaleniem płuc całego płuca - guzek satelitarny w tym samym płacie płuca co guz pierwotny
T4	<p>Guzy niezależnie od wielkości naciekający jedną ze struktur:</p> <ul style="list-style-type: none"> - śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawica, nerw kraniowy zwrotny, przełyk, trzon kręgowy, rozdwojenie tchawicy lub - satelitarny guzek w różnym płacie w tym samym płucu
Cecha N (węzły chłonne)	
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Bez przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Przerzut w węzłach chłonnych okołooskrzelowych lub wnęki po stronie guza oraz śród płucnych, łącznie z naciekaniem przez ciągłość
N2	Przerzut w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie zmiany lub węzłach chłonnych podostrogowych
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie przeciwnej, przeciwległej wnęki, węzłach chłonnych pod mięśniem pochyłym lub nadobojczykowym
Cecha M (przerzuty odległe)	
Mx	Przerzuty odległe nie mogą być ocenione
M0	Bez przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe
M1a	Pojedynczy guzek w płucu przeciwległym
M1b	Guzy z rozsiewem guzkowym opłucnej lub wysięk nowotworowy opłucnej lub osierdzia

Modele decyzyjne w leczeniu nowotworów płuc

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), uwzględniając odrębną biologię i przez to odrębną filozofię leczenia, dzieli nowotwory płuca na dwie grupy: nowotwory niedrobnokomórkowe (NDRP) i drobnokomórkowe (DRP). Postać DRP cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem, z szybką tendencją do rozsiewu krwiopochodnego, większą chemo- i promienioczułością. W typie NDRP wyróżnia się dwie grupy: i) raka płaskonabłonkowego i ii) raka niepłaskonabłonkowego (rak gruczołowy, wielokomórkowy i inne). Do zasadniczych czynników rokowniczych u pacjentów z guzem płuca zalicza się: wczesne stadium zaawansowania, dobry stan ogólny (0–1 wg ECOG), brak utraty wagi powyżej 5% i typ histologiczny nowotworu.

Lepsze rokowania obserwuje się również dla płci żeńskiej (NCCN, 2015; PTOK, 2013). Wśród molekularnych czynników rokowniczych wymienia się nadekspresję zmutowanego genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) u pacjentów z zaawansowanym NDRP i wysoki poziom dehydrogenazy kwasu mlekowego u pacjentów z DRP. Oba z nich związane są z gorszym rokowaniem (PTOK, 2013).

W międzynarodowych modelach leczenia raka płuca ok. 85% przypadków to przypadki NDRP, a ok. 15% to przypadki DRP (por. NHS Scotland, 2005; Jacob et al., 2009; Barton et al., 2013). DRP w zależności od rozległości i filozofii leczenia, dzieli się na przypadki ograniczone do połowy klatki piersiowej (ang. *limited disease* – LD) oraz na przypadki rozpoznane w stadium rozsiewu (ang. *extensive disease* – ED). W ostatnim czasie również w odniesieniu do postaci drobnokomórkowej raka płuc stosuje się klasyfikację TNM, oceniającą oddzielnie wielkość guza, stan węzłów chłonnych i obecność przerzutów odległych (NCCN, 2015).

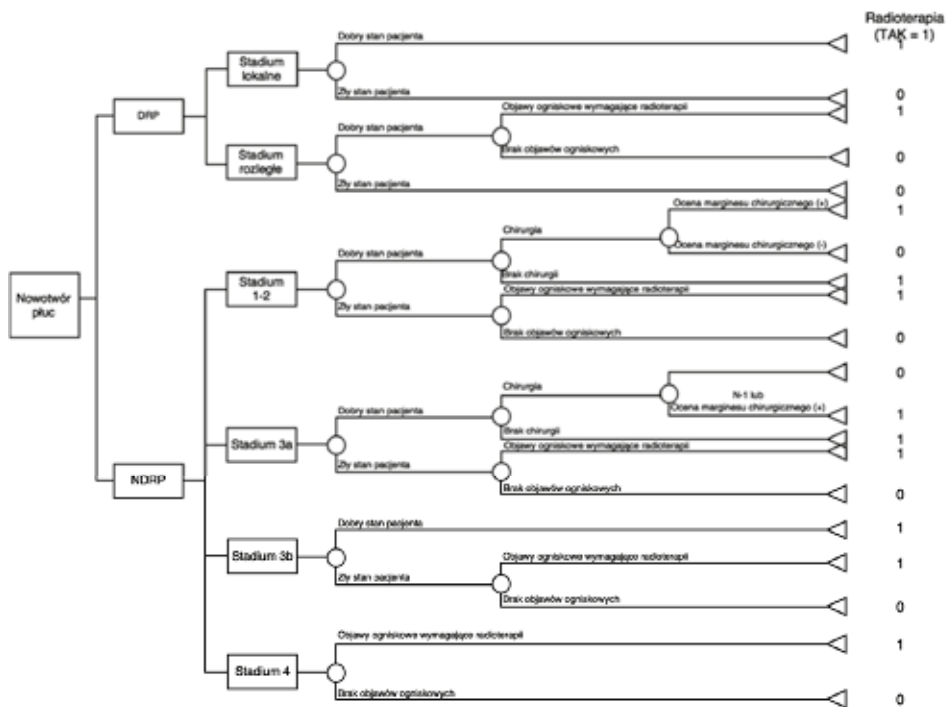
W modelu szkockim opisującym stosowanie radioterapii w leczeniu raka płuca, przypadki DRP zaawansowane lokoregionalne stanowią 48%. Ok. 67% pacjentów tej grupy stanowią osoby w dobrym stanie ogólnym, które oprócz leczenia systemowego otrzymują radioterapię na zmiany resztkowe. Pozostałe 33% pacjentów w złym stanie nie kwalifikuje się do leczenia radykalnego, w tym radioterapii radykalnej (NHS Scotland, 2005).

W grupie pacjentów z NDRP wybór strategii leczenia zależy zarówno od stadium zaawansowania nowotworu, jak i od stanu pacjenta. Pacjenci z wczesną postacią raka płuca, o największych szansach na wyleczenie, stanowią w modelu szkockim blisko 40% wszystkich przypadków NDRP, z czego 45% przypadków jest leczonych chirurgicznie, a w przypadku nieradykalnej resekcji (obecne komórki nowotworów w marginesie resekcji), otrzymuje również radioterapię uzupełniającą. Pozostała grupa pacjentów w I i II stadium jest leczona samodzielną radioterapią. Grupa chorych w stadium zaawansowania IIIA stanowi w tym modelu ok. 11% wszystkich przypadków NDRP i w zależności od stanu ogólnego może być leczona chirurgicznie, a w przypadku nieradykalności lub zajętych węzłów chłonnych śródpiersia, otrzymuje również radioterapię uzupełniającą. Pacjenci w zaawansowaniu IIIA mogą być leczeni zachowawczo, radioterapią lub chemioterapią. Jednakże chorzy w stadium zaawansowania IIIA i w złym stanie ogólnym, kwalifikują się do leczenia jedynie w przypadku

obecności klinicznych objawów choroby – najczęściej do paliatywnej radioterapii lub leczenia systemowego (NHS Scotland, 2005).

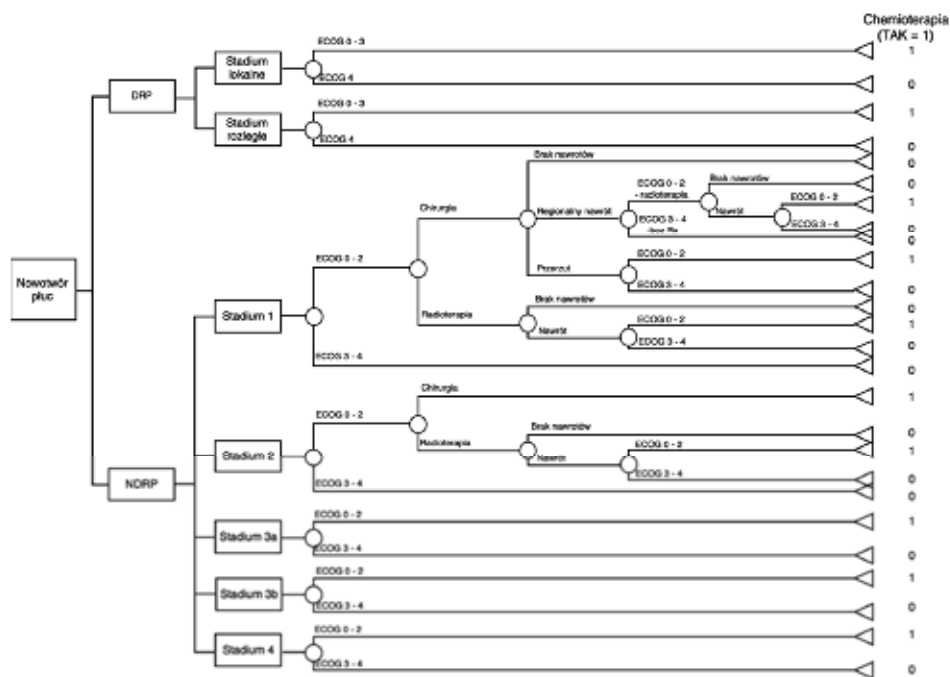
Dodatkowo szkocki model obrazujący optymalne leczenie w oparciu o radioterapię wskazuje, że przypadki w stadium IIIB stanowią ok. 20% wszystkich przypadków NDRP. Pacjenci kwalifikują się do leczenia w przypadku dobrego stanu ogólnego, a leczenie obejmuje samodzielną radioterapię lub efektywniejszą metodę polegającą na kojarzeniu chemioterapii i radioterapii. U chorych w tym stadium zaawansowania ze znacznie upośledzonym ogólnym stanem, stosuje się leczenie w przypadku nasilonych klinicznie objawów choroby (radioterapia). W modelu szkockim, podobnie jak w opracowaniach pochodzących z innych krajów, wskazuje się, iż ponad 30% pacjentów z NDRP jest rozpoznawana w stadium rozsiewu. W związku z nieuleczalnym stadium choroby i obecnością ognisk choroby poza klatką piersiową, w modelu tym ok. 80% pacjentów wymaga radioterapii paliatywnej, głównie w celu zmniejszenia nasilenia klinicznych objawów choroby wynikających z zaawansowania lokoregionalnego (por. Rysunek 1).

W modelu australijskim dotyczącym stosowania chemioterapii, przypadki NDRP stanowią ok. 80% wszystkich rozpoznanych przypadków raka płuca. Chorzy w stadium I i II (wczesne postaci) to 1/3 przypadków NDRP. W grupie tej ponad 80% pacjentów w dobrym stanie ogólnym jest leczonych chirurgicznie z ewentualną uzupełniającą radioterapią, podobnie jak w modelu szkockim. U chorych w złym stanie ogólnym we wczesnym stadium zaawansowania leczenie onkologiczne stosuje się jedynie w przypadku klinicznych objawów choroby. Pacjenci w stadium IIIA stanowią wśród pacjentów australijskich ok. 15%. Podobnie jak w modelu szkockim, pacjenci w tym stadium zaawansowania są leczeni operacyjnie (20% przypadków IIIA) z ewentualną chemioterapią adjuwantową lub radioterapią. Jednakże ponad 70% pacjentów w stadium IIIA jest leczona zachowawczo radio- lub chemioterapią. Pacjenci w stadium IIIB stanowiący ok. 15% wszystkich pacjentów NDRP, otrzymują jedynie leczenie zachowawcze z intencją radykalną (w dobrym stanie ogólnym – ponad 80%) lub paliatywną w razie objawów klinicznych i w złym stanie ogólnym. Kolejną 1/3 grupy chorych z NDRP stanowią pacjenci w IV stadium zaawansowania, z czego ok. 70% z klinicznymi objawami choroby wymaga leczenia paliatywnego z powodu objawów ze strony zmiany w klatce piersiowej lub przerzutów odległych (40% rozsiew do CUN, 15% do kości) (por. Rysunek 2).



Rysunek 1. Drzewo decyzyjne dla stosowania radioterapii w Szkcjci (źródło: oprac. wł. na podst. NHS Scotland (2005))⁸⁶

⁸⁶ NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, DRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.



Rysunek 2. Drzewo decyzyjne dla stosowania chemioterapii w Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Barton et al., 2013)⁸⁷

Modele decyzyjne w leczeniu nowotworów płuca w Polsce

W Polsce zalecenia dotyczące leczenia nowotworu płuca są opracowywane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, 2013). Obejmują zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia tego nowotworu. Na ich podstawie, jak również w oparciu o wiedzę ekspercką oraz na podstawie rekomendacji zagranicznych, opracowany został teoretyczny model decyzyjny leczenia zdiagnozowanego nowotworu płuca (por. Rysunek 3). Nie uwzględnia on podziału nowotworu płuca na typ NDRP i DRP ze względu na brak takiego podziału w klasyfikacji ICD-10.

W opracowaniu polskich zasad leczenia raka płuca zasadniczo sekwencja poszczególnych metod terapii jest podobna do strategii leczenia w innych krajach. Leczenie DRP polega głównie na leczeniu systemowym, obejmującym chemioterapię, hormonoterapię oraz leczenie

⁸⁷ ECOG – skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group.

biologiczne. W przypadku postaci ograniczonej oraz dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym (0–1 wg ECOG) stosuje się leczenie promieniowaniem jonizującym na zmiany resztkowe. Podstawowym schematem chemioterapii jest cisplatyna z etopozydem (PE), rzadziej cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna (CAV, CAE). Doksorubicyna jest przeciwwskazana w leczeniu równoległym z radioterapią, a cisplatyna – w przypadku zaburzeń czynności nerek. W leczeniu sekwencyjnym stosuje się zazwyczaj 4–6 cykli chemioterapii, z następowym leczeniem promieniowaniem jonizującym. Lepsze wyniki leczenia uzyskuje się stosując równocześnie radiochemioterapię od drugiego cyklu chemioterapii. Podaje się wówczas 45 Gy 2 razy dziennie po 1,5 Gy/frakcję przez 3 tygodnie. Tak intensywny schemat leczenia można zastosować jedynie u chorych w bardzo dobrym stanie ogólnym, bez masywnych zmian w klatce piersiowej, zmian w jamie opłucnowej, czy węzłach chłonnych nadobojczykowych (PTOK, 2013; NCCN, 2015).

Radioterapia odgrywa ważną rolę w zapobieganiu lub leczeniu rozsiewu do CUN, co jest częstą przyczyną niepowodzeń leczenia systemowego. Rozsiew do mózgu jest wyrazem utrudnionej penetracji leków cytostatycznych przez barierę krew – mózg. U chorych rozpoznanych w stadium rozsianym, którzy są w dobrym stanie ogólnym, stosuje się chemioterapię i profilaktyczne napromienianie mózgu (PCI) w dawce 25 Gy/10 frakcjach 2–5 tygodni od zakończenia leczenia systemowego. Natomiast u chorych w rozsiewie w ciężkim stanie ogólnym stosuje się jedynie leczenie objawowe lub paliatywną chemioterapię (PTOK, 2013).

Zasady leczenia NDRP są zbliżone do strategii w innych krajach, co jest wyrazem tworzenia schematów leczenia w oparciu o wyniki dużych i wiarygodnych badań klinicznych. We wczesnych przypadkach (stadium I i II) oraz dobrym stanie ogólnym, stosuje się alternatywnie leczenie torakochirurgiczne lub ablacyjną radioterapię stereotaktyczną (SABR). Wśród chorych na raka płuca wielu pacjentów nie jest leczonych chirurgicznie z powodu schorzeń współistniejących oraz z powodu zaawansowanego wieku. Uzyskanie potwierdzenia histologicznego przed zasadniczym leczeniem w guzach płuca wykrytych w badaniach przesiewowych jest trudne, szczególnie, gdy guz ma średnicę do 2 cm (PTOK, 2013).

Leczenie chirurgiczne raka płuca polega na wykonaniu lobektomii z limfadenektomią węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia, z minimalną liczbą 6 węzłów chłonnych. Pulmonektomia

(całkowite lub częściowe wycięcie płuca) jest wykonywana w rzadkich przypadkach, kiedy lobektomia nie gwarantuje radykalności resekcji w przypadku naciekania oskrzela głównego. Mniej rozległe resekcje, takie jak segmentektomia, czy szerokie klinowe wycięcie zmiany można rozważyć w przypadkach małych guzów lub u pacjentów o ograniczonej wydolności oddechowej. U chorych ze zmianami do 2 cm wykrytymi w badaniu PET, bez zmian w węzłach chłonnych, można odstąpić od limfodenektomii. U chorych z przeciwwskazaniami medycznymi do leczenia chirurgicznego lub w przypadku braku zgody na to leczenie, alternatywą jest ablacyjna radioterapia stereotaktyczna (SARB). W każdym przypadku planowego leczenia chirurgicznego, konieczna jest precyzyjna ocena wydolności kardiologicznej i pulmonologicznej celem oceny ryzyka śmiertelności okołoperacyjnej (ESMO). Stan kardiologiczny ocenia się wg kryteriów kardiologicznego indeksu ryzyka (RCRI), natomiast wydolność oddechową w oparciu o wskaźniki FEV1 oraz DLCO (minimalny poziom 80%). Podobne kryteria oceny wydolności oddechowej dotyczą radioterapii radykalnej (PTOK, 2013).

W przypadku nowotworu płuca, radykalną radioterapię wykonuje się techniką konformalną lub IMRT polegającą na podaniu dawki 66–76 Gy w 33–37 frakcjach. Warunkiem przeprowadzenia terapii jest dobry stan ogólny i dobra wydolność oddechowa. U pacjentów z małym guzem bez zmian w węzłach chłonnych w PET-CT, można zastosować ablacyjną radioterapię stereotaktyczną w wysokich dawkach (biologicznie ekwiwalentna dawka 90–110 Gy). Stosowanie radioterapii stereotaktycznej w przypadku guzów położonych przywnękowo wymaga dalszych badań klinicznych (PTOK, 2013).

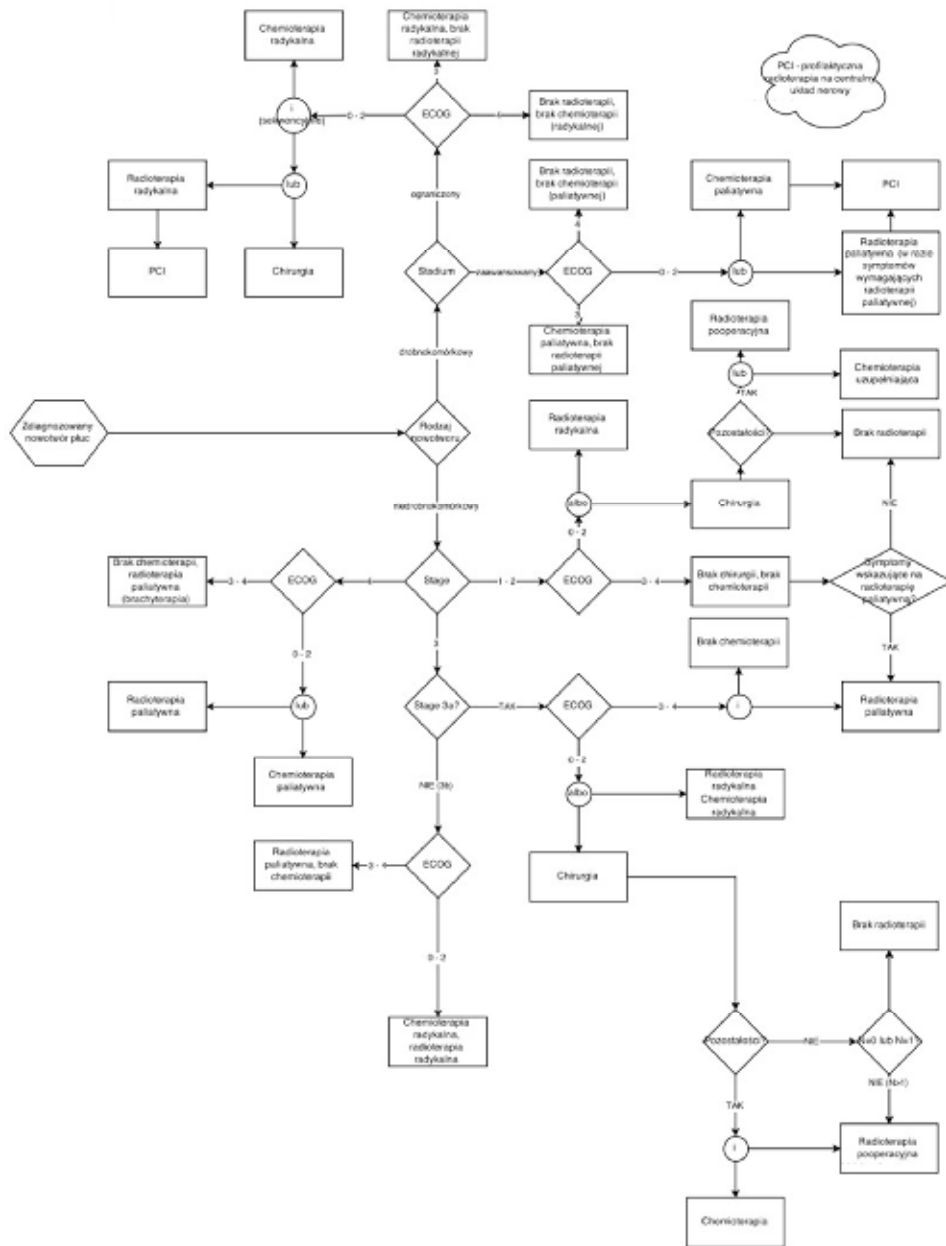
W przypadku niekorzystnych czynników rokowniczych uzyskanych w badaniu pooperacyjnym stosuje się również leczenie uzupełniające. Uzupełniająca radioterapia (PORT) jest wskazana u chorych z nieradykalnością w linii cięcia chirurgicznego lub z cechą N2 (zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia w badaniu histologicznym). Wówczas stosowana dawka to 55–65 Gy po 1,8–2 Gy/fr. Leczenie pooperacyjne powinno się rozpocząć do 6 tygodni od daty operacji. Uzupełniająca chemioterapia jest rozważana u pacjentów w stadium II i wyższym, w dobrym stanie ogólnym oraz bez poważnych chorób współistniejących. Zazwyczaj polega na podaniu 3–4 cykli chemioterapii dwulekowej opartej na cisplatynie (najczęściej cisplatyna i winorelbina, w dawce odpowiednio 80–100 mg/m² i 25–30 mg/m² co 3 tygodnie). W przypadku konieczności stosowania uzupełniającej radio- i chemioterapii, prowadzi się leczenie sekwencyjne (chemioterapia, z następową radioterapią). U pewnej wąskiej grupy

pacjentów można rozważyć leczenie przedoperacyjne – zarówno systemowe, jak i radioterapię. U pacjentów w zaawansowaniu IIIA z pozytywną cechą N2, stosuje się 2–3 kursy dwulekowej chemioterapii opartej na cisplatynie. Zabieg torakochirurgiczny wykonuje się do 3 tygodni od ostatniego kursu chemioterapii jedynie w przypadku możliwej radykalnej resekcji. Wskazuje się również, że neoadjuwantowa (przedoperacyjna) chemioterapia poprawia całkowite odsetki 5-letnich przeżyć o 5% (NCCN, 2015). Korzystny wpływ radioterapii przedoperacyjnej udowodniono u chorych z guzem szczytu płuca i polega na podaniu dawki 50–60 Gy optymalnie z 2 kursami chemioterapii, z następową resekcją w ciągu 4–6 tygodni (PTOK, 2013).

Dodatkowo w stadium IIIA, w wąskiej grupie chorych, można rozważyć leczenie chirurgiczne, ale zdarza się to wyjątkowo rzadko. Grupę stanowią pacjenci w stadium T4N0M0 oraz T4N1M0. Zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia jedno- lub obustronnie, podobnie jak węzłów nadobojczykowych, dyskwalifikuje pacjenta do leczenia chirurgicznego. Standardowym leczeniem w stadium nieoperacyjnym IIIA jak i IIIB jest radiochemioterapia (RCTH) lub samodzielna radioterapia (RTH) u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia systemowego. Jak wykazały wyniki badań klinicznych, optymalnym sposobem leczenia jest równoczesowa radiochemioterapia. Kwalifikowani do tej metody są pacjenci w bardzo dobrym stanie ogólnym, bez masywnych zmian w klatce piersiowej. Leczenie skojarzone równoczesowe jest obarczone wyższym ryzykiem nasilonych odczynów ze strony przełyku, w mniejszym stopniu pneumotoksycznością i mielotoksycznością. Najczęściej stosowaną formą leczenia w tej grupie chorych jest sekwencyjna CRTH. Po podaniu 2–3 kursów leczenia systemowego przeprowadza się radykalną radioterapię. Radykalne leczenie promieniowaniem jonizującym polega na podaniu 66–72 Gy na obszar zmian makroskopowych obecnych przed rozpoczęciem leczenia, w tym chemioterapii. Stosowanie elektrywnego napromieniania niezmiennych grup węzłowych jest aktualnie niezalecane. Poprawę skuteczności radioterapii upatruje się w eskalacji dawki radioterapii na obszar guza. W ramach leczenia skojarzonego równoczesowego, stosuje się chemioterapię opartą na cisplatynie w dawce 75–100 mg/m² we wlewie w dniu 1 lub 15–30 mg/m² w dniach 1,2,3 w skojarzeniu z winorelbina (25–30 mg/m²) lub etopozydem (100–120 mg/m²). W leczeniu sekwencyjnym podstawą schematów chemioterapii jest cisplatyna lub karboplatyna o mniejszym zakresie działań niepożądanych, w skojarzeniu z winorelbina, etopozydem, jak również z gemcytabiną, paklitakselem (PTOK, 2013).

U chorych z przeciwwskazaniami do CRTH można rozważyć samodzielną radioterapię. U chorych w złym stanie ogólnym (ECOG 2 lub więcej), ze spadkiem wagi ciała o ponad 10% w ciągu 3 miesięcy od rozpoznania, przy obecności poważnych schorzeń współistniejących (niewydolność nerek, niewydolność krążeniowo-oddechowa, niedawno przebyty zawał serca lub udar mózgu) podejmuje się, pomimo braku rozsiewu, próbę paliatywnej radioterapii lub chemioterapii. Najczęściej jednak prowadzi się leczenie objawowe (PTOK, 2013).

1/3 rozpoznanych przypadków nowotworu płuca ma charakter rozsziany, co jest równoznaczne z brakiem szans na wyleczenie. Wyjątek stanowią chorzy z pojedynczym resekcyjnym przerzutem odległym. Po resekcji zmiany metastatycznej pacjent powinien otrzymać leczenie adekwatne do stanu zaawansowania choroby w klatce piersiowej. Wśród tej grupy są pacjenci z pojedynczym ogniskiem przerzutowym w mózgu, nadnerczu lub drugim płucu. W przypadku mnogich ognisk przerzutowych, możliwą metodą leczenia jest leczenie systemowe, jeśli pozwala na to stan ogólny pacjenta. Oprócz chemioterapii, w guzach gruczołowych z mutacją *EGFR* lub fuzją *EML-4 ALK* stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (gefitynib, erlotynib) o znacznie lepszej tolerancji. U pacjentów w IV stadium zaawansowania stosuje się także przeciwciała monoklonalne przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) – bewacyzumab. Przeciwwskazaniem do leczenia bewacyzumabem jest utkanie raka płaskonabłonkowego, kliniczne objawy krwioplucia lub zaburzenia krzepnięcia czy rozsiew do mózgu. Stosowanie tego leku związane jest z wieloma objawami ubocznymi. Zaleca się ostrożne wykorzystanie skojarzenia cetuksimabu z CTH jako leczenie pierwszego rzutu. Radioterapia paliatywna jest stosowana w przypadku objawów klinicznych ze strony klatki piersiowej lub przerzutów odległych (najczęściej mózgu i kości). Dawka całkowita i długość trwania leczenia zależą od stanu pacjenta i rozległości procesu nowotworowego – od 1 frakcji 8 Gy na symptomatyczne ogniska przerzutów w kościach do 30 Gy w 10 frakcjach. U chorych w złym stanie ogólnym zazwyczaj stosuje się leczenie objawowe (PTOK, 2013).



Rysunek 3. Model leczenia onkologicznego w Polsce (źródło: oprac. wł.)

Empiryczny model leczenia nowotworu płuca

W analizie systemu opieki onkologicznej konieczne jest przede wszystkim dokładne zdefiniowanie liczby osób, którym postawiono rozpoznanie choroby nowotworowej w danym roku kalendarzowym. Informacji o pacjentach cierpiących na to schorzenie dostarcza przede wszystkim Krajowy Rejestr Nowotworów.

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi, nowotwór płuca jest najczęściej diagnozowaną chorobą onkologiczną. Zgodnie z bazą danych przekazaną przez KRN, w 2012 r. odnotowano 21 272 nowych przypadków nowotworu płuca (por. Tabela 2). Są to pacjenci, którym w 2012 r. postawiono rozpoznanie nowotworowe C33 lub C34 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 i którzy nie pojawili się w sprawozdawczości NFZ z tym rozpoznaniem od roku 2009. Dla 73% pacjentów znajdujących się w bazie KRN zostało zdefiniowane stadium zaawansowania choroby nowotworowej, co oznacza, że w 2012 r. nie określono stadium zaawansowania nowotworu dla 5 826 pacjentów. Wśród nowych pacjentów zdecydowała dominowała grupa osób w czwartym stopniu zaawansowania choroby – 50% (por. Tabela 3). Ponadto do KRN raportowana jest niewielka liczba pacjentów diagnozowanych we wczesnych stadiach rozwoju tego nowotworu (stadium I, II). Stanowili oni w 2012 r. 18% pacjentów, dla których określono stadium rozwoju choroby. Co więcej, do bazy KRN nie zostały przekazane informacje o pacjentach w I stadium – na przestrzeni lat 2010–2012 wyjątkiem jest jedna osoba, która miała zdefiniowane w 2011 roku stadium I dla nowotworu płuca.

Tabela 2. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu w bazie KRN dla nowych pacjentów (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	1	0	0%	0%	0%
II	2 762	2 608	2 714	13%	13%	13%
III	5 509	5 316	4 981	26%	25%	23%
IV	7 295	7 566	7 751	35%	36%	36%
Brak stadium w KRN	5 313	5 360	5 826	25%	26%	27%
łącznie	20 879	20 851	21 272	100%	100%	100%

Tabela 3. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu w bazie KRN dla nowych pacjentów, którzy mieli określone stadium rozwoju nowotworu (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	1	0	0%	0%	0%
II	2 762	2 608	2 714	18%	17%	18%
III	5 509	5 316	4 981	35%	34%	32%
IV	7 295	7 566	7 751	47%	49%	50%
łącznie	15 566	15 491	15 446	100%	100%	100%

Niewielka liczba pacjentów we wczesnych stadiach może wskazywać na bardzo późną wykrywalność nowotworu płuca, spowodowaną niską świadomością onkologiczną Polaków lub znaczącymi problemami z funkcjonowaniem systemu opieki zdrowotnej, który nie zapewnia odpowiedniej diagnostyki i badań przesiewowych. W celu zweryfikowania tej hipotezy został zbudowany model empiryczny leczenia nowotworu płuca w Polsce. Wykorzystano w nim dane z bazy KRN, jak również informacje o udzielonych świadczeniach dla pacjentów z rozpoznaniem C33 lub C34, które zostały sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia. W analizie uwzględniono wszystkie świadczenia, które były udzielone pacjentom w ciągu 365 dni od czasu ich pierwszego pojawienia się w systemie (definiowanego jako pierwsze udzielenie świadczenia dla pacjenta z rozpoznaniem C33 lub C34 lub pierwszy wpis pacjenta do KRN z tym rozpoznaniem).

W pierwszym etapie poddano analizie pacjentów bez określonego stadium zaawansowania nowotworu w bazie KRN. W tym celu wykorzystano zagraniczne modele decyzyjne określające optymalną ścieżkę leczenia pacjenta onkologicznego, u którego rozpoznano nowotwór płuca, jak również informacje o procedurach udzielonych tym pacjentom, określonym wg klasyfikacji ICD-9. Pozwoliło to na określenie, którzy z pacjentów mieli wykonane takie procedury lecznicze, jak m.in. chirurgia, radioterapia lub chemioterapia. Dzięki temu, jak również dzięki zagranicznym doświadczeniom i polskim zaleceniom leczenia nowotworu płuca, możliwe było określenie stadium rozwoju nowotworu dla tej grupy pacjentów⁸⁸. Na tym etapie analizy

⁸⁸ Analiza obejmuje 99% pacjentów z brakiem określonego stadium rozwoju nowotworu w KRN. Dla pozostałego 1% pacjentów analiza nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak udzielonych świadczeń rozliczonych przez NFZ.

przyjęto również założenie, że pacjenci rejestrowani w KRN rzeczywiście cierpią na dany typ raka. Dopuszcza się jednak możliwość, iż pacjent, który został wpisany w danym roku do bazy KRN, niekoniecznie został w danym roku zdiagnozowany. Wskazuje na to m.in. fakt, że w ciągu roku od pojawienia się w KRN takiemu pacjentowi wykonano głównie procedury diagnostyczne, właściwe dla pacjentów objętych *follow-up* (por. Tabela 4)⁸⁹.

Na podstawie tak przyjętej metodyki możliwe było określenie stadium zaawansowania nowotworu płuca. Określono, że ok. 10% pacjentów wpisanych do KRN było pacjentami w *follow-up*. Ok. 50% to pacjenci w czwartym stadium choroby, a 14% to pacjenci we wczesnym stadium rozwoju nowotworu (I, II).

Tabela 4. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, którzy nie mieli określonego w bazie KRN stadium rozwoju nowotworu (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	426	480	565	8%	9%	10%
II	180	209	228	3%	4%	4%
III	1 371	1 357	1 451	26%	25%	25%
IV	2 723	2 771	2 944	52%	52%	51%
Follow - up	559	507	596	11%	10%	10%
Łącznie	5 259	5 324	5 784	100%	100%	100%

Powyższe dane uwzględniają jednak jedynie pacjentów wpisanych do bazy KRN. Zatem definiują założenie o kompletności bazy KRN i umieszczaniu w niej informacji o wszystkich pacjentach onkologicznych. Jednak zgodnie z publikacją opracowywaną przez KRN wskazuje się na możliwą obciążoność informacji o zapadalności wynikającą z niepełności rejestru (Wojciechowska et al., 2012). Dlatego też w kolejnym etapie analizy dodatkowo uwzględniono dane NFZ odnośnie pacjentów z rozpoznaniem z C33 i C34. W związku z faktem, iż pacjenci ci nie występowały w rejestrze KRN, to nie jest dostępna informacja o stadium rozwoju choroby i konieczne jest podejście analogiczne, jak dla pacjentów wpisanych do KRN i nieposiadających informacji o stadium zaawansowania. Jednak w tym przypadku przyjęto założenie, iż pacjent,

⁸⁹ Patrz: *Źródła i jakość danych dotyczących epidemiologii nowotworowej w Polsce – metodyka analizy danych*.

któremu wg NFZ udzielono świadczenia onkologicznego, niekoniecznie cierpi na chorobę onkologiczną. Wynika to najprawdopodobniej z błędów w sprawozdawczości udzielanych świadczeń.

Dane NFZ wskazują, że w 2012 r. było w Polsce 10 613 pacjentów z rozpoznaniem C33, C34, którzy nie pojawili się z tym rozpoznaniem w bazie KRN od roku 2000 oraz nie zostały im udzielone świadczenia w związku z rozpoznaniem nowotworu płuca w AOS i leczeniu szpitalnym od roku 2009 (por. Tabela 5). Jednak zgodnie z przyjętą metodyką, 50% tych pacjentów zostało zaklasyfikowanych do grupy pacjentów z błędnie przypisanym rozpoznaniem nowotworu płuca. Oznacza to, że kompletność danych KRN dotyczących zachorowalności wynosiła w latach 2010–2012 odpowiednio 86%, 82% i 83%. Biorąc jednak pod uwagę informacje o pacjentach, dla których określone było stadium zaawansowania choroby, to w latach 2010–2012 odpowiednio dla 64%, 61% i 60% nowych pacjentów, była to informacja uwzględniona we wpisie do rejestru KRN.

Tabela 5. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, którzy nie występowali w bazie KRN, ale mieli rozliczone świadczenia onkologiczne wg danych NFZ (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	89	714	825	1%	7%	8%
II	143	207	222	1%	2%	2%
III	868	962	979	8%	9%	9%
IV	3 118	3 065	3 023	28%	29%	28%
Inne rozpoznanie	6 747	5 601	5 564	62%	53%	52%
łącznie	10 965	10 549	10 613	100%	100%	100%

Na podstawie wyżej opisanych 3 grup pacjentów, tj. pacjentów występujących w KRN wraz ze stadium zaawansowania choroby, pacjentów wpisanych do bazy KRN z nieznanym stadium oraz pacjentów, którzy nie posiadali wpisu do KRN, określono łączny rozkład stadium nowotworu płuca dla nowych pacjentów w latach 2010–2012 (por. Tabela 6). Dla niewielkiego odsetka pacjentów nie było możliwe określenie stadium nowotworu ze względu na brak udzielonych świadczeń, które były rozliczone przez NFZ.

Tabela 6. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010–2012 (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
1	1139	1214	1422	4%	5%	6%
2	3 188	3025	3 165	12%	12%	12%
3	7 935	7 635	7 410	31%	30%	29%
4	13 234	13 403	13 720	52%	53%	53%
niedefiniowalny	54	36	42	0%	0%	0%
łącznie	25 550	25 313	25 759	100%	100%	100%

W kolejnym etapie budowy empirycznego modelu leczenia nowotworu płuca poddano szczegółowej analizie strukturę procedur wykonanych pacjentom zdiagnozowanym w 2012 r. z rakiem płuca. Analiza obejmuje strukturę świadczeń udzielonych w 365 dni od daty pojawienia się w systemie z rozpoznaniem nowotworu.

W przypadku nowotworu płuca jedynie 17,8% pacjentów miało wykonaną procedurę chirurgiczną właściwą dla tego typu nowotworu. Wynika to z faktu, iż w przypadku tego nowotworu chirurgia jest wskazana jedynie we wczesnym stadium rozwoju choroby (93% pacjentów w stadium I miało wykonaną chirurgię). Wraz ze wzrostem stadium zaawansowania choroby maleje odsetek pacjentów poddanych tego typu terapii (jedynie 6,2% pacjentów w stadium IV miało wykonane procedury chirurgiczne). Blisko połowa pacjentów ze zdiagnozowanym w 2012 r. rakiem płuca miała udzieloną chemioterapię. Jej wykonanie miało miejsce najczęściej dla pacjentów w III stadium (blisko 60% przypadków). Również w stadium II i IV występuje znaczący odsetek chorych przyjmujących chemioterapię (odpowiednio 42% i 50%). W przypadku I stadium chemioterapii była poddawana znikoma liczba pacjentów. Radioterapia nie była często wykorzystywaną procedurą w leczeniu nowotworu płuca – udzielono jej 21,6% pacjentów, szczególnie w II i III stadium choroby (por. Tabela 7 i 8).

Tabela 7. Empiryczny model leczenia nowotworu płuca w Polsce cz. 1 (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	procent pacjentów poddanych danej terapii
chirurgia	17,8%
chemioterapia	49,1%
radioterapia	21,6%

Tabela 8. Empiryczny model leczenia nowotworu płuca w Polsce cz. 2 – procent pacjentów poddanych danej terapii w zależności od stadium (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	stadium I	stadium II	stadium III	stadium IV
chirurgia	93,3%	41,8%	14,8%	6,2%
chemioterapia	4,2%	42,1%	59,3%	49,9%
radioterapia	10,4%	36,6%	31,4%	14,0%

W przypadku kombinacji wykorzystanych metod leczenia, największą grupę pacjentów stanowią osoby, u których nie podjęto próby leczenia (ok. 34%) z wykorzystaniem chirurgii, radioterapii lub chemioterapii. Wynika to najprawdopodobniej ze znacznego zaawansowania choroby. Drugą pod względem liczebności grupę stanowią osoby, którym nie wykonano chirurgii i udzielono chemioterapii, bez wykorzystania leczenia radioterapeutycznego. Dodatkowo, większości pacjentów, u których wykonano procedurę chirurgiczną, nie poddawano chemioterapii czy radioterapii. Dokładny rozkład kombinacji tych trzech typów leczenia przedstawia Tabela 9. Dodatkowe rozszerzenie modelu empirycznego uwzględniającego również inne informacje odnośnie do ścieżki leczenia pacjenta przedstawia Rysunek 4 i 5. Zawarte są w nim dodatkowe informacje dotyczące wystąpienia zgonu pacjenta w ciągu 365 dni od daty rozpoznania, jak również informacje odnośnie do udzielenia świadczenia paliatywnego (w tym radioterapii paliatywnej).

Tabela 9. Empiryczny model leczenia nowotworu płuca w Polsce cz. 3 (źródło: oprac. wł.)

Czy chirurgia płuca?					
NIE – 82,16%	radioterapia			łącznie	
		NIE	TAK		
	chemioterapia	NIE	33,77%	6,26%	40,03%
		TAK	29,55%	12,58%	42,13%
	łącznie		63,31%	18,85%	82,16%
TAK – 17,84%	radioterapia			łącznie	
		NIE	TAK		
	chemioterapia	NIE	9,94%	0,90%	10,84%
		TAK	5,17%	1,82%	7,00%
	łącznie		15,11%	2,73%	17,84%

Stadium	Stadium zaawansowania				W tym chirurgia				W tym chemioterapia				W tym radioterapia				W tym świadczenia paliatywne			
	liczba	Udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	
STAGE1	1422	5.5%	0	0.0%	NIE	96	6.7%	0	0.0%	NIE	48	50.3%	0	0.0%	NIE	48	49.7%	0	0.0%	
					TAK	1327	93.3%	0	0.0%	NIE	1316	99.1%	0	0.0%	NIE	1274	96.8%	0	0.0%	
					TAK					TAK	12	0.9%	0	0.0%	TAK	42	2.2%	0	0.0%	
STAGE2	3164	12.3%	839	26.5%	NIE	1842	58.2%	705	38.3%	NIE	932	50.6%	396	42.5%	NIE	607	65.2%	346	57.0%	
					TAK					TAK	324	34.8%	50	15.4%	TAK	291	89.7%	36	12.4%	
					TAK	911	49.4%	309	33.9%	NIE	361	39.6%	218	60.4%	NIE	204	56.5%	138	68.1%	
					TAK	1322	41.8%	134	10.1%	NIE	900	68.0%	82	9.1%	NIE	777	86.4%	71	9.1%	
					TAK					TAK	122	13.6%	11	9.0%	TAK	116	95.1%	7	6.0%	
					TAK	423	32.0%	52	12.3%	NIE	261	61.7%	40	15.3%	NIE	237	90.8%	33	13.9%	
					TAK					TAK	162	38.3%	12	7.4%	NIE	152	93.8%	6	4.0%	
					TAK					TAK	10	6.2%	6	60.0%	TAK	10	6.2%	6	60.0%	

Rysunek 4. Empiryczny model leczenia nowotworu płuca w Polsce cz. 4a (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania				W tym chirurgia				W tym chemioterapia				W tym radioterapia				W tym świadczenia paliatywne										
Stadium	Liczba	Udział	procent zgódw	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgódw	procent zgódw	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgódw	procent zgódw	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgódw	procent zgódw								
STAGEE	7410	28,8%	4104	55,4%	NIE	6316	85,2%	3902	61,8%	NIE	2726	43,2%	2316	81,3%	NIE	2092	76,8%	1797	85,9%							
	STAGE4	13719	53,4%	10767	78,5%	NIE	12875	93,8%	10399	80,8%	NIE	6550	51,2%	6047	91,8%	NIE	5984	90,8%	5622	92,3%	NIE	4536	75,8%	4264	94,0%	

Rysunek 5. Empiryczny model leczenia nowotworu płuca w Polsce cz. 4b (źródło: oprac. wł.)

Podsumowanie

Analizując schematy leczenia onkologicznego raka płuca w różnych krajach, trzeba podkreślić ich generalną spójność. Powodem takiego stanu rzeczy jest oparcie narodowych modeli decyzyjnych na wynikach międzynarodowych, dużych liczebnie badań klinicznych i zaleceniach medycznych opracowanych na podstawie rzeczywistych danych medycznych (ang. *evidence-based medicine*). Nieznaczne różnice polegają na dostępności i rejestracji leczenia celowanego w poszczególnych krajach. Podejście do nowych, kosztownych terapii systemowych jest efektem zróżnicowanego poziomu finansowania opieki zdrowotnej w poszczególnych państwach. Pomimo dość jednorodnych wskazań do leczenia radioterapią, istnieją różnice pomiędzy państwami europejskimi w dostępności do metody pod względem ilościowym, jak i jakościowym.

Opracowany model struktury leczenia nowotworów płuc wskazuje, że obowiązujący rejestr nowotworów (KRN) nie uwzględnia wszystkich przypadków nowotworu i obejmuje ponad 80% przypadków. Jeżeli jednak zostaną wzięte pod uwagę braki w informacji o stadium rozwoju nowotworu, to kompletność bazy KRN wynosi ok. 60%. Analiza leczenia pacjentów wskazuje na niski udział pacjentów, którym zostały udzielone procedury chirurgiczne. Były one udzielane głównie pacjentom we wczesnych stadiach rozwoju choroby. Co więcej, wśród grupy nowo zdiagnozowanych pacjentów występuje liczna grupa osób w zaawansowanym stadium choroby, którym nie zostały udzielone świadczenia z zakresu chirurgii, chemioterapii bądź radioterapii. Należy również zaznaczyć, iż radioterapia była stosunkowo rzadko wykorzystywaną metodą leczenia w przypadku nowotworu płuca.

Analizując wyniki leczenia oraz etiopatogenezę choroby, wydaje się, że istnieją dwa podstawowe sposoby poprawy rokowania chorych z rakiem płuca. Pierwszy polega na poprawie efektywności programów profilaktyki pierwotnej, polegającej na szeroko zakrojonych programach edukujących, szczególnie wśród młodzieży. Informacja o szkodliwości palenia tytoniu przed utrwaleniem nałogu w wieku dorosłym, po krótkim okresie ekspozycji na kancerogeny zawarte w dymie nikotynowym, ma szansę skutecznie uchronić przed rozwojem nowotworu.

Druga droga to działania mające na celu wprowadzenie populacyjnych programów przesiewowych umożliwiających rozpoznanie choroby w fazie przedklinicznej, co może

przyczynić się do poprawy wyników leczenia. Aktualnie w Polsce nie jest prowadzony narodowy program profilaktyki raka płuca, na wzór programów w odniesieniu do raka piersi i szyjki macicy. Odsetek zgonów z powodu raka płuca jest nieporównywalnie większy niż w przypadku ww. nowotworów. Z inicjatywy ośrodków torakochirurgicznych w województwach pomorskim i zachodniopomorskim prowadzono badania przesiewowe przy użyciu niskodawkowej tomografii komputerowej, których wyniki są zbliżone do wyników uzyskanych w Europie i Stanach Zjednoczonych (Orłowski, 2014). Współczynnik przypadków operowanych w powiatach objętych badaniami przesiewowymi osiągnął 80% w I i II stadium, co bezspornie wpływa na poprawę odsetka 5-letnich przeżyć. Dzięki inicjatywie profesora Tadeusza Orłowskiego rozpoczęto interwencyjny program wczesnego wykrywania raka płuca, finansowany ze środków Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Program ten prowadzono w województwach: mazowieckim, warmińsko-mazurskim, małopolskim oraz śląskim i opolskim. Dzięki temu programowi zwiększyła się efektywność leczenia operacyjnego – operowanych jest więcej chorych we wczesnych stadiach choroby, z równoczesnym zmniejszeniem odsetka operowanych pacjentów w wyższych stadiach zaawansowania, przy niezmienionej, a nawet nieco zwiększającej się rokrocznie, liczbie operowanych pacjentów (Orłowski, 2014).

Bibliografia:

- Barton M., Jacob S., Shafiq J., Hsin Wen Wong K., Thompson S., Delaney G., Hanna T. (2013). *Review of optimal radiotherapy utilization rates*.
- De Angelis, R., Sant M., Coleman, M.P., Francisci, S., Paolo Baili, Pierannunzio, D., Trama, A., Otto, V., Brenner, H., Ardanaz, E., Bielska-Lasota, M., Engholm, G., Nennecke, A., Siesling, S., Berrino, F., Capocaccia, R., EUROCARE-5 Working Group (2014) Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 – a population-based study. *The Lancet Oncology*, 15 (1), s. 23–24.
- Driscoll, T., Nelson, D.L., Steenland, K., Leigh, J., Concha-Barrientos, M., Fingerhut, M., Pruss-Ustun, A. (2005) The global burden of disease due to occupational carcinogens. *American Journal of Industrial Medicine*, 48 (6), s. 419–431.
- EUROCARE-5 Database, Dostęp: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>, data pobrania: 2.04.2015 r.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F. (2013), *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet], Lyon: International Agency for Research on Cancer. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr>, data pobrania: 2.04.2015 r.

- Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D.J., Groome, P.A., Rami-Porta, R., Postmus, P.E., Rusch, V., Sobin, L., International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee, Participating Institutions. (2007) The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of Thoracic Oncology*, 2 (8), s. 706–714.
- Hashibe, M., Morgenstern, H., Cui, Y., Tashkin, D.P., Zhang, Z.F., Cozen, W., Mack, T.M., Greenland, S. (2006) Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15 (10), s. 1829–1834.
- Horn, L. (2014) Advances in the treatment of non-small cell lung cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 12, s. 764–767.
- Jacob, S., Hovey, E., Ng, W., Vinod, S., Delaney, G.P., Barton, M. (2010) Estimation of an optimal chemotherapy utilisation rate for lung cancer: An evidence-based benchmark for cancer care. *Lung Cancer*, 69, s. 307–314.
- Krajowy Rejestr Nowotworów, *Nowotwory złośliwe płucnej i płuca (C33–34)*, Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nnowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/>, data pobrania: 09.04.2015.
- National Lung Screening Trial Research Team (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England Journal of Medicine*, 365 (5), s. 395–409.
- NCCN Guidelines Version 4.2015, Non-Small Lung Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- NHS Scotland (2005), *Cancer In Scotland Radiotherapy Activity Planning For Scotland 2011–2015*.
- Orłowski, T. (2014) Wczesne wykrywanie raka płuca – rola badań. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 81, s. 1–2.
- Parsons, A., Daley, A., Begh, R., Aveyard, P. (2010) Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: Systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*, 340; Dostęp: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.b5569>, data pobrania: 20.04.2015.
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Krzakowski M., Jassem J. (red.) (2013) *Nowotwory płuca iopłucnej oraz śródpiersia, 2013*, Dostęp: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf, data pobrania: 9.04.2015.
- Taylor, R., Najafi, F., Dobson, A. (2007) Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *International Journal of Epidemiology*, 36 (5), s. 1048–1059.
- Vansteenkiste, J., Crino, L., Doooms, C., Douillard, J.Y., Faivre-Finn, C., Lim, E., Rocco, G., Senan, S., Van Schil, P., Veronesi, G., Stahel, R., Peters, S., Felip, E., Panel Members (2014) 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25 (8), s. 1462–1474.
- Wojciechowska, U., Didkowska, J., Zatoński, W. (2014) *Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2012 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
- World Health Organization, Cancer Research UK, World Cancer Factsheet (2014), Dostęp: http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS_REPORT_WORLD.pdf, data pobrania: 8.04.2015.

Model struktury leczenia w nowotworach piersi

Beata Freier, Filip Urbański, Barbara Więckowska

Wprowadzenie

Rak piersi to jedno z najpoważniejszych schorzeń onkologicznych. Jest drugim po raku płuc najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym na świecie (stanowi 11,9% wszystkich nowotworów). Plasuje się na piątym miejscu przyczyn śmierci z powodu chorób nowotworowych i stanowi najczęstszą lub drugą przyczynę zgonów wśród kobiet w zależności od regionu geograficzno-ekonomicznego (Ferlay et al., 2013).

Częstość występowania, koszty leczenia oraz stopień niepowodzeń terapii, a co za tym idzie – śmiertelność, stanowią duże wyzwanie społeczne i medyczne. Rak piersi jest głównym i niemal jedynym nowotworem złośliwym piersi. Niestety, jest on chorobą o dużej heterogenności, wykazuje różnice zarówno fenotypowe, jak i genotypowe.

Poznanie szeroko pojętej morfologii nowotworu przekłada się na leczenie i ostatecznie na rokowanie. W ostatnich latach wyodrębniono kilka podtypów raka piersi. Określone podtypy raka charakteryzują się podobną predykcją, czyli odpowiedzią na leczenie, która wynika ze zbliżonych cech biologicznych nowotworu.

Standardem w terapii raka piersi pozostaje zespołowe leczenie wielodyscyplinarne. Celem takiego postępowania jest wybranie optymalnego postępowania dla pacjenta oraz zapewnienie mu wsparcia medycznego, psychologicznego i społecznego. Podobnie jak w przypadku innych schorzeń nowotworowych, wszelkie działania medyczne ogniskują się na uzyskaniu jak najlepszego efektu terapeutycznego przy najmniejszym możliwym okaleczeniu.

W ostatnich latach można zaobserwować szereg zmian w terapii raka piersi. Wdrożono nowe techniki chirurgiczne z zachowaniem narządu. Podstawowym zabiegiem chirurgicznym stała się kwadrantektomia, czyli usunięcie części narządu (w miejsce stosowanej amputacji piersi). Procedura biopsji węzła wartownika ograniczyła liczbę przeprowadzonych pachowych limfadenektomii (usunięcia węzłów) prowadzących często do kalectwa. U kobiet,

u których wykonano mastektomię (usunięcie gruczołu piersiowego) wykonywane są zabiegi rekonstrukcyjne. W zakresie radioterapii nastąpiła poprawa technik i znaczne ograniczanie obszarów napromienianych, dzięki czemu występuje mniejsza liczba powikłań. Natomiast w terapii systemowej lepsze poznanie biologii nowotworu pozwoliło na wprowadzenie nowych leków, a jednocześnie pozwoliło ograniczyć grupę chorych, które otrzymują cytostatyki. Terapia ukierunkowana molekularnie (leczenie celowane) poprawiła wyniki leczenia.

Program badań przesiewowych (skrining) dla raka piersi jest szeroko realizowany na całym świecie, w tym w Polsce. Ma on bardzo istotne znaczenie dla zmniejszenia umieralności z powodu tego nowotworu.

Opisane zmiany wpłynęły na poprawę wyników leczenia i odwrócenia krzywej umieralności. Dla większości pacjentów rak piersi stał się chorobą, która ma charakter przewlekły. Wynika to także z długości stosowania terapii (nawet ponad 5-letnich) i czasu powrotu do pełnego zdrowia.

Analiza epidemiologiczna

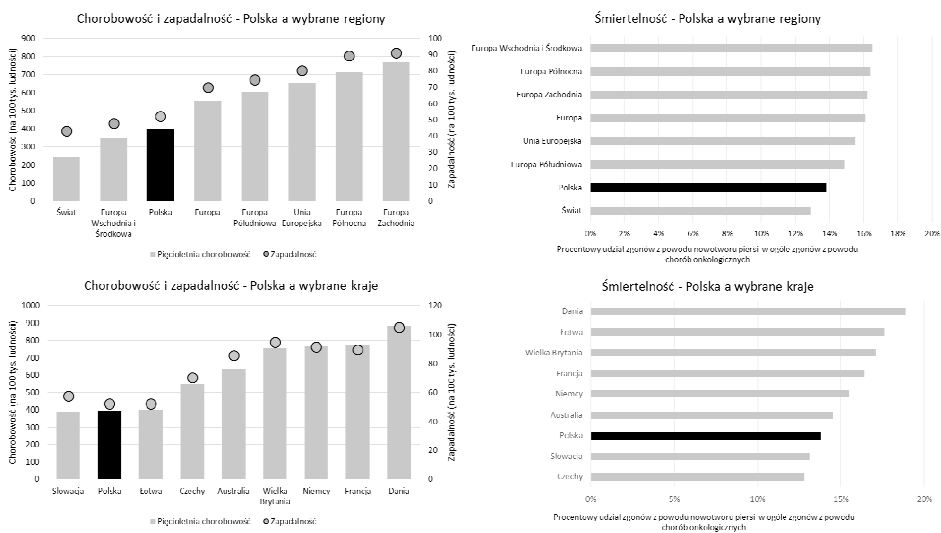
Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Stanowi najczęstszą przyczynę zgonów spowodowanych schorzeniami onkologicznymi. Szacuje się, że nowotwór piersi rocznie rozpoznawany jest u ponad 1,7 mln osób, a z jego powodu umiera około 0,5 mln ludzi. W krajach rozwiniętych występuje połowa zachorowań, natomiast większość zgonów notuje się w krajach słabiej rozwiniętych (60%) (Wojciechowska, Didkowska, 2011).

Dla Polski, podobnie jak dla pozostałych krajów regionu, wartości podstawowych destymulant w epidemiologii onkologicznej, tj. pięcioletniej chorobowości (dla populacji osób dorosłych) i zapadalności a także śmiertelności, wyrażonej jako udział zgonów z powodu nowotworu piersi w ogóle zgonów z powodu chorób onkologicznych⁹⁰, są niższe niż w krajach wysokorozwiniętych, z dobrze rozwiniętą opieką onkologiczną, takich jak Australia czy Francja (wyjątkiem jest współczynnik śmiertelności obserwowany na Łotwie, por. Wykres 1). Należy więc przypuszczać, że obserwowane zależności wynikają z przyczyn pozaepidemiologicznych, takich jak np. odmienna jakość rejestrów nowotworowych prowadzonych w tych krajach⁹¹.

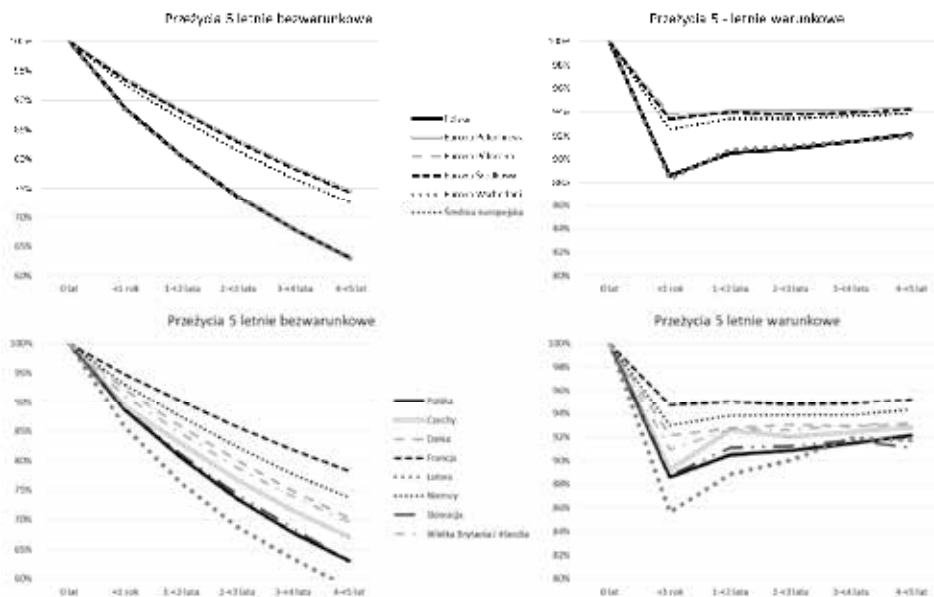
⁹⁰ Zmienne standaryzowane względem wieku w ujęciu na 100 tys. mieszkańców.

⁹¹ W tym miejscu należy nadmienić, że w metodologii GLOBOCAN wartości dla Polski zostały uzyskane na podstawie trzech regionalnych rejestrów (Kraków, Kielce oraz Dolny Śląsk), pokrywających 13% populacji – kwestią dyskusyjną jest czy tak skonstruowana próba jest reprezentatywna z punktu widzenia wnioskowania o populacji całego kraju.

Alternatywnie, niższa wartość tych statystyk może wynikać z jakości opieki medycznej w pozostałych dziedzinach (przyczyną zgonu są choroby nieonkologiczne, ujawniające się wcześniej niż choroby nowotworowe), lub w całym systemie opieki zdrowotnej (chorzy z daną jednostką chorobową nie trafiają do systemu opieki zdrowotnej, przez co nie są rejestrowani). Przedstawione porównanie z krajami wysokorozwiniętymi należy więc traktować jako swego rodzaju prognozę, wskazującą, w jakiej sytuacji Polska może znaleźć się w przyszłości. Nie należy natomiast wyciągać optymistycznych wniosków o sytuacji epidemiologicznej nowotworu piersi w kraju. Wartości zarówno bezwarunkowych, jak i warunkowych (względem dożycia poprzedniego roku) pięcioletnich przeżyć dla Polski są najniższe (obok Łotwy) dla państw uwzględnionych w analizie (Wykres 2). Należy oczekiwać, że doprowadzenie do sytuacji, w której nastąpiłoby wykrywanie i leczenie raka piersi o niższym zaawansowaniu klinicznym zniwelowałyby zaobserwowane różnice.



Wykres 1. Podstawowe statystyki dotyczące epidemiologii nowotworu piersi dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. GLOBOCAN 2012)



Wykres 2. Pięcioletnie przeżycia dla chorych na nowotwór piersi dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. EUROCARE – 5)

W większości przypadków raka piersi etiologia nie jest możliwa do ustalenia. Rak piersi determinowany jest głównie przez płeć. Kobiety zapadają na niego ponad 100 razy częściej niż mężczyźni. Badania zachorowań u emigrantek wykazują, że wpływ czynników środowiskowych na ryzyko zachorowania jest większy niż uwarunkowań genetycznych (Kornafel, 2011). Najwięcej zachorowań notowanych jest w krajach wysokorozwiniętych, takich jak Belgia, Dania, Holandia. Najmniejsza liczba kobiet choruje w krajach Afryki i Azji Południowo-Wschodniej (Ferlay et al., 2013). Może mieć to związek ze stylem życia (w tym diety), poziomem konsumpcji używek, społecznych zmian w zakresie prokreacji itp.

Czynnik genetyczny jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia raka piersi. Według różnych źródeł nie przekracza on jednak wartości 10%. Średnio 4–8% ogólnej liczby zachorowań związane jest z obecnością mutacji w genie BRCA1 albo BRCA2, lub związane jest z bardzo rzadkimi zespołami genetycznymi, np. Cowdena i LiFraumeni. Wystąpienie mutacji w genie BRCA1 zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi o 56–85% (Matkowski, 2008). W tej grupie nowotwór pojawi się wcześniej niż w pozostałej populacji.

Zachorowalność na raka piersi jest również silnie determinowana przez wiek. Rak ten jest najczęściej rozpoznawany u kobiet w okresie pomenopauzalnym, w przedziale wiekowym 50.–70. r.ż. – w populacji polskich pacjentek ponad 80% ma 50 i więcej lat. Najrzadziej chorują kobiety przed 20. rokiem życia. W ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się znaczny wzrost dynamiki zachorowań u kobiet młodszych. W ostatnim trzydziestoleciu aż dwukrotnie wzrosła liczba chorych w grupie wiekowej 20.–49. r.ż. Jednocześnie obserwuje się podwajanie liczby zachorowań w każdej dekadzie życia do menopauzy. Po wystąpieniu menopauzy ryzyko zachorowania osiąga stały poziom i utrzymuje się do 70. r.ż., a następnie spada (Krajowy Rejestr Nowotworów).

Innym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo zachorowania jest rodzinne występowanie nowotworów: piersi, jajnika, jelita grubego oraz prostaty. Ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta w przypadku kobiet, których krewnie w pierwszej linii również zachorowały na tę chorobę, zwłaszcza gdy nastąpiło to w młodym wieku. Również liczba krewnych silnie determinuje ryzyko zachorowania na raka piersi – zachorowanie u dwóch krewnych zwiększa zagrożenie chorobą 3–6 razy (Jassem, Krzakowski, 2014).

Kolejnym czynnikiem determinującym ryzyko wystąpienia choroby jest fizjologiczna aktywność hormonalna i reprodukcyjna. Wydłużenie okresu prokreacji związane ze wczesną miesiączką (przed 12. r.ż.) lub późnym wystąpieniem menopauzy (po 55 r.ż.) jest udowodnionym czynnikiem ryzyka (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002). Podobnie wystąpienie bezdzietności lub późne urodzenie pierwszego dziecka. Macierzyństwo przed ukończeniem 25 lat, wielodzietność oraz aktywna laktacja (powyżej 6 miesięcy) są czynnikami wpływającymi ujemnie na ryzyko wystąpienia raka piersi.

Wśród czynników niekorzystnie wpływających na ryzyko wystąpienia raka piersi należy również wymienić farmakologiczne stosowanie hormonów. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) stosowana powyżej 5–7 lat podnosi względne ryzyko do 1,6. Każdy rok HTZ związany jest ze wzrostem ryzyka o 2,7% (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002). Istnieją dane wskazujące, że długotrwała antykoncepcja hormonalna powoduje nieznaczny wzrost względnego ryzyka zachorowań, przy czym ryzyko to spada z każdym rokiem po jej zakończeniu.

Istotnym czynnikiem zwiększającym zagrożenie zachorowania jest wcześniejsze przebycie raka piersi, a także wystąpienie łagodnych zmian przebiegających z proliferacją np. atypowej hiperplazji nabłonkowej. W wypadku wystąpienia schorzenia i odnotowania raka u bliskiej krewnej oba czynniki ulegają agregacji i ryzyko wzrasta dziewięciokrotnie.

Wśród pozostałych czynników wpływających na ryzyko wystąpienia raka piersi należy wymienić otyłość u kobiet przed menopauzą oraz styl życia (dieta bogata w tłuszcze pochodzenia zwierzęcego, spożywanie alkoholu, palenie tytoniu przez matkę w czasie ciąży) oraz ekspozycję na promieniowanie jonizujące.

Należy podkreślić, że dla grupy genetycznie zagrożonej rakiem piersi istnieje profilaktyka pierwotna⁹². Z kolei w epidemiologii raka piersi nieuwarunkowanego genetycznie nie ma profilaktyki pierwotnej. Niemniej zdrowy tryb życia: aktywność fizyczna, prawidłowy wskaźnik masy ciała (BMI), zbilansowana dieta, ograniczenie używek i racjonalne stosowanie terapii hormonalnych stanowi pakiet zaleceń, które może ograniczyć ryzyko wystąpienia choroby. Najważniejsza jednak pozostaje profilaktyka wtórna, czyli udział w badaniach przesiewowych, gdyż wczesne wykrycie raka daje szansę na jego pełne wyleczenie.

Analiza ekonomiczna diagnostyki nowotworowej

Badania przesiewowe

Diagnostyka nowotworu piersi opiera się o badanie podmiotowe (wywiad) i przedmiotowe (ogłędanie i palpacja)⁹³ oraz badania radiologiczne. Badania radiologiczne dają możliwość wykrycia zmian przedklinicznych, czyli takich, które nie są wyczuwalne przez kobietę lub przez wyszkoloną kadrę medyczną.

⁹² Postępowanie w ramach zapobiegania wystąpienia nowotworu jest w Polsce nadal niezadawalające. Stosunkowo mała grupa chorych poddawana jest poradnictwu genetycznemu i zostaje objęta właściwą opieką. W zakresie zaleceń chirurgicznego postępowania profilaktycznego nie ma różnic postępowania pomiędzy Polską a innymi krajami. Z punktu widzenia rozwiązań systemowych w Polsce nie jest natomiast refundowana (w odróżnieniu od USA i wybranych krajów rozwiniętych) profilaktyka farmakologiczna.

⁹³ Przed wielu laty wprowadzono pojęcie samobadania tj. regularnego comiesięcznego ogłędania piersi i badania palpacyjnego przez kobietę. W dużych badaniach populacyjnych metoda ta nie została uznana za skuteczną w odniesieniu do obniżenia umieralności, lecz pozostaje ważnym elementem edukacji prozdrowotnej. Lepsze wyniki daje badanie przez wyszkoloną kadrę medyczną.

Wysoki stopień wyleczeń w przypadku raka piersi o niskim zaawansowaniu klinicznym spowodował wdrożenie na całym świecie badań przesiewowych z użyciem mammografii – badania rentgenowskiego piersi. Badania przesiewowe, zwane też skriningiem, mają bardzo istotne znaczenie dla zmniejszenia umieralności. Program badań przesiewowych w różnych krajach może się różnić, jednak zwykle dla kobiet w określonych grupach wiekowych⁹⁴ opiera się na palpacyjnym badaniu piersi oraz mammografii. Badaniami tymi obejmowane są grupy wiekowe najbardziej narażone na ryzyko wystąpienia choroby.

W Polsce badania przesiewowe są bezpłatne. Kobiety w wieku 50–69 lat otrzymują zaproszenia listownie, dodatkowo prowadzone są akcje informacyjne o miejscach i dostępie do badania skriningowego. Pierwszy etap polega na wypełnieniu ankiety i wykonaniu mammografii. Przy prawidłowym wyniku powtórzenie badania następuje co 2 lata dla kobiet bez czynników ryzyka lub co roku przy obecności czynnika. W przypadku nieprawidłowego wyniku następuje uzupełnienie diagnostyki o poradę lekarską, wykonanie mammografii uzupełniającej lub USG piersi czy wreszcie wykonanie biopsji cienkoigłowej albo gruboigłowej (w zależności od rodzaju zmian).

Każda metoda diagnostyczna ma swoją czułość (stosunek wyników prawdziwie dodatnich do ogółu przeprowadzonych testów) i swoistość (stosunek wyników prawdziwie ujemnych do ogółu przeprowadzonych testów). Mammografia nie pozostaje wolna od błędów. Część pacjentek z rakiem otrzyma wynik negatywny, a jeszcze większy odsetek badanych będzie podlegało diagnostyce dodatkowej, w której nie zostanie potwierdzone zachorowanie na raka. Mimo to żaden z krajów nie zdecydował się na rezygnację z prowadzonych akcji. Wprowadzono natomiast znaczne restrykcje, jak również położono nacisk na stałe podnoszenie i utrzymywanie wysokiej jakości badań celem ograniczenia tzw. nadrozpoznawalności i zmniejszenia liczby fałszywie ujemnych wyników. Dodatkowo zwraca się uwagę na potrzebę rozszerzenia badań dla innych grup wiekowych przy obecnych czynnikach ryzyka wystąpienia raka piersi. Wprowadza się także inne badania radiologiczne np. rezonans magnetyczny piersi dla kobiet nosicielek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2.

⁹⁴ Komisja Europejska zaleca skrining u kobiet w wieku 50–69 lat wykonywany co 2–3 lata, w Stanach Zjednoczonych badaniem obejmuje się kobiety w przedziale wiekowym 50–74 lata z wykonaniem mammografii co 24 miesiące (Jassem, Krzakowski, 2014).

Szacuje się, że edukacja społeczna i badania przesiewowe, w których zgłaszalność osiągnie poziom 70% populacji, mogą zredukować umieralność na raka piersi nawet o 40%. Aktualna zgłaszalność kobiet w Polsce nie przekracza 45% populacji objętej badaniem (za: *Program Badań Przesiewowych*, dalej: PBP).

Diagnostyka raka piersi

Diagnostyka raka piersi obejmuje badanie kliniczne, w czasie którego szczególnej obserwacji podlegają gruczoły piersiowe i okoliczne węzły pachowe. Zakres badania obejmuje wielkość guza piersi, jego ruchomość oraz ewentualne zmiany, które rozrost guza wywołuje w skórze i brodawce sutkowej. Dodatkowo bada się okoliczne węzły chłonne, w których mogą być zlokalizowane przerzuty. Są to węzły pachowe, nad- i podobojczykowe, których powiększenie i ruchomość jest podstawą oceny zaawansowania schorzenia. Badanie lekarskie jest uzupełniane przez badania radiologiczne, w tym przez opisaną powyżej mammografię. Jej skuteczność wzrasta wraz z wiekiem w związku z fizjologiczną inwolucją tkanki gruczołowej w tkankę tłuszczową. Zmiany występujące u młodszych kobiet, u których utkanie piersi ma charakter gruczołowy, są lepiej widoczne w badaniu ultrasonograficznym (USG). USG cechuje się niższą czułością oraz stosunkowo wysoką swoistością, dlatego też jest wykorzystywane do diagnostyki różnicowej oraz do przeprowadzenia większości biopsji celowanych. Oba badania są względem siebie komplementarne. Radiologicznie, dla ujednoczenia systemu opisu gruczołu piersiowego oraz widocznych w nim zmian, wdrożono do powszechnego użycia skalę BI-RADS (Breast Imaging Reporting Data System), która pozwala na skategoryzowanie występujących odchyłeń, wskazując, czy należą one do zmian łagodnych czy też mogą mieć charakter złośliwy. Wśród badań radiologicznych rośnie rola technik rezonansu magnetycznego (MR). Ze względu na wysoką czułość badanie może być wykorzystywane do wykrywania małych zmian. Ponadto jest ono wykonywane u określonych grup pacjentek, np. kobiet w ciąży, nosicielek mutacji genu BRCA oraz u kobiet po przebytym leczeniu.

Badania lekarskie i radiologiczne są podstawą stwierdzenia jedynie podejrzenia choroby, którego weryfikacja następuje przez badanie histopatologiczne. Ocena histopatologiczna jest przeprowadzana w oparciu o materiał uzyskany w czasie biopsji wykonanych pod kontrolą ultrasonograficzną lub mammograficzną. Biopsje mogą mieć charakter cienkoigłowych, gruboigłowych lub mammotomicznych (automatyczna biopsja gruboigłowa wspomagana

próżnią). W przypadku ewidentnego powiększenia węzłów chłonnych istnieje konieczność weryfikacji obecności przerzutów biopsją pod kontrolą USG.

Po uzyskaniu wyniku histopatologicznego i stwierdzeniu obecności komórek raka, w oparciu o wymienione badania (uzupełnione o badania radiologiczne narządów, w których najczęściej znajdują się przerzuty) następuje opis klinicznego zaawansowania schorzenia. Służy do tego międzynarodowa klasyfikacja TNM. Wg przyjętych kryteriów opisany zostaje guz: T (Tumor), węzły chłonne: N (Node) oraz obecność przerzutów: M (Metastases) (por. Tabela 1).

Tabela 1. Klasyfikacja TNM raka piersi wg VII edycji klasyfikacji UICC
(źródło: oprac. wł. na podst. VII edycji klasyfikacji UICC)

Symbol	Znaczenie
Cecha T (guz)	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (in situ): rak przewodowy (DCIS), raz zrazikowy (LCIS), choroba Pageta bez guza w gruczole piersiowym
T1	Guz wielkości do 2 cm
T _{1a}	Guz poniżej 0,5 cm
T _{1b}	Guz wielkości 0,5 – 1,0 cm
T _{1c}	Guz wielkości 2,0 – 0,5 cm
T2	Guz wielkości 2,0 – 5,0 cm
T3	Guz wielkości powyżej 5,0 cm
T4	Guz każdej wielkości naciekający na ścianę klatki piersiowej lub skórę
T _{4a}	Naciekanie ściany klatki piersiowej (żebra, mięśnie międzyżebrowe)
T _{4b}	Naciekanie skóry (obrzęk – objaw skórki pomarańczowej, owrzodzenie, guzki satelitarne w skórze tej samej piersi. Za naciekanie skóry nie uważa się: zaciągnięcie skóry, wciągnięcie brodawki i inne nie wymienione jako naciekanie; zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1, T2, T3)
T _{4c}	T _{4a} i T _{4b} jednocześnie
T _{4d}	rak zapalny (carcinoma inflammatorium)
Cecha N (węzły chłonne)	
Nx	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych (przy wycięciu co najmniej 10 węzłów chłonnych)
N1	Obecne przerzuty nowotworowe do węzłów chłonnych po stronie guza; węzły ruchome

N _{1a}	Mikroprzerzuty poniżej 0,2 cm
N _{1b}	Makroprzerzuty powyżej 0,2 cm
N _{1bi}	Makroprzerzuty w 1 – 3 węzłach
N _{1bii}	Makroprzerzuty w 4 i więcej węzłach
N _{1biii}	Naciekanie torebki węzła
N _{1biv}	Makroprzerzuty o wielkości powyżej 2 cm
N2	Obecne przerzuty nowotworowe do węzłów chłonnych po stronie guza; węzły nieruchome w stosunku do siebie lub/i otoczenia
N3	Obecne przerzuty do węzłów piersiowych wewnętrznych po stronie guza
Cecha M (przerzuty odległe)	
Mx	Nie można ocenić przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
M1	Stwierdza się przerzuty odległe

W oparciu o TNM, biorąc pod uwagę rokowanie i dalsze postępowanie terapeutyczne, wydzielone zostały stopnie zaawansowania raka piersi, zaprezentowane w Tabeli 2.

Tabela 2. Stopnie zaawansowania raka piersi w oparciu o klasyfikację TNM (źródło: oprac. wł. na podst. skali TNM UICC)

Stopień zaawansowania klinicznego określony na podstawie klasyfikacji TNM			
Stadium	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	każdy T	N3	M0
IV	każdy T	każdy N	M1

Postępowanie w zakresie diagnostyki w Polsce (por. Tabela 3) i większości krajów jest zbieżne. Ewentualne różnice wynikają z dostępności i refundacji poszczególnych badań, jednakże schemat postępowania pozostaje ten sam.

Tabela 3. Badania diagnostyczne u chorych na raka piersi
(źródło: oprac. wł. na podst. Jassem, Krzakowski 2013)

	Stopień	Zakres badań	Dodatkowe badania w zależności od wskazań klinicznych
Rak pierwotnie operacyjny	0	Badania podmiotowe i przedmiotowe Badania laboratoryjne: - badanie morfologii krwi z rozmazem - podstawowe badania biochemiczne Badanie obrazowe piersi - obustronna mammografia, uzupełniona w zależności od wskazań badaniem USG lub mammografią MR	- scyntygrafia kości: bóle kostne lub wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej bądź wapnia - badanie USG lub KT jamy brzusznej ± miednicy mniejszej: bóle w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej, odchylenia w badaniu przedmiotowym lub wzrost stężenia parametrów wątrobowych - RTG lub KT klatki piersiowej: objawy ze strony układu oddechowego - PET lub KT: przerzuty do pachwowych węzłów chłonnych z ogniska o nieznanym pochodzeniu
	I		
	IIA		
	IIB	Badania mikroskopowe: - biopsja cienkoigłowa - biopsja gruboigłowa - biopsja otwarta RTG klatki piersiowej	Konsultacja genetycznych u chorych z obciążającym wywiadem rodzinnym
IIIA: T_{3+} , N_1 , M_0	Powyższe oraz: - scyntygrafia kości - badanie USG lub KT jamy brzusznej ± miednicy mniejszej		

Rak miejscowo zaawansowany i podejrzenie rozszewu	IIIA: $T_{0,1}, N_{2,0}, M_0$ $T_{1,2}, N_{2,0}, M_0$ $T_{2,3}, N_{2,0}, M_0$ $T_{3,4}, N_{2,0}, M_0$ IIIB	Badania podmiotowe i przedmiotowe Badania laboratoryjne: - badanie morfologii krwi z rozmazem - podstawowe badania biochemiczne Badanie obrazowe piersi - obustronna mammografia, uzupełniona w zależności od wskazań badaniem USG lub mammografią MMG MR Badania mikroskopowe: - biopsja gruboigłowa (preferowana) - biopsja otwarta RTG klatki piersiowej Dodatkowo zalecane: - scyntygrafia kości - badanie USG lub KT jamy brzusznej ± miednicy mniejszej	
	IIIC		
	IV	Badania podmiotowe i przedmiotowe Badania laboratoryjne: - badanie morfologii krwi z rozmazem - podstawowe badania biochemiczne Badania mikroskopowe Badania obrazowe: Badanie obrazowe piersi - obustronna mammografia, uzupełniona w zależności od wskazań badaniem USG lub mammografią MR - RTG lub KT klatki piersiowej - badanie USG, KT (preferowane) lub MR jamy brzusznej ± miednicy mniejszej - scyntygrafia kości oraz RTG, KT lub MR w celu potwierdzenia dokładniejszego określenia charakteru oraz zasięgu zmian kostnych - PET lub KT - inne badania obrazowe w zależności od wskazań klinicznych	

Leczenie raka piersi

Postępowanie terapeutyczne w raku piersi zależy w pierwszym rzędzie od stwierdzonego klinicznego stopnia zaawansowania (cTNM), który w znacznym stopniu rzutuje na plan leczenia. Terapia raka piersi to różne kombinacje leczenia operacyjnego z radioterapią i terapią systemową, obejmującą chemioterapię, hormonoterapię, a także terapię celowaną. Podstawą terapii pozostaje leczenie chirurgiczne, które obejmuje gruczoł piersiowy i regionalne węzły chłonne. Kolejność i zakres wykonywanych zabiegów jest determinowana zgodą pacjenta oraz indywidualnymi wskazaniami i przeciwwskazaniami medycznymi, w tym możliwością przeprowadzenia terapii indukcyjnej.

Wyróżnia się następujące operacje chirurgiczne w przypadku raka piersi:

- w zakresie gruczołu piersiowego:
 - zabiegi oszczędzające,
 - amputacje,
- w zakresie regionalnych węzłów chłonnych:
 - limfadenektomia pachowa,
 - biopsja węzła wartownika.

Leczenie oszczędzające (BCT – *Breast conserving therapy*) polega na usunięciu guza z odpowiednio szerokim marginesem zdrowych tkanek. Typ zabiegu zależy od wielkości i usytuowania guza. Celem tego typu operacji jest zachowanie narządu z utrzymaniem efektu kosmetycznego. Podejście to zdecydowanie poprawia jakość życia pacjentek, nie wpływając negatywnie na wyniki terapii. Oszczędzające leczenie chirurgiczne wymaga uzupełnienia terapii w postaci przeprowadzenia naświetlenia piersi. Z tego powodu następuje wydłużenie i podniesienie kosztów bezpośrednich leczenia. Aktualnie prowadzone są badania celem ograniczenia naświetlań, jednakże standardem BCT pozostaje przeprowadzenie zabiegu i zastosowanie następowej radioterapii.

Amputacje piersi mogą być proste, podskórne (prosta z zachowaniem skóry) i zmodyfikowane (metoda Pateya, Moddena i Halsteda). Przeprowadza się je w przypadku przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego z powodu zaawansowania choroby lub indywidualnych przeciwwskazań, w tym braku zgody pacjentki na terapię oszczędzającą.

Chirurgiczne leczenie rekonstrukcyjne (odtwórcze) jest aktualnie częścią terapii onkologicznej także w przypadku raka piersi. Rekonstrukcje mogą być przeprowadzane jednocześnie z zabiegiem leczniczym (amputacja, BCT) lub mogą mieć charakter odroczonej.

Zabiegi operacyjne w obrębie regionalnych węzłów chłonnych są uzależnione od klinicznej oceny co do obecności w nich przerzutów. W przypadku podejrzenia przerzutów następuje usunięcie węzłów pachowych (limfadenektomia pachowa), które obarczone jest dużą liczbą powikłań, w tym trwałym obrzękiem limfatycznym kończyny. Jeśli węzły pachowe klinicznie nie wykazują cech obecności nowotworu standardem jest przeprowadzenie biopsji węzła wartowniczego. Polega ona na podaniu znaczników (barwnych lub radioizotopowych) celem wskazania drogi spływu chłonki z piersi i oznaczeniu węzłów, które są pierwszą „przeszkodą” na jej drodze. Przyjmuje się, że w przypadku histopatologicznego zajęcia węzłów kolejnym etapem jest limfadenektomia pachowa. W pozostałych wypadkach odstępuje się od jej przeprowadzenia.

W zależności od typu leczenia chirurgicznego, oceny stopnia patologicznego zaawansowania (pTNM) oraz morfologii guza następuje decyzja o terapii uzupełniającej. W leczeniu nowotworów o wyższym stopniu zaawansowania lub w szczególnych wypadkach klinicznych terapię rozpoczyna się od indukcyjnej terapii systemowej. Stosowane są wszystkie metody leczenia systemowego, choć zdecydowanie najczęściej jest to chemioterapia. Hormonoterapia może być jedynie dla wybranych grup pacjentek, tj. z obecnością receptorów hormonalnych w guzie, wolnym rozwojem choroby lub przeciwwskazaniem do leczenia cytostatykami. W Polsce, w odróżnieniu od innych krajów, terapia celowana w leczeniu przedoperacyjnym nie jest refundowana, choć ma uzasadnienie medyczne.

Radioterapia jest integralną częścią leczenia oszczędzającego. Zmniejsza ona ryzyko wystąpienia wznowy w pozostałej części gruczołu. Napromienianie w zależności od metody to 25 frakcji promieniowania do dawki 50 Gy w ciągu 5 tygodni lub 15 frakcji do dawki 45 Gy. Napromienianiem objęty jest cały narząd. Dodatkową dawkę promieniowania podaje się na obszar łoża po guzie (tzw. *boost*). Napromienianie przeprowadza się także bez względu na rodzaj zabiegu chirurgicznego, jeśli guz przekracza określoną wielkość (aktualnie T3=5 cm) lub granice chirurgiczne są niedostateczne. Radioterapia okolic chłonnych jest realizowana w przypadku zajęcia chorobą co najmniej 4 węzłów chłonnych. Indywidualnie może być

rozważana także przy zajęciu przez nowotwór mniejszej liczby (1–3) węzłów. Radioterapię w przypadku konieczności zastosowania cytostatyków w leczeniu uzupełniającym stosuje się po zakończeniu chemioterapii.

Głównym czynnikiem determinującym leczenie systemowe jest morfologia guza. Wyróżnia się dwa podtypy histologiczne – rak przewodowy, czyli duktalny, oraz rak zrazikowy, czyli lobularny. Pozostałe podtypy histopatologiczne występują rzadziej, ale też cechują się nieco lepszym rokowaniem (rak tubularny, śluzowy i inne). W ostatniej dekadzie dokonały się zmiany polegające na dostosowaniu terapii nie tylko do zaawansowania, ale przede wszystkim do biologii raka. W ocenie brana jest pod uwagę obecność receptorów: hormonalnych (ER – estrogenowych i PR – progesteronowych) oraz HER 2 (receptor wskazujący możliwość zastosowania terapii celowanej). Ponadto podtyp determinowany jest wskaźnikiem Ki-67, który opisuje zdolność mnożenia się komórek raka. Obowiązujący podział raka na podtypy został zaprezentowany w Tabeli 4.

Tabela 4. Definicja biologicznych podtypów raka piersi na podstawie oceny histopatologicznej metodą immunohistochemiczną (Źródło: Jassem, Krzakowski 2013, str. 225)

Podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna	Uwagi
Luminalny A	ER+ HER2– Ki-67 < 14% PgR ≥ 20% Korzystna sygnatura molekularna	
Luminalny B	Luminalny B, HER2– ER/PgR+ HER2– Ki-67 ≥ 14% lub PgR < 20%	Jeśli nie jest możliwe oznaczenie Ki-67, można się kierować stopniem zróżnicowania histologicznego
	Luminalny B, HER2+ ER+ HER2+ Każde Ki-67 i PgR	
HER2+ nie „luminalny”	ER/PgR– HER2+	
Basal-like	„Potrójnie ujemny” bez specjalnego typu (dawny przewodowy) ER/PgR– HER2–	Około 80% raków „potrójnie ujemnych” pokrywa się z basal-like, ale mieszczą się tu także typy o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty)
Specjalne typy histologiczne	ER+ (sitowaty, cewkowy i śluzowy) ER– (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny)	

Zasady stosowania terapii raka piersi są ujednolicone. Istnieje kilka kompatybilnych ze sobą przewodników postępowania medycznego, utworzonych przez duże międzynarodowe towarzystwa naukowe. W Europie (w tym w Polsce) są to zalecenia w oparciu o konsensus wypracowany przez specjalistów w czasie cyklicznych konferencji w St. Gallen (dla wczesnego raka piersi) i Lizbonie (dla przerzutowego raka piersi).

Tabela 5. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny histopatologicznej metodą IHC wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013 (Źródło: Jassem, Krzakowski 2013, str. 239)

Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
Luminalny A	hormonoterapia	Chemioterapia w nielicznych przypadkach masywnego zajęcia węzłów lub innych czynników ryzyka
Luminalny B, HER2–	hormonoterapia ± chemioterapia (większość chorych)	Zastosowanie chemioterapii i jej rodzaj w zależności od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych
Luminalny B, HER2+	chemioterapia + trastuzumab + hormonoterapia	Brak danych na temat leczenia bez udziału chemioterapii
HER2+ nie „luminalny”	chemioterapia + trastuzumab	Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica > 5 mm) i u chorych z pN+
Rak „potrójnie ujemny”, bez specjalnego typu (dawny przewodowy)	chemioterapia	
Specjalne typy histologiczne		
ER+	HTH	
ER–	chemioterapia	W przypadku N0 można nie stosować chemioterapii w raku rdzeniastym i gruczołowo-torbielowatym

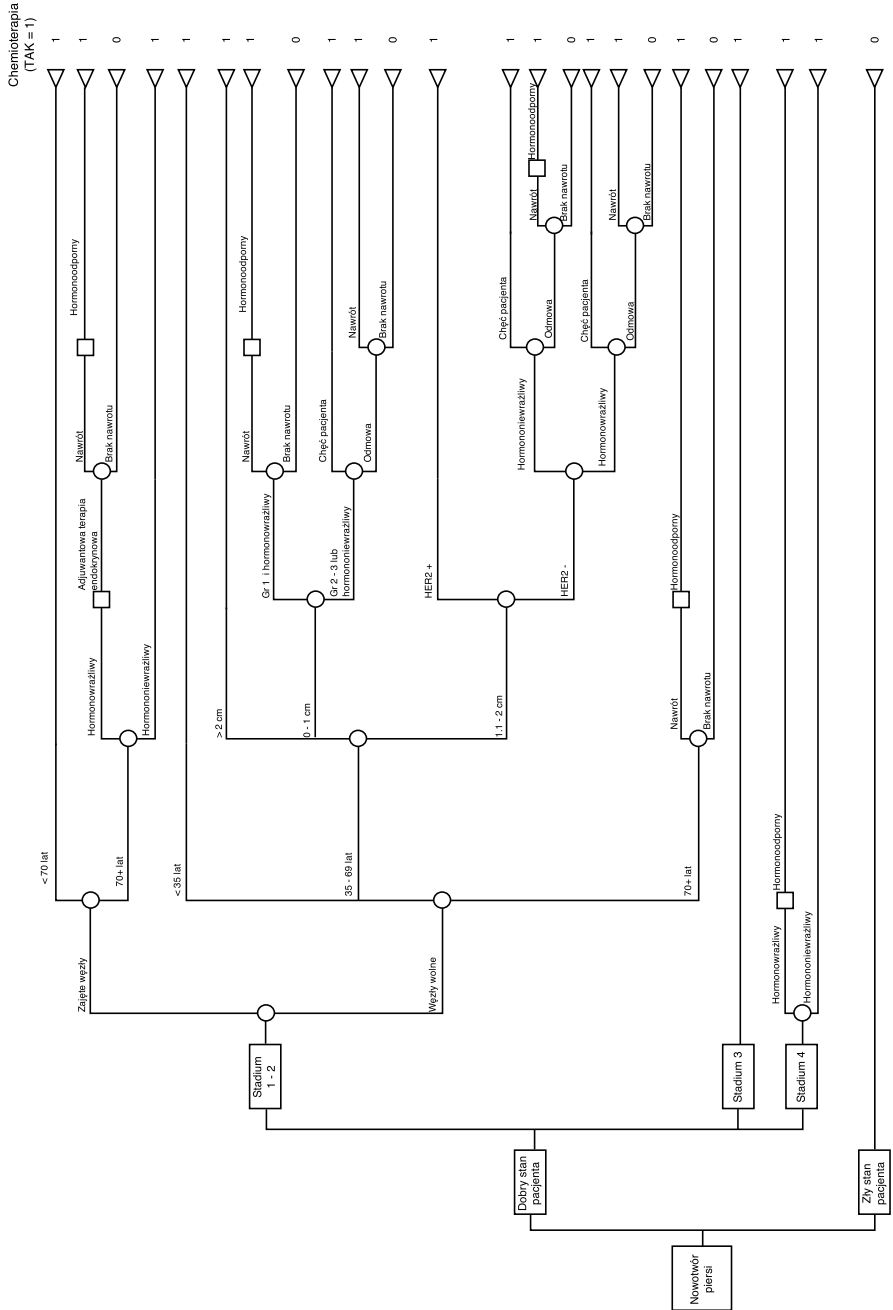
Aktualne różnice w terapii wczesnego raka piersi dotyczą ograniczeń refundacji, a co za tym idzie – możliwości zastosowania terapii celowanej. W Polsce refundacja nie obejmuje leczenia uzupełniającego trastuzumabem przed operacją oraz raków, których wielkości guza jest pomiędzy 0,5 cm a 1 cm.

Większe dysproporcje dotyczą dostępności do leków nowoczesnych, w tym celowanych, w leczeniu uogólnionego raka piersi. Proces rejestracji produktu leczniczego w Polsce jest

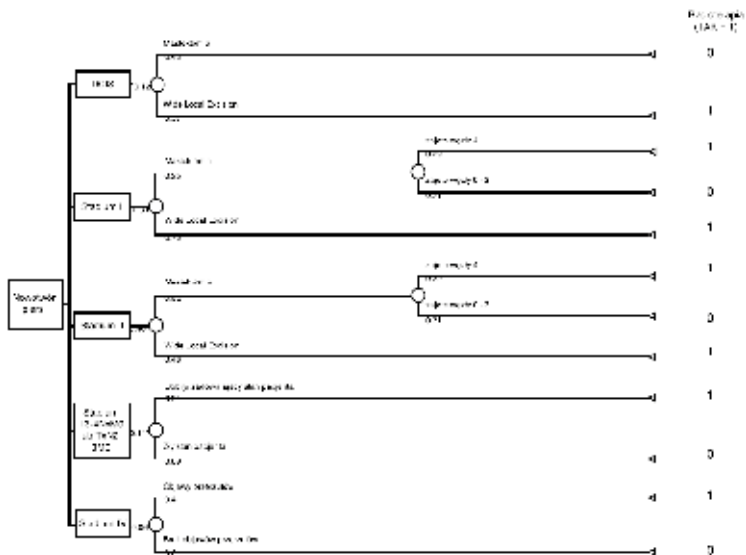
stosunkowo kosztowny i długotrwały, podobnie jak proces zapewnienia refundacji. W efekcie obserwowane jest ograniczenie dostępności do terapii innowacyjnych. Dokładne dysproporcje w dostępie do nowoczesnych technologii leczenia opisano w raporcie instytucji unijnych (Komisja Europejska, 2014).

Modele decyzyjne w leczeniu nowotworów piersi

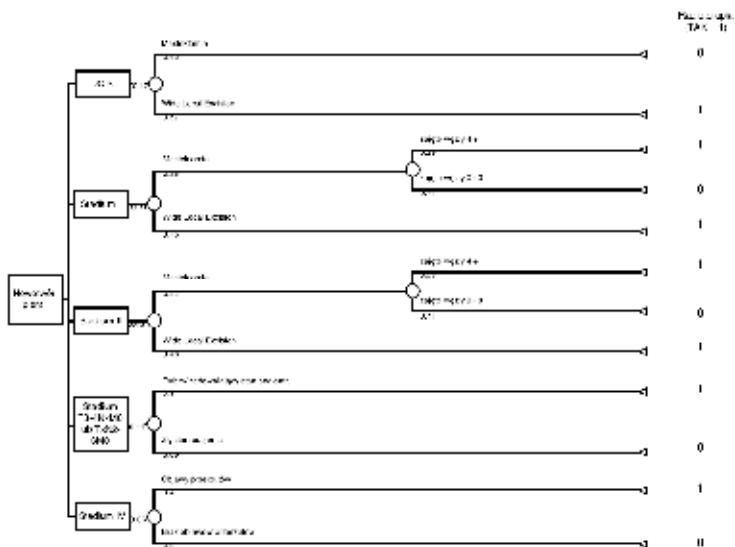
W literaturze modele decyzyjne w leczeniu nowotworów piersi prezentowane są zwykle w postaci drzew decyzyjnych. Ng i inni (2010) opisali model leczenia chemioterapeutycznego dla Australii. Model leczenia radioterapeutycznego dla Szkocji został opracowany przez NHS Scotland (2005), natomiast dla Australii został opublikowany przez Bartona (2013). Obrazujące je drzewa zaprezentowano na Rysunkach 1–3.



Rysunek 1. Drzewo decyzyjne dla chemioterapii w Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Ng et al., 2010)



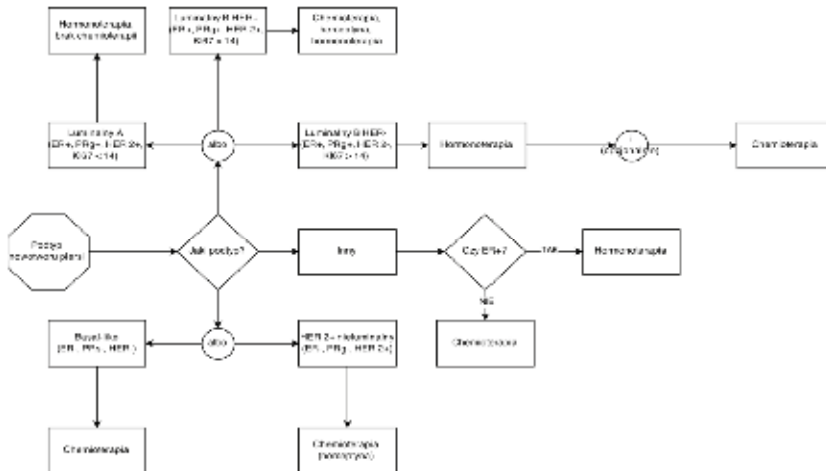
Rysunek 2. Drzewo decyzyjne dla stosowania radioterapii w Szkocji (źródło: oprac. wł. na podst. NHS Scotland, 2005)



Rysunek 3. Drzewo decyzyjne dla stosowania radioterapii w Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Barton, 2013)

Teoretyczny model leczenia onkologicznego w Polsce, uwzględniający zarówno leczenie chirurgiczne, jak i chemioterapię oraz radioterapię, zaprezentowano na Rysunku 4–5⁹⁵. Model ten został stworzony na bazie analiz modeli zaprezentowanych powyżej, skorygowanych o standardy leczenia onkologicznego zalecane przez towarzystwa naukowe w Polsce oraz o wiedzę ekspercką w zakresie praktyki leczenia nowotworów piersi w Polsce.

⁹⁵ W celu zapewnienia czytelności grafu, został on podzielony na dwie części tj. Rysunek 4 oraz Rysunek 5. Rysunek 5 jest dalszą częścią grafu w węźle *Podtyp nowotworu piersi*.



Rysunek 5. Schemat decyzyjny dla punktu *Podtyp nowotworu piersi* na Rysunku 4 (źródło: oprac. wł.)

Empiryczny model leczenia nowotworu piersi w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) w roku 2012 zanotowano w Polsce 16 866⁹⁶ nowotworów piersi u obu płci, w tym około 100 wystąpiło u mężczyzn. Aktualnie wśród kobiet w Polsce rak piersi jest najczęstszym występującym nowotworem złośliwym (22,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe). Co roku na nowotwór złośliwy piersi w Polsce choruje coraz większa liczba kobiet i zgodnie z danymi KRN w ciągu ostatnich trzech dekad zachorowalność na ten rodzaj nowotworu wzrosła ponad dwukrotnie (Wojciechowska, Didkowska, 2011).

Rak piersi stanowi drugą przyczynę zgonów kobiet (po raku płuca) wywołaną przez nowotwory złośliwe. W 2011 roku z jego powodu zmarło ok. 5,3 tys. kobiet, co stanowiło 13% zgonów nowotworowych. Zachorowalność cechowana jest przez trend wzrostowy, natomiast nastąpiło odwrócenie trendu umieralności. Poprawa w zakresie profilaktyki, wczesnego wykrywania i optymalizacja terapii spowodowała rozejście się krzywych zachorowalności i umieralności.

⁹⁶ Zaprezentowane dane przekazane przez KRN zostały poddane procesowi wstępnej weryfikacji na podstawie bazy NFZ. Oznacza to, że nie wykazano pacjentów, którzy pojawili się po raz pierwszy w danym roku w bazie KRN z rozpoznaniem odpowiednim dla nowotworu piersi oraz zostali wykazani z takim rozpoznaniem w bazie NFZ przed tym rokiem.

Skonstruowanie pełnego, empirycznego modelu leczenia nowotworów piersi opartego na modelu teoretycznym, zaprezentowanym na Rysunku 5, wymagałoby posiadania dostępu do danych zawierających informację o stopniu zaawansowania nowotworu czy też podtypie nowotworu piersi. Jedynym źródłem informacji o stopniu zaawansowania nowotworu jest baza Krajowego Rejestru Nowotworów. Przeprowadzana analiza tej bazy przy wykorzystaniu bazy Narodowego Funduszu Zdrowia dostarczyła dowodów na znaczne braki sprawozdawcze w pierwszej z nich. Po pierwsze, dla znacznej części wpisów nie odnotowano stopnia zaawansowania, co zaprezentowano w Tabeli 6. Udział wpisów bez podania stopnia zaawansowania choroby waha się między 17–22% w zależności od roku. Równocześnie zaobserwowano bardzo niski odsetek osób ze stadium I.

Tabela 6. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu w bazie KRN dla nowych pacjentów (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	707	758	758	4%	4%	4%
II	7 342	7 552	7 165	45%	44%	42%
III	4 521	4 563	4 299	28%	26%	25%
IV	1 026	1 075	955	6%	6%	6%
Brak stadium w KRN	2 782	3 358	3 689	17%	19%	22%
łącznie	16 378	17 306	16 866	100%	100%	100%

Oprócz braków w informacji o stopniu zaawansowania nowotworu, zaobserwowano fakt nie pojawienia się chorego w rejestrze KRN, mimo jego pojawienia się w bazie NFZ. Na podstawie analizy udzielonych świadczeń⁹⁷, część z tych pacjentów została uznana za chorych w procesie *follow-up* lub za pacjentów leczonych w danym momencie z innego powodu niż nowotwór (pomimo wpisanego ICD-10 odpowiedniego dla raka piersi). Analiza świadczeń dla chorych, którym udzielono świadczenia szpitalnego lub w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, a którzy nie zostali odnotowani w Krajowym Rejestrze Nowotworów, dała podstawę do stwierdzenia, iż rocznie około 2,9 tys. pacjentów nie jest rejestrowanych w tej bazie. Kategoryzację pacjentów, na podstawie udzielonych świadczeń zaprezentowano w Tabeli 7.

⁹⁷ Na temat metodologii szacowania zapadalności na choroby nowotworowe w Polsce patrz: *Źródła i jakość danych dotyczących epidemiologii nowotworowej w Polsce – metodyka analizy danych*.

Tabela 7. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, których nie zarejestrowano w bazie KRN (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	812	776	838	8%	10%	11%
II	257	276	389	3%	3%	5%
III	289	324	465	3%	4%	6%
IV	1 582	1 464	1 398	16%	18%	19%
Inna przyczyna	3 487	2 551	2 170	35%	32%	29%
Follow - up	3 566	2 616	2 192	36%	33%	29%
łącznie	9 993	8 007	7 452	100%	100%	100%

Ostatecznie, bazując na informacjach z bazy KRN oraz analizie pacjentów rejestrowanych w bazie NFZ, a także na analizie świadczeń, których im udzielono, ustalono, że zachorowalność na nowotwór piersi w latach 2010–2012 była charakteryzowana przez rozkład względem stopnia zaawansowania nowotworu zaprezentowany w Tabeli 8. Porównanie Tabel 6–8 pozwala na wyciągnięcie wniosku, że po zastosowaniu korekty z wykorzystaniem danych Narodowego Funduszu Zdrowia, liczba nowych rozpoznań w analizowanych latach nowotworu piersi wzrosła średniorocznie o ok. 16%. Znacząco zmieniła się również struktura względem stadium zaawansowania, np. udział pacjentów z pierwszym stadium zaawansowania nowotworu piersi wzrósł w 2012 roku do 12% (tj. 3-krotnie), a udział pacjentów z najwyższym stopniem zaawansowania do 14% (tj. ponad dwukrotnie).

Tabela 8. Rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010–2012 (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	2 123	2 272	2 394	11%	11%	12%
II	8 454	8 902	8 721	44%	45%	44%
III	5 494	5 739	5 697	29%	29%	29%
IV	2 979	2 952	2 783	16%	15%	14%
niedefiniowalny	30	14	19	0%	0%	0%
łącznie	19 080	19 879	19 614	100%	100%	100%

Na kolejnym etapie konstrukcji modelu empirycznego poddano analizie świadczenia udzielone pacjentom w ciągu roku od rozpoczęcia terapii. Na podstawie procedur sprawozdawanych wg Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych ICD-9 oraz Jednorodnych Grup Pacjentów zdefiniowano cztery zmienne niosące informację o tym (1) czy pacjent przeszedł zabieg chirurgiczny piersi (został zdefiniowany słownik procedur ICD-9 wskazujących odpowiednie leczenie chirurgiczne), (2) czy pacjent został poddany leczeniu chemioterapeutycznemu⁹⁸, (3) czy pacjent został poddany leczeniu radioterapeutycznemu oraz (4) czy pacjentowi udzielono świadczenia paliatywne. Podejście to umożliwiło przedstawienie wyników analizy w formie czterech drzew binarnych (dla każdego stadium nowotworu), prezentujących liczebność grupy uzyskanej w ramach kolejnych podziałów, wielkość grupy względem poprzedniego podziału oraz względem całej populacji nowych chorych na nowotworów piersi (bez względu na stadium zaawansowania). Dla grup o liczebności poniżej 50 pacjentów nie dokonywano kolejnych podziałów. Ponadto zamieszczono informacje o odnotowanych przypadkach zgonu w ciągu 365 dni od momentu pojawienia się w systemie wśród pacjentów zaklasyfikowanych do danej grupy⁹⁹. Prezentowane dane dotyczą pacjentów, którzy weszli do systemu w 2012 roku (por. Rysunek 6).

Model empiryczny potwierdza, że w ujęciu ogólnym najczęstszym sposobem leczenia nowotworu piersi jest chirurgia, która stosowana jest w 80,6% przypadków (por. Tabela 9). Prawie 100% pacjentów z nowotworem piersi w pierwszym stadium zaawansowania przeżywa pierwszy rok od momentu rozpoczęcia leczenia. Wraz ze wzrostem stadium, wartość tej statystyki maleje i wynosi odpowiednio 98,5% dla stadium drugiego, 94,2% dla stadium trzeciego oraz 53,5% dla stadium czwartego (por. Rysunek 6).

Tabela 9. Empiryczny model leczenia nowotworu piersi w Polsce, cz. 1 (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	procent pacjentów poddanych danej terapii
chirurgia piersi	80,6%
chemioterapia	51,7%
radioterapia	53,0%

⁹⁸ W tym: czy pacjent został poddany terapii celowanej lub hormonoterapii w ramach programów lekowych i programów terapeutycznych. Nie uwzględniono hormonoterapii opartej na lekach wykupowanych przez pacjenta w aptece.

⁹⁹ Ze względu na dostępność danych nie rozróżniano przyczyn zgonu.

Tabela 10. Empiryczny model leczenia nowotworu piersi w Polsce, cz. 2 – procent pacjentów poddanych danej terapii w zależności od stadium (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	stadium I	stadium II	stadium III	stadium IV
chirurgia piersi	97,1%	93,6%	88,3%	9,8%
chemioterapia	23,8%	44,9%	70,1%	58,8%
radioterapia	36,6%	60,2%	64,0%	21,8%

W przypadku stadium I-III, najczęściej stosowanym sposobem leczenia pozostaje chirurgia piersi, natomiast pacjenci z ostatnim stadium nowotworu najczęściej poddawani są chemioterapii. Radioterapia jest natomiast najczęściej stosowana (względnie) w przypadku stadium trzeciego oraz drugiego (por. Tabela 10).

Analiza Tabeli 11 pozwala stwierdzić, że nie różnicując analizowanej populacji pacjentów ze względu na stadium zaawansowania, najczęstszym schematem leczenia jest równoczesna¹⁰⁰ chirurgia, chemioterapia i radioterapia, stosowana w 28,41% przypadków. Najrzadziej zaś stosuje się samą radioterapię (2,00%) oraz radioterapię i chemioterapię (2,32%).

Tabela 11. Empiryczny model leczenia nowotworu piersi w Polsce, cz. 3 (źródło: oprac. wł.)

Czy chirurgia piersi?					
NIE – 19%		radioterapia			Łącznie
			NIE	TAK	
	chemioterapia	NIE	7,37%	2,00%	9,37%
		TAK	7,71%	2,32%	10,03%
Łącznie		15,09%	4,32%	19,41%	
TAK – 81%		radioterapia			Łącznie
			NIE	TAK	
	chemioterapia	NIE	18,71%	20,26%	38,97%
		TAK	13,22%	28,41%	41,62%
Łącznie		31,93%	48,66%	80,59%	

¹⁰⁰ Użycie pojęcia *równoczesna* w odniesieniu do chirurgii/chemioterapii/radioterapii, ma na celu podkreślenie faktu, że dwa/trzy rodzaje terapii są stosowane w leczeniu jednego pacjenta, maksymalnie w ciągu roku od rozpoczęcia jego leczenia. W takim samym kontekście pojęcie to jest używane w dalszej części pracy.

Najczęstszym sposobem leczenia nowotworu piersi w I stopniu zaawansowania jest sama chirurgia piersi, która stosowana jest w prawie 52% przypadków. 22% pacjentów zostało poddanych równocześnie chirurgii piersi i radioterapii, a niespełna 14% – równoczesnej chirurgii, chemioterapii i radioterapii. Prawie co dziesiąty pacjent był leczony przy zastosowaniu chirurgii piersi i chemioterapii.

W przypadku II stopnia zaawansowania nowotworu piersi najczęściej stosuje się równoczesną chirurgię piersi i radioterapię (ponad 30% przypadków) oraz równoczesną chirurgię piersi, chemioterapię i radioterapię (ponad 28% przypadków). Co piąty pacjent w analizowanym stadium zaawansowania poddawany jest samej chirurgii, a w 15% przypadków stosuje się schemat chirurgia i chemioterapia. Co ciekawe, 324 pacjentów, którym w bazie KRN zostało przypisane stadium drugie, nie zostało poddanych żadnej z analizowanych terapii, z czego 12% nie przeżyło pierwszego roku.

Pacjenci w III stadium zaawansowania raka piersi są najczęściej poddawani jednoczesnej chirurgii, chemioterapii oraz radioterapii (48% przypadków). W ponad 16% stosowano jednoczesną chirurgię i chemioterapię, w 13% chirurgię i radioterapię, a w 11% samą chirurgię. Ponadto, prawie 3% pacjentów zostało poddanych świadczeniom paliatywnym.

Najczęściej stosowanym schematem leczenia w przypadku pacjentów z najwyższym stadium zaawansowania choroby jest sama chemioterapia (prawie 44%). Wobec ponad 782 pacjentów (28%) nie zastosowano chirurgii, radioterapii ani chemioterapii, z czego świadczeniom paliatywnym poddano 28% z nich. Jednoczesną chemioterapię i radioterapię zastosowano wobec 9% pacjentów. Taki sam odsetek został poddany samej radioterapii. Świadczeniom paliatywnym poddano ponad 27% chorych z czwartym stadium zaawansowania.

Podsumowanie

Sytuacja epidemiologiczna Polski na tle innych krajów europejskich jest niekorzystna. Istnieje znaczna dysproporcja w wynikach terapii pomiędzy Polską a krajami Europy Zachodniej, o czym świadczą różnice w pięcioletnich przeżyciach. Opisany stan rzeczy wskazuje na konieczność dokonania zmian w diagnostyce i terapii na rzecz poprawy wyników leczenia. Podstawowym działaniem pozostaje edukacja oraz poprawa zgłaszalności w ramach badań przesiewowych, gdyż te dwa czynniki wpływają istotnie na poprawę przeżyć pięcioletnich. Wczesna diagnoza daje możliwość zastosowania technik oszczędzających narząd oraz przede wszystkim zwiększa szanse na pełne wyleczenie. Konieczne jest wdrożenie standardu wielodyscyplinarnego podejścia do terapii oraz podawanie wyników leczenia poszczególnych ośrodków do wiadomości publicznej. Zmiany systemowe zostały zapoczątkowane, ale wymagają oceny jakościowej.

Przedstawiony w artykule model empiryczny w sposób szczegółowy opisuje schematy leczenia pacjentów z nowotworem piersi. Został on zbudowany na podstawie analizy świadczeń udzielonych pacjentom w ciągu roku od pojawienia się w systemie z rozpoznaniem nowotworowym. Wykorzystując model ustalono, że najczęstszym schematem leczenia nowotworu piersi w Polsce jest równoczesna chirurgia, chemioterapia i radioterapia. Najrzadziej stosuje się samą radioterapię oraz jednoczesną radioterapię i chemioterapię. Ponadto w trakcie budowy modelu uzupełniono braki danych odnośnie stadium zaawansowania nowotworu występujące w Krajowym Rejestrze Nowotworów oraz wykazano, że statystyki zapadalności oraz chorobowości opracowywane na podstawie tego rejestru są niedoszacowane.

Wyniki uzyskane w trakcie opracowywania modelu dają możliwość skonstruowania dokładnych prognoz dotyczących kosztów leczenia nowotworu piersi z punktu widzenia płatnika.

Bibliografia:

- Barton M., Jacob S., Shafiq J., Hsin Wen Wong K., Thompson S., Delaney G., Hanna T. (2013) *Review of optimal radiotherapy utilization rates.*
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002) Breast cancer and breastfeeding; collaborative re-analysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 360, s. 187–195.

- EUROCARE-5 Database, dostęp: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>, data pobrania: 2.04.2015.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. (2013), *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet], Lyon: International Agency for Research on Cancer. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr>, data pobrania: 2.04.2015.
- Jasem J., Krzakowski M. (2014) *Rak piersi – praktyczny przewodnik dla lekarzy*. Gdańsk: Via Medica.
- Komisja Europejska (2014) *Research and Innovation performance in Poland. Country Profile 2014*, Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Kornafel J. (2011) *Wprowadzenie do specjalizacji z ginekologii onkologicznej. Podstawy radioterapii nowotworów*. Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.
- Krajowy Rejestr Nowotworów, Nowotwory piersi u kobiet (C50), Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowodwory-piersi-kobiet/>, data pobrania: 2.04.2015.
- Matkowski R. (2008) *Epidemiologia raka piersi*. Dostęp: <http://www.wok.wroclaw.pl/upfiles/szkolenia/07/puo/Matkowski.pdf>, data pobrania 2.04.2015.
- NHS Scotland (2005) *Cancer In Scotland Radiotherapy Activity Planning For Scotland 2011–2015*.
- Ng W., Delaney G., Jacob S., Barton M. (2010) Estimation of an optimal chemotherapy utilisation rate for breast cancer: Setting an evidence-based benchmark for the best-quality cancer care. *European Journal of Cancer*.
- Pieńkowski T. et al. (2011) *Rak piersi. Leczenie ogólnoustrojowe*, Warszawa: Medmedia.
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Krzakowski, M., Jassem, J. (red.) (2013) *Rak piersi*. Dostęp: [www: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf), data pobrania: 2.04.2015 r.
- Program Badań Przesiewowych. Dostęp: <http://pbp.org.pl>.
- Smaga A., Mikułowska M., Komorowska A., Falkiewicz B., Gryglewicz J. (2014) *Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja*. Warszawa: Sequence HC Partners Sp. z o.o.
- Wojciechowska U., Didkowska J. *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce 2011*. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostęp: <http://onkologia.org.pl>.

Model struktury leczenia w nowotworach żeńskich narządów płciowych

Iwona Włodarska-Polińska, Filip Urbański

Wprowadzenie

Nowotwory narządu płciowego są jednym z najczęstszych schorzeń onkologicznych u kobiet – według danych prezentowanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów, w latach 2010–2012 stanowiły ponad 16% wszystkich zachorowań onkologicznych u kobiet i były przyczyną ok. 14% zgonów z powodu nowotworów. Najczęściej występującymi nowotworami żeńskich narządów płciowych są: rak trzonu macicy, nowotwór jajnika oraz rak szyjki macicy¹⁰¹. Z tego względu w niniejszej pracy zostaną poddane analizie te trzy najczęściej występujące nowotwory narządu rodne. Wspólną cechą tej grupy schorzeń jest lokalizacja w miednicy małej, natomiast czynnikami różnicującymi są biologia i kierunek szerzenia się nowotworu.

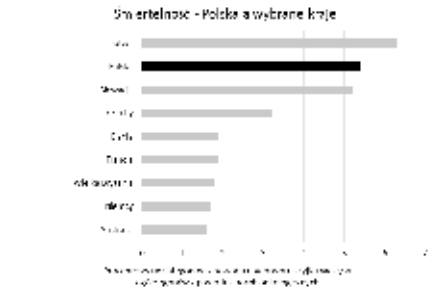
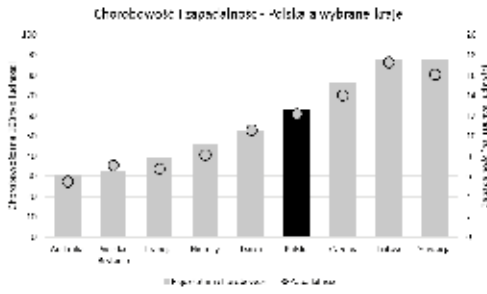
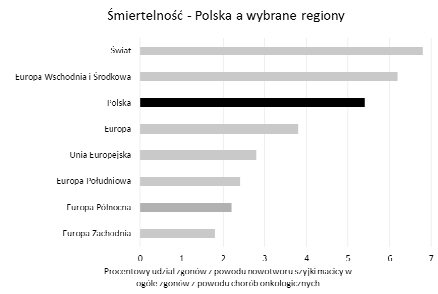
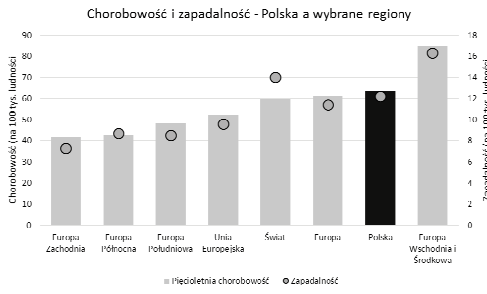
Rak szyjki macicy jest nowotworem szerzącym się miejscowo, naciekającym na tkanki najbliższe położone i dającym przerzuty w pierwszej kolejności drogą naczyń limfatycznych do regionalnych węzłów chłonnych. Utkanie tego nowotworu to rak płaskonabłonkowy, cechujący się różnym stopniem złośliwości. Rak trzonu macicy to z kolei nowotwór o utkaniu raka gruczolowego, który daje wczesne objawy kliniczne i w większości przypadków jest rozpoznawany w I stadium choroby. W przypadkach zaawansowanych szerzy się zarówno drogą naczyń limfatycznych, jak i naczyń krwionośnych, dając przerzuty odległe. Rak jajnika jest nowotworem narządu rodne o najgorszych rokowaniach. Rozwija się długo bezobjawowo w jamie brzusznej oraz cechuje go duża skłonność do rozsiewu na powierzchni otrzewnej i w obrębie całego narządu rodne, w tym w obrębie drugiej gonady i węzłów chłonnych jamy brzusznej. W związku z odmienną biologią w poszczególnych typach nowotworów żeńskich narządów płciowych obowiązuje odmienna filozofia leczenia.

¹⁰¹ Za kryterium przyjęto surowy współczynnik zapadalności (onkologia.org.pl).

Analiza epidemiologiczna

W większości przypadków raka szyjki macicy stwierdza się zakażenie wirusem HPV (*human papilloma virus*). Zakażenie tym wirusem uznawane jest za podstawowy czynnik etiologiczny raka szyjki macicy. Za najbardziej onkogenne typy wirusa uważa się typy 16 i 18, które są odpowiedzialne odpowiednio za 53% i 15% przypadków (Villa et al., 2005). Kobiety chorujące na raka szyjki macicy to głównie osoby wczesnie rozpoczynające życie seksualne, posiadające wielu partnerów seksualnych, mające za sobą wiele porodów, a także osoby o niskim statusie społecznym oraz palące papierosy. Wśród innych czynników ryzyka zachorowania wymienia się zakażenia wirusem HIV i inne schorzenia obniżające odporność, zakażenia patogenami przenoszonymi drogą płciową, niewłaściwą dietę oraz wieloletnie stosowanie antykoncepcyjnych środków hormonalnych (Kornafel et al., 2013; NCCN). W krajach rozwiniętych spadek zachorowań na ten nowotwór jest wynikiem wdrożenia profilaktyki pierwotnej (tj. wprowadzenia szczepień przeciwko HPV), jak i profilaktyki wtórnej (tj. badań przesiewowych) (Castellsagué et al., 2006; Kornafel et al., 2013). Działania te doprowadziły do obniżenia śmiertelności z powodu raka szyjki macicy (Didkowska et al., 2011, NCCN).

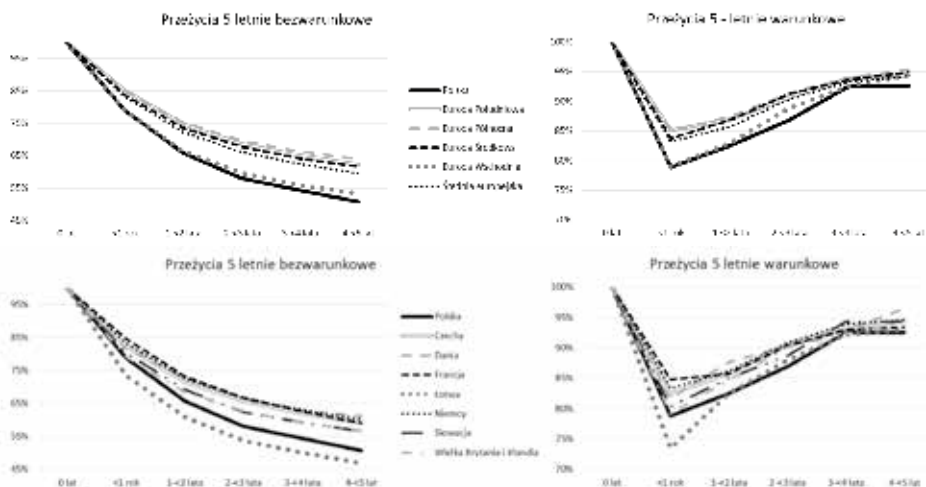
W Polsce, podobnie jak w pozostałych krajach naszego regionu (Czechy, Słowacja, Łotwa), odnotowuje się wyższe wartości trzech podstawowych destymulant w epidemiologii raka szyjki macicy (tj. pięcioletniej chorobowości, zapadalności oraz śmiertelności) aniżeli w krajach z lepiej rozwiniętą opieką onkologiczną (por. Wykres 1).



Wykres 1. Podstawowe statystyki dotyczące epidemiologii nowotworu szyjki macicy dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. GLOBOCAN 2012)

Zapadalność na raka szyjki macicy utrzymuje się w Polsce na średnim poziomie w stosunku do zachorowań w Europie. Spośród analizowanych państw jedynie na Łotwie zaobserwowano niższe wartości statystyk dotyczących pięcioletnich przeżyć niż w Polsce (por. Wykres 2). Obserwacja ta może świadczyć o gorszych wynikach leczenia onkologicznego tego nowotworu lub o gorszej kondycji całego systemu opieki zdrowotnej (np. zbyt późne rozpoczęcie terapii). Jednoznaczne stwierdzenie przyczyn w różnicach dotyczących pięcioletniej przeżywalności wymagałoby uwzględnienia informacji o strukturze stopnia zaawansowania poszczególnych nowotworów, co do tej pory nie było możliwe, ze względu na brak odpowiednich danych¹⁰².

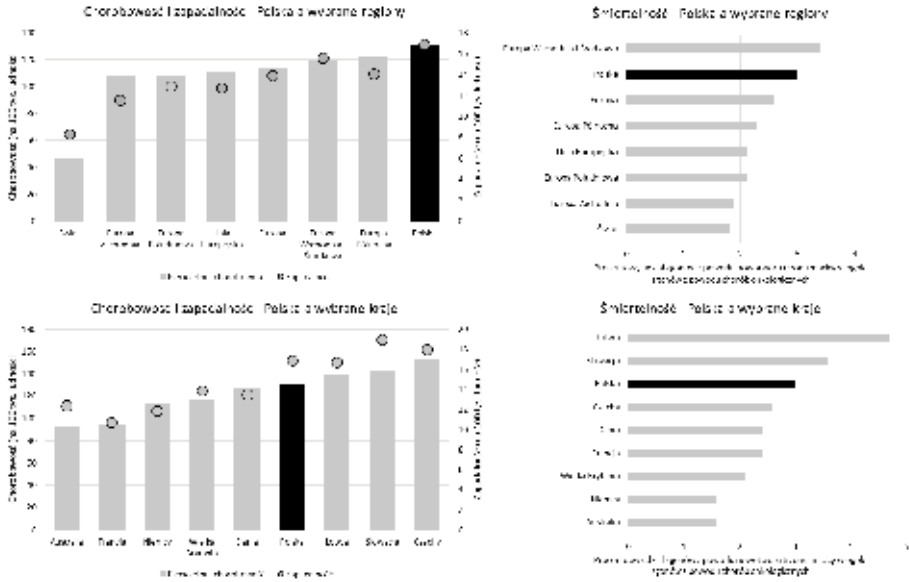
¹⁰² Jak zostanie wykazane w dalszej części pracy, dane zbierane przez Krajowy Rejestr Nowotworów cechują się zbyt dużym odsetkiem braków danych w zmiennej dotyczącej stadium zaawansowania nowotworu, co uniemożliwia jakiegokolwiek wnioskowanie przy jej wykorzystaniu.



Wykres 2. Pięcioletnie przeżycia dla chorych na nowotwór szyjki macicy dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. EURO CARE – 5)

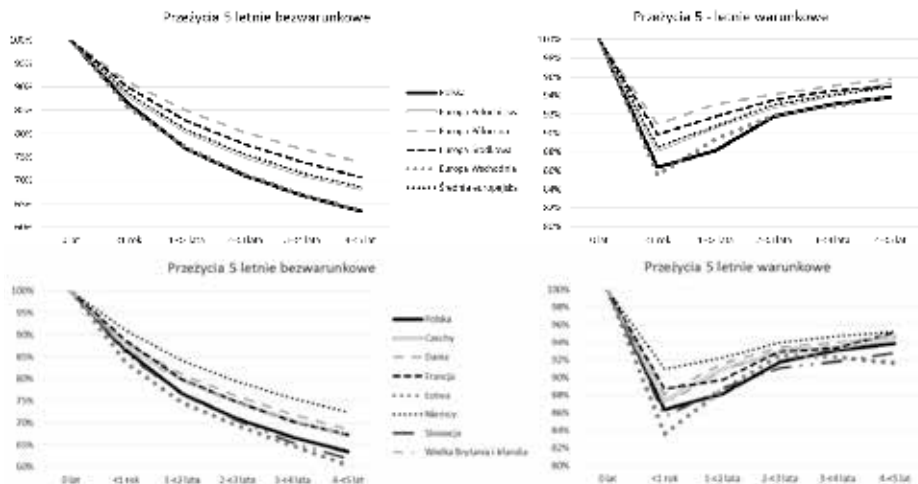
Rak trzonu macicy występuje najczęściej u kobiet powyżej 50 roku życia. Pozostałe czynniki ryzyka zachorowania na raka endometrium to małodziejność, nadmierna stymulacja estrogenowa (otyłość, hormonalnie czynne guzy jajnika, długotrwałe miesiączkowanie, przyjmowanie Tamoksifenu), cukrzyca, nadciśnienie, jak również genetycznie uwarunkowany zespół Lynch. U osób będących nosicielami genu odpowiedzialnego za zespół Lynch ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy sięga 30–60% (Kornafel et al., 2013). Za czynnik działający ochronnie uważa się stosowanie preparatów hormonalnych 2-składnikowych (NCCN).

Jak już wspomniano, rak trzonu macicy jest najczęściej występującym nowotworem żeńskiego narządu płciowego zarówno w Polsce, jak i w większości krajów europejskich. Podobnie jak w przypadku raka szyjki macicy, w Polsce oraz w pozostałych krajach regionu notuje się wyższe wartości statystyk dotyczących chorobowości, zapadalności i śmiertelności niż w krajach lepiej rozwiniętych (por. Wykres 3).



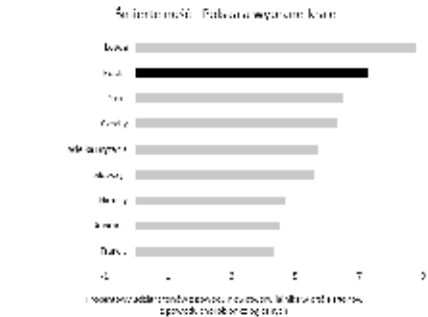
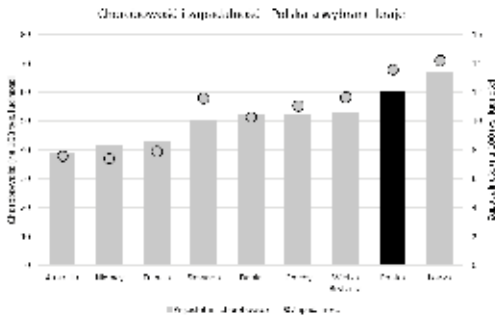
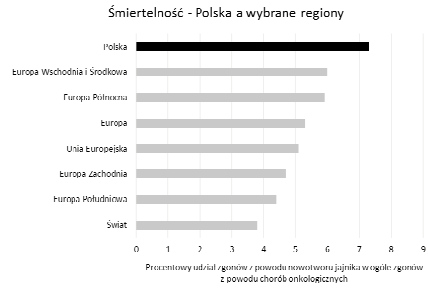
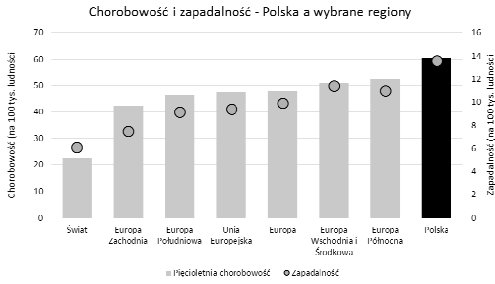
Wykres 3. Podstawowe statystyki dotyczące epidemiologii nowotworu trzonu macicy dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. GLOBOCAN 2012)

Rak trzonu macicy charakteryzuje się najlepszymi rokowaniami spośród analizowanych nowotworów. Wg EUROCARE 5 pięcioletnia przeżywalność wynosi – w zależności od państwa – od 60% (Łotwa) do ponad 72% (Niemcy). Źródło to podaje, że w Polsce statystyka ta przyjmuje wartość 63,42% (por. Wykres 4).



Wykres 4. Pięcioletnie przeżycia dla chorych na nowotwór trzonu macicy dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. EUROCARE – 5)

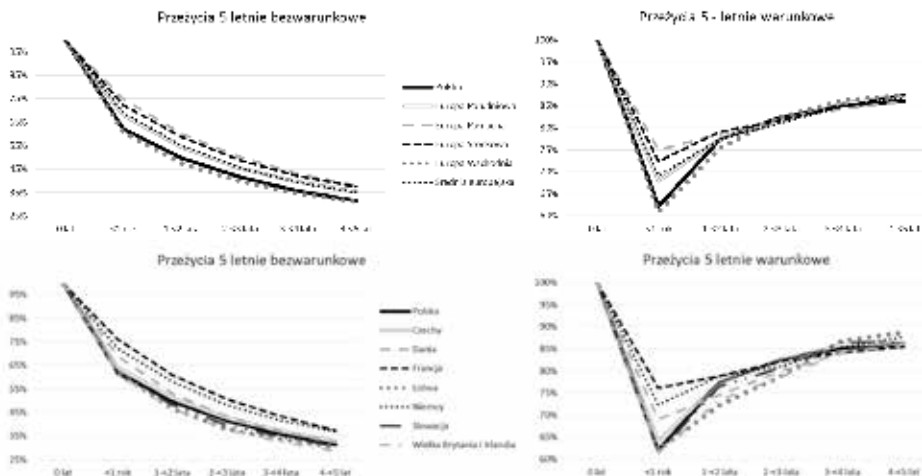
95% przypadków nowotworów jajnika jest pochodzenia nabłonkowego. 13% przypadków guzów jajnika to nowotwory o podłożu genetycznym, uwarunkowanym obecnością mutacji BRCA 1 lub BRCA2, jak również innymi mutacjami odpowiedzialnymi za współwystępowanie raka jajnika i raka piersi. Osobom z tymi czynnikami ryzyka zaleca się profilaktyczne usunięcie narządu rodowego wraz z jajnikami, po zakończeniu okresu rozrodczego. Znacznie wyższe ryzyko zachorowania na raka jajnika posiadają osoby z zespołem Lyncha (rak jelita grubego, endometrium, górnego odcinka przewodu pokarmowego i urotelialny rak moczowodu). Wśród czynników zmniejszających ryzyko zachorowania wymienia się antykoncepcję hormonalną, okluzję jajowodów, wycięcie macicy, karmienie piersią oraz młody wiek w momencie pierwszego porodu (poniżej 25. roku życia). Wzrost ryzyka zachorowania może być spowodowany stosowaniem hormonoterapii doustnej, stanami zapalnymi miednicy oraz stymulacją owulacji jako przygotowanie do sztucznego zapłodnienia (NCCN, Kornafel et al., 2013).



Wykres 5. Podstawowe statystyki dotyczące epidemiologii nowotworu jajnika dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. GLOBOCAN 2012)

W 2011 roku rak jajnika był szóstym najczęstszym nowotworem u kobiet pod względem częstości zachorowań i piątym pod względem liczby zgonów. Od kilkunastu lat obserwuje się nieznaczny wzrost liczby zachorowań i zgonów na raka jajnika, co wynika z procesu starzenia się ludności. Polska charakteryzowana jest przez najwyższe, obok Łotwy, statystyki dotyczące zapadalności, chorobowości oraz śmiertelności z powodu nowotworu jajnika (por. Wykres 5).

Rak jajnika jest nowotworem o najgorszych rokowaniach w analizowanej grupie. Pięcioletnia przeżywalność waha się w zależności od państwa w granicach 30–36% (por. Wykres 6).



Wykres 6. Pięcioletnie przeżycia dla chorych na nowotwór trzonu macicy dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. GLOBOCAN 2012)

Podsumowując, ocena sytuacji epidemiologicznej nowotworów żeńskich narządów płciowych w Polsce, w porównaniu do pozostałych państw uwzględnionych w analizie, różni się w zależności od umiejscowienia nowotworu. W przypadku nowotworu szyjki macicy zapadalność i chorobowość jest zbliżona do poziomu europejskiego i jest niższa niż w pozostałych krajach regionu (Czechach, Słowacji i Łotwie). Podobnie jest w przypadku raka trzonu macicy z zastrzeżeniem, że zapadalność na Łotwie jest minimalnie niższa. W porównaniu z innymi państwami, najmniej korzystne statystyki zostały zaobserwowane w przypadku raka jajnika – wyższą zapadalność i chorobowość odnotowano jedynie na Łotwie. Analiza porównawcza pięcioletnich przeżyć każdego uwzględnionego nowotworu pozwala stwierdzić, że również pod tym względem Polska znajduje się w grupie państw europejskich o najniższych wartościach tej zmiennej.

Analiza ekonomiczna diagnostyki nowotworowej

Mimo wspólnej lokalizacji w miednicy małej, nowotwory żeńskiego narządu płciowego cechowane są przez różnorodny obraz kliniczny. W związku z powyższym każdy z nich wymaga innego podejścia diagnostycznego.

Nowotwory szyjki macicy to najczęściej guzy o utkaniu raka płaskonabłonkowego (80% przypadków), rzadziej gruczołowego (ok. 10% przypadków) lub mające postać mieszaną, tj. gruczołowo-płaskonabłonkową. Znacznie rzadziej obserwowane są raki neuroendokrynne, guzy drobnokomórkowe i mięsaki. Dzięki Narodowemu Programowi Aktywnej Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce proces nowotworowy udaje się rozpoznać we wczesnych stadiach zaawansowania, którymi są zmiany przednowotworowe (CIN2-3) i postacię przedinwazyjne raka (rak śródnabłonkowy). Podstawą badania przesiewowego jest wykonywanie systematycznego badania cytologicznego z tarczy i kanału szyjki macicy w odstępach 3-letnich. W razie nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego wykonywana jest kolposkopia oraz pobrany zostaje materiał do badania histologicznego. W przypadku zmiany klinicznej pierwszoplanowym postępowaniem jest weryfikacja histologiczna zmiany. W celu określenia zaawansowania procesu nowotworowego wykorzystuje się dane z badania podmiotowego i przedmiotowego, ze szczególną oceną węzłów chłonnych. Badanie ginekologiczne wykonane przezpochwowo i przezodbytniczo dostarcza szczegółowych informacji o rozległości guza w miednicy. Badanie to w przypadku osób otyłych i cierpiących przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym. W celach diagnostycznych wykonywane są również badania ogólne krwi i moczu, rentgenowskie zdjęcie klatki piersiowej (w celu wykluczenia rozsiewu do płuc) oraz ultrasonograficzne badanie przezpochwowe i jamy brzusznej. W przypadku rozpoznania wczesnych postaci raka szyjki macicy, aby dokonać oceny głębokości naciekania guza, konieczne jest wykonanie zabiegu diagnostyczno-terapeutycznego tj. konizacji szyjki macicy. W przypadkach zaawansowanych, w sytuacji podejrzenia naciekania narządów sąsiednich wykonywana jest cystoskopia lub proktosigmoidoskopia. Taki zakres badań jest zalecany przez Międzynarodową Federację Ginekologii i Położnictwa (FIGO) w celu określenia stadium zaawansowania nowotworu (por. Tabela 1). Obecnie zalecane są badania obrazowe: tomografii komputerowej, PET-CT i rezonansu magnetycznego.

W obrazie klinicznym wczesnych stadiów dominują: wydzielina wodnista z pochwy, krwawienie kontaktowe po stosunku płciowym oraz okresowe krwawienia nie związane z krwawieniem menstruacyjnym. Jako element rutynowej diagnostyki zaleca się badanie na obecność wirusa HIV.

Tabela 1. Klasyfikacja zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO
(źródło: oprac. wł. na podst. FIGO Committee on Gynecologic Oncology 7th edition)

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
I	Rak ograniczony do szyjki macicy
IA	Rak z mikroinwazją rozpoznany w badaniu pooperacyjnym
IA1	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm, średnica guza ≤ 7 mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 5 mm, średnica guza ≤ 7 mm
IB	Guzy większe niż 7 mm, klinicznie widoczne lub nie
IB1	Guz poniżej 4 cm
IB2	Guz większy niż 4 cm
II	Rak naciekający poza szyjkę macicy (nie dochodzi do ścian kostnych miednicy, naciekający pochwą w 2/3 górnych)
IIA	Naciek sklepienia pochwy i 2/3 górnych pochwy, nie nacieka na przymacicze
IIA1	Guz poniżej 4 cm
IIA2	Guz większy niż 4 cm
IIB	Guz nacieka przymacicza, ale nie dochodzi do ścian kostnych miednicy
III	Guz nacieka przymacicza i dochodzi do ścian kostnych miednicy lub nacieka 1/3 dolną pochwy lub powoduje zastój lub unieczynnienie nerki/nerek
IIIA	Guz nacieka 1/3 dolną pochwy, naciek w przymaciczach nie dochodzi na ścian kostnych miednicy
IIIB	Guz nacieka masywnie przymacicza do kości miednicy lub powoduje wodonercze
IV	Naciekanie przez guz śluzówki pęcherza moczowego i/lub odbyticy, proces przekracza granice miednicy
IV A	Naciekanie narządów sąsiednich
IVB	Przerzuty odległe

Rak trzonu macicy to nowotwór, który pod względem histologicznym i rokowniczym dzieli się na 2 grupy: typ I i II. Do typu I zaliczane są nowotwory dobrze rokujące, hormonozależne, stanowiące ok. 80% przypadków, z mutacjami mikrosatelitarnymi PTEN, PIK3CA i KRAS, co w obrazie histologicznym odpowiada postaciom wysoko dojrzałego raka gruczołowego G1/2. Typ II obejmuje postacie raka niskozróżnicowanego gruczołowego endometroidalnego G3, śluzowego, mesonefroidalnego, surowiczego, jasnokomórkowego oraz postacie płaskonabłonkowe. Charakteryzuje je niestabilność chromosomalna i częste występowanie mutacji TP53.

Pierwszym wczesnym objawem raka trzonu macicy jest krwawienie z dróg rodnych. Rozpoznanie patomorfologiczne ustala się na podstawie biopsji endometrium, biopsji w trakcie histeroskopii lub klasycznego diagnostycznego łyżeczkowania jamy macicy w przypadku stwierdzenia pogrubienia błony śluzowej widocznej w badaniu USG. Najważniejsze informacje w badaniu patologicznym obejmują określenie typu nowotworu, obecność naciekania kanału szyjki macicy i stopień zróżnicowania guza. Zakres badań oceniających stopień zaawansowania jest podobny do zakresu badań stosowanych przy raku szyjki macicy. Szczególną uwagę należy zwrócić na ocenę wielkości trzonu macicy w ultrasonograficznym badaniu przedoperacyjnym oraz na ocenę stanu nie tylko węzłów chłonnych miednicy, ale również paraaortalnych, zarówno w badaniach obrazowych, jak i w obrazie patologicznym. Klasyfikację zaawansowania klinicznego raka trzonu macicy wg Figo zaprezentowano w Tabeli 2.

Tabela 2. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka trzonu macicy wg FIGO nie leczonych operacyjnie (źródło: oprac. wł. na podst. FIGO Committee on Gynecologic Oncology 7th edition)

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
0	Carcinoma in situ (hyperplasia endometrium atypia)
I	Rak ograniczony do trzonu macicy włącznie z cieśnią macicy
IA	Rak ograniczony do trzonu macicy o długości do 8 cm
IIB	Rak ograniczony do trzonu macicy o długości powyżej 8 cm
II	Rak zajmujący trzon i szyjkę macicy
III	Rak naciekający poza macicę, ale nie przechodzący poza miednicę
IV	Rak nacieka poza obszar miednicy i/lub narządy sąsiednie (pęcherz moczowy, odbytnica)
IVA	Naciekanie guza narządów sąsiednich- pęcherza moczowego, odbytnicę, esicę i jelito cienkie
IVB	Obecne przerzuty odległe

Spośród wszystkich guzów złośliwych jajnika, nowotwory nabłonkowe stanowią 95% wszystkich zachorowań. W etiologii tego nowotworu dużą rolę odgrywa genetyczna predyspozycja w postaci nosicielstwa mutacji genowych BRCA1 lub BRCA2, która jest przyczyną ok. 13% zachorowań, genetycznie uwarunkowane rak jajnika i piersi oraz zespół Lyncha (nowotwory jelita grubego, endometrium, górnego odcinka przewodu pokarmowego

i urotelialny rak moczowodu). Badania przesiewowe są prowadzone w subpopulacji o wysokim ryzyku zachorowania, wśród nosicieli mutacji BRCA. 20–30% przypadków rozpoznawane jest we wczesnych stadiach zaawansowania, natomiast ok. 70% to przypadki w III–IV stadium (Kornafel et al., 2013). U pacjentek z wysokim ryzykiem zachorowania zaleca się działania profilaktyczne w postaci usunięcia przydatków, najpóźniej na początku 5. dekady życia, po zakończeniu okresu prokreacji. We wczesnych okresach choroby występują niecharakterystyczne objawy dyspeptyczne lub powiększenie jajnika. W zaawansowanych stadiach klinicznie stwierdza się wodobrzusze oraz płyn w jamie/ach opłucnowych. W 70% przypadków stwierdza się również wzrost poziomu Ca 125. Nie zawsze guz pierwotny jajnika, który rozsiał się w jamie otrzewnowej, osiąga duże rozmiary. Prospektywne badania oceniające skuteczność działań przesiewowych raka jajnika, polegające na ultrasonograficznym badaniu narządu rodno i ocenie poziomu Ca 125, nie wykazują jednoznacznie, aby miały one wpływ na poprawę rokowania (NCCN).

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest badanie ginekologiczne zestawione (przezodbytnicze, przez pochwę i we wziernikach) uzupełnione badaniem ultrasonograficznym jamy brzusznej i przezpochwowe. U pacjentek z rakiem jajnika wykonuje się badania krwi i moczu, w tym poziomy markerów Ca 125, CEA i Ca 15.3, zdjęcie rentgenowskie lub tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. W uzasadnionych przypadkach wykonuje się MGF, badanie endoskopowe jelita grubego i górnego odcinka przewodu pokarmowego. Rozpoznanie histologiczne ustala się na podstawie badania materiału usuniętego w trakcie zabiegu chirurgicznego. Rzadziej weryfikacja jest możliwa na podstawie materiału pobranego z ogniska przerzutowego w wątrobie, węzłach chłonnych oraz badania płynu z jamy otrzewnowej lub opłucnowej. Histologicznie raki jajnika mają postać raków surowicznych, śluzowych, endometrioidalnych, jasnokomórkowych, Brennera oraz postaci mieszane i niezróżnicowane. W badaniu patologicznym, oprócz określenia postaci nowotworu, określa się również stopień złośliwości w skali 2- lub 3-stopniowej. Stadium zaawansowania określa się na podstawie danych z leczenia chirurgicznego i patomorfologicznego wg klasyfikacji FIGO (por. Tabela 3).

Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jajnika wg FIGO nie leczonych operacyjnie (źródło: oprac. wł. na podst. *AJCC 7th edition*)

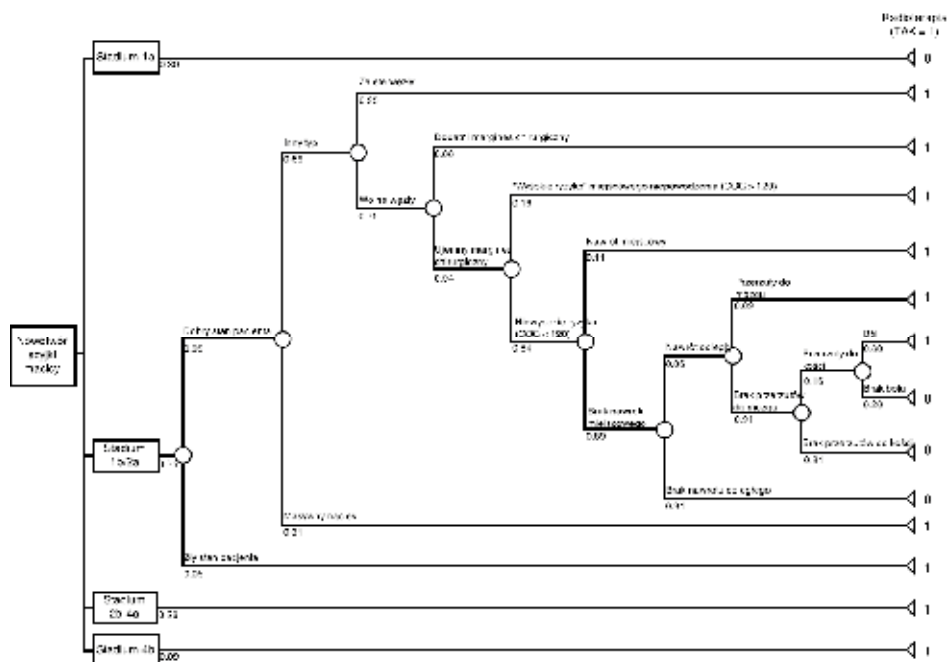
Stopień zaawansowania	Charakterystyka
I	Nowotwór ograniczony do jajnika/ jajników
IA	Guz jednego jajnika, bez naciekania torebki i bez wysięku otrzewnej
IB	Guz obustronny jajników bez naciekania torebki i wysięku otrzewnej
IC	Naciekanie torebki jajnika lub jej pęknięcie, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworu w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z naciekiem narządów miednicy
IIA	Naciekanie macicy lub jajowodów
IIB	Naciekanie innych narządów miednicy (pęcherza moczowego, odbytnicy, pochwy)
IIC	Naciekanie narządów miednicy i obecność komórek nowotworowych w popłuczynach lub płynie z jamy otrzewnowej
III	Guz rozsiany w jamie otrzewnowej i zajęcie węzłów chłonnych zaotrzewnowych i/lub pachwinowych
IIIA	Mikroskopy rozsiew do narządów jamy brzusznej
IIIB	Ogniska rozsiewu w jamie brzusznej do 2 cm
IIIC	Ogniska rozsiewu w jamie brzusznej powyżej 2 cm i/lub zajęcie węzłów chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IV	Przerzuty odległe
IVA	Przerzuty do wątroby
IVB	Przerzuty do innych narządów odległych

Modele decyzyjne w leczeniu nowotworów żeńskich narządów płciowych

Wygodną i często stosowaną formą modeli decyzyjnych w leczeniu nowotworów, w tym nowotworów żeńskich narządów płciowych, są drzewa decyzyjne. Poniżej zaprezentowano opracowany przez NHS Scotland (2005) model leczenia radioterapeutycznego dla Szkocji oraz model leczenia radioterapeutycznego dla Australii (Barton, 2013).

W modelu australijskim leczenia raka szyjki macicy (Barton, 2013), podobnie jak w innych schematach leczenia, metody terapii zależą od stadium zaawansowania. W stadium IA1, który stanowi 30% przypadków raka szyjki macicy, leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. W przypadku stadium zaawansowania IA2–IIA (ok. 35% przypadków), u pacjentek w dobrym stanie ogólnym bez masywnych zmian (69%) przeprowadza się leczenie chirurgiczne. U chorych

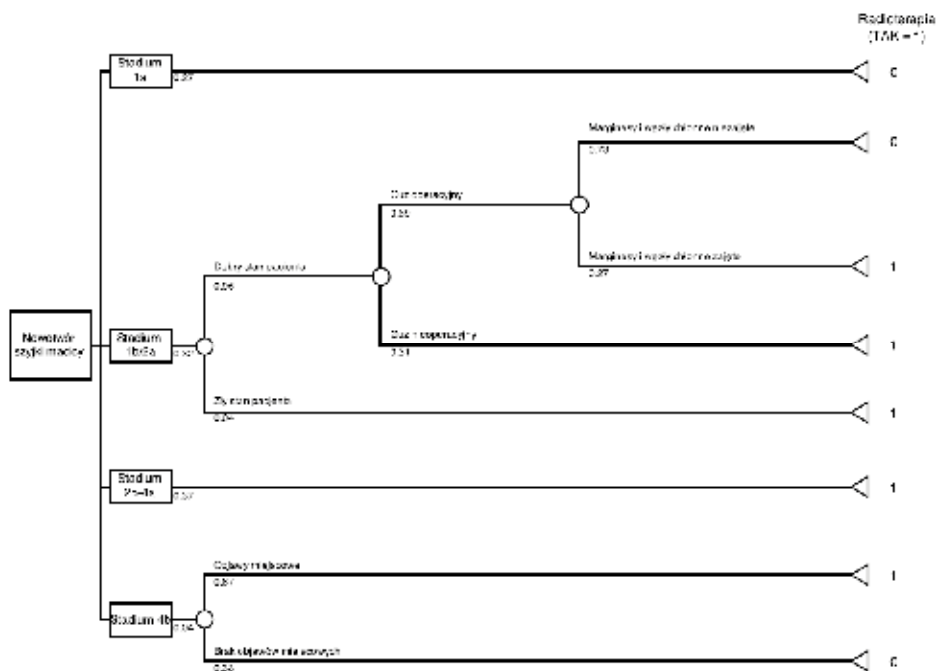
po leczeniu operacyjnym z pozytywnymi węzłami chłonnymi, nieradykalnością mikroskopową, z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w badaniu patologicznym pooperacyjnym stosuje się uzupełniającą radioterapię. Radioterapię stosuje się w tej grupie chorych również w razie wznowy lokoregionalnej (11%) lub rozsiewu do mózgu i/lub kości (6%). W grupie 31% w stadium IB–IIA z masywnym naciekiem lub u chorych w gorszym stanie stosowana jest radioterapia. U pacjentów w stadium IIB–IVA (ok. 26%), stosuje się radioterapię z ewentualną chemioterapią. Pacjenci z rozsiewem do narządów odległych (9%) są przede wszystkim leczeni przy zastosowaniu radioterapii paliatywnej (por. Rysunek 1).



Rysunek 1. Model leczenia radioterapeutycznego nowotworu szyjki macicy dla Australii (źródło: oprac. wł. na podst. NHS Scotland, 2005)

W szkockim modelu leczenia raka szyjki macicy pacjentki w stadium zaawansowania IA (27%) poddawane są leczeniu operacyjnemu (NHS, 2005). W stadium IB/IIA (32%) u chorych w dobrym stanie ogólnym w 69% przeprowadza się leczenie operacyjne, które w 27% jest uzupełniane radioterapią. U chorych z masywnym guzem oraz w złym stanie ogólnym leczeniem z wyboru jest również radioterapia. Grupa chorych w zaawansowaniu IIB–IVA (37%)

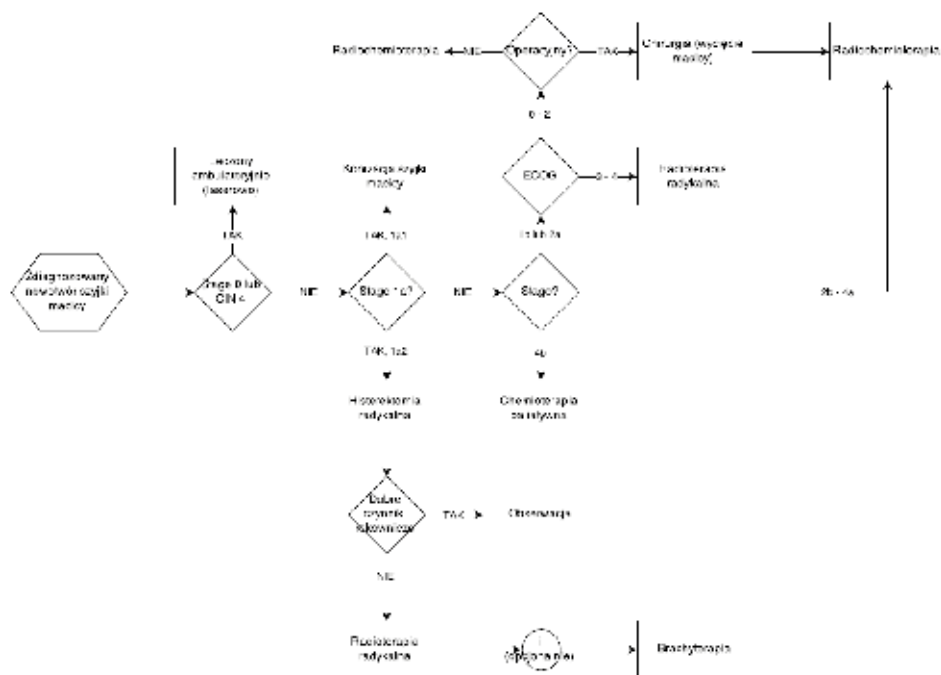
jest leczona zachowawczo promieniowaniem jonizującym, natomiast pacjentki z rozsiewem (4%) i objawami ze strony guza pierwotnego otrzymują leczenie radioterapią (67% w tej grupie chorych) (por. Rysunek 2).



Rysunek 2. Model leczenia radioterapeutycznego nowotworu szyjki macicy dla Szkocji (źródło: oprac. wł. na podst. NHS Scotland, 2005)

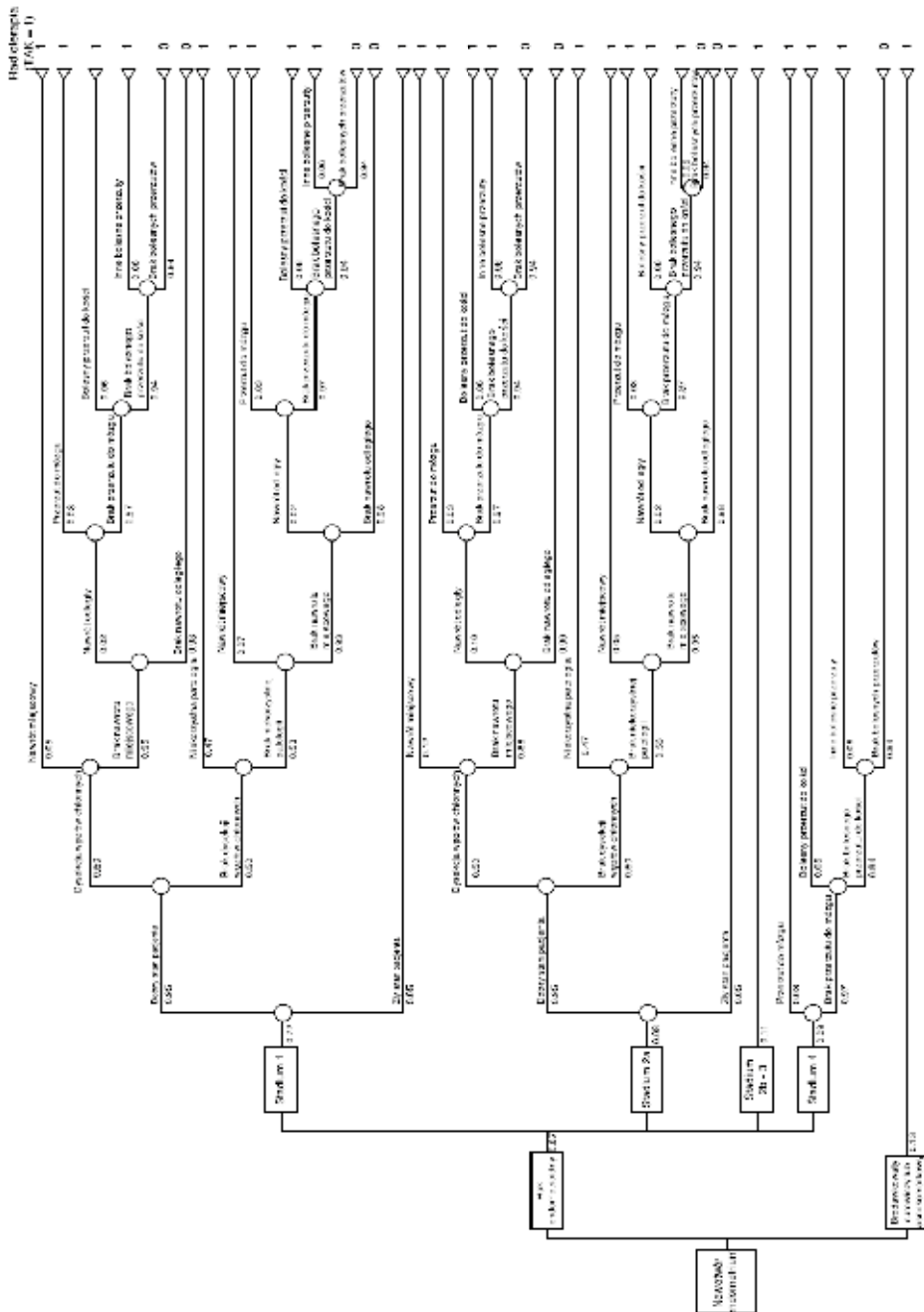
Zgodnie z zaleceniami polskimi, w stanach przedrakowych i w raku śródnabłonkowym leczenie polega na miejscowym usunięciu zmiany. We wczesnych zmianach IA u kobiet młodych planujących ciążę można rozważyć leczenie oszczędzające polegające na konizacji szyjki macicy z oceną radykalności mikroskopowej. W innych przypadkach wykonuje się radykalne usunięcie macicy, podobnie jak w zaawansowaniu IB. U pacjentek w tej grupie zaawansowania, w przypadku niekorzystnych czynników rokowniczych, przeprowadza się leczenie uzupełniające radioterapią. Począwszy od stadium IB do IVA u osób w dobrym stanie ogólnym leczeniem z wyboru jest radiochemioterapia, a u osób z przeciwwskazaniem do leczenia systemowego – samodzielna radioterapia. Pacjentki w stadium rozsiewu są leczone chemioterapią i – w przypadkach objawów klinicznych ze strony ognisk przerzutowych lub guza pierwotnego – paliatywną radioterapią. Uproszczony model teoretyczny leczenia raka szyjki

macy w Polsce, w którym uwzględniono leczenie chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię został zaprezentowany na Rysunku 3. Podstawą modelu są analizy modeli zaprezentowanych powyżej, skorygowane o wytyczne odnośnie leczenia onkologicznego polskich towarzystw naukowych oraz o wiedzę onkologów w zakresie praktyki leczenia raka szyjki macicy w Polsce.



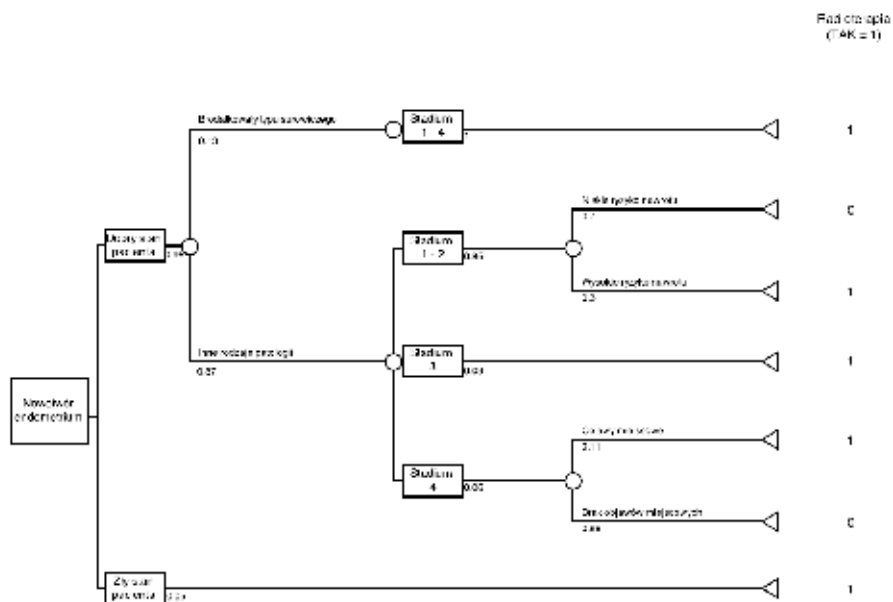
Rysunek 3. Model leczenia nowotworu szyjki macicy w Polsce (źródło: oprac. wł.)

W modelu australijskim rak endometrium jest rozpoznawany najczęściej w I stadium zaawansowania (72% przypadków). U pacjentek po resekcji narządu rodnego bez usunięcia regionalnych węzłów chłonnych stosuje się zawsze uzupełniającą radioterapię, a u pacjentek po radykalnym usunięciu narządu rodnego – tylko w przypadku niekorzystnych czynników rokowniczych lub w przypadku wznowy lub rozsiewu. W pierwszym stadium w 5% przypadków, z powodu złego stanu ogólnego pacjentki nie można wykonać resekcji. Wówczas jedynym leczeniem możliwym jest radioterapia. W przypadku pacjentek ze stadium IIA (ok. 8%) postępowanie jest zbliżone do postępowania w stadium I. Pacjentki ze stadium IIB–III (11%) są leczone z wykorzystaniem radioterapii. U pacjentek w stadium IV (9%) wskazaniem do leczenia promieniowaniem są przerzuty do mózgu i bolesne ogniska przerzutowe w kościach (por. Rysunek 4).



Rysunek 4. Model leczenia radioterapeutycznego nowotworu trzonu macicy dla Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Barton, 2013)

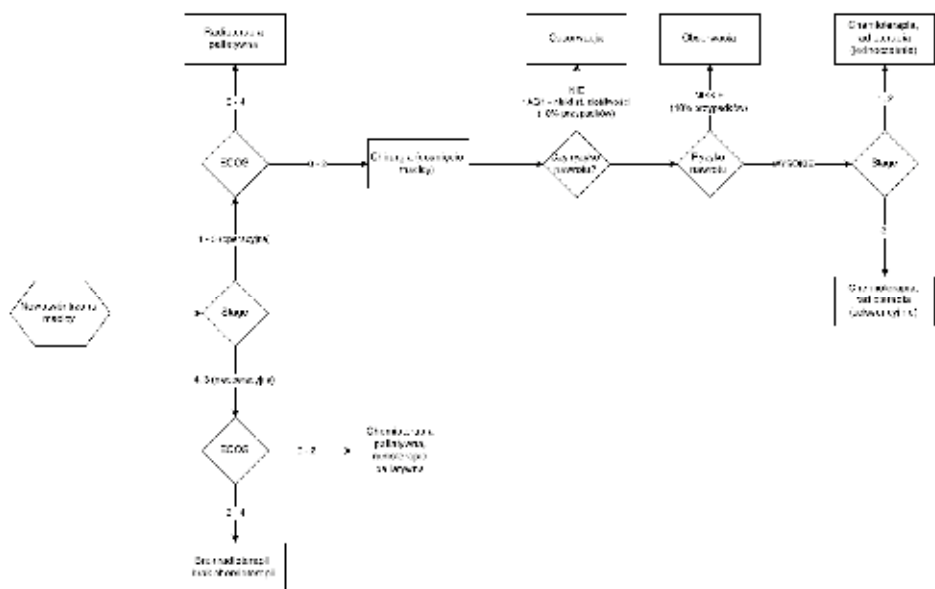
W szkockim modelu leczenia raka endometrium poza przypadkami w stadium I i II bez niekorzystnych czynników rokowniczych w badaniu histologicznym pooperacyjnym (70% pacjentów w stadium I–II) i w przypadku rozlanego nowotworu bez klinicznych objawów guza, radioterapia jest jedną z metod leczenia (89% pacjentów w stadium IV). We wszystkich innych sytuacjach klinicznych, w tym szczególnie w przypadkach raka surowiczko-brodawkowatego (13% wszystkich nowotworów trzonu macicy u pacjentek w dobrym stanie) i u chorych w złym stanie ogólnym (5% pacjentów z rakiem trzonu macicy), stosuje się zawsze radioterapię (por. Rysunek 5).



Rysunek 5. Model leczenia radioterapeutycznego nowotworu trzonu macicy dla Szkocji (źródło: oprac. wł. na podst. NHS Scotland, 2005)

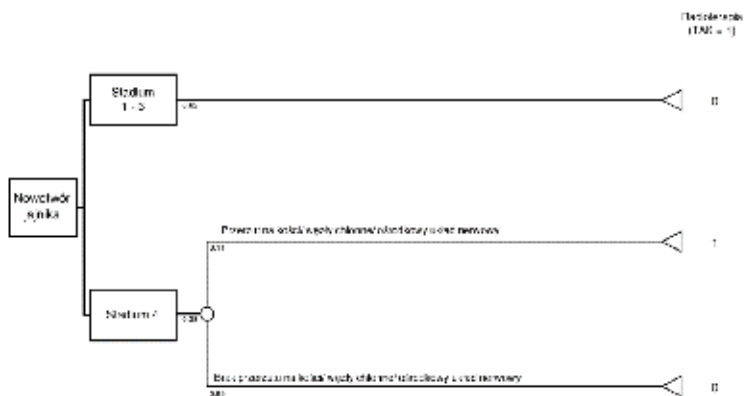
Zgodnie z drzewem decyzyjnym obowiązującym w Polsce, w przypadkach operacyjnych w I stadium zaawansowania u chorych w dobrym stanie ogólnym bez niekorzystnych czynników rokowniczych (stadium IA1 G1) po leczeniu operacyjnym pacjentka jest poddawana obserwacji. W stadium I z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi oraz w stadium II–III po resekcji radykalnej macicy stosuje się zawsze uzupełniającą radioterapię lub chemioradioterapię. U pacjentek w stadiach I–III obciążonych schorzeniami współistniejącymi wpływającymi na ich

gorszy stan ogólny, leczeniem z wyboru pozostaje radioterapia. U chorych z nieoperacyjnym guzem w III–IV stadium pozostających w dobrym stanie klinicznym, można zastosować leczenie systemowe i/lub radioterapię. Chore w zaawansowanym stadium i z poważnymi schorzeniami współistniejącymi najczęściej są leczone objawowo. Teoretyczny model leczenia nowotworu trzonu macicy w Polsce, uwzględniający leczenie chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię zaprezentowano na Rysunku 6. Przy jego konstrukcji wykorzystano model szkocki i australijski (zaprezentowane powyżej) oraz wytyczne polskich towarzystw naukowych i wiedzę onkologów w zakresie leczenia raka trzonu macicy w Polsce.



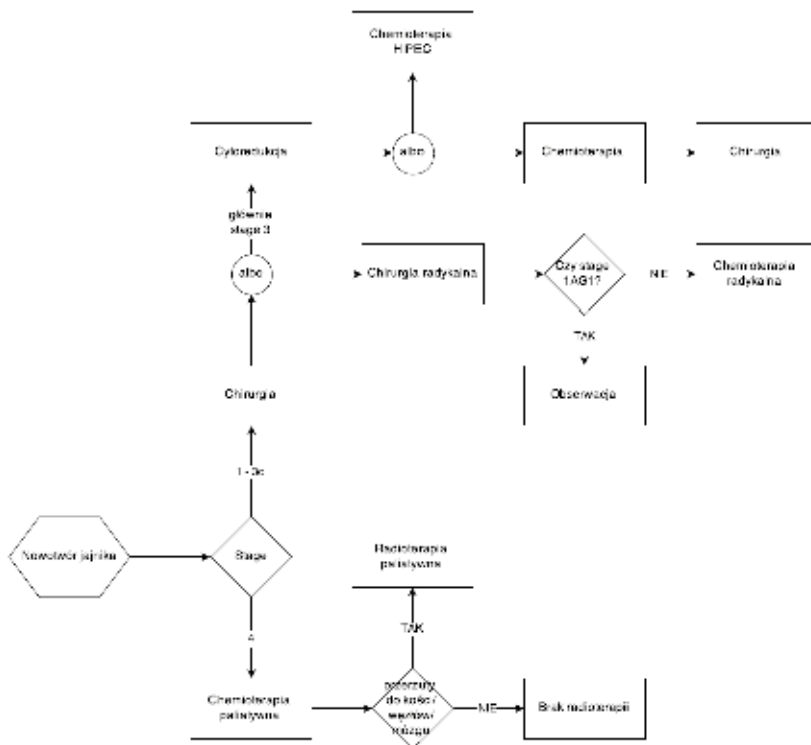
Rysunek 6. Model leczenia nowotworu trzonu macicy w Polsce (źródło: oprac. wł.)

Australijski model leczenia raka jajnika określa, że nowotwory w stadium zaawansowania I–III (62% wszystkich przypadków), są leczone operacyjnie i systemowo bez udziału radioterapii. Jedynym wskazaniem do stosowania radioterapii jest stadium IV (38%) z obecnością przerzutów do kości, węzłów chłonnych lub do mózgu (4%) (por. Rysunek 7).



Rysunek 7. Model leczenia radioterapeutycznego nowotworu jajnika dla Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Barton, 2013)

Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami leczenia raka jajnika, pierwszoplanowym leczeniem u pacjentek bez cech przerzutów odległych jest leczenie maksymalnie radykalne polegające na usunięciu narządu rodowego wraz ze wszystkimi ogniskami makroskopowymi choroby, wraz wyrostkiem robaczkowym, siecią i pobraniem wymazów z jamy brzusznej i płynu do badania cytologicznego. Prawie u wszystkich chorych po leczeniu chirurgicznym stosuje się adjuwantową chemioterapię z ewentualnym usunięciem pozostawionych wcześniej ognisk choroby. Jedynie u pacjentek z wczesnym guzem jajnika o małym stopniu złośliwości (stadium IA G1), leczenie chirurgiczne jest jedynym etapem leczenia. U pacjentek w stadium rozsiały jedyną metodą leczenia jest leczenie systemowe z ewentualną radioterapią paliatywną ukierunkowaną na zmiany w centralnym układzie nerwowym lub kościach. Uproszczony schemat decyzyjny leczenia nowotworu jajnika w Polsce uwzględniający leczenie chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię zaprezentowano na Rysunku 8.



Rysunek 8. Model leczenia nowotworu jajnika w Polsce (źródło: oprac. wł.)

Empiryczny model leczenia nowotworów żeńskich narządów płciowych

Według danych przekazanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów, w Polsce w roku 2012 odnotowano 2684 przypadki nowotworu szyjki macicy¹⁰³. W porównaniu z rokiem 2011 zaobserwowano więc spadek zachorowalności o ponad 10%¹⁰⁴ (por. Tabela 4). Nowotwór ten jest przyczyną ok. 4% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory wśród kobiet.

¹⁰³ Zaprezentowane dane przekazane przez KRN zostały poddane procesowi wstępnej weryfikacji na podstawie bazy NFZ. Oznacza to, że nie wykazano pacjentów, którzy pojawili się po raz pierwszy w danym roku w bazie KRN z rozpoznaniem odpowiednim dla nowotworu piersi oraz zostali wykazani z takim rozpoznaniem w bazie NFZ przed tym rokiem.

¹⁰⁴ Dane prezentowane przez KRN na portalu <http://onkologia.org.pl/raporty/> wskazują na 6-procentowy spadek zachorowalności.

Najważniejszą niezbędną informacją do parametryzacji modelu teoretycznego, zaprezentowanego w poprzednim podrozdziale, jest informacja o stopniu zaawansowania nowotworu. Jedynym źródłem informacji o stopniu zaawansowania nowotworu szyjki macicy jest baza Krajowego Rejestru Nowotworów, jednak analiza zawartych w nim danych wykazała wysoką niekompletność danych: istotna część wpisów nie niesie informacji o stadium zaawansowania (17–23%). Ponadto zaobserwowano jedynie jednostkowe przypadki I stadium zaawansowania choroby.

Tabela 4. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu szyjki macicy w bazie KRN dla nowych pacjentów (źródło: oprac. wł.)

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	2	4	0%	0%	0%
II	1 432	1 293	1 121	46%	43%	42%
III	840	777	688	27%	26%	26%
IV	299	304	263	10%	10%	10%
Brak stadium w KRN	520	617	608	17%	21%	23%
łącznie	3 091	2 993	2 684	100%	100%	100%

Oprócz braków danych dotyczących stopnia zaawansowania nowotworu, ustalono, że baza KRN cechuje się niedoszacowaniem rzędu 25–30%¹⁰⁵. Na podstawie analizy świadczeń udzielonych chorym w ramach leczenia szpitalnego lub w ramach AOS/ASDK stwierdzono, iż rocznie 2,7 tys. – 3 tys. pacjentów nie jest rejestrowanych w bazie KRN. Kategoryzację tych pacjentów, na podstawie udzielonych świadczeń, zaprezentowano w Tabeli 5.

¹⁰⁵ Na temat metodologii szacowania zapadalności na choroby nowotworowe w Polsce patrz: *Źródła i jakość danych dotyczących epidemiologii nowotworowej w Polsce – metodyka analizy danych*.

Tabela 5. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, których nie zarejestrowano w bazie KRN (źródło: oprac. wł.)

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	381	407	414	13%	15%	14%
II	54	58	100	2%	2%	3%
III	142	150	207	5%	6%	7%
IV	479	502	565	16%	19%	19%
Inne rozpoznanie	1 916	1 589	1 758	64%	59%	58%
Follow - up	0	0	0	0%	0%	0%
łącznie	2 972	2 706	3 044	100%	100%	100%

Ostatecznie, po dokonaniu korekty danych raportowanych do Krajowego Rejestru Nowotworów, ustalono, że zachorowalność na nowotwór szyjki macicy w latach 2010–2012 cechowała się rozkładem względem stadium zaawansowania nowotworu przedstawionym w Tabeli 6. Na podstawie analizy danych zaprezentowanych w Tabelach 4–6 stwierdzono, że oprócz wzrostu liczby nowych przypadków w każdym z analizowanych lat, znaczącej zmianie uległa struktura stadium zaawansowania, np. udział pacjentek z najniższym stadium zaawansowania nowotworu szyjki macicy wzrósł z 0% do 14%, a udział pacjentek z IV stopniem zaawansowania wzrósł z 10% do 24% w roku 2012.

Tabela 6. Rozkład zachorowalność względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010–2012 (źródło: oprac. wł.)

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	531	573	563	13%	14%	14%
II	1 602	1 487	1 360	39%	37%	35%
III	1 114	1 087	1 060	27%	27%	27%
IV	861	914	944	21%	22%	24%
niedefiniowalny	5	4	5	0%	0%	0%
łącznie	4 113	4 065	3 932	100%	100%	100%

Na kolejnym etapie konstrukcji empirycznego modelu leczenia nowotworu szyjki macicy (oraz pozostałych nowotworów żeńskich narządów płciowych, co zaprezentowano w dalszej

części pracy) przeanalizowano dane dotyczące świadczeń¹⁰⁶ udzielonych pacjentom w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia. Na tej podstawie skonstruowano cztery zmienne informujące o fakcie: (1) dokonania zabiegu chirurgicznego szyjki macicy (zdefiniowano słownik procedur ICD-9 dla odpowiedniego leczenia chirurgicznego), (2) poddania pacjentek leczeniu chemioterapeutycznemu, (3) poddania pacjentek leczeniu radioterapeutycznemu oraz (4) udzielenia pacjentkom świadczeń paliatywnych. Taka konstrukcja umożliwiła zaprezentowanie wyników analizy w postaci drzew binarnych (dla każdego stadium nowotworu oddzielnie), na których zaprezentowano liczebność grupy uzyskanej w wyniku kolejnych podziałów oraz wielkość grupy względem poprzedniego podziału. Podział wyróżnionej grupy był kontynuowany, jeśli liczyła ona co najmniej 50 jednostek. Uwzględniono również informacje o zgonie w ciągu roku od momentu rozpoczęcia leczenia¹⁰⁷. Skonstruowany model dotyczy 2012 roku. Przeprowadzona analiza pokazała, że w ujęciu ogólnym najczęstszym sposobem leczenia nowotworu szyjki macicy jest radioterapia, stosowana w 63% przypadków (por. Tabela 7).

Tabela 7. Empiryczny model leczenia nowotworu szyjki macicy w Polsce
cz. 1 (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	procent pacjentów poddanych danej terapii
chirurgia	37 %
chemioterapia	44%
radioterapia	63%

Zaobserwowano, że dla pacjentek z nowotworem szyjki macicy w I stadium roczna przeżywalność wynosi ponad 98%. Wartość tej statystyki maleje wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu – dla stadium II wynosi ok. 91,5%, dla stadium III 76,4% oraz 45% dla stadium IV (por. Rysunek 9).

Najczęściej stosowanym sposobem leczenia nowotworu szyjki macicy w pierwszym stadium zaawansowania jest chirurgia, stosowana w 82% przypadków. W stadium tym nie stosuje się chemioterapii, a radioterapii poddawana jest prawie co trzecia pacjentka. Nowotwór w drugim i trzecim stopniu zaawansowania jest w większości przypadków leczony radioterapeutycznie.

¹⁰⁶ Na podst. Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych ICD-9 oraz Jednorodnych Grup Pacjentów.

¹⁰⁷ Ze względu na dostępność danych nie rozróżniano przyczyn zgonu.

Pacjentki z czwartym stopniem zaawansowania nowotworu poddawane są najczęściej chemioterapii (48%), rzadziej radioterapii (35,9%) i chirurgii (11,3%) (por. Tabela 8).

Tabela 8. Empiryczny model leczenia nowotworu szyjki macicy w Polsce
cz. 2 (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	stadium I	stadium II	stadium III	stadium IV
chirurgia	82%	44,6%	24,7%	11,3%
chemioterapia	0%	46,8%	60,1%	48,0%
radioterapia	32%	79,5%	83,8%	35,9%

Jak wynika z analizy Tabeli 9, w ujęciu ogólnym (tj. nie biorąc pod uwagę stadium zaawansowania nowotworu), najczęstszym schematem leczenia jest równoczesna chemioterapia i radioterapia, stosowana w 25,63% przypadków. Najrzadziej zaś stosuje się równoczesną chirurgię i chemioterapię (2,06%)¹⁰⁸.

Tabela 9. Empiryczny model leczenia nowotworu szyjki macicy w Polsce
cz. 3 (źródło: oprac. wł.)

Czy chirurgia?					
NIE – 63%		radioterapia		łącznie	
			NIE		TAK
	chemioterapia	NIE	14,65%	15,82%	30,47%
		TAK	7,29%	25,63%	32,92%
	łącznie		21,94%	41,45%	63,39%
TAK – 37%		radioterapia		łącznie	
			NIE		TAK
	chemioterapia	NIE	12,69%	12,89%	25,58%
		TAK	2,06%	8,97%	11,03%
	łącznie		14,75%	21,86%	36,61%

¹⁰⁸ Użycie pojęcia *równoczesna* w odniesieniu do chirurgii/chemioterapii/radioterapii, ma na celu podkreślenie faktu, że dwa/trzy rodzaje terapii są stosowane w leczeniu jednego pacjenta, maksymalnie w ciągu roku od rozpoczęcia jego leczenia. W dalszej części pracy będzie stosowane analogiczne podejście do opisu schematu leczenia.

Najczęściej stosowanym sposobem leczenia dla nowotworu szyjki macicy w I stadium jest sam zabieg chirurgiczny, stosowany w 57% przypadków. Co czwarta pacjentka jest leczona z wykorzystaniem równoczesnej chirurgii i radioterapii. Dla 11% pacjentek nie odnotowano zabiegów chirurgicznych, chemioterapeutycznych ani radioterapeutycznych. Pacjentki te mogły być leczone poza system państwowej opieki zdrowotnej lub też nowotwór mógł zostać usunięty na etapie diagnostyki (biopsja).

W II stadium zaawansowania nowotworu szyjki macicy najczęściej stosuje się równoczesną radioterapię i chemioterapię (31%). Wobec pacjentek w tej grupie w 31% przypadków stosowane są świadczenia paliatywne. Co piąta chora w tym stadium zaawansowania nowotworu jest leczona z wykorzystaniem chirurgii z radioterapią. 15% pacjentek jest leczonych z wykorzystaniem samej radioterapii, a prawie 43% z nich przeszło dodatkowo świadczenia paliatywne. Równoczesna chirurgia, chemioterapia i radioterapia jest stosowana w 14% przypadków.

Pacjentki w III stadium zaawansowania są w większości poddawane równoczesnej chemioterapii i radioterapii (43%). Co trzecia z grupy tych pacjentek jest ponadto poddawana świadczeniom paliatywnym. Prawie co piąta chora jest leczona z wykorzystaniem samej radioterapii, a wobec 58% z nich stosowane są świadczenia paliatywne. Wobec 14% pacjentek stosuje się równoczesną chirurgię, chemioterapię i radioterapię. 11% pacjentek nie jest poddawanych żadnemu zabiegowi, z czego 82% umiera w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia.

W stadium IV raka szyjki macicy, najczęściej nie są stosowane żadne z analizowanych sposobów leczenia (tj. chirurgia, chemioterapia, radioterapia). Sytuacja ta dotyczy 29% pacjentek. Połowa kobiet z tej grupy jest poddawana świadczeniom paliatywnym. Wobec ponad co czwartej (26%) chorej stosowana jest sama chemioterapia. Prawie co piąta pacjentka (19%) przechodzi samą radioterapię, z czego 95% z nich jest poddawana dodatkowo świadczeniom paliatywnym. 14% pacjentek przechodzi równoczesną chemioterapię i radioterapię, z czego większość (88%) korzysta również ze świadczeń paliatywnych.

Stadium zaawansowania					W tym chirurgia					W tym chemioterapia					W tym radioterapia					W tym świadczenia paliatywne				
stadium	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów
1	563	14.3%	11	1.9%	NIE	101	18.0%	1	1.2%	NIE	101	100.0%	1	1.2%	NIE	63	62.3%	0	0.0%	NIE	57	90.5%	0	0.0%
					TAK	462	82.0%	10	2.1%	NIE	462	100.0%	10	2.1%	NIE	322	69.8%	7	2.2%	NIE	322	100.0%	7	2.2%
					TAK	38	37.7%	1	3.1%	NIE	322	69.8%	7	2.2%	NIE	140	30.2%	2	1.8%	NIE	140	100.0%	2	1.8%
					TAK	6	9.5%	0	0.0%	TAK	438	58.2%	32	7.2%	NIE	16	3.6%	7	43.8%	NIE	290	68.6%	4	1.3%
2	1360	34.6%	115	8.5%	NIE	753	55.4%	99	13.1%	NIE	314	41.8%	67	21.3%	NIE	115	36.6%	30	26.1%	NIE	103	89.6%	21	20.4%
					TAK	607	44.6%	17	2.8%	NIE	410	67.5%	10	2.3%	NIE	136	33.2%	2	1.5%	NIE	136	100.0%	2	1.5%
					TAK	199	63.4%	37	18.6%	NIE	197	32.5%	7	3.6%	NIE	12	6.1%	2	16.7%	NIE	274	100.0%	8	2.7%
					TAK	85	42.6%	28	33.6%	TAK	476	59.7%	63	13.2%	NIE	21	4.4%	12	57.1%	NIE	185	93.9%	5	2.8%
3	1060	27.0%	250	23.6%	NIE	797	75.3%	231	29.0%	NIE	322	40.3%	169	52.5%	NIE	119	37.1%	98	82.4%	NIE	75	62.8%	60	80.0%
					TAK	262	24.7%	19	7.2%	NIE	101	38.7%	12	12.2%	NIE	21	21.1%	7	34.6%	NIE	44	37.2%	38	86.5%
					TAK	202	62.9%	70	34.8%	NIE	161	61.3%	6	4.0%	NIE	10	5.9%	1	10.5%	NIE	84	41.8%	14	16.5%
					TAK	118	58.2%	56	47.9%	TAK	151	94.1%	6	3.6%	NIE	151	100.0%	6	3.6%	NIE	118	58.2%	56	47.9%
4	943	24.0%	519	55.0%	NIE	837	88.7%	474	56.6%	NIE	459	54.9%	327	71.2%	NIE	278	60.5%	213	76.6%	NIE	138	49.7%	130	94.2%
					TAK	106	11.3%	45	42.2%	NIE	32	29.7%	26	81.0%	NIE	80	78.9%	5	6.2%	NIE	75	93.8%	3	4.0%
					TAK	75	70.3%	19	25.8%	NIE	75	70.3%	19	25.8%	NIE	60	79.6%	15	25.2%	NIE	60	100.0%	15	25.2%
					TAK	15	20.4%	4	28.1%	TAK	161	61.3%	6	4.0%	NIE	10	5.9%	1	10.5%	NIE	151	100.0%	6	3.6%

Rysunek 9. Empiryczny model leczenia nowotworu szyjki macicy w Polsce
cz. 4 (źródło: oprac. wł.)

Metodyka tworzenia modelu empirycznego dla nowotworu trzonu macicy jest analogiczna do zaprezentowanej metodyki dotyczącej nowotworu szyjki macicy. Ponownie analiza danych

przekazanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów oraz Narodowy Fundusz Zdrowia dostarczyła podstaw do stwierdzenia, że pierwsza z baz cechuje się wysoką niekompletnością. Podobnie jak to miało miejsce przy analizie dotyczącej raka szyjki macicy, w istotnej części wpisów brak jest informacji o stadium zaawansowania (17–22%) a jedynie jednostkowym przypadkom zostało przypisane pierwsze stadium zaawansowania choroby.

Tabela 10. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu trzonu macicy w bazie KRN dla nowych pacjentów (źródło: oprac. wł.)

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	3	1	0%	0%	0%
II	3 407	3 384	3 174	66%	64%	60%
III	582	681	658	11%	13%	13%
IV	267	269	254	5%	5%	5%
Brak stadium w KRN	902	990	1 165	17%	19%	22%
Łącznie	5 158	5 327	5 252	100%	100%	100%

Stwierdzono, że baza KRN cechuje się, w zależności od analizowanego roku, niedoszacowaniem rządu 14–17%. Na podstawie analizy świadczeń udzielonych chorym w ramach leczenia szpitalnego lub w ramach AOS/ASDK stwierdzono, iż średnio rocznie ponad 1000 pacjentek nie jest rejestrowanych w bazie KRN. Kategoryzację tych pacjentów, na podstawie udzielonych świadczeń zaprezentowano w Tabeli 11.

Tabela 11. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, których nie zarejestrowano w bazie KRN (źródło: oprac. wł.)

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	438	494	578	49%	50%	50%
II	112	125	150	13%	13%	13%
III	104	118	144	12%	12%	12%
IV	124	132	161	14%	13%	14%
Inne rozpoznanie	0	0	0	0%	0%	0%
Follow - up	108	116	126	12%	12%	11%
Łącznie	886	985	1 159	100%	100%	100%

Ostatecznie stwierdzono, że zachorowalność na nowotwór trzonu macicy w analizowanym okresie cechowała się rozkładem względem stadium zaawansowania nowotworu, który został przedstawiony w Tabeli 12. Oprócz wzrostu liczby nowych przypadków, istotnej zmianie uległa struktura stadium zaawansowania, np. udział pacjentek w I stadium zaawansowania nowotworu trzonu macicy wzrósł z 0% do 20%, a udział pacjentów z IV stopniem zaawansowania wzrósł z 5% do 12% w roku 2012.

Tabela 12. Rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010–2012 (źródło: oprac. wł.)

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	944	1 105	1 263	16%	17%	20%
II	3 589	3 600	3 443	60%	57%	54%
III	764	894	923	13%	14%	14%
IV	703	738	757	12%	12%	12%
niedefiniowalny	16	5	6	0%	0%	0%
łącznie	6 016	6 342	6 392	100%	100%	100%

Dla tak zdefiniowanej grupy pacjentów przeprowadzono analizę świadczeń, na podstawie której stwierdzono, że w ujęciu ogólnym najczęstszym sposobem leczenia nowotworu trzonu macicy jest chirurgia, stosowana w 86% przypadków (por. Tabela 13).

Tabela 13. Empiryczny model leczenia nowotworu trzonu macicy w Polsce cz. 1 (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	procent pacjentów poddanych danej terapii
chirurgia	86%
chemioterapia	17%
radioterapia	60%

Zaobserwowano, że dla pacjentek z nowotworem trzonu macicy w I stadium roczna przeżywalność wyniosła w 2012 roku 100%. Wartość tej statystyki maleje wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu – dla stadium II wyniosła ok. 95%, dla stadium III – 82% natomiast dla stadium IV – ok. 53% (por. Rysunek 10).

W pierwszym, drugim i trzecim stadium zaawansowania raka trzonu macicy najczęściej stosowana jest chirurgia (odpowiednio 96%, 90% i 83% przypadków). Ponadto w stadium III bardzo często stosowana jest radioterapia (78% przypadków). Pacjentki z IV stopniem zaawansowania nowotworu poddawane są najczęściej chemioterapii (62%) i chirurgii (35,9%) (por. Tabela 14).

Tabela 14. Empiryczny model leczenia nowotworu trzonu macicy w Polsce
cz. 2 (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	stadium I	stadium II	stadium III	stadium IV
chirurgia	96%	90%	83%	57%
chemioterapia	0%	10%	34%	62%
radioterapia	33%	69%	78%	39%

Nie uwzględniając zróżnicowania wynikającego ze stadium zaawansowania nowotworu, najczęstszym schematem leczenia jest równoczesna chemioterapia i radioterapia, stosowana w 44,33% przypadków. Najrzadziej zaś stosuje się samą chemioterapię (2,02%) i równoczesną radioterapię i chemioterapię (por. Tabela 15).

Tabela 15. Empiryczny model leczenia nowotworu trzonu macicy w Polsce
cz. 3 (źródło: oprac. wł.)

Czy chirurgia?					
NIE – 14%		radioterapia		łącznie	
			NIE		TAK
	chemioterapia	NIE	3,23%	6,12%	9,35%
		TAK	2,02%	2,43%	4,45%
łącznie		5,25%	8,55%	13,80%	
TAK – 86%		radioterapia		łącznie	
			NIE		TAK
	chemioterapia	NIE	28,94%	44,33%	73,27%
		TAK	6,17%	6,76%	12,93%
łącznie		35,11%	51,10%	86,20%	

Nowotwór trzonu macicy w I stadium najczęściej jest leczony z wykorzystaniem samej chirurgii. W 29% stosowana jest równoczesna chirurgia i radioterapia.

W stadium II dominuje równoczesna chirurgia i radioterapia (58%). Prawie co czwarta pacjentka jest natomiast poddawana samej chirurgii. W 5% przypadków stosuje się równoczesną chirurgię, chemioterapię i radioterapię. Niemal co druga pacjentka w III stadium zaawansowania raka trzonu macicy poddawana jest zabiegowi chirurgicznemu i radioterapii (47%). Wobec 18% chorych stosowana jest równoczesna chirurgia, chemioterapia i radioterapia, natomiast co dziesiąte leczenie opiera się na chirurgii i chemioterapii. Sama chirurgia stosowana jest w 8% przypadków. Najbardziej zróżnicowaną strukturą cechuje się leczenie ostatniego stadium raka trzonu macicy. Co czwarta pacjentka poddawana jest chirurgii i chemioterapii. Sama chirurgia jest stosowana w 15% przypadków i jest drugim najczęstszym sposobem leczenia. W dalszej kolejności stosowana jest sama chemioterapia (14%), jednoczesna chirurgia, chemioterapia i radioterapia (12%), sama radioterapia (11%) i równoczesna chemioterapia i radioterapia (11%). Częstość każdego z pozostałych schematów z osobna nie przekracza 10%.

stadium	Stadium zaawansowania					W tym chirurgia					W tym chemioterapia					W tym radioterapia					W tym świadczenia paliatywne				
	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	
1	1263	19.8%	0	0.0%	NIE	50	4.0%	0	0.0%	NIE	50	100.0%	0	0.0%	TAK	50	100.0%	0	0.0%	NIE	45	89.1%	0	0.0%	
					TAK	1212	96.0%	0	0.0%	NIE	1212	100.0%	0	0.0%	NIE	848	69.9%	0	0.0%	NIE	848	100.0%	0	0.0%	
					TAK	364	30.1%	0	0.0%	NIE	115	94.3%	24	20.9%	TAK	184	60.2%	17	9.3%	NIE	145	78.5%	7	4.7%	
					TAK	184	60.2%	17	9.3%	TAK	40	21.5%	10	26.2%	NIE	165	94.3%	14	8.8%	NIE	10	5.7%	1	10.0%	
2	3443	53.9%	159	4.6%	NIE	348	10.1%	55	15.8%	NIE	306	88.0%	46	15.1%	NIE	122	39.8%	29	23.8%	NIE	115	94.3%	24	20.9%	
					TAK	3095	89.9%	104	3.4%	NIE	2806	90.7%	72	2.5%	NIE	813	29.0%	32	3.9%	NIE	813	100.0%	32	3.9%	
					TAK	42	12.0%	9	21.5%	TAK	1993	71.0%	40	2.0%	NIE	1974	99.0%	33	1.6%	TAK	19	1.0%	7	36.8%	
					TAK	288	9.3%	32	11.3%	NIE	113	39.2%	17	15.0%	NIE	113	100.0%	17	15.0%	TAK	175	60.8%	16	8.8%	
					TAK	767	83.1%	58	7.5%	NIE	509	66.4%	33	6.5%	NIE	74	14.5%	19	25.7%	NIE	74	100.0%	19	25.7%	
					TAK	435	85.5%	14	3.3%	TAK	435	85.5%	14	3.3%	NIE	430	98.8%	13	3.1%	TAK	5	1.2%	1	20.0%	
					TAK	258	33.6%	24	9.5%	NIE	90	34.9%	13	14.4%	NIE	90	100.0%	13	14.4%	TAK	168	65.1%	11	6.8%	
					TAK	168	65.1%	11	6.8%	NIE	168	65.1%	11	6.8%	NIE	162	96.4%	8	5.2%	TAK	6	3.6%	3	50.0%	
					TAK	83	60.5%	55	66.1%	NIE	105	55.5%	40	38.1%	NIE	70	67.1%	24	33.3%	TAK	34	32.9%	16	47.8%	
					TAK	84	44.5%	34	41.0%	NIE	84	44.5%	34	41.0%	NIE	15	17.3%	3	20.5%	TAK	70	82.7%	32	45.3%	
3	923	14.5%	110	11.9%	NIE	156	16.9%	53	33.6%	NIE	103	66.1%	44	42.7%	NIE	30	29.0%	20	66.7%	NIE	43	59.2%	9	21.7%	
					TAK	767	83.1%	58	7.5%	NIE	509	66.4%	33	6.5%	NIE	74	14.5%	19	25.7%	NIE	74	100.0%	19	25.7%	
					TAK	435	85.5%	14	3.3%	TAK	435	85.5%	14	3.3%	NIE	430	98.8%	13	3.1%	TAK	5	1.2%	1	20.0%	
					TAK	258	33.6%	24	9.5%	NIE	90	34.9%	13	14.4%	NIE	90	100.0%	13	14.4%	TAK	168	65.1%	11	6.8%	
					TAK	168	65.1%	11	6.8%	NIE	168	65.1%	11	6.8%	NIE	162	96.4%	8	5.2%	TAK	6	3.6%	3	50.0%	
					TAK	83	60.5%	55	66.1%	NIE	105	55.5%	40	38.1%	NIE	70	67.1%	24	33.3%	TAK	34	32.9%	16	47.8%	
					TAK	84	44.5%	34	41.0%	NIE	84	44.5%	34	41.0%	NIE	15	17.3%	3	20.5%	TAK	70	82.7%	32	45.3%	
					TAK	431	56.9%	179	41.6%	NIE	151	35.1%	120	79.5%	NIE	113	74.8%	104	92.0%	NIE	113	100.0%	104	92.0%	
					TAK	280	64.9%	59	21.1%	NIE	280	64.9%	59	21.1%	NIE	191	68.3%	42	22.0%	NIE	191	100.0%	42	22.0%	
					TAK	89	31.7%	17	19.3%	NIE	89	31.7%	17	19.3%	NIE	64	71.8%	5	8.0%	TAK	25	28.1%	12	48.0%	
4	757	11.8%	357	47.2%	NIE	326	43.1%	178	54.7%	NIE	137	42.0%	104	75.9%	NIE	54	39.5%	49	90.7%	NIE	42	77.8%	38	90.5%	
					TAK	431	56.9%	179	41.6%	NIE	151	35.1%	120	79.5%	NIE	113	74.8%	104	92.0%	NIE	113	100.0%	104	92.0%	
					TAK	280	64.9%	59	21.1%	NIE	280	64.9%	59	21.1%	NIE	191	68.3%	42	22.0%	NIE	191	100.0%	42	22.0%	
					TAK	89	31.7%	17	19.3%	NIE	89	31.7%	17	19.3%	NIE	64	71.8%	5	8.0%	TAK	25	28.1%	12	48.0%	

Rysunek 10. Empiryczny model leczenia nowotworu trzonu macicy w Polsce
cz. 4 (źródło: oprac. wł.)

Przeprowadzając analogiczną analizę, jak w przypadku dwóch poprzednich nowotworów żeńskich narządów płciowych, ustalono, że baza przekazana przez Krajowy Rejestr Nowotworów jest niekompletna w 22–25%, jeśli chodzi o stadium zaawansowania raka jajnika. Ponownie

zaobserwowano jedynie kilka przypadków pierwszego stadium zaawansowania choroby (por. Tabela 16).

Tabela 16. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu jajnika w bazie KRN dla nowych pacjentów (źródło: oprac. wł.)

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	2	0	0%	0%	0%
II	893	891	801	25%	25%	24%
III	968	979	872	27%	27%	26%
IV	953	906	862	27%	25%	25%
Brak stadium w KRN	779	825	855	22%	23%	25%
Łącznie	3 593	3 603	3 390	100%	100%	100%

W przypadku raka jajnika stwierdzono, że niedoszacowanie bazy przekazanej przez KRN kształtuje się na poziomie 24–30%. Ponadto analiza udzielonych świadczeń umożliwiła zidentyfikowanie, w zależności od roku, od 2,4 tys. do ponad 3,3 tys. pacjentek, których nie zarejestrowano w danym roku lub wcześniej w bazie KRN. Przypisanie stadium dla tych pacjentek na podstawie świadczeń sprawozdanych do Narodowego Funduszu Zdrowia zaprezentowano w Tabeli 17.

Tabela 17. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, których nie zarejestrowano w bazie KRN (źródło: oprac. wł.)

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	560	486	474	17%	19%	19%
II	146	99	114	4%	4%	5%
III	579	371	400	17%	15%	16%
IV	474	328	332	14%	13%	14%
Inne rozpoznanie	1 347	1 044	958	40%	42%	39%
Follow - up	225	177	164	7%	7%	7%
Łącznie	3 331	2 505	2 442	100%	100%	100%

Ostateczny, skorygowany rozkład zachorowalności na nowotwór jajnika względem stadium zaawansowania został przedstawiony w Tabeli 18. Główną zmianą w strukturze stadium

zaawansowania choroby w zachorowalności dla lat 2010–2012 okazał się, podobnie jak to miało miejsce w przypadku nowotworu szyjki macicy i trzonu macicy, wzrost udziału stadium pierwszego.

Tabela 18. Rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010–2012 (źródło: oprac. wł.)

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	755	693	711	15%	15%	16%
II	1 213	1 192	1 133	23%	25%	25%
III	1 718	1 564	1 497	33%	33%	33%
IV	1 454	1 273	1 225	28%	27%	27%
niedefiniowalny	25	7	5	0%	0%	0%
łącznie	5 165	4 729	4 571	100%	100%	100%

Analiza przeprowadzona w toku konstrukcji empirycznego modelu leczenia raka jajnika potwierdziła, że w ujęciu ogólnym najczęstszym sposobem leczenia nowotworu jajnika jest chirurgia, stosowana w 63% przypadków (por. Tabela 19).

Tabela 19. Empiryczny model leczenia nowotworu szyjki macicy w Polsce cz. 1 (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	procent pacjentów poddanych danej terapii
chirurgia	77,6%
chemioterapia	68,8%
radioterapia	6,5%

Zaobserwowano, że dla pacjentek z nowotworem jajnika w I stadium roczna przeżywalność wynosi ponad 98%. Wartość tej statystyki maleje wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu – dla stadium II wynosi ok. 92,8%, dla stadium III – 78,2% oraz 49,3 % dla stadium IV (por. Rysunek 11).

Najczęściej stosowanym sposobem leczenia nowotworu jajnika w I i II stadium zaawansowania jest chirurgia, stosowana odpowiednio w 98% i 87% przypadków. W przypadku II stadium prawie co czwarta pacjentka jest poddawana chemioterapii. Pacjentki

z nowotworem jajnika w III i w IV stadium zaawansowania są w większości przypadków leczone z wykorzystaniem chemioterapii i chirurgii (por. Tabela 20).

Tabela 20. Empiryczny model leczenia nowotworu szyjki macicy w Polsce
cz. 2 (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	stadium I	stadium II	stadium III	stadium IV
chirurgia	98,0%	87,2%	79,4%	54,8%
chemioterapia	18,1%	74,2%	89,2%	68,5%
radioterapia	3,9%	4,7%	5,4%	10,8%

Najczęstszym schematem leczenia jest równoczesna chirurgia i chemioterapia, stosowana w ponad połowie przypadków. Najrzadziej stosowana jest sama radioterapia (0,66%) oraz równoczesna chirurgia i radioterapia (0,74%) (por. Tabela 21).

Tabela 21. Empiryczny model leczenia nowotworu jajnika w Polsce cz. 3 (źródło: oprac. wł.)

Czy chirurgia?					
NIE – 22%		radioterapia		łącznie	
			NIE		TAK
	chemioterapia	NIE	7,05%	0,66%	7,71%
		TAK	12,29%	2,37%	14,65%
łącznie		19,34%	3,02%	22,36%	
TAK – 78%		radioterapia		łącznie	
			NIE		TAK
	chemioterapia	NIE	22,71%	0,74%	23,46%
		TAK	51,49%	2,69%	54,18%
łącznie		74,20%	3,44%	77,64%	

Najczęściej stosowanym sposobem leczenia dla nowotworu jajnika w pierwszym stadium jest sam zabieg chirurgiczny, który stosuje się w 79% przypadków. 15% pacjentek jest poddawane skojarzonej chirurgii i chemioterapii.

W stadium II, III i IV najczęściej stosowana jest skojarzona chirurgia i chemioterapia – odpowiednio w 65%, 68% i 40%. Niemal co piąta pacjentka z drugim stadium zaawansowania poddawana jest samej chirurgii. Natomiast w stadium trzecim i czwartym drugim najczęstszym schematem terapeutycznym jest sama chemioterapia (odpowiednio 16% i 20% przypadków). Ponadto w stadium czwartym leczenie nie jest podejmowane w 18% przypadków (w tej grupie 22% chorych otrzymuje świadczenia paliatywne), a w 11% stosuje się samą chirurgię.

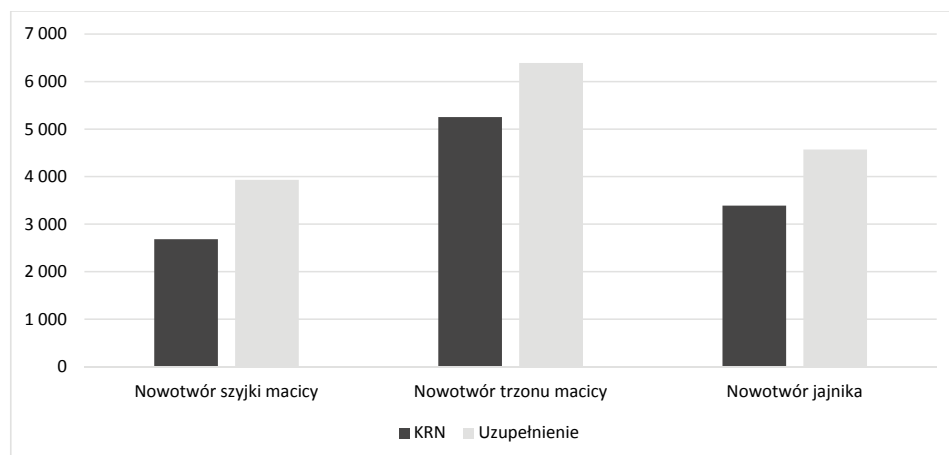
Stadium	Stadium zaawansowania					W tym chirurgia					W tym chemioterapia					W tym radioterapia					W tym świadczenia paliatywne				
	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	
1	711	15.6%	9	1.2%	NIE	14	2.0%	0	0.0%	NIE	583	83.5%	9	1.5%	NIE	564	96.7%	9	1.5%	NIE	564	100.0%	9	1.5%	
					TAK	697	98.0%	9	1.2%						TAK	19	3.3%	0	0.0%						
										TAK	115	16.5%	0	0.0%	NIE	110	95.5%	0	0.0%	NIE	110	100.0%	0	0.0%	
															TAK	5	4.5%	0	0.0%						
2	1132	24.8%	82	7.2%	NIE	145	12.8%	12	8.3%	NIE	70	48.2%	6	8.6%	NIE	68	97.1%	6	8.8%	NIE	59	86.8%	5	8.5%	
															TAK	9	13.2%	1	11.1%						
															TAK	2	2.9%	0	0.0%						
										TAK	75	51.8%	6	8.0%	NIE	62	82.1%	5	8.1%	NIE	36	58.6%	4	11.0%	
															TAK	14	17.9%	1	7.4%						
						TAK	987	87.2%	70	7.1%	NIE	222	22.5%	34	15.2%	NIE	215	96.8%	34	15.7%	NIE	215	100.0%	34	15.7%
														TAK	7	3.2%	0	0.0%							
										TAK	765	77.5%	36	4.7%	NIE	734	95.9%	31	4.2%	NIE	734	100.0%	31	4.2%	
														TAK	31	4.1%	5	16.0%							
3	1497	32.8%	327	21.8%	NIE	308	20.6%	115	37.4%	NIE	41	13.3%	30	73.2%	NIE	240	90.1%	79	32.9%	NIE	155	64.4%	42	27.2%	
										TAK	267	86.7%	85	31.9%					TAK	86	35.6%	37	43.2%		
															TAK	26	9.9%	6	22.6%						
						TAK	1189	79.4%	212	17.8%	NIE	121	10.2%	82	67.8%	NIE	119	98.4%	81	68.1%	NIE	119	100.0%	81	68.1%
															TAK	2	1.6%	1	50.0%						
											TAK	1068	89.8%	130	12.2%	NIE	1018	95.4%	126	12.4%	NIE	1018	100.0%	126	12.4%
														TAK	49	4.6%	4	7.1%							
4	1226	26.8%	633	51.7%	NIE	554	45.2%	354	63.9%	NIE	241	43.5%	207	85.9%	NIE	216	89.6%	189	87.5%	NIE	168	77.8%	143	85.1%	
															TAK	48	22.2%	46	95.8%						
															TAK	25	10.4%	18	72.0%						
										TAK	313	56.5%	147	47.0%	NIE	248	79.4%	112	45.1%	NIE	152	61.0%	63	41.6%	
															TAK	97	39.0%	49	50.5%						
						TAK	672	54.8%	279	41.6%	NIE	146	21.7%	128	87.6%	NIE	140	95.9%	124	88.5%	NIE	140	100.0%	124	88.5%
														TAK	6	4.1%	4	66.7%							
										TAK	526	78.3%	152	28.8%	NIE	489	92.9%	140	28.7%	NIE	489	100.0%	140	28.7%	
														TAK	37	7.1%	12	30.8%							

Rysunek 11. Empiryczny model leczenia nowotworu jajnika w Polsce cz. 4 (źródło: oprac. wł.)

Podsumowując tę część rozważań, należy stwierdzić, iż przeprowadzona analiza umożliwiła zobrazowanie schematów leczenia dla nowotworu szyjki macicy, trzonu macicy oraz jajnika. Zweryfikowano również statystyki zachorowalności oparte na bazie Krajowego Rejestru Nowotworów (por. Tabela 22 oraz Wykres 7). Ustalono, że po wykorzystaniu informacji z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia, łączna zachorowalność dla trzech analizowanych nowotworów wzrasta o 32%, co jest równoważne stwierdzeniu, że baza KRN jest niedoszacowana w 24%.

Tabela 22. Podsumowanie rozkładu zachorowalności w 2012 względem stadium zaawansowania nowotworu (źródło: oprac. wł.)

Stopień zaawansowania	Nowotwór szyjki macicy		Nowotwór trzonu macicy		Nowotwór jajnika	
	KRN	Uzupełnienie	KRN	Uzupełnienie	KRN	Uzupełnienie
I	4	563	1	1 263	0	711
II	1 121	1 360	3 174	3 443	801	1 133
III	688	1 060	658	923	872	1 497
IV	263	944	254	757	862	1 225
niedefiniowalne	-	5	-	6	-	5
Brak stadium (KRN)	608	0	1 165		855	
łącznie	2 684	3 932	5 252	6 392	3 390	4 571



Wykres 7. Porównanie zachorowalności wg KRN oraz uzupełnionej informacjami z bazy NFZ w roku 2012 (źródło: oprac. wł.)

Podsumowanie

W powyższej pracy poddano analizie najważniejsze pod kątem występowania nowotwory żeńskich narządów płciowych, tj. szyjki macicy, trzonu macicy oraz jajnika. Nowotwory te, pomimo wspólnego umiejscowienia w miednicy małej, różnią się pod względem epidemiologii, diagnostyki, leczenia oraz rokowania.

Po pierwsze, ustalono, że w 2012 roku w Polsce miało miejsce prawie 4 tys. zachorowań na raka szyjki macicy, niemal 6,4 tys. zachorowań na raka trzonu macicy oraz niespełna 4,6 tys. zachorowań na raka jajnika (odpowiednio 46%, 22% i 35% więcej niż zarejestrowano w bazie przekazanej przez Krajowy Rejestr Nowotworów). W związku z powyższym istnieje konieczność przeprowadzenia epidemiologicznej analizy porównawczej z innymi krajami w oparciu o skorygowane dane. Tego typu analiza pozwoli na weryfikację wniosków wyciągniętych na podstawie analizy danych GLOBOCAN 2012 oraz EURO-CARE-5.

Po drugie, potwierdzono na danych empirycznych, że istnieją istotne różnice w schemacie terapeutycznym tych nowotworów – na przykład, nie uwzględniając rozróżnienia na stadia nowotworu, w przypadku raka szyjki najrzadziej stosuje się chirurgię z chemioterapią, podczas gdy schemat ten jest najczęściej stosowany przy leczeniu raka jajnika. Z kolei w tym ostatnim nowotworze drugim najrzadszym schematem jest chirurgia + radioterapia, podczas gdy w przypadku raka trzonu macicy jest to najczęstszy sposób terapii.

Po trzecie, przeprowadzono w sposób szczegółowy analizę ścieżki leczenia w zależności od stadium zaawansowania poszczególnych nowotworów. Uzyskany model empiryczny daje podstawę do przeprowadzenia wnioskowania o przyszłych kosztach leczenia onkologicznego z punktu widzenia płatnika.

Bibliografia:

- Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. et al. (2006) Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 354, s. 34–43.
- Barton M., Jacob S., Shafiq J., Hsin Wen Wong K., Thompson S., Delaney G., Hanna T. (2013) *Review of optimal radiotherapy utilization rates*.
- Castellsagué X., Díaz M., Sanjosé S., Muñoz N., Herrero R., Franceschi S., Peeling R.W., Ashley R., Smith J.S., Snijders P.J.F., Meijer Ch.J.L.M., Xavier F., for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group (2006) Worldwide Human Papillomavirus Etiology of Cervical Adenocarcinoma and Its Cofactors: Implications for Screening and Prevention. *Journal of the National Cancer Institute*, 98 (5), s. 303–315.
- Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. (2011) *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut.
- Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al. (2010), *Ovary and primary peritoneal carcinoma AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, s. 419–428.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. (2013), *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet], Lyon: International Agency for Research on Cancer. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr>, data pobrania: 2.04.2015.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014) FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 125 (2), s. 97–98.
- Harter P., du Bois A., Hahmann M. et al. (2006) Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Annals of Surgical Oncology*, 12, s. 1702–1710.
- Kornafel J., Mądry R., Bidziński M., Bręborowicz J., Gawrychowski K., Łacko A., Roszak A., Tacikowska M. (2013) *Nowotwory kobiecego narządu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, PTOK, s. 278–305.
- Lukka H., Hirte H., Fyles A. et al. (2002) Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer – a meta-analysis. *Clinical Oncology*, 14, s. 203–212.
- Monk B.J., Sill M.W., Mc Meekin D.S et al. (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecological Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 27, s. 4649–4655.
- Maggi R., Lissoni A., Spina F. et al. (2006) Adjuvant chemotherapy vs. radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *British Journal of Cancer*, 95, s. 266–271.
- Miller D.S., Filiaci G., Mannel R. et al. Randomized Phase III Noninferiority Trial of First Line Chemotherapy for Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. L
- Monk B.J., Tewari K.S., Koh W.J. (2007) Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *Journal of Clinical Oncology*. <http://jco.ascopubs.org>.
- NCCN guidelines (2015) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.
- NHS Scotland (2005) *Cancer In Scotland Radiotherapy Activity Planning For Scotland 2011–2015*.
- Shepherd, J.H. (1989) Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 96 (8), s. 889–892.
- Tewari K.S., Monk B.J. (2009) Recent achievements and future developments in advanced and recurrent cervical cancer: trials of the Gynecologic Oncology Group Seminars in oncology.

- Vergote I., Tropé C.G., Amant F. et al. (2010) Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 363, s. 943–953.
- Villa L.L., Costa R.L.R., Petta C.A., Andrade R.P., Ault K.A. (2005) Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo, *The Lancet Oncology*, 6, s. 271–278.
- Walker J.L., Piedmonte M.R., Spirtos N.M. et al. (2012) Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 30, s. 695–700.
- Werner H.M.J., Trovik J., Marcickiewicz J. et al. (2011) Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecologic Oncology*, doi:10.1016/j.ygyno.2011.11.008.
- Winter K., Levenback C., Iyer R., Gaffney D. (2007) Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68 (4), s. 1081–1087.
- Zeppernick F., Meinhold-Heerlein I. (2014) The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290 (5), s. 839–842.

Model struktury leczenia w nowotworach jelita grubego, odbytu i odbytnicy

Beata Freier, Janusz Dagieli, Barbara Więckowska

Wprowadzenie

Nowotwory jelita grubego to schorzenia, które zgodnie z zakresem anatomicznym zostały podzielone na nowotwory: okrężnicy (C18-C19 wg Międzynarodowej Klasyfikacji ICD10), odbytnicy (C20) i odbytu (C21). Dominującym rodzajem nowotworu złośliwego tych odcinków jelita jest rak. Rak okrężnicy i odbytnicy to w większości gruczolakorak, natomiast w odbycie rozpoznawany jest również rak płaskonabłonkowy. Etiopatogeneza raka okrężnicy i odbytnicy jest taka sama, natomiast rak odbytu ma odmienne pochodzenie. Objawy i leczenie raka poszczególnych odcinków jelita różnią się między sobą, jednak ze względu na zbliżone położenie (i związane z tym problemy przy określaniu położenia nowotworu) proces diagnostyczny jest zbliżony.

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (660 tys. przypadków, tj. 10%) i drugim u kobiet (570 tys. przypadków, tj. 9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz w Europie Zachodniej, a najniższą – w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet (KRN). Podobnie umieralność u kobiet jest niższa niż u mężczyzn. W sumie rak jelita powoduje na świecie 8% zgonów nowotworowych (ponad 600 tys. osób rocznie).

Rak jelita grubego to w 3/4 choroba sporadyczna, tzn. nie posiadająca podstaw genetycznych. Stwierdzono wyraźny związek pomiędzy uprzemysłowieniem i stopniem rozwoju gospodarczego regionu a liczbą chorych. Ustalono czynniki środowiskowe wpływające na możliwość wystąpienia choroby, co pozwoliło na rozpoczęcie edukacji społecznej na rzecz zmniejszenia odsetka zachorowań.

Rak jelita to schorzenie siódmej dekady życia, rzadko występuje przed 40. rokiem życia. Ze względu na liczbę osób chorujących, wysoką śmiertelność oraz długi okres bezobjawowy choroby w większości krajów wprowadzono badania przesiewowe.

Leczenie raka jelita jest zunifikowane i zależy od umiejscowienia oraz stanu zaawansowania choroby. Chirurgiczne miejscowe leczenie uległo poprawie dzięki wprowadzeniu nowych technik zespolenia jelit, co powoduje, że mniej pacjentów jest okaleczonych wytwarzaniem stomii. Ponadto w ostatnich dwóch dekadach nastąpiła zmiana strategii leczenia dotycząca chorych w stadium rozsiewu, uwzględniająca większy zakres działań chirurgicznych. Dodatkowo wprowadzono nowe leki oraz terapie celowane, zaś radioterapia i radiochemioterapia uzyskały utrwaloną rolę w leczeniu raka odbytnicy i odbytu. Wszystko to wpłynęło na zwiększenie odsetka przeżyć całkowitych, a rak jelita, podobnie jak większość schorzeń nowotworowych, stał się chorobą przewlekłą.

Celem niniejszego artykułu jest przybliżenie tematyki leczenia nowotworów jelita grubego w Polsce. W pierwszej części przedstawiono aspekty medyczne, tj. epidemiologię, metody diagnostyki oraz leczenia nowotworów w Polsce. W drugiej części natomiast zaprezentowano wyniki pracy analitycznej pokazującej oszacowanie zachorowalności na nowotwory dolnego odcinka przewodu pokarmowego w Polsce oraz empiryczny model leczenia pacjentów.

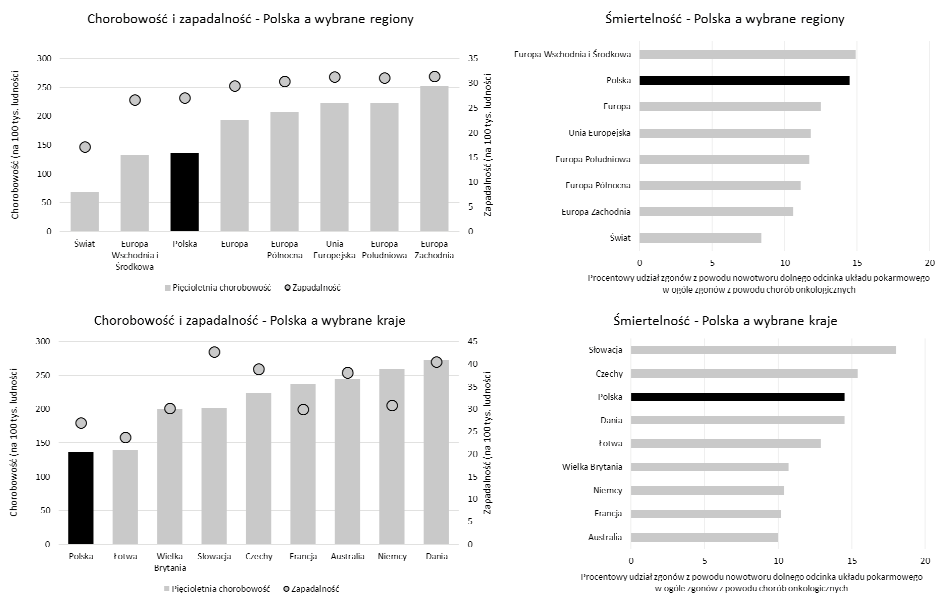
Analiza epidemiologiczna

Rak jelita grubego (C18 – okrężnicy, C19 – zagięcia odbytniczo-esicznego, C20 – odbytnicy i C21 – odbytu) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych, w Polsce zajmuje pod tym względem 2.–3. miejsce u obu płci (mężczyźni – 12,4%; kobiety – 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W Europie jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań) (Program Badań Przesiewowych, 2015).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za rok 2012 w Polsce na raka okrężnicy (ICD C18-19) zachorowało niemal 11 tysięcy osób, zaś 7,8 tys. osób z tego powodu zmarło. Raka odbytnicy (ICD10 C20) wykryto u ponad 5,6 tys. osób, a zgonów z tego powodu odnotowano blisko 3,15 tys. Natomiast zachorowania i zgony z powodu raka odbytu (C21) oscylują w okolicach 100 przypadków rocznie.

W Polsce odnotowano znaczną dynamikę w liczbie zachorowań. W latach 1980–2010 nastąpił 4-krotny wzrost zachorowań u mężczyzn i 3-krotny u kobiet. Ogólna 5-letnia chorobowość związana z rakiem dolnego odcinka przewodu pokarmowego (C18-C21 wg ICD10) wyniosła w naszym kraju 46 tys., zaś dla całej Europy liczba ta wynosi ponad 1,2 mln. Dane Globocan dla Europy wykazują chorobowość pięcioletnią na poziomie 13,3%, podczas gdy dla Polski wynosi ona 12,8%. Dla krajów Europy Wschodniej i Środkowej wartość ta wynosi 13,5%, podczas gdy dla krajów Europy Zachodniej – 12,8%.

Śmiertelność¹⁰⁹ dla Europy wynosi 12,2%, w tym dla zachodu Europy – 11,5%, a dla środkowo-wschodniej części kontynentu – 13,2%. Dla Polski wartość ta wynosi 12% przy wskaźniku zapadalności ASR (wskaźnik standaryzowany wg wieku) wynoszącym 27 (dla Europy – 30). Porównanie Polski na tle regionów jak i wybranych państw przedstawiono na Wykresie 1.

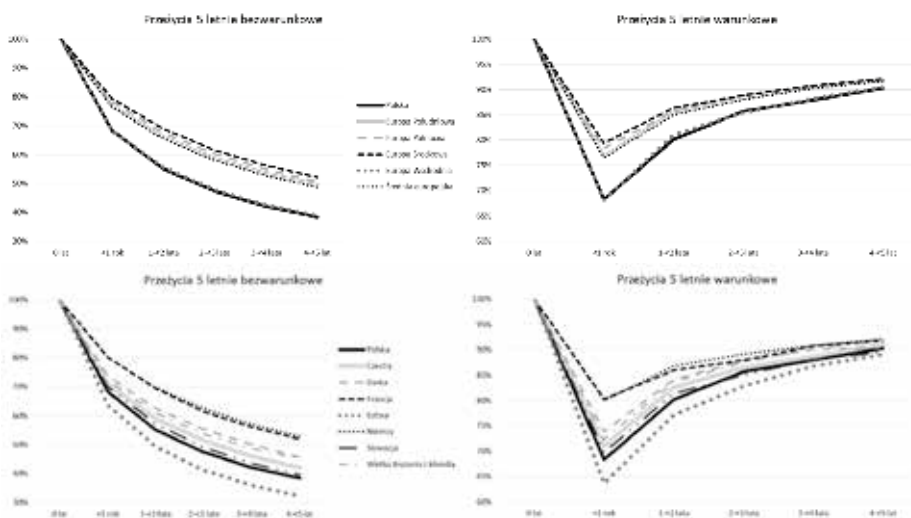


Wykres 1. Podstawowe statystyki dotyczące epidemiologii nowotworu dolnego odcinka układu pokarmowego dla Polski i wybranych regionów cz. 1 (źródło: oprac. wł. na podst. GLOBOCAN 2012)

¹⁰⁹ Rozumiana jako udział zgonów z powodu raka jelita grubego w ogóle zgonów z powodu chorób onkologicznych.

Ponad 94% przypadków nowotworu występuje w populacji 50+. Liczba zachorowań rośnie z wiekiem, aby osiągnąć szczyt po 70. roku życia. Krzywa dla obu płci jest względem siebie przesunięta, gdyż ryzyko zachorowań u mężczyzn jest ok. 1,5–2 razy wyższe niż u kobiet. Zachorowalność na raka jelita grubego w drugiej połowie XX wieku bardzo dynamicznie wzrastała. Ten trend u kobiet osłabł w latach 90. ubiegłego wieku, u mężczyzn wyhamowanie dynamiki wzrostu zachorowań zaobserwowano na początku bieżącego tysiąclecia (Krajowy Rejestr Nowotworów).

Publikowany przez Eurocare odsetek przeżyć pięcioletnich, prezentowany na Wykresie 2, pośrednio wskazuje na zaniedbania w zakresie wykrywania wczesnych faz nowotworów oraz skuteczności leczenia. Plasuje on Polskę wśród krajów Europy Wschodniej, dla których odsetek ten dla raka okrężnicy (ICD10 C18-19) wynosi 40,4% (Polska 39%), a dla raka odbytnicy (ICD10 C20) równa się 38,8% (Polska – 38,4%). Niestety, w stosunku do całej Europy, dla której wartość odsetka to 49% (w niektórych krajach, np. we Francji, 5-letnie przeżycia odnotowuje się dla raka jelita grubego na poziomie 52%), dane są niezadawalające. Odsetek ten wskazuje na konieczność podjęcia konkretnych działań w celu poprawy sytuacji. Umieralność – podobnie jak zapadalność – skorelowana jest z wiekiem i wyraźnie wzrasta po 60. roku życia. Ryzyko zgonu z powodu raka jelita jest u kobiet niższe niż u mężczyzn.



Wykres 2. Pięcioletnie przeżycia dla chorych na nowotwór piersi dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. EUROCARE – 5)¹¹⁰

¹¹⁰ Przeżycia warunkowe – względem dożycia poprzedniego roku.

Czynniki etiopatogenezy nowotworów okrężnicy i odbytnicy zostały dobrze opisane. Wstępnie należy przypomnieć, że 25% przypadków raka powstaje w związku z rodzinnymi zaburzeniami genetycznymi, natomiast pozostałe to nowotwory sporadyczne powstałe w większości w obrębie gruczołaków jelita, jednakże część rozwija się w niezmienionej tkance gruczołowej.

Czynniki zwiększonego ryzyka wystąpienia raka okrężnicy i odbytnicy podzielono na cztery grupy: epidemiologiczne, jelitowe, dietetyczne, mieszane. Wśród przyczyn epidemiologicznych poza wiekiem wyodrębniono inne czynniki. Są to: uwarunkowanie rasą (rasa biała choruje częściej niż pozostałe), uwarunkowanie geograficzne (większa zapadalność w krajach północnoeuropejskich), uwarunkowania środowiskowe (nadwaga połączona z niską aktywnością fizyczną podnosi ryzyko zachorowania) oraz palenie papierosów (kobiety palące mają o 40% wyższe ryzyko niż niepalące, u mężczyzn ryzyko rośnie o 30% w przypadku palenia tytoniu). Do przyczyn jelitowych zwiększających ryzyko wystąpienia raka jelita zaliczamy czynniki nie mające genetycznych uwarunkowań oraz bodźce w formie zdefiniowanych zespołów genetycznych. Czynniki te to np. występowanie raka jelita grubego w wywiadzie, wystąpienie raka jelita grubego wśród krewnych pierwszego stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), genetyczny zespół gruczołakowatej polipowatości rodzinnej, przewlekłe stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna) czy też występowanie w wywiadzie polipów gruczołakowych. Istnieje związek pomiędzy wielkością polipów a wzrostem ryzyka wystąpienia choroby. Niekorzystne czynniki dietetyczne to wysokoenergetyczna dieta, bogata w tłuszcze zwierzęce i czerwone mięso (zwłaszcza w produkty jego smażenia) oraz niskie spożycie warzyw i owoców. Czynnikiem mieszanym ryzyka to przebyta radioterapia, usunięcie pęcherzyka żółciowego czy też obecność pęcherza jelitowego, który w znaczący sposób (bo około 400-krotny) zwiększa ryzyko rozwoju raka.

W przypadku raka odbytu wykazano związek pomiędzy infekcjami wirusowymi (HIV i HPV), a wzrostem ryzyka wystąpienia nowotworu. Infekcja HPV towarzyszy rakowi w ok. 84%. Ryzyko zachorowania rośnie także w związku z określoną aktywnością seksualną (stosunki analne) oraz przebyłym rakiem szyjki macicy.

Analiza czynników ryzyka oraz wyników przeżyć 5-letnich wskazuje na konieczność edukacji i propagowania właściwego stylu życia, zachęcania do szczepień (HPV) i – co najważniejsze

– zachęcanie do właściwych badań przesiewowych. Konieczne jest także zachęcanie do korzystania z poradnictwa genetycznego dla członków wybranych rodzin.

Diagnostyka

Objawy raka jelita są niespecyficzne i występują późno, zależą od stopnia zaawansowania i umiejscowienia. Krwawienie utajone i jawne, bóle brzucha, zmiana rytmu wypróżnień to objawy występujące u ponad 50% chorych. Ponad 30% pacjentów ma spadek wagi ciała i niedokrwistość. Rzadziej opisywane symptomy to: wyczuwalny guz, wzdęcie brzucha, brak łaknienia, gorączka. Niedrożność, która występuje przy dużym zaawansowaniu, zawsze jest złym czynnikiem rokowniczym i występuje w około 6% przypadków.

Rozpoznanie choroby nowotworowej stawia się w oparciu o badanie lekarskie uzupełnione badaniem *per rectum* oraz wziernikowaniem jelita. Metodą endoskopową z wyboru pozostaje kolonoskopia (endoskopowe wziernikowanie jelita), rektoskopia wykonywana jest znacznie rzadziej. Pobranie wycinków ze stwierdzonego w badaniu guza i uzyskanie potwierdzenia histopatologicznego obecności komórek raka pozwala na postawienie diagnozy. Dalszym krokiem jest przeprowadzenie oceny stopnia zaawansowania choroby. W tym celu wykonywane jest badanie tomograficzne jamy brzusznej z miednicą małą oraz tomografia klatki piersiowej wykonywana w celu weryfikacji obecności przerzutów (przy bardzo niskim zaawansowaniu miejscowym można przestać na ocenie rentgenowskiej).

Miejscowa ocena raka odbytnicy obejmuje ultrasonografię przezodbytniczą, a także metodę rezonansu magnetycznego. Badania te oceniają głębokość nacieku nowotworu w stosunku do ściany jelita oraz obecność lokalnych przerzutowych węzłów chłonnych. Przed rozpoczęciem leczenia należy także wykonać pomiar poziomu markera, jakim jest antygen karcynoembrionalny (CEA). Poziom CEA jest wykorzystywany do monitorowania leczenia oraz w obserwacji pacjentów po zakończeniu terapii.

Badanie PET (pozytronowa emisyjna tomografia komputerowa) w raku dolnego odcinka jelita wykonywane jest w diagnostyce wznowy lub celem weryfikacji zmian przerzutowych, natomiast nie jest zalecane w pierwotnej diagnostyce guzów jelita. Przeprowadzone badania stanowią bazę do ostatecznego rozpoznania.

W przypadku nowotworów o niskim stopniu zaawansowania (stadium I), zabieg diagnostyczny usunięcia polipów jest również zabiegiem leczniczym.

W Polsce od wielu lat Ministerstwo Zdrowia koordynuje badania przesiewowe raka jelita grubego. Polega ono na wykonaniu badania kolonoskopowego poprzedzonego wypełnieniem ankiety. Do końca roku 2011 badanie miało charakter oportunistyczny. Oznaczało to, że chętni zgłaszali się do wyznaczonych ośrodków samodzielnie lub byli kierowani przez lekarza POZ. Przesiew skierowany był do osób w wieku 60–65 lat oraz dla osób w wieku 40–65 lat, u których stwierdzono dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka jelita grubego. Od 2012 roku, z powodu złych wskaźników epidemiologicznych oraz zgodnie z sugestią Unii Europejskiej, rozpoczęto wdrażanie programu przesiewowego skierowanego do określonej populacji. Zaproszenia imienne drogą listową są wysyłane do grupy wiekowej 55–64 r.ż. Program ma na celu wykrycie zmian bardzo wczesnych oraz kwalifikację do ewentualnego usuwania gruczolaków (polipów), czyli zmian w obrębie których może nastąpić nowotworzenie. W grupie wiekowej wyznaczonej do przesiewu ok. 25% osób ma stwierdzone polipy i aż 5% jest zagrożone rozwojem raka. Usunięcie zmian powoduje obniżenie ryzyka wystąpienia raka o 60–90%. Dla poszczególnych schorzeń genetycznych oraz zapaleń jelit kontrolne badania endoskopowe zostały ustandaryzowane w określonych przedziałach czasowych. Bieżący skryning w ciągu dekady powinien obniżyć zachorowalność o 10–18% i spowodować spadek umieralności o 15–20% (PBP, 2015).

W drugiej połowie dwudziestego wieku obowiązywały różne klasyfikacje dla raka jelit opisujące stan zaawansowania schorzenia. Wprowadzenie ujednoczonej klasyfikacji zaawansowania nowotworów UICC opartej na TNM – czyli opisie guza (T), węzłów chłonnych (N) i przerzutów (M) – oraz jej spopularyzowanie spowodowało, że skala ta zastąpiła inne dotychczas wykorzystywane dla raka jelita systemy klasyfikacji i stała się obowiązującą. Skalę tę zaprezentowano w Tabeli 1.

Tabela 1. Zaawansowanie opisywane wg skali TNM – UICC, wersja 7, rok 2010
(źródło: oprac. wł. na podst. VII edycji klasyfikacji UICC)

Stopień zaawansowania klinicznego określony na podstawie klasyfikacji TNM			
Stadium	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1–2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–2	N1a–c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-4	N1a-c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1	N2b	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a
IVB	Każde T	Każde N	M1b

Leczenie

Podstawową metodą terapeutyczną w nowotworach jelita grubego jest zabieg operacyjny. Zaawansowanie, umiejscowienie i unaczynienie guza nowotworowego decydują o rozległości zabiegu. Operacja polega na wycięciu fragmentu jelita wraz z krezką i okolicznymi węzłami chłonnyymi (minimum 12 węzłów). Zabieg usunięcia segmentu jelita wraz z krezką i jej naczyniami osiowymi, przeprowadzony w anatomicznych przedziałach, nosi nazwę całkowitego wycięcia krezki okrężnicy (CME, *complete mesocolic excision*) i jest standardem chirurgicznego postępowania onkologicznego. W przypadku dużego zaawansowania lub niekorzystnego umiejscowienia nie zawsze udaje się odtworzyć ciągłość przewodu pokarmowego (głównie w przypadku raka odbytnicy). Wówczas konieczne jest wytworzenie tzw. odbytu sztucznego (stomia) czyli wyprowadzenie jelita na powłoki brzucha. Stomia może mieć charakter przejściowy (jest zamykana po zakończeniu całego procesu leczniczego) lub trwały. W przypadkach stwierdzenia obecności przerzutów do innych narządów należy ocenić

ich liczbę i możliwość resekcji. Zabiegi wycięcia przerzutów (metastazektomia) mogą być przeprowadzane jednocześnie z zabiegiem miejscowym lub po nim.

W raku odbytnicy przed zabiegiem operacyjnym w bardziej zaawansowanych przypadkach konieczne jest leczenie indukcyjne. Obowiązują dwie metody. Jedną to samodzielna radioterapia, podczas której chory otrzymuje 25 Gy (5 frakcji napromieniania po 5 Gy) i po której operacja przeprowadzana jest do 14 dni od zakończenia napromieniania (optymalnie 5–7 doba po radioterapii). Drugą metodą jest chemioradioterapia. Pacjent przeżywa kilkutygodniowe napromienianie niskimi dawkami promieniowania połączone z podawaniem cytostatyków w określonych dniach zaplanowanej terapii. Leczenie operacyjne następuje tutaj po około miesiącu od zakończenia napromieniania.

W przypadku wystąpienia czynników niekorzystnych pacjenci z rakiem okrężnicy po zabiegu operacyjnym podlegają terapii uzupełniającej w postaci 6-miesięcznej chemioterapii opartej na 5-Fluorouracylu. Pacjenci z rakiem odbytnicy, którzy nie przeżyli leczenia przedoperacyjnego, także podlegają terapii uzupełniającej. Wskazaniem do leczenia adjuwantowego jest obecność przerzutowych węzłów chłonnych lub niewłaściwe marginesy chirurgiczne. W zależności od umiejscowienia guza chorzy kwalifikowani są do uzupełniającej radioterapii lub chemioradioterapii.

U chorych w stadium rozsiewu (IV stopień wg klasyfikacji UICC) opcje terapeutyczne zależą od umiejscowienia i liczby przerzutów oraz możliwości przeprowadzenia ich radykalnej resekcji. Optymalną terapią, przynoszącą znamienny zysk w postaci zwiększenia odsetka przeżyć całkowitych, jest skojarzenie chemioterapii i leczenia operacyjnego. Najczęściej po podaniu kilku kursów chemioterapii następuje zabieg metastazektomii, a następnie kontynuowane jest leczenie cytostatykami. Decyzja dotycząca chirurgicznego usunięcia guza pierwotnego następuje w zależności od występowania lub braku cech zagrażającej niedrożności przewodu pokarmowego oraz możliwości połączenia wycięcia przerzutów z leczeniem miejscowym. Pacjenci, u których rozsiew choroby nie pozwala na planowanie powyższego leczenia sekwencyjnego, poddawani są paliatywnemu leczeniu systemowemu, tj. terapii celowanej i chemioterapii.

Chemioterapia raka jelita jest oparta na pochodnych pirymidynowych oraz stosunkowo nowych cytostatykach, czyli oxaliplatynie i irynotekanie, podawanych w różnym rytmie

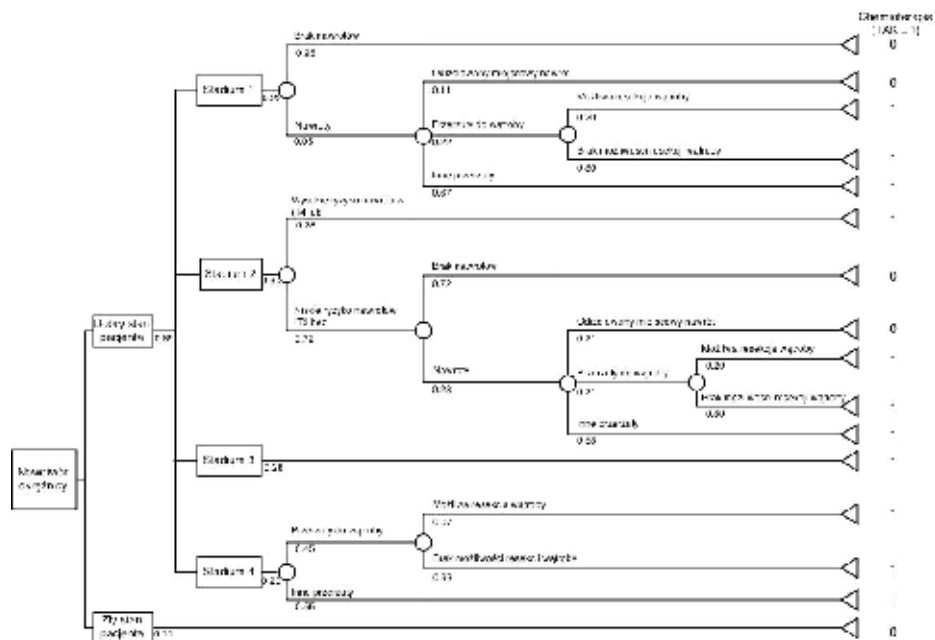
i sekwencjach. Terapia celowana jest przeprowadzana u pacjentów, którzy po badaniach molekularnych wykazują prawdopodobieństwo odpowiedzi na ten typ leczenia. Aktualnie w Polsce terapia celowana stosowana jest w trzecim rzucie leczenia (chory musi przeżyć wcześniej dwa rodzaje chemioterapii).

Leczenie raka odbytu (C21) zależy od jego histopatologii oraz umiejscowienia. Postępowaniem z wyboru dla raka gruczołowego bańki odbytnicy jest zabieg operacyjny. W przypadku raków płaskonabłonkowych zabieg może być przeprowadzony tylko w przypadku niskiego zaawansowania (cT1N0M0), a standardem terapeutycznym w pozostałych przypadkach jest radiochemioterapia.

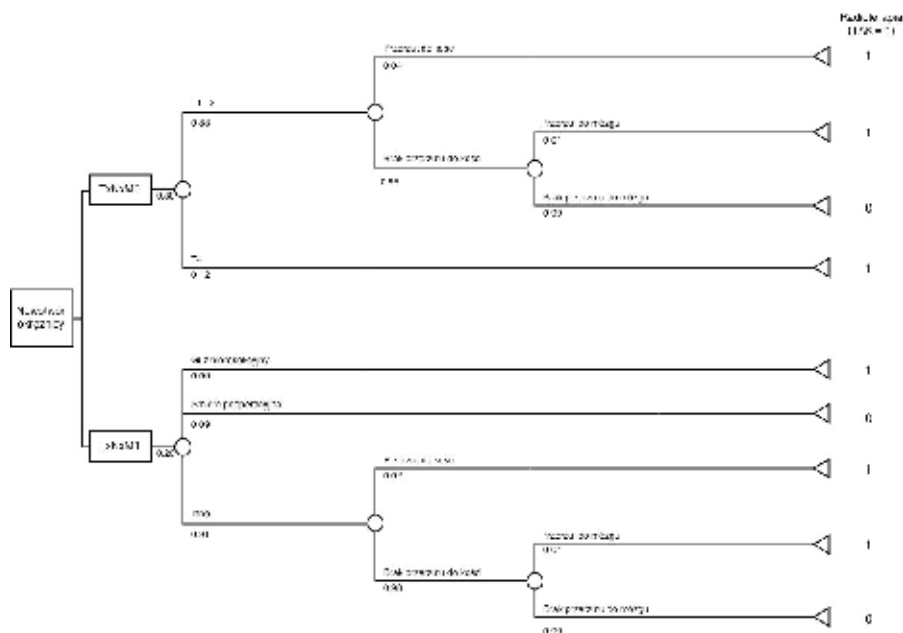
Modele decyzyjne w leczeniu nowotworów jelita grubego

W literaturze modele decyzyjne w leczeniu nowotworów jelita grubego przedstawiane są w postaci drzew decyzyjnych. Odzworowują one stosowane w danym kraju schematy leczenia oraz pozwalają na określenie zapotrzebowania na konkretne świadczenia w zależności od przyjętych założeń. Ze względu na różnice w schematach leczenia nowotwory okrężnicy oraz odbytnicy posiadają odrębne drzewa. Ze względu na niewielką liczbę przypadków oraz podobieństwo metod leczenia nowotwory odbytu (C21) zostały dołączone do nowotworów odbytnicy (C20).

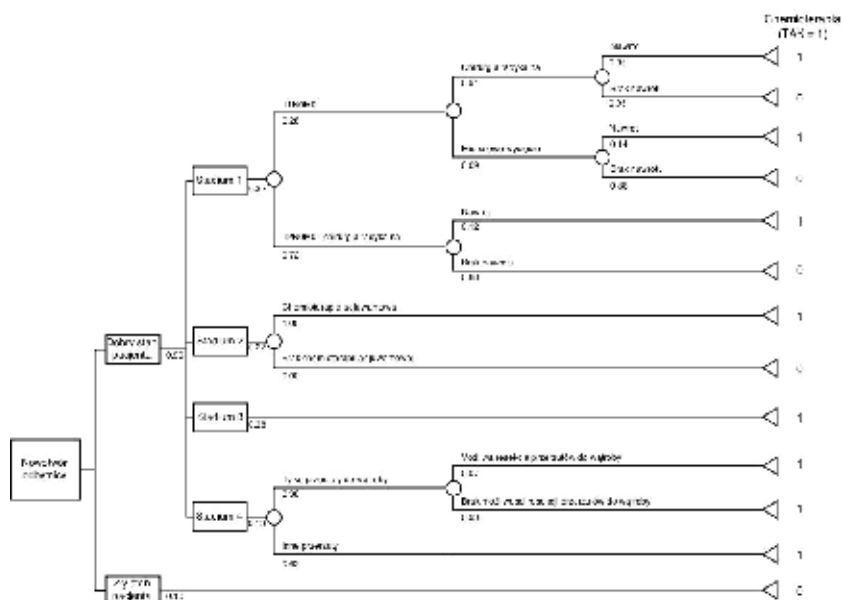
Australijskie drzewa decyzyjne w zakresie chemioterapii opublikował Ng i inni (2010), natomiast model leczenia radioterapeutycznego został opracowany i upubliczniony przez Bartona (2013) dla Australii oraz NHS Scotland (2005) dla Szkocji, podobnej pod kątem epidemiologicznym do Polski. Drzewa decyzyjne dla nowotworów okrężnicy przedstawiają Rysunki 1–2, natomiast na Rysunkach 3–5 przedstawiono odpowiednie drzewa dla nowotworów odbytnicy.



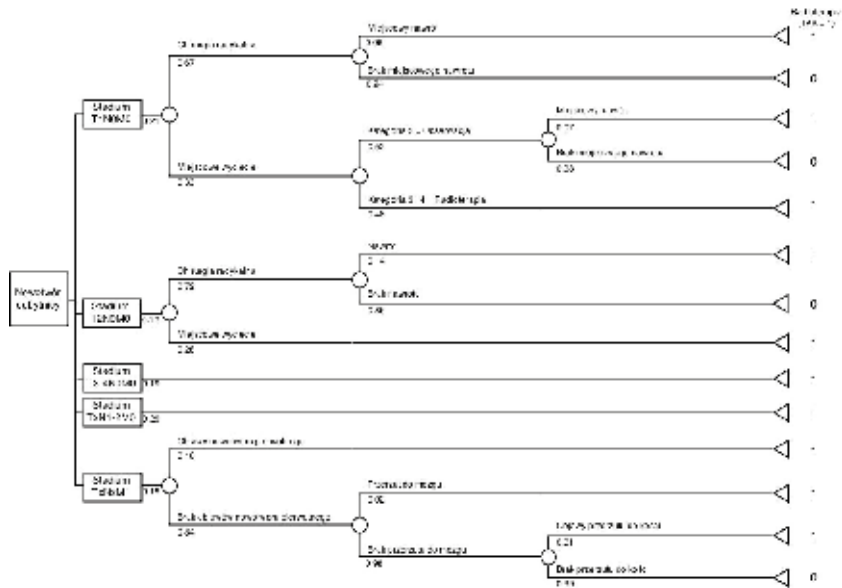
Rysunek 1. Drzewo decyzyjne dla chemioterapii przy nowotworze okrężnicy w Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Ng et al., 2010)



Rysunek 2. Drzewo decyzyjne dla radioterapii przy nowotworze okrężnicy w Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Barton, 2013)



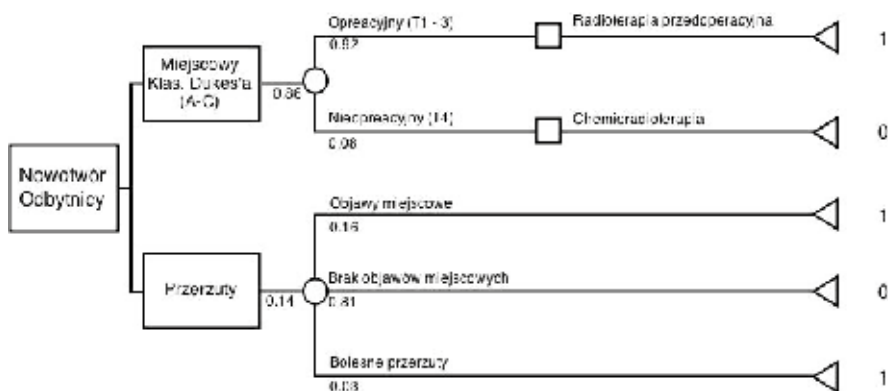
Rysunek 3. Drzewo decyzyjne dla chemioterapii przy nowotworze odbytnicy w Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Ng et al., 2010)



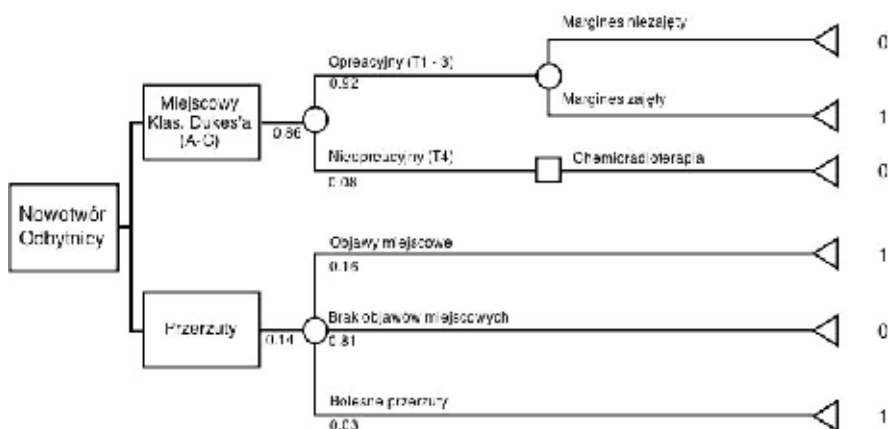
Rysunek 4. Drzewo decyzyjne dla radioterapii przy nowotworze odbytnicy w Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Barton, 2013)

Radioterapia przedoperacyjna

Radioterapia
(TAK = 1)

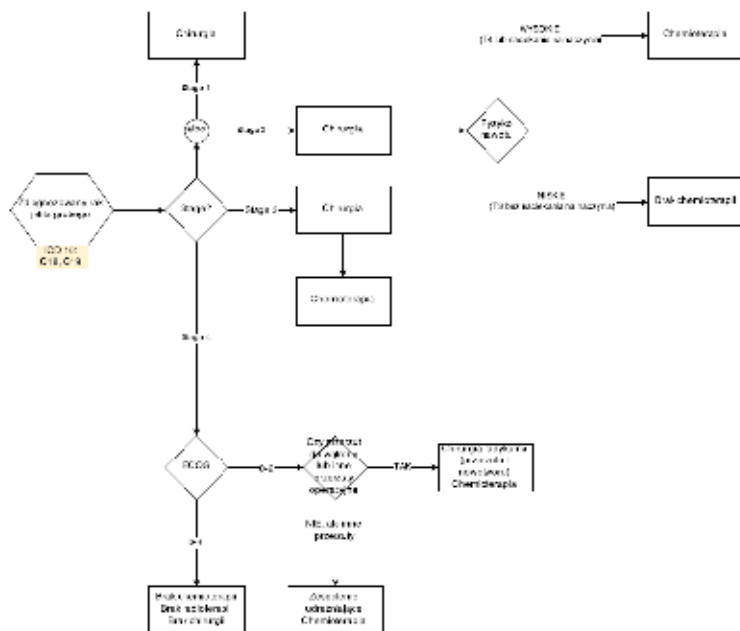


Radioterapia inna niż przedoperacyjna

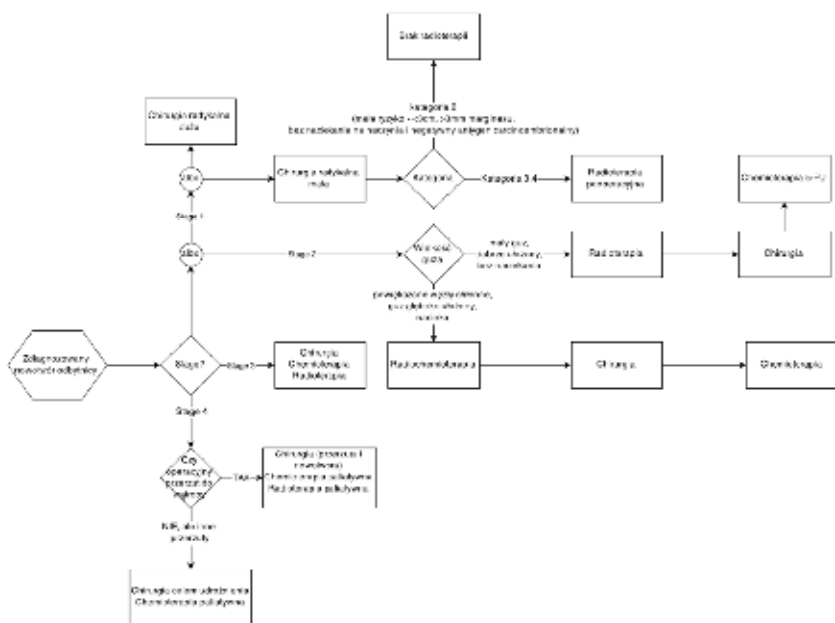


Rysunek 5. Drzewo decyzyjne dla radioterapii przy nowotworze odbytnicy w Szkocji (źródło: oprac. wł. na podst. NHS Scotland, 2005)

Na bazie analizy powyższych modeli opracowano model leczenia onkologicznego w Polsce. Model ten, przedstawiony na Rysunkach 6–7, uwzględnia zarówno leczenie chirurgiczne, jak i chemioterapię oraz radioterapię. Podczas prac nad modelem uwzględniono również standardy leczenia onkologicznego zalecane przez towarzystwa naukowe w Polsce, jak i wiedzę ekspercką w zakresie praktyki leczenia nowotworów jelita grubego.



Rysunek 6. Model leczenia onkologicznego nowotworów okrężnicy w Polsce (źródło: oprac. wł.)



Rysunek 7. Model leczenia onkologicznego nowotworów odbytnicy w Polsce (źródło: oprac. wł.)

Empiryczny model leczenia nowotworów jelita grubego

Celem uzupełnienia teoretycznego modelu leczenia nowotworów jelita grubego o dane empiryczne przeprowadzono szereg analiz z użyciem dostępnych źródeł o skali narodowej. Uzupełnienie tego modelu wymagałoby dostępu do danych o stadium zaawansowania, ogólnym stanie zdrowia pacjenta oraz budowie histopatologicznej nowotworu. Stadium zaawansowania gromadzone jest w Krajowym Rejestrze Nowotworów – jedynym takim rejestrze o skali narodowej. W wyniku przeprowadzonych analiz, przy wykorzystaniu danych sprawozdawczych Narodowego Funduszu Zdrowia, zaobserwowano braki danych w rejestrze KRN.

Brak danych zauważalny był między innymi w zakresie informacji o stopniu zaawansowania choroby nowotworowej. Wyniki analizy danych przekazanych przez KRN¹¹¹ przedstawiono w Tabeli 2 (nowotwory okrężnicy) oraz Tabeli 4 (nowotwory odbytnicy, odbytu). Udział wpisów bez podania stopnia zaawansowania choroby waha się między 22% a 27%, w zależności od roku oraz rodzaju nowotworu. Tabele 3 i 5 przedstawiają strukturę pacjentów zgłoszonych do KRN (z uzupełnioną informacją o stadium). Bardzo niepokojący jest niezwykle niski udział pacjentów ze stadium I. Może to świadczyć zarówno o poważnych problemach z terminowością diagnostyki i jakością badań przesiewowych w Polsce, jak i o problemach sprawozdawczych. W przypadku stadium I, zabieg diagnostyczny często stanowi równocześnie zabieg leczniczy. Zabieg ten może zostać wykonany prywatnie, a dalszy los pacjenta nie wymaga jego obecności w wysokospecjalistycznych ośrodkach. Zmniejsza to szansę na spełnienie ustawowego obowiązku rejestracji takiego przypadku (jest to dla wielu biurokratyczne obciążenie).

Tabela 2. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu w bazie KRN dla nowych pacjentów – nowotwory okrężnicy (C18, C19) (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	1	1	0%	0%	0%
II	3 219	3 067	3 041	32%	30%	29%
III	2 546	2 544	2 423	25%	25%	23%
IV	2 171	2 276	2 268	21%	22%	22%
Brak stadium w KRN	2 203	2 487	2 805	22%	24%	27%
Łącznie	10 139	10 375	10 538	100%	100%	100%

¹¹¹ Zaprezentowane dane przekazane przez KRN zostały poddane procesowi wstępnej weryfikacji na podstawie bazy NFZ. Oznacza to, że nie wykazano pacjentów, którzy pojawili się po raz pierwszy w danym roku w bazie KRN z rozpoznaniem odpowiednim dla nowotworu piersi oraz zostali wykazani z takim rozpoznaniem w bazie NFZ przed tym rokiem.

Tabela 3. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu w bazie KRN dla nowych pacjentów z pełną informacją o stopniu zaawansowania nowotworu – nowotwory okrężnicy (C18, C19) (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	1	1	0%	0%	0%
II	3 219	3 067	3 041	41%	39%	39%
III	2 546	2 544	2 423	32%	32%	31%
IV	2 171	2 276	2 268	27%	29%	29%
łącznie	7 936	7 888	7 733	100%	100%	100%

Tabela 4. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu w bazie KRN dla nowych pacjentów – nowotwory odbytnicy i odbytu (C20,C21) (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	1	0	0%	0%	0%
II	1 988	1 941	1 854	35%	33%	32%
III	1 424	1 482	1 312	25%	25%	23%
IV	1 072	1 096	1 022	19%	18%	18%
Brak stadium w KRN	1 255	1 407	1 525	22%	24%	27%
łącznie	5 739	5 927	5 713	100%	100%	100%

Tabela 5. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu w bazie KRN dla nowych pacjentów z pełną informacją o stopniu zaawansowania nowotworu – nowotwory odbytnicy i odbytu (C20,C21) (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	1	0	0%	0%	0%
II	1 988	1 941	1 854	44%	43%	44%
III	1 424	1 482	1 312	32%	33%	31%
IV	1 072	1 096	1 022	24%	24%	24%
łącznie	4 484	4 520	4 188	100%	100%	100%

Brak danych zauważalny jest także w sytuacji, gdy pacjent pojawia się w systemie NFZ z rozpoznaniem raka jelita grubego (C18-C21), a nie pojawia się w KRN. Analizie poddano pacjentów, którzy pojawili się w systemach sprawozdawczych NFZ z rozpoznaniem nowotworowym po raz pierwszy. W oparciu o udzielone świadczenia określono stadium dla tych pacjentów, którzy nie pojawili się w KRN lub pojawili się bez informacji o stadium. Wśród nich wyodrębniono również pacjentów będących w procesie follow-up – byli to pacjenci, którzy odpowiednie leczenie odbyli przed okresem elektronicznej sprawozdawczości. Dodatkowo wydzielono również pacjentów, których świadczenia, pomimo sprawozdanego rozpoznania ICD-10 dla raka jelita grubego, wskazywały na leczenie innych schorzeń.

Dokonana analiza świadczeń zrealizowanych w ramach leczenia szpitalnego oraz w ramach AOS/ASDK (Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej / Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnych) pacjentom, którzy nie zostali odnotowani w Krajowym Rejestrze Nowotworów, pozwala stwierdzić, że rocznie około 4 tys. pacjentów z nowotworami okrężnicy oraz 2 tys. pacjentów z nowotworami odbytnicy i odbytu nie jest rejestrowanych w tej bazie. Dodatkowo obecna jest (wciąż zmniejszająca się) grupa pacjentów, którzy są w trakcie *follow-up*, a nie pojawili się w KRN (bądź nie pojawili się w nim z identyfikatorem PESEL). Kategoryzację pacjentów, na podstawie udzielonych świadczeń zaprezentowano w Tabelach 6 i 7.

Tabela 6. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, których nie zarejestrowano w bazie KRN – nowotwory okrężnicy (C18,C19) (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	949	942	932	11%	12%	13%
II	804	777	779	10%	10%	11%
III	1 087	1 071	1 079	13%	14%	16%
IV	1 381	1 273	1 214	16%	17%	17%
Inne rozpoznanie	767	658	671	9%	9%	10%
Follow - up	3 450	2 817	2 286	41%	37%	33%
Łącznie	8 438	7 538	6 961	100%	100%	100%

Tabela 7. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, których nie zarejestrowano w bazie KRN – nowotwory odbytnicy i odbytu (C20,C21)
(źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	336	317	292	7%	7%	7%
II	397	375	347	8%	8%	8%
III	383	377	443	8%	8%	11%
IV	1 482	1 307	1 186	30%	29%	28%
Błędy kodowania	2	1	5	0%	0%	0%
Follow - up	2 404	2 120	1 933	48%	47%	46%
Łącznie	5 004	4 497	4 206	100%	100%	100%

Na podstawie danych przekazanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów oraz eksperckiej analizy ścieżek leczenia pacjentów pojawiających się w systemie Narodowego Funduszu Zdrowia określono zachorowalność na nowotwory jelita grubego w latach 2010–2012. W Tabelach 8 i 9 przedstawiono wyniki powyższych analiz wraz z rozkładem względem stopnia zaawansowania w momencie diagnozy. Porównując te wyniki ze strukturą pacjentów odnotowanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów (Tabela 8 z Tabelą 2, Tabela 9 z Tabelą 4), zaobserwowano wzrost liczby nowych rozpoznań w roku o 33% (niedoszacowanie wynosi 25%) oraz o 36% dla nowotworów odbytnicy i odbytu (niedoszacowanie na poziomie 26%)¹¹².

Struktura stopni zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy również uległa zmianie. Odsetek pacjentów w stadium I nowotworów okrężnicy wzrósł do 9%, przy praktycznie zerowej liczbie takich przypadków w Tabeli 2. Dla odbytnicy uzyskany poziom to 6% pacjentów w stadium I. Należy zaznaczyć, że liczba ta może wciąż być niedoszacowana ze względu na ambulatoryjny charakter kolonoskopii z biopsją, a co za tym idzie – na możliwość realizacji procesu diagnostyczno-terapeutycznego bez raportowania do KRN i systemu płatnika (NFZ). Dodać należy, że w związku z wydatkowaniem publicznych pieniędzy, sprawozdawczość Narodowego Funduszu Zdrowia podlega odpowiednim kontrolom, a za faktem raportowania

¹¹² Wzrost o 33% oznacza, że po korekcie o dane NFZ w Polsce wystąpiło o 33% więcej zachorowań, niż odnotowano w KRN. 25% niedoszacowanie oznacza natomiast, że spośród nowych zachorowań 25% z nich nie zostało odnotowanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN obejmuje w tej sytuacji 75% przypadków).

często idą środki pieniężne. Z tego powodu sprawozdawczość ta pozwala uzyskać pełniejsze dane niż sprawozdawczość pozbawiona mechanizmu prawnego egzekwowania.

Tabela 8. Rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010–2012 (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
1	1 249	1 276	1 341	9%	9%	10%
2	4 389	4 286	4 302	32%	31%	31%
3	3 916	3 953	3 864	28%	28%	28%
4	4 299	4 379	4 451	31%	31%	32%
niedefiniowalny	23	22	26	0%	0%	0%
łącznie	13 876	13 916	13 984	100%	100%	100%

Tabela 9. Rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010–2012 (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	472	462	470	6%	6%	6%
II	2 563	2 505	2 428	32%	31%	31%
III	2 177	2 302	2 231	27%	28%	29%
IV	2 905	2 805	2 620	36%	35%	34%
niedefiniowalny	16	10	9	0%	0%	0%
łącznie	8 133	8 084	7 758	100%	100%	100%

Braki informacyjne w KRN uzupełniono na podstawie analizy świadczeń udzielonych pacjentom raportowanym w Narodowym Funduszu Zdrowia. Analiza ta obejmowała świadczenia udzielone pacjentom w ciągu roku od momentu pojawienia się ich w systemie z rozpoznaniem nowotworowym. Oparto się na sprawozdanych do NFZ produktach finansowych (świadczenia chemioterapii, radioterapii) oraz procedurach sprawozdanych wg Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych ICD-9. Na ich podstawie dla każdego pacjenta określono:

- Czy pacjent przeszedł duży zabieg chirurgiczny – na podstawie zdefiniowanego słownika zabiegów, które w leczeniu danego nowotworu można uznać za takowy
- Czy pacjent był leczony systemowo (chemioterapia, programy lekowe, programy terapeutyczne)
- Czy pacjent był leczony poprzez napromienianie (teloradioterapia poza produktem teloradioterapii paliatywnej, brachyterapia)
- Czy pacjentowi zrealizowano świadczenia określone jako paliatywne (leczenie przerzutów do kości, radioterapia paliatywna)
- Czy pacjent zmarł w ciągu 365 dni od momentu pojawienia się w systemie

Na podstawie powyższej analizy opracowano dla każdego stadium drzewo prezentujące użyte metody leczenia. Na każdym poziomie prezentowana jest liczebność grupy uzyskanej w ramach powyższych podziałów, udział tych pacjentów w grupie nadrzędnej oraz udział względem całej populacji chorych na nowotwór z danej grupy (odpowiednio okrężnica, odbytnica z odbytem). Grupy o liczebności poniżej 50 nie zostały poddawane dalszym podziałom. Drzewa dla pacjentów wchodzących do systemu w roku 2012 zostały przedstawione na Rysunkach 8 i 9.

Leczenie – okrężnica

Dane empiryczne potwierdzają pierwszorzędną rolę chirurgii w leczeniu nowotworów okrężnicy oraz ważną rolę chemioterapii. Użycie radioterapii radykalnej natomiast może wiązać się z:

- jednoczesnym wystąpieniem innego nowotworu, w którego leczeniu stosowana jest radioterapia,
- doprecyzowaniem lokalizacji nowotworu i zmianą rozpoznania (z C19 na C20),
- strategią sprawozdawczą ośrodka (sprawozdawanie radioterapii paliatywnej jako innych produktów).

Tabela 10. Empiryczny model leczenia nowotworu okrężnicy w Polsce cz. 1
(źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	procent pacjentów poddanych danej terapii
duże zabiegi chirurgiczne	57,7%
chemioterapia	46,3%
radioterapia	6,0%

Tabela 11. Empiryczny model leczenia nowotworu okrężnicy w Polsce cz. 2 - procent pacjentów poddanych danej terapii w zależności od stadium (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	stadium I	stadium II	stadium III	stadium IV
duże zabiegi chirurgiczne	49%	77,0%	71,1%	30,0%
chemioterapia	0%	38,4%	68,8%	48,2%
radioterapia	0%	7,1%	8,0%	4,9%

W tym miejscu należy zaznaczyć, że pacjenci ze stadium I zostali określani na podstawie udzielonych im świadczeń, więc wnioskowanie o zgodności danych empirycznych z modelem będzie w pełni uprawnione po poprawieniu jakości danych sprawozdawczych KRN. Do tego czasu można wnioskować jedynie o częstości stosowania konkretnych metod w obrębie leczenia pacjentów z nowotworem w tym stadium. Jednym z takich wniosków jest 50-procentowy odsetek chirurgii radykalnych (usunięcie części jelita) u pacjentów ze stadium (prawdopodobnie) pierwszym.

Analizując Tabelę 12 – udziały pacjentów poddanych różnym rodzajom terapii, bez różnicowania na stadium zaawansowania – można zauważyć zbliżony poziom stosowania monoterapii chirurgicznej (27,52%) oraz chirurgii z chemioterapią (25,12%). Kolejnymi licznymi grupami są pacjenci poddawani wyłącznie chemioterapii (17,15%) oraz ci, u których nie wdrożono leczenia radykalnego (zarówno stadium I z zabiegiem diagnostyczno-terapeutycznym, jak i stadium IV – pacjenci pojawiający się z ostrą niedrożnością jelit, u których w związku ze stanem zdrowia wdrażane jest leczenie paliatywne).

Tabela 12. Empiryczny model leczenia nowotworu okrężnicy w Polsce cz. 3 (źródło: oprac. wł.)

Czy chirurgia?					
NIE – 38,81%		radioterapia		łącznie	
		NIE	TAK		
	chemioterapia	NIE	22,94%	1,27%	24,21%
		TAK	17,15%	2,11%	19,26%
łącznie		40,09%	3,39%	43,47%	
TAK – 61,19%		radioterapia		łącznie	
		NIE	TAK		
	chemioterapia	NIE	27,52%	1,28%	28,80%
		TAK	25,12%	2,60%	27,73%
łącznie		52,65%	3,88%	56,53%	

Analizując Rysunek 8 można stwierdzić, że najpowszechniejszą metodą leczenia nowotworów w stadium II zaawansowania jest zabieg chirurgiczny. W 1/3 przypadków jest on łączony z leczeniem systemowym. Proporcja ta zmienia się w stadium III, w którym 2/3 zabiegów chirurgicznych jest związanych z chemioterapią i gdzie przyjmuje ona jeszcze ważniejszą rolę w leczeniu w przypadku niezastosowania chirurgii radykalnej.

W stadium IV w 30% przypadków realizowany jest duży zabieg chirurgiczny, jednak zdecydowanie większą rolę przyjmuje chemioterapia, świadczenia paliatywne i (nieujęta w zestawieniu) chirurgia ratunkowa – zabiegi leczenia ostrej niedrożności jelit.

Stadium zaawansowania					W tym chirurgia				W tym chemioterapia				W tym radioterapia				W tym świadczenia paliatywne			
Stadium	Liczba	Udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	
STAGE1	1341	9.6%	166	12.4%	NIE	680	50.7%	53	7.7%	NIE	680	100.0%	53	7.7%	NIE	680	100.0%	53	7.7%	
					TAK	660	49.2%	114	17.2%	NIE	660	100.0%	114	17.2%	NIE	660	100.0%	114	17.2%	
STAGE2	4302	30.8%	559	13.0%	NIE	990	23.0%	215	21.8%	NIE	582	58.8%	132	22.7%	NIE	522	89.7%	118	22.6%	
					TAK	660	49.2%	114	17.2%	NIE	522	89.7%	14	23.3%	NIE	421	80.6%	86	20.4%	
										TAK	60	10.3%	6	27.3%	TAK	101	19.4%	32	31.7%	
															TAK	38	63.3%	8	21.0%	
															TAK	22	36.7%	6	27.3%	
										TAK	408	41.2%	83	20.4%	NIE	263	76.9%	62	23.7%	
															TAK	79	23.1%	15	19.0%	
										TAK	66	16.2%	6	9.1%	NIE	40	60.6%	1	2.5%	
															TAK	26	39.4%	5	19.2%	
					TAK	3312	77.0%	344	10.4%	NIE	2067	62.4%	280	13.5%	NIE	1983	99.9%	265	13.4%	
															TAK	2	0.1%	2	100.0%	
															TAK	82	4.0%	13	15.8%	
										TAK	1246	37.6%	64	5.1%	NIE	1148	92.1%	63	5.5%	
															TAK	8	0.7%	2	25.0%	
															NIE	98	100.0%	1	1.0%	
STAGE3	3864	27.7%	886	22.9%	NIE	1116	28.9%	400	35.8%	NIE	321	28.8%	183	57.0%	NIE	287	89.4%	165	57.5%	
															TAK	181	63.1%	88	48.6%	
															TAK	106	36.9%	77	72.6%	
															TAK	34	10.6%	18	52.9%	
										TAK	796	71.2%	216	27.2%	NIE	692	87.0%	204	29.5%	
															TAK	121	17.5%	46	38.0%	
															TAK	103	13.0%	12	11.6%	
															TAK	31	30.1%	5	16.1%	
					TAK	2748	71.1%	486	17.7%	NIE	883	32.1%	317	35.9%	NIE	844	99.5%	298	35.3%	
															TAK	4	0.5%	3	75.0%	
															TAK	35	4.0%	16	45.7%	
										TAK	1865	67.9%	169	9.1%	NIE	1727	92.6%	157	9.1%	
															TAK	8	0.5%	3	37.5%	
															TAK	138	7.4%	12	8.7%	
STAGE4	4451	31.9%	2581	58.0%	NIE	3116	70.0%	1960	62.9%	NIE	1772	56.9%	1412	79.7%	NIE	1720	97.1%	1365	79.3%	
															TAK	791	46.0%	695	87.8%	
															TAK	929	54.0%	670	72.1%	
															TAK	52	2.9%	47	90.4%	
															TAK	30	57.7%	28	93.3%	
										TAK	1344	43.1%	548	40.8%	NIE	1270	94.5%	519	40.9%	
															TAK	615	48.4%	202	32.9%	
															TAK	655	51.6%	317	48.4%	
															TAK	26	35.1%	9	34.6%	
															TAK	48	64.9%	20	41.7%	
					TAK	1335	30.0%	621	46.5%	NIE	535	40.1%	439	82.1%	NIE	492	97.4%	407	82.7%	
															TAK	13	2.6%	9	69.2%	
															TAK	30	5.6%	23	76.7%	
															TAK	800	59.9%	182	22.7%	
															NIE	737	92.1%	161	21.8%	
															TAK	63	7.9%	21	33.3%	
															NIE	58	92.1%	18	31.0%	
															TAK	5	7.9%	3	60.0%	

Rysunek 8. Empiryczny model leczenia nowotworu okrężnicy (C18-19) w Polsce cz.4
(źródło: oprac. wł.)

Leczenie – odbytnica, odbył

Model empiryczny potwierdza kompleksowość leczenia nowotworów odbytnicy i odbytu. Każda z głównych metod leczenia radykalnego dotyczy około połowy pacjentów. Tak jak w przypadku nowotworów okrężnicy, podstawą jest leczenie chirurgiczne.

Tabela 13. Empiryczny model leczenia nowotworu odbytnicy i odbytu w Polsce cz. 1
(źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	procent pacjentów poddanych danej terapii
chirurgia radykalna	61,2%
chemioterapia	52,6%
radioterapia	42,9%

Tabela 14. Empiryczny model leczenia nowotworu odbytnicy i odbytu w Polsce cz. 2 - procent pacjentów poddanych danej terapii w zależności od stadium (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	stadium I	stadium II	stadium III	Stadium IV
chirurgia radykalna	95%	79,2%	74,6%	27%
chemioterapia	0%	32,8%	70,9%	65%
radioterapia	16%	49,8%	69,4%	19%

Analogicznie jak w przypadku raka okrężnicy, należy zaznaczyć, że pacjenci w stadium I zostali określani na podstawie udzielonych im świadczeń, więc wnioskowanie o zgodności danych empirycznych z modelem będzie w pełni uprawnione po poprawieniu jakości danych sprawozdawczych KRN. Do tego czasu można wnioskować jedynie o częstości wykonywania konkretnych metod w obrębie leczenia pacjentów z nowotworem w tym stadium. Zaobserwować można zarówno znaczącą rolę radioterapii, jak i dominację chemioterapii (najprawdopodobniej paliatywnej) w stadium IV.

Analizując Tabelę 15 – udziały pacjentów poddanych różnym rodzajom terapii, bez różnicowania na stadium zaawansowania – można stwierdzić, że najpowszechniejszą decyzją w leczeniu nowotworów odbytnicy i odbytu jest kompleksowa terapia z użyciem wszystkich trzech metod (21,59% pacjentów), następnie sam zabieg chirurgiczny (18,70% pacjentów), monoterapia chemioterapeutykami (13,63%) i leczenie zachowawcze (13,83%).

Tabela 15. Empiryczny model leczenia nowotworów odbytnicy i odbytu w Polsce cz. 3
(źródło: oprac. wł.)

Czy chirurgia?					
NIE – 38,81%		radioterapia		łącznie	
		NIE	TAK		
	chemioterapia	NIE	13,83%	4,83%	18,66%
		TAK	13,63%	6,52%	20,14%
łącznie		27,46%	11,34%	38,81%	
TAK – 61,19%		radioterapia		łącznie	
		NIE	TAK		
	chemioterapia	NIE	18,70%	10,00%	28,70%
		TAK	10,90%	21,59%	32,49%
łącznie		29,60%	31,59%	61,19%	

Analizując Rysunek 9 można stwierdzić, że najpowszechniejszą metodą leczenia nowotworów w II stadium zaawansowania jest zabieg chirurgiczny (ok. 80%). W prawie połowie przypadków jest on związany z radioterapią, w 1/3 z chemioterapią (terapia z zastosowaniem wszystkich trzech metod dotyczy około 23% pacjentów zdiagnozowanych w tym stadium).

W stadium III około 3/4 pacjentów poddawanych jest zabiegowi chirurgicznemu, z czego 76,5% otrzymało również leczenie chemioterapeutyczne, a 71,7% radioterapeutyczne. W stadium IV duże zabiegi (resekcje odbytnicy etc.) znajdują zastosowanie w 27% przypadków, radioterapia w 19%, chemioterapia – w 65%.

Stadium zaawansowania					W tym chirurgia					W tym chemioterapia					W tym radioterapia					W tym świadczenia									
Stadium	Liczba	Udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów					
STAGE1	471	6.1%	105	22.4%	NIE	22	4.7%	0	0.0%	TAK	449	95.3%	105	23.5%	NIE	449	100.0%	105	23.5%	NIE	396	88.3%	102	25.8%	NIE	396	100.0%	102	25.8%
															TAK	53	11.7%	3	6.5%	NIE	53	100.0%	3	6.5%					
STAGE2	2428	31.3%	364	15.0%	NIE	506	20.8%	126	24.9%	NIE	367	72.5%	99	27.0%	NIE	229	62.4%	61	26.6%	NIE	178	77.7%	36	20.2%	TAK	51	22.3%	25	49.0%
															TAK	138	37.6%	38	27.5%	NIE	121	87.7%	33	27.3%	TAK	17	12.3%	5	29.4%
										TAK	139	27.5%	27	19.4%	NIE	34	24.5%	11	32.4%	TAK	67	63.8%	8	11.9%	TAK	38	36.2%	8	21.0%
															TAK	105	75.5%	16	15.2%	NIE	67	63.8%	8	11.9%	TAK	38	36.2%	8	21.0%
										TAK	1922	79.2%	238	12.4%	NIE	1265	65.8%	207	16.4%	NIE	822	65.0%	155	18.9%	NIE	817	99.4%	154	18.8%
															TAK	5	0.6%	1	20.0%	TAK	5	0.6%	1	20.0%	TAK	3	0.7%	1	33.3%
										TAK	657	34.2%	31	4.7%	NIE	134	20.4%	14	10.4%	NIE	126	94.0%	14	11.1%	TAK	8	6.0%	0	0.0%
															TAK	523	79.6%	17	3.2%	NIE	519	99.2%	17	3.3%	TAK	4	0.8%	0	0.0%
STAGE3	2230	28.8%	327	14.7%	NIE	567	25.4%	195	34.4%	NIE	258	45.5%	118	45.7%	NIE	152	58.9%	82	54.0%	NIE	76	50.0%	36	47.4%	TAK	76	50.0%	46	60.5%
															TAK	106	41.1%	36	34.0%	NIE	89	84.0%	30	33.7%	TAK	17	16.0%	6	35.3%
										TAK	309	54.5%	77	25.0%	NIE	60	19.4%	27	45.0%	NIE	16	26.7%	8	50.0%	TAK	44	73.3%	19	43.2%
															TAK	249	80.6%	50	20.1%	NIE	138	55.6%	26	18.8%	TAK	110	44.4%	24	21.7%
										TAK	1664	74.6%	132	8.0%	NIE	392	23.5%	69	17.7%	NIE	143	94.4%	41	30.4%	TAK	8	5.6%	2	25.0%
															TAK	249	63.5%	26	10.6%	NIE	247	99.2%	26	10.7%	TAK	2	0.8%	0	0.0%
										TAK	1272	76.5%	63	5.0%	NIE	328	25.8%	22	6.7%	NIE	314	95.4%	17	5.4%	TAK	15	4.6%	5	33.3%
															TAK	944	74.2%	41	4.3%	NIE	939	99.5%	39	4.2%	TAK	5	0.5%	2	40.0%
STAGE4	2620	33.8%	1184	45.2%	NIE	1912	73.0%	995	52.0%	NIE	799	41.8%	540	67.6%	NIE	691	86.5%	479	69.3%	NIE	200	28.9%	144	72.0%	TAK	491	71.1%	335	68.2%
															TAK	108	13.5%	61	56.5%	NIE	18	16.7%	13	72.2%	TAK	90	83.3%	48	53.3%
										TAK	1113	58.2%	455	40.9%	NIE	962	86.4%	390	40.5%	NIE	557	57.9%	207	37.2%	TAK	405	42.1%	183	45.2%
										TAK	151	13.6%	65	42.9%	NIE	151	13.6%	65	42.9%	NIE	56	36.9%	29	52.0%	TAK	96	63.1%	36	37.7%
										TAK	708	27.0%	189	26.7%	NIE	119	16.8%	77	64.7%	NIE	72	81.8%	57	79.2%	TAK	16	18.2%	8	50.0%
															TAK	31	26.0%	12	38.7%	TAK	16	18.2%	8	50.0%	TAK	30	7.8%	12	40.0%
										TAK	589	83.2%	112	19.0%	NIE	382	65.0%	90	23.5%	NIE	352	92.2%	78	22.1%	TAK	30	7.8%	12	40.0%
															TAK	206	35.0%	22	10.7%	NIE	194	94.2%	21	10.8%	TAK	12	5.8%	1	8.3%

Rysunek 9. Empiryczny model leczenia nowotworu odbytnicy i odbytu (C20-21) w Polsce cz. 4 (źródło: oprac. wł.)

Zakończenie

Nowotwory jelita grubego to grupa raków, których pochodzenie i przebieg zostały dość dobrze poznane. Stanowią one wyzwanie epidemiologiczne ze względu na ich liczebność. W Polsce konieczne jest działanie wielokierunkowe, które przyniesie efekt w postaci zmniejszenia liczby zachorowań, spadku śmiertelności i poprawy przeżyć 5-letnich. Edukacja prozdrowotna, poprawa zgłaszalności i utrzymanie wysokiej jakości skryningu winna zaowocować poprawą wyników (spadek liczby zachorowań) za około dziesięć lat. Działania te są w pełni ekonomicznie uzasadnione. Zmniejszająca się liczba chorych, wcześniejsze wykrywanie to zasadniczy mechanizm dla poprawy aktualnej sytuacji w zakresie wszystkich schorzeń onkologicznych. Zaprezentowane metody diagnostyczno-terapeutyczne nie różnią się istotnie od schematów postępowania w krajach wysokorozwiniętych, jednak stopień ich zastosowania można uznać za niedostateczny. W ramach diagnostyki odnotować należy brak dostępności do szybkiego wykonania badań obrazowych typu MRI. W leczeniu operacyjnym wykorzystanie radioterapii przedoperacyjnej jest standardem tylko w dużych ośrodkach. Techniki operacyjne w tym CME są nadal zbyt rzadko stosowane, podobnie jak kwalifikacje do radykalnych metastazektomii.

Należy jednak zauważyć, że w Polsce od stycznia 2015 roku zainicjowano procesy, które mają szansę przynieść zmiany w tym zakresie. Na przykład konieczność leczenia pacjentów z rakiem w trybie wielodyscyplinarnym powinna poprawić wyniki leczenia i wpłynąć na szersze wykorzystanie istniejących standardów leczenia z wykorzystaniem wszystkich dostępnych terapii. W kolejnych latach leczenie operacyjne w większości przypadków prowadzone będzie w ośrodkach specjalizujących się w onkologii. W efekcie nastąpi poprawa jakości terapii. Modele terapii raka odbytnicy i odbytu wskazują na wykorzystanie radioterapii jako integralnej części leczenia. Reżim czasowy i właściwe techniki napromieniania stanowią istotne ogniwo wpływające na przeżycia odległe. Schematy leczenia cytostatykami i ich dostępność nie budzą niepokoju, w Polsce pacjenci nadal mają ograniczony dostęp do terapii celowanych i innowacyjnych.

Bibliografia:

- AJCC Cancer Staging Handbook. 7th Edition* (2010). Nowy Jork: Springer-Verlag, s. 173–206.
- ESMO Clinical Practice Guidelines: Gastrointestinal Cancers*. Dostęp: www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers, data pobrania: 17.03.2015.
- EUROCARE-5 Database, dostęp: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>, data pobrania: 2.04.2015.
- EUROCARE-5 Working Group (2013) *Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 – a population-based study*, www.thelancet.com/oncology Published online December 5, 2013.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. (2013), *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet], Lyon: International Agency for Research on Cancer. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr>, data pobrania: 2.04.2015.
- Fusch R. et al. (2012) *Nowotwory przewodu pokarmowego*. Warszawa.
- Jassem J. et al. (2014) *Nowotwory układu pokarmowego*. Gdańsk.
- Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: www.onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21, data pobrania: 8.03.2015.
- Krzakowski et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych rok 2013. Dostęp: www.onkologia.zalecenia.med.pl, data pobrania: 10.03.2015 r.
- NCCN GUIDELINES. Dostęp: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf, data pobrania: 13.03.2015 r.
- Program Badań Przesiewowych. Dostęp: www.pbp.org.pl, data pobrania: 13.03.2015.

Model struktury leczenia w nowotworach pęcherza moczowego

Iwona Skoneczna, Beata Koń

Wprowadzenie

Rak pęcherza moczowego¹¹³ to nowotwór złośliwy, który powstaje z nabłonka wyściełającego pęcherz moczowy. Najczęstszym typem raka pęcherza moczowego jest rak przejściowokomórkowy, który stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów pęcherza moczowego. Inne typy tego raka są zdecydowanie rzadsze, mogą składać się z połączenia różnych typów nieprawidłowej tkanki lub też z innego niż rak utkania jednolitego z komórek przejściowych (na przykład rak gruczołowy lub rak płaskonabłonkowy) (Krzakowski et al., 2011; NCCN, 2015).

Ryzyko zachorowania na nowotwór pęcherza zwiększa palenie tytoniu – jest ono niemal trzykrotnie wyższe u palaczy niż u osób niepalących. Szacuje się, że palenie tytoniu jest odpowiedzialne za połowę nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego, podczas gdy około 1/3 zachorowań związana jest zawodową ekspozycją na kancerogeny, wśród których wymienia się m.in. aminy aromatyczne. Niektóre grupy zawodowe są szczególnie narażone na kontakt z kancerogenami. Dotyczy to pracowników przemysłu skórzanego, gumowego, osób zatrudnionych przy produkcji tkanin, w przemyśle metalowym (produkcja aluminium i przemysł stalowy), przy przetwórstwie ropy naftowej i produktach ropopochodnych oraz osób stykających się zawodowo z barwnikami i garbnikami (Burger et al., 2013).

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie modelu struktury leczenia nowotworu pęcherza moczowego w Polsce. W pierwszej części pracy zaprezentowano analizę epidemiologiczną zawierającą strukturę zachorowań na ten nowotwór w Polsce w odniesieniu do innych państw i regionu. Kolejna część zawiera analizę ekonomiczną diagnostyki nowotworowej, która wskazuje profilaktykę, badania przesiewowe oraz postępowanie diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie tego nowotworu. Następnie zaprezentowane

¹¹³ C67 zgodnie z klasyfikacją ICD-10.

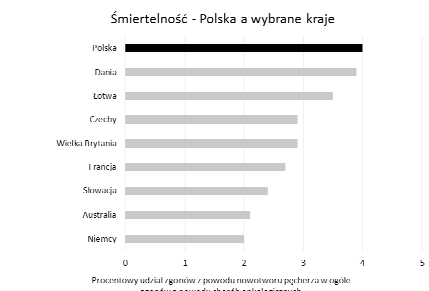
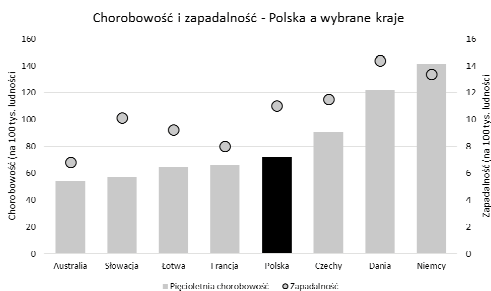
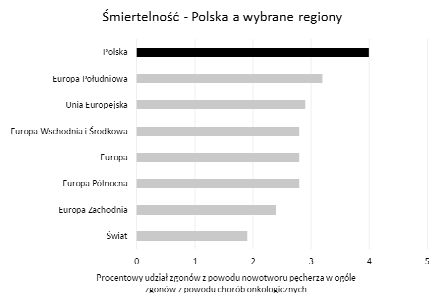
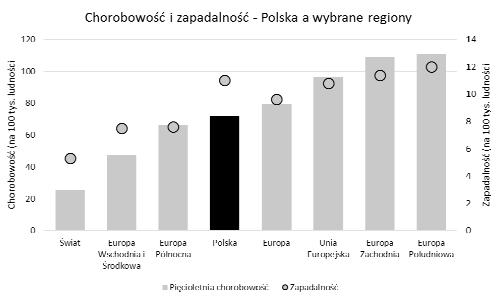
zostały modele decyzyjne opisujące schemat leczenia raka pęcherza moczowego. Są to empiryczne modele zachodnie i model teoretyczny opracowany dla Polski. Kolejny element niniejszego opracowania obejmuje empiryczny model leczenia, który zawiera informacje o strukturze chorych w Polsce, jak również informacje dotyczące stosowanego w ostatnich latach schematu leczenia tych pacjentów. Na podstawie przedstawionych danych sformułowano i przedyskutowano najważniejsze wnioski wyływające z opracowania i podsumowanie artykułu.

Analiza epidemiologiczna

Rak pęcherza moczowego był w 2012 r. dziewiątym najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym na świecie. Został rozpoznany u 430 tys. osób, przy czym występował 3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Nie należał do nowotworów z grupy najwyższego współczynnika śmiertelności – w 2012 r. odnotowano 165 tys. zgonów spowodowanych tym nowotworem (stanowi to ok. 10% zgonów spowodowanych rakiem płuca – nowotworem o najwyższej liczbie zgonów) (WHO, Cancer Research UK, 2014).

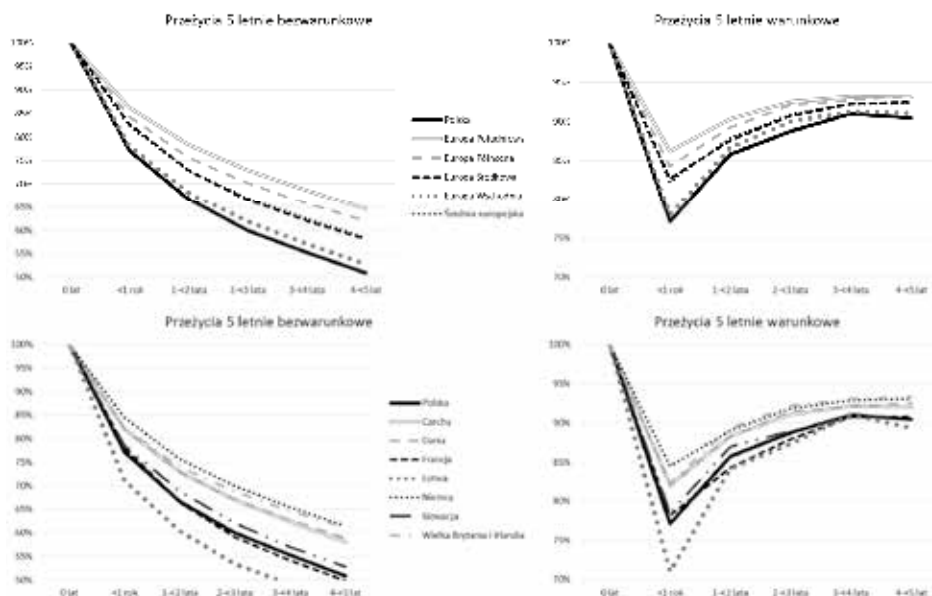
Zgodnie z międzynarodowymi statystykami opracowywanymi przez GLOBOCAN¹¹⁴, pięcioletnia chorobowość raka pęcherza jest niższa niż w regionie, a zapadalność kształtuje się na poziomie średniej dla krajów Unii Europejskiej (por. Wykres 1). Dodatkowo, nowotwór pęcherza odpowiadał za blisko 4% zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi. Jest to wartość wyższa niż średnia dla krajów Europy Południowej, czy Unii Europejskiej. Porównując Polskę i inne kraje, można zauważyć, iż procent zgonów spowodowanych rakiem pęcherza jest wyższy niż w analizowanych krajach. Równie wysoki odsetek obserwuje się w przypadku Danii, znacząco niższy w przypadku Niemiec (por. Wykres 1).

¹¹⁴ Warto również wspomnieć o metodyce stosowanej przez GLOBOCAN – wartości dla Polski zostały uzyskane na podstawie trzech regionalnych rejestrów (Kraków, Kielce oraz Dolny Śląsk), pokrywających 13% populacji – kwestią dyskusyjną jest czy tak skonstruowana próba jest reprezentatywna z punktu widzenia wnioskowania o populacji całego kraju.



Wykres 1. Podstawowe statystyki dotyczące epidemiologii nowotworu pęcherza moczowego dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. GLOBOCAN 2012)

Wartość bezwarunkowego 5-letniego przeżycia z rakiem pęcherza moczowego w Polsce wynosi 50,9%, co znacznie odbiega od średnich parametrów obserwowanych w krajach Europy Zachodniej (średnia – 58,45%; najwyższe współczynniki uzyskuje Europa Południowa – 65%) i sugeruje znaczny odsetek chorych z chorobą pierwotnie zaawansowaną. Odnosząc przeżycia dla Polski do innych krajów europejskich, zdecydowanie wyższe prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat jest obserwowane w takich krajach jak Niemcy czy Wielka Brytania. Również Dania, która charakteryzowała się podobnym do Polski odsetkiem zgonów spowodowanych rakiem pęcherza moczowego, osiąga wyższe wartości przeżyć 5-letnich. Z kolei wartości bezwarunkowych 5-letnich przeżyć wskazują, iż najważniejszym etapem leczenia jest rok od postawionej diagnozy. Jeżeli leczenie będzie odnosiło skutek i pacjent przeżyje pierwszy rok, to prawdopodobieństwo przeżycia kolejnego roku jest wyższe o blisko 10 pkt. procentowych (por. Wykres 2).



Wykres 2. Pięcioletnie przeżycia dla chorych na nowotwór pęcherza moczowego dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. EUROCARE – 5)

Analiza ekonomiczna diagnostyki nowotworowej

Profilaktyka

Podstawowym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na nowotwór pęcherza moczowego jest palenie tytoniu. Jest ono odpowiedzialne za blisko połowę zachorowań na ten nowotwór. Podstawowymi zadaniami pierwotnej prewencji są wszelkie wysiłki zmierzające do zmniejszenia odsetka osób palących. W wielu krajach obserwuje się zmiany w populacjach osób palących, jednak rezygnację z nałogu obserwuje się głównie wśród osób z wyższym wykształceniem i z zainteresowaniami prozdrowotnymi. Osoby, które kontynuują palenie, częściej mają niższy status ekonomiczny, reprezentują zawody związane z przemysłem chemicznym i przetwórczym, przez co dodatkowo zwiększone jest ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego. Populacyjne programy edukacyjne wpływające na profilaktykę raka pęcherza moczowego powinny być nakierowane głównie na wspieranie walki z uzależnieniem od tytoniu. Dotyczy to zwłaszcza osób zawodowo narażonych na

kontakt z aminami aromatycznymi i policyklicznymi wodorowęglanami czy barwnikami. Podnoszenie świadomości w zakresie bezpieczeństwa i higieny pracy zmierzające do ochrony przed substancjami kancerogennymi mogłyby również w znaczący sposób przyczynić się do zmniejszenia zapadalności na te nowotwory. W literaturze wskazuje się również na zmniejszenie ryzyka zachorowania poprzez spożywanie dużych ilości płynów oraz warzyw i owoców (Burger et al., 2013).

Badania przesiewowe

W przypadku nowotworów pęcherza moczowego badania przesiewowe nie mają udokumentowanej przydatności i nie są standardowo rekomendowane przez wiodące towarzystwa naukowe (por. NCCN, 2015; Babjuk et al., 2015; PTOK, 2013; Witjes et al., 2014). Wskazuje się jednak, że proste badanie ogólne moczu może w wielu przypadkach pomóc w postawieniu wczesnej diagnozy mikroskopowego nowotworu pęcherza moczowego. Każda z osób, u której w badaniu ogólnym stwierdzono krwimocz (zarówno mikro-, jak i makroskopowy), powinna zostać pilnie poddana badaniu ultrasonograficznemu jamy brzusznej z wypełnionym pęcherzem i, w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości, zostać skierowana na konsultację urologiczną celem wykonania badania cystoskopowego (wziernikowania pęcherza moczowego) (por. McDougal et al., 2011; Burger et al., 2013; Krzakowski et al., 2011; NCCN, 2015; Babjuk et al., 2015; PTOK, 2013; Witjes et al., 2014).

Diagnostyka

Charakterystycznym pierwszym objawem raka pęcherza moczowego jest krwimocz, często ze skrzepami krwi. U części pacjentów występuje także częste oddawanie moczu z towarzyszeniem bólu lub zatrzymanie moczu (niemożność oddania moczu mimo uczucia parcia na pęcherz). Wśród objawów sugerujących znaczne zaawansowanie choroby można wymienić chudnięcie, brak apetytu, bóle okolicy lędźwiowej, bóle okolicy kroczka, obrzęki kończyn dolnych. W przypadku wystąpienia nawet pojedynczego epizodu krwimoczności konieczne są badania ukierunkowane na potwierdzenie lub wykluczenie guza w pęcherzu moczowym.

Pierwszymi badaniami powinny być ogólne badania moczu oraz usg jamy brzusznej z pełnym pęcherzem, w kolejnym etapie cystoskopia. W przypadku stwierdzenia guza lub nacieku w ścianie pęcherza moczowego w badaniu usg, chory jest pilnie kierowany do urologa

z podejrzeniem choroby nowotworowej. W każdym przypadku wystąpienia krwimoczu lub podejrzenia guza pęcherza moczowego pacjent powinien pilnie zostać poddany cystoskopii wraz z przezcewkową elektroresekcją guza (ang. TURBT – *Trans-Urethral Resection of Bladder Tumor*), podczas której choroba zostaje możliwie doszczętnie usunięta¹¹⁵.

W celu zdiagnozowania i określenia stopnia zaawansowania choroby oraz doboru optymalnego leczenia do stanu pacjenta wykonuje się badanie lekarskie, tomografię komputerową lub badanie rezonansem magnetycznym (MR) jamy brzusznej i miednicy. Badania te pomagają w ocenie zaawansowania choroby, a także stanu górnych i dolnych dróg moczowych oraz ewentualnych utrudnień w odpływie moczu z pęcherza. W celu uzyskania pełnego obrazu choroby konieczne jest wykonanie badania obrazowego klatki piersiowej (np. RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach lub tomografii komputerowej klatki piersiowej), scyntygrafii kości i TK mózgu w przypadku podejrzenia przerzutów, odpowiednio do kości lub do mózgu. Ważnym elementem diagnozy jest wykonanie badań krwi obwodowej, ze szczególnym zwróceniem uwagi na wydolność nerek, która w tym rozpoznaniu jest często upośledzona (NCCN, 2015).

Rozpoznanie nowotworu ustala się w oparciu o badanie histopatologiczne tkanki pobranej w trakcie przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego (TURBT). Zabieg TURBT jest zabiegiem diagnostycznym, a w części przypadków także leczniczym. Niezwykle istotne jest prawidłowe wykonanie tego zabiegu przez operującego urologa – pobranie wycinków powinno zostać przeprowadzone tak głęboko, by do badania histologicznego została pobrana nie tylko śluzówka z naciekiem nowotworowym, ale także głębiej położona warstwa mięśniowa pęcherza moczowego. Wtedy histopatolog może faktycznie ocenić głębokość naciekania nowotworu, która różnicuje raka nieinwazyjnego i inwazyjnego. Uważa się, że w przypadku braku zajęcia warstwy mięśniowej przez utkanie raka, elektroresekcja jest także zabiegiem leczącym. W części przypadków wymaga jednak uzupełnienia leczenia wlewkami dopęcherzowymi z cytostatyków lub BCG (szczepionki przeciwgruźliczej). W przypadku zajęcia warstwy mięśniowej pęcherza konieczne staje się bardziej agresywne, zwykle skojarzone leczenie, a przezcewkowa elektroresekcja ma jedynie znaczenie diagnostyczne.

¹¹⁵ W przypadku raka nieinwazyjnego może to być wystarczające leczenie.

W ocenie złośliwości nowotworu zamiast klasycznej skali G (ang. *grading*) wykorzystuje się podział nowotworów pęcherza moczowego na raki nieinwazyjne, takie jak brodawczaki, o niskim potencjale złośliwości (PLNUMP – nowotwór bez tendencji do przerzutowania i naciekania w głąb pęcherza, ze skłonnością do nawracania miejscowego), raki o niskim potencjale złośliwości (ang. *low-grade*) oraz raki o wysokim potencjale złośliwości (ang. *high-grade*) związane z agresywnym przebiegiem choroby. W ocenie stopnia zaawansowania stosuje się skalę TNM, gdzie T oznacza zaawansowanie choroby w samym pęcherzu moczowym, N – stan węzłów chłonnych, M – obecność przerzutów odległych (por. Tabela 1).

Tabela 1. Klasyfikacja TNM nowotworu pęcherza moczowego (źródło: oprac. wł. na podst. AJCC Cancer Staging Manual Ed. 7, 2010)

Stopień zaawansowania klinicznego określony na podstawie klasyfikacji TNM			
Stadium	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IV	T4b	N0	M0
	Dowolne T	N1-3	M0
	Dowolne T	Dowolne N	M1

Leczenie

Leczenie raka pęcherza moczowego jest uzależnione przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby oraz stanu pacjenta. Dla pacjentów z rakiem urotelialnym ograniczonym do pęcherza moczowego, bez naciekania mięśniówki, zabiegiem leczącym jest elektresekcja przezcewkowa (TURBT). W przypadku mnogich zmian w pęcherzu moczowym, obecności raka śródnamionkowego o wysokim stopniu złośliwości (ang. CIS – *carcinoma in situ*) lub zmian nawrotowych, można zastosować wlewki dopęcherzowe jako leczenie profilaktyczne

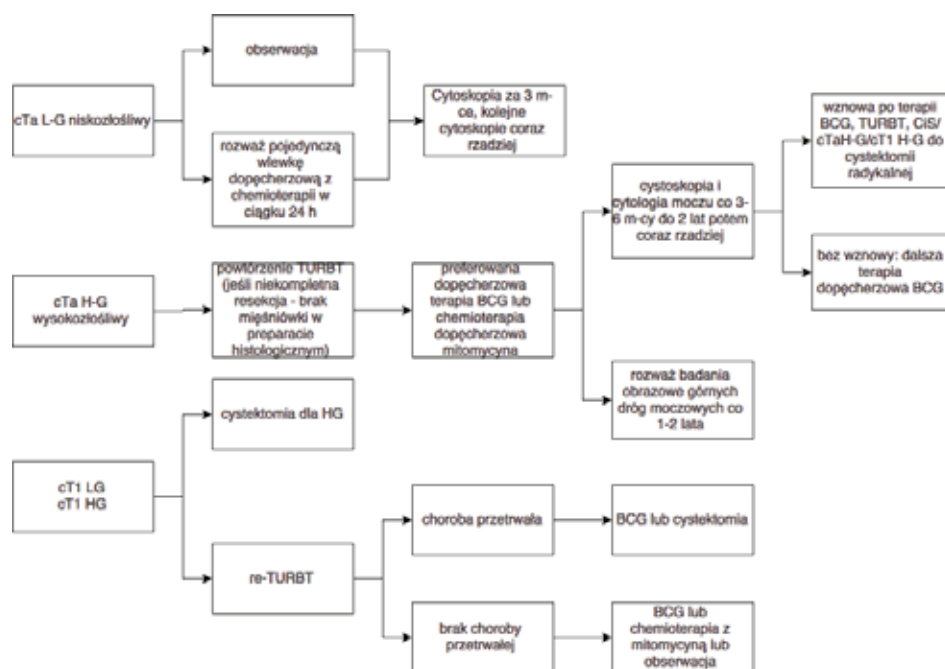
lub uzupełniająco. Polegają one na napełnieniu przez cewnik pęcherza moczowego roztworem zawierającym lek – cytostatyk lub szczepionkę przeciwgruźliczą BCG. Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego, u których doszło do naciekania mięśniówki, a nie występują przerzuty odległe, wymagają usunięcia pęcherza moczowego – tzw. radykalnej cystektomii w przypadku kobiet lub cystoprostatektomii u mężczyzn, z koniecznością wytworzenia odprowadzenia moczu, najczęściej w postaci urostomii. Zabieg u chorych w dobrym stanie ogólnym i prawidłowymi parametrami nerkowymi powinien być poprzedzony systemową chemioterapią zawierającą cisplatinę (najczęściej stosowane programy chemioterapii to: M-VAC, MVC i PG lub bardziej intensywne HD M-VAC, DD M-VAC, DD PG) (por. McDougal et al., 2011; Krzakowski et al., 2011; NCCN, 2015; PTOK, 2013; Witjes et al., 2014). W sytuacji, gdy chory nie wyraża zgody na usunięcie pęcherza lub istnieją przeciwwskazania do takiego zabiegu, pacjentom proponuje się teleradioterapię. Pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, u których doszło do powstania przerzutów odległych, kieruje się na konsultacje onkologiczne celem kwalifikacji do systemowej chemioterapii lub radioterapii paliatywnej w celu wydłużenia przeżycia oraz poprawy jakości życia. U wszystkich chorych prowadzone jest postępowanie paliatywne, czyli leczenie, którego celem jest łagodzenie objawów choroby (por. McDougal et al., 2011; Krzakowski et al., 2011; NCCN, 2015; PTOK, 2013; Witjes et al., 2014).

Modele decyzyjne w leczeniu nowotworów pęcherza moczowego

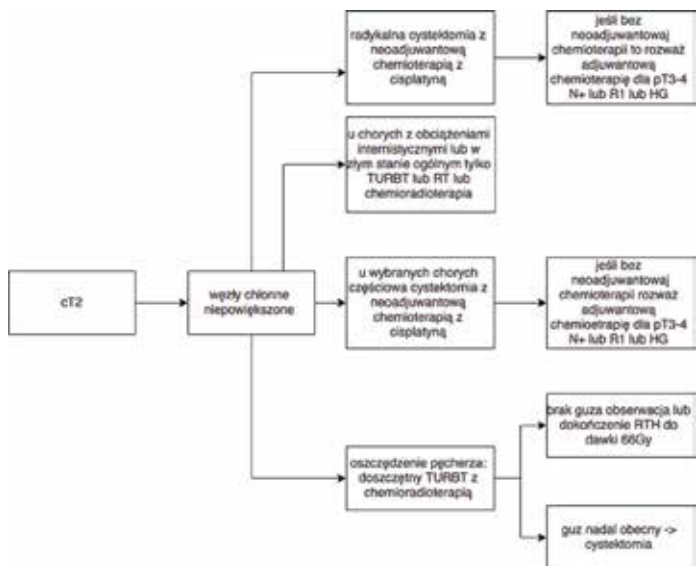
Zagraniczne drzewa decyzyjne

Podstawowym leczeniem zaawansowanego, miejscowo inwazyjnego raka pęcherza moczowego jest leczenie operacyjne polegające na radykalnym usunięciu pęcherza lub pęcherza z prostatą w przypadku mężczyzn. Alternatywnie rozważane jest leczenie radioterapią u chorych, którzy nie wyrażają zgody na całkowite usunięcie pęcherza lub u których niemożliwe jest wykonanie zabiegu z powodu zbyt dużego zaawansowania choroby bądź ze względu na współistniejące choroby. Często jest on również niemożliwy do przeprowadzenia ze względu na zaawansowany wiek pacjenta lub jego zły stan ogólny. Z tego powodu w krajach, w których dominuje zachowawcze podejście do terapii (takich jak Wielka Brytania i Australia), część algorytmów leczenia onkologicznego w większym stopniu wskazuje na wykorzystanie radioterapii, niż wynika to z europejskich i amerykańskich zaleceń

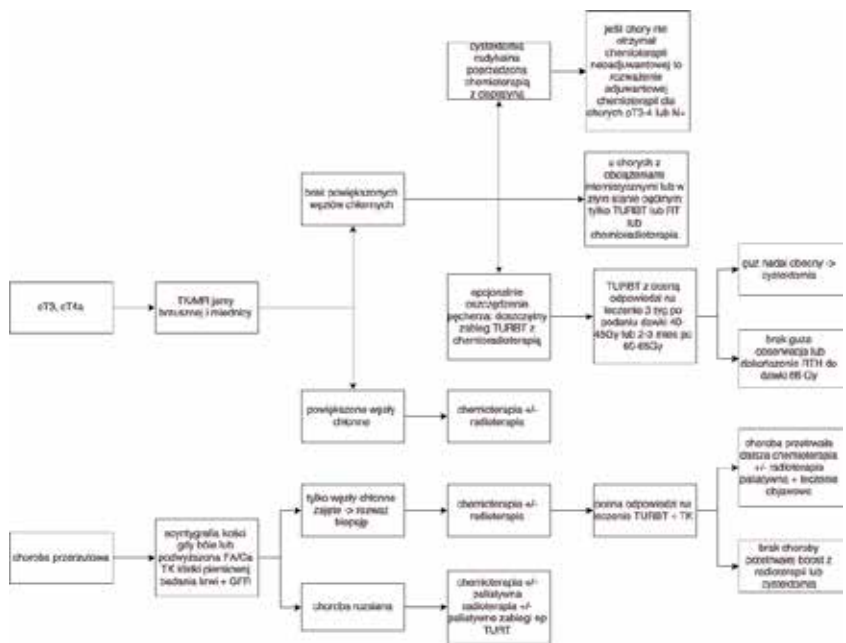
towarzystw urologicznych. Programy leczenia z tzw. oszczędzeniem pęcherza moczowego przez zastosowanie skomplikowanych programów skojarzonego leczenia, wykorzystującego zabiegi przeciekowej elektroresekcji oraz połączenie chemioterapii i radioterapii możliwe są do zaproponowania tylko wybranej grupie chorych i jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Wynika to z konieczności realizowania terapii zgodnie z zatwierdzonym protokołem, którego celem jest minimalizowanie ryzyka pogorszenia wyniku onkologicznego takiego postępowania (por. McDougal et al., 2011; Krzakowski et al., 2011; NCCN, 2015; PTOK, 2013; Witjes et al., 2014). Rysunek 1, 2 oraz 3 przedstawiają kompleksowe postępowanie w leczeniu raka pęcherza moczowego, opracowane przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Onkologiczne NCCN, gdzie postępowanie zależy od stopnia złośliwości nowotworu.



Rysunek 1. Drzewo decyzyjne zgodnie z zaleceniami NCCN dla raka pęcherza moczowego z 2015 r. – stopnie złośliwości: cTa LG - niskozłośliwy, cTa H-G wysokozłośliwy, cT1 LG, cT1HG (źródło: oprac. wł. na podst. NCCN, 2015)

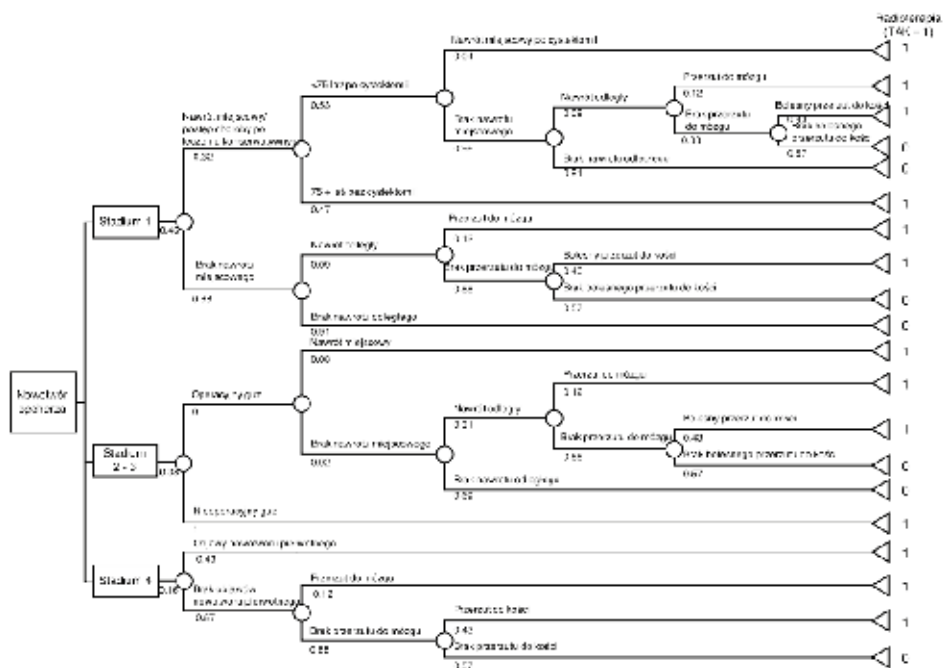


Rysunek 2. Drzewo decyzyjne zgodnie z zaleceniami NCCN dla raka pęcherza moczowego z 2015 r. – stopień złośliwości cT2 (źródło: oprac. wł. na podst. NCCN, 2015)



Rysunek 3. Drzewo decyzyjne zgodnie z zaleceniami NCCN dla raka pęcherza moczowego z 2015 r. – stopnie złośliwości cT3, cT4a oraz choroba przerzutowa (źródło: oprac. wł. na podst. NCCN, 2015)

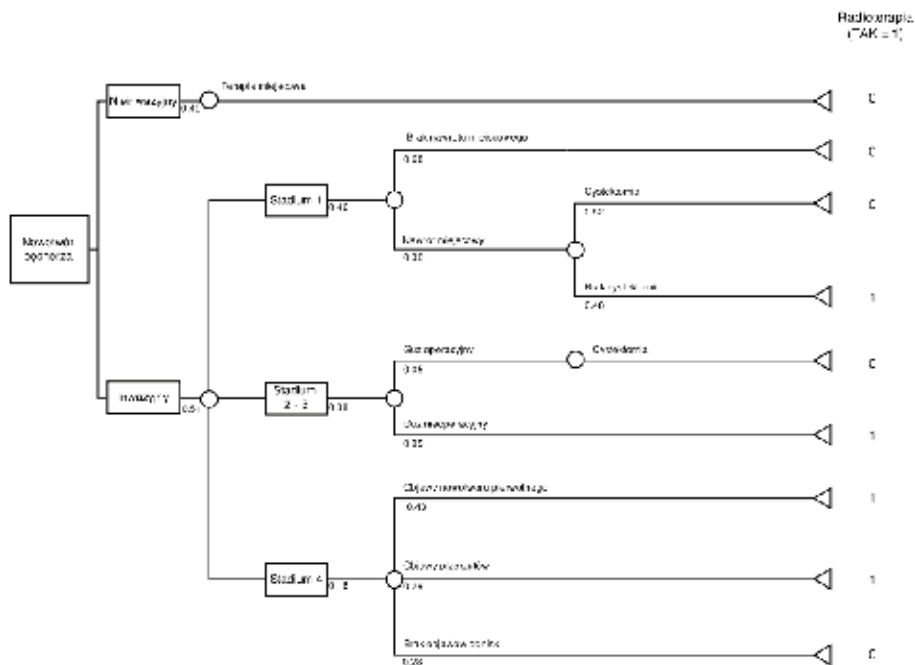
W literaturze wskazuje się również na odrębne zalecenia dotyczące wykorzystania radioterapii w leczeniu nowotworu pęcherza moczowego (por. Barton et al., 2013, NHS Scotland RT, 2005). Są to zalecenia opracowywane na podstawie wyników leczenia, tj. w oparciu o *evidence-based medicine*. Barton et al. (2013) przedstawia drzewo decyzyjne stosowania radioterapii w nowotworze pęcherza moczowego opracowane na podstawie danych australijskich. Decyzja o poddaniu pacjenta radioterapii opiera się m.in. na informacjach o stopniu zaawansowania choroby, wieku pacjenta, przerzutach czy charakterystyce guza. Zakłada, że radioterapia powinna być stosowana głównie w przypadku występowania przerzutów i braku możliwości usunięcia guza. W niektórych przypadkach decyzja o wykorzystaniu radioterapii zależy od możliwości wykonania cystektomii.



Rysunek 4. Drzewo decyzyjne dla stosowania radioterapii w Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Barton et al., 2013)

Z kolei zalecenia dotyczące alternatywnego stosowania radioterapii oparte na danych szkockich są bardziej uproszczone niż zalecenia australijskie (NHS Scotland RT, 2005). Wynikają

z nich jednak podobne wnioski, zalecające udzielanie świadczeń radioterapii tylko w przypadku wystąpienia nawrotu choroby lub przerzutów, bądź w przypadku, gdy guz jest nieoperacyjny. Zgodnie z zachodnimi zaleceniami radioterapia radykalna w leczeniu nowotworów pęcherza moczowego jest wykorzystywana tylko w rzadkich przypadkach, podczas gdy radioterapia paliatywna znajduje częste zastosowanie w przypadku przerzutów sprawiających dolegliwości czy też w chorobie zaawansowanej miejscowo.



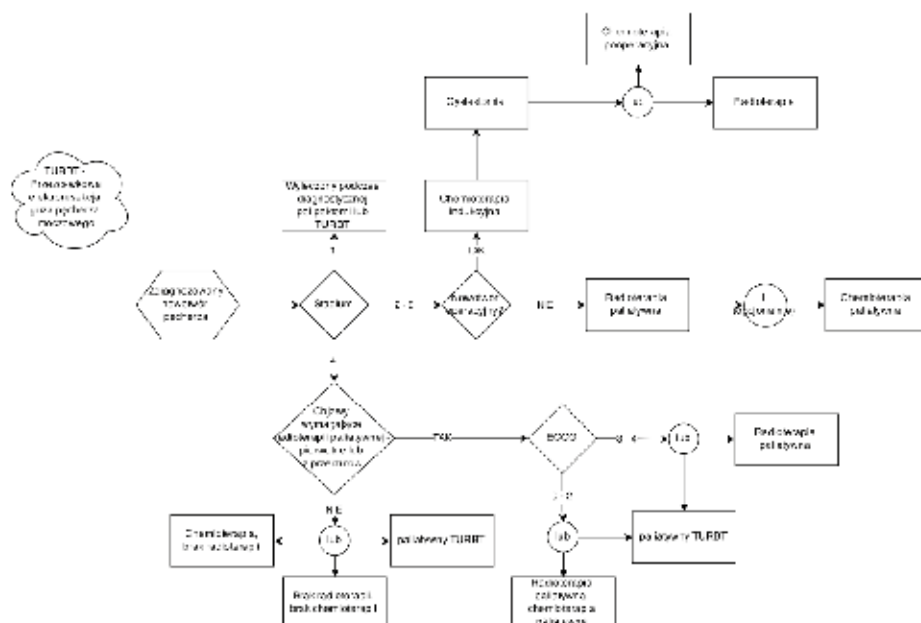
Rysunek 5. Drzewo decyzyjne dla stosowania radioterapii w Szkocji (źródło: oprac. wł. na podst. NHS Scotland, 2005)

Drzewo decyzyjne leczenia nowotworu pęcherza moczowego w Polsce

W Polsce zalecenia dotyczące leczenia nowotworu pęcherza moczowego są opracowywane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, 2013) oraz Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) w oparciu o rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, 2014). Obejmują zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia tego nowotworu i innych nowotworów układu moczowo-płciowego. Na ich

podstawie, oraz na podstawie rekomendacji zagranicznych opracowany został teoretyczny model decyzyjny leczenia zdiagnozowanego nowotworu pęcherza moczowego (por. Rysunek 6).

Z opracowanego modelu decyzyjnego leczenia raka pęcherza moczowego wynika, że początkowe stadia zaawansowania leczone są głównie w oparciu o procedury diagnostyczno-terapeutyczne, takie jak np. TURBT. W ich przypadku wykorzystuje się również wlewy BCG oraz aktywną obserwację pacjenta. W przypadku stadiów II i III oraz wówczas, gdy guz możliwy jest do usunięcia, wykorzystuje się radykalne leczenie operacyjne, czyli cystektomię lub cystoprostatektomię u mężczyzn. Radykalne leczenie cystektomią lub cystoprostatektomią jest poprzedzone najczęściej przezcewkowym zabiegiem diagnostyczno-terapeutycznym, czyli przezcewkową elektroresekcją guza pęcherza moczowego (TURBT). Zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami dla pacjentów, którzy kwalifikują się do podania schematów zawierających cisplatynę, radykalna cystektomia lub cystoprostatektomia powinna być poprzedzona chemioterapią i w niektórych przypadkach stosuje się po niej dodatkowo chemioterapię lub radioterapię. W przypadku znaczącego stopnia zaawansowania nowotworu pęcherza moczowego, dającego przerzuty, stosuje się paliatywną chemioterapię lub radioterapię (NCCN 2015; PTOK 2013, EAU 2014).



Rysunek 6. Model leczenia nowotworu pęcherza moczowego w Polsce (źródło: oprac. wł.)

Empiryczny model leczenia nowotworów pęcherza moczowego

Pierwszym, niezbędnym elementem potrzebnym do opracowania empirycznego modelu leczenia jest oszacowanie rocznej zachorowalności, czyli liczby nowo rozpoznanych pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego. Podstawowym źródłem informacji w tym zakresie jest baza Krajowego Rejestru Nowotworów.

Zgodnie z bazą KRN¹¹⁶, w 2012 r. zostało rozpoznanych 5 833 nowych przypadków raka pęcherza moczowego, z czego dla ponad 30% nie zostało określone stadium zaawansowania choroby. Dodatkowo, udział tego typu pacjentów był względnie stały w latach 2010–2012 i nie uległ poprawie w ciągu ostatnich lat (por. Tabela 2).

Tabela 2. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu w bazie KRN dla nowych pacjentów (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	1	7	3	0%	0%	0%
II	3 327	3 155	3 113	54%	53%	53%
III	607	551	468	10%	9%	8%
IV	483	455	417	8%	8%	7%
Brak stadium w KRN	1 696	1 773	1 832	28%	30%	31%
Łącznie	6 114	5 941	5 833	100%	100%	100%

W przypadku osób ze znanym stadium zaawansowania nowotworu w bazie KRN dominują pacjenci w stadium II choroby (ok. 75%); występuje także stosunkowo niewielki udział osób w zaawansowanym stadium nowotworu pęcherza moczowego. Należy zwrócić uwagę na znikome występowanie w bazie KRN pacjentów w początkowym stadium rozwoju choroby (stadium I) (por. Tabela 3). Dane takie mogą wynikać z momentu zgłoszenia choroby nowotworowej do KRN, które może być dokonywane po wykonaniu diagnostycznej przezcewkowej elektresekcji guza pęcherza moczowego (TURBT). Na tym etapie choroby najczęściej niedostępny jest inny niż histopatologiczny wynik, co praktycznie umożliwia tylko podział pacjentów na chorych z nowotworem w stadium I (nieinwazyjnym) i większym lub równym niż stadium II (rak inwazyjny).

¹¹⁶ Zaprezentowane dane przekazane przez KRN zostały poddane procesowi wstępnej weryfikacji na podstawie bazy NFZ. Oznacza to, że nie wykazano pacjentów, którzy pojawili się po raz pierwszy w danym roku w bazie KRN z rozpoznaniem odpowiednim dla nowotworu piersi oraz zostali wykazani z takim rozpoznaniem w bazie NFZ przed tym rokiem.

W związku ze znaczącym udziałem pacjentów z nieokreślonym stadium rozpoznania nowotworu w bazie KRN, dokonano oszacowania stopnia zaawansowania nowotworu w oparciu o analizę uwzględniającą informacje o świadczeniach, których wykonanie pacjentom z rozpoznaniem C67, było sprawozdane do NFZ. Założono jednak, że część osób, które nie posiadały wpisu do rejestru KRN, ale którym udzielono świadczenia w związku z nowotworem pęcherza moczowego, nie są nowymi pacjentami. Są to osoby, którym w ciągu 365 dni od daty postawienia rozpoznania nie udzielono procedur leczniczych właściwych dla tego typu nowotworu, a świadczenia obejmowały głównie zabiegi diagnostyczne. Zgodnie z przyjętą metodyką, znaczna część tej grupy pacjentów została zaklasyfikowana jako osoby znajdujące się w obserwacji. Część z nich została również zaklasyfikowana do grupy pacjentów z błędnie przypisanym rozpoznaniem C67 w sprawozdawczości NFZ.

W celu oszacowania stadium zaawansowania choroby u pacjentów, którzy nie zostali zgłoszeni do bazy KRN, ale mieli rozliczone przez NFZ świadczenia udzielone w związku z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego, a także w celu wydzielenia grup pacjentów błędnie sprawozdanych lub znajdujących się w obserwacji, przeprowadzono analizę procedur wykonanych w ciągu 365 dni od daty pierwszego udzielonego świadczenia z rozpoznaniem C67. Zastosowana kategoryzacja pozwoliła na zaklasyfikowanie ok. 32% osób z tej grupy do pacjentów, którym nieprawidłowo sprawozdano rozpoznanie raka pęcherza moczowego. Są to osoby, które nie były wpisane do KRN i którym nie udzielono świadczeń w związku z rakiem pęcherza moczowego od roku 2009 w lecznictwie szpitalnym i AOS, a udzielone im świadczenia medyczne w ciągu 365 dni od pojawienia się w systemie dotyczyły procedur diagnostycznych i procedur, których wykonanie nie było właściwe w diagnostyce, jak również w leczeniu raka pęcherza moczowego. Byli to zapewne między innymi chorzy, dla których – mimo zaleceń – nie wykonano zgłoszenia do KRN lub wykonano im zabiegi diagnostyczne sprawozdając w rozpoznaniu zdiagnozowany nowotwór, pomimo iż w ocenie histologicznej nie potwierdzono obecności raka. Grupa kolejnych 33% pacjentów to osoby znajdujące się w obserwacji, zaś dalsze 26% to osoby w IV stadium zaawansowania choroby (por. Tabela 3). Znaczący udział pacjentów w IV stadium wskazuje na szczególnie niską zgłaszalność tego stadium zaawansowania do KRN. W analizie opartej o dane NFZ jedynie nieznaczna część pacjentów została zaklasyfikowana do stadium I–III, co wskazuje na kompletność bazy KRN dla wczesnych stadiów rozwoju raka pęcherza moczowego.

Tabela 3. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, którzy nie występowali w bazie KRN, ale mieli rozliczone świadczenia onkologiczne wg danych NFZ (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	63	64	67	1%	1%	1%
II	167	181	169	2%	2%	2%
III	443	462	421	6%	6%	6%
IV	1 983	1 972	1 831	25%	26%	26%
Inna przyczyna	2 611	2 429	2 312	33%	32%	32%
Follow - up	2 620	2 440	2 321	33%	32%	33%
łącznie	7 887	7 548	7 121	100%	100%	100%

Zaprezentowane powyżej podejście zastosowano również w stosunku do pacjentów wpisanych do bazy KRN, dla których nie zostało określone stadium zaawansowania choroby. W przypadku tej grupy pacjentów zostało jednak zniesione założenie o błędnym przypisaniu rozpoznania nowotworu pęcherza moczowego. Zatem pacjenci bez określonego stopnia zaawansowania w KRN zostali przydzieleni do grup I–IV stadium rozwoju choroby lub pacjentów znajdujących się w obserwacji. Łączny rozkład nowo zdiagnozowanych pacjentów zgodnie z przyjętą metodyką zawiera Tabela 4. Występują w niej również pacjenci, dla których niemożliwe było zdefiniowanie stadium zaawansowania nowotworu. Są to osoby, które znalazły się w bazie KRN, jednak nie zostały im rozliczone przez NFZ żadne świadczenia medyczne. Najprawdopodobniej są to osoby, które podjęły leczenie nowotworu pęcherza moczowego w prywatnej służbie zdrowia.

Tabela 4. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010–2012 (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
1	567	632	647	6%	7%	8%
2	3 623	3 477	3 435	42%	41%	41%
3	1 205	1 173	1 054	14%	14%	13%
4	3 316	3 285	3 143	38%	38%	38%
niedefiniowalny	17	12	13	0%	0%	0%
łącznie	8 728	8 579	8 292	100%	100%	100%

Kompletność bazy KRN dla nowo zdiagnozowanych pacjentów wynosiła w latach 2010–2012 odpowiednio 70%, 69% i 70%. Jednak biorąc pod uwagę kompletność danych zawierających informacje o stadium rozwoju nowotworu, to wartości te są znacznie niższe i wynoszą odpowiednio 51%, 49% i 48% dla lat 2010–2012.

Podsumowując, dominującą grupą pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego są w Polsce pacjenci w II i IV stadium zaawansowania choroby. Dodatkowo występuje nieliczna grupa osób w I stadium zaawansowania.

Zdefiniowanie grupy nowych pacjentów pozwala na określenie modelu leczenia nowotworu pęcherza moczowego w Polsce. Ze względu na specyfikę nowotworu pęcherza moczowego, analizie poddano zarówno leczenie chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię, jak i przezcewkowe zabiegi diagnostyczno-terapeutyczne¹¹⁷, które są szczególnie często wykorzystywane w leczeniu raka pęcherza we wczesnym stadium rozwoju (są również niezbędne do postawienia rozpoznania bardziej zaawansowanego nowotworu). Wyszczególniono również wlew szczepionki BCG. Dane opracowane dla roku 2012 wskazują, iż przezcewkowe zabiegi diagnostyczno-terapeutyczne były bardzo często wykorzystywane w raku pęcherza moczowego i zostały udzielone ponad 75% pacjentów. Procedury chirurgiczne (duże radykalne zabiegi, czyli cystektomie lub cystoprostatektomie) były udzielane zdecydowanie rzadziej i zostały wykonane tylko u 16,8% nowo zdiagnozowanych pacjentów. Również blisko 16% pacjentów otrzymało chemioterapię, co wskazuje, że znaczna część chorych operowana radykalnie miała znaczne zaawansowanie choroby, które wymagało skojarzonego leczenia. Radioterapia była stosunkowo rzadko wykorzystywana w tym typie nowotworu. Wlew BCG był stosowany dla ponad 3% pacjentów (por. Tabela 5).

Tabela 5. Empiryczny model leczenia nowotworu pęcherza moczowego w Polsce cz. 1
(źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	procent pacjentów poddanych danej terapii
diagnostyczno-terapeutyczne zabiegi przezcewkowe	77,9%
chirurgia	16,8%
chemioterapia	15,9%
radioterapia	4,8%
wlew BCG	3,3%

¹¹⁷ Zgodnie z opisem leczenia, do tej grupy zależą głównie przezcewkowe elektroresekcje guza pęcherza moczowego (TURBT).

Metoda leczenia nowotworów zależy w dużej mierze od stadium zaawansowania choroby. Opierając się na tym założeniu, podjęto próbę oszacowania stopnia zaawansowania choroby w kolejnych latach w oparciu o dane NFZ dotyczące sprawozdania wykonania poszczególnych świadczeń. Dane empiryczne, opisujące udzielone świadczenia, powiązано ze stadium zaawansowania choroby. W przypadku stadium I głównie stosowanymi metodami leczenia były diagnostyczno-terapeutyczne zabiegi przezcewkowe lub wlew BCG. Założono, że w tym stadium nie stosowano chemioterapii, radioterapii, ani też nie wykonywano większych procedur chirurgicznych właściwych dla tego nowotworu. Dla pacjentów ze stadium II w KRN oraz dla pacjentów, dla których zostało oszacowano to stadium, diagnostyczno-terapeutyczne zabiegi przezcewkowe były często wykorzystywane – otrzymało je 90% tej grupy pacjentów. Z kolei procedury chirurgiczne zostały sprawozdane dla blisko 40% dla pacjentów, którym oszacowano III stadium choroby na podstawie udzielonych świadczeń oraz pacjentów znajdujących się z tym stadium w KRN. Wyższy jest natomiast odsetek pacjentów, w leczeniu których wykorzystywano chemioterapię bądź radioterapię. Pacjenci z nowotworem w najwyższym stadium zaawansowania, po wykonaniu diagnostyki guza (TURBT), leczeni są najczęściej chemioterapią (por. Tabela 6). Szczególną uwagę należy jednak również zwrócić na przezcewkowe zabiegi diagnostyczno-terapeutyczne, a zwłaszcza na ich charakter. W przypadku początkowych stadiów choroby można je zaklasyfikować do procedur leczniczych, jednak wraz z rozwojem choroby ich funkcja ma charakter diagnostyczny.

Tabela 6. Empiryczny model leczenia nowotworu pęcherza moczowego w Polsce cz. 2 – procent pacjentów poddanych danej terapii w zależności od stadium (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	stadium I	stadium II	stadium III	stadium IV
diagnostyczno-terapeutyczne zabiegi przezcewkowe	91%	90,0%	70,4%	64,5%
chirurgia	0%	17,7%	39,6%	11,7%
chemioterapia	0%	10,6%	14,3%	25,4%
radioterapia	0%	5,8%	8,3%	3,6%
wlew BCG	10%	2,4%	3,7%	2,9%

Kolejnym etapem analizy jest wskazanie równoczesnego wykorzystania przezcewkowych procedur diagnostyczno-terapeutycznych, chirurgii, chemioterapii i radioterapii. Największą grupę stanowią pacjenci, dla których zastosowano jedynie diagnostyczno-terapeutyczne procedury lecznicze (por. Tabela 7). Są to głównie chorzy w I stopniu zaawansowania, gdzie wykorzystywanym leczeniem są właśnie przezcewkowe zabiegi, takie jak np. TURBT, oraz

pacjenci w terminalnym stadium zaawansowania choroby, którym nie zdążono udzielić świadczeń paliatywnych. Kolejnymi pod względem liczebności grupami są pacjenci, którym nie udzielono żadnej z 4 wymienionych metod leczenia. Są to najprawdopodobniej również pacjenci w IV stadium zaawansowania choroby, dla których jedynym wykorzystanym leczeniem było leczenie paliatywne. Kolejna grupa to pacjenci, którzy mieli wykonane zarówno leczenie chirurgiczne, jak i przezcewkowe zabiegi diagnostyczno-terapeutyczne.

Dodatkowo Rysunki 7, 8 i 9 wskazują dokładne ścieżki leczenia dla pacjentów z rozpoznanym nowotworem pęcherza moczowego. Zawierają one dodatkowe informacje o zgonie pacjenta w ciągu 365 dni od daty postawienia diagnozy, jak również informacje o wykorzystaniu leczenia paliatywnego (w tym radioterapii paliatywnej) czy wlewu BCG.

Tabela 7. Empiryczny model leczenia nowotworu pęcherza moczowego w Polsce cz. 3
(źródło: oprac. wł.)

Czy przezcewkowe zabiegi diagnostyczno-terapeutyczne	Czy radykalna chirurgia ?					
TAK – 77,87%	TAK – 13,33%			radioterapia		łącznie
				NIE	TAK	
		chemioterapia	NIE	9,53%	0,30%	9,83%
			TAK	3,29%	0,21%	3,50%
	łącznie		12,82%	0,51%	13,33%	
	NIE – 64,54%			radioterapia		łącznie
				NIE	TAK	
		chemioterapia	NIE	54,30%	2,17%	56,47%
			TAK	7,40%	0,67%	8,06%
	łącznie		61,70%	2,83%	64,54%	
NIE – 22,13%	TAK – 3,51%			radioterapia		łącznie
				NIE	TAK	
		chemioterapia	NIE	2,70%	0,06%	2,76%
			TAK	0,62%	0,13%	0,75%
	łącznie		3,32%	0,19%	3,51%	
	NIE – 18,62%			radioterapia		łącznie
				NIE	TAK	
		chemioterapia	NIE	14,21%	0,86%	15,07%
			TAK	3,11%	0,44%	3,55%
	łącznie		17,33%	1,30%	18,62%	

Stadium	Stadium zaawansowania			W tym przerewkowe zabiegi diagnostyczno-terapeutyczne			W tym wlew BCG			W tym chirurgia			W tym chemioterapia			W tym radioterapia			W tym świadczenia paliatywyne																											
	Liczba	Udział	Procent zgodów	NIE/TAK	Liczba	Udział	Procent zgodów	NIE/TAK	Liczba	Udział	Procent zgodów	NIE/TAK	Liczba	Udział	Procent zgodów	NIE/TAK	Liczba	Udział	Procent zgodów	NIE/TAK	Liczba	Udział	Procent zgodów																							
I	647	7,8%	0 0,0%	NIE 60 9,2%	0 0,0%	TAK 20 3,1%	0 0,0%	NIE 40 6,2%	0 0,0%	TAK 20 3,1%	0 0,0%	NIE 544 100,0%	0 0,0%	NIE 544 100,0%	0 0,0%	NIE 544 100,0%	0 0,0%	NIE 544 100,0%	0 0,0%	NIE 544 100,0%	0 0,0%	NIE 544 100,0%	0 0,0%																							
II	3422	41,8%	41,2%	62	18,1%	NIE 343 10,0%	62 18,2%	NIE 335 97,8%	61 18,2%	NIE 224 66,8%	40 17,9%	NIE 215 96,0%	38 17,7%	NIE 188 87,2%	38 20,3%	NIE 146 77,6%	21 14%	TAK 42 22,4%	17 40%	TAK 587 90,8%	0 0,0%	TAK 544 100,0%	0 0,0%	TAK 488 22,2%	139 28%																					
																										NIE 94 83,9%	16 17,1%	TAK 9 4,0%	2 22,2%	NIE 93 99,5%	16 17,2%	TAK 1 1,1%	1 100%	TAK 0 0,5%	0 0,0%	TAK 18 16,1%	5 27,8%	TAK 30 13,6%	1 3,3%	TAK 16 4,1%	3 18,8%	TAK 85 94,4%	14 16,5%	TAK 78 91,8%	10 13%	TAK 7 8,2%
III	3079	90,0%	350	11,4%	NIE 3006 97,6%	319 11,3%	TAK 8 2,2%	1 13,3%	NIE 2529 84,1%	266 10,5%	NIE 2308 91,3%	243 10,5%	NIE 2186 95,3%	225 10,2%	NIE 1710 77,8%	86 5%	TAK 488 22,2%	139 28%	TAK 48 44,3%	12 25%	TAK 221 8,7%	23 10,4%	NIE 191 86,4%	22 11,5%	NIE 119 62,3%	8 7%	TAK 72 37,7%	14 19%	TAK 477 15,9%	73 15,3%	NIE 387 81,1%	58 15,0%	NIE 371 95,9%	55 14,8%	NIE 359 96,8%	50 14%	TAK 12 3,2%	5 42%	TAK 90 18,9%	15 16,7%	NIE 85 94,4%	14 16,5%	NIE 78 91,8%	10 13%	TAK 7 8,2%	4 57%

Rysunek 7. Empiryczny model leczenia nowotworu pęcherza moczowego w Polsce cz. 4a
(źródło: oprac. wł)

Stadium	W tym zaawansowania				W tym przeszukowe zabiegi diagnostyczno-terapeutyczne				W tym wlew BCG				W tym chirurgia				W tym chemioterapia				W tym radioterapia				W tym świadczenia paliatywne						
	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów			
III	1064	12.8%	382	36.3%	NIE 312	29.6%	133	42.7%	NIE 302	96.8%	129	42.8%	NIE 207	68.4%	116	56.0%	NIE 196	94.7%	114	58.2%	NIE 170	86.8%	111	65.3%	NIE 109	64.0%	61	56%	61	56%	
																									TAK 61	36.0%	50	82%			
																								TAK 26	13.2%	3	10.8%				
																								TAK 11	5.3%	2	18.2%				
																								TAK 96	31.6%	13	14.0%				
																								TAK 78	81.6%	13	17.2%				
																								TAK 76	98.1%	13	17.5%				
																								TAK 2	1.9%	0	0.0%				
																								TAK 18	18.4%	0	0.0%				
																								TAK 10	3.2%	4	40.6%				
																								TAK 364	89.3%	160	44.0%				
																								TAK 407	57.2%	177	43.5%				
																								TAK 331	91.0%	156	46.9%				
																								TAK 305	42.8%	58	18.9%				
																								TAK 43	10.6%	17	39.2%				
																								TAK 235	77.1%	39	16.4%				
																								TAK 33	9.0%	5	14.1%				
																								TAK 232	98.7%	38	16.2%				
																								TAK 3	1.3%	1	33.3%				
																								TAK 70	22.9%	19	27.1%				
																								TAK 67	95.1%	18	27.0%				
																								TAK 59	88.0%	13	22%				
																								TAK 8	12.0%	5	62%				
																								TAK 3	4.9%	1	29.4%				
																								TAK 29	3.9%	14	49.3%				

Rysunek 8. Empiryczny model leczenia nowotworu pęcherza moczowego w Polsce cz. 4b (źródło: oprac. wł.)

Stadium	Stadium zaawansowania				W tym przewlekłe zabiegi diagnostyczno-terapeutyczne				W tym wlew BCG				W tym chirurgia				W tym chemioterapia				W tym radioterapia				W tym świadczenia paliatywne																							
	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	NIE/TAK	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	NIE/TAK	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	NIE/TAK	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	NIE/TAK	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	NIE/TAK	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów	NIE/TAK	Liczba	Udział	Liczba zgonów	Procent zgonów														
IV	3137	38.0%	1321	42.1%	NIE 1113 35.5% 534 48.0%	NIE 1087 97.6% 522 48.0%	NIE 1014 93.3% 477 47.1%	NIE 751 74.1% 375 50.0%	NIE 738 98.3% 368 49.9%	NIE 241 32.7% 190 79%	TAK 26	2.4%	12	45.1%	TAK 263 25.9% 102 38.8%	TAK 366 21.8% 76 20.8%	TAK 33 2.5% 15 46.7%	TAK 1280 97.5% 546 42.7%	TAK 497 67.3% 178 36%	TAK 2024	64.5%	787	38.9%	TAK 1599 96.8% 761 38.8%	TAK 1679 85.7% 638 38.0%	TAK 1313 78.2% 502 42.8%	TAK 1000 78.1% 330 33%	TAK 281 21.9% 216 77%	TAK 280	14.3%	123	44.0%	TAK 170 60.6% 90 53.2%	TAK 102 92.2% 30 29.5%	TAK 110 39.4% 33 29.9%	TAK 5 2.9% 4 80.0%	TAK 9 7.8% 3 34.9%	TAK 12	18.4%	4	31.1%	TAK 18 34.2% 8 44.6%	TAK 100 42.1% 58 57%	TAK 143 41.0% 49 34%	TAK 153 92.7% 80 53%	TAK 12 7.3% 6 50%	TAK 88 86.2% 21 24%	TAK 14 13.8% 9 64%

Rysunek 9. Empiryczny model leczenia nowotworu pęcherza moczowego w Polsce cz. 4c
(źródło: oprac. wł.)

Podsumowanie

Nowotwór pęcherza moczowego jest dziewiątym najczęściej występującym nowotworem na świecie, z przewagą występowania populacji męskiej. Porównania międzynarodowe wskazują, że Polska charakteryzuje się niekorzystną sytuacją epidemiologiczną. Oznacza to konieczność wprowadzenia zmian w systemie opieki onkologicznej, które umożliwiłyby poprawę sytuacji epidemiologicznej. Szczególnie ważna wydaje się edukacja prozdrowotna Polaków i propagowanie działań profilaktycznych.

Wyniki analizy wskazują na niedoszacowania w bazie KRN, co może powodować błędną analizę systemu opieki onkologicznej w Polsce. Szczególnie problematyczna jest niska (ok. 50%) kompletność danych dla pacjentów z określonym stadium zaawansowania choroby. Wykorzystana metodyka pozwoliła na określenie rozmiaru problemu i oszacowanie brakujących wartości, jednak w przyszłości konieczne jest ulepszenie sprawozdawczości danych do KRN.

Opracowane dane empiryczne w oparciu o metodykę uwzględniającą braki w KRN wskazują na stosunkowo duży udział pacjentów, którzy byli leczeni tylko zabiegami przezcewkowych elektroresekcji. Zgodnie z zaleceniami powinni być to tylko chorzy w I stopniu zaawansowania, gdyż dla stopnia II właściwą rekomendacją powinno być leczenie radykalne. Niepokojący jednak jest znikomy odsetek pacjentów otrzymujących leczenie dopęcherzowe, co jest charakterystyczne dla I stopnia zaawansowania i obrazuje praktyczny brak dobrej procedury, tj. połączenia zabiegu urologicznego i procedury chemioterapii podanej do 24 godzin od wykonania przezcewkowej elektroresekcji. Ponadto opracowany empiryczny model leczenia wskazuje, że największą grupę pacjentów stanowią pacjenci, którzy byli leczeni z wykorzystaniem przezcewkowych procedur diagnostyczno-terapeutycznych. Były one główną metodą leczenia udzielaną pacjentom we wczesnych stadiach choroby. Niepokojąca jest jednak niewielka liczba chorych, u których zabieg uzupełniano wlewami BCG, oraz całkowity brak wykorzystania chemioterapii dopęcherzowej podawanej do 24 godzin od elektroresekcji rekomendowanej przez wszystkie towarzystwa naukowe (brak technicznych możliwości przygotowania cytostatyku w większości oddziałów urologicznych oraz brak procedury pozwalającej na jednoczesne rozliczenie chemioterapii i chirurgii).

Kolejnym problemem jest niski odsetek radykalnych zabiegów chirurgicznych – cystektomii i cystoprostatektomii, co może mieć różne przyczyny. Radykalna cystektomia czy

cystoprostatektomia jest obciążającym zabiegiem dla chorych. Światowe oraz krajowe dane epidemiologiczne wskazują na duży udział chorych w zaawansowanym wieku, którzy z zasady mają wyższe stopnie zaawansowania. Osoby te często mają obciążenia internistyczne, które uniemożliwiają wykonanie takich zabiegów. Część chorych świadomie odmawia usunięcia pęcherza moczowego – zwykle jednak ci chorzy kierowani są do leczenia radioterapeutycznego. Inną kwestią są ograniczenia ze strony lekarzy urologów i systemu refundacyjnego. Zabieg radykalnej cystektomii i cystoprostatektomii jest jednym z największych i najtrudniejszych radykalnych zabiegów w urologii onkologicznej. Operacja wymaga usunięcia pęcherza i narządu rodowego w przypadku kobiety oraz pęcherza i prostaty u mężczyzn. Kolejnym etapem jest wykonanie odprowadzenia moczu, które może polegać na wytworzeniu urostomii lub rekonstrukcji pęcherza z jelita (tzw. wykonanie pęcherza jelitowego). Trzecim elementem zabiegu jest rozszerzone wycięcie węzłów chłonnych (rekomendowane usunięcie powyżej 15 węzłów). Wszystkie te elementy wymagają dużego doświadczenia operacyjnego od chirurga urologa. Średni czas takiego zabiegu w wyspecjalizowanych ośrodkach to 3–4 godziny, czas hospitalizacji to około 14 dni. W Polsce nadal jest mało ośrodków urologicznych doświadczonych w tych zabiegach operacyjnych. Należałoby rozważyć zwiększenie możliwości operacyjnych w ośrodkach, które są do tego przygotowane, czyli takich, które dotychczas wykonywały np. minimum 50 zabiegów cystektomii lub cystoprostatektomii rocznie.

Bibliografia

- AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition 2014. Dostęp: <https://cancerstaging.org>, data pobrania 4.05.2015 r.
- Babjuk M., Böhle A., Burger M., Compérat E., Kaasinen E., Palou J., Rouprêt M., van Rhijn B.W.G., Shariat S., Sylvester R., Zigeuner R., *Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS)*. Dostęp: <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer>.
- Barton M., Jacob S., Shafiq J., Hsin Wen Wong K., Thompson S., Delaney G., Hanna T. (2013) *Review of optimal radiotherapy utilization rates*.
- Burger M., Catto J.W.F., Dalbagni G., Grossman H.B., Herr H., Karakiewicz P., Kassouf W., Kiemenev L.A., La Vecchia C., Shariat S., Lotan Y. (2013) Epidemiology and Risk factors of Urothelial Bladder Cancer. *European Urology*, Volume 63 Issue 2, s. 234–241.
- EUROCARE-5 Database, Dostęp: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>, data pobrania: 2.04.2015.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. (2013), *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase*

- No. 11 [Internet], Lyon: International Agency for Research on Cancer. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr>, data pobrania: 2.04.2015.
- KRN, Dostęp: <http://epid.coi.waw.pl/krn>, data pobrania: 8.04.2015.
- Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. et al. (red.) (2011) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Gdańsk: Wydawnictwo Via Medica.
- McDougal W.S., Shipley W.U., Kaufman D.S., Dahl D.M., Michaelson M.D., Zietman A.L. (2011) *Cancer of the Bladder, Ureter, and Renal Pelvis*, w: De Vita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A., eds. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. Vol. 1, No. 159, s. 1358–1384.
- NCCN Guidelines ver. 1.2015. Bladder Cancer. Dostęp: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf, data pobrania 8.04.2015.
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Stelmach A., Potemski P. (red.) (2013) *Nowotwory układu moczowo-płciowego*. Dostęp: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20układu%20moczowo-plciowego.pdf, data pobrania 13.04.2015.
- Witjes J.A., Compérat E., Cowan N.C., De Santis M., Gakis G., Lebre T., Ribal M.J., Van der Heijden A.G., Sherif A. (2014) *EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer*, European Association of Urology, Vol. 65, No. 4, s.778–792.
- World Health Organization, Cancer Research UK (2014) World Cancer Factsheet, 2014. Dostęp: http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS_REPORT_WORLD.pdf, data pobrania 8.04.2015 r.

Model struktury leczenia w nowotworach gruczołu krokowego

Iwona Skoneczna, Janusz Dagiel

Wprowadzenie

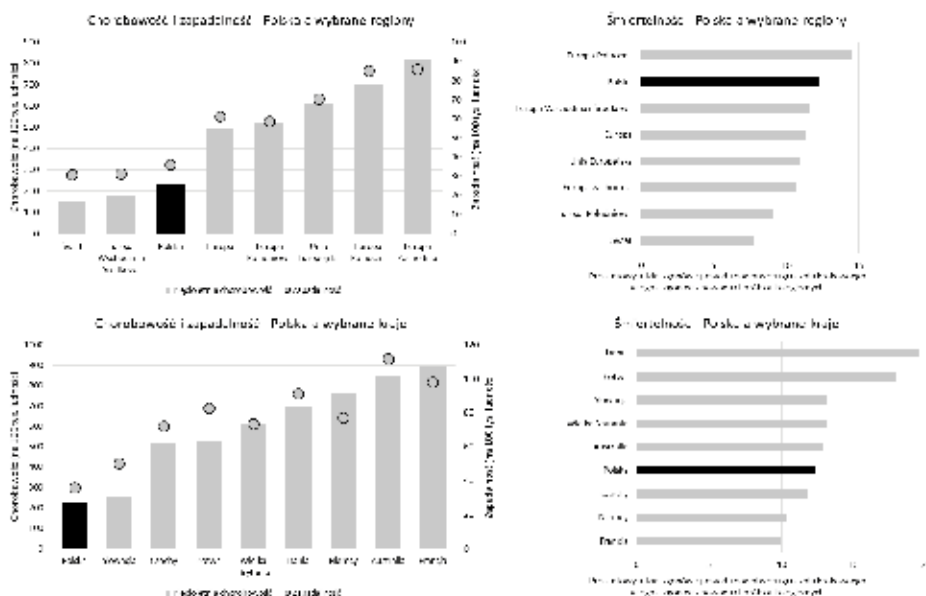
Rak gruczołu krokowego, nazywany także rakiem prostaty lub rakiem stercza, jest nowotworem, który powstaje w obrębie tego gruczołu. Rolą gruczołu krokowego jest produkowanie płynu nasiennego stanowiącego środowisko właściwe dla plemników. Większość nowotworów złośliwych wywodzących się z gruczołu krokowego to nowotwory powstałe z tkanki gruczołowej stercza – nazywane rakiem gruczołowym lub gruczolakorakiem stercza, prostaty lub gruczołu krokowego. Podejrzenie nowotworu gruczołu krokowego powstaje zwykle po oznaczeniu stężenia PSA w surowicy krwi (ang. *Prostatic Specific Antygen*) oraz badaniu *per rectum*. Niepokój budzi stwierdzenie twardego guzka w gruczole krokowym lub wzmożenie spoistości prostaty. W przypadku podejrzenia raka stercza lekarz diagnozujący zleca zwykle pobranie materiału histopatologicznego – obecnie jest to najczęściej biopsja gruboigłowa pod kontrolą ultrasonografii z wykorzystaniem sondy przezodbytniczej (ang. TRUS – *Trans-rectal Ultrasound*).

Celem niniejszego artykułu jest przybliżenie czytelnikowi tematyki leczenia raka prostaty w Polsce. W pierwszej części przedstawiono aspekty medyczne, tj. epidemiologię, metody diagnostyki oraz leczenia nowotworów w Polsce. W drugiej części zaprezentowano wyniki pracy analitycznej pokazującej oszacowanie zapadalności na nowotwory prostaty w Polsce oraz empiryczny model leczenia pacjentów.

Analiza epidemiologiczna

Rak gruczołu krokowego jest częstym nowotworem u mężczyzn, zarówno w zakresie wykrywania nowych zachorowań, jak i chorobowości i śmiertelności. W Polsce w 2012 roku odnotowano 10 798 nowych zachorowań (14,34% wszystkich zachorowań, drugi najczęstszy nowotwór u mężczyzn, współczynnik standaryzowany zachorowań 36,1), oraz 4 199 zgonów

(7,97% wszystkich zgonów, drugie miejsce pod względem częstości zgonów, współczynnik standaryzowany zgonów) z powodu tego nowotworu (KRN). Nowotwór stercza jest chorobą rozpoznawaną najczęściej u mężczyzn po 65. roku życia (70% zachorowań, 90% zgonów), a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. 5-letnie przeżycie z rakiem gruczołu krokowego w Polsce wynosi 53,26%, co znacznie odbiega od parametrów obserwowanych w krajach Europy Zachodniej (średnia: 69,7%; najwyższe współczynniki uzyskuje Francja – 75,79%) i sugeruje znaczny odsetek chorych z chorobą pierwotnie zaawansowaną (EUROCARE 5). Chorobowość 5-letnia i 10-letnia wynosi odpowiednio 37 396 oraz 55 698 osób (KRN). Na świecie rak prostaty jest najczęstszym nowotworem (poza nowotworami skóry), stanowi drugą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu chorób nowotworowych. W Europie w 2012 roku odnotowano ponad 400 tysięcy zachorowań oraz 92 tysiące zgonów, a 5-letnia chorobowość wyniosła blisko 1,5 mln osób (GLOBOCAN).



Wykres 1. Podstawowe statystyki dotyczące epidemiologii nowotworu prostaty dla Polski i wybranych regionów (źródło: oprac. wł. na podst. GLOBOCAN 2012)

Diagnostyka nowotworowa

Rozpoznanie raka stercza opiera się o badanie mikroskopowe wycinków pobranych od chorego (najczęściej jest to biopsja gruczołu krokowego), dodatkowo w celu określenia stopnia zaawansowania choroby oraz zaplanowania terapii konieczne są dodatkowe badania krwi i tzw. badania obrazowe.

W ocenie stopnia zaawansowania stosuje się skalę czterostopniową AJCC (ang. *American Joint Committee on Cancer*), gdzie kolejne stopnie oznacza się jako I, II, III, IV oraz skalę TNM, gdzie T oznacza zaawansowanie choroby w samym gruczole krokowym, N – stan węzłów chłonnych, M – obecność przerzutów odległych.

Tabela 1. Stopnie zaawansowania raka prostaty w oparciu o klasyfikację TNM
(źródło: oprac. wł. na podst. Edge et al., 2010)

Stopień zaawansowania klinicznego określony na podstawie klasyfikacji TNM					
Stadium	Cecha T	Cecha N	Cecha M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	<10	<=6
	Twa	N0	M0	<10	<=6
	T1-2a	N0	M0	X	X
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	<10;20)	<=6
	T2a	N0	M0	<20	<=7
	T2b	N0	M0	<20	<=7
	T2b	N0	M0	X	X
IIB	T2c	N0	M0	Dowolne	Dowolne
	T1-2	N0	M0	>=20	Dowolne
	T1-2	N0	M0	Dowolne	Dowolne
III	T3a-b	N0	M0	Dowolne	>=8
	T4	N0	M0	Dowolne	Dowolne
IV	Dowolne	N1	M0	Dowolne	Dowolne
	Dowolne	Dowolne	M1	Dowolne	Dowolne

W celu określenia stopnia zaawansowania i optymalnego leczenia wykonuje się badanie lekarskie, (w tym – koniecznie – badanie *per rectum*), badanie TRUS (USG transrektalne), oznaczenie PSA, badanie histopatologiczne/mikroskopowe wycinków z biopsji stercza,

badania obrazowe klatki piersiowej i jamy brzusznej, takie jak badanie MR miednicy (ang. MRI – *Magnetic Resonance Imaging*, rezonans magnetyczny), RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, ewentualnie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, scyntyografię kości, RTG lub MR kości w przypadku podejrzenia istnienia przerzutów do kości. Stopień złośliwości oznacza histopatolog na podstawie obrazu bioptatów (fragmentów guza pobranych w trakcie biopsji) lub wycinków tkanki nowotworowej pod mikroskopem. Najpowszechniej stosowana jest tzw. skala/suma Gleasona, w której nowotwór może uzyskać od 2 do 10 punktów. Im wyższa punktacja nowotworu, tym wyższy jest stopień jego złośliwości (wtedy przewiduje się bardziej agresywny przebieg choroby).

Leczenie

Możliwości leczenia raka stercza są uzależnione przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby, ale również od wieku, w jakim zdiagnozowano chorobę, od ogólnej formy pacjenta, współistniejących chorób, takich jak choroby serca, nadciśnienie, cukrzyca, otyłość. W wielu przypadkach jest wskazane i celowe, aby przed podjęciem decyzji o leczeniu chorego odbył konsultacje z lekarzami różnych specjalności biorących udział w terapii. Są to tzw. konsultacje wielodyscyplinarne z zespołem lekarzy, w których jest lekarz urolog (chirurg), onkolog radioterapeuta, często też lekarz onkolog kliniczny. Zespół taki można uzupełnić też o psychoonkologa i rehabilitanta. Coraz częściej w leczeniu onkologicznym liczą się też preferencje pacjenta, który w oparciu o wiedzę, jaką uzyska od lekarza specjalisty może podjąć decyzję o wyborze leczenia. Niestety, nadal – mimo postępu medycyny i onkologii – część terapii niesie za sobą ryzyko pewnych powikłań, czasem konieczności zmiany wyglądu pacjenta, ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu i dlatego ważne jest, aby osoba, która poddaje się leczeniu, miała tego świadomość.

Wskutek coraz lepszej dostępności do badań takich jak PSA, na całym świecie wzrasta liczba nowotworów rozpoznawanych we wczesnych stopniach zaawansowania, część z nich ma bardziej łagodny charakter i przebieg tak powolny, że nie zagraża on pacjentowi; w takim przypadku nie jest wymagane agresywne leczenie. Jednocześnie jednak prowadzona jest obserwacja urologiczno-onkologiczna, która gwarantuje włączenie leczenia, o ile byłoby ono konieczne. Takie postępowanie nazywane jest aktywną obserwacją.

Poza podziałem na stopnie zaawansowania TNM i stopnie I–IV wg AJCC raka prostaty dzieli się także – zależnie od przewidywanego ryzyka progresji i przebiegu choroby – na raki niskiego (o dobrym rokowaniu), pośredniego i wysokiego ryzyka.

Leczenie radykalne jest to takie leczenie, którego celem jest trwałe wyleczenie z choroby. Jest to możliwe wyłącznie we wczesnych stopniach zaawansowania choroby, kiedy to utkanie nowotworowe występuje jedynie w obrębie gruczołu krokowego. Obecność zmian przerzutowych do niedawna była czynnikiem całkowicie dyskwalifikującym z leczenia radykalnego, jednakże od kilku lat dopuszcza się stosowanie terapii radykalnych u młodych chorych z pojedynczymi przerzutami. Istnieją dwa podstawowe sposoby leczenia radykalnego: leczenie operacyjne i napromienianie.

Leczenie operacyjne polega na usunięciu całego gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi (prostatektomia radykalna). Możliwe jest to zwykle drogą zabiegu otwartego (cięcie operacyjne w dole brzucha) lub w wyspecjalizowanych ośrodkach metodą zabiegu laparoskopowego. Operacja taka jest proponowana pacjentom w dobrej formie, u których prognozuje się przeżycie powyżej 10 lat. Powikłania tego zabiegu to – podobnie jak w przypadku innych operacji – między innymi krwawienia i zakażenia. Specyficznym powikłaniem po takich zabiegach, zwłaszcza w przypadku dużych guzów, może występować zaburzenie wzwodu prącia, trudności w trzymaniu moczu (różnego stopnia niekontrolowany wyciek moczu z pęcherza moczowego), czasem zwężenia pooperacyjne cewki moczowej utrudniające oddawanie moczu. Po każdym zabiegu wykonuje się badanie mikroskopowe usuniętych tkanek, ostateczne ustalenie rodzaju i wielkości nowotworu. Na tej podstawie lekarz urolog lub onkolog może zaplanować dalsze postępowanie lub obserwację.

Radioterapia polega na napromienieniu promieniami jonizującymi całego gruczołu krokowego, w którym stwierdzono raka. Lekarz radioterapeuta wykonuje u chorego specjalne badanie tomografii komputerowej, przy pomocy którego wyznacza miejsce prostaty, tzw. pole radioterapii. Następnie odbywa się planowanie leczenia z wyliczeniem dokładnych parametrów (miejsca, czasu trwania naświetlań) dla każdego pacjenta. Zwykle radioterapię prostaty łączy się z leczeniem hormonalnym, zazwyczaj kilka miesięcy przed, w trakcie i – u części chorych – do 3 lat od zakończenia radioterapii. Powikłania radioterapii wiążą się z jednoczesnym i trudnym do uniknięcia napromienieniem narządów przylegających do gruczołu krokowego:

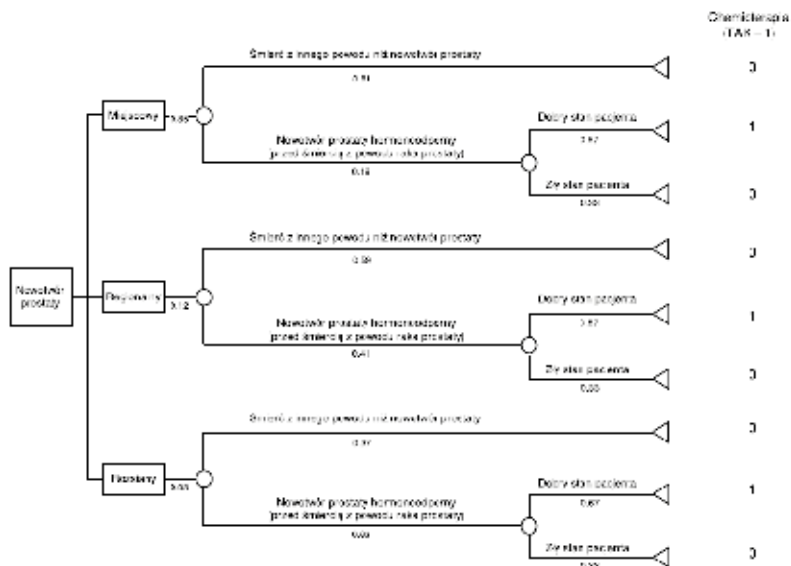
pęcherza moczowego i odbytnicy. Wśród powikłań najczęściej zdarza się podrażnienie pęcherza moczowego objawiające się częstszym oddawaniem moczu, czasem krwiomoczem, oraz podrażnienie odbytnicy dające skłonność do biegunek, występowania krwi w stolcu czy dyskomfortu w tej okolicy. Efekt napromieniania można ocenić dopiero po dłuższym czasie, czasem nawet po kilku latach. Napromienianie może zostać przeprowadzone na dwa sposoby. Jednym z nich jest teleradioterapia polegająca na napromienianiu gruczołu krokowego z zewnętrznego urządzenia położonego poza ciałem pacjenta, drugim – brachyterapia, polegająca na umieszczeniu bezpośrednio w gruczole krokowym źródła promieniotwórczego. Obecnie dosyć często obie metody radioterapii stosowane są łącznie u jednego pacjenta.

W przypadku choroby bardziej zaawansowanej – zwykle w trzecim lub czwartym stopniu zaawansowania – stosuje się hormonoterapię, która ma na celu wyeliminowanie wpływu hormonów męskich (głównie testosteronu) na komórki raka. Hormonoterapia może być stosowana jako metoda samodzielna u chorych z chorobą zaawansowaną, a także jako element leczenia skojarzonego z napromienianiem. Wieloletnie leczenie hormonalne niesie ze sobą ryzyko nasilenia zaburzeń metabolicznych, zwłaszcza w zakresie skłonności do otyłości, cukrzycy, osteoporozy, zaburzeń w gospodarce tłuszczowej, chorób serca. U chorych z zaawansowanym rakiem prostaty można rozważyć również leczenie paliatywną chemioterapią i radioterapią.

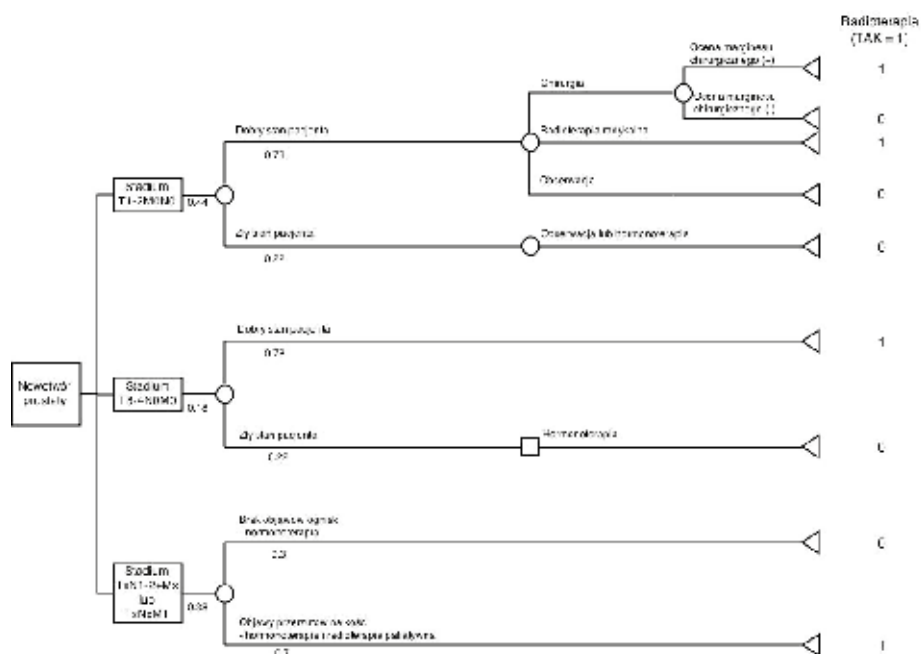
Modele decyzyjne w leczeniu nowotworów gruczołu krokowego

W literaturze modele decyzyjne w leczeniu nowotworów prostat prezentowane są zwykle w postaci drzew decyzyjnych. Ng i inni (2010) opisali model leczenia chemioterapeutycznego dla Australii. Model leczenia radioterapeutycznego dla Szkocji został opracowany przez NHS Scotland (2005), natomiast dla Australii został opublikowany przez Bartona (2013). Obrazujące je drzewa zaprezentowano na Rysunkach 1–3.

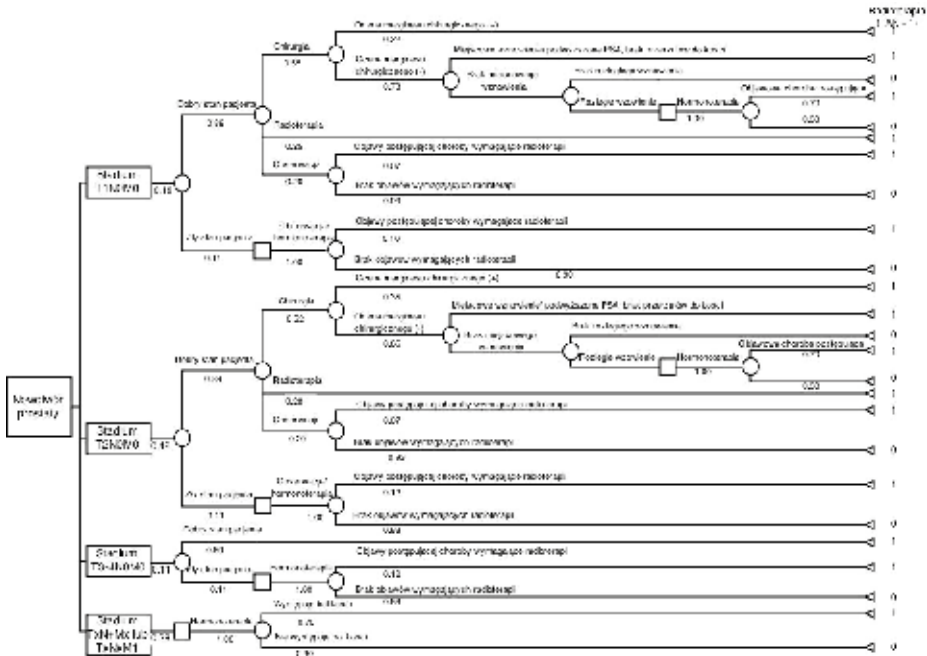
Drzewa decyzyjne odwzorowują stosowane w danym kraju schematy leczenia. Pozwalają one na określenie zapotrzebowania na konkretne metody leczenia w zależności od założonych bądź empirycznych wartości: struktury stadium nowotworu w momencie rozpoznania czy decyzji na poszczególnych poziomach.



Rysunek 1. Drzewo decyzyjne dla chemioterapii w Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Ng et al., 2010)

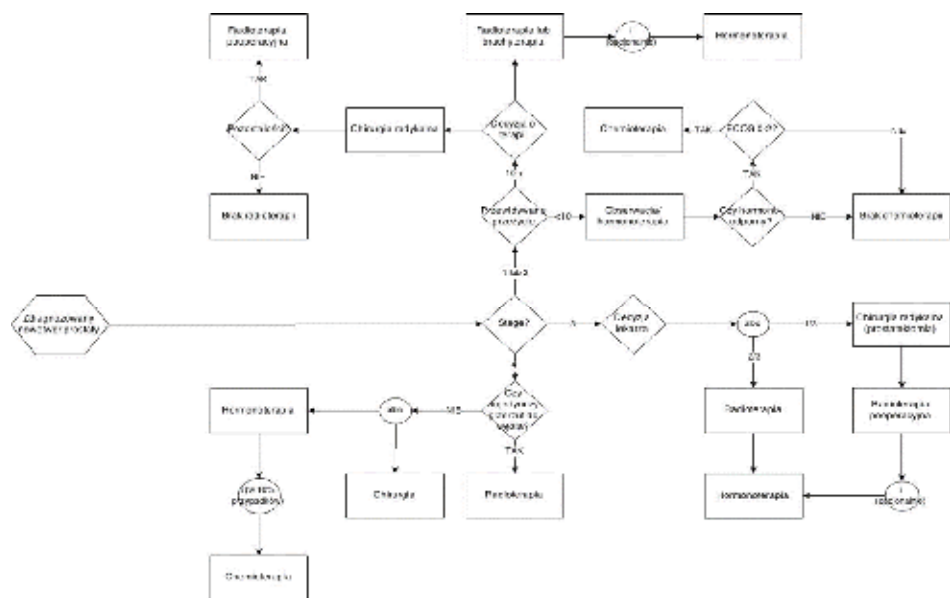


Rysunek 2. Drzewo decyzyjne dla radioterapii w Szkocji (źródło: oprac. wł. na podst. NHS Scotland, 2005)



Rysunek 3. Drzewo decyzyjne dla radioterapii w Australii (źródło: oprac. wł. na podst. Barton, 2013)

Teoretyczny model leczenia onkologicznego w Polsce, uwzględniający zarówno leczenie chirurgiczne, jak i chemioterapię oraz radioterapię, zaprezentowano na rysunku 4. Model ten został stworzony na bazie analiz modeli zaprezentowanych powyżej, skorygowanych o standardy leczenia onkologicznego zalecane przez towarzystwa naukowe w Polsce oraz o wiedzę ekspercką w zakresie praktyki leczenia nowotworów prostaty w Polsce.



Rysunek 4. Model leczenia onkologicznego w Polsce (źródło: oprac. wł.)

Empiryczny model leczenia nowotworów gruczołu krokowego

Na podstawie danych przekazanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), przeprowadzono szereg analiz w zakresie nowotworów złośliwych gruczołu krokowego. Zgodnie z przekazanymi danymi, w roku 2012 zanotowano 9 796 nowotworów złośliwych prostaty u mężczyzn¹¹⁸. Jest on drugim (zaraz po raku płuca) najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn (14,5% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe). Liczba ta wzrasta i zgodnie z danymi KRN w ciągu ostatnich trzech dekad zachorowalność na ten rodzaj nowotworu wzrosła około pięciokrotnie.

Pod względem zgonów na choroby nowotworowe wśród mężczyzn rak prostaty jest na drugim miejscu (po raku płuca). W 2012 roku z jego powodu zmarło ok. 4,2 tys. mężczyzn, co stanowiło 8% zgonów nowotworowych. Zachorowalność cechowana jest przez trend wzrostowy, nastąpiła natomiast stabilizacja umieralności na poziomie około 13 zgonów na 100 tysięcy.

¹¹⁸ Przedstawiona tutaj wartość jest wartością opracowaną na podstawie zbioru danych przekazanego przez KRN. Pacjenci zostali zweryfikowani, czy nie wystąpili w systemach Narodowego Funduszu Zdrowia z rozpoznaniem rakowym w latach poprzedzających. Otrzymana liczba jest więc niższą, niż podawana na stronie KRN liczba nowych kart zgłoszeń nowotworowych w danym roku.

Uzupełnienie teoretycznego modelu leczenia nowotworów prostaty o dane empiryczne wymagałoby posiadania dostępu do danych o stanie zaawansowania choroby czy ogólnym stanie pacjenta. Jedynym ogólnopolskim źródłem informacji o stopniu zaawansowania nowotworu jest baza Krajowego Rejestru Nowotworów. Przeprowadzona analiza tej bazy, również przy wykorzystaniu bazy Narodowego Funduszu Zdrowia, dostarczyła dowodów na znaczne braki sprawozdawcze w pierwszej z nich. Po pierwsze, dla znacznej części wpisów nie odnotowano stopnia zaawansowania, co zaprezentowano w Tabeli 2. Udział wpisów bez podania stopnia zaawansowania choroby waha się między 28% a 30% w zależności od roku. Równocześnie niepokojący jest bardzo mały odsetek osób ze stadium I – może świadczyć to o opóźnionej diagnostyce w Polsce, jak i o prawidłowości dotyczącej zgłaszania: im pacjent wymaga dłuższego, skoncentrowanego leczenia w onkologicznych ośrodkach, tym większa szansa na to, że zostanie on w procesie leczenia zgłoszony do Rejestru. Struktura pacjentów z uzupełnionym stadium zaawansowania została przedstawiona w Tabeli 2.

Tabela 2. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu w bazie KRN dla nowych pacjentów (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	6	0	0%	0%	0%
II	4 462	4 841	5 254	50%	50%	53%
III	723	710	649	8%	7%	7%
IV	1 161	1 182	1 146	13%	12%	12%
Brak stadium w KRN	2 649	2 862	2 786	29%	30%	28%
Łącznie	8 995	9 601	9 835	100%	100%	100%

Tabela 3. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu w bazie KRN dla nowych pacjentów z pełną informacją o stopniu zaawansowania nowotworu (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	6	0	0%	0%	0%
II	4 462	4 841	5 254	70%	72%	75%
III	723	710	649	11%	11%	9%
IV	1 161	1 182	1 146	18%	18%	16%
Łącznie	6 346	6 739	7 049	100%	100%	100%

Innym przejawem braku danych w KRN jest brak wpisu, pomimo pojawienia się pacjenta w systemie NFZ z rozpoznaniem C61. Przeanalizowano pacjentów, którzy pojawili się w systemach sprawozdawczych NFZ z rozpoznaniem nowotworowym po raz pierwszy. Analizie poddano udzielone im świadczenia i na tej podstawie oszacowano stadium dla pacjentów, którzy nie pojawili się w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Część z nich została określona jako pacjenci w ramach obserwacji po wcześniejszym leczeniu, którzy swoje pierwsze pojawienie się w systemie NFZ (i odpowiednie leczenie) odbyli przed okresem sprawozdawczości. Kolejną grupą są pacjenci, którzy leczeni byli w danym momencie z innego powodu niż nowotwór, pomimo sprawozdanego ICD-10 odpowiedniego dla raka prostaty.

Analiza świadczeń dla chorych, którym udzielono świadczenia w szpitalu lub w ramach AOS/ASDK (Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej / Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnnych), a którzy nie zostali odnotowani w Krajowym Rejestrze Nowotworów, dała podstawę do stwierdzenia, iż rocznie około 6 tys. pacjentów nie jest rejestrowanych w tej bazie. Kategoryzację pacjentów na podstawie udzielonych świadczeń zaprezentowano w Tabeli 4. Do stadium I zostali zakwalifikowani również pacjenci, u których nie wdrożono innego leczenia, a zatem założono, że w ich przypadku podjęto decyzję o aktywnej obserwacji.

Tabela 4. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, których nie zarejestrowano w bazie KRN (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	2 774	2 934	2 778	28%	31%	31%
II	646	730	748	6%	8%	8%
III	611	704	751	6%	7%	8%
IV	1 554	1 490	1 451	16%	16%	16%
Follow - up	4 413	3 696	3 356	44%	39%	37%
łącznie	9 998	9 554	9 084	100%	100%	100%

Bazując na danych przekazanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów oraz analizie ścieżek pacjentów pojawiających się w systemie Narodowego Funduszu Zdrowia, określono zachorowalność na nowotwór prostaty w latach 2010–2012. Wyniki, wraz z rozkładem względem oszacowanego stopnia zaawansowania, prezentuje Tabela 5. Porównując wyniki

ze strukturą pacjentów, u których uzupełniono w KRN informacje o stadium zaawansowania, zaobserwowano, że liczba nowych rozpoznań nowotworu prostaty w tym okresie wzrasta aż o 60%. Zmieniała się również struktura względem stadium zaawansowania, np. udział pacjentów w pierwszym stadium zaawansowania nowotworu prostaty wzrósł do 20% (w porównaniu do praktycznie zerowej liczby takich przypadków w Tabeli 2) a udział pacjentów z najwyższym stopniem zaawansowania utrzymał się na poziomie 16% , tj. takim, jaki można zauważyć wśród pacjentów z określonym stadium zaawansowania. Dodać należy, że w związku z wydatkowaniem publicznych pieniędzy, sprawozdawczość Narodowego Funduszu Zdrowia podlega odpowiednim kontrolom. Choć zdarzyć się mogą pomyłki, to sprawozdawczość związana z przepływem pieniędzy dostarcza często danych lepszej jakości, niż dobrowolna (bądź obowiązkowa, ale bez mechanizmu egzekwowania i weryfikowania) rejestracja danych w systemie KRN.

Tabela 5. Rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010–2012 (źródło: oprac. wł.)

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	2 939	3 125	2 940	21%	21%	20%
II	5 658	6 186	6 541	41%	42%	45%
III	1 871	2 017	1 936	14%	14%	13%
IV	3 324	3 296	3 263	24%	23%	22%
niedefiniowalny	27	24	12	0%	0%	0%
łącznie	13 819	14 648	14 692	100%	100%	100%

Analiza udzielonych świadczeń, na podstawie których m.in. uzupełniono braki informacyjne występujące w KRN, opierała się na zbadaniu świadczeń udzielonych pacjentom w ciągu roku od momentu pojawienia się pacjenta w systemie z rozpoznaniem nowotworowym. Poprzez analizę rozliczonych produktów w Narodowym Funduszu Zdrowia (w tym Jednorodnych Grup Pacjenta) oraz procedur sprawozdanych wg Międzynarodowej klasyfikacji procedur medycznych ICD-9 szacunkowo określono informacje o ścieżce pacjenta w systemie:

- czy pacjent przeszedł zabieg chirurgiczny – w tym celu zdefiniowano słownik procedur wskazujących na takie leczenie,
- czy pacjent został poddany leczeniu chemioterapeutycznemu,

- czy pacjent został poddany radioterapii (zarówno w ramach teleradioterapii, jak i brachyterapii),
- czy pacjentowi udzielono świadczeń określonych jako paliatywne (np. leczenie przerzutów do kości)
- czy pacjent zmarł w ciągu 365 dni od momentu pojawienia się w systemie z rozpoznaniem nowotworu złośliwego gruczołu

Pozwoliło to na opracowanie dla każdego stadium drzewa prezentującego wyniki analizy. Pokazują one liczebność grup uzyskanych w ramach kolejnych podziałów, udział tych pacjentów w grupie przed podziałem oraz względem całej populacji chorych na nowotwór prostaty. Nie dzielono grup mniej licznych niż 50 pacjentów. Prezentowane dane dotyczą pacjentów, którzy weszli do systemu w 2012 roku (por. Rysunek 5).

Model empiryczny potwierdza, że do radykalnych metod leczenia nowotworu stosowana jest radioterapia zamiennie z chirurgią radykalną, chemioterapia¹¹⁹ zaś znajduje zastosowanie u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Roczna przeżywalność w nowotworach prostaty zależy w zdecydowanym stopniu od stadium – 100% dla stadium I, 97% dla stadiów II i III oraz 60,6% dla stadium IV.

Tabela 6. Empiryczny model leczenia nowotworu prostaty w Polsce cz. 1 (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	procent pacjentów poddanych danej terapii
chirurgia radykalna	18,5%
chemioterapia	11,4%
radioterapia	38,2%

Tabela 7. Empiryczny model leczenia nowotworu prostaty w Polsce cz. 2 – procent pacjentów poddanych danej terapii w zależności od stadium (źródło: oprac. wł.)

Rodzaj terapii	stadium I	stadium II	stadium III	stadium IV
chirurgia radykalna	2%	27,4%	39,7%	3%
chemioterapia	0%	6,9%	3,3%	35,5%
radioterapia	8%	54,3%	58,4%	21,1%

¹¹⁹ Substancje wykazywane w katalogu chemioterapii (w tym bikalutamid).

Ponownie należy zaznaczyć, że w grupie pacjentów w stadium I znalazły się osoby, co do których podjęto decyzję o braku terapii radykalnej. Decyzja taka była najczęstsza w leczeniu pacjentów w niskim stadium zaawansowania. W przypadku stadium II–III najczęściej stosowanym sposobem leczenia w Polsce jest radioterapia, natomiast pacjenci z ostatnim stadium nowotworu najczęściej poddawani są chemioterapii.

Analizując Tabelę 8 – udziały pacjentów poddanych różnym rodzajom terapii, bez różnicowania na stadium zaawansowania – można stwierdzić, że najpowszechniejszą decyzją w leczeniu nowotworów prostaty jest decyzja o braku terapii radykalnej, czyli leczenie zachowawcze, u części chorych z założeniem aktywnej obserwacji lub z ewentualną hormonoterapią. Na drugim miejscu znajduje się radykalne napromienianie (29,17%), następnie zabieg radykalny prostatektomii (18,02%), kojarzony w 4,56% z pooperacyjną radioterapią.

Tabela 8. Empiryczny model leczenia nowotworu prostaty w Polsce cz. 3 (źródło: oprac. wł.)

Czy chirurgia prostaty?					
NIE – 81,5%	radioterapia			Łącznie	
		NIE	TAK		
	chemioterapia	NIE	41,39%	29,17%	70,56%
		TAK	6,67%	4,27%	10,95%
	Łącznie		48,06%	33,44%	81,50%
TAK – 18,5%	radioterapia			Łącznie	
		NIE	TAK		
	chemioterapia	NIE	13,46%	4,56%	18,02%
		TAK	0,26%	0,22%	0,48%
	Łącznie		13,72%	4,77%	18,50%

Analiza schematów leczenia w stadium I jest obciążona błędem związanym z określeniem stadium pacjenta. Pacjenci w stadium I praktycznie w całości zostali określani na podstawie udzielonych im świadczeń, tj. schematu leczenia, przez co mamy do czynienia wyłącznie z teoretycznymi, a nie empirycznymi, schematami leczenia. Wnioskowanie o najpopularniejszym

schemacie nie jest jednak bezzasadne – pozwala określić, który z teoretycznie opracowanych schematów jest realizowany najczęściej. W przypadku pacjentów w stadium I zaawansowania jest to aktywna obserwacja, z ewentualną hormonoterapią. Leczeniu wyłącznie chirurgicznemu zostało poddanych 2% pacjentów, monoterapii naświetlaniem poddanych zostało 8,2% pacjentów.

Stadium zaawansowania				W tym: chirurgia				W tym: chemioterapia				W tym: radioterapia				W tym: świadczenia paliatywne				
Stadium	Liczba	Udział	liczba zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów	NIE/TAK	liczba	udział	liczba zgonów	procent zgonów		
STAGE1	2939	20,0%	0	0,00% NIE	2881	98,0%	0	0,00% NIE	2881	100,0%	0	0,0% NIE	2644	91,8%	2644	100,0%	0	0,0%		
				TAK	58	2,0%	0	0,00% NIE	58	100,0%	0	0,0% NIE	237	8,2%	237	100,0%	0	0,0%		
STAGE2	6540	44,6%	200	3,10% NIE	4752	72,6%	192	4,00% NIE	4336	91,2%	171	3,9% NIE	1431	33,0%	139	9,7% NIE	1296	90,6%	118	9,1%
				TAK	416	8,7%	21	5,0% NIE	2905	67,0%	32	1,1% NIE	2825	97,2%	2825	99,2%	23	0,8%		
				TAK	1788	27,4%	8	0,40% NIE	1750	97,9%	8	0,5% NIE	1402	80,1%	4	0,3% NIE	1388	99,7%	4	0,3%
STAGE3	1936	13,2%	66	3,40% NIE	1167	60,3%	66	5,70% NIE	38	2,1%	0	0,0%	274	24,7%	52	18,9% NIE	206	74,9%	43	20,9%
				TAK	769	39,7%	0	0,00% NIE	762	99,1%	0	0,0% NIE	497	65,2%	0	0,0% NIE	497	100,0%	0	0,0%
				TAK	57	4,9%	6	10,5% NIE	33	57,9%	5	15,2%	24	42,1%	1	4,2%	24	100,0%	0	0,0%
STAGE4	3262	22,2%	1287	39,40% NIE	3163	97,0%	1276	40,30% NIE	2029	64,2%	1056	52,0% NIE	1725	85,0%	914	53,0% NIE	1129	65,4%	734	65,0%
				TAK	99	3,0%	11	10,90% NIE	75	75,0%	7	9,4% NIE	20	26,8%	7	35,0%	54	98,2%	0	0,0%
				TAK	25	25,0%	4	15,3%	55	73,2%	0	0,0% NIE	55	73,2%	0	0,0% NIE	1	1,8%	0	0,0%

Rysunek 5. Empiryczny model leczenia nowotworu prostaty (C61) w Polsce cz.4
(źródło: oprac. wł.)

W przypadku drugiego stadium zaawansowania nowotworu gruczołu krokowego 44,4% chorych poddawanych jest wyłącznie leczeniu napromienianiem, 21,4% poddawanych jest wyłącznie zabiegowi chirurgii radykalnej, 5,3% chirurgii połączonej z naświetlaniem. U 21,9% pacjentów podjęto decyzję o terapii zachowawczej. Chemioterapię zastosowano u 6,9% pacjentów (w 4,3% razem z radioterapią).

U pacjentów w stadium 3 zaawansowania nowotworowego najczęstszym wyborem była terapia napromienianiem (43,1% pacjentów), następnie terapia chirurgią – 39,7%, przy czym u 25,7% pacjentów była to wyłącznie chirurgia, u 13,7% pacjentów – chirurgia połączona z napromienianiem, zaś u 0,3% – chirurgia połączona z chemioterapią (7 przypadków).

W 4 stadium chirurgia radykalna dotyczyła wyłącznie 3% przypadków. Najczęściej (52,9%) podejmowana była decyzja o terapii zachowawczej. 35,5% pacjentów otrzymało świadczenia chemioterapii (9,8% razem z radioterapią, 25% wyłącznie chemioterapia, 0,7% razem z chirurgią). Łącznie 30,4% pacjentów w stadium 4 otrzymało różnego rodzaju świadczenia paliatywne.

Podsumowanie

Analizując uzyskane dane, zastanawia fakt, iż aż 60% chorych wykazywanych w raportach NFZ nie zostało zgłoszonych do KRN. Większość szacunków niedorejestrowania danych epidemiologicznych zakłada znacznie niższy procent braku danych. Należałoby rozważyć wzajemny przepływ danych między tymi rejestrami, co mogłoby poprawić ich kompletność oraz wyeliminować podwójne sprawozdanie tych samych danych. Do rozliczania przez NFZ procedur wykonywanych u chorych z chorobą nowotworową można by dodać stopień zaawansowania nowotworu, a następnie rutynowo przekazywać dane do analizy epidemiologicznej, co być może mogłoby w przyszłości ograniczyć potrzebę podwójnej sprawozdawczości.

Kolejnym aspektem związanym z analizą trendów leczenia nowotworu gruczołu krokowego w Polsce jest fakt stosunkowo nielicznej grupy chorych poddanych terapii radykalnej. Ze względu na charakter analizy opartej o sprawozdanie procedur, a nie – stosowanej farmakoterapii, powyższa analiza nie odróżnia chorych, którzy nie otrzymywali farmakoterapii od tych leczonych np. hormonalnie. Na podstawie danych o wykorzystaniu

terapii hormonalnych w Polsce można szacować, że rocznie terapii hormonalnej poddawanych jest około 42% nowo diagnozowanych pacjentów. Takie czynniki jak niski odsetek chorych kierowanych do terapii radykalnych i zamiast tego pozostawionych na monoterapii lekami hormonalnymi może być między innymi odpowiedzialny za niższe wskaźniki przeżycia na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce.

Bibliografia:

- Edge SB., Byrd DR., Compton CC. et al. (eds.) (2010) *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer.
- EUROCARE-5 Database, Dostęp: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>, data pobrania: 2.04.2015.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. (2013), *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet], Lyon: International Agency for Research on Cancer. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr>, data pobrania: 2.04.2015.
- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T., Mason M., Matveev V., Wiegel T., Zattoni F., Mottet N. (2014) EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent – Update 2013. *European Urology*, Volume 65, Issue 1, s. 124–137.
- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T., Mason M., Matveev V., Wiegel T., Zattoni F., Mottet N. (2014) EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology*, Volume 65 Issue 2, s. 467–479.
- Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://epid.coi.waw.pl/krn>.
- Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. et al. (red.) (2011) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Gdańsk: Wydawnictwo Via Medica.
- NCCN Guidelines ver. 1.2015. *Prostate Cancer*. Dostęp: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- Zelevsky M.J., Eastham J.A., Sartor O.A., Kantoff P. (2011) Cancer of the Prostate. In: De Vita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (eds.) *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. Vol. I. 159: 1392–1452.

Choroby onkologiczne w Polsce – wyniki modelu prognostycznego na lata 2015–2025

Barbara Więckowska, Beata Koń, Janusz Dagieli, Filip Urbański

Wprowadzenie

Modelowanie procesów chorobowościowych jest istotnym elementem analizy funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej. Umożliwia ono dokonanie dokładnego opisu dotychczasowej sytuacji epidemiologicznej oraz określenie występujących zależności i zjawisk. Definiowanie procesów chorobowościowych jest istotne w kontekście potrzeb zdrowotnych ludności, ponieważ dzięki niemu możliwa jest identyfikacja czynników istotnie wpływających na kształtowanie się sytuacji zdrowotnej populacji. W ich definiowaniu wykorzystywane są metody ilościowe. W modelowaniu procesów chorobowościowych uwzględnia się takie elementy, jak zapadalność, umieralność oraz chorobowość. Wartości te uzyskuje się najczęściej na podstawie danych empirycznych pochodzących z dostępnych rejestrów, które następnie wykorzystuje się do opracowywania elementów prognostycznych. Ich tworzenie jest szczególnie istotne z punktu widzenia opracowywanych strategii zdrowotnych regionów, ponieważ pozwalają na określenie przyszłej sytuacji zdrowotnej populacji, a przez to – lepsze dostosowanie się do zmian zachodzących w otoczeniu i niwelowanie występujących trudności oraz różnic pomiędzy regionami.

Celem niniejszej publikacji jest przedstawienie wyników modelu prognostycznego w zakresie chorobowości dotyczącej złośliwych chorób onkologicznych. W pierwszej części opracowania dokonano opisu obserwowanych dla Polski wskaźników epidemiologicznych (takich jak zachorowalność i zapadalność) oraz określono krzywe przeżycia, które są niezbędnym elementem do oszacowania 5-letniej chorobowości. Informacje te są istotnymi danymi wejściowymi do opracowywania prognoz. Szczególną uwagę zwrócono na źródła wykorzystywanych danych, aby zapewnić rzetelność i brak obciążeń dla uzyskiwanych wyników. Drugi blok opracowania stanowią wyniki prognozy dotyczące zachorowalności oraz 5-letniej chorobowości w Polsce na lata 2015–2025. Opracowanie zakończone jest podsumowaniem wyników i zestawieniem głównych wniosków.

Dane historyczne jako informacje wejściowe dla celów prognostycznych

Opracowanie prognoz wymaga dokładnego zdefiniowania informacji wejściowych, tj. danych historycznych, które będą wykorzystywane do ich stworzenia. W Polsce dane o pacjentach onkologicznych rejestrowane są w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN), a informacje o świadczeniach, które zostały im udzielone, są sprawozdawane do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Wykorzystanie w prognozach danych empirycznych stanowi przykład podejścia wykorzystującego założenia tzw. medycyny opartej na faktach (ang. *evidence-based medicine*), gdzie decyzje odnośnie opieki zdrowotnej podejmuje się na podstawie rzeczywistych danych, a nie w oparciu o decyzje uznaniowe i wiedzę ekspercką (Evidence-Based Medicine Working Group, 1992).

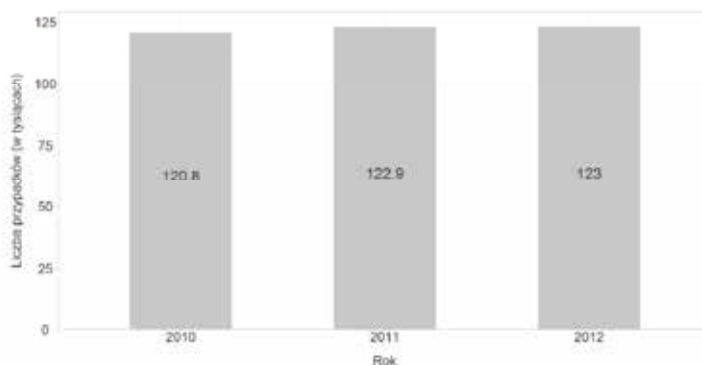
Zachorowalność na choroby onkologiczne w Polsce w latach 2010–2012

Podstawowym elementem wykorzystywanym w analizach epidemiologicznych jest zachorowalność (ang. *incidence*), definiowana jako liczba nowo zdiagnozowanych w danym roku pacjentów (Rothman, Greenland, 2005). Jej zdefiniowanie pozwala na określenie ryzyka zachorowania na dany nowotwór. Stanowi również wyznacznik kosztów ponoszonych przez system opieki onkologicznej, ponieważ w pierwszym roku leczenia onkologicznego generowane są jedne z najwyższych kosztów w opiece onkologicznej (National Cancer Institute, 2010).

Na podstawie przyjętej metodyki, opisanej szczegółowo w rozdziale Źródła i jakość danych dotyczących epidemiologii nowotworowej w Polsce – metodyka analizy danych, określono łączną zachorowalność na nowotwory złośliwe w latach 2010–2012 (z uwzględnieniem D05 oraz z wyłączeniem C44, C81–C96 wg ICD10). Do jej określenia wykorzystano dane z bazy KRN, jak również dane sprawozdawcze NFZ. Określenie zachorowalności składało się z 4 etapów: i) określenia dla każdego pacjenta pierwszej daty pojawienia się w systemie (definiowanej jako pierwsza data wpisu do KRN z danym rozpoznaniem lub pierwsza data udzielenia świadczenia w związku z danym nowotworem), ii) określenia liczby pacjentów, którzy w danym roku po raz pierwszy pojawili się w systemie (tj. w sprawozdawczości KRN lub NFZ), iii) analizy ścieżki leczenia pacjentów (obejmującej 365 dni od momentu pierwszego się w systemie i zawierającej informacje o wykonanych procedurach wg ICD-9, stosowaniu chemioterapii, radioterapii i ewentualnym zgonie pacjenta), iv) oszacowania na podstawie ścieżki leczenia stadium zaawansowania (prawdopodobieństwa) dla pacjentów, którzy nie posiadali wpisu do KRN lub

nie mieli w rejestrze określonego stadium zaawansowania¹²⁰. Warto zwrócić uwagę, iż element ii) definiuje potencjalną liczbę nowych pacjentów onkologicznych i nie jest wystarczający do określenia rocznej zachorowalności. W celu określenia stadium zaawansowania konieczna jest analiza ścieżki leczenia pacjenta oddzielnie dla każdej grupy nowotworów. Jest ona również niezbędna w celu wskazania pacjentów, dla których ścieżka leczenia nie jest adekwatna dla nowego pacjenta onkologicznego, tj. wskazania pacjentów, których ścieżka leczenia wskazuje na znajdowanie się w procesie *follow-up* oraz pacjentów, dla których niewłaściwie zostało wpisane rozpoznanie nowotworu złośliwego (w przypadku pacjentów, których nie zgłoszono do rejestru KRN). Dopiero odrzucenie tych grup pacjentów na podstawie analizy ścieżki leczenia pozwala na określenie zachorowalności w oparciu o dane KRN i NFZ. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż ze względu na wykorzystywanie obu źródeł danych, z zachorowalności obliczanej w oparciu o dane KRN zostali wyłączeni pacjenci, którym zostały udzielone świadczenia w związku z danym nowotworem co najmniej 365 dni przed wpisem do KRN; dlatego też wartości przedstawiane w dalszej części opracowania nieznacznie różnią się od statystyk podawanych przez KRN (Wojciechowska et al., 2012; 2013; 2014).

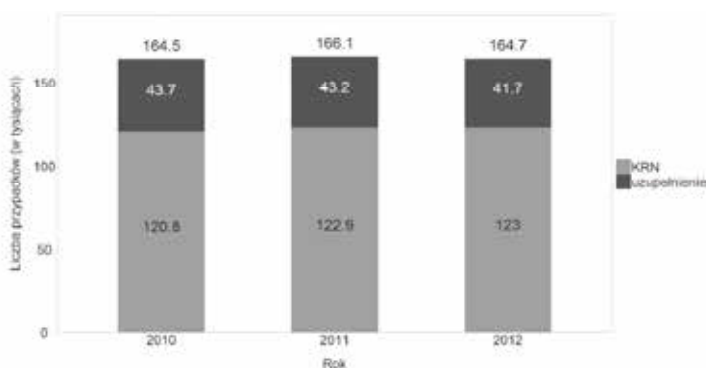
Dane empiryczne uzyskane na podstawie bazy KRN wskazują, że zachorowalność na nowotwory złośliwe w Polsce była względnie stała i kształtowała się na poziomie ok. 120 tys. zachorowań rocznie (por. Wykres 1).



Wykres 1. Zachorowalność na nowotwory złośliwe w latach 2010–2012 wg bazy KRN z uwzględnieniem D05 oraz z wyłączeniem C44, C81-C96 wg ICD10 (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

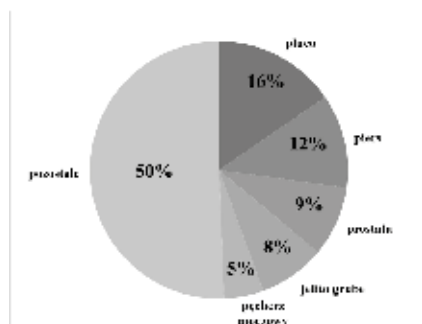
¹²⁰ Patrz: *Źródła i jakość danych dotyczących epidemiologii nowotworowej w Polsce – metodyka analizy danych*, Rysunek 1.

Uzupełnienie danych KRN o sprawozdawczość NFZ, przy uwzględnieniu adekwatności występowania danej ścieżki leczenia w danym typie nowotworu, pozwala na określenie łącznej zachorowalności na choroby onkologiczne w Polsce. W latach 2010–2012 wynosiła ona odpowiednio 163 tys., 164,5 tys. i 164,7 tys. Kompletność bazy KRN nie uległa w tych latach poprawie i wynosiła w tym okresie odpowiednio 73%, 74% oraz 74% (por. Wykres 2).



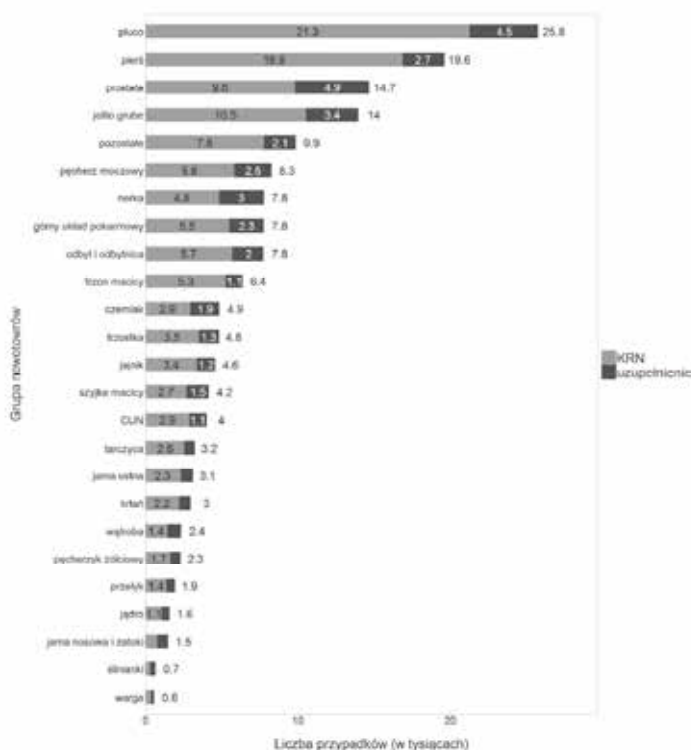
Wykres 2. łączna zachorowalność na nowotwory złośliwe w latach 2010–2012 z uwzględnieniem D05 oraz z wyłączeniem C44, C81-C96 wg ICD10 (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

Zachorowania na nowotwory złośliwe zostały zdefiniowane według 25 grup nowotworów. Dane obrazujące sytuację epidemiologiczną w Polsce w roku 2012 wskazują, iż najczęściej diagnozowanych było przypadków raka płuca, piersi, prostaty, jelita grubego i pęcherza moczowego (por. Wykres 3). Co więcej, największe 5 grup nowotworów stanowiło ok. 50% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe.



Wykres 3. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w 2012 r. (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

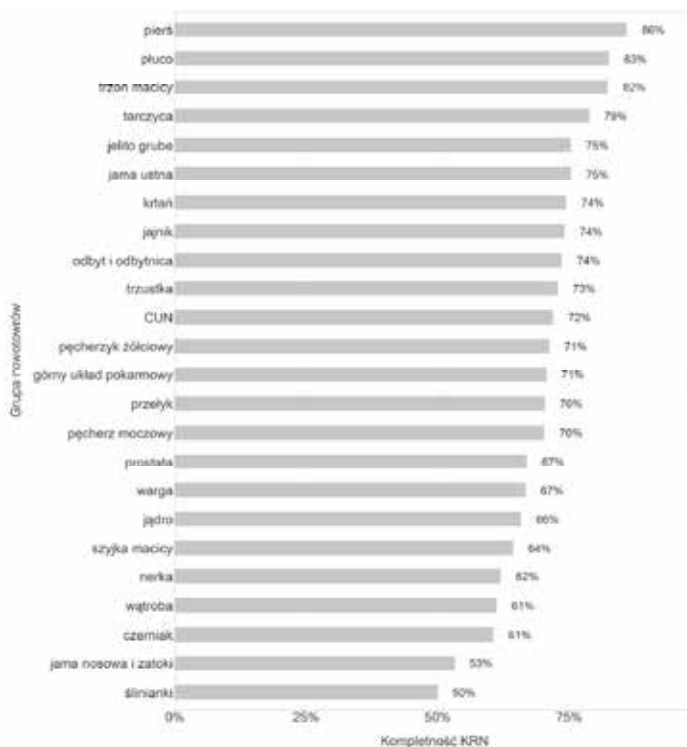
Najczęściej występujące nowotwory, tj. rak płuca i piersi, zdiagnozowano w 2012 r. odpowiednio u ponad 25,5 tys. osób oraz 20 tys. osób. Wśród wyodrębnionych grup nowotworów najmniejsze ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy występowało w przypadku raka wargi (blisko 600 przypadków) i raka ślinianki (ok 670 przypadków). W przypadku pierwszych dwóch najczęściej występujących nowotworów, tj. płuca i piersi, kompletność danych KRN wyniosła ok. 80%. Dokładne wartości przedstawia Wykres 4, który nie uwzględnia jednak „pozostałych” nowotworów stanowiących na poziomie kraju 6% nowych zachorowań.



Wykres 4. Łączna zachorowalność na nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 r. wg typu nowotworu (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

Wcześniej wspomniane uzupełnienie danych KRN o sprawozdane świadczenia medyczne do NFZ było przeprowadzone odrębnie dla każdej z grup nowotworów. Największe procentowe uzupełnienie wymagane było dla raka ślinianki oraz jamy nosowej i zatok – kompletność rejestru KRN wynosiła jedynie ok. 50% (por. Wykres 5). Wynika to jednak głównie z niewielkiej

liczebności tej grupy nowotworów. W najmniejszym stopniu zostały uzupełnione dane o pacjentach z rakiem piersi (14%), co wskazuje na wysoką zgłaszalność tego nowotworu do KRN. Dokładne informacje odnośnie danych dotyczących zachorowalności przedstawia Tabela 1, gdzie znajdują się informacje o przypadkach zarejestrowanych po raz pierwszy w danym roku w KRN¹²¹ oraz informacje uzupełnione na podstawie udzielonych świadczeń w związku z rozpoznaniem danego nowotworu.



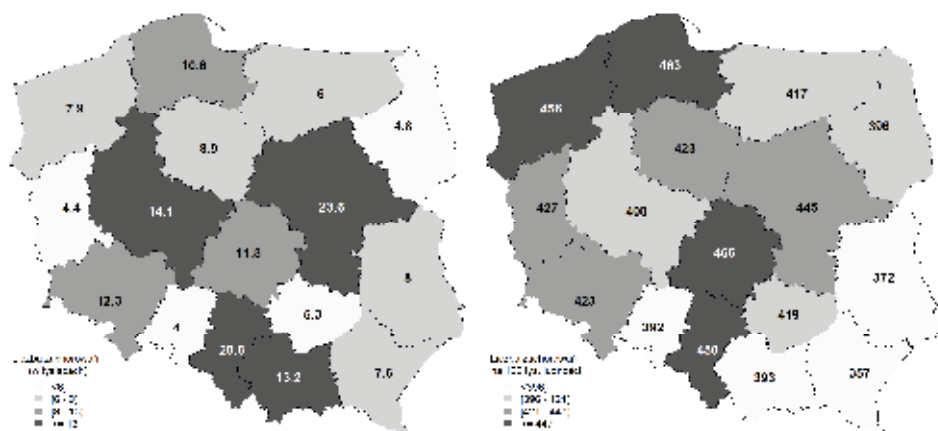
Wykres 5. Procentowa kompletność KRN (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

¹²¹ Skorygowane zgodnie z przyjętą metodyką.

Tabela 1. Zachorowalność na nowotwory złośliwe w latach 2010–2012
wg grup nowotworów (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

Grupa Nowotworów	ICD-10	KRN			Po uzupełnieniu		
		2010	2011	2012	2010	2011	2012
warga	C00	407	440	389	547	609	583
jama ustna	C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C14	2 372	2 352	2 347	3 165	3 103	3 115
ślinianki	C07, C08	346	299	334	607	589	668
jama nosowa i zatoki	C11, C12, C13, C30, C31	756	782	791	1 439	1 438	1 485
przełyk	C15	1 179	1 283	1 369	1 772	1 802	1 944
górnny układ pokarmowy	C16, C26	5 613	5 637	5 502	8 525	8 045	7 781
jelito grube	C18, C19	10 139	10 375	10 538	13 876	13 916	13 984
odbyt i odbytnica	C20, C21	5 739	5 927	5 713	8 133	8 084	7 758
wątroba	C22	1 436	1 405	1 449	2 354	2 282	2 367
pęcherzyk żółciowy	C23, C24	1 588	1 667	1 654	2 258	2 340	2 321
trzustka	C25	3 268	3 357	3 519	4 454	4 584	4 831
krtań	C32	2 209	2 181	2 227	3 034	2 989	2 990
płuco	C33, C34	20 879	20 851	21 272	25 550	25 313	25 759
czerniak	C43	2 515	2 696	2 946	3 974	4 480	4 858
piersi	C50, D05	16 378	17 306	16 866	19 080	19 879	19 614
szyjka macicy	C53	3 091	2 993	2 684	4 324	4 246	4 168
trzon macicy	C54	5 158	5 327	5 252	6 003	6 321	6 374
jajnik	C56	3 593	3 603	3 390	5 165	4 729	4 571
prostate	C61	8 995	9 601	9 835	13 819	14 648	14 692
jądro	C62	1 085	1 013	1 051	1 558	1 493	1 595
nerka	C64, C65, C66	4 923	4 766	4 842	7 693	7 796	7 805
pęcherz moczowy	C67	6 114	5 941	5 833	8 728	8 579	8 292
CUN	C70, C71, C72	2 979	2 954	2 901	4 202	4 280	4 014
tarczycyca	C73	2 250	2 384	2 556	2 927	3 067	3 242
pozostałe	pozostałe	7 791	7 808	7 789	9 873	9 967	9 980
ŁĄCZNIE		120 803	122 948	123 948	162 965	164 481	164 693

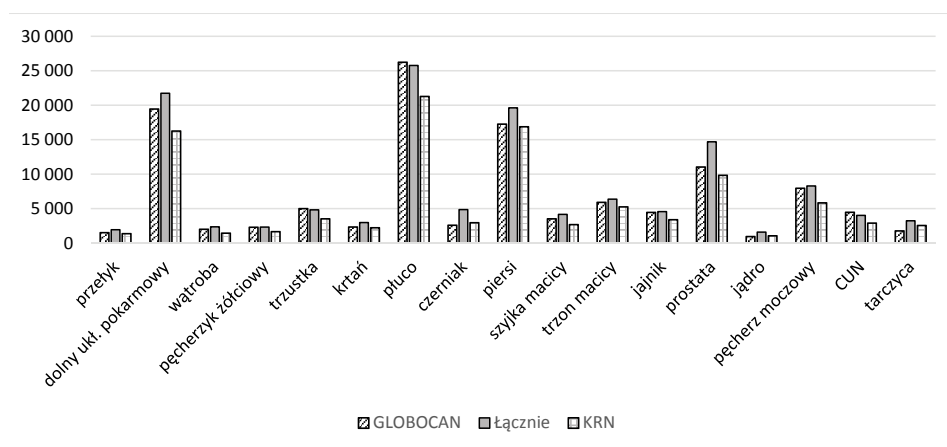
W Polsce największa liczba nowych pacjentów onkologicznych zamieszkiwała województwa: mazowieckie, śląskie, wielkopolskie i małopolskie (por. Mapa 1)¹²². Z kolei najmniejsza ich liczba występowała w województwach: opolskim, lubuskim, podlaskim i świętokrzyskim. Wynika to jednak głównie z liczby mieszkańców tych województw – w województwach o najwyższej liczbie ludności należy oczekiwać najwyższej liczby zachorowań na nowotwory i analogicznie w województwach o najmniejszej liczbie ludności – odpowiednio mniejszej ich liczby. Dlatego też oprócz zachorowalności mówi się o zapadalności (ang. *incidence rate*), określającej liczbę nowo rozpoznanych pacjentów na 100 tys. mieszkańców. Niweluje ona wpływ liczby mieszkańców w regionie i pozwala określić różnice we wzorcach zapadalności na nowotwory złośliwe. Dla Polski zapadalność znacząco różniła się pomiędzy województwami. Najwyższe wartości współczynnika obserwowane były w województwie łódzkim i pomorskim, najniższe – głównie w południowo-wschodniej Polsce oraz w województwie opolskim. Różnice pomiędzy skrajnymi województwami, tj. łódzkim i podkarpackim, sięgają 30%. Należy jednak z pewną ostrożnością interpretować te wartości, ponieważ nie eliminują one wpływu struktury płci i grup wiekowych.



Mapa 1. Zachorowalność (lewa mapa) i zapadalność (prawa mapa) w poszczególnych województwach w 2012 r. (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

¹²² Analiza zachorowalności i zapadalności w podziale na województwa nie uwzględnia ok. 900 osób, dla których nie określono miejsca zamieszkania. Są to osoby, które były zgłoszone w danym roku do KRN i nie były dla nich sprawozdane świadczenia do NFZ (najprawdopodobniej są to osoby, które korzystały wyłącznie z prywatnej opieki zdrowotnej).

Empiryczne dane dotyczące pacjentów onkologicznych rejestruje w Polsce KRN. Jednak informacje o zachorowalności na nowotwory złośliwe w Polsce dostarczają również źródła zagraniczne, takie jak np. GLOBOCAN¹²³. Wartości zachorowalności podawane przez GLOBOCAN są znacząco wyższe niż te podawane przez KRN i wysoce zbliżone do wartości uzyskanych po uzupełnieniu danych o sprawozdawczość NFZ (por. Wykres 6). Zawyżone wartości dla nowotworu piersi w stosunku do bazy GLOBOCAN wynikają z dodatkowego uwzględnienia w przyjętej metodyce nowotworu piersi *in situ* (D05 wg ICD10).

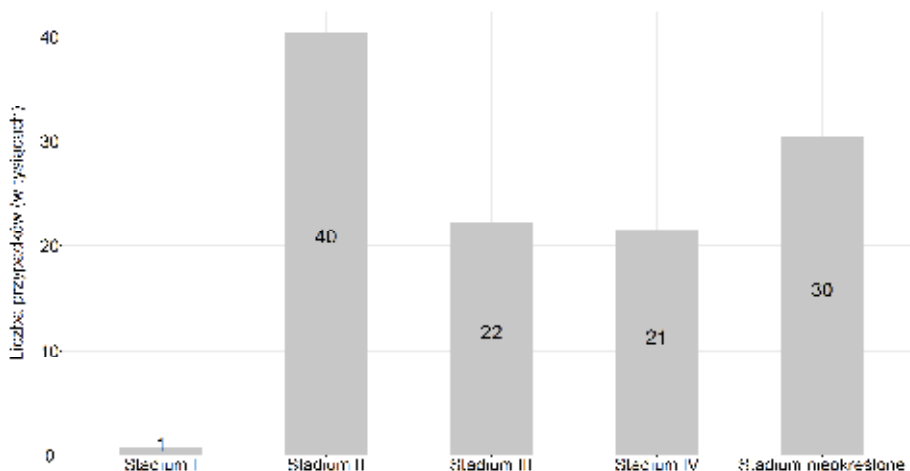


Wykres 6. Struktura KRN, uzupełnienia a GLOBOCAN
(źródło: oprac. wł. na podst. danych GLOBOCAN, KRN i NFZ)

Zachorowalność często utożsamiana jest z prawdopodobieństwem zachorowania na daną chorobę. W jej analizie konieczne jest jednak wyszczególnienie stadium zaawansowania choroby, które świadczy o strukturze chorych. Wykres 7 przedstawia strukturę pacjentów znajdujących się w bazie KRN dla wszystkich analizowanych grup nowotworów. Największy udział w strukturze pacjentów onkologicznych mieli pacjenci w II stadium zaawansowania nowotworu. Stanowili oni wg KRN 35% wszystkich pacjentów. Najmniej pacjentów (ok. 1%) to pacjenci w I stadium rozwoju nowotworu. Tak znikoma liczba pacjentów w początkowym

¹²³ Warto również wspomnieć o metodyce stosowanej przez GLOBOCAN – wartości dla Polski zostały uzyskane na podstawie trzech regionalnych rejestrów (Kraków, Kielce oraz Dolny Śląsk), pokrywających 13% populacji – kwestią dyskusyjną jest, czy tak skonstruowana próba jest reprezentatywna z punktu widzenia wnioskowania o populacji całego kraju.

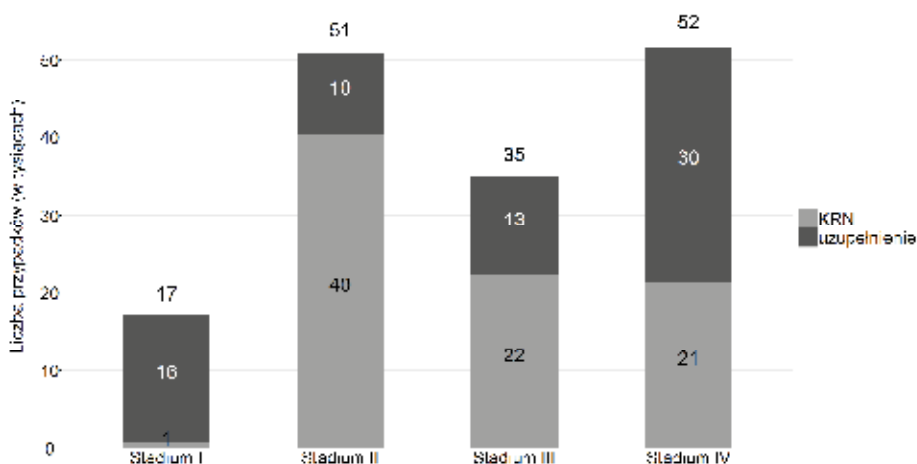
stadium choroby jest wysoce niepokojąca. Może być ona spowodowana co najmniej dwoma czynnikami. Pierwszym z nich jest późna wykrywalność nowotworów złośliwych i rozpoznawanie ich w momencie, gdy choroba daje widoczne symptomy. Może jednak ona również wynikać ze znaczących braków w sprawozdawczości stadium I do KRN. Szczególną uwagę należy dodatkowo zwrócić na znaczący odsetek przypadków z brakiem określonego stadium we wpisie do KRN – taka sytuacja dotyczy blisko 26% przypadków wpisanych w 2012 r. do KRN.



Wykres 7. Struktura stadium zaawansowania nowotworów wg bazy KRN bez uwzględnienia kategorii „pozostałe”, z uwzględnieniem D05 oraz z wyłączeniem C44, C81-C96 wg ICD10 w roku 2012 (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

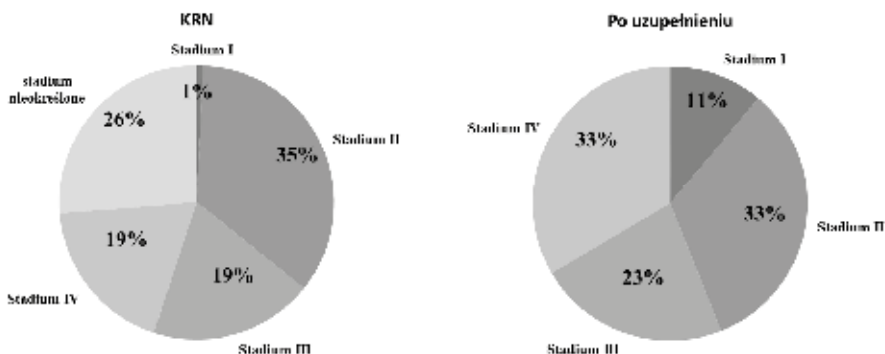
Informacja o ścieżce leczenia pacjenta pozwoliła na oszacowanie stadium zaawansowania nowotworów dla pozostałych pacjentów, tj. dla pacjentów, dla których w bazie KRN nie było określone stadium zaawansowania, oraz pacjentów, którzy nie zostali zgłoszeni do rejestru. Reguły określające prawdopodobieństwo wystąpienia danego stadium zaawansowania dla pacjentów z daną ścieżką leczenia (uwzględniającą informację o procedurach wg ICD-9, stosowanej chemioterapii, radioterapii i zgonie pacjenta w okresie 365 dni) zostały opracowane oddzielnie dla każdej z 24 grup nowotworów (z wyłączeniem grupy „pozostałe”). Uzupełnienie informacji na podstawie świadczeń udzielonych pacjentowi wskazuje, iż znaczące uzupełnienie informacji jest wymagane w przypadku stadium I (por. Wykres 8). Na podstawie ścieżki pacjenta oszacowano, że w 2012 r. w tym stadium choroby było 17 tys. osób, a nie – jak

wskazują zgłoszenia do bazy KRN – 1 tys. osób. Również znaczące problemy z raportowaniem były obserwowane dla stadium IV choroby – do KRN zgłaszane jest jedynie 41% informacji o tym stadium choroby. Ponadto zastosowana metodyka nie pozwoliła na określenie stadium zaawansowania dla 186 pacjentów (1% pacjentów). Są to pacjenci wpisani do KRN, którym nie określono stadium zaawansowania choroby i dla których nie były sprawozdane żadne świadczenia medyczne w NFZ (również te, które nie były właściwe dla leczenia onkologicznego czy diagnostyki). Pacjenci ci również żyli w rok od daty wpisania pacjenta do bazy KRN. Oznacza to, że prawdopodobnie były to osoby, które korzystały wyłącznie z prywatnej służby zdrowia.



Wykres 8. Łączna struktura stadium rozwoju nowotworów w roku 2012
(źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

Zatem uzupełnienie informacji o stadium zaawansowania na podstawie informacji o świadczeniach sprawozdanych do NFZ znacząco zmieniło strukturę stadium zaawansowania nowotworów złośliwych w Polsce (por. Wykres 9).

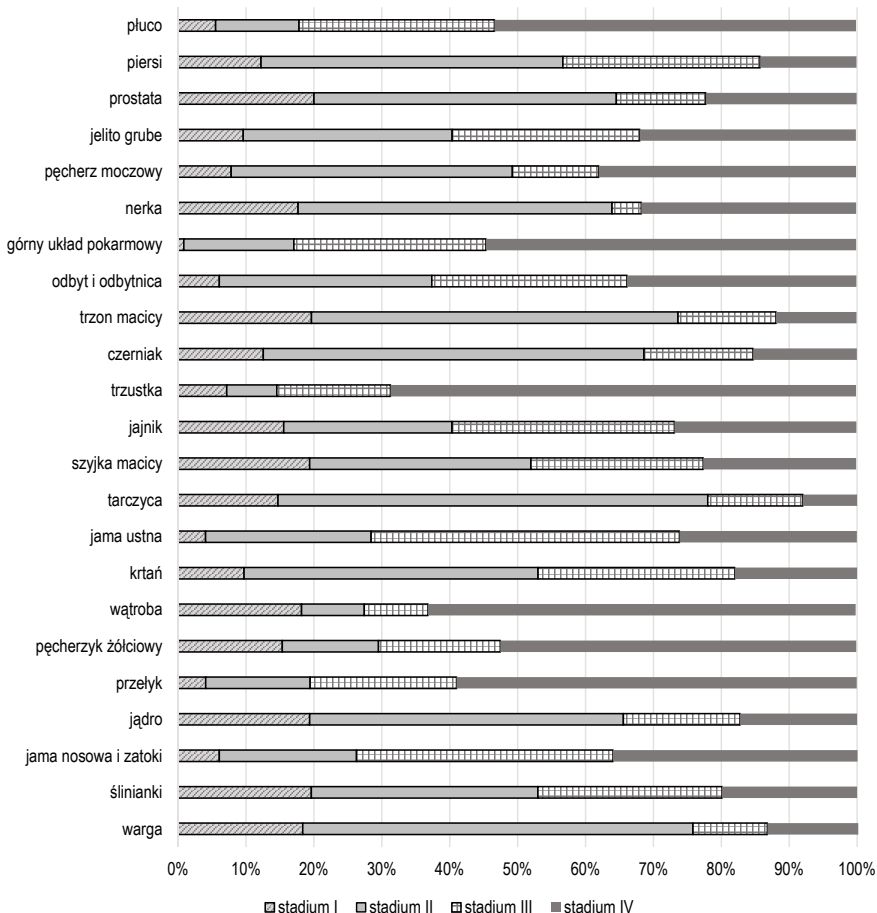


Wykres 9. Struktura stadium zaawansowania w bazie KRN i po uzupełnieniu informacji w 2012 r. nowotworów (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

Warto jednak podkreślić, iż struktura stadium zaawansowania różni się w zależności od grupy nowotworu (por. Wykres 10). W niektórych nowotworach, takich jak np. rak prostaty czy szyjki macicy, stadium I stanowiło ok. 20% pacjentów w 2012 r., w innych zaś przypadkach, jak np. nowotwory jamy ustnej, było to jedynie 4% wszystkich przypadków. Istnieje również grupa nowotworów, gdzie dominuje udział pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Są to głównie raki trzustki, wątroby, górnego układu pokarmowego i płuca, gdzie udział pacjentów w IV stadium choroby był większy niż 50%. W przypadku raka trzustki było to blisko 70% pacjentów. Dla tych grup nowotworów należy spodziewać się niskich współczynników przeżywalności i wysokiego ryzyka zgonu w czasie roku od postawionej diagnozy. Dokładne wartości dotyczące struktury stadium zaawansowania choroby w momencie stwierdzenia nowotworu złośliwego przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Struktura nowotworów w 2012 r. wg stadium zaawansowania
(źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

Grupa nowotworów	ICD-10	KRN					Po uzupełnieniu				
		stadium					I	II	III	IV	NA
		I	II	III	IV	NA					
warga	C00	0	271	30	7	81	107	335	64	78	0
jama ustna	C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C14	1	606	1 035	172	533	126	759	1 415	814	1
ślinianki	C07, C08	0	115	93	23	103	131	223	181	133	0
jama nosowa i zatoki	C11, C12, C13, C30, C31	0	205	324	65	197	90	300	561	535	0
przełyk	C15	0	247	326	357	439	79	299	419	1 146	1
górnny układ pokarmowy	C16, C26	0	951	1 280	1 672	1 599	65	1 261	2 202	4 242	11
jelito grube	C18, C19	1	3 041	2 423	2 268	2 805	1 341	4 302	3 864	4 451	26
odbyt i odbytnica	C20, C21	0	1 854	1 312	1 022	1 525	470	2 428	2 231	2 620	9
wątroba	C22	0	219	222	473	535	430	219	222	1 491	5
pęcherzyk żółciowy	C23, C24	0	296	339	522	497	356	329	416	1 217	3
trzustka	C25	0	319	635	1 635	930	346	356	809	3 312	8
krtań	C32	0	1 025	569	106	527	290	1 295	866	539	0
płuco	C33, C34	0	2 714	4 981	7 751	5 826	1 422	3 165	7 410	13 720	42
czerniak	C43	3	1 524	313	257	849	609	2 724	781	742	2
piersi	C50, D05	758	7 165	4 299	955	3 689	2 394	8 721	5 697	2 783	19
szyjka macicy	C53	4	1 121	688	263	608	807	1 358	1 058	939	6
trzon macicy	C54	1	3 174	658	254	1 165	1 252	3 440	921	755	6
jajnik	C56	0	801	872	862	855	711	1 133	1 497	1 225	5
prostate	C61	0	5 254	649	1 146	2 786	2 940	6 541	1 936	3 263	12
jądro	C62	1	558	121	94	277	309	737	274	275	0
nerka	C64, C65, C66	0	2 229	282	920	1 411	1 379	3 608	337	2 470	11
pęcherz moczowy	C67	3	3 113	468	417	1 832	647	3 435	1 054	3 143	13
tarczycyca	C73	3	1 771	259	80	443	477	2 052	454	259	0

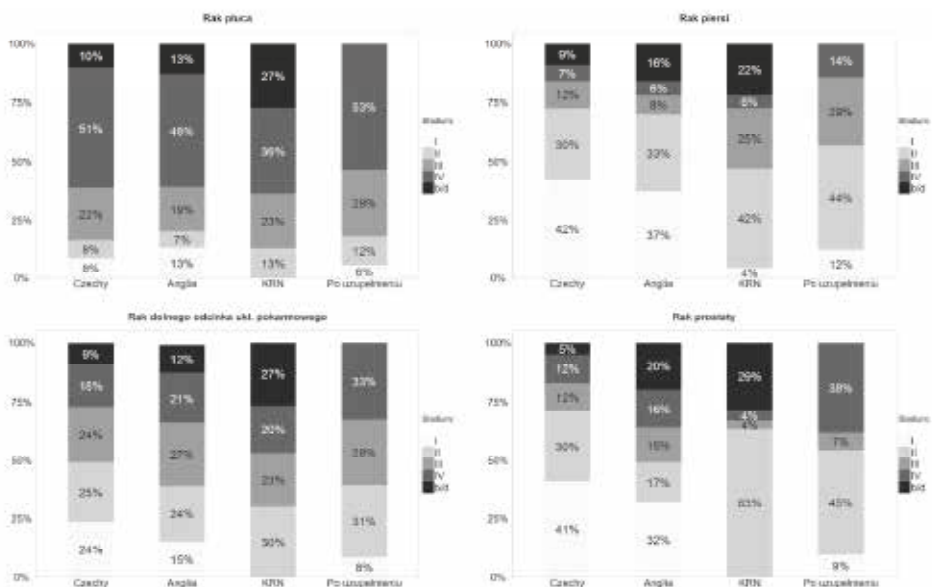


Wykres 10. Łączna struktura stadium zaawansowania nowotworów w roku 2012 po uzupełnieniu¹²⁴ (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

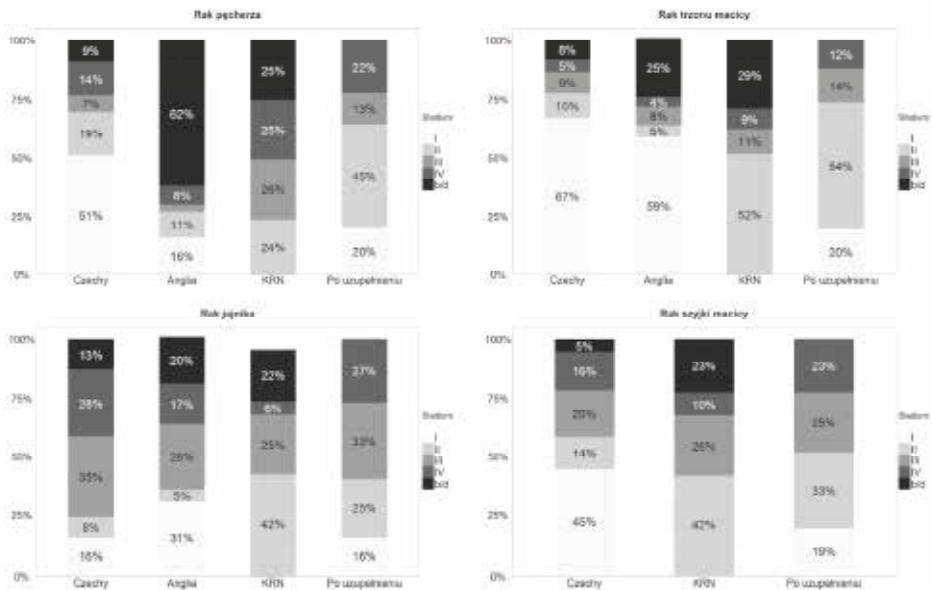
Uzupełnienie informacji odnośnie pacjentów znajdujących się w KRN i stwierdzenie niekompletności tej bazy mogłoby się wydawać wysoce kontrowersyjne. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w samych publikacjach KRN zwraca się uwagę na możliwe braki w danych i występujące problemy z ich kompletnością (Wojciechowska et al., 2012). Wykres 11 przedstawia strukturę pacjentów wg stadium zaawansowania dla najważniejszych grup nowotworów w Polsce oraz

¹²⁴ Na wykresie nie uwzględniono 1% chorych, dla których niemożliwe było określenie stadium zaawansowania nowotworu.

w Czechach i Anglii. Dane dla Polski uwzględniają rozkład stadium wg przyjętej metodyki oraz bazy KRN. Porównanie wartości dla wybranych grup nowotworów wskazuje, że dokonane uzupełnienie danych o pacjentach nie zniekształciło relacji pomiędzy poszczególnymi stadiami zaawansowania występującymi w KRN, natomiast zbliżyło rozkład stadium zaawansowania w Polsce do rozkładów stadium zaawansowania w innych krajach. Wprowadziło natomiast do struktury pacjentów w I stadium nowotworu. Pozwoliło również na określenie stadium zaawansowania choroby dla prawie wszystkich pacjentów onkologicznych¹²⁵. Co więcej wskazuje, iż problem ze zgłaszalnością stadium I do KRN nie występuje na tak dużą skalę w innych krajach.



¹²⁵ Stadium nie zostało określone dla ok. 1% pacjentów.



Wykres 11. Rozkład stadium zaawansowania głównych grup nowotworów w Polsce i w innych krajach (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ, Cancer Research UK¹²⁶, ÚZIS ČR¹²⁷)

Przeżycia pacjentów onkologicznych

Zachorowalność określa liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów onkologicznych w danym roku i definiuje szanse zachorowania na daną chorobę. Inną kwestią, również dotyczącą epidemiologii i struktury liczby chorych, jest oczekiwana długość życia pacjenta i prawdopodobieństwo przeżycia określonego czasu od daty postawienia diagnozy. Przeżycia nie wpływają na zapadalność, jednak w połączeniu z nią pozwalają na określenie chorobowości. Jest to istotna informacja odnośnie pacjentów onkologicznych, ponieważ pozwala na określenie skali zjawiska i obciążenia dla systemu ochrony zdrowia.

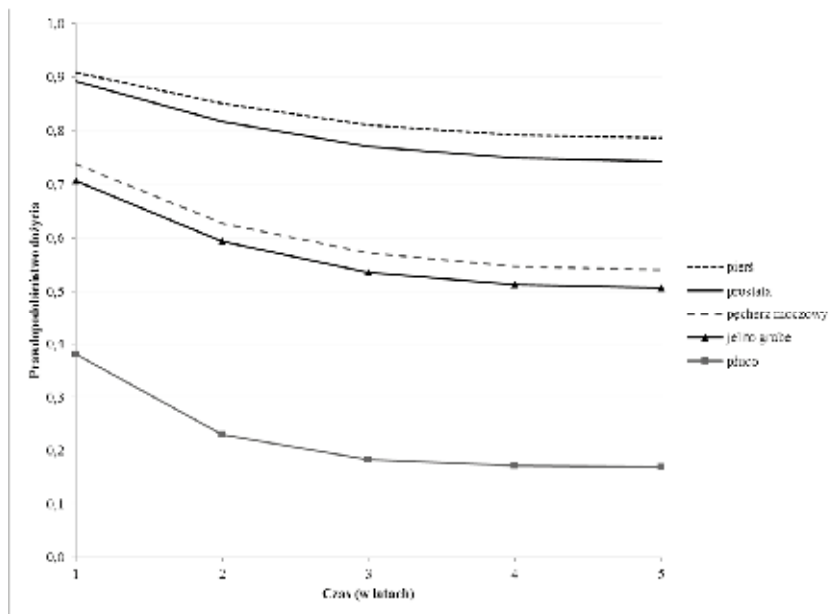
¹²⁶ <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type>

¹²⁷ <http://www.svod.cz>

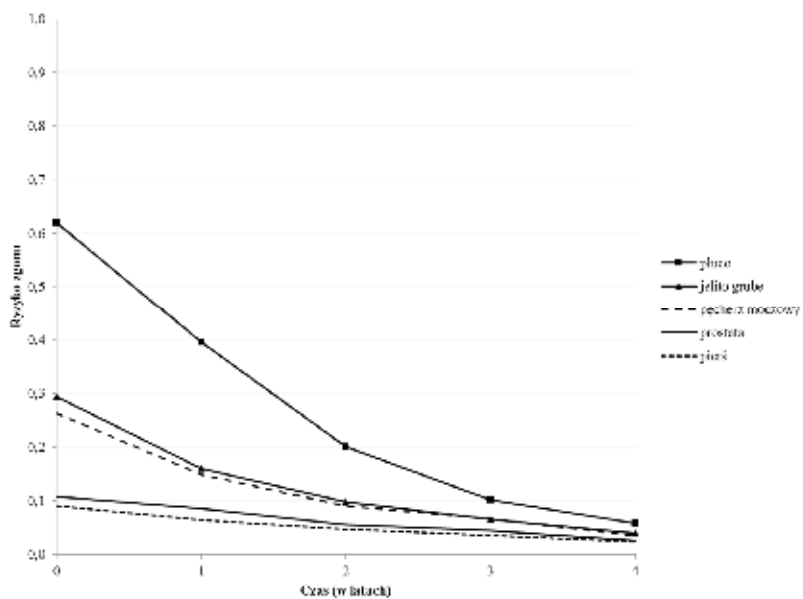
Na podstawie oszacowanej zachorowalności możliwe było prześledzenie długości życia pacjenta od czasu postawienia diagnozy nowotworu złośliwego. Posłużyła ona do oszacowania tzw. krzywych przeżycia (por. Wykres 12) stworzonych w oparciu o estymator Kaplana–Meiera (Kaplan, Meier; 1958). Określają one szanse na przeżycie przez pacjenta określonej liczby lat. Dostępne dane empiryczne pozwalają na uwzględnienie w analizie horyzontu 5-letniego.

Przeprowadzona analiza wykazała, że największe szanse na przeżycie roku od postawionej diagnozy mają osoby z rozpoznaniem raka tarczycy, raka piersi, raka jądra oraz raka trzonu macicy – wskaźnik ten wynosi ponad 90% (por. Wykres 12 i Tabela 3). Nowotworami charakteryzującymi się najwyższą śmiertelnością są nowotwory trzustki, przełyku oraz pęcherzyka żółciowego. W przypadku pierwszego z nich, szanse na przeżycie roku od postawionej diagnozy wynoszą jedynie 23%. Należy również zwrócić uwagę na bardzo niską przeżywalność pacjentów z rakiem płuca, nowotworem o najwyższej zapadalności w roku 2012. W przypadku najczęściej diagnozowanych nowotworów szanse na przeżycie 5 lat od daty postawienia diagnozy wynoszą blisko 0,17 dla raka płuca, 0,79 dla raka piersi, 0,51 w przypadku raka jelita grubego i 0,74 dla osób z rozpoznaniem rakiem prostaty.

Dodatkowo należy zauważyć, że w przypadku chorób nowotworowych kluczowy jest pierwszy rok od postawienia diagnozy. Potwierdza to Wykres 13, który przedstawia ryzyko zgonu, tj. prawdopodobieństwo zgonu w roku t dla pacjenta, który dożył roku $t-1$. Ryzyko zgonu w pierwszym roku od daty postawienia diagnozy jest silnie zróżnicowane w zależności od typu nowotworu. W tym okresie najwyższym ryzykiem zgonu charakteryzuje się nowotwór trzustki, przełyku oraz pęcherzyka żółciowego. Wysokie ryzyko zgonu w ciągu pierwszego roku występuje również w przypadku raka płuca, nowotworu o największej liczbie zachorowań – ryzyko zgonu w ciągu pierwszego roku wynosi 0,62. Po okresie ok. 3 lat od daty postawienia diagnozy dany typ nowotworu nie wydaje się w tak dużym stopniu być czynnikiem różnicującym ryzyko zgonu. W kolejnych latach od diagnozy, ryzyko zgonu było coraz bardziej zbliżone dla poszczególnych grup nowotworów.



Wykres 12. Bezwarunkowe krzywe przeżycia pacjentów onkologicznych (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)



Wykres 13. Ryzyko zgonu dla nowych pacjentów onkologicznych (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

Tabela 3. Prawdopodobieństwo przeżycia i ryzyko zgonu
(źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

grupa nowotworu	grupa ICD	Prawdopodobieństwo przeżycia					Ryzyko zgonu				
		czas (w latach)					czas (w latach)				
		<0,1)	<1,2)	<2,3)	<3,4)	<4,5)	1	2	3	4	5
warga	C00	0,84	0,75	0,69	0,67	0,66	0,16	0,11	0,07	0,05	0,04
jama ustna	C01, C02, C03, C04, C05, C06 C09, C10, C14	0,59	0,45	0,39	0,38	0,37	0,41	0,24	0,12	0,07	0,05
ślinianka	C07, C08	0,74	0,63	0,59	0,58	0,57	0,26	0,15	0,07	0,03	0,03
jama nosowa i zatoki	C11, C12, C13 C30, C31	0,56	0,42	0,36	0,34	0,34	0,44	0,25	0,12	0,09	0,04
przełyk	C15	0,29	0,15	0,12	0,11	0,11	0,71	0,47	0,19	0,16	0,06
górnego odcinka układu pokarmowego	C16, C26	0,42	0,29	0,25	0,23	0,23	0,58	0,30	0,15	0,09	0,04
jelito grube	C18, C19	0,71	0,59	0,54	0,51	0,51	0,29	0,16	0,10	0,07	0,04
odbyt i odbytnica	C20, C21	0,74	0,60	0,52	0,49	0,49	0,26	0,19	0,13	0,09	0,05
wątroba	C22	0,32	0,22	0,17	0,16	0,16	0,68	0,32	0,20	0,11	0,08
pęcherzyk żółciowy	C23, C24	0,29	0,19	0,15	0,14	0,14	0,71	0,36	0,18	0,11	0,07

Podsumowując, opracowanie dwóch podstawowych statystyk epidemiologicznych jest kluczowe do zdefiniowania cech analizowanej populacji. Do ich określenia wykorzystano dostępne dane empiryczne, które pozwalają na zastosowanie podejścia tzw. *evidence-based medicine* i określenie struktury osób cierpiących na choroby onkologiczne. Takie informacje są podstawowymi danymi wejściowymi, które zostaną wykorzystane do opracowania prognoz dla lat 2015–2025 oraz do określenia 5-letniej chorobowości.

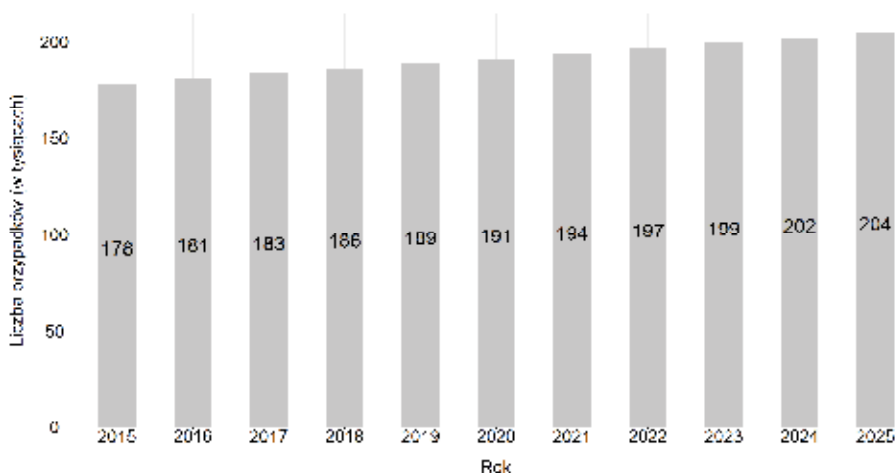
Wyniki prognoz na lata 2015–2025

Do opracowania prognozy konieczne jest wykorzystanie historycznych danych wejściowych, aby można było odnieść obecną sytuację do oczekiwanych wartości. Ich opracowywanie jest kluczowe w procesie tworzenia polityki zdrowotnej i możliwości dostosowania się do przyszłych potrzeb zdrowotnych ludności.

Zachorowalność

W poprzedniej części niniejszego opracowania przedstawiono liczbę nowych pacjentów onkologicznych w Polsce w latach 2010–2012. Na jej podstawie określono zapadalność, która odnosi się do odsetka osób w grupie wiekowej, które były chore na dany typ nowotworu. Zapadalność została określona odrębnie dla każdej z 24 grup nowotworowych w podziale na 6 grup wieku (0–44, 45–54, 55–64, 65–74, 75–84, 85+)¹²⁸. Na podstawie 3-letniej zapadalności została opracowana prognoza zachorowalności na nowotwory złośliwe, również w podziale na stadia zaawansowania. Opracowana prognoza zakłada stałą zapadalność na nowotwory złośliwe i opiera się w głównej mierze na prognozie demograficznej¹²⁹.

Zatem w ciągu najbliższych lat należy spodziewać się wzrostu liczby nowo zdiagnozowanych osób. W roku 2025 będzie ona wynosiła blisko 199 tys. przypadków. Oznacza to blisko 14% wzrost liczby nowo zdiagnozowanych osób z nowotworem złośliwym (por. Wykres 14).

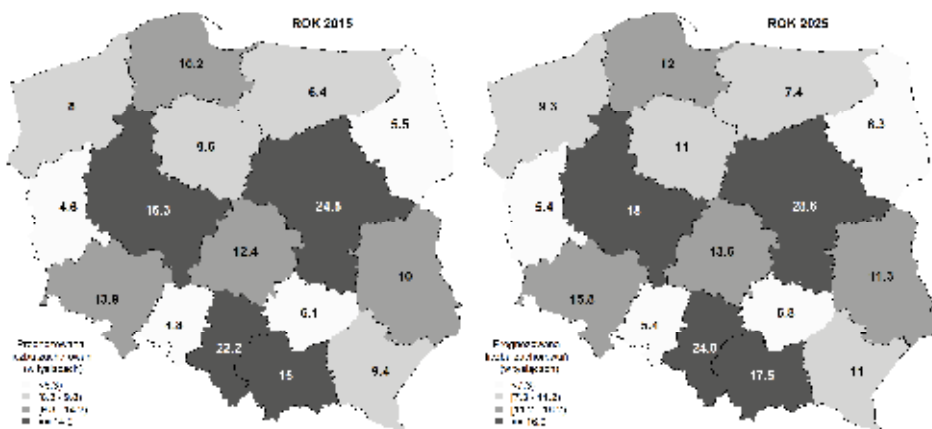


Wykres 14. Prognoza łącznej zapadalności na nowotwory złośliwe w latach 2015–2025
(źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

¹²⁸ Zachorowalność w mniejszych grupach nowotworów, ujęta w grupie „pozostałe” została uwzględniona jako 6% wszystkich zachorowań w skali kraju.

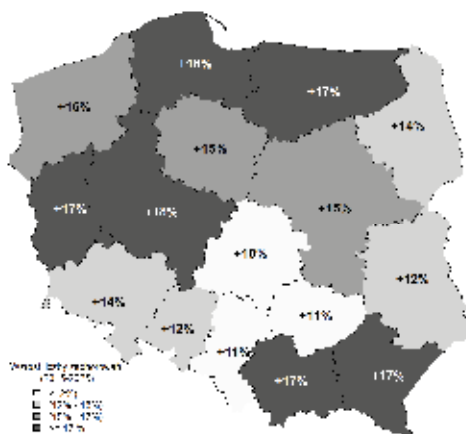
¹²⁹ W opracowaniu wykorzystano prognozę demograficzną opracowywaną przez Główny Urząd Statystyczny, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx>.

Biorąc pod uwagę miejsce zamieszkania pacjenta, największej liczby zachorowań na nowotwory złośliwe należy spodziewać się w województwach: mazowieckim, wielkopolskim, śląskim oraz małopolskim (por. Mapa 2). Ta zależność dotyczy zarówno roku 2015, jak i 2025.



Mapa 2. Prognoza zachorowalności na nowotwory złośliwe, lata 2015 i 2025 (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

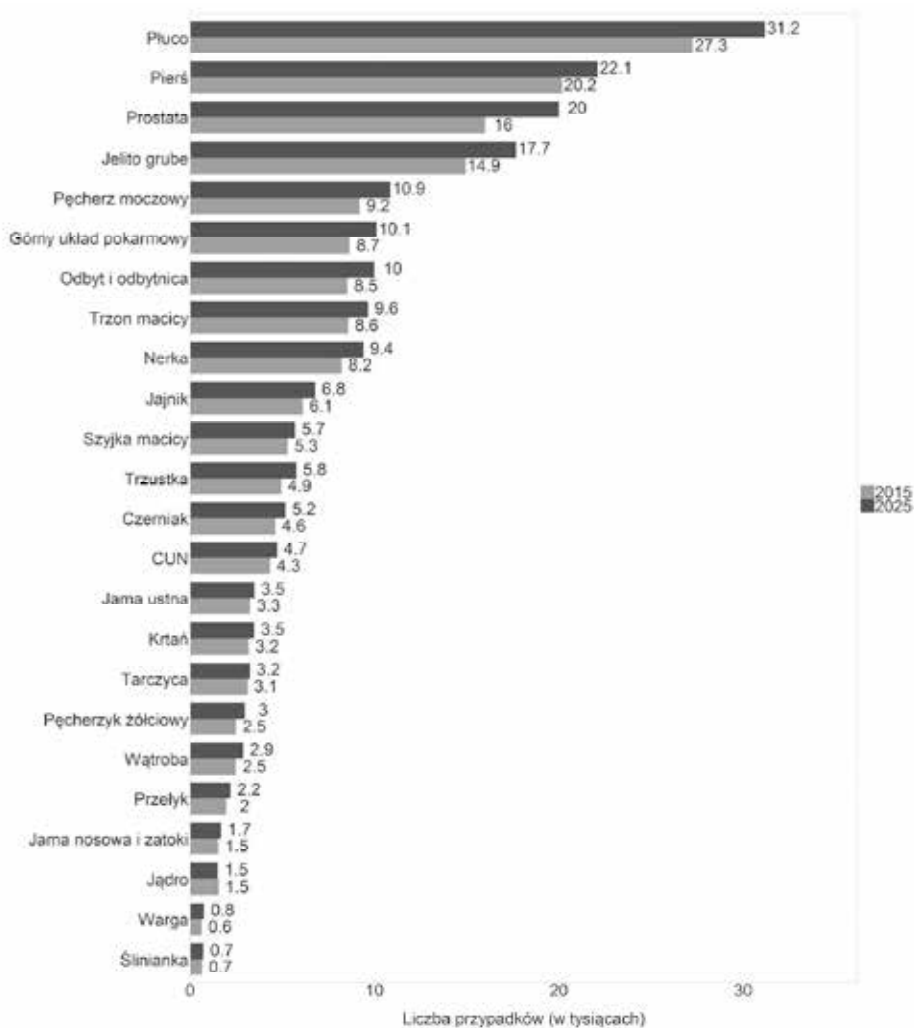
Zatem w perspektywie najbliższych 10 lat należy oczekiwać wzrostu zachorowalności na nowotwory złośliwe w Polsce. Będzie on różny w poszczególnych regionach Polski (por. Mapa 3). Najwyższy, 17-procentowy wzrost zachorowalności wystąpi w województwie warmińsko-mazurskim, pomorskim, wielkopolskim i podkarpackim, z kolei najniższy wzrost nastąpi w województwie łódzkim. Powyższe zależności wynikają głównie ze zmian w strukturze demograficznej województw i udziału w niej starszych grup wieku, które są charakterystyczne dla pacjentów onkologicznych.



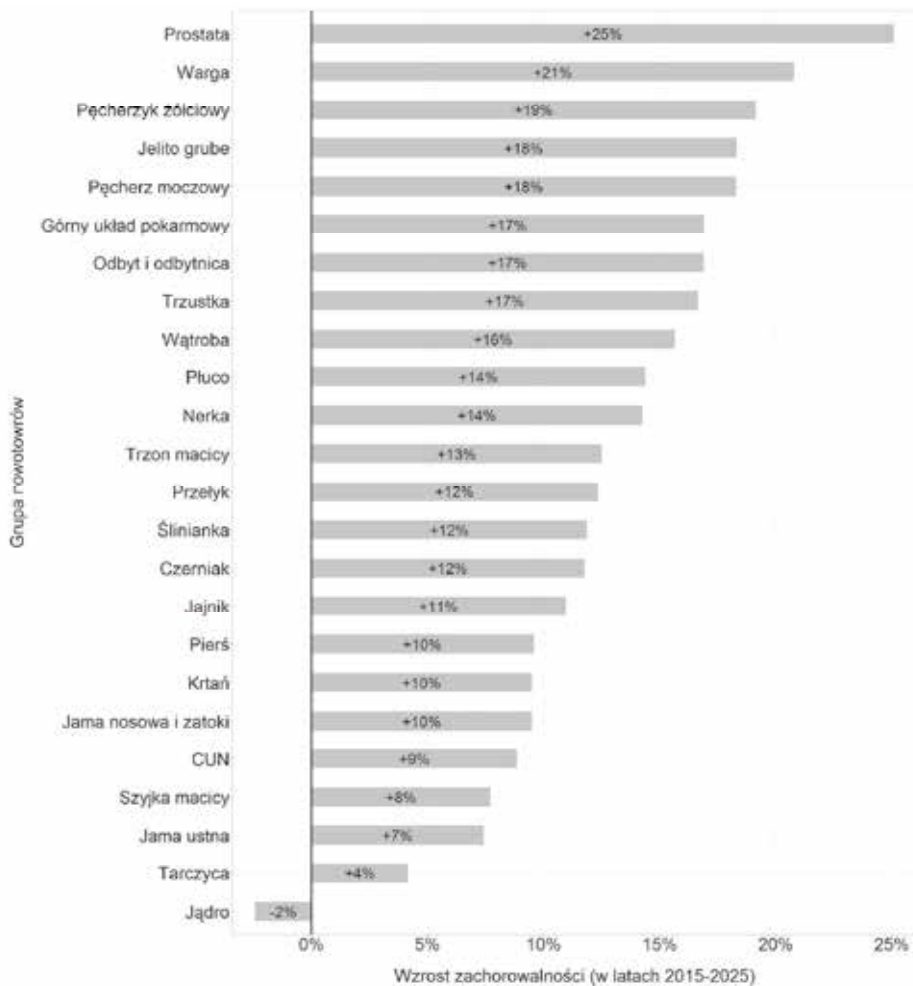
Mapa 3. Procentowy wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 2015–2025 (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

Przy opracowywaniu prognozy przyjęto również założenie, że w takim horyzoncie prognozy postęp medyczny nie będzie wpływał na zapadalność na nowotwory złośliwe. Założono również, że nie będą zachodziły zmiany w zachowaniu populacji, które wpływają na ekspozycję na czynniki będące czynnikami ryzyka chorób nowotworowych.

Wykres 15 przedstawia prognozę zachorowalności na lata 2015–2025 dla poszczególnych grup nowotworów. Zgodnie z oczekiwaniami, największy wzrost zapadalności ma miejsce dla nowotworów najczęściej występujących. Prognozowaną zapadalność w 2025 r. w odniesieniu do zapadalności w roku 2015 przedstawia por. Wykres 16. Największego procentowego wzrostu liczby zachorowań należy oczekiwać dla nowotworu wargi – wynika on jednak z najmniejszej liczebności tej grupy nowotworu. Dodatkowo w ciągu najbliższych 10 lat należy spodziewać się spadku zapadalności na nowotwór jądra. Zachodzące zmiany będą wynikały przede wszystkim ze zmian zachodzących w strukturze wiekowej populacji, tj. głównie udziału grupy wieku 65+.

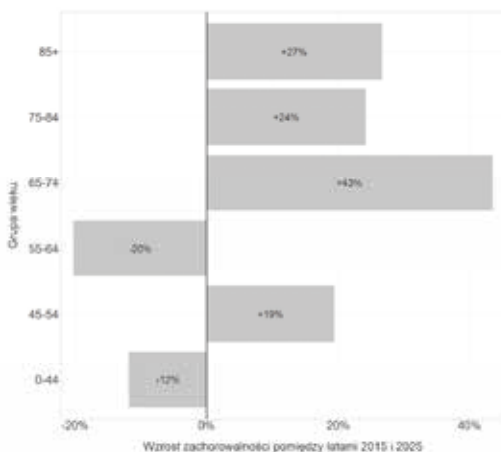


Wykres 15. Prognoza zachorowalności na nowotwory złośliwe w zależności od grupy nowotworu (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)



Wykres 16. Zmiany w zachorowalności pomiędzy latami 2015 i 2025
(źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN i NFZ)

Porównując strukturę grup wiekowych pacjentów w latach 2015 i 2025, należy się spodziewać głównie wzrostu udziału pacjentów w grupach wiekowych 45–54 oraz 65+. Udział chorych w grupach wiekowych 0–44 i 55–64 będzie mniejszy w roku 2025 niż w roku 2015 (por. Wykres 17).



Wykres 17. Zmiany w strukturze wiekowej pacjentów pomiędzy latami 2015 i 2025 (źródło: oprac. wł. na podst. danych KRN, NFZ i MSW)

Zatem zgodnie z przedstawioną prognozą zachorowalności należy oczekiwać ok. 14-procentowego wzrostu liczby nowych zachorowań na nowotwory złośliwe w latach 2015–2025. Wzrost ten wynika ze zmian w strukturze demograficznej ludności, ponieważ w Polsce zachodzi proces starzenia się ludności, a choroby onkologiczne dotyczą w głównej mierze osób starszych. Co więcej, wzrost zachorowalności będzie różny w poszczególnych województwach, co wskazuje na zróżnicowane przyszłe potrzeby zdrowotne ludności.

Chorobowość

Oszacowanie zachorowalności i krzywych przeżycia pozwala na zaobserwowanie sytuacji epidemiologicznej oraz zdefiniowanie cech analizowanej populacji. Na ich podstawie możliwe jest określenie chorobowości, która definiuje skalę problemu odnośnie chorób onkologicznych i informuje, ile jest w danym roku osób chorych na raka. Chorobowość jest również wykorzystywana do pomiaru efektów funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej (Rothman, Greenland, 2005). W rejestrach dedykowanych chorobom onkologicznym często publikuje się wskaźnik wykorzystujący chorobowość 5-letnią (odnosząc ją do wielkości populacji), który to uwzględnia liczbę żyjących pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem w ciągu ostatnich 5 lat (m.in. Globocan¹³⁰, EUCAN¹³¹, KRN¹³²).

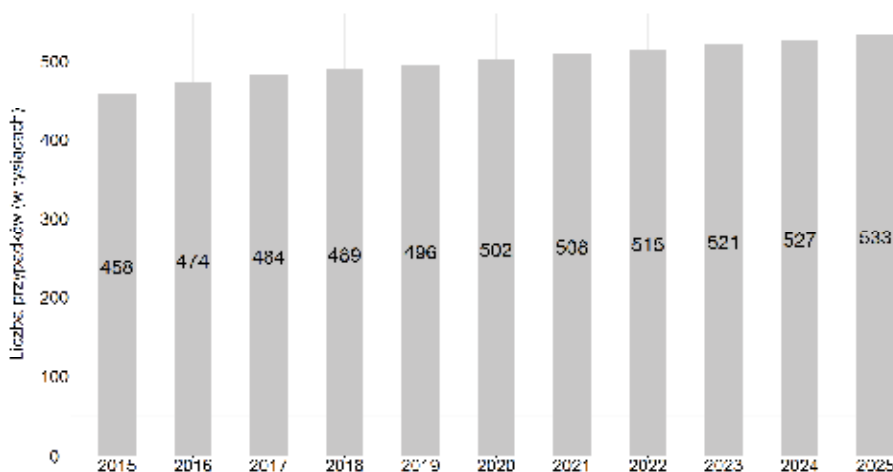
¹³⁰ <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.

¹³¹ <http://eco.iarc.fr/eucan/>.

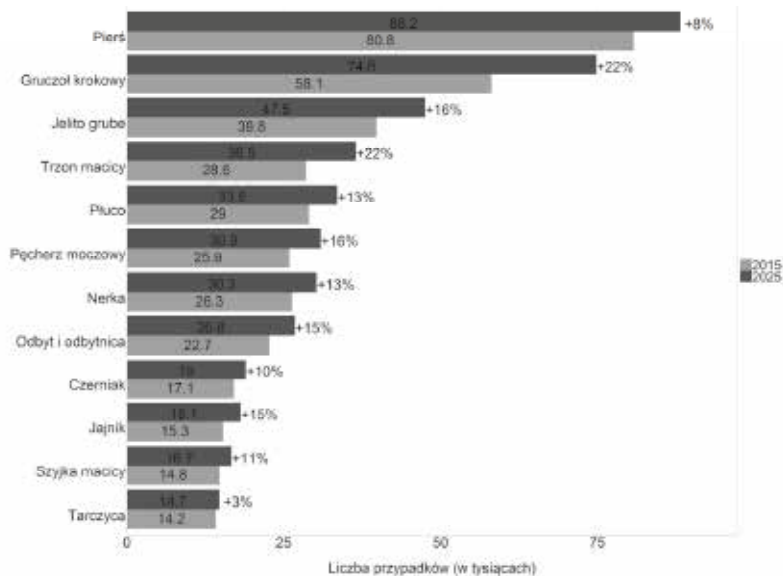
¹³² <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf>.

5-letnia chorobowość określana dla danego roku wykorzystuje informacje o 5-letnich przeżyciach oraz o liczbie zachorowań w ciągu ostatnich 5 lat. Dostępne dane pozwoliły na określenie 5-letnich przeżyć, jednak są niewystarczające do określenia zachorowalności w okresie 5 lat. Dlatego też w latach, kiedy niemożliwe było określenie poziomu zachorowalności (jak również w latach prognozy) dokonano estymacji zachorowalności wykorzystując założenie o stałych współczynnikach zapadalności w grupach wiekowych (określonych na podstawie danych 3-letnich). Oznacza to przykładowo, że chorobowość 5-letnia dla roku 2015 obejmuje empiryczne informacje o pacjentach zdiagnozowanych w latach 2010–2012 i ich 5-letnie przeżycia oraz prognozowane wartości zachorowalności dla lat 2013–2014.

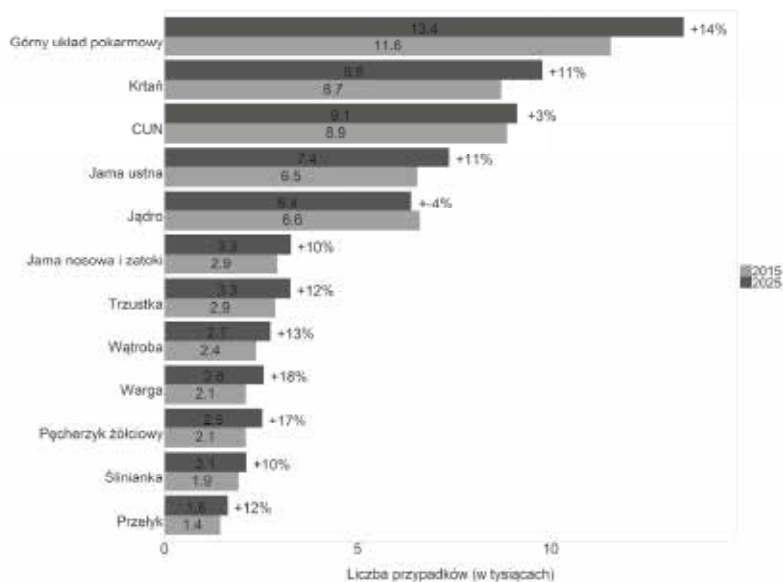
Prognozę chorobowości 5-letniej na lata 2015–2025 przedstawia Wykres 18. W roku 2015 chorobowość 5-letnia wyniesie ok. 458 tysięcy, a w roku 2025 blisko 533 tysiące, przy założeniu, że nie ulegną zmianie przeżycia pacjentów onkologicznych i zapadalność na nowotwory złośliwe. Zatem w ciągu 10 lat nastąpi ok. 16% wzrost 5-letniej chorobowości. Oznacza to, że w 2015 roku 1,19 na 100 osób będzie żyło ze zdiagnozowaną w ciągu ostatnich 5 lat chorobą onkologiczną. W 2025 roku będzie to już 1,41 na 100 osób. Wzrost chorobowości onkologicznej w ciągu najbliższych lat wynika głównie z procesu starzenia się ludności. Wykres 19 i Wykres 20 przedstawiają te wartości dla poszczególnych grup nowotworów.



Wykres 18. Prognoza 5-letniej chorobowości (źródło: oprac. wł. na podst. danych GUS, KRŃ i NFZ)

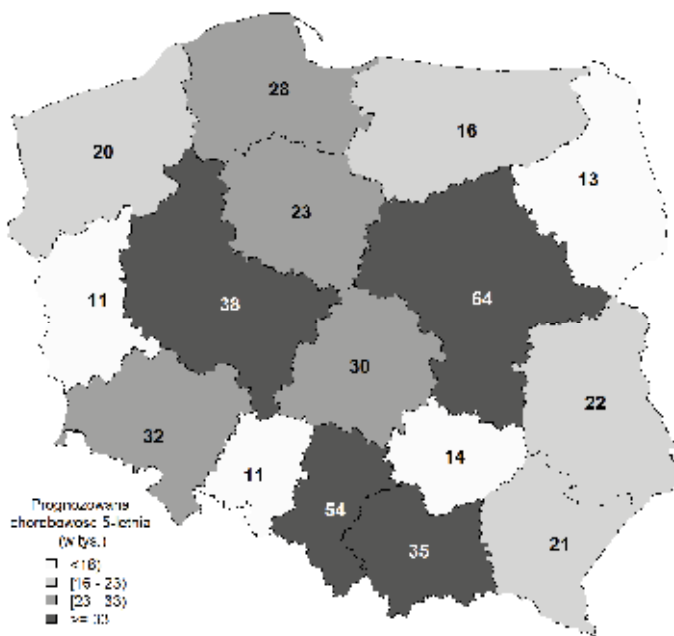


Wykres 19. Progniza 5-letniej chorobowości dla poszczególnych grup nowotworów (1)
(źródło: oprac. wł. na podst. danych GUS, KRN i NFZ)

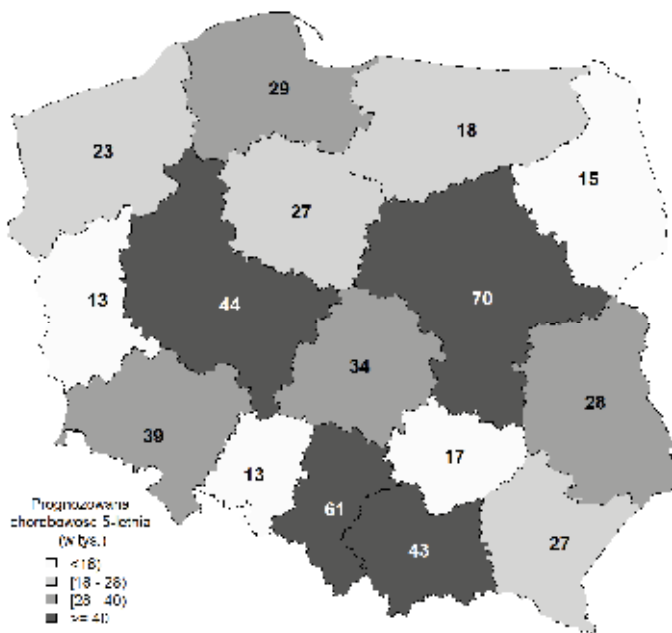


Wykres 20. Progniza 5-letniej chorobowości dla poszczególnych grup nowotworów (2)
(źródło: oprac. wł. na podst. danych GUS, KRN i NFZ)

Chorobowość 5-letnia przedstawia się w poszczególnych województwach podobnie jak zachorowalność, tj. najwyższych wartości należy oczekiwać w roku 2015 w województwach: mazowieckim, śląskim, wielkopolskim i małopolskim (por. Mapa 4). Będzie ona wynosiła odpowiednio 64 tys., 56 tys., 38 tys. i 35 tys. Zależność ta utrzyma się w 2025 roku – najwyższa wartość chorobowości będzie nadal występowała w województwie mazowieckim i będzie wynosiła 73 tysiące (por. Mapa 5). W województwie śląskim, wielkopolskim i małopolskim będzie to odpowiednio: 61 tys., 44 tys. i 43 tysiące.

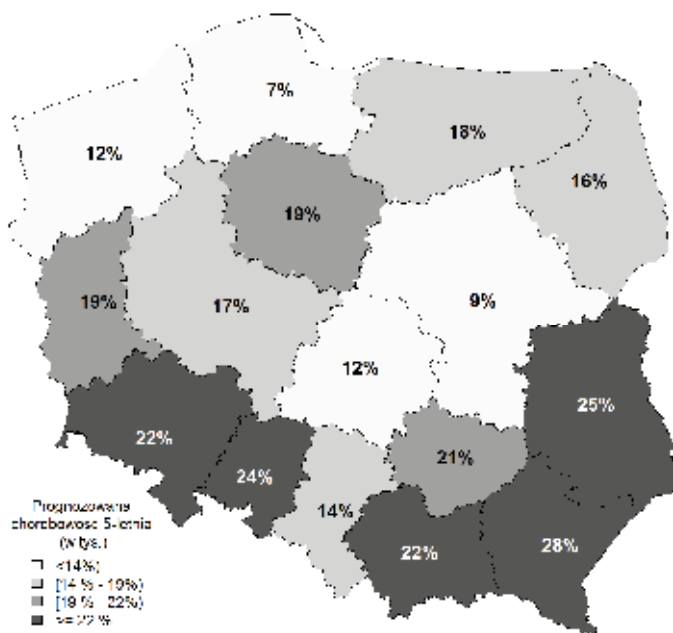


Mapa 4. Chorobowość 5-letnia w roku 2015 (źródło: oprac. wł. na podst. danych GUS, KRN i NFZ)



Mapa 5. Chorobowość 5-letnia w roku 2025 (źródło: oprac. wł. na podst. danych GUS, KRN i NFZ)

Wzrost chorobowości będzie jednak różnił się pomiędzy województwami. W perspektywie lat 2015–2025 należy oczekiwać najwyższego wzrostu chorobowości głównie w województwach w południowej Polsce (por. Mapa 6). Najwyższy wzrost będzie występował w województwach: podkarpackim (28%), lubelskim (25%) i opolskim (24%), ale również w województwie dolnośląskim (22%) i małopolskim (21%). Najniższy wzrost chorobowości w latach 2015–2025 będzie miał miejsce w województwie pomorskim (7%), mazowieckim (9%), łódzkim (12%) oraz zachodniopomorskim (12%). Mediana procentowego wzrostu chorobowości wynosi 19%, co oznacza, że w połowie województw w Polsce chorobowość wzrośnie o więcej niż 19% w perspektywie 10 lat.



Mapa 6. Procentowy wzrost 5-letniej chorobowości w latach 2015–2025
(źródło: oprac. wł. na podst. danych GUS, KRN i NFZ)

Liczba osób żyjących z nowotworem złośliwym w Polsce w 2015 wyniosła ok. 458 tys. Tak jak w przypadku zachorowalności, należy oczekiwać w ciągu najbliższych 10 lat wzrostu tej wartości. Wzrost chorobowości będzie zróżnicowany pomiędzy regionami Polski, co oznacza zróżnicowane obciążenie systemu opieki onkologicznej w poszczególnych regionach Polski.

Podsumowanie

Nowotwory złośliwe są drugą najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce (Wojtyniak et al., 2012). Ze względu na częste występowanie, proces leczenia tej grupy chorób ma kluczowy wpływ na funkcjonowanie systemu opieki zdrowotnej, ponieważ wydatki związane z leczeniem nowotworów stanowią znaczące obciążenie dla systemu. Nowotwory złośliwe najczęściej występują u osób starszych, dlatego też, w związku z procesem starzenia się społeczeństwa, należy oczekiwać wzrostu liczby nowych zachorowań, a przez to – wzrostu liczby osób chorych na nowotwór złośliwy. W przypadku nowych rozpoznań są to nowotwory złośliwe i płuca, piersi, prostaty, jelita grubego i pęcherza. Z kolei patrząc na populację żyjących pacjentów

zdiagnozowanych w ciągu ostatnich pięciu lat, dominować będą nowotwory piersi, prostaty, jelita grubego i płuca. Wynika to z liczby rocznie postawionych diagnoz, ale również przeżyć dla poszczególnych grup nowotworów. W Polsce przyrost liczby zachorowań będzie się różnił pomiędzy województwami. Wynika to najprawdopodobniej ze struktury grup wiekowych, ale również ze stylu życia i dostępu do opieki medycznej.

Niniejsze opracowanie miało na celu przedstawienie dwóch elementów: obecnej i przyszłej sytuacji dotyczącej chorób onkologicznych. Ocena danych historycznych była kluczowa, dla zidentyfikowania problematycznych obszarów. Celem prognozy było pokazanie, jak w przyszłości będzie wyglądała zachorowalność i chorobowość związana z chorobami nowotworowymi. Ich określenie jest kluczowe z punktu widzenia zdrowia publicznego, ponieważ ważne jest, aby kreowana polityka zdrowotna jak najdokładniej odzwierciedlała zachodzące zmiany w potrzebach zdrowotnych ludności. Stanowią one również kluczową informację dla prognozowania przyszłych wydatków na leczenie pacjentów onkologicznych, tak aby możliwe było alokowanie środków zgodnie z rzeczywistymi potrzebami zdrowotnymi ludności. Warto również podkreślić, iż aby prognoza nie była obarczona znaczącym błędem, należy zapewnić rzetelne dane historyczne, które są podstawą jej tworzenia.

Bibliografia

- Evidence-Based Medicine Working Group (1992) Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine, *The Journal of the American Medical Association* 268 (17), s. 2420-2425
- Kaplan E.L., Meier P (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations, *The Journal of the American Medical Association* 53 (282), s. 457-481
- National Cancer Institute (2010) Cancer Pervallence and Cost of Care Projections, <http://costprojections.cancer.gov/annual.costs.html>, data dostępu: 15.05.2015 r.
- Rothman K. J., Greenland S. (2005) Measures of Disease Frequency, w: Ahrens W., Pigeot I., *Handbook of Epidemiology*, Springer, s. 58-68.
- Verdecchia A., De Angelis G. i Capocaccia R. (2002) Estimation and projections of cancer prevalence from cancer registry data, *Statistics in Medicine*, 21 (22), s. 3511-3526.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. (2012) Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2010 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. (2013) Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2011 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. (2014) Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2012 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
- Wojtyniak B., Rabczenko D., Pokarowski P., Poznańska A., Stokwizewski J. (2012) Atlas umieralności ludności Polski w latach 1999-2001 i 2008-2010 – wydanie internetowe: www.atlas.pzh.gov.pl.

Publikacja jest poświęcona efektywnemu wykorzystaniu metod ilościowych w obszarze chorób onkologicznych w Polsce. Jest to prekursorskie opracowanie dotyczące tematyki nowotworów złośliwych, łączące wykorzystanie danych rejestrowych (Krajowy Rejestr Nowotworów) oraz danych płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia). Publikacja jest szczególnie wartościowa ze względu na obszerne, obiektywne analizy, pomocne w zakresie podejmowania decyzji odnośnie priorytetów w zakresie kontraktowania świadczeń onkologicznych na najbliższe lata. Książka została przygotowana z zachowaniem najwyższej staranności i wykorzystaniem wysokich kwalifikacji, wiedzy oraz doświadczenia jej twórców. Przedstawione treści są niezbędną lekturą dla decydentów, doradców i analityków w zakresie ochrony zdrowia.

Powyższa publikacja jest jednym z trzech tomów przygotowanych przez zespół ekspertów pracujących w ramach projektu „Poprawa jakości zarządzania w ochronie zdrowia poprzez wsparcie procesu tworzenia regionalnych map potrzeb zdrowotnych jako narzędzia usprawniającego procesy zarządcze w systemie ochrony zdrowia – szkolenia z zakresu szacowania potrzeb zdrowotnych” realizowanego przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia, współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

W celu potraktowania tematu w sposób holistyczny, opracowanie składa się z dwóch głównych części: teoretycznej oraz empirycznej. Przedstawiono podstawową terminologię związaną z chorobami onkologicznymi, czynniki demograficzno-socjologiczne wpływające na zapadalność na nowotwory złośliwe, doświadczenia międzynarodowe w zakresie metodyki modelowania chorób onkologicznych. Zaprezentowano empiryczne modele deskryptywne dla poszczególnych grup nowotworowych, stanowiące praktyczne zastosowanie drzew decyzyjnych opisanych w części teoretycznej. Na podstawie przeprowadzonych analiz przedstawiono prognozę zachorowalności i 5-letniej chorobowości dla nowotworów złośliwych w Polsce na lata 2015–2025.

Egzemplarz bezpłatny
ISBN: 978-83-941589-0-3

Publikacja współfinansowana przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



Ministerstwo Zdrowia

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Człowiek – najlepsza inwestycja

WWW.MAPYPOTRZEBZDROWOTNYCH.MZ.GOV.PL