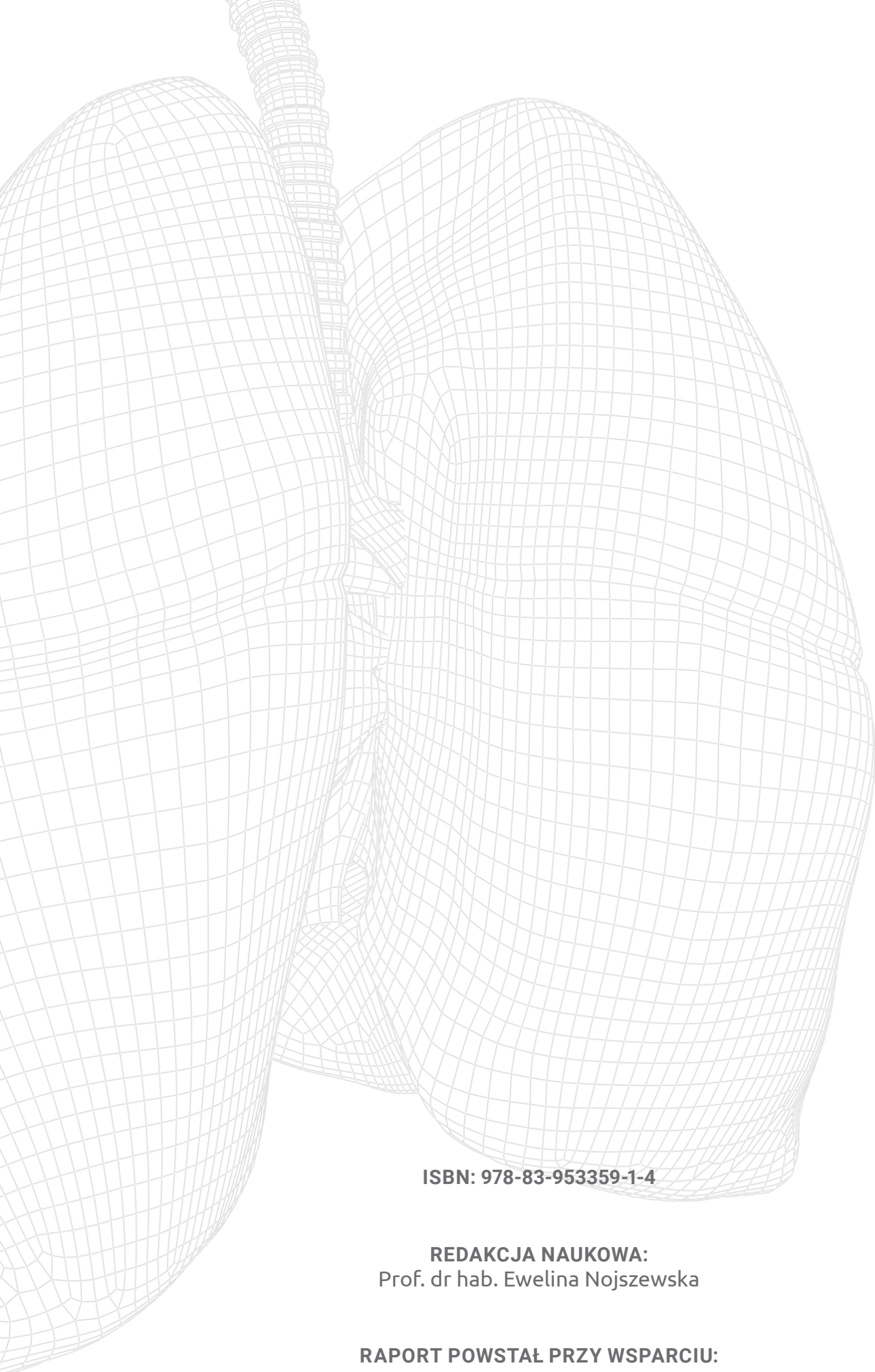




Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze

Redakcja naukowa: prof. dr hab. Ewelina Nojszewska





ISBN: 978-83-953359-1-4

REDAKCJA NAUKOWA:
Prof. dr hab. Ewelina Nojszewska

RAPORT POWSTAŁ PRZY WSPARCIU:



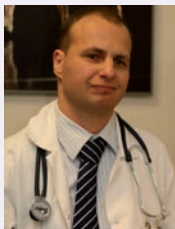
Bristol-Myers Squibb



SPIS TREŚCI

str 4	AUTORZY RAPORTU
str 8	WSTĘP Prof. dr hab. Ewelina Nojszewska
str 10	1. CHARAKTERYSTYKA EPIDEMIOLOGICZNA I KLINICZNA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Prof. dr hab. Rafał Dziadziuszko, Prof. dr hab. Maciej Krzakowski
str 20	2. CHIRURGICZNE LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA Prof. dr hab. med. Tadeusz Orłowski, Dr hab. nauk medycznych Dariusz Dziedzic
str 26	3. OSZACOWANIE WPŁYWU WYBRANYCH CZYNNIKÓW NA PRZEŻYCIE CHORYCH NA NOWOTWORY PŁUC DLA VATS I TORAKOTOMII PRZY WYKORZYSTANIU PROPENSITY SCORE MATCHING (PSM) I ALGORYTMÓW GENETYCZNYCH Prof. dr hab. Ewelina Nojszewska, Dr Agata Sielska
str 48	4. RADIOTERAPIA STEREOTAKTYCZNA W LECZENIU NOWOTWORÓW PŁUCA Dr hab. n. med. Adam Maciejczyk, Dr Iga Skrzypczyńska
str 57	5. RADIOCHEMIOTERAPIA W III STOPNIU ZAAWANSOWANIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Prof. dr hab. Rafał Dziadziuszko, Prof. dr hab. Maciej Krzakowski
str 60	6. WPROWADZENIE DO LECZENIA INHIBITORAMI KINAZY TYROZYNOWEJ Dr n. med. Katarzyna Stencel, Prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau
str 68	7. INHIBITORY KINAZY TYROZYNOWEJ W LECZENIU 1.SZEJ LINII CHORYCH NA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W STOPNIU IIIB LUB IV Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk
str 74	8. PODSUMOWANIE Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
str 77	9. NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA POPULACJA I KOSZTY BEZPOŚREDNIE W POLSCE W LATACH 2012; 2015; 2017 Dr Andrzej Śliwczyński
str 102	10. NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA JAKO PRZYCZYNA NIEZDOLNOŚCI DO PRACY - WYNIKI BADAŃ STATYSTYCZNYCH PROWADZONYCH W ZAKŁADZIE UBEZPIECZEŃ SPOŁECZNYCH Mgr Ewa Karczewicz
str 116	11. KOSZTY POŚREDNIE NOWOTWORU OSKRZELA I PŁUCA W POLSCE Dr Błażej Łyszczarz, Prof. dr hab. Ewelina Nojszewska
str 139	PODSUMOWANIE Prof. dr hab. Ewelina Nojszewska

AUTORZY RAPORTU



Prof. dr hab. Rafał Dziadziuszko **Gdański Uniwersytet Medyczny**

Specjalista w dziedzinie radioterapii onkologicznej i onkologii klinicznej. Ukończył Wydział Lekarski na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Od 2008 zastępca kierownika Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W 2013 r. został powołany na stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie radioterapii onkologicznej.



Dr hab. nauk medycznych Dariusz Dziedzic **Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc**

Dr hab. nauk medycznych Dariusz Dziedzic jest absolwentem Akademii Medycznej we Wrocławiu. W 2007 roku otrzymał certyfikat European Board of Thoracic and Cardio-Vascular Surgeons, członek Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów oraz European Association for Cardiothoracic Surgery. Od 2016 roku pozostaje członkiem zarządu Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów. W 2017 roku uzyskał stopień doktora habilitowanego za cykl prac naukowych poświęconych nowym czynnikom prognostycznym w chirurgicznym leczeniu raka płuca. Od wielu lat zajmuje się tematyką diagnostyki i leczenia schorzeń nowotworowych klatki piersiowej. Szczególnym polem zainteresowania pozostaje diagnostyka endoskopowa w raku płuca. Od 2000 roku jest Kierownikiem Pracowni Badań Endoskopowych Instytutu Chorób Płuc w Warszawie, która wykonuje blisko 8000 zabiegów rocznie i należy do opiniotwórczych ośrodków w Polsce.



Mgr Ewa Karczewicz **Naczelnik Wydziału Badań Statystycznych Departamentu Statystyki i Prognoz Aktuariatnych, ZUS**

Wykonuje prace wymagające szerokiej wiedzy z dziedziny ubezpieczeń społecznych. Opracowuje metodologię prowadzonych w Wydziale badań statystycznych. Jest autorem m.in.: publikacji z zakresu absencji chorobowej pokazującej rozmiar zjawiska, zróżnicowanie przestrzenne czy przyczyny chorobowe powodujące tę absencję, publikacji na temat wydatków na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związanych z niezdolnością do pracy prezentującej analizę i ocenę poziomu wydatków według rodzajów świadczeń w korelacji z jednostkami chorobowymi.



Prof. nadzw dr hab. n med. Dariusz M. Kowalski **Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie**

Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Specjalista w zakresie Onkologii Klinicznej i Radioterapii Onkologicznej. Członek towarzystw naukowych IASLC, AACR, PTOK, PTO. Główny Badacz w około 40 międzynarodowych badaniach klinicznych faz I, II, III. Autor i współautor ponad 100 prac naukowych publikowanych w kraju i za granicą.



Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk

Pracownia Immunologii i Genetyki, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lekarz medycyny i diagnosta laboratoryjny. Jest kierownikiem Pracowni Immunologii i Genetyki Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Specjalizuje się w diagnostyce genetycznej i immunologicznej chorych na nowotwory w kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii. Jest członkiem między innymi Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie oraz Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Jest recenzentem projektów NCN i NCBiR oraz ekspertem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.



Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii-Instytut, im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej i radioterapii nowotworów. Kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Krajowy konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej (od 1998 roku do chwili obecnej). Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (poprzednio – Prezes) i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Przewodniczący Krajowej Rady ds. Onkologii przy Ministrze Zdrowia (od 2015 roku do chwili obecnej). Członek Centralnej Komisji ds. Tytułów i Stopni Naukowych. Autor lub współautor około 300 publikacji naukowych oraz redaktor lub współredaktor 26 podręczników i monografii. Redaktor naczelny czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej.



Dr Błażej Łyszczarz

Zakład Ekonomiki Zdrowia, Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Absolwent Akademii Ekonomicznej w Poznaniu, doktor nauk ekonomicznych, adiunkt w Zakładzie Ekonomiki Zdrowia Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Autor kilkudziesięciu prac naukowych i popularnonaukowych z zakresu ekonomiki zdrowia i zdrowia publicznego; obroniona z wyróżnieniem w 2012 roku praca doktorska dotyczyła oceny efektywności systemów opieki zdrowotnej w krajach OECD. Stypendysta programu Erasmus, w ramach którego prowadził zajęcia na uniwersytetach w Estonii, Turcji i Słowacji. Zajmuje się ekonomicznymi aspektami ochrony zdrowia, w szczególności efektywnością opieki zdrowotnej, determinantami stanu zdrowia populacji, a także związkami między zdrowiem i koniunkturą gospodarczą.



Dr hab. n. med. Adam Maciejczyk

Zakład Teleradioterapii - Dolnośląskie Centrum Onkologii

Onkolog, specjalista z zakresu radioterapii onkologicznej. Dyrektor Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu. Prezes Ogólnopolskiego Zrzeszenia Publicznych Centrów i Instytutów Onkologicznych. Członek Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Nauczyciel akademicki na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. W październiku 2016 r. wybrany na stanowisko Prezesa-Elekta Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Członek European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), Pediatric Radiation Oncology Society (PROS).



Prof. dr hab. Ewelina Nojszewska

Katedra Ekonomii Stosowanej, Kolegium Zarządzania i Finansów, SGH

Profesor zwyczajny w Szkole Głównej Handlowej w Warszawie, były członek Rady Narodowego Funduszu Zdrowia przez dwie kadencje. Była przewodnicząca zespołu ds. reformy systemu ochrony zdrowia przy Rzeczniku Praw Obywatelskich. Stypendystka Fulbrighta, oraz uczestniczka staży w University of Minneapolis oraz University of Paisley w Szkocji. Uczestniczyła w licznych krajowych i zagranicznych konferencjach dotyczących ochrony zdrowia, opublikowała wiele artykułów i książek, a także we współautorstwie raportów poświęconych tej tematyce, zarówno od strony teoretycznej (ekonomia zdrowia), jak i praktycznej (analiza funkcjonowania systemów ochrony zdrowia, przede wszystkim w Polsce).



Prof. dr hab. med. Tadeusz Orłowski

Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

Kliniki Chirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, wieloletni Członek Rady ds. Zwalczania Chorób Nowotworowych. Wieloletni Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Klatki Piersiowej. Prezes Klubu Torakochirurgów Polskich, Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów oraz Polskiej Grupy Raka Płuca. Uczestniczy w pracach grup onkologów ustalających standardy postępowania onkologicznego. Brał udział w przygotowaniu Narodowego Programu Walki z Rakiem oraz wieloletniego Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych.



Prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

Absolwent uniwersytetu imienia Karola Marcinkowskiego Medycznego w Poznaniu, profesor nauk medycznych specjalista w dziedzinie Onkologii klinicznej. Obecnie pełni funkcję kierownika katedry i kliniki Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz lekarza kierującego oddziałem chemioterapii szpitala klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu. Główne zainteresowania naukowe dotyczą nowoczesnych metod leczenia chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca, drobnokomórkowego raka płuca oraz złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Od 1987 roku jest członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, od 2001 członkiem ESMO a w latach 2012-2017 był Prezesem Polskiej Grupy Raka Płuca.



Dr Agata Sielska

Katedra Ekonomii Stosowanej, Kolegium Zarządzania i Finansów, SGH

Adiunkt w Katedrze Ekonomii Stosowanej w Szkole Głównej Handlowej w Warszawie. Autorka publikacji naukowych z dziedziny modelowania ekonometrycznego i analizy wielokryterialnej. Prowadzi zajęcia z przedmiotów ekonomicznych i ilościowych w SGH i Akademii Ekonomiczno-Humanistycznej w Warszawie.



Dr Iga Skrzypczyńska

Zakład Radioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Onkolog, specjalista radioterapii onkologicznej. Magister psychologii. Członkini Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej, Europejskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej. Autorka publikacji na temat postępów radioterapii i leczenia guzów płuca. Naukowo obszar zainteresowań dotyczy radioterapii stereotaktycznej ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów płuca. Silnie zaangażowana w rozwój radioterapii i poprawę jakości leczenia onkologicznego na Dolnym Śląsku, m.in. w ramach nowopowstałych fili Zakładu Radioterapii w Legnicy i Jeleniej Górze.



Dr n. med. Katarzyna Stencel

Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

Absolwentka Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Specjalista Onkologii Klinicznej. Adiunkt w Katedrze i Klinice Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2012 roku ukończyła Podyplomowe Niestacjonarne Studium Metodologii Badań Naukowych, a w 2016 roku obroniła rozprawę doktorską pt. „Czynniki prognostyczne i wybrane czynniki predykcyjne w aspekcie postępowania terapeutycznego u chorych na raka płuca do 45 roku życia”. Redaktor prowadzący portalu medycznego eOnkologia. Od 2011 roku współbadacz w badaniach klinicznych 1., 2. i 3. fazy dotyczących raka płuca i innych nowotworów litych.



Dr n. o zdr. Andrzej Śliwczyński

Departament świadczeń opieki zdrowotnej, NFZ

Doktor Nauk o Zdrowiu, uzyskał tytuł naukowy na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Tematem pracy doktorskiej była efektywność ekonomiczna w programach terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych. Ekonomista - absolwent Wydziału Zarządzania Uniwersytetu w Łodzi.

W latach 1987-2005 pracował w Państwowym Przedsiębiorstwie Zaopatrzenia Farmaceutycznego „Cefarm”, a od 2005 r. w Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia w Departamencie Gospodarki Lekami, Mazowieckim Oddziale Wojewódzkim NFZ, jako Kierownik Działu Programów Lekowych. Od 2009 r. na stanowisku Z-cy Dyrektora Departamentu Gospodarki Lekami Centrali NFZ, a od maja 2015 Z-ca Dyrektora Departamentu Analiz i Strategii Centrali NFZ. W 2012 ukończył podyplomowe studia baz danych. Autor i współautor ok. 60 artykułów publikowanych w krajowych i międzynarodowych pismach z zakresu medycyny, mówiących o analizie danych medycznych, finansowaniu w systemie ochrony zdrowia, epidemiologii, farmakoekonomiki. Członek Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych.

WSTĘP

Prof. dr hab. Ewelina Nojszewska

Choroby nowotworowe, a przede wszystkim nowotwór płuca i oskrzela są jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych we współczesnym świecie. W najnowszym wydaniu *World Cancer Report*¹ na ponad sześciuset stronach można przeczytać o rosnących zachorowaniach i rosnącej śmiertelności na skutek chorób nowotworowych w ogóle i wybranych nowotworów, spośród których najważniejszym jest nowotwór płuca i oskrzela. Z danych publikowanych przez *Global Cancer Statistics 2018*² wynika, że spośród 36 rodzajów nowotworów w 185 krajach sprawcą najliczniejszych zachorowań i największej śmiertelności był rak płuca. W 2018 r. odnotowano 2 093 876 nowych zachorowań, co stanowiło 11,6% wszystkich zachorowań na nowotwory oraz odnotowano 1 761 007 zgonów, co stanowiło 18,4% zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi³.

Oprócz problemu zdrowotnego nowotwory powodują także obciążenie gospodarcze dla całego społeczeństwa. Zachorowalność, chorobowość i śmiertelność prowadzą do dramatów chorych i ich rodzin, a także powodują, że zasoby pracy, kapitału ludzkiego, a więc także i kapitału fizycznego pozostają niewykorzystane. Osoby chore i ich nieformalni opiekunowie wychodzą z rynku pracy, a nawet jeśli pozostają i pracują, to ich produktywność jest o wiele mniejsza niż osób zdrowych. Ograniczenie podaży pracy nabiera obecnie szczególnego znaczenia w obliczu zmian demograficznych prowadzących do starzenia się społeczeństwa, kiedy zmniejsza się liczba osób w wieku produkcyjnym. Najważniejszym czynnikiem wzrostu gospodarczego w krajach rozwiniętych, w tym i w Polsce, jest kapitał ludzki, który tworzą zdrowie i wykształcenie. Choroby nowotworowe prowadzą więc do zwolnienia wzrostu gospodarczego, co przekłada się na niższy dobrobyt życia zarówno całego

społeczeństwa, jak i poszczególnych jednostek. Ponieważ na skutek choroby i jej leczenia nie zostaje wyprodukowany PKB, to fakt ten prowadzi do konsekwencji dla finansów publicznych i to zarówno po stronie dochodów budżetu państwa, jak i po stronie jego wydatków. Maleją bowiem dochody podatkowe, a rosną wydatki socjalne.

Dzięki postępowi w badaniach i naukach medycznych dostępne są kolejne innowacyjne metody leczenia. Jest to ogromne osiągnięcie, ale należy pamiętać, że też bardzo kosztowne. Problem polega na tym, że każdy system ochrony zdrowia napotyka ograniczenie budżetowe, co uniemożliwia leczenie wszystkich, natychmiast i przy wykorzystaniu innowacyjnych metod leczenia. Dlatego tak ważne jest podejście interdyscyplinarne przy analizowaniu skutków chorób i ich leczenia. Najważniejsza jest skuteczność kliniczna, ale nie można pominąć efektywności ekonomicznej. Jej brak oznacza marnotrawstwo zasobów ochrony zdrowia, co przekłada się na dostępną jakość leczenia i pogorszenie jego dostępności.

Na tle wspomnianych czynników epidemiologicznych i ekonomicznych tak ważnym jest przedkładany raport, w którym uwaga została skoncentrowana zarówno na skuteczności leczenia i jego kosztach, jak i na kosztach gospodarczych z perspektywy społecznej nowotworu płuca i oskrzela w Polsce w wybranych latach, czyli 2012 r., 2015 r. i 2017 r.

Raport składa się z dwóch zasadniczych części: medycznej i ekonomicznej, w których poszczególne rozdziały zostały napisane przez Autorów od lat badających opisywane zagadnienia.

W części medycznej, w rozdziale pierwszym przedstawiona została charakterystyka epide-

1 World Cancer Report, red. B.W. Steward, C.P. Wild, International Agency for Research Center, WHO, 2014

2 Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.3322/caac.21492>

3 Op. cit. s. 398.

miologiczna i kliniczna niedrobnokomórkowego raka płuca. W rozdziale drugim uwaga została skoncentrowana na chirurgicznym leczeniu raka płuca. Na tym tle ważny jest kolejny rozdział, trzeci, w którym dokonano porównania skuteczności mierzonej zmianami przeżycia liczonego w dniach dwóch metod chirurgicznych jakimi są torakotomia i VATS. W rozdziale czwartym przedmiotem zainteresowania jest radioterapia stereotaktyczna w leczeniu nowotworów płuca. Natomiast problemy związane z radiochemioterapią w III stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca zostały przedstawione w rozdziale piątym. Kolejne dwa rozdziały poświęcone są leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej. W rozdziale szóstym przedstawiono wstęp do takiego leczenia, a w siódmym omówiono inhibitory kinazy tyrozynowej w leczeniu 1. linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IIIB lub IV. W rozdziale ósmym zawarte jest podsumowanie całej części medycznej.

W części ekonomicznej zawarte są wszystkie aspekty kosztowe związane z rakiem płuca i oskrzela. I tak, w rozdziale dziewiątym przeanalizowane są koszty leczenia, czyli koszty bezpośrednie poniesione w wybranych latach: 2012, 2015 i 2017 przez publicznego płatnika, jakim jest NFZ. Dziesiąty rozdział zawiera opis i wyniki badań dotyczących nowotworu złośliwego oskrzela i płuca jako przyczyny niezdolności do pracy przeprowadzonych przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych dla tych samych wybranych lat. W ostatnim, dziesiątym rozdziale zaprezentowane są wyniki obliczeń pokazujące koszty pośrednie mierzone niewytworzonym PKB na skutek absenteizmu chorych i ich nieformalnych opiekunów, prezenteizmu obu grup, niezdolności do pracy i przedwczesnych zgonów. W aneksie do rozdziału przedstawiono skutki dla finansów publicznych analizowanych nowotworów w wybranych latach: 2012, 2015, 2017. Raport kończy podsumowanie.



Koszty bezpośrednie

456 317 000



Koszty pośrednie

3 269 091 918



Koszty pośrednie

2017

przedwczesne zgony chorych

72,3%-75,7%

absenteizm chorych

4,9%-6,0%

trwała niezdolność do pracy

9,1%-11,3%

prezenteizm chorych

1,7%-2,3%

prezenteizm opiekunów

7,9%-8,8%

absencji opiekunów nieformalnych

0,03%

7

**krotnie
wyższe**

niż bezpośrednie



1

CHARAKTERYSTYKA EPIDEMIOLOGICZNA I KLINICZNA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Prof. dr hab. Rafał Dziadziuszko
/ Gdański Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski

/ Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA

Rak płuca jest w Polsce rozpoznawany rocznie u około 15 tysięcy mężczyzn i 7 tysięcy kobiet (odpowiednio – około 18% i 9% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe) oraz stanowi najczęstszą przyczynę zgonów spowodowanych przez nowotwory u obu płci (odpowiednio – około 30% u mężczyzn i 17% u kobiet) [1]. Zachorowalność i umieralność zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn, natomiast w populacji kobiet obserwowane jest zwiększenie obu wskaźników (przykładowo – w 2025 roku prognozowane jest wystąpienie niemal 10 tysięcy zachorowań i ponad 9 tysięcy zgonów z powodu raka płuca u kobiet rocznie [2]. Zmniejszenie zagrożenia rakiem płuca wśród mężczyzn i znaczne zwiększenie u kobiet jest związane ze zmianami pod względem narażenia na działanie szkodliwych składników dymu tytoniowego (najważniejszy czynnik przyczynowy omawianego nowotworu) u obu płci.

Ostatnie opracowania Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że 5-letnie przeżycie chorych z rozpoznaniem raka płuca ustalonym w latach 2008-2010 wynosi nieco ponad 11% u mężczyzn i niespełna 17% u kobiet (średnio – około 13,5%) [1]. Niekorzystne rokowanie chorych na raka płuca jest związane z charakterystyką

biologiczną nowotworu i rozpoznawaniem większości przypadków w stadium zaawansowania miejscowego (około 40%) lub uogólnienia (około 40%). W Polsce jedynie około 17% chorych z rozpoznaniem raka płuca kwalifikuje się do przeprowadzenia doszczętnej resekcji mięszu płucnego.

Chorobowość 10-letnia (liczba chorych żyjących z rozpoznaniem nowotworu ustalonym podczas ostatniej dekady) wynosiła w 2012 roku około 34 tysiące [1].

PATOMORFOLOGIA RAKA PŁUCA

Rak płuca jest nowotworem pochodzenia nabłonkowego. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne (rak gruczolowy – około 45%, rak płaskonabłonkowy – około 25%, rak wielkomórkowy – około 10% i rak drobnkomórkowy – około 15%). Raki gruczolowe, płaskonabłonkowe i wielkomórkowe klasyfikowane są pod nazwą niedrobnkomórkowych raków płuca (NDRP) z powodu biologicznych i klinicznych odrębności w porównaniu do drobnkomórkowego raka płuca.

Obecnie – od 2015 roku – obowiązuje zmodyfikowana klasyfikacja nabłonkowych nowotworów płuca (tabela 1) [3].

Tabela 1. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia z 2015 roku [3]

Typ	Podtyp
Rak gruczolowy	· Rak gruczolowy tapetujący · Rak gruczolowy groniasty · Rak gruczolowy brodawkowy · Rak gruczolowy drobnobrodawkowy · Rak gruczolowy lity · Rak gruczolowy naciekający z wytwarzaniem śluzu z odmianami w postaci raka mieszanego z i bez wytwarzania śluzu · Rak gruczolowy koloidalny · Rak gruczolowy z komórek typu płodowego · Rak gruczolowy z komórek typu jelitowego · Rak gruczolowy o niewielkiej inwazyjności z odmianami w postaci raka z lub bez wytwarzania śluzu · Zmiany przedinwazyjne · atypowa hiperpalzająca gruczolowa · rak gruczolowy <i>in situ</i> z lub bez wytwarzania śluzu

Rak płaskonabłonkowy	· Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący · Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący · Rak płaskonabłonkowy bazaloidny · Zmiana przedinwazyjna – rak płaskonabłonkowy in situ
Nowotwory neuroendokrynne	· Rak drobnokomórkowy z odmianą w postaci raka złożonego · Rak wielkomórkowy neuroendokryny z odmianą w postaci raka złożonego · Rakowiaki typowy i atypowy · Zmiana przedinwazyjna – rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc neuroendokryno komórkowa
Rak wielkomórkowy	
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakowate	· Rak mięsakowaty pleomorficzny · Rak wrzeciniakomórkowy · Rak olbrzymiakomórkowy · Mięsakorak · Blastoma płuc
Raki typu z gruczołów ślinowych	· Rak śluzowo-naskórkowy · Rak gruczołowo-torbielowaty
Raki niesklasyfikowane	

Pod względem znaczenia w klinicznej praktyce najważniejsze zmiany wprowadzone w nowej klasyfikacji obejmują:

- wprowadzenie nowego podziału raków gruczołowych i płaskonabłonkowych;
- wprowadzenie konieczności wykonywania badań immunohistochemicznych i genetycznych w diagnostyce patomorfologicznej;
- ograniczenie możliwości rozpoznawania raka wielkomórkowego do sytuacji dostępności materiału pochodzącego z wyciętego mięszu płuca;
- połączenie w jednej grupie raków z cechami neuroendokrynności.

W przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku możliwości określenia typu NDRP na podstawie morfologii nowotworu oraz wyników badań immunohistochemicznych i wskaźników aktywności neuroendokrynej

można postawić rozpoznanie raka nieokreślonego, którego częstość nie powinna być większa niż 10% wszystkich chorych na NDRP [3]. Dopuszczalne jest również rozpoznawanie NDRP odpowiadającego rakowi gruczołowemu lub płaskonabłonkowemu, co może być uzasadnione w sytuacji niecałkowicie jednoznacznego obrazu histologicznego przy równoczesnym stwierdzeniu w badaniach immunohistochemicznych ekspresji markerów różnicowania typowych – odpowiednio – dla raka gruczołowego lub płaskonabłonkowego [3].

Klasyfikację histologiczną uzupełnia podział według zróżnicowania (histologiczna złośliwość), który wyróżnia 4 stopnie (raki bez możliwości określenia zróżnicowania, 3 stopnie raków zróżnicowanych i raki niezróżnicowane). Stopień histologicznej złośliwości ma jednak ograniczone znaczenie w wyborze metody leczenia [3].

BIOLOGIA MOLEKULARNA RAKA PŁUCA

Charakterystyka genetyczna i molekularna jest znacznie lepiej poznana w przypadku NDRP (szczególnie – rak gruczołowy).

W badaniach biomarkerów (nieprawidłowości genetyczne lub molekularne) można wykorzystywać materiał tkankowy (histologiczny) lub komórkowy (cytologiczny). W przypadku badania cytologicznego niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w ocenianym preparacie. Alternatywą dla badania z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego jest wykorzystanie do oceny wolnego DNA obecnego w osoczu krwi (tzw. biopsja płynna) [4].

Najczęstszym zaburzeniem genetycznym w NDRP jest występowanie mutacji w genie *KRAS* (około 30% chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego, u których w wywiadzie stwierdza się narażenie na działanie dymu tytoniowego). Predykcyjne i prognostyczne znaczenie mutacji w genie *KRAS* nie zostało dotychczas ostatecznie ustalone [4].

Pod względem klinicznym bardzo istotna jest natomiast obecność aktywujących mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* i mutacji w genie *ROS1*, które występują – odpowiednio – u 10-15%, 3-5% i 1-2% osób rasy białej z rozpoznaniem gruczołowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego [5]. Znaczenie kliniczne somatycznych zaburzeń w genach *EGFR* i *ALK* wynika z predykcyjnej wartości wymienionych zaburzeń i możliwości wykorzystania inhibitorów tyrozynowej kinazy *EGFR* lub *ALK* w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia. Mutacje w genie *EGFR* są stwierdzane również rzadziej u chorych na raka wielkomórkowego i NDRP o nieustalonym typie histologicznym (odpowiednio – około 6% i 3%). Mutacje w genach *KRAS* i *EGFR* oraz translokacje genów *ALK* i *ROS1* są zaburzeniami, które wykluczają się wzajemnie. Rokownicze znaczenie określonych zaburzeń genetycznych (np. mutacje w genach

EGFR i *ALK*) nie zostało ostatecznie potwierdzone [4, 5].

Istnieją również zaburzenia genetyczne, które odpowiadają za oporność na leki ukierunkowane molekularnie – przykładem jest obecność mutacji T790M w 20. eksonie genu *EGFR*, która występuje pierwotnie u około 5% chorych oraz jest stwierdzana u około 60% osób z opornością na leczenie inhibitorami tyrozynowej kinazy *EGFR* [6].

Inne nieprawidłowości genetyczne występujące najczęściej w raku gruczołowym (np. mutacje w genach *HER2* i *MET* oraz *BRAF*, fuzje genów *RET* i *NTRK* oraz amplifikacja genu *MET*) są rzadsze [4]. W przypadku mutacji w genie *BRAF* udowodnioną wartość ma stosowanie inhibitorów *BRAF*, podczas gdy w innych zaburzeniach nie ma dotychczas możliwości stosowania w praktyce klinicznej leków ukierunkowanych.

Charakter zmian genetycznych w raku płaskonabłonkowym jest poznany znacznie gorzej i dotychczas nie zostały wprowadzone do klinicznej praktyki leki ukierunkowane molekularnie.

W przypadku planowanego zastosowania – wprowadzonych ostatnio do praktyki klinicznej – inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej uzasadnione jest określenie ekspresji białka PD-L1 (*programmed death ligand 1*) w materiale tkankowym lub – w razie braku – w odpowiednio utrwalonym materiale komórkowym [4].

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka obejmuje ustalenie rozpoznania oraz określenie zaawansowania raka płuca, co jest bezwzględnym warunkiem rozpoczęcia leczenia [7].

U każdego chorego z podejrzeniem raka płuca należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe (w tym – ocena stanu sprawności), badania obrazowe klatki piersiowej

(rentgenografia konwencjonalna i tomografia komputerowa) i bronchofiberoskopię oraz biopsje przezściennne (ściana klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku) w przypadkach braku możliwości uzyskania materiału do badania patomorfologicznego podczas endoskopii. Pozytonową tomografię emisyjną należy wykonać u chorych kwalifikowanych do leczenia o założeniu radykalnym. Inne badania (np. scyntygrafia, badania wydolności układu sercowo-naczyniowego i oddechowego) powinny być wykonywane w zależności od sytuacji klinicznej i rodzaju planowanego leczenia [7].

Ocena patomorfologiczna powinna obejmować określenie histologicznego typu i podtypu raka

oraz cech neuroendokrynności i charakterystyki genetyczno-molekularnej [3].

Określenie zaawansowania – NDRP oraz raka drobnokomórkowego – obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M). Dodatkowe informacje (np. stosunek zmiany w płucu do ściany klatki piersiowej lub naczyń) są wymagane w przypadku chorych kwalifikowanych do leczenia o założeniu radykalnym. Łączna ocena cech T, N i M jest podstawą określenia stopnia zaawansowania zgodnie z klasyfikacją TNM (obecnie obowiązuje VIII edycja – tabela 2 i 3) [8].

Tabela 2. Klasyfikacja TNM w raku płuca [18]

Cecha	Charakterystyka
T	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak in situ
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny – pojedynczy guz – rak gruczołowy ≤ 3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤ 5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzeli głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: – zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej – naciekanie opłucnej trzewnej – towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki obejmujące zarówno część, jak i całe płuco

T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: – ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) – nerw przeponowy – osierdzie ścienne
	Lub
	Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: – śródpiersie – przeponę – serce – wielkie naczynia – tchawica – nerw krtaniowy wsteczny – przełyk – kręgi – ostroga główna
	lub
	Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwnym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie
M1c	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

Tabela 3. Stopnie zaawansowania raka płuca [18]

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	N1	M0
		N0,N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N3	M0
		N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b
IVB	Każde T	Każde N	M1c

Najważniejsze zmiany, jakie zostały wprowadzone w ramach ostatniej wersji klasyfikacji TNM [8], obejmują:

- zwiększenie znaczenia wielkości guza pierwotnego (szczególnie w zakresie cechy T1);
- wprowadzenie bardziej dokładnego określania lokalizacji węzłów chłonnych;

- rozszerzenie kategorii cechy M;
- zwiększenie liczby stopni zaawansowania.

W chwili rozpoznania NDRP udział chorych w stopniach I-II oraz III i IV wynosi – odpowiednio – około 20%, 35% i 45%.

LECZENIE

Leczenie chorych na NDRP powinno być zaplanowane przez wielospecjalistyczny zespół (specjaliści w zakresie chirurgii klatki piersiowej, radioterapii i onkologii klinicznej oraz patomorfologii, diagnostyki obrazowej, chorób płuc i rehabilitacji). Najlepszym miejscem prowadzenia leczenia stanowią ośrodki z pełną dostępnością wszystkich metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz odpowiednim doświadczeniem w zakresie postępowania skojarzonego.

Zaawansowanie w stopniach I-II i częściowo IIIA

Resekcja miąższu płucnego (standardowo – lobektomia) z usunięciem węzłów chłonnych wnątki i śródpiersia jest postępowaniem z wyboru u chorych na NDRP w stopniach I-II i IIIA z cechą N1. U chorych na NDRP w stopniu I oraz u części chorych w stopniu II można rozważyć wykonanie lobektomii metodą wideotorakoskopową [9].

U chorych na NDRP położonego obwodowo z cechą T1 lub T2 i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do chirurgicznego leczenia z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna radioterapia [10]. W przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz stereotaktycznej radioterapii należy stosować radykalne napromienianie z konwencjonalnym frakcjonowaniem lub hypofrakcjonowane (np. 66Gy/24 fr.).

Pooperacyjna radioterapia (60-66 Gy – konwencjonalne frakcjonowanie 2 Gy dziennie, wiązka megawoltowa 4-15 MeV) uzupełniająca chorych na NDRP jest uzasadniona jedynie w przypadku niedoszczętnej resekcji [11], natomiast pooperacyjna chemioterapia (cisplatyna i winorelbina – 3-4 cykle) powinna być stosowana w przypadku stopnia zaawansowania pII i pIII [12]. U wybranych chorych na NDRP IIIA można rozważyć przedoperacyjną chemioterapię.

Zaawansowanie w stopniach IIIA (część) i IIIB

Leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na NDRP w stopniu miejscowego zaawansowania.

Postępowaniem z wyboru w miejscowo zaawansowanym NDRP jest radykalna radiochemioterapia – leczeniem o wyższej skuteczności jest jednoczesne stosowanie radioterapii i chemioterapii, natomiast leczenie sekwencyjne może być stosowane w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości przeprowadzenia jednoczesnej radiochemioterapii [13, 14]. W przypadku przeciwwskazań do chemioterapii należy zastosować wyłączną radioterapię. Radykalna radioterapia stosowana w skojarzeniu z chemioterapią lub wyłącznie powinna polegać na zastosowaniu dawki 60-66 Gy przy wykorzystaniu fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8-2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem. Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu miejscowego zaawansowania powinny zawierać cisplatynę i etopozyd, winorelbina lub pemetreksed (w przypadkach raka gruczołowego płuca) [13, 15]. Stosowanie wstępnej lub konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii nie ma naukowego uzasadnienia, natomiast wykazano w badaniu III fazy znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i całkowitego czasu przeżycia po zastosowaniu durwalumabu (monoklonalne przeciwciało anty-PD1) w ramach postępowania konsolidującego po równoczesnej radiochemioterapii [16].

Zaawansowanie w stopniu IV

U chorych na NDRP w stadium uogólnienia wybór metody postępowania zależy od charakterystyki klinicznej (w tym – wiek, stan sprawności, wydolność narządowa, współwystępujące choroby) i patomorfologicznej oraz molekularnej. Wymienione niżej możliwości postępowania

są zgodne z obowiązującymi zasadami finansowania leczenia z publicznych źródeł.

W przypadku chorych na NDRP z obecnością pojedynczego przerzutu należy rozważyć leczenie z założeniem radykalnym. W tej grupie chorych wskazana jest wcześniejsza weryfikacja typu histologicznego drugiej zmiany, gdyż może to być niezależny nowotwór.

Chorzy na NDRP w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie *EGFR* powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR pierwszej (erlotynib, gefitynib) lub drugiej (afatynib) generacji [17-19], natomiast w przypadku prawidłowego stanu genu *EGFR* i ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek należy stosować immunoterapię pembrolizumabem [20].

W przypadku chorych na uogólnionego NDRP z prawidłowym stanem genu *EGFR* i niższą niż 50% ekspresją PD-L1 należy stosować chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatyną lub – w uzasadnionych sytuacjach – z karboplatiną; monoterapia – jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych [17].

W leczeniu drugiej linii chorych na uogólnionego NDRP należy – w zależności od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej i efektów poprzedniego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej – rozważać stosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (lek antyangiogeny), leków anty-EGFR (inhibitory kinazy tyrozynowej pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymywali leczenia anty-EGFR w pierwszej linii lub ozymertynib u chorych poprzednio leczonych inhibitorami pierwszej lub drugiej generacji) lub anty-ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu *ALK*), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab) oraz radioterapii paliatywnej i postępowania objawowego [17].

W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w zakresie innych zmian chorobowych podczas stosowania leków anty-EGFR lub anty-ALK u chorych na NDRP w stadium uogólnienia należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym.

OBSERWACJA PO LECZENIU

Schemat badań kontrolnych i rodzaj wykonywanych badań u chorych na raka płuca powinien być dostosowany do założenia stosowanego leczenia – chorzy leczeni z założeniem radykalnym powinni mieć wykonywane regularne badania kontrolne z wykorzystaniem obrazowania (rentgenografia konwencjonalna i tomografia komputerowa) [21], natomiast obserwacja chorych leczonych paliatywnie może być indywidualizowana [17].

PIŚMIENNICTWO

1. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K, Didkowska J. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku*. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2016.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. *Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku*. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2016.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG i wsp. *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors*. J Thorac Oncol 2015; 10: 1243-1260.
4. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL i wsp. *Updated molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular*

- Pathology*. J Thorac Oncol 2018; 13: 323-358.
5. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N i wsp. *Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2016; 376: 2109-2121.
 6. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N i wsp. *Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers*. Clin Cancer Res 2013; 19: 2240-2247.
 7. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. *Establishing the diagnosis of lung cancer*. Chest 2013; 143: 142-165.
 8. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (red). *TNM classification of malignant tumours (wyd 8)*. Oksford, John Wiley & Sons Inc, 2016.
 9. Lim E, Baldwin D, Beckles M i wsp. *Guidelines on the radical management of patients with lung cancer*. Thorax 2010; 65 (supl 3): 1-27.
 10. Louie AV, Palma DA, Dahan M i wsp. *Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons*. Radiother Oncol 2015; 114: 138-147.
 11. Le Pechoux C. *Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data*. Oncologist 2011; 16: 672-681.
 12. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV i wsp. *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. J Clin Oncol 2008; 26: 3552-3559.
 13. Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W i wsp. *2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol 2015; 26: 1573-1588.
 14. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E i wsp. *Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2010; 28: 2181-2190.
 15. Senan S, Brade A, Wang LH i wsp. *PROCLAIM: Randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2016; 34: 953-962.
 16. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D i wsp. *Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2017; 377: 1919-1929.
 17. Novello S, Barlesi F, Califano R i wsp. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol 2017; 28 (supl 5): 1-27.
 18. Haaland B, Tan PS, de Castro G, Lopez G. *Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations*. J Thorac Oncol 2014; 9: 805-811.
 19. Haspinger ER, Augustoni F, Torri V i wsp. *Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy as first-line treatment for patients harbouring EGFR mutations*. Crit Rev Oncol Hematol 2015; 94: 213-227.
 20. Reck M, Rodrigues-Abreu D, Robinson AG i wsp. *Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2016; 375: 1823-1833.
 21. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M i wsp. *Early and locally-advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol 2017; 28 (supl 4): 1-21.



2

CHIRURGICZNE LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA

Prof. dr hab. med. Tadeusz Orłowski,
Dr hab. nauk medycznych Dariusz Dziedzic
/ Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem w Polsce i na świecie oraz główną przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Głównymi przyczynami rozwoju raka płuca są palenie tytoniu (także bierne), ekspozycja na czynniki rakotwórcze (m.in. azbest, radon, uran, arszenik, beryl) czy predyspozycje genetyczne. Rocznie notuje się w naszym kraju ponad 22 000 nowych zachorowań na raka płuca. Choroba ta wiąże się z wyjątkowo poważnym rokowaniem i 5-letnimi przeżyciami na poziomie 15% w USA i ok. 11% w Europie (1, 2). Niestety współczynniki umieralności z powodu tego nowotworu są w Polsce jednymi z najwyższych w regionie, szczególnie w grupie ludzi młodych i w średnim wieku, a 5-letnie przeżycia wynoszą ok. 7%. Zaledwie ok. 4000 chorych na raka płuca w naszym kraju poddawanych jest rokrocznie leczeniu operacyjnemu. Stanowi to jedynie 17% spośród nowych zachorowań i wiąże się ze zbyt późnym wykryciem choroby – w stadium na tyle zaawansowanym, że wykluczone jest zastosowanie leczenia radykalnego. Co najistotniejsze, sukces w leczeniu tej niezwykle agresywnej choroby ściśle zależy od stopnia zaawansowania. W I stadium 5-letnie przeżycia sięgają 70%, w stadium IV – nie przekraczają 1–3% (3, 4). Nowotwory płuc wykryte wcześniej oraz poddane leczeniu operacyjnemu rokują lepiej – 5-letnie przeżycia mogą sięgnąć nawet 80%.

Najczęstszymi przyczynami niepowodzeń leczenia są wznowa miejscowa lub przerzuty odległe, których odsetek sięga nawet 33,9% (5, 6). Jak wynika z przytoczonych danych, najkorzystniejsze wyniki leczenia uzyskuje się w I i II stopniu zaawansowania.

W celu poprawy diagnostyki wczesnych postaci raka płuca od wielu lat prowadzone są na całym świecie badania przesiewowe z użyciem niskodawkowej tomografii komputerowej (LDCT – *low-dose computed tomography*). Dotychczas przedstawione dane wskazują, że 60–65% nowo wykrytych przypadków raka płuca w ramach programów przesiewowych jest wykrywanych

w I stopniu zaawansowania (7). Bezpośrednią konsekwencją tego faktu jest spadek śmiertelności z powodu raka płuca w tej grupie chorych o 20%. Powyższe dane potwierdzają konieczność kontynuacji badań przesiewowych w grupie osób z ryzykiem zachorowania na raka płuca, pomimo dużych nakładów finansowych i organizacyjnych, które muszą zostać poniesione.

Leczeniem z wyboru we wczesnym stadium zaawansowania raka płuca jest leczenie operacyjne polegające na anatomicznej resekcji miąższu płucnego oraz usunięciu węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki płuca po stronie guza. Przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego konieczna jest pogłębiona diagnostyka radiologiczna [tomografia komputerowa (CT – *computed tomography*), spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR – *nuclear magnetic resonance*), pozytonowa tomografia emisyjna (PET-CT – *positron emission tomography*)] i endoskopowa, a w przypadku stwierdzenia węzłów chłonnych >10 mm chorzy powinni być poddani diagnostyce inwazyjnej śródpiersia [biopsja cienkoigłowa pod kontrolą ultrasonografii przezoskrzelowej (EBUS-TBNA – *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration*), biopsja cienkoigłowa przezprzełykową pod kontrolą ultrasonografii (EUS-FNA – *endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration*) mediastinoskopia, mediastinotomia]. Selekcja chorych z wczesnym stadium raka płuca wpływa na zmiany w sposobie chirurgicznego leczenia tej grupy. Standardem pozostaje zabieg lobektomii z usunięciem węzłów śródpiersia, jednak coraz częściej wykorzystuje się techniki mało inwazyjne (VATS – *video-assisted thoracoscopic surgery*). Według obecnej definicji lobektomia VATS jest zabiegiem anatomicznej resekcji płata z osobnym zaopatrzeniem struktur naczyniowych i oskrzela, z dostępu o długości <8 cm, bez użycia rozwieracza żebrowego. Zgodnie z zaleceniami American College of Chest Physicians (ACCP) z 2013 roku dotyczącymi leczenia wczesnych stadiów raka płuca rekomendowana jest metoda torakoskopowa przed torakotomią (8). Według informacji zgromadzonych w bazie

danych STS (STS-GTD – *Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Database*) odsetek wykonywanych lobektomii VATS w porównaniu z klasyczną torakotomią sukcesywnie rośnie – od 10% w roku 2002 do 29% w 2007 roku (6). W roku 2014 w bazie danych zgromadzonych w krajach europejskich zarejestrowano 56 656 chorych operowanych metodą VATS (9, 10). Najwyższy odsetek lobektomii VATS w stosunku do torakotomii zarejestrowano w Danii i wyniósł on ogółem 55%. W ośrodku w Kopenhadze aż 80% chorych poddanych było tej metodzie leczenia (11, 12). Dla porównania: z danych zgromadzonych w Wielkiej Brytanii i Irlandii wynika, że odsetek lobektomii VATS wzrósł z 2% w 1993 roku do 14% w roku 2011 (13). W Polsce według Krajowego Rejestru Raka Płuca (KRRP) w 2015 roku wykonano 728 operacji VATS, co stanowi 21,5% lobektomii wykonanych w I i II stopniu zaawansowania i 17,9% wszystkich resekcji w raku niedrobnokomórkowym płuca. Większość korzyści związanych z techniką VATS jest wynikiem zmniejszenia dolegliwości bólowych towarzyszących leczeniu. W przypadku chorych poddanych klasycznej torakotomii z użyciem rozwieracza klatkowego u 50–70% leczonych ból utrzymuje się powyżej 2 miesięcy od operacji, a u 40% – nawet powyżej roku, przy czym w 5% przypadków jest to ból o intensywnym nasileniu. Stanowi to powód licznych powikłań we wczesnym okresie pooperacyjnym, jak również w odległym czasie od operacji. W ocenie korzyści związanych z techniką VATS szczególną uwagę zwraca się na zmniejszenie dolegliwości bólowych, skrócenie czasu utrzymywania drenażu oraz skrócenie pobytu w okresie pooperacyjnym i krótszy okres rekonwalescencji. W badaniach Scotta et al. (14), w których porównano omawiane parametry w grupie 752 chorych poddanych lobektomii VATS lub klasycznej torakotomii, wykazano istotne statystycznie różnice dotyczące czasu operacji (117,5 min w grupie VATS i 171,5 min w przypadku metody otwartej), wielkości pooperacyjnego drenażu (odpowiednio 987 ml i 1504 ml) oraz długości hospitalizacji (4,5 dnia i 7 dni). Istotna statystycznie różnica została także wykazana w odniesieniu do śró-

doperacyjnej utraty krwi (na korzyść techniki VATS). Kluczowy w ocenie skuteczności lobektomii VATS jest aspekt onkologiczny, który budzi wątpliwości wśród sceptyków tej metody. Wyjątkowo wiele uwagi zwraca się na możliwości odpowiedniej oceny stanu węzłów chłonnych i zmian w śródpiersiu. W jednej z ostatnich prac wyniki potwierdzają zdanie zwolenników torakotomii (15). Według nich całkowita liczba pobranych węzłów w przypadku lobektomii VATS była znacząco niższa (9,9/pacjenta) w stosunku do grupy leczonych metodą otwartą (14,7/pacjenta) – p-value 0,003. Szczególnie znaczące różnice dotyczyły węzłów grupy N2, w której liczba pobranych węzłów w technice VATS i otwartej wyniosła odpowiednio 4,7/pacjenta i 8,5/pacjenta – p-value 0,002. Różnice te nie występowały w odniesieniu do węzłów grupy N1. Dodatkowo wykazano, że w grupie torakotomii odsetek pooperacyjnego podwyższenia stopnia zaawansowania z N0 do N1 i N1 do N2 (upstaging) był wyższy (24,6%) w stosunku do grupy VATS (10%). Przedstawione wyniki mogą potwierdzać opinię sceptyków techniki VATS, lecz istotny jest fakt, że pomimo opisanych różnic 3-letnie przeżycia w obu grupach były porównywalne i wyniosły w grupie VATS 89,9%, a w grupie torakotomii – 84,7%. W wielu pracach wyniki wskazują jednak na porównywalną skuteczność obu metod. Palade et al. (16) wykazali, że liczba węzłów pobranych techniką VATS po stronie lewej i prawej śródpiersia wyniosła odpowiednio 24 i 25,1 i była porównywalna z liczbą węzłów pobranych w trakcie torakotomii (odpowiednio 21,1 i 25,2). Było to badanie prospektywne i randomizowane. Podobnie w pracy McKenny et al. (17): 5-letnie przeżycia u chorych operowanych metodą VATS wyniosły 75% i były porównywalne z techniką otwartą. Z kolei w pracy Walkera et al. (18) odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 95% i był lepszy w stosunku do torakotomii.

Kolejnym zagadnieniem jest częstość nawrotów po leczeniu operacyjnym u chorych poddanych lobektomii VATS. Szczególną uwagę zwraca możliwość wznowy miejscowej oraz w miejscu minitorakotomii – związana z bardzo wąskim

dostępem umożliwiającym usunięcie resektowanej części płuca. Badania Floresa et al. (19) wykazały, że odsetek wznów miejscowych w grupie VATS jest niższy w porównaniu z torakotomią i wynosi odpowiednio 18% i 29%. W grupie pacjentów poddanych torakotomii wyższy odsetek dotyczył przerzutów odległych i wyniósł 63% (w grupie VATS – 32%). Zastanawiający jest fakt, że w przytoczonym badaniu odsetek zmian synchronicznych stwierdzanych śródoperacyjnie w grupie otwartej był wyższy w porównaniu z grupą VATS i wyniósł odpowiednio 12% i 7%. W odniesieniu do sugestii ryzyka wszczepów nowotworowych w miejscu minitorakotomii liczne badania nie potwierdziły tej tezy, co prawdopodobnie jest wynikiem obecnych sposobów zapobiegania tej sytuacji (ochrona pola operacyjnego, używanie specjalnych worków na usuwany płąt).

Zgodnie z wytycznymi ACCP z 2013 roku chorzy w stopniu I i II raka płuca kwalifikujący się do zabiegu operacyjnego powinni być poddani lobektomii (8). Jedynie chorzy w stopniu I niekwalifikujący się do lobektomii mogą być poddani resekcji mniejszej (sublobar resection), przy czym w przypadku guzów ≤ 2 cm margines powinien być większy od średnicy guza, a w przypadku guzów > 2 cm powinien wynosić co najmniej 2 cm. Tylko dla pacjentów z rakiem tapetującym (o typie tzw. matowej szyby) w przypadku zmian ≤ 2 cm rekomendowana jest segmentektomia. W metaanalizie przeprowadzonej przez Lex et al. (20), opartej na 6 badaniach z udziałem 295 chorych poddanych segmentektomii VATS, nie wykazano istotnych różnic w przeżyciach 5-letnich w porównaniu z lobektomią VATS (79,9% vs. 81,0%). W pracy Zhong et al. (21) odsetek powikłań pooperacyjnych w grupie segmentektomii VATS i lobektomii VATS był zbliżony (12,8% vs. 12,3%). Z kolei Smith et al. (22), porównując segmentektomię VATS i klasyczną segmentektomię metodą otwartą, wykazali, że chorzy poddani segmentektomii VATS rzadziej wymagali pobytu na oddziale intensywnej terapii i przedłużonej hospitalizacji. Bez wątpienia segmentektomia VATS jest znacznie trudniejszą

technicznie operacją i wymaga dużego doświadczenia. Zarezerwowana powinna być tylko dla chorych ze znacznie ograniczonymi rezerwami oddechowymi, uniemożliwiającymi wykonanie lobektomii. Z onkologicznego punktu widzenia obowiązują tutaj takie same standardy jak w przypadku lobektomii, czyli usunięcie węzłów chłonnych śródpiersia po stronie guza i wnęki płuca.

Należy podkreślić, że leczenie operacyjne jest tylko jedną z form leczenia raka płuca. Zarezerwowane jest przede wszystkim dla chorych we wczesnych stadiach rozwoju tej choroby. Żeby poprawić wyniki leczenia w tym nowotworze, niezbędne jest skoordynowane działanie, które polega na szybkim ustaleniu rozpoznania i podjęciu skutecznego leczenia w jak najkrótszym czasie. Aby uzyskać ten cel, konieczne jest interdyscyplinarne działanie lekarzy wielu specjalności: pulmonologów, chirurgów klatki piersiowej, patomorfologów, onkologów klinicznych oraz radioterapeutów i biologów molekularnych.

Intensyfikacja działań podejmowanych przez pulmonologów i torakochirurgów doprowadziła na przestrzeni ostatnich lat do zwiększenia odsetka chorych operowanych we wczesnych stadiach choroby. Równocześnie szeroko zakrojona akcja antynikotynowa z roku na rok przynosi spodziewane efekty i już obecnie odnotowuje się spadek umieralności wśród mężczyzn w średnich grupach wiekowych.

Uzyskano znaczne skrócenie czasu upływającego pomiędzy ustaleniem rozpoznania a podjęciem leczenia operacyjnego dzięki działaniom podejmowanym przez torakochirurgów. Polegają one na prowadzeniu konsultacji w terenie, tak aby pacjent kwalifikowany był do leczenia operacyjnego w miejscu, w którym prowadzona była diagnostyka. Rozpoczęto również starania, żeby skrócić drogę pacjenta z ośrodków pulmonologicznych i torakochirurgicznych do ośrodków onkologicznych. Postępująca integracja tych środowisk daje nadzieję, że

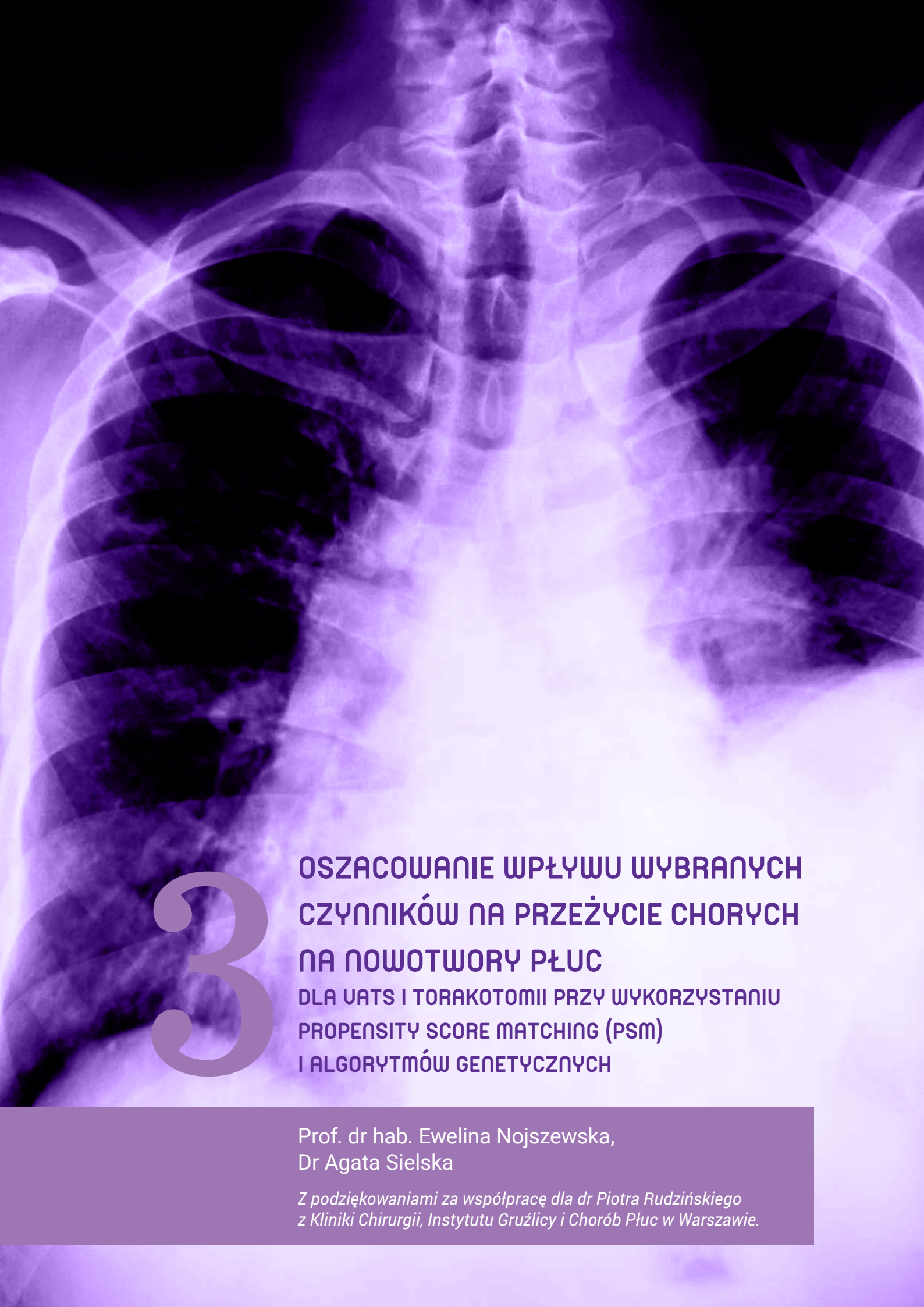
w najbliższym czasie uzyskamy optymalny model koordynowanego leczenia raka płuca.

Należy również podkreślić, że postęp, jaki się dokonał w diagnostyce anatomopatologicznej, i coraz szersze wprowadzanie badań molekularnych doprowadzą do zwiększenia szans na wyleczenie raka płuca.

PIŚMIENNICTWO

1. Walker R. Lung cancer screening: past, present and future. *Northeast Florida Med* 2007; 58: 11–15.
2. Guessous I., Cornuz J., Paccaud F. *Lung cancer screening: current situation and perspective*. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 304–311.
3. Porter S.G., Spiro J.C. Detection of early lung cancer. *Thorax* 2000; 55 (Supl. 1): S56–S62.
4. Bach P.B., Kelley M.J., Tate R.C., McCrory D.C. Screening for lung cancer. A review of the current literature. *Chest* 2003; 123: 72S–82S.
5. Rami-Porta R., Crowley J.J., Goldstraw P. *The revised TNM staging system for lung cancer*. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 4–9.
6. Rusch V.W., Asamura H., Watanabe H., Giroux D.J., Rami-Porta R., Goldstraw P., on behalf of the members of the IASLC Staging Committee. *The IASLC lung cancer staging project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer*. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 568–577.
7. Jett J.R., Horeweg N., de Koning H.J. *Screening for lung cancer*. The IASLC Multi-disciplinary Approach to Thoracic Oncology 2014.
8. Howington J., Blum M., Chang A., Balekian A., Murphy S. *Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 2013; 143: e278S–e313S.
9. Subroto P., Altorki N.K., Sheng S., Lee P.C., Harpole D.H., Onaitis M.W., Stiles B.M., Port J.L., Amico T.A. *Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: A propensity-matched analysis from the STS database*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 366–378.
10. Belgers E., Siebenga J., Bosch A.M., Van Haren E., Bollen E. *Complete video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy and its learning curve. A single center study introducing the technique in The Netherlands*. *Inter CardioVasc and Thorac Surg* 10 (2010): 176–180.
11. Begum S., Hansen H.J., Papagiannopoulos K. *VATS anatomic lung resections – the European experience*. *J Thorac Dis* 2014; 6 (Supl. 2): S203–S210.
12. Hansen H.J., Petersen R.H. *Video-assisted thoracoscopic lobectomy using a standardized three-port anterior approach – the Copenhagen experience*. *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 70–76.
13. Richards J.M., Dunning J., Oparka J. *Video-assisted thoracoscopic lobectomy: the Edinburgh posterior approach*. *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 61–69.
14. Scott W.J., Allen M.S., Darling G., Meyers B., Decker P.A., Putnam J., McKenna W.R., Landrenau R.J., Jones D.R., Inculet R.I., Malthaner R.A. *Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: A secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 976–983.

15. Merritt R.E., Hoang D.C., Shrager B.J. *Lymph node evaluation achieved by open lobectomy compared with thoracoscopic lobectomy for N0 lung cancer.* Ann Thorac Surg 2013; 96: 1171–1177.
16. Palade E., Passlick B., Osei-Agyemang T., Günter J., Wiesemann S. *Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for Stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective randomized trial.* Eur J of Cardio Thorac Surg 44 (2013): 244–249.
17. McKenna R.J., Houck W., Fuller C.B. *Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases.* Ann Thorac Surg 2006; 81: 421–426.
18. Walker S.W., Codispoti M., Soon S.Y., Stamenkovic S., Carnochan F., Pugh G. *Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma.* Eur J of Cardio-Thorac Surg 23 (2003): 397–402.
19. Flores R.M., Ihekweazu U.N., Rizk N., Dycoco J., Bains M.S., Downey R.J., Adusumilli P., Finley D.J., Huang J., Rusch V.W., Sarkaria I., Park B. *Patterns of recurrence and incidence of second primary tumors after lobectomy by means of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141: 59–64.
20. Lex J., Naidu B. *In patients with resectable non-small cell lung cancer, is video-assisted thoracoscopic segmentectomy an appropriate alternative to video-assisted thoracoscopic lobectomy?* Inter Cardio Vasc Thorac Surg 2016; 11: 1–6.
21. Zhong Ch., Fang W., Mao T., Yao F., Chen W., Hu D. *Comparison of thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy for small-sized stage IA lung cancer.* Ann Thorac Surg 2012; 94: 362–367.
22. Smith C., Kale M., Mhango G., Neugut A., Hershman D., Mandeli J., Wisnivesky J. *Comparative outcomes of elderly stage I lung cancer patients treated with segmentectomy via video-assisted thoracoscopic surgery versus open resection.* J Thorac Oncol 2014; 9: 383–389.



3

**OSZACOWANIE WPŁYWU WYBRANYCH
CZYNNIKÓW NA PRZEŻYCIE CHORYCH
NA NOWOTWORY PŁUC
DLA VATS I TORAKOTOMII PRZY WYKORZYSTANIU
PROPENSITY SCORE MATCHING (PSM)
I ALGORYTMÓW GENETYCZNYCH**

Prof. dr hab. Ewelina Nojszewska,
Dr Agata Sielska

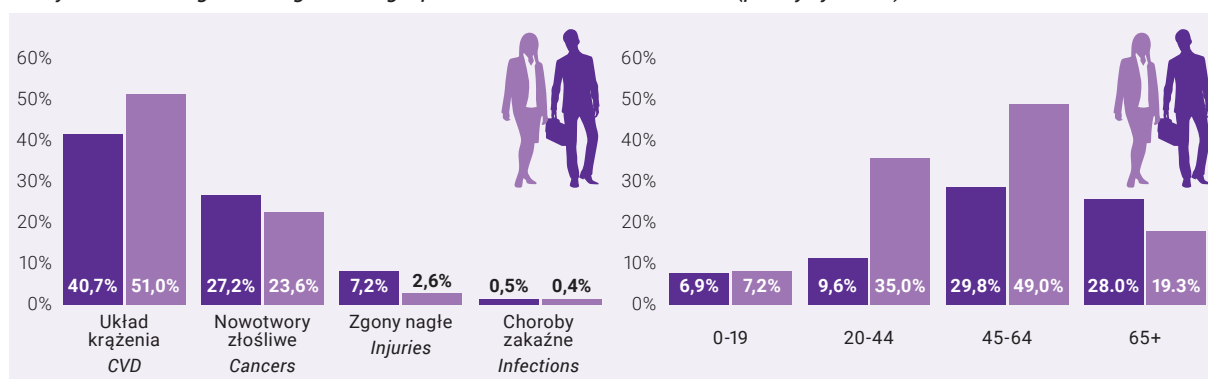
*Z podziękowaniami za współpracę dla dr Piotra Rudzińskiego
z Kliniki Chirurgii, Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.*

WPROWADZENIE

Choroby nowotworowe są drugą przyczyną umieralności zarówno kobiet, jak i mężczyzn w Polsce, co dla 2015 r. pokazuje lewy wykres z rys. 1.1. Dodatkowo prawy wykres na tym rysunku pokazuje, że zgony te dominują w wieku produkcyjnym, co przekłada się na koszty gospodarcze z perspektywy społecznej.

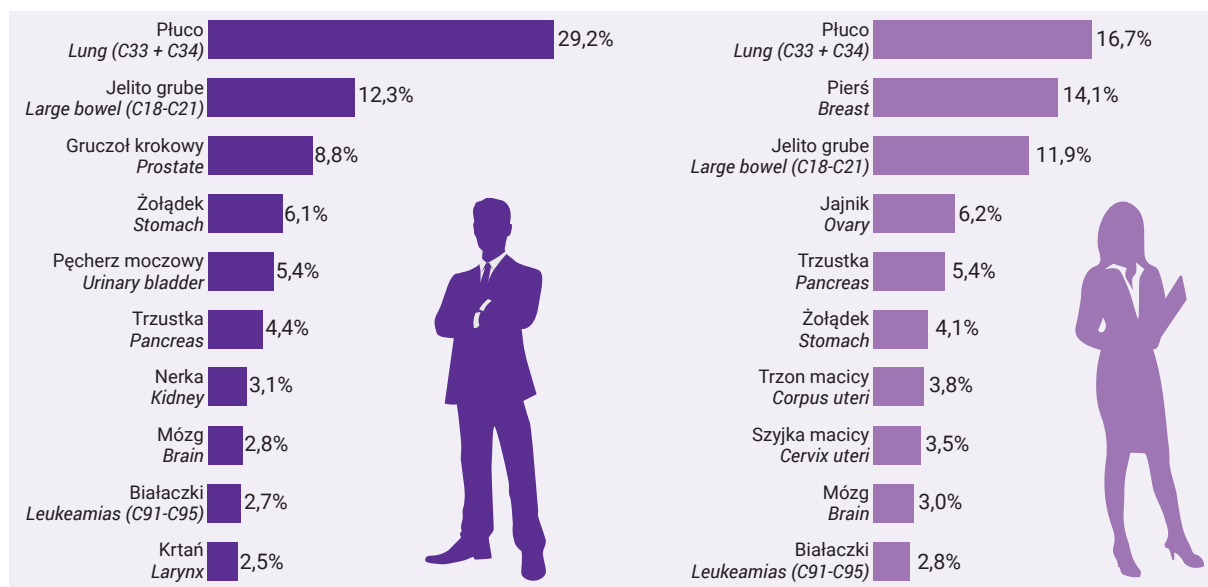
Ze struktury zgonów na nowotwory złośliwe u obu płci wynika, że to właśnie nowotwory tchawicy, oskrzeli i płuc (C33 i C34) powodują najwyższą śmiertelność. Z lewej części rys. 1.2 wynika, że dla mężczyzn w 2015 r. w Polsce wyniosła ona 29,2%, a dla kobiet – 16,7%.

Rys. 1.1. Struktura umieralności na najczęstsze schorzenia w Polsce w 2015 r. (lewy rysunek), udział zgonów na nowotwory złośliwe w zgonach ogółem w grupach wieku w Polsce w 2015 r. (prawy rysunek)



Źródło: Urszula Wojciechowska, Joanna Didkowska, Paweł Olasek, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 r., Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2017, s. 64.

Rys. 1.2. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn (lewy rysunek) i u kobiet (prawy rysunek) w Polsce w 2015 r.

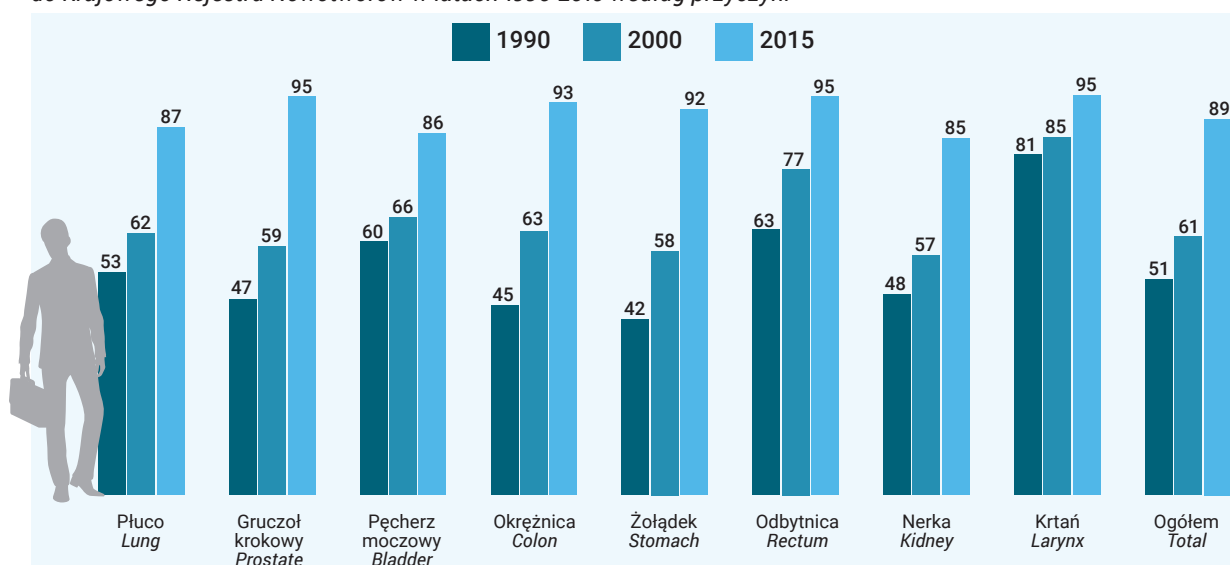


Źródło: Urszula Wojciechowska, Joanna Didkowska, Paweł Olasek, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 r., Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2017, s. 66.

Rysunki 1.3 i 1.4 dodatkowo pokazują jak w latach 1990 – 2015 wzrastał odsetek zachorowań na nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce.

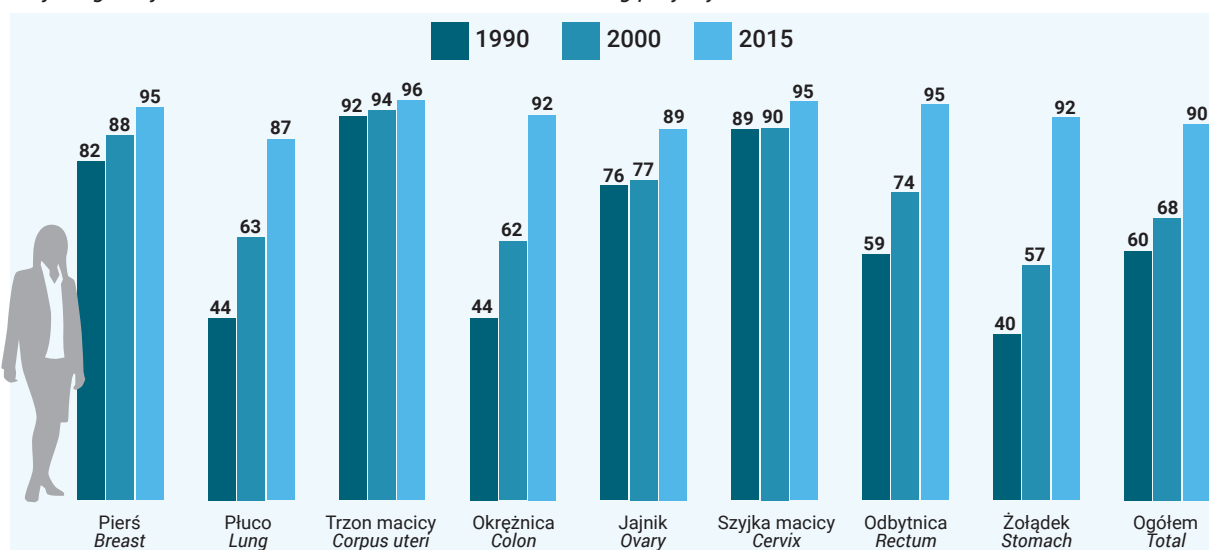
Tempo zmian zachorowalności na nowotwory płuca jest szczególnie znaczące w odniesieniu do mężczyzn.

Rys. 1.3. Odsetek zachorowań na nowotwory u mężczyzn potwierdzonym badaniem histopatologicznym zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1990-2015 według przyczyn.



Źródło: Urszula Wojciechowska, Joanna Didkowska, Paweł Olasek, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 r., Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2017, s. 29.

Rys. 1.4. Odsetek zachorowań na nowotwory u kobiet potwierdzonym badaniem histopatologicznym zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1990-2015 według przyczyn.



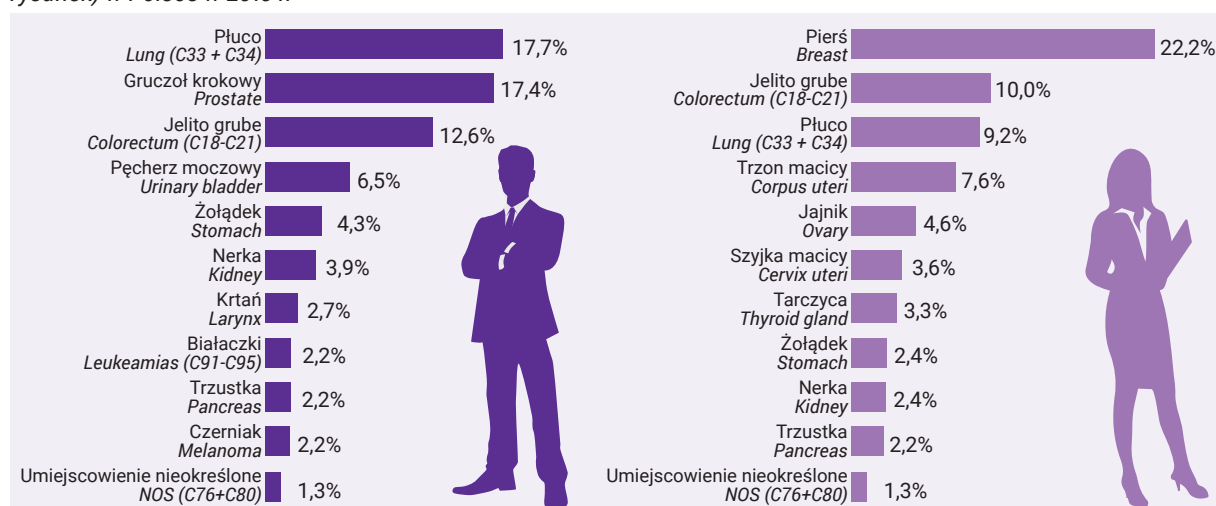
Źródło: Urszula Wojciechowska, Joanna Didkowska, Paweł Olasek, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 r., Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2017, s. 29.

Na rysunku 1.5 przedstawiona jest struktura zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u obu płci w 2015 r. w Polsce. Największy udział zarówno w zachorowaniach, jak i w zgonach u mężczyzn ma nowotwór płuca. W przypadku kobiet najczęściej pacjentek zapada na nowotwór piersi, a nowotwór płuca zajmuje

trzecie miejsce, ale w strukturze zgonów nowotwór płuca przesuwa się na pierwsze miejsce.

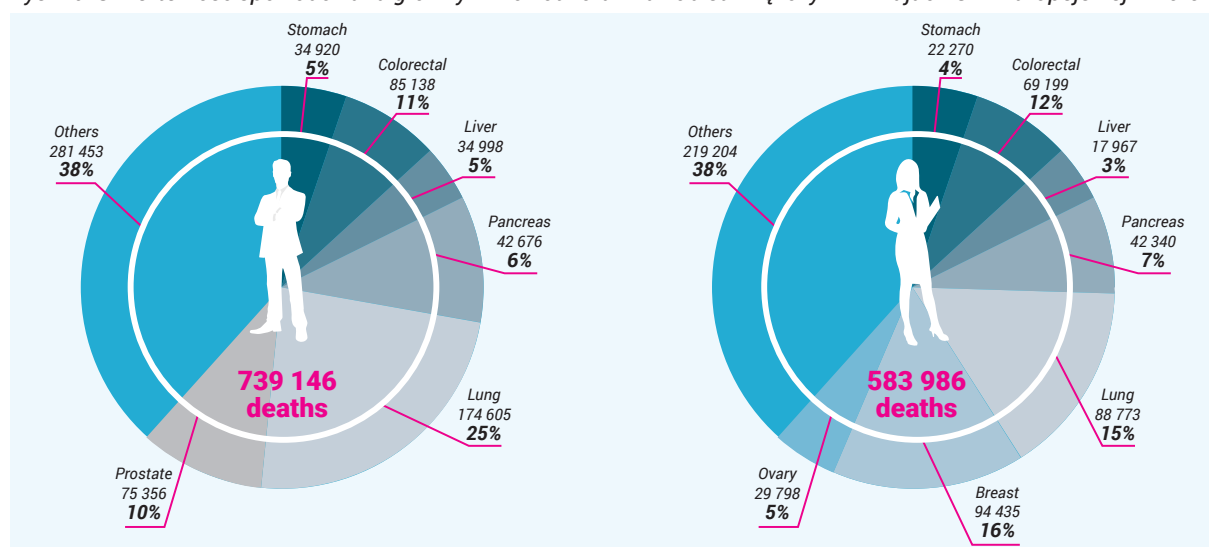
Wyniki zarejestrowane w Polsce odpowiadają sytuacji w krajach członkowskich UE, co potwierdza rysunek 1.6.

Rys. 1.5. Struktura zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn (lewy rysunek) i u kobiet (prawy rysunek) w Polsce w 2015 r.



Źródło: Urszula Wojciechowska, Joanna Didkowska, Paweł Olasek, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 r., Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2017, s. 36.

Rys. 1.6. Śmiertelność spowodowana głównymi nowotworami u kobiet i mężczyzn w krajach Unii Europejskiej w 2015 r.



Źródło: Health at a Glance: Europe 2018 STATE OF HEALTH IN THE EU CYCLE, s. 93, https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/health_glance_eur-2018-en.pdf?expires=1543234212&id=id&accname=guest&checksum=9E92F82D-C00409D0EE879A3CF0C34133

Ze względu na znaczenie nowotworów płuc dla statusu zdrowotnego kobiet i mężczyzn w Polsce w przedkładanym rozdziale uwaga została skoncentrowana na skuteczności leczenia dwiema procedurami chirurgicznymi jakimi są torakotomia i VATS, mierzonej w dniach zmianami przeżycia

PODSTAWOWE ZAŁOŻENIA METODYCZNE

Do badania wykorzystana została metoda Metoda Propensity Score Matching^{1,2,3}, stosowana m.in. do oceny efektów leczenia^{4,5}, ewaluacji skutków wybranych instrumentów polityki gospodarczej lub programów społeczno-ekonomicznych⁶.

Wiarygodne oszacowanie wpływu skuteczności zastosowanego u pacjenta leczenia na długość przeżycia jest zagadnieniem niezwykle trudnym. U każdego z pacjentów stosowany jest bowiem w oczywisty sposób tylko jeden sposób leczenia (przykładowo dostęp LDL wyklucza jednoczesne LGL), pacjenci zaś różnią się między sobą wiekiem, zaawansowaniem nowotworu bądź ogólnym stanem zdrowia. Przeżywalność może zostać oceniona za pomocą naiwnego podejścia, tj. poprzez porównanie odpowiednich średnich długości przeżycia dla grup chorych, co wymagałoby jednakże przyjęcia założenia o wysokim podobieństwie tychże grup. Tymczasem, cechy pacjentów w obu grupach mogą być wysoko zróżnicowane i one również wywie-

rają wpływ na przeżycie. Ten brak możliwości jednoznacznej oceny istotności determinanty spowodowany wzajemnym wykluczaniem się jej zaistnienia oraz jego braku nazywany w literaturze fundamentalnym problemem wnioskowania przyczynowego.

Rozwiązaniu go służy tzw. podejście kontrfaktyczne (ang. *counterfactual*), w którym wpływ wybranego czynnika badany jest przy założeniu stałości wszystkich pozostałych cech i uwarunkowań. Jest to zatem różnica między przypadkiem, w którym dana jednostka została poddana analizowanemu oddziaływaniu, a hipotetyczną sytuacją, w której oddziaływanie na tę samą jednostkę nie zaistniało.

Efekt oddziaływania jest definiowany jako różnica:

$$W_i = Y_{i1} - Y_{i0}$$

gdzie:

Y_{i1} wartość zmiennej rezultatu dla i-tego obiektu w sytuacji, gdy został on poddany oddziaływaniu,

Y_{i0} wartość zmiennej rezultatu dla i-tego obiektu w sytuacji, gdy nie został on poddany oddziaływaniu.

W niniejszym badaniu powyższy wzór odnosi się, przykładowo, do różnicy w długości przeżycia

1 Rosenbaum, P.R., Rubin, D.B.: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70, 41–55 (1983)

2 Rosenbaum, P.R., Rubin, D.B.: Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J. Am. Stat. Assoc.* 79, 516–524 (1984)

3 Rubin, D.B.: Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann. Intern. Med.* 127(8 Pt 2), 757–763 (1997)

4 Pei, K.Y., Liu, F. & Zhang, Y. Hernia, A matched comparison of laparoscopic versus open inguinal hernia repair in patients with liver disease using propensity score matching (2018) 22: 419–426. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1693-9>

5 Patel, B., Sablani, N., Shah, M. et al., Evaluating safety of thrombolysis in chronic kidney disease patients presenting with pulmonary embolism using propensity score matching, *J Thromb Thrombolysis* (2017) 44: 324–329. <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1545-6>

6 Muyanga M., Olwande J., Mueni E., Wambugu S. (2010) Free Primary Education in Kenya: An Impact Evaluation Using Propensity Score Methods. In: Cockburn J., Kabubo-Mariara J. (eds) *Child Welfare in Developing Countries*. Springer, New York, NY

pacjenta poddanego zabiegowi o danym zasięgu resekcji oraz tego samego pacjenta, poddanego innemu zabiegowi. Ideą podejścia kontrfaktycznego jest zatem stworzenie dla każdego pacjenta z grupy eksperymentalnej (poddanej oddziaływaniu) odpowiednika z grupy kontrolnej (niepoddanej oddziaływaniu). Odpowiednik ten konstruowany jest na podstawie wartości cech charakteryzujących pacjentów.

Konstrukcja odpowiedników jest kluczowym zagadnieniem z dwóch powodów. Pierwszym jest możliwość występowania systematycznych różnic między pacjentami z obu grup. Drugim problemem jest wysoka częstość liczba zmiennych, które należy uwzględnić. Stąd, jedną z metod stosowanych w analizie kontrfaktycznej jest sprowadzenie wielowymiarowego wektora zmiennych do jednej zmiennej. Obserwacje są łączone w pary na podstawie wartości przyjmowanych przez tzw. wektory bilansujące, będące funkcją zmiennych warunkujących, np. cech pacjentów (ang. *conditioning variables*). Ich szczególnym przypadkiem jest tzw. wektor *propensity score*, definiowany jako prawdopodobieństwo poddania oddziaływaniu, często wyznaczane za pomocą modeli logitowych:

$$PS(X^*) = P(D = 1|X^*) = E(D|X^*)$$

$$PS(X^*) = \frac{\exp(\alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \dots + \alpha_k X_k)}{1 + \exp(\alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \dots + \alpha_k X_k)}$$

gdzie:

$PS(.)$ - wektor propensity score

$X^* = [X_1 X_2 \dots X_k]$ - macierz zmiennych warunkujących

D - zmienna zero-jedynkowa określająca czy obiekt został poddany oddziaływaniu

$E(.)$ - wartość oczekiwana.

Podejście kontrfaktyczne umożliwia ocenę m.in. przeciętnego efektu oddziaływania na jednostki

poddane oddziaływaniu (ang. *average treatment effect on treated, ATT*), wyrażonego wzorem:

$$W_{ATT} = E(Y_{1i} - Y_{0i} | D_i = 1)$$

W niniejszym badaniu metoda Propensity Score Matching została uzupełniona o algorytmy genetyczne minimalizujące największą obserwowaną rozbieżność zmiennych poprzez wykorzystanie uogólnionej odległości Mahalanobisa:

$$D(i, j) = \sqrt{(X_i - X_j)^T (S^{-0.5})^T W S^{-0.5} (X_i - X_j)}$$

W - dodatnio określona macierz wag

S - macierz wariancji kowariancji zmiennych

$S^{0.5}$ - macierz dekompozycji Choleskiego.

Dołączenie algorytmów genetycznych pozwala z reguły poprawić balans zmiennych z grup eksperymentalnej i kontrolnej^{7,8}.

Zmienną wynikową w badaniu (Y) jest zmiana przeżycia liczona w dniach dla dwóch procedur chirurgicznych, jakimi są torakotomia i VATS. W celu zapewnienia porównywalności wyników uzyskanych dla obu procedur, analizą zostali objęci pacjenci z guzami o wymiarze mniejszym niż 55 mm. Szeregi czasowe zaczynają się od 1 stycznia 2007 r. i obejmują pacjentów z całej Polski poddanych obu procedurom chirurgicznym. Obliczenia zostały wykonane dla poszczególnych nowotworów zarejestrowanych w bazie, chociaż nie dla wszystkich modeli udało się uzyskać wyniki ze względu na liczebności obserwacji w poszczególnych modelach.

Dane zaczerpnięto z bazy stworzonej przez Klinikę Chirurgii, Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

7 Sekhon J.S., Multivariate and Propensity Score Matching Software with Automated Balance Optimization: The Matching Package for R, Journal of Statistical Software, vol. 42, no. 7, 2011, s. 1-52.

8 Alexis Diamond and Jasjeet S. Sekhon Genetic Matching for Estimating Causal Effects: A General Multivariate Matching Method for Achieving Balance in Observational Studies. Review of Economics and Statistics. 95 (3): 932-945. 2013.

Obliczenia wykonano za pomocą pakietu Matching⁹ w R Software¹⁰.

ZMIANY PRZEŻYCIA DLA POSZCZEGÓLNYCH RODZAJÓW RAKA PŁUCA I OSKRZELA PRZY WYKORZYSTANIU VATS I TORAKOTOMII

Obliczenia zostały wykonane dla poszczególnych nowotworów płuca i oskrzela zarejestrowanych w bazie: inny, inny_2, ognisko ponowotworowe (ognisko_po), rak drobnokomórkowy, rak gruczolowy, rak mieszany – płaskonabłonkowy/gruczolowy, rak neuroendokryny, rak niedrobnokomórkowy, rak pęcherzykowo-oskrzelikowy (pech_oskrz), rak płaskonabłonkowy, rak pleomorficzny, rak wielkokomórkowy, rak wielkokomórkowy neuroendokryny (wielko-endo), rakowiak.

Jako zmienne niezależne, czyli czynniki determinujące zmianę przeżycia, wykorzystano trzy kategorie danych:

1. stadium choroby: IA1, IA2, IA3, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB;
2. liczba węzłów pobranych dodatnich oraz liczbę węzłów niepobranych;
3. Zasięg resekcji w przeprowadzonej operacji: lobektomia górna lewa, LGL; lobektomia górna prawa, LGP; lobektomia dolna lewa, LDL; lobektomia dolna prawa, LDP; lobektomia środkowa, LS; resekcja klinowa, RB; bilobektomia dolna, BiLD, bilobektomia górna, BiLG; pneumonektomia lewa, PNL; pneumonektomia prawa, PNP; segmentektomia, S; wycięcie mankietu oskrzela, WMO.

Zmienną wynikową jest zmiana przeżycia liczona w dniach w przypadku każdego rodzaju raka i każdej techniki chirurgicznej – VATS i torakotomia – obliczona dla wyszczególnionych wyżej trzech klas zmiennych niezależnych.

Wyniki obliczeń są przedstawione dla poszczególnych rodzajów zmiennych niezależnych.

Wyniki zamieszczone w tym rozdziale uwzględniają tylko te rodzaje raka, dla których liczba chorych była większa od 1000 osób. Pozostałe nowotwory zostały pominięte ze względu na istotność statystyczną obliczonych estymatorów dla parametrów jakimi są liczby dni zmian przeżycia.

Na wykresach przedstawiających zmiany przeżycia liczone w dniach dla wszystkich uwzględnionych uwarunkowań wyniki istotne statystycznie zaznaczone zostały kolorowym paskiem. Należy jednak z góry zaznaczyć, że brak istotności statystycznej może być spowodowany liczebnością próby, czyli nie musi oznaczać braku zależności w rzeczywistości. Podobnie, istotność statystyczna może być wynikiem relatywnie niewielkiego udziału pacjentów, u których wystąpiło dane uwarunkowanie w całej próbie. Z tego powodu poza istotnością statystyczną zamieszczamy w rozdziale także odpowiednie udziały procentowe wyznaczone dla grup pacjentów.

1/ Zmiany przeżycia dla stadiów choroby

Dla przeanalizowanych nowotworów podano liczebność chorych znajdujących się w danym stadium raka oraz w nawiasie pokazany jest ich udział procentowy w liczbie chorych na ten typ raka.

9 Jasjeet S. Sekhon (2011). Multivariate and Propensity Score Matching Software with Automated Balance Optimization: The Matching Package for R. Journal of Statistical Software, 42(7), 1-52. <http://www.jstatsoft.org/v42/i07/>.

10 R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>

W przypadku **raka płaskonabłonkowego**:

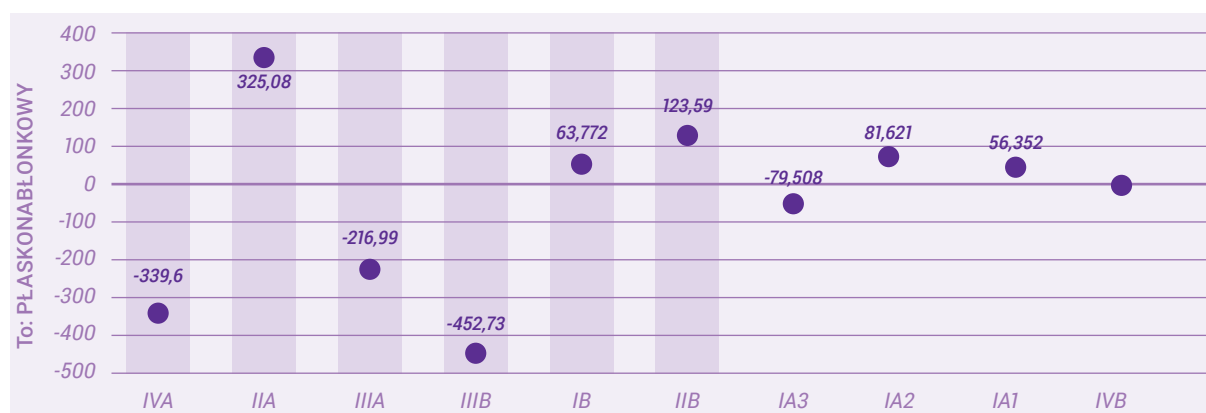
- **torakotomii** poddanych zostało 10 803 pacjentów. W poszczególnych stadiach choroby były następujące liczby osób: IVA - 88 (1%), IIA - 1269 (12%), IIIA - 1408 (13%), IIIB - 171 (2%), IB - 2670 (25%), IIB - 2526 (23%), IA3 - 1237 (11%), IA2 - 1194 (11%), IA1 - 239 (2%).

- **VATS** poddanych zostało 1167 pacjentów. W poszczególnych stadiach choroby były następujące liczby osób: IVA - 5 (0%), IIA - 93 (8%), IIIA - 73 (6%), IIIB - 3 (0%), IB - 371 (32%), IIB - 112 (10%), IA3 - 233 (20%), IA2 - 245 (21%), IA1 - 32 (3%).

Zmianę czasu przeżycia liczoną w dniach w raku płaskonabłonkowym po przeprowadzeniu torakotomii przedstawia rysunek 3.1.a, a po przeprowadzeniu VATS – rys. 3.1.b.

Z powyższego wykresu wynika, że dla sześciu stadiów choroby uzyskano zmiany przeżycia istotne statystycznie. Dla stadiów IIA, IB, IIB wydłuża się czas przeżycia odpowiednio o 325, 63 i 124 dni w stosunku do średniego przeżycia wszystkich chorych na raka płaskonabłonkowego. Natomiast osoby w stadiach IVA, IIIA i IIIB żyją zdecydowanie krócej, gdyż aż o 340, 217 i 453 dni w relacji do pozostałych chorych na ten nowotwór.

Rys. 3.1.a. Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla torakotomii



Rys. 3.1.b. Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla VATS



Z powyższego wykresu wynika, że zmiana przeżycia jest istotna statystycznie dla jednego stadium, IIIA, i oznacza skrócenie życia o 329 dni w stosunku do czasu przeżycia pozostałych osób chorych na raka płaskonabłonkowego.

Porównanie wyników dla obu technik operacyjnych pozwala zauważyć, że większy wpływ na zmianę czasu przeżycia ma stadium, w jakim znajduje się pacjent w przypadku torakotomii niż VATS. Dla stadium IIIA skrócenie czasu życia w przypadku VATS jest o 112 dni dłuższe niż w przypadku torakotomii. Warto jednak zauważyć, że w przypadku VATS dostępne było mniej obserwacji. Przy zwiększeniu liczby danych możliwe byłoby uzyskanie istotności statystycznej także dla innych stadiów.

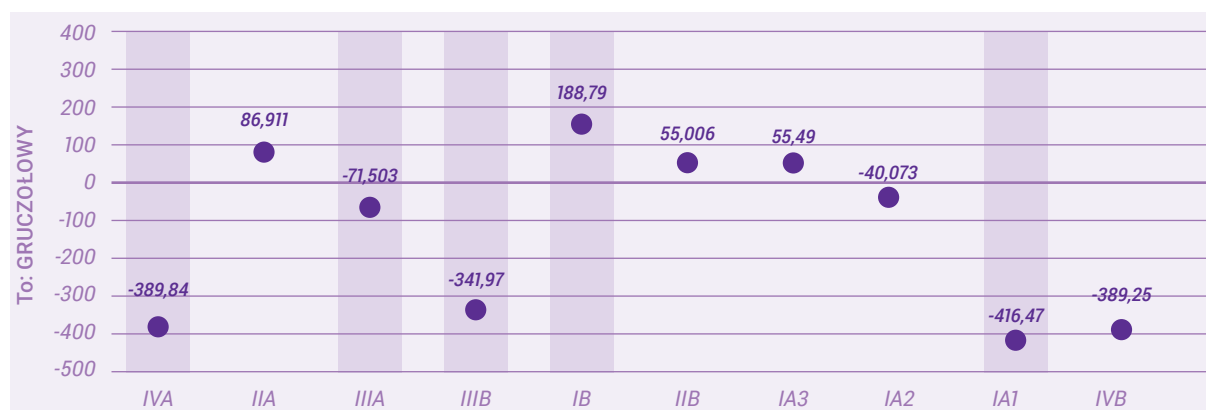
W przypadku **raka gruczołowego**:

- **torakotomii** poddanych zostało 10 741 pacjentów. W poszczególnych stadiach choroby były następujące liczby osób: IVA - 184 (2%), IIA - 805 (7%), IIIA - 1669 (16%), IIIB - 238 (2%), IB - 2866 (27%), IIB - 1646 (15%), IA3 - 1416 (13%), IA2 - 1732 (16%), IA1 - 172 (2%), IVB - 8 (0%).

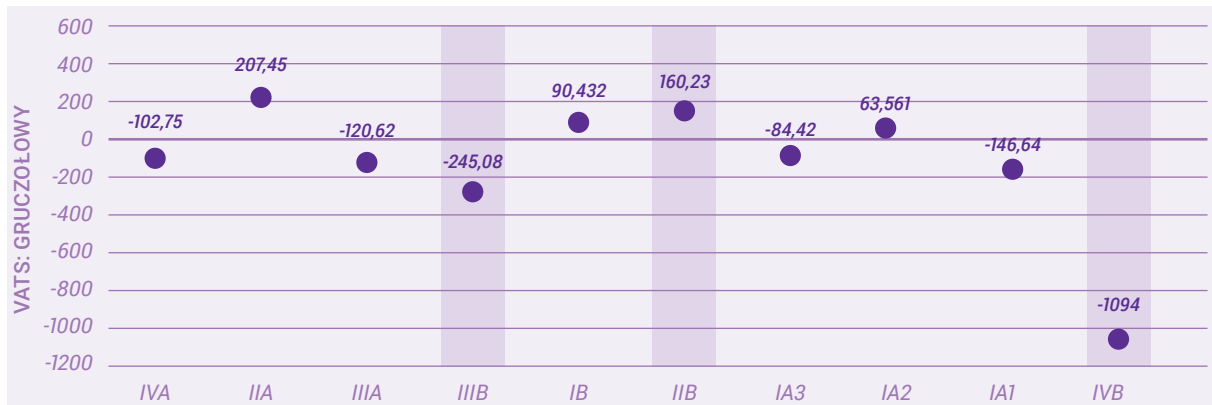
- **VATS** poddanych zostało 2424 pacjentów. W poszczególnych stadiach choroby były następujące liczby osób: IVA - 34 (1%), IIA - 120 (5%), IIIA - 198 (8%), IIIB - 10 (0%), IB - 709 (29%), IIB - 260 (11%), IA3 - 388 (16%), IA2 - 601 (25%), IA1 - 101 (4%), IVB - 2 (0%).

Zmianę czasu przeżycia liczoną w dniach w raku gruczołowym po przeprowadzeniu torakotomii przedstawia rysunek 3.2.a, a po przeprowadzeniu VATS – rys. 3.2.b.

Rys. 3.2.a. Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla torakotomii



Rys. 3.2.b. Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla VATS



Powyższy wykres pokazuje, że dla pięciu stadiów choroby odnotowano zmianę czasu przeżycia istotną statystycznie. Dla stanów IVA, IIIA, IIIB, IA1 zmiana oznacza skrócenie czasu życia od 72 do 416 dni. Jedynie dla stadium IB czas przeżycia wydłuża się o 189 dni.

Powyższy wykres ujawnia, że z trzech stadiów, dla których zmiana czasu przeżycia jest istotna statystycznie pacjenci w stadium IIIB i IVB żyją krócej odpowiednio o 245 i 1094 dni. Natomiast chorzy znajdujący się w stadium IIB żyją dłużej o 160 dni w stosunku do chorych na raka gruczołowego.

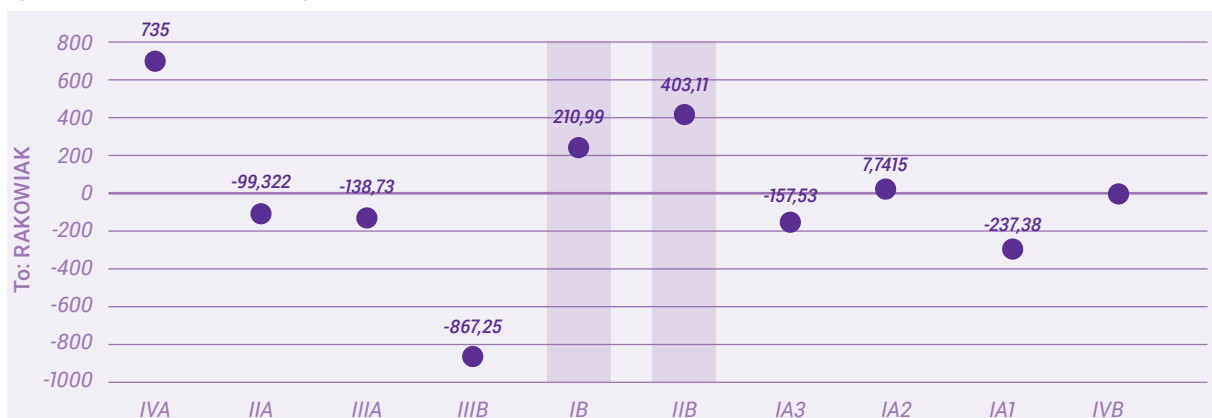
Porównanie wyników dla obu sposobów operowania istotne zmiany przeżycia spowodowane stadium choroby oznaczają skrócenie tego

czasu. Dla stadium IIIB skrócenie czasu życia jest o 97 dni krótsze dla VATS niż dla torakotomii w raku gruczołowym.

Dla torakotomii można jeszcze przedstawić dwa rodzaje nowotworu, a mianowicie rakowiaka i raka wielkokomórkowego, dla których liczba pacjentów wyniosła odpowiednio: 1321 oraz 1071.

W **rakowiaku**, w poszczególnych stadiach choroby były następujące liczby osób: IVA - 6 (0%), IIA - 48 (4%), IIIA - 78 (6%), IIIB - 4 (0%), IB - 250 (19%), IIB - 125 (9%), IA3 - 210 (16%), IA2 - 514 (39%), IA1 - 85 (6%). Zmianę czasu przeżycia liczoną w dniach w rakowiaku po przeprowadzeniu torakotomii przedstawia rysunek 3.3. (Procedurze VATS zostało poddanych jedynie 256 pacjentów z rakowiakiem.)

Rys. 3.3 Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla torakotomii



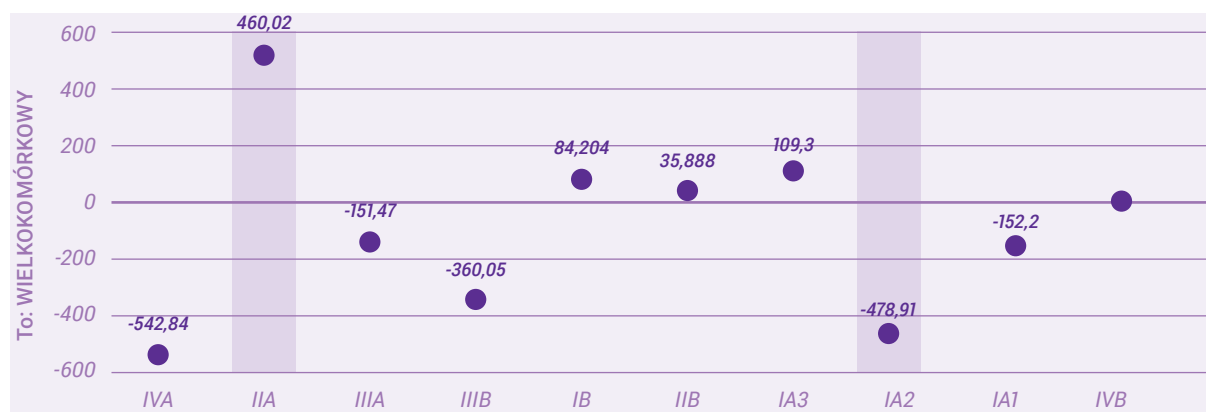
W tym przypadku stadium choroby, dla którego zmiana czasu przeżycia jest istotna statystycznie, czyli IB i IIB, oznacza wydłużenie czasu przeżycia odpowiednio o 211 i 403 dni.

W raku **wielkokomórkowym**, w poszczególnych stadiach choroby były następujące liczby osób: IVA - 27 (3%), IIA - 143 (13%), IIIA - 156 (15%), IIIB - 21 (2%), IB - 288 (27%), IIB - 171 (16%), IA3 - 153 (14%), IA2 - 106 (10%), IA1 - 5 (0%). Zmianę czasu przeżycia liczoną w dniach w raku wiel-

kokomórkowym po przeprowadzeniu torakotomii przedstawia rysunek 3.4. (Procedurze VATS zostało poddanych tylko 90 pacjentów z rakiem wielkokomórkowym.)

W przypadku raka wielkokomórkowego stadium choroby, dla którego zmiana czasu przeżycia jest istotna statystycznie, czyli IIA i IA2, oznacza zmianę czasu przeżycia odpowiednio o 460 dni życie ulega wydłużeniu i o 479 dni życie ulega skróceniu.

Rys. 3.4 Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla torakotomii



2a / Zmiany przeżycia dla węzłów pobranych dodatnich

Zmiany przeżycia spowodowane liczbą węzłów pobranych i dodatnich były analizowane dla wszystkich rodzajów nowotworów płuca i oskrzela, czyli: inny, inny_2, ognisko ponowotworowe (ognisko_po), rak drobnokomórkowy, rak gruczolowy, rak mieszany – płaskonabłonkowy/gruczolowy, rak neuroendokrynnny, rak niedrobnokomórkowy, rak pęcherzykowo-oskrzelikowy (pech_oskrz), rak płaskonabłonkowy, rak pleomorficzny, rak wielkokomórkowy, rak wielkokomórkowy neuroendokrynnny (wielko-endo), rakowiak.

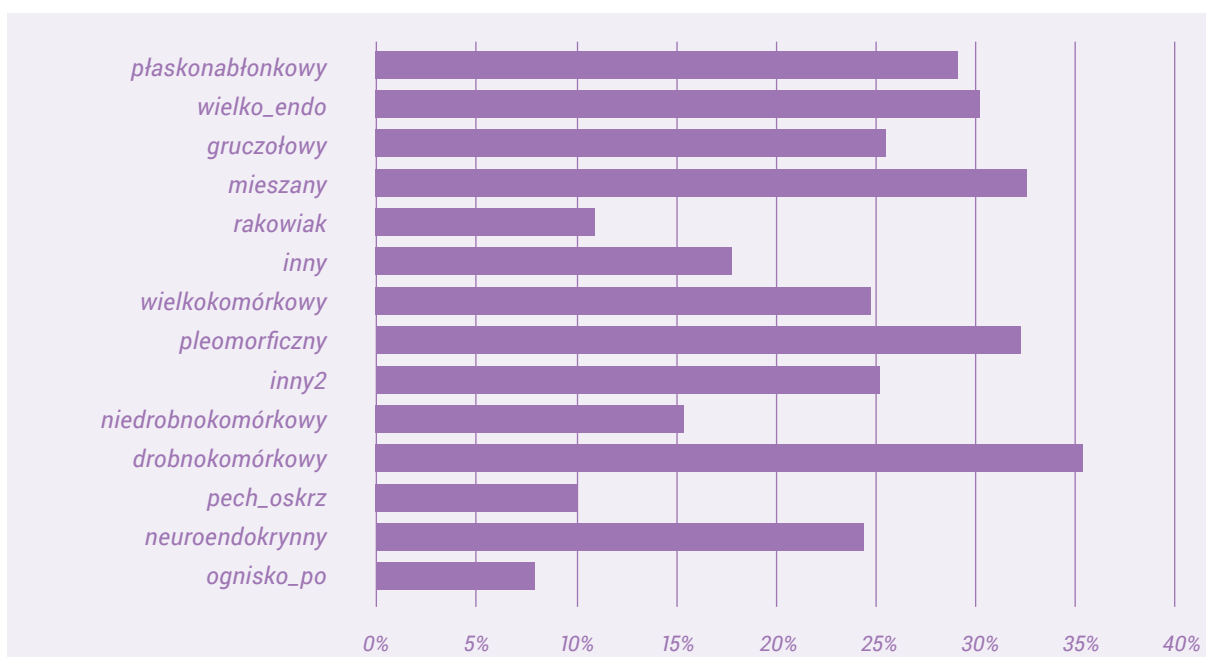
Udział pacjentów z węzłami dodatnimi względem pacjentów chorych, u których pobrano

węzły dla poszczególnych rodzajów raka dla torakotomii przedstawia rys. 3.4.

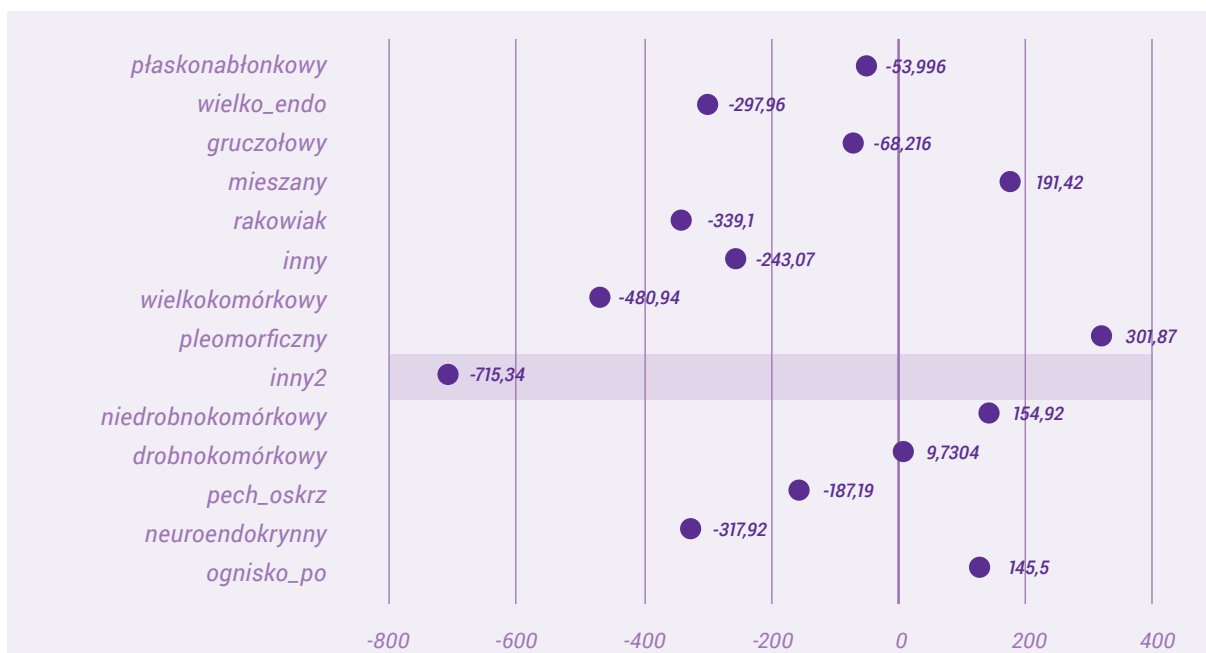
Natomiast zmianę czasu przeżycia w dniach dla pacjentów z węzłami pobranymi i dodatnimi względem pacjentów chorych, u których pobrano węzły dla poszczególnych rodzajów raka dla torakotomii przedstawia rys. 3.5.

Powyższy wykres słupkowy pokazuje, że udział pacjentów z pobranymi i dodatnimi węzłami w kohorcie osób chorych na dany nowotwór przekraczający 20% dotyczy następujących rodzajów raka: płaskonabłonkowego, wielkokomórkowego neuroendokrynnnego, gruczolowego, neuroendokrynnego, mieszanego, wielkokomórkowego, pleomorficznego, drobnokomórkowego oraz nowotworów zgrupowanych jako inny_2.

Rys. 3.4. Udział pacjentów z węzłami dodatnimi względem pacjentów chorych, u których pobrano węzły dla każdego rodzaju raka dla torakotomii



Rys. 3.5. Zmiana czasu przeżycia w dniach dla pacjentów z węzłami dodatnimi względem pacjentów chorych, u których pobrano węzły dla każdego rodzaju raka dla torakotomii



Najwyższy udział, bo przekraczający 35% został osiągnięty w przypadku raka drobnokomórkowego. Na poziomie 30% uplasowały się nowotwory: wielkomórkowy neuroendokrynnny, mieszany i pleomorficzny.

W badaniu wpływu na czas przeżycia liczby węzłów pobranych i dodatnich wynik istotny statystycznie dotyczy grupy nowotworów zgrupowanych pod nazwą inny_2 i oznacza skrócenie czasu przeżycia aż o 715 dni.

Udział pacjentów z węzłami pobranymi i dodatnimi względem pacjentów chorych, u których pobrano węzły dla poszczególnych rodzajów raka dla VATS przedstawia rys. 3.6.

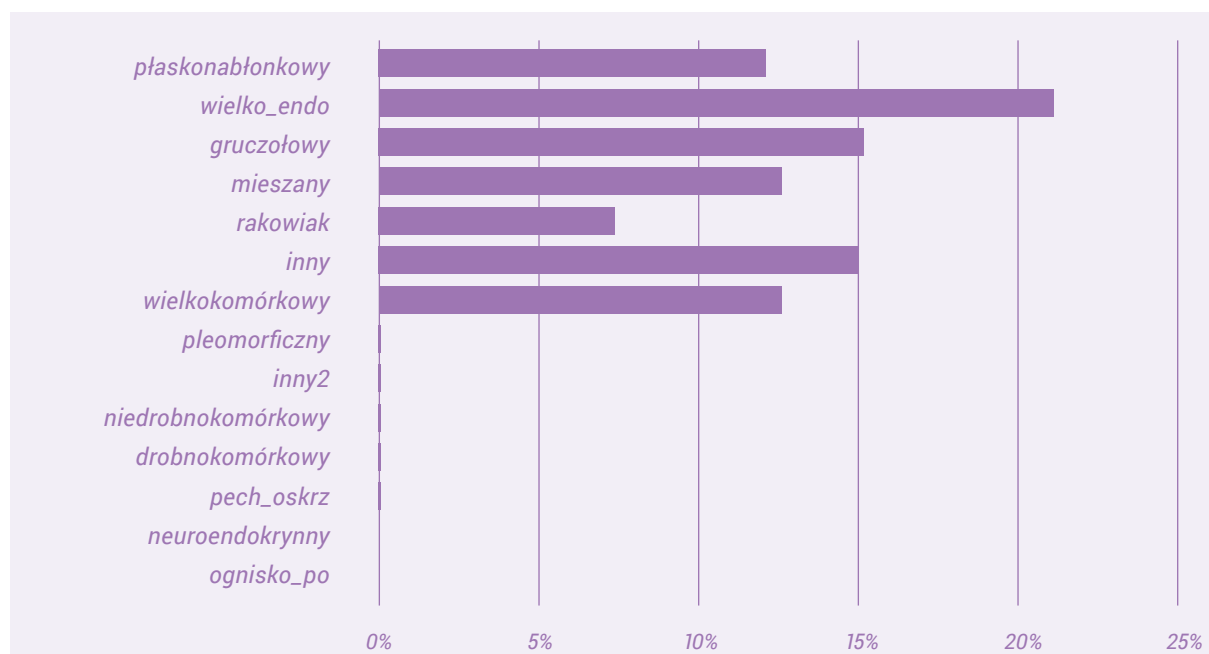
Natomiast zmianę czasu przeżycia w dniach dla pacjentów z węzłami pobranymi i dodatnimi względem pacjentów chorych z węzłami ujemnymi dla poszczególnych rodzajów raka dla VATS przedstawia rys. 3.7.

Z wykresu wynika, że analiza dotyczy tylko 7 rodzajów raka. Poza rakiem wielkomórkowym neuroendokrynnym, w stosunku do którego udział pacjentów z węzłami pobranymi i dodatnimi przewyższył 20%, udział pacjentów z pobranymi i dodatnimi węzłami stanowi mniej niż 15%. W odniesieniu do raka gruczołowego i raków zgrupowanych pod nazwą inny udział ten jest na granicy 15%.

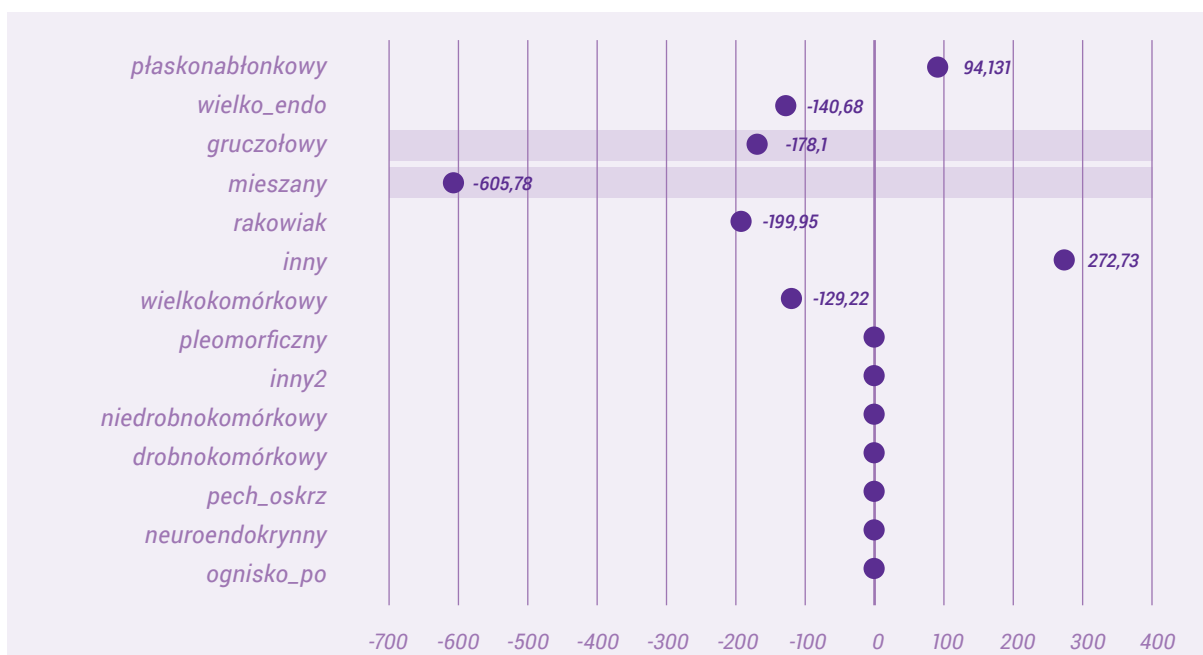
W przypadku pacjentów poddanych procedurze VATS zależność między zmianą czasu przeżycia i faktem pobrania węzłów dodatnich jest istotna statystycznie tylko dla dwóch rodzajów nowotworu gruczołowego i mieszanego, dla których oznacza zmniejszenie liczby dni przeżytych. W raku mieszanym zmiana sięga aż 606 dni, a w raku gruczołowym – 178 dni.

Ze względu na nienakładanie się wyników istotnych statystycznie dla poszczególnych rodzajów raka dla obu procedur trudno jest dokonać porównań.

Rys. 3.6. Udział pacjentów z węzłami dodatnimi względem pacjentów chorych, u których pobrano węzły dla każdego rodzaju raka dla VATS



Rys. 3.7. Zmiana czasu przeżycia w dniach dla pacjentów z węzłami dodatnimi względem pacjentów chorych, u których pobrano węzły dla każdego rodzaju raka dla VATS



2b/ Zmiany przeżycia dla węzłów niepobranych

Zmiany przeżycia spowodowane liczbą węzłów niepobranych były analizowane również dla wszystkich rodzajów nowotworów płuca i oskrzela. Wymagania narzucone przez narzędzie statystyczne, jakim jest PSM spowodowały, że nie można było dokonać obliczeń dla osób z węzłami pobranymi, a więc oszacowano estymatory zmiany czasu przeżycia dla osób z węzłami niepobranymi jako swego rodzaju lustrzane odbicie zagadnienia.

Udział pacjentów z węzłami niepobranymi chorych na dany typ raka względem pacjentów chorych na ten typ raka dla poszczególnych rodzajów raka dla torakotomii przedstawia rys. 3.8.

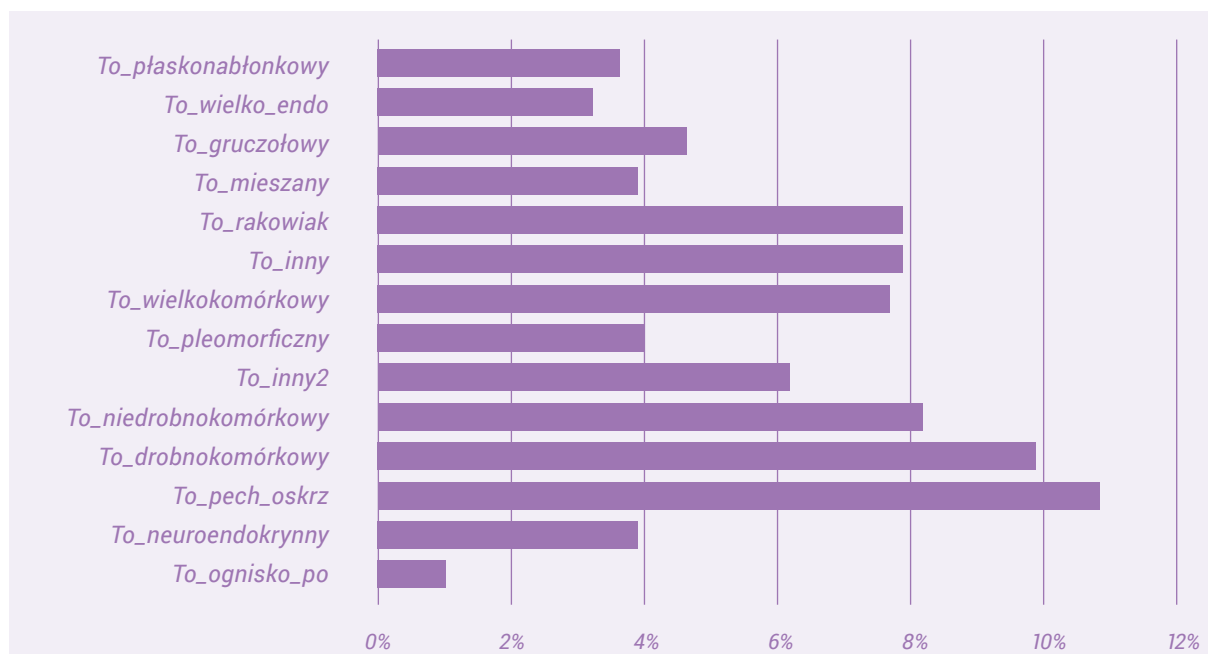
Natomiast zmianę czasu przeżycia w dniach dla pacjentów z węzłami niepobranymi chorych na dany typ raka względem pacjentów chorych na ten typ raka dla poszczególnych rodzajów raka dla torakotomii przedstawia rys. 3.9.

Udział pacjentów z węzłami niepobranymi jest mały i przekroczył 10% wyłącznie w przypadku raka pęcherzykowo-oskrzelikowego.

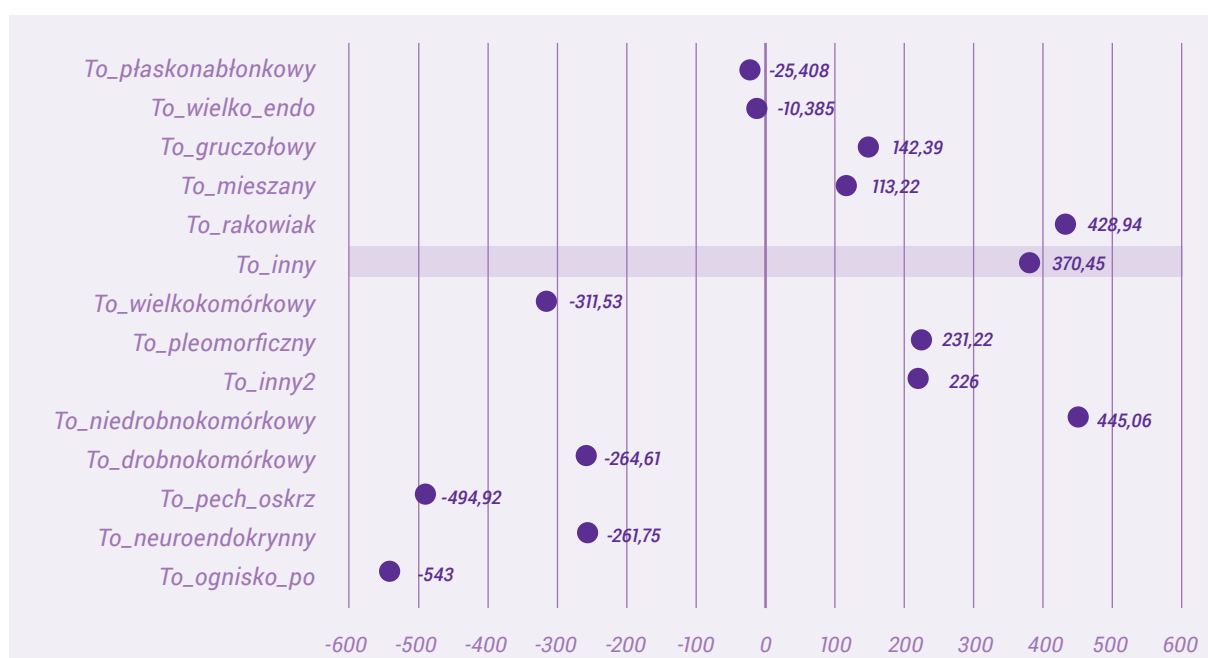
Zestawienie udziałów z rysunku 3.8 oraz 3.4 pozwala oszacować udziały pacjentów z węzłami pobranymi i ujemnymi w odniesieniu do torakotomii.

Z wykresu wynika, że tylko dla rakowiaka nastąpiło wydłużenie przeżycia istotne statystycznie o ponad rok, bo o 429 dni.

Rys. 3.8. Udział pacjentów z węzłami niepobranyymi dla każdego rodzaju raka dla torakotomii



Rys. 3.9. Zmiana czasu przeżycia w dniach dla pacjentów z węzłami niepobranyymi dla poszczególnych rodzajów raka dla torakotomii



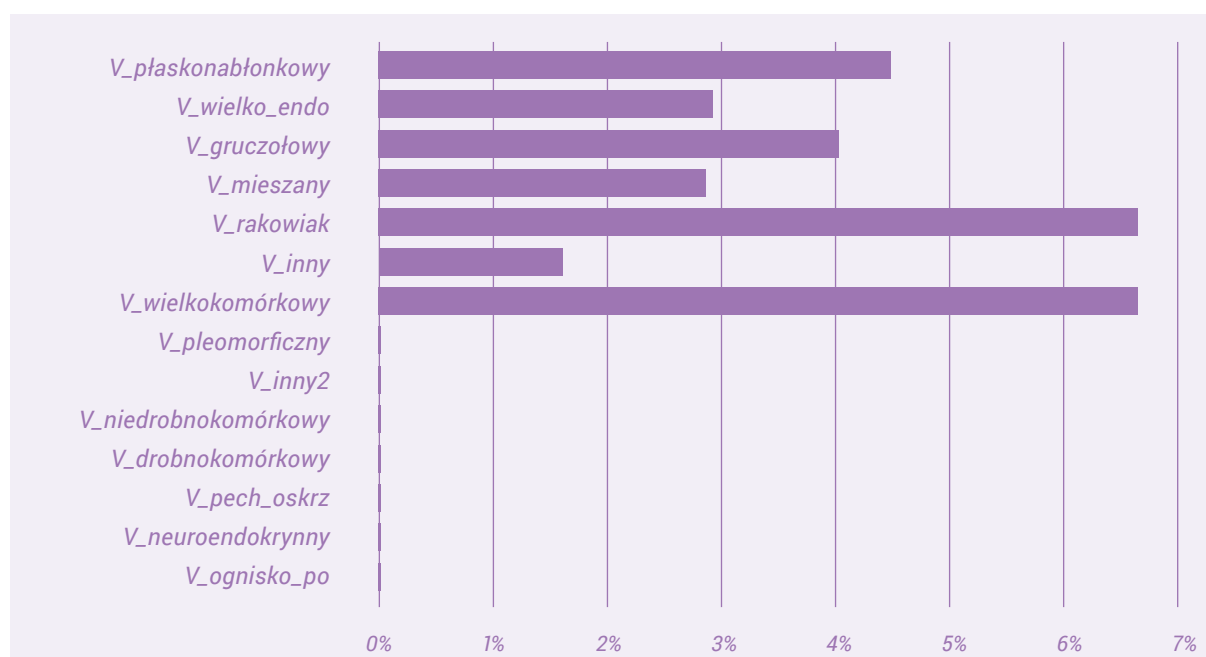
Udział pacjentów z węzłami niepobranyymi chorych na dany typ raka względem pacjentów chorych na ten typ raka dla poszczególnych rodzajów raka dla VATS przedstawia rys. 3.10.

Dla siedmiu rodzajów raka udziały pacjentów z niepobranyymi węzłami również są małe i nie osiągają 7%, czyli są mniejsze niż w przypadku torakotomii. Ponownie, porównanie rysunku 3.10 i 3.6 pozwala oszacować udział pacjentów

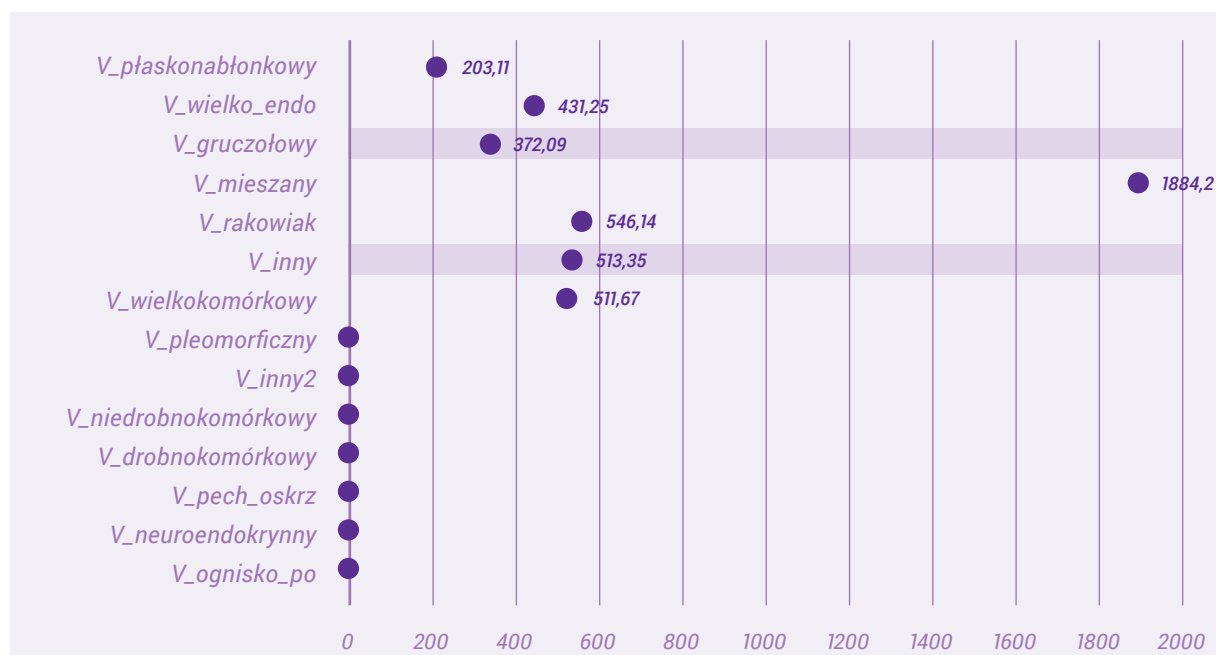
z guzami pobranymi i ujemnymi dla procedury VATS.

Natomiast zmianę czasu przeżycia w dniach dla pacjentów z węzłami niepobranyymi chorych na dany typ raka względem pacjentów chorych na ten typ raka, u których pobrano węzły dla poszczególnych rodzajów raka dla VATS przedstawia rys. 3.11.

Rys. 3.10. Udział pacjentów z węzłami niepobranyymi dla każdego rodzaju raka dla VATS



Rys. 3.11. Zmiana czasu przeżycia w dniach dla pacjentów z węzłami niepobranyymi dla poszczególne typy raka dla VATS



W odniesieniu do guzów niepobranych przy procedurze VATS pozytywną zmianę przeżycia istotną statystycznie wykazano dla raka gruczolowego i nowotworów zgrupowanych pod nazwą inny. W pierwszym przypadku pacjenci żyli dłużej o 372 dni, a w drugim o – 513 dni.

3/ Zmiany przeżycia dla zasięgu resekcji

Wyniki zamieszczone w tym punkcie, jak przy analizie wpływu stadium choroby na zmianę czasu przeżycia, przedstawiają tylko te rodzaje raka, dla których liczba chorych jest większa od 1000. Pozostałe nowotwory zostały pominięte ze względu na istotność statystyczną estymatorów liczby dni zmian przeżycia.

Dla przeanalizowanych nowotworów podano liczebność chorych poddanych poszczególnym rodzajom resekcji dla każdego typu raka oraz w nawiasie pokazany jest ich udział procentowy w liczbie chorych na ten typ raka.

W przypadku **raka płaskonabłonkowego**:

- **torakotomii** poddanych zostało 10 803 pacjentów. Poszczególnym zasięgom resekcji poddane zostały następujące liczby osób: LGL – 2084 (19%), LDL – 1295 (12%), LS – 273 (3%), RB – 441 (4%), LDP – 1188 (11%), S – 258 (2%), LGP – 2219 (21%), BiLD – 769 (7%), PNL – 1300 (12%), BiLG – 161 (1%), PNP – 792 (7%), WMO – 23 (0%).

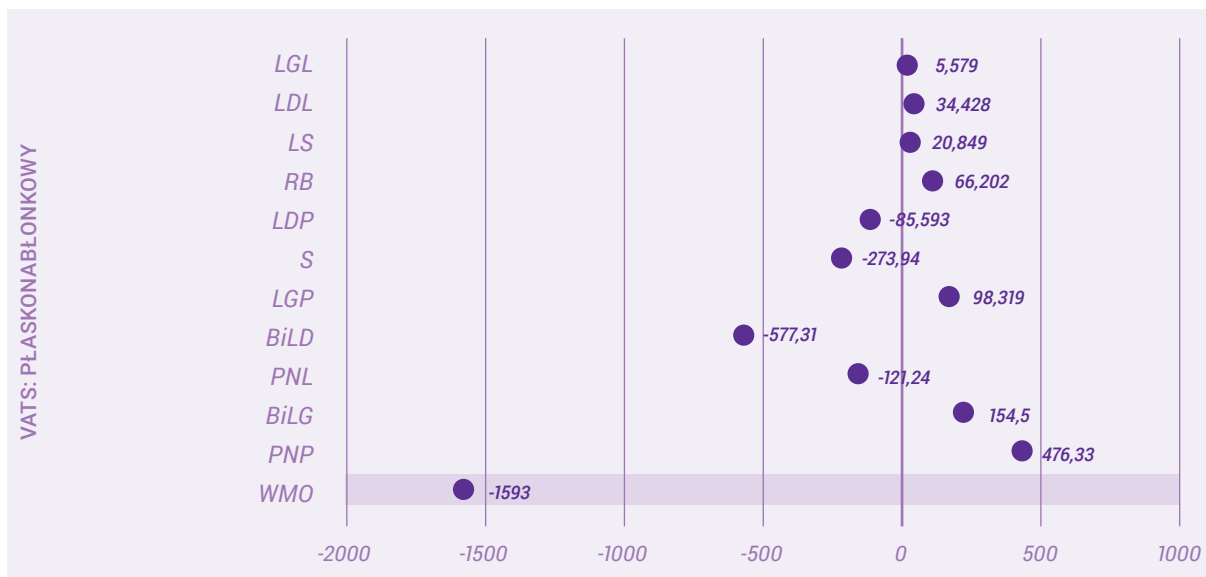
- **VATS** poddanych zostało 1167 pacjentów. Poszczególnym zasięgom resekcji poddane zostały następujące liczby osób: : LGL – 268 (23%), LDL – 187 (16%), LS – 48 (4%), RB – 84 (7%), LDP – 225 (19%), S – 29 (2%), LGP – 293 (25%), BiLD – 4 (0%), PNL – 16 (1%), BiLG – 6 (1%), PNP – 6 (1%), WMO – 1 (0%).

Zmianę czasu przeżycia liczoną w dniach w raku płaskonabłonkowym po przeprowadzeniu torakotomii przedstawia rysunek 3.12.a, a po przeprowadzeniu VATS – rys. 3.12.b.

Rys. 3.12.a. Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla torakotomii



Rys. 3.12.b. Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla VATS



Z powyższego wykresu słupkowy wynika, że dla raka płaskonabłonkowego zasięg resekcji może zwiększyć lub zmniejszyć czas przeżycia. Dla LGL i LDL czas przeżycia jest dłuższy o właściwie tyle samo dni, czyli 69. Natomiast w przypadku RB, S i PNP czas przeżycia skrócił się

odpowiednio o 289, 437 i 181 dni.

W tym przypadku wynik istotny statystycznie dotyczy tylko zasięgu resekcji, jakim jest WMO. Zmiana czasu przeżycia zmniejszyła się bardzo, bo aż o 1593 dni.

Trudno sformułować wnioski dotyczące porównania torakotomii i VATS w oddziaływaniu zasięgu resekcji, gdyż wyniki istotne statystycznie nie pokrywają się.

W przypadku **raka gruczołowego**:

- **torakotomii** poddanych zostało 10 741 pacjentów. Poszczególnym zasięgom resekcji poddane zostały następujące liczby osób: LGL – 2396 (22%), LDL – 1176 (11%), LS – 460 (4%), RB – 654 (6%), LDP – 1386 (13%), S – 402 (4%), LGP – 3402 (32%), BiLD – 143 (1%), PNL – 288 (3%), BiLG – 179 (2%), PNP – 254 (2%).

- **VATS** poddanych zostało 2424 pacjentów. Poszczególnym zasięgom resekcji poddane zostały następujące liczby osób: LGL – 634 (26%), LDL – 343 (14%), LS – 101 (4%), RB – 146 (6%), LDP – 332 (14%), S – 62 (3%), LGP – 785 (32%), BiLD – 4 (0%), PNL – 4 (0%), BiLG – 12 (0%), PNP – 1 (0%).

Zmianę czasu przeżycia liczoną w dniach w raku gruczołowym po przeprowadzeniu torakotomii przedstawia rysunek 3.13.a, a po przeprowadzeniu VATS – rys. 3.13.b.

W przypadku raka gruczołowego zasięg resekcji przełożył się na zmianę przeżycia istotną statystycznie dla S, LGP, PNL i PNP. Jednakże tylko dla LGP czas życia wydłużył się o 115 dni. Dla pozostałych procedur czas przeżycia skrócił się odpowiednio o 485, 322 i 210 dni.

W raku gruczołowym, w którym zastosowano VAT zmianę przeżycia istotną statystycznie odnotowano dla LS, PNL i PNP. We wszystkich przypadkach czas przeżycia uległ skróceniu odpowiednio o 176, 538 i 1230 dni.

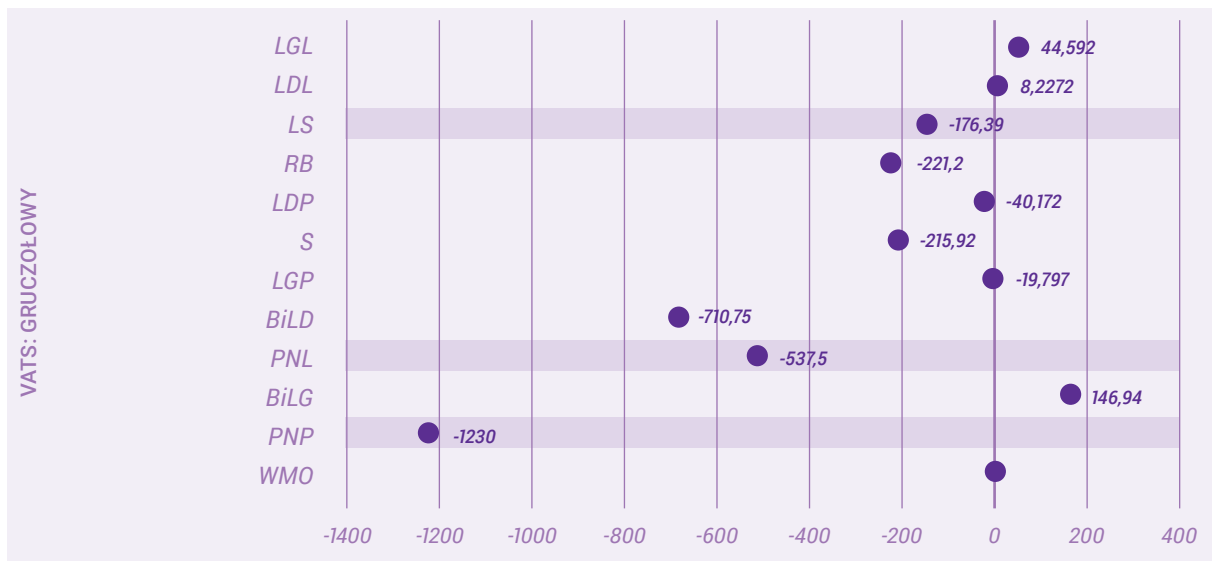
Porównując PNL i PNP dla torakotomii i VATS można spostrzec, że w przypadku PNL skrócenie czasu przeżycia dla torakotomii było o 216 dni krótsze, a w przypadku PNP było dla torakotomii o 1020 dni krótsze.

Dla torakotomii można jeszcze przedstawić dwa rodzaje nowotworu, a mianowicie rakowiaka i raka wielkomórkowego, dla których liczba pacjentów wyniosła odpowiednio: 1321 oraz 1071.

Rys. 3.13.a. Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla torakotomii



Rys. 3.13.b. Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla VATS



W **rakowiaku**, poszczególnym zasięgom resekcji poddane zostały następujące liczby osób: LGL – 195 (15%), LDL – 187 (14%), LS – 219 (17%), RB – 88 (7%), LDP – 211 (16%), S – 39 (3%), LGP – 161 (12%), BiLD – 129 (10%), PNL – 36 (3%), BiLG – 10 (1%), PNP – 26 (2%), WMO – 20 (2%). Zmianę czasu przeżycia liczoną w dniach w rakowiaku po przeprowadzeniu torakotomii przedstawia

rysunek 3.14. (Procedury VATS zostało poddanych 256 pacjentów z rakowiakiem.)

Dla rakowiaka operowanego torakotomią uzyskano dwa wyniki istotne statystycznie oddziaływania zasięgu resekcji na czas przeżycia. Dla S przeżycie skróciło się o 402 dni, a dla PNL wydłużyło o 635 dni.

Rys. 3.14. Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla torakotomii



W raku **wielkokomórkowym**, poszczególnym zasięgom resekcji poddane zostały następujące liczby osób: LGL – 247 (23%), LDL – 115 (11%), LS – 44 (4%), RB – 92 (9%), LDP – 124 (12%), S – 33 (3%), LGP – 278 (26%), BiLD – 31 (3%), PNL – 51 (5%), BiLG – 23 (2%), PNP – 33 (3%).

Zmianę czasu przeżycia liczoną w dniach w raku wielkokomórkowym po przeprowadzeniu torakotomii przedstawia rysunek 3.15. (Procedurze

VATS zostało poddanych 90 pacjentów z rakiem wielkokomórkowym.)

Dla raka wielkokomórkowego operowanego torakotomią uzyskano trzy wyniki istotne statystycznie oddziaływania zasięgu resekcji na czas przeżycia, zawsze było to jego skrócenie. Dla RB przeżycie skróciło się o 750 dni, a dla S i PNP - o 479 dni.

Rys. 3.15. Zmiana czasu przeżycia liczona w dniach dla torakotomii



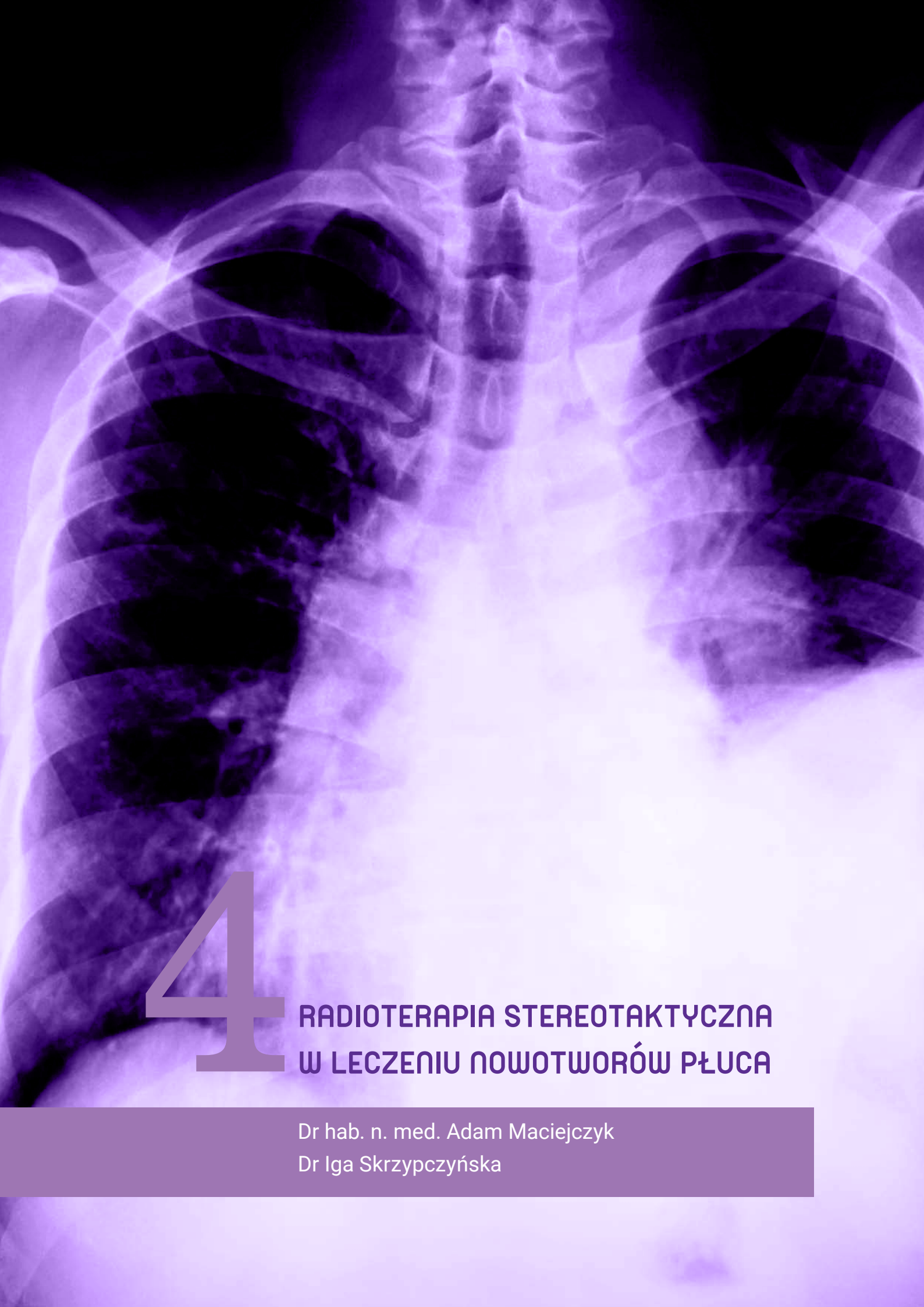
PODSUMOWANIE

Choroby nowotworowe należą do najczęstszych przyczyn umieralności w Polsce, przy czym najwyższą śmiertelność powodują nowotwory tchawicy, oskrzeli i płuc (C33 i C34). Stosując metodę Propensity Score Matching i algorytmów genetycznych oszacowano wpływ 3 rodzajów zmiennych warunkujących na długość przeżycia pacjentów poddanych zabiegom operacyjnym.

Ze względu na liczebności grup pacjentów w poszczególnych typach raka wpływ badanych determinant na przeżycie porównywać można jedynie dla raka płaskonabłonkowego i gruczolowego.

Analizując wpływ stadium choroby zauważono, że dla raka płaskonabłonkowego w przypadku torakotomii wystąpienie stadiów IIA, IB, IIB wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia (odpowiednio o 325, 63 i 124 dni), podczas gdy osoby w stadiach IVA, IIIA i IIIB żyją odpowiednio o 340, 217 i 453 dni krócej w porównaniu do pozostałych chorych na ten nowotwór. Z kolei w przypadku VATS zmiana przeżycia jest istotna statystycznie jedynie dla stadium IIIA, w którym oznacza relatywne skrócenie życia o 329. Zarówno w przypadku torakotomii jak i VATS stadium IIIA oznacza zatem skrócenie przeżycia, relatywnie większe w przypadku VATS.

W przypadku chorych na raka gruczołowego poddanych torakotomii wystąpienie stadiów IVA, IIIA, IIIB, IA1 zmiana oznacza skrócenie czasu przeżycia, podczas gdy stadium IB wiąże się z wydłużeniem o ok. pół roku. Dla pacjentów poddanych VATS choroba w stadium IIIB i IVB wiąże się ze skróceniem życia, podczas gdy pacjenci znajdujący się w stadium IIB żyją dłużej o 160 dni. W stadium IIIB skrócenie czasu życia jest zatem o 97 dni krótsze dla VATS niż torakotomii.



4

RADIOTERAPIA STEREOTAKTYCZNA W LECZENIU NOWOTWORÓW PŁUCA

Dr hab. n. med. Adam Maciejczyk
Dr Iga Skrzypczyńska

RADIOTERPIA STEREOTAKTYCZNA- DEFINICJA POJĘCIA

Radioterapia stereotaktyczna (SBRT-stereotactic body radiotherapy) polega na podaniu wysokiej dawki promieniowania jonizującego do guza nowotworowego, podczas gdy poza guzem następuje gwałtowny spadek dawki, co ma na celu ochronę tkanek zdrowych. W odróżnieniu od standardowej radioterapii ilość frakcji jest zredukowana, zaś dawka frakcyjna jest znacznie wyższa. Jeśli całe leczenie jest realizowane za pomocą tylko jednej dawki mówimy wtedy o radiochirurgii (SRS, stereotactic radiosurgery), lub też dawka może być podana w kilku, 2-5 frakcjach, czyli w ramach hipofrakcjonacji (1). Dzięki takiej modyfikacji w sposobie podania dawki uzyskuje się wysokie efektywne dawki biologiczne. Aby nie uszkodzić zdrowych tkanek wymagana przy radioterapii stereotaktycznej jest wysoka precyzja w podaniu dawki promieniowania, którą uzyskuje się dzięki nowoczesnemu obrazowaniu (włączając w to etap diagnozowania, planowania leczenia oraz realizacji radioterapii), a także możliwości zastosowania stereotaktycznego systemu kontroli właściwego ułożenia pacjenta. Wymagana do realizacji SBRT jest wysoce konformalna dystrybucja dawki, uzyskiwana za pośrednictwem przestrzennej konfiguracji wielu wiązek promieniowania zogniskowanych pod różnym kątem w objętości guza nowotwo-

rowego, wyznaczanych z użyciem systemów planowania leczenia. Cały proces leczenia musi podlegać rygorystycznemu programowi kontroli jakości. Różnice w radioterapii standardowej i stereotaktycznej zestawiono w Tabeli 1 (2).

MIEJSCE RADIOTERAPII STEREOTAKTYCZNEJ W LECZENIU NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO NOWOTWORU PŁUCA

Radioterapia stereotaktyczna, pomimo że jest stosunkowo młodą metodą leczenia, ma już ugruntowaną pozycję w schematach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Według standardów leczenia pacjenci z rozpoznaniem NDRP, w przypadku położonego obwodowo guza z cechą T1 lub T2, u których nie wykazano przerzutów w węzłach chłonnych, w przypadku gdy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, powinni być leczeni z zastosowaniem stereotaktycznej radioterapii (3,4,5). Leczenie operacyjne w przypadku wczesnego zaawansowania stanowi nadal historycznie uwarunkowany standard postępowania. Lobektomia wraz z usunięciem węzłów chłonnych wnęki płucnej i śródpiersia w stadium zaawansowania IA daje możliwość 5-letnich przeżyć na poziomie powyżej 80% (6). Leczenie nieoperacyjnych pacjentów za pomocą radioterapii standardowo frakcjonowanej stosowanej przed erą

Tabela 1. Różnice w radioterapii standardowej i stereotaktycznej

Cecha	Konwencjonalna RT	SRS/SBRT
Dawka frakcyjna	Poniżej 3Gy	Powyżej 5 Gy
Ilość frakcji	Powyżej 10	1-5(8)
Dystrybucja dawki	Homogenna (Max PTV 107%)	Heterogenna (max PTV do 200%)
Gradient dawki poza PTV	Stopniowy	Nagły
Dawka na izodozę	95%	50-95%
Granice guza	Nie zawsze wyraźne	Dobrze zdefiniowane
Margines PTV	cm	Mm

SBRT dawało nieporównywalnie gorsze wyniki, zapewniając długoletnie przeżycie na poziomie poniżej 30% (7). Jednak wprowadzenie do leczenia technik stereotaktycznych, z zastosowaniem efektywnych dawek biologicznych powyżej 100Gy, spowodowało, że kontrola miejscowa jest porównywalna z tą uzyskaną za pomocą leczenia operacyjnego i wynosi w zależności od badania nawet 80-100% (8).

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania radioterapii stereotaktycznej w leczeniu guzów płuca została udowodniona w licznych badaniach odbywających się w Ameryce Północnej, Azji, Europie. W pierwszej kolejności należy omówić między ośrodkowe japońskie badanie, w którym zastosowano szeroki przedział frakcjonowania 30-84 Gy w 1-14 fr (nie mniej niż 4Gy na frakcję). W zależności od podanej dawki kontrola miejscowa znajdowała się w przedziale 57-92%. Na tej podstawie ustalone zostało, że skuteczna biologicznie dawka efektywna (*BED-biologically effective dose*) przy zastosowaniu SBRT, niezależnie od przyjętego schematu frakcjonowania powinna być wyższa niż 100Gy, bowiem w grupie, która otrzymała taką dawkę miejscowa kontrola przekraczała 88% (9,10). W innych licznych badaniach, w tym dużych retrospektywnych oraz badaniach I i II i III fazy, takich w których okres obserwacji po leczeniu był dłuższy niż 30 miesięcy, kontrola miejscowa w okresie 1-5 lat wahała się wynosiła powyżej 80%, przy czym w większości badań plasowała się w okolicach 90%. Całkowite przeżycie w okresie 3 i 5 lat wyniosło 57+/-15% i 45+/-20%. Powyższe dane dotyczą pacjentów w I stopniu zaawansowania. Istotne jest, że zakres dawek stosowanych znajdował się w zakresie od 15Gy w 1 frakcji do 70Gy w 10 fr, przy czym najczęściej stosowanymi schematami były schematy 45-60Gy/3 fr. Z uwagi na porównywalne wyniki nie udało się dotychczas ustalić optymalnego schematu, co z pewnością wymaga dalszych badań (8,11).

Ostre powikłania popromienne mają zazwyczaj łagodny przebieg i nie występują w czasie trwania leczenia. Do powikłań tych należą: popromienne zapalenie płuc, zapalenie przełyku, rumień skóry, ból ściany klatki piersiowej, osłabienie. Późne powikłania dotyczą głównie zapalenia płuc, międzyżebrowego bólu klatki piersiowej, złamań żeber; przy czym ból ściany klatki piersiowej i złamania żeber były związane z bliskim położeniem guza w stosunku do ściany. Raportowana toksyczność powyżej 3 stopnia wynosiła 0-28%, przy czym w większości badań od 0% do poniżej 10%. Najwięcej toksyczności 5 stopnia wystąpiło w badaniu II fazy z Indiany, w którym użyto dawki 60-66Gy podanej w 3 frakcjach. Toksyczność była związana z uszkodzeniem płuc oraz głównych dróg oddechowych(12). Na podstawie tego badania ograniczono zastosowanie SBRT do guzów oddalonych od głównych dróg oddechowych o 2 cm (poza centralną lokalizacją).

Pomimo zanotowanej w badaniu nasilonej toksyczności przy leczeniu guzów w lokalizacji centralnej inne badania wykazały bezpieczeństwo zastosowania SBRT dla guzów zlokalizowanych centralnie, jednak przy zmodyfikowanej frakcjonacji. I tak Chang w MD Anderson Cancer Center po zastosowaniu dawki 50Gy/4 fr osiągnął 100% kontrolę miejscową(13). Z kolei w Vrije University Medical Center Amsterdam zastosowano dawkę 60Gy/8fr otrzymując miejscowe wyleczenie u 92% pacjentów(14). W badaniach tych nie zanotowano nadmiernej toksyczności. Stały się one podstawą do badania I-II fazy RTOG 0813, w którym leczenie realizowano z zastosowaniem dawki 50-60Gy/5fr dla guzów nie większych niż 5 cm i zlokalizowanych centralnie. Dwuletnia kontrola miejscowa w tym badaniu wyniosła 88%, przy całkowitym odsetku powikłań wynoszącym 7,2% i akceptowalnej toksyczności 3 stopnia(15).

Wydolność oddechowa stanowi u wielu pacjentów kryterium dyskwalifikujące z leczenia operacyjnego, większość pacjentów to wieloletni palacze z upośledzoną funkcją płuc. W badaniach RTOG, kryterium dyskwalifikującym od

leczenia operacyjnego była wydolność oddechu FEV1<30-35% wartości należnej. Analizę bezpieczeństwa zastosowania SBRT wśród chorych obciążonych obturacyjną chorobą płuc przeprowadzona w VU University Medical Center w Holandii, potwierdziła możliwość przeprowadzenia radykalnego leczenia miejscowego z użyciem promieniowania jonizującego wśród tej grupy chorych(16) Co więcej w tym samym ośrodku potwierdzono bezpieczeństwo SBRT również u pacjentów, którzy wcześniej przeszli pneumonectomię (17). Daje to możliwość przeprowadzenia skutego miejscowo leczenia u pacjentów, którzy przed erą stereotaksji otrzymaliby leczenie nie dające tak dobrych wyników w zakresie lokalnej kontroli guza. Co więcej, kryterium dyskwalifikującym od tego typu procedur leczniczych jest wystąpienie chorób towarzyszących (np. nadciśnienie płucne, przewlekła niewydolność krążenia, cukrzyca, zaburzenia naczyniowe) dopiero o ciężkim nasileniu, które w znaczącym stopniu upośledzają stan ogólny pacjenta. Ten sam holenderski zespół badaczy wykazał bezpieczeństwo zastosowania SBRT także u chorych powyżej 75 r.ż. (18). Założyć należy, że szeroko rozumiana poprawa w zakresie opieki zdrowotnej oraz trendy demograficzne związane ze starzeniem społeczeństwa będą zwiększały populację obciążonych chorobami współistniejącymi osób dyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego, na rzecz mniej inwazyjnej radioterapii stereotaktycznej.

Obecne zalecenia wskazują, że SBRT w NDRP może być zastosowane w przypadku dyskwalifikacji z leczenia operacyjnego. W ramach badań III fazy podjęto próbę ustalenia czy SBRT może zostać zastosowana także u pacjentów mogących przejść leczenie operacyjne, skoro wcześniejsze badania wskazują na podobną skuteczność, a profil toksyczności SBRT wyjątkowo korzystny. Niestety badania III fazy zostały przedwcześnie zakończone z powodu słabej rekrutacji. W przeprowadzonej łączonej analizie dwóch badań STARS(NCT00840749) i ROSEL(NCT00687986) stwierdzono, że SBRT może być lepiej tolerowanym leczeniem oraz

dawać lepsze wyniki w zakresie całkowitego przeżycia w stosunku do leczenia operacyjnego. Jednak badana grupa składała się z 58 pacjentów, stąd z uwagi na małą próbkę, konieczne są dalsze randomizowane badania (19).

SZCZEGÓLNE PRZYPADKI ZASTOSOWANIA SBRT W LECZENIU GUZÓW PŁUCA

W praktyce klinicznej zdarza się, że nie u każdego pacjenta udaje się diagnostykę guza płuca zakończyć postawieniem ostatecznego rozpoznania histopatologicznego. Przyczyn takiej sytuacji może być kilka: pobrany materiał nie pozwala na postawienie rozpoznania, stan pacjenta uniemożliwia wykonanie inwazyjnej diagnostyki, lokalizacja guza utrudnia przeprowadzenie diagnostyki itp. Sytuacja taka dotyczy pacjentów, którzy z przyczyn ogólnomedycznych nie mogą być zakwalifikowani do leczenia, bądź w tej sytuacji także diagnostyki, za pomocą zabiegu operacyjnego. Dotychczas tacy pacjenci, pomimo istotnego klinicznie podejrzenia nowotworu płuca, nie mogli być leczeni onkologicznie, do czasu kiedy progresja choroby umożliwi zakończenie diagnostyki. Kwestią tą zajęli się Holendrzy, wykazując, że jeśli guz płuca wykazuje kryteria złośliwości w wykonanych badaniach tomografii komputerowej oraz, co istotne, w badaniu PET-TK, to po wykluczeniu chorób zakaźnych, w tym gruźlicy, prawdopodobieństwo, że guz ma inny charakter niż nowotworowy wynosi <5% (20,21). Stąd po przedstawieniu klinicznej sytuacji i ryzyka pacjentowi, za jego zgodą, na podstawie konsyliarnej decyzji co najmniej dwóch lekarzy radioterapeutów, pacjent taki może zostać zakwalifikowany do leczenia stereotaktycznego.

Pomimo, że większość badań i doświadczenia klinicznego związana jest ze stereotaktycznym leczeniem pierwotnych guzów płuca, to metoda ta znajduje zastosowanie przy leczeniu nawrotowych oraz metastatycznych guzów płuca. W analizie przeprowadzonej w M.D. Anderson

Cancer Center stwierdzono, że pacjenci ze wznową NDRP mogą być poddani leczeniu, z bardzo dobrym wynikiem w zakresie kontroli miejscowej, choć u takich chorych należy się liczyć z większą częstością pojawienia się przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia, w porównaniu do guzów pierwotnych (22). Toksyczność leczenia u tych chorych była porównywalna, choć częściej występowało popromienne zapalenie płuc powyżej drugiego stopnia. Innym zagadnieniem jest leczenie przerzutów do płuc, do trzech ognisk przerzutowych może być leczonych z zastosowaniem tej techniki. Najczęściej występujące przerzuty do płuc pojawiają się w przebiegu nowotworu jelita grubego, piersi, szyjki macicy, czerniaka, mięsaka, nowotworów głowy i szyi oraz samego nowotworu płuc. Dane literaturowe wskazują na szerokie zastosowanie tej metody, przy użyciu frakcjonowania wahającego się od 33Gy/6fr do 60Gy/3fr, uzyskując dwuletnią kontrolę miejscową nawet do 96% przy zastosowaniu wyższych dawek (23,24). Uzyskiwane wyniki są porównywalne z wynikami leczenia chirurgicznego, zaś w niektórych przypadkach uzyskane 5-letnie przeżycie wynosiło powyżej 40% (25). Intensywne leczenie miejscowe przy wystąpieniu pojedynczych przerzutów do płuc wpisuje się w tendencję do intensywnego leczenia choroby oligometastatycznej, czyli takiej, gdzie liczba przerzutów jest ograniczona do maksymalnie pięciu, ognisko pierwotne choroby jest kontrolowane, zaś pacjent jest w dobrym stanie ogólnym. Ważnym jest, że SBRT może być

zastosowana także w przypadku wystąpienia obustronnych przerzutowych zmian w płucach (26).

TECHNICZNE ASPEKTY REALIZACJI RADIOTERAPII STEROTAKTYCZNEJ

Zastosowanie na szeroką skalę radioterapii stereotaktycznej nie byłoby możliwe gdyby nie ogromny postęp technologiczny jaki miał miejsce w zakresie diagnostyki i leczenia. Obszary, w których nastąpił znaczny rozwój obejmują postępy w identyfikacji klinicznych czynników prognostycznych, umożliwiając indywidualizację leczenia pacjenta, a także poprawę jakości obrazowania anatomicznego guza i regionalnych węzłów chłonnych, co powoduje precyzyjne określenie docelowej objętości napromieniania. Niemniej jednak, z punktu widzenia radioterapeuty, najważniejsza jest poprawa jakości technologii terapeutycznej: zastosowanie czterowymiarowej tomografii komputerowej (4DCT), wykorzystanie badania PET-CT do planowania leczenia, projektowanie nowych algorytmów obliczeniowych, opracowanie precyzyjnych systemów weryfikacji jakości leczenia.

Realizacja stereotaktycznej radioterapii, w lokalizacji klatki piersiowej, może odbywać się przy użyciu robotycznego akceleratora (CyberKnife), helikalnej tomoterapii lub przystosowanego

Tabela 2. Różnice w systemach do realizacji SBRT

	Promieniowanie	Wiązka	Układ wiązek	Czas	Realizacja
CyberKnife	Fotony 6 MV	12 wymiennalnych cylindrów	Setki niekoplanarnych wiązek	Długi (20-90 min)	Kompaktowy linac na ramieniu robota
Tomoterapia	Fotony 6 MV	MLC	Zsynchronizowana obrót gantry z ruchem MLC	Krótki (15-30min)	Spiralny, CT-like gantry
Linac	Fotony, wiązka stożkowa, bez-stożkowa	MLC, micro-MLC	Liczne izocentra, koplanarny i niekoplanarny układ wiązek i łuków	Krótki (15-30min)	Gantry, rotacyjny

akceleratora liniowego. W Polsce dostępne są wszystkie powyższe metody, przy czym najszerza dostępność dotyczy akceleratorów liniowych, dostępnych we wszystkich ośrodkach radioterapeutycznych. Porównanie poszczególnych metod zestawiono w Tab 2.

PET TK

Warunkiem koniecznym do kwalifikacji pacjentów do radioterapii stereotaktycznej jest wykonanie badania PET-TK znakowanego glukozą [18F]-FDG. Wykonanie tego badania wpływa na poprawność kwalifikacji poprzez prawidłową ocenę stopnia zaawansowania, a także ma znacznie podczas wyznaczania obszaru guza w trakcie planowania radioterapii. Udowodniono zostało, że wykonanie tego badania zmienia stopień zaawansowania u 25-30% pacjentów, głównie z powodu wykrycia ognisk metastatycznych, tak do regionalnych węzłów chłonnych jak i przerzutów odległych (27,28). Dzięki takiej poszerzonej wiedzy, pacjenci są od razu kwalifikowani do odpowiedniego leczenia. Badanie PET-TK ma również zastosowanie przy wyznaczaniu obszaru tarczowego, pozwalając uniknąć popełnienia błędu geograficznego, na przykład pomagając odróżnić aktywny metabolicznie obszar guza od towarzyszącej niedodmy miąższu płucnego(29,30).

4D CT

Aby precyzyjnie wyznaczyć obszar do napromieniania, w sytuacji gdy guz znajduje się w ruchomej oddechowo lokalizacji jaką niezaprzeczalnie jest klatka piersiowa, w ramach planowania radioterapii każdy pacjent powinien mieć wykonaną tomografię lokalizacyjną w opcji 4D(31). Badanie to polega na sprzężeniu zbierania danych z tomografii komputerowej z oceną cyklu oddechowego. W rezultacie otrzymuje się obraz tomograficzny, pogrupowany w zależności od fazy cyklu oddechowego, dzięki czemu można precyzyjnie wyznaczyć ruchomość guza(32). Umożliwia to wyznaczenie obszaru ITV (internal target volume) oraz redukcję marginesów, zazwyczaj doda-

wanych według przyjętego w ośrodku standardu. Dzięki znajomości ruchomości oddechowej guza można wybrać odpowiednią metodą napromieniania, aby zoptymalizować leczenie-wyważyć sposób realizacji radioterapii w stosunku do objętości napromienianych tkanek. Pacjenci mogą być napromieniani (33):

- Na swobodnym oddechu
- Na wstrzymanym oddechu - napromienianie jest rerealizowane gdy pacjent wstrzymuje oddech w określonej fazie
- Za pomocą gatingu - napromienianie jest realizowane gdy guz znajduje się w wyznaczonych fazach oddechowych
- Za pomocą trackingu - wiązki promieniowania podążają za poruszającym się w czasie guzie

ALGORYTMY OBLICZENIOWE

Z uwagi na precyzję jaka jest wymagana przy radioterapii stereotaktycznej także systemy planowania leczenia i algorytmy obliczeniowe muszą być dostosowane do takich działań. Powszechnie używany algorytm Pencil Beam nie uwzględnia korekty na niehomogeniczność tkanek otaczających guza. Stąd konieczne jest zastosowanie bardziej zaawansowanych algorytmów, opracowanych na podstawie systemu Monte Carlo, np. system AAA(34).

KONTROLA OBRAZOWA IGRT

Aby w prawidłowy sposób podać dawkę radioterapii konieczna jest bardzo precyzyjna weryfikacja położenia pacjenta w ramach technik IGRT (image-guided radiation therapy). Sprawdzenie poprawności ułożenia i jego ewentualna modyfikacja powinna odbywać się przed każdą frakcją radioterapii. W zależności od dostępnego w danym zakładzie systemu, sprawdzenie położenia może być przeprowadzone z wykorzystaniem(33):

- Ortogonalnych zdjęć kV
- kV lub MV stożkowej tomografii komputerowej - CBCT (cone beam computer tomography),

- MV helikalnej tomografii komputerowej
- 4D CBCT
- Zintegrowanego „in room” tomografu komputerowego
- Znaczników podczerwieni
- Radiofrequency tracking

KONTROLA JAKOŚCI

Każdy ośrodek rozpoczynający stosowanie SBRT powinien mieć opracowany system kontroli jakości, w skład którego musi wchodzić: ocena badań tomograficznych, właściwe przeprowadzanie fuzji badań, ocena systemów planowania leczenia i algorytmów obliczeniowych, kontrola systemu IGRT, kontrola dosymetrii.

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę trendy światowe wydaje się, że SBRT może być coraz częściej stosowaną metodą leczenia NDRP. Niestety z uwagi na stopnie zaawansowania choroby stwierdzone w momencie rozpoznania choroby poniżej 20% pacjentów jest diagnozowanych w stopniu I i II, które umożliwia zastosowanie radykalnego leczenia miejscowego. W Polsce tylko 17% pacjentów z rozpoznaniem nowotworem płuca zostało zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego. W pozostałych przypadkach nowotwór jest diagnozowany w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu (80%), stąd 5-letnie przeżycia wynoszą średnio ok 13%. Dlatego niezwykle ważne jest podejmowanie systemowych działań w zakresie profilaktyki palenia. Efekt takiego działania jest już widoczny w polskich trendach epidemiologicznych, gdyż od początku lat 90-tych następuje spadek zachorowalności na ten nowotwór wśród mężczyzn, co jest związane ze zmniejszeniem odsetka palących mężczyzn. W badaniu National Lung Screening Trial, będącym randomizowanym badaniem, oceniającym możliwość zastosowania przesiewowej niskodawkowej tomografii komputerowej klatki (LDCT – *low-dose computed tomography*) piersiowej w celu wykrycia wczesnych postaci nowotworów płuc (NLSC). Badanie wykazało, że

w grupie ryzyka, do której należą palacze papierosów, wykonywanie LDCT, zwiększa liczbę zdiagnozowanych pacjentów w stopniu I z 15% do ponad 50%.

Istnieje także wiele niewiadomych dotyczących samej radioterapii stereotaktycznej, należy bowiem:

- określić czynniki ryzyka uogólnienia choroby (dalsza stratyfikacja pacjentów w oparciu o nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne),
- ocenić znaczenie leczenia systemowego w skojarzeniu z SBRT (w tym dynamicznie rozwijającej się immunoterapii),
- precyzyjnie określić schematy frakcjonowania w zależności od lokalizacji i charakteru guza,
- precyzyjnie określić dawki tolerancji dla struktur klatki piersiowej w zależności od sposobu frakcjonowania dawki,
- precyzyjnie określić profil i częstość późnych powikłań po leczeniu.

BIBLIOGRAFIA

1. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL i wsp. *Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality*. Nat Rev Clin Oncol 2010 Aug;7(1):44–54
2. Benedict SH, Yenice KM, Followill D i wsp. *Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101*. Med Phys. 2010 Aug;37(8):4078-101
3. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf
4. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours>
6. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. *Randomized*

- trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer.* Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995 Sep;60(3):615-22
7. Jeremic B, Classen J, Bamberg M. *Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Sep 1;54(1):119-130
 8. Chi A, Liao Z, Nguyen NP i wsp. *Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications.* *Radiother Oncol.* 2010 Jan;94(1):1-11
 9. Onishi H, Araki T, Shirato H i wsp. *Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study.* *Cancer.* 2004 Oct 1;101(7):1623-31
 10. Onishi H, Shirato H, Nagata Y i wsp. *Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study.* *J Thorac Oncol.* 2007 Jul;2(7 Suppl 3):S94-100
 11. Shah JL, Loo BW Jr. *Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer.* *Semin Radiat Oncol.* 2017 Jul;27(3):218-228
 12. Timmerman R, Galvin J, Michalski J i wsp. *Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: Multi-center clinical trials using Stereotactic Body Radiation Therapy in lung cancer.* *Acta Oncol.* 2006;45(7):779-86
 13. Chang JY, Balter PA, Dong L, I wsp.. *Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolatedre-current non-small-cell lung cancer.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 15;72(4):967-71
 14. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ i wsp. *Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer.* *Thorac Oncol.* 2011 Dec;6(12):2036-43
 15. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE i wsp. *Efficacy and toxicity analysis of the NRG oncology/ RTOG 0813 trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for centrally located non-small cell lung cancer (NSCLC).* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Oct 1, 2016; 96(2S):S8
 16. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G i wsp. *Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 1;82(3):1149-56
 17. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, de Jaeger K i wsp. *Outcomes of stereotactic radiotherapy for a new clinical stage I lung cancer arising postpneumonectomy.* *Cancer.* 2009 Feb 1;115(3):587-94
 18. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME i wsp. *Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy.* *Cancer.* 2010 Jan 15;116(2):406-14
 19. Chang JY, Senan S, Paul MA *Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials.* *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):630-7
 20. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF i wsp. *Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial.* *Lancet.* 2002 Apr 20;359(9315):1388-93

21. Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, i wsp. *POORT Study Group. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study*, J Clin Oncol. 2006 Apr 20;24(12):1800-6.
22. Chang JY, Balter PA, Dong L i wsp. *Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Nov 15;72(4):967-71
23. Siva S, Slotman BJ. *Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Lung Metastases: Where is the Evidence and What are We Doing With It?* Semin Radiat Oncol. 2017 Jul;27(3):229-239
24. Siva S, MacManus M, Ball D. *Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review*. J Thorac Oncol. 2010 Jul;5(7):1091-9
25. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF i wsp. *Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy?* Radiother Oncol. 2013 Jun;107(3):409-13
26. Sinha B, McGarry RC. *Stereotactic body radiotherapy for bilateral primary lung cancers: the Indiana University experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 15;66(4):1120-4.
27. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE i wsp. *Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007*. Radiother Oncol. 2009 Apr;91(1):85-94
28. Kolodziejczyk M, Kepka L, Dziuk M i wsp. *Impact of [18F]fluorodeoxyglucose PET-CT staging on treatment planning in radiotherapy incorporating elective nodal irradiation for non-small-cell lung cancer: a prospective study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jul 15;80(4):1008-14
29. Bradley J, Bae K, Choi N i wsp. *A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1;82(1):435-41
30. Nestle U, Kremp S, Grosu AL. *Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives*. Radiother Oncol. 2006 Nov;81(2):209-25
31. Slotman BJ, Lagerwaard FJ, Senan S *4D imaging for target definition in stereotactic radiotherapy for lung cancer*. Acta Oncol. 2006;45(7):966-72
32. Keall P. *4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning*. Semin Radiat Oncol. 2004 Jan;14(1):81-90
33. Sethi RA, Barani IJ, Larson DA, Roach III M, editors. *Handbook of evidence based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy*, Springer 2016
34. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U i wsp. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer*. J Clin Oncol. 2010 Dec 20;28(36):5301-10
35. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR i wsp. *Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer*. N Engl J Med. 2013 May 23;368(21):1980-91.



5

RADIOCHEMIOTERAPIA W III STOPNIU ZAAWANSOWANIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

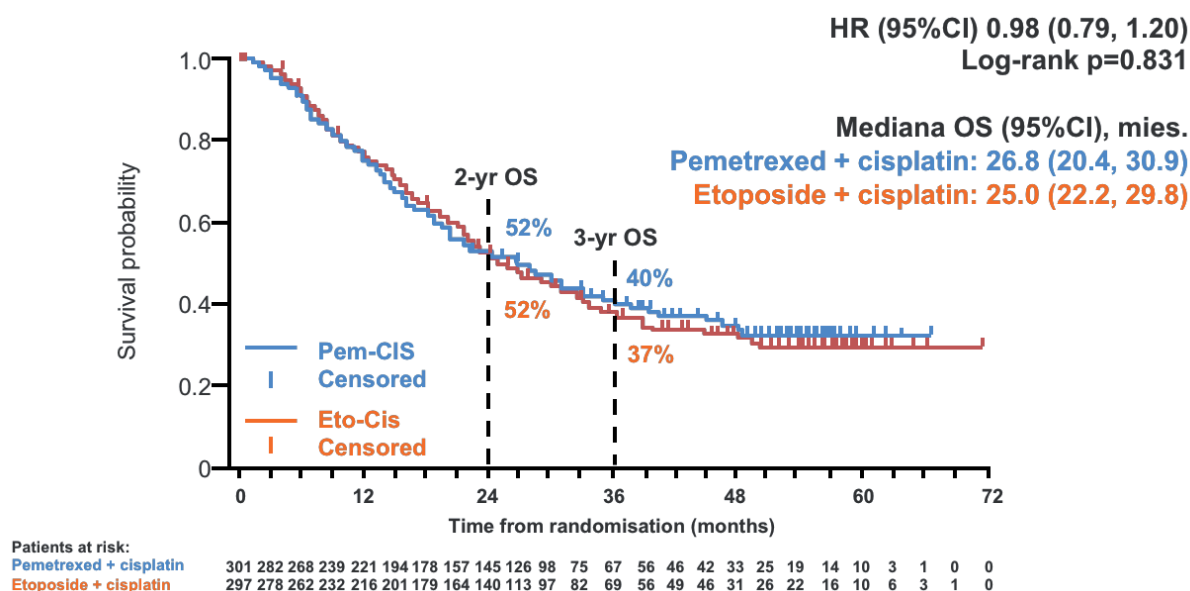
Prof. dr hab. Rafał Dziadziuszko
/ Gdański Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski

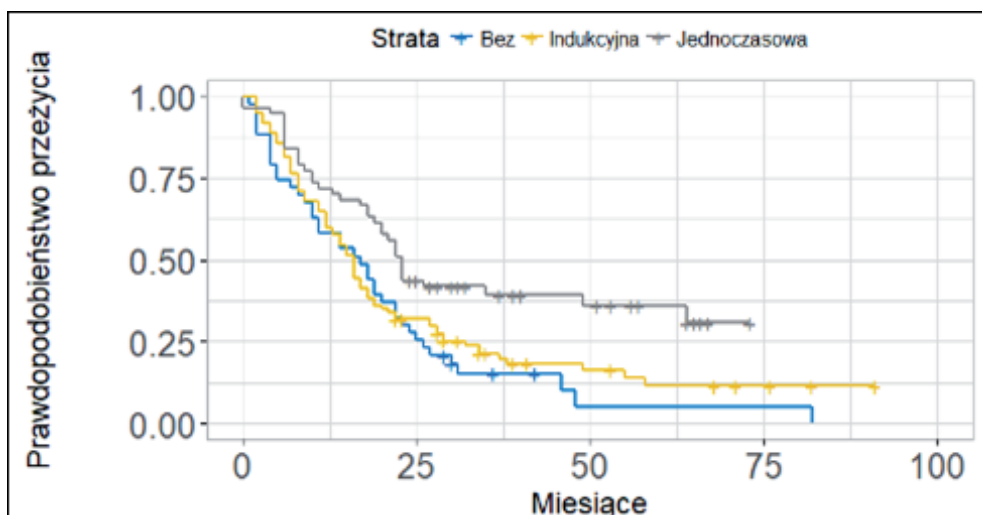
/ Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Postępowaniem z wyboru w miejscowo zaawansowanym NDRP jest radykalna radiochemioterapia – leczeniem o wyższej skuteczności jest jednocześnie stosowanie radioterapii i chemioterapii, natomiast leczenie sekwencyjne może być stosowane w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości przeprowadzenia jednocześnie radiochemioterapii [1, 2]. W przypadku przeciwwskazań do chemioterapii należy zastosować wyłączną radioterapię. Radykalna radioterapia stosowana w skojarzeniu z chemioterapią lub wyłącznie powinna polegać na zastosowaniu dawki 60-66 Gy przy wykorzystaniu fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8-2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem. Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemio-

terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu miejscowego zaawansowania powinny zawierać cisplatynę i etopozyd, winorelbinę lub pemetreksed (w przypadkach raka gruczołowego płuca) [1, 3]. Stosowanie wstępnej lub konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii nie ma naukowego uzasadnienia, natomiast wykazano w badaniu III fazy znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i całkowitego czasu przeżycia po zastosowaniu durwalumabu (monoklonalne przeciwciało anti-PD1) w ramach postępowania konsolidującego po równoczesnej radiochemioterapii [4].



W badaniu PROCLAIM [3] wykazano, że w wyniku leczenia z zastosowaniem skojarzonej radiochemioterapii prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia wynosi ok. 50% natomiast prawdopodobieństwo trzyletniego przeżycia ok. 40% niezależnie od zastosowanego schematu chemioterapii opartej na związkach platyny.



W wyniku badań Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego prowadzonych w latach 2010-2016 (dr Małgorzata Łazar-Poniatowska) stwierdzono medianę czasu przeżycia całkowitego wynoszące odpowiednio 23 vs 16 vs 17 miesięcy w grupach chorych poddanych leczeniu równoczesową radiochemioterapią vs sekwencyjną radiochemioterapią vs wyłącznie radioterapią. Prawdopodobieństwo trzyletniego przeżycia wynosiło odpowiednio: 39% vs 21% vs 15%, natomiast prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia wynosiło odpowiednio: 36% vs 16% vs 5%.

Wyniki równoczesowej radiochemioterapii stosowanej w NDRP w III stopniu zaawansowania dają >30% wyleczeń odległych. Spośród 21 500 zachorowań na raka płuca w Polsce przynajmniej 3 000 to niedrobnokomórkowy rak płuca w III stopniu zaawansowania. Około tysiąc pięćset chorych rocznie kwalifikuje się do równoczesowej radiochemioterapii. Zdaniem konsultantów krajowych (2018) radiochemioterapią równoczesową otrzymuje około 250 chorych rocznie (<20%).

PIŚMIENNICTWO

1. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W i wsp. *2nd ESMO Consensus in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol 2015; 26: 1573-1588.
2. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E i wsp. *Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2010; 28: 2181-2190.
3. Senan S, Brade A, Wang LH i wsp. *PROCLAIM: Randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2016; 34: 953-962.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D i wsp. *Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2017; 377: 1919-1929.



6

WPROWADZENIE DO LECZENIA INHIBITORAMI KINAZY TYROZYNOWEJ

Dr n. med. Katarzyna Stencel,
Prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

/ Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Szpital
Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

Rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet w Polsce i na świecie. W Polsce na raka płuca w 2015 roku zachorowało 14,5 tysiąca mężczyzn i 7,5 tysiąca kobiet. W tym samym roku odnotowano 16,2 tysiąca zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn i 7,4 tysiąca zgonów z powodu raka płuca u kobiet (1). W ostatnim czasie zwiększa się zachorowalność na raka gruczołowego płuca i w chwili obecnej stanowi on około 45% wszystkich rozpoznanych nowotworów płuca. Chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego niepłaskonabłonkowego raka płuca (chorzy na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego oraz chorzy z rozpoznaniem raka mieszanego, z przewagą wymienionych podtypów histologicznych, a także chorzy z nowotworem o nieokreślonym podtypie histologicznym, NOS) mogą odnieść korzyść z leczenia ukierunkowanego molekularnie, ponieważ w tym typie nowotworu najczęściej stwierdza się obecność zaburzeń molekularnych takich jak mutacja aktywująca w genie EGFR, rearanżacja genu ALK, ROS1 czy NTRK oraz mutacja w genie BRAF. Stwierdzenie obecności określonych zaburzeń molekularnych jest dodatnim czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, które w tej sytuacji są skuteczniejsze niż klasyczna chemioterapia, wiążą się z poprawą jakości życia chorych, a ponadto wykazują odmienny profil toksyczności. Podkreśla się konieczność oznaczeń molekularnych w materiale tkankowym bądź cytologicznym chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego niepłaskonabłonkowego raka płuca przed kwalifikacją do chemioterapii systemowej i w przypadku stwierdzenia zaburzeń molekularnych zastosowania leczenia celowanego w 1. linii.

INHIBITORY KINAZY TYROZYNOWEJ EGFR

Mutacje aktywujące w genie EGFR w populacji kaukaskiej występują u 10-15% chorych na raka gruczołowego lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego (2). Stwierdza się

ją częściej u kobiet, osób młodych, niepalących. Do najczęstszych mutacji stwierdzanych w genie EGFR należą delecja w eksonie 19. stanowiąca około 45% wszystkich stwierdzanych mutacji oraz mutacja punktowa w eksonie 21. polegająca na substytucji leucyny arginina w kodonie 858 (L858R) stanowiąca 40-45% mutacji. Inne mutacje w genie EGFR występują zdecydowanie rzadziej (3). Szacowana liczba nowych chorych na niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce w 2018 roku to około 8,5 tysiąca osób, a liczbę nowych chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie EGFR szacuje się na ponad 900 rocznie, z czego blisko 800 osób leczonych będzie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (ang. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI).

Leczenie drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR jest leczeniem z wyboru chorych na przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR i powinno ono stanowić 1. linię leczenia systemowego, a w przypadku, w którym 1. linię stanowiła klasyczna chemioterapia, powinny zostać zastosowane w 2. linii leczenia po stwierdzeniu progresji choroby. TKI EGFR są lekami doustnymi i obejmują trzy generacje: inhibitory 1. generacji (gefitynib, erlotynib), 2. generacji (afatynib, dakomitynib) oraz 3. generacji (ozymertynib).

Gefitynib jest TKI EGFR 1. generacji hamującym odwracalnie receptor EGFR (HER1), stosowanym raz dziennie w dobowej dawce 250 mg niezależnie od przyjmowanego posiłku (4). W przeprowadzonym badaniu klinicznym 3. fazy IPASS, do którego włączano chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB/IV rasy azjatyckiej porównywano skuteczność leczenia 1. linii gefitynibem oraz chemioterapią według schematu karboplatyna/paklitaksel. Wykazano przewagę gefitynibu w zakresie pierwszorzędnego punktu kontrolnego badania, jakim był czas wolny od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) w całej populacji badanej, jak i w podgrupie chorych z mutacją

aktywującą w genie EGFR (zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 52% na korzyść gefitynibu, mPFS 9,5 vs 6,3 miesiąca, 95% CI 0,36-00,64; $p < 0,001$) (5). Podobną medianę PFS w 1. linii leczenia gefitynibem uzyskano u chorych z mutacją aktywującą w genie EGFR, których włączono do jednoramiennego badania klinicznego IFUM (6).

Kolejnym TKI EGFR 1. generacji, który można zastosować zarówno w 1. jak i w 2. linii leczenia, w przypadku, w którym w 1. linii leczenia systemowo stosowano chemioterapię jest erlotynib. Erlotynib stosowany jest w pojedynczej dawce dobowej wynoszącej 150 mg i powinien być przyjmowany co najmniej jedną godzinę przed bądź dwie godziny po posiłku (7). W badaniu klinicznym EORTC, do którego włączano chorych rasy kaukaskiej z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB/IV z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR porównywano skuteczność erlotynibu i klasycznej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Wykazano przewagę erlotynibu w zakresie PFS, którego mediana wynosiła odpowiednio 10,4 vs 5,1 miesiąca dla chorych w ramieniu z erlotynibem i chemioterapią (8).

Do inhibitorów 2. generacji zaliczamy afatynib i dakomitynib. Afatynib jest nieodwracalnym pan-HER inhibitorem wiążącym się z receptorem kowalencyjnie i hamującym tworzenie wszystkich homo i heterodimerów receptorów rodziny HER. Afatynib przyjmowany jest w pojedynczej dawce dobowej wynoszącej 40 mg, co najmniej jedną godzinę przed lub trzy godziny po posiłku, do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (9). Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia afatynibem oceniano w dwóch wielośrodkowych badaniach klinicznych, LUX-Lung 3 będącym badaniem europejskim oraz LUX-Lung 6, które było badaniem azjatyckim. W obu badaniach wykazano przewagę afatynibu w zakresie PFS nad chemioterapią (cisplatyna/pemetrekse w badaniu LUX-Lung 3 i cisplatyna/gemcytabina w badaniu LUX-Lung 6). Mediana PFS u chorych leczonych afatynibem wynosiła 13,6

miesiąca oraz 11 miesięcy odpowiednio dla badania LUX-Lung 3 i 6, podczas gdy mediana PFS u chorych leczonych chemioterapią odpowiednio 6,9 i 5,6 miesiąca (10,11). Ponadto u chorych z obecnością delekcji w eksonie 19, którzy byli leczeni afatynibem wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS). Jak wykazano w badaniu LUX-Lung 3 afatynib zmniejsza ryzyko zgonu o 46% w porównaniu z chemioterapią (mOS 33,3 vs 21,1 miesiąca odpowiednio dla afatynibu i chemioterapii) (12). Afatynib jest skuteczny również u chorych, u których od początku leczenia występują zmiany przerzutowe w ośrodkowym układzie nerwowym, wydłużając medianę PFS o blisko 3 miesiące w porównaniu z chemioterapią (13). Przeprowadzona łączna analiza wyników badań klinicznych LUX-Lung 2, 3 i 6 wykazała również skuteczność afatynibu w zakresie wydłużenia PFS u chorych z obecnością mutacji rzadkich w genie EGFR, jak na przykład mutacji G719X, L861Q oraz S768I i został w tym wskazaniu zarejestrowany przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) (14).

Innym inhibitorem 2. generacji jest dakomitynib. W badaniu klinicznym ARCHER1050 wykazano jego przewagę nad gefitynibem w zakresie PFS (mPFS 14,7 miesiąca dla dakomitynibu i 9,2 miesiąca dla gefitynibu) (15), oraz w zakresie OS (mOS odpowiednio 34,1 miesiąca vs 26,8 miesiąca), za cenę znacznie większej toksyczności (16).

Nie bez znaczenia jest również fakt, że leczenie TKI EGFR oprócz skuteczności w zakresie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby czy wydłużenia przeżycia całkowitego cechuje dodatkowo poprawa jakości życia chorych. W badaniu klinicznym LUX-Lung 3 i 6 wykazano, że leczenie afatynibem wiązało się z wydłużeniem w stosunku do klasycznej chemioterapii czasu do pogorszenia w zakresie trzech podstawowych objawów raka płuca jakimi są kaszel, duszność oraz ból (14). Należy podkreślić, że TKI EGFR cechują się odmiennym profilem toksyczności i podstawowe działania niepożądane chemioterapii, takie jak nudności, wymio-

ty, wypadanie włosów czy mielotoksyczność występują podczas leczenia inhibitorami bardzo rzadko. Najczęstsze działania niepożądane TKI EGFR obejmują biegunkę, wysypkę trądzikopodobną, która lokalizuje się głównie w obrębie skóry twarzy, dekoltu czy owłosionej skóry głowy, a także zapalenie wałów paznokciowych czy wzrost aktywności aminotransferaz (17-20). Dodatkowo różnice w profilu toksyczności występują także pomiędzy poszczególnymi inhibitorami – afatynib częściej powoduje biegunki i wysypkę, podczas gdy po gefitynibie częściej obserwujemy wzrost aktywności aminotransferaz. Działania niepożądane mają zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie, są odwracalne i łatwo poddają się leczeniu objawowemu. W przypadku wystąpienia toksyczności 3. stopnia według CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) lub nieustępującej pod wpływem leczenia objawowego toksyczności stopnia 2. należy wstrzymać leczenie inhibitorem do czasu ustąpienia działania niepożądanego do stopnia 1. lub niższego. Przy wznowieniu leczenia obowiązuje redukcja dawki leku, przy czym redukcja ta możliwa jest w przypadku zastosowania erlotynibu (150 mg-100 mg-50 mg) i afatynibu (40 mg-30 mg-20 mg).

Podczas leczenia TKI EGFR u chorych, u których pierwotnie obserwuje się odpowiedź na leczenie po czasie dochodzi rozwoju wtórnej oporności na leczenie i do progresji choroby. Za wtórną oporność na leczenie w 50-60% odpowiada mutacja T790M w eksonie 20. genu EGFR (21). W przypadku progresji choroby podczas leczenia TKI EGFR 1. lub 2. generacji należy dążyć do ponownego pobrania materiału do badania histopatologicznego w celu poszukiwania mutacji T790M. W przypadku, gdy pobranie to nie jest możliwe albo chory nie wyraża na nie zgody oznaczenie takie może być przeprowadzone z materiału jakim będzie krew obwodowa. Po potwierdzeniu obecności mutacji T790M możliwe jest zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej 3. generacji, ozymertynibu. Skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w 2. linii leczenia oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym

badaniu klinicznym AURA-3. Chorych z obecnością mutacji T790M losowo przydzielano w stosunku 2:1 do ramienia otrzymującego ozymertynib oraz do ramienia otrzymującego standardową chemioterapię (pemetreksed+cisplatyna/karboplatyna) i wykazano wydłużenie PFS u chorych otrzymujących ozymertynib z redukcją ryzyka progresji choroby o 70% (mPFS 10,1 vs 4,4 miesiąca; HR 0,30; 95% CI 0,23-0,41; $p < 0,001$). Skuteczność ozymertynibu potwierdzono również u chorych, u których stwierdzono przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym (22). Na podstawie wyników badania klinicznego FLAURA ozymertynib został również zarejestrowany w leczeniu 1. linii chorych na NDRP z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR. W badaniu FLAURA chorych w stosunku 1:1 przydzielono losowo do ramienia otrzymującego TKI EGFR 1. generacji (erlotynib lub gefitynib) lub do ramienia otrzymującego ozymertynib. Wykazano wydłużenie mediany PFS w ramieniu z ozymertynibem w stosunku do chorych otrzymujących chemioterapię. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 18,9 i 10,2 miesiąca (HR 0,46; $p < 0,001$) (23). Dane dotyczące OS nie są jeszcze dojrzałe. Ozymertynib przyjmuje się raz dziennie w dobowej dawce wynoszącej 80 mg niezależnie od spożywania posiłku, z możliwością dwukrotnej redukcji dawki leku (24).

W chwili obecnej w Polsce refundowane są w ramach Programu Lekowego erlotynib, gefitynib i afatynib w 1. linii leczenia oraz erlotynib i gefitynib w 2. linii leczenia u chorych, u których EGFR TKI nie był stosowany w 1. linii, a także ozymertynib w 2. linii u chorych z progresją choroby podczas stosowania TKI EGFR 1. lub 2. generacji, z obecnością mutacji T790M w eksonie 20. genu EGFR (25).

INHIBITORY KINAZY TYROZYNOWEJ ALK

Rearanżację w genie ALK stwierdza się u 3-5% chorych na NDRP, najczęściej u chorych na raka gruczołowego, z podtypem sygnetowatkomórkowym (ang. *signet ring*), częściej u osób

młodszych, niepalących, z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych nadobojczykowych/szyjnych czy z obecnością wysięku opłucnowego. Obecność rearanżacji w genie ALK i mutacji aktywującej w genie EGFR/KRAS wzajemnie się wykluczają. Podobnie jak TKI EGFR, TKI ALK również obejmują 3 generacje leków: 1 generacja (kryzotynib), 2. Generacja (alektynib, certynib, brygatynib) i 3 generacja (lorlatynib).

Skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu w leczeniu 2. linii u chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK oceniano w badaniu klinicznym PROFILE 1007. Chorych, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na pochodnych platyny przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego kryzotynib w dawce 250 mg dwa razy na dobę lub chemioterapię (docetaksel lub pemetreksed). U chorych w ramieniu z kryzotynibem stwierdzono wydłużenie PFS o prawie 5 miesięcy w stosunku do chemioterapii, z redukcją ryzyka progresji choroby o 51% (mPFS 7,7 vs 3,0 miesiąca, HR 0,49; 95% CI 0,37-0,64; $p < 0,001$) (26). Kryzotynib został również zarejestrowany w 1. linii leczenia chorych na ALK+ NDRP. Jego skuteczność i bezpieczeństwo porównywano ze skutecznością i bezpieczeństwem chemioterapii 1. linii (cisplatyna i pemetreksed) w wieloośrodkowym badaniu klinicznym PROFILE 1014. Wykazano, że kryzotynib w porównaniu do chemioterapii wydłuża czas wolny od progresji choroby oraz zmniejsza ryzyko progresji choroby aż o 55% (27). Typowe działania niepożądane ALK TKI, które występują u chorych leczonych chemioterapią zdecydowanie rzadziej obejmują: zaburzenia widzenia pod postacią błysków czy słupów światła, obrzęki obwodowe, biegunkę, zaparcia, wymioty, podwyższenie aktywności aminotransferaz. Natomiast podczas stosowania standardowej chemioterapii u chorych częściej występuje zmęczenie, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość czy zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (27). U chorych, u których do progresji choroby doszło podczas leczenia inhibitorem ALK 1. generacji istnieje możliwość zastosowania inhibitora 2. generacji – brygatynibu, certynibu czy alektynibu.

W badaniu III fazy porównującym brygatynib z kryzotynibem stwierdzono znamienne różnice na korzyść brygatynibu (zmniejszenie względnego ryzyka progresji choroby lub zgonu o 51%), w szczególności u chorych z przerzutami w OUN (zmniejszenie względnego ryzyka progresji choroby lub zgonu o 80%) (28). Natomiast u chorych leczonych brygatynibem w dawce 180 mg/d (po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem a wcześniej chemioterapią mediana czasu do progresji w OUN 18,4 miesiąca a mediana całkowitego przeżycia 34,1 miesiąca (29, 30).

W badaniu klinicznym ALEX wykazano, że zastosowanie w 1. linii leczenia alektynibu w porównaniu do kryzotynibu zmniejsza ryzyko progresji choroby o 57%. Mediana PFS wynosi odpowiednio 34,8 miesiąca i 10,9 miesiąca dla alektynibu i kryzotynibu (HR 0,43; 95% CI 0,42-0,58) (31). Ponadto alektynib charakteryzuje się większą skutecznością w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Skumulowane, 12-stomiesięczne ryzyko progresji zmian przerzutowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego jest znacznie mniejsze podczas stosowania alektynibu (9,4% vs 41,4% dla kryzotynibu) (32). U chorych stosujących alektynib rzadziej występują nudności, wymioty, biegunki, zaburzenia widzenia i obrzęki obwodowe, natomiast częściej pojawiają się zwiększenie masy ciała, bóle mięśniowo-szkieletowe i reakcje nadwrażliwości na światło. Lekiem, który przełamuje oporność na alektynib jest ALK TKI 3. generacji, lorlatynib.

W chwili obecnej w Polsce refundowany jest w ramach Programu Lekowego jedynie kryzotynib w 2. linii leczenia u chorych z progresją choroby po lub w trakcie leczenia pochodnymi platyny (25).

INHIBITORY KINAZY TYROZYNOWEJ ROS1, NTRK i BRAF

Rearanżacja genu ROS1 występuje u 1-2% chorych na NDRP rasy kaukaskiej, wśród chorych

rasy azjatyckiej odsetek ten jest nieco wyższy i wynosi 2-3%. Rearanżację ROS1 wykrywa się częściej u chorych młodszych, niepalących, z rozpoznaniem podtypu litego raka gruczołowego płuca (33). Lekami o udowodnionej skuteczności u chorych z obecnością rearanżacji w genie ROS1 są kryzotynib, cerytynib, lorlatynib czy entrektynib. U chorych ROS1-dodatnich leczonych kryzotynibem mediana PFS wynosi 19,2 miesiąca, a odsetek odpowiedzi na leczenie sięga 72% (34). W analizie danych pochodzących z trzech wieloośrodkowych badań klinicznych ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia entrektynibem wykazano, że mPFS u chorych na ROS1-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca wynosi aż 29,6 miesiąca (95% CI 7,7-36,6 miesiąca) (35).

Częstość występowania fuzji TRK w NDRP jest mniejsza niż 1%. Jednak zastosowanie w tym przypadku entrektynibu wiąże się z odsetkiem odpowiedzi wynoszącym blisko 60%. Mediana PFS u chorych na nowotwory lite leczonych entrektynibem wynosiła 11,2 miesiąca (95% CI 8-14,9 miesiąca) a mediana OS 20,9 miesiąca (14,9-NR) (36). Entrektynib posiada bardzo korzystny profil toksyczności i wykazuje bardzo wysoką aktywność u chorych z obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.

Częstość mutacji w genie BRAF w raku płuca wynosi 2-4%. Wykrywana jest najczęściej u chorych na raka gruczołowego płuca, częściej u kobiet, u obecnych lub byłych palaczy. Mutacja V600E stanowi około 50% wszystkich mutacji wykrywanych w genie BRAF. Skojarzenie dabrafenibu z trametynibem zostało zarejestrowane do leczenia chorych na BRAF V600E-dodatniego NDRP na podstawie wyników wieloośrodkowego badania klinicznego 2. fazy. U chorych leczonych dabrafenibem i trametynibem odsetek objektywnych odpowiedzi na leczenie wynosił 64%, a mOS 24,6 miesiąca (37).

W ramach aktualnych programów lekowych w Polsce nie jest refundowane leczenie TKI chorych z rearanżacją w genie ROS1, fuzją genów NTRK czy mutacją w genie BRAF.

PODSUMOWANIE

Leczenie systemowe klasyczną chemioterapią chorych na NDRP przynosi niezadowalające efekty. Możliwa jest znaczna poprawa wyników leczenia, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego chorych przy zastosowaniu leczenia ukierunkowanego molekularnie. Wymaga to jednak oznaczeń molekularnych i poszukiwania zaburzeń genetycznych, których obecność jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie celowane. Terapie celowane możliwe są do zastosowania u niewielkiego odsetka chorych z uwagi na niewielką częstość występowania zaburzeń molekularnych. Podkreśla się jednak konieczność ich poszukiwania już przed rozpoczęciem leczenia systemowego klasyczną chemioterapią, co stwarza możliwość bardziej wartościowej terapii chorym z ich obecnością. Nie bez znaczenia jest także poprawa jakości życia chorych leczonych TKI oraz opóźnienie nasilenia się objawów raka płuca. Dodatkowo działania niepożądane są odmienne od działań niepożądanych chemioterapii, zwykle łagodne bądź umiarkowane, odwracalne i łatwo poddające się leczeniu objawowemu. Dlatego też leczenie TKI powinno być rozważane w pierwszej kolejności w przypadku istnienia znanych celów molekularnych, dla których opracowano i zarejestrowano terapie systemowe.

PIŚMIENICTWO

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku*. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2017
2. Lindeman N, Cagle P, Aisner D. i wsp. *Updated molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology*. Journal of Thoracic Oncology, 2018; 13:323-358
3. Sharma S, Bell D, Settleman J. i wsp. *Epidermal growth factor receptor mutations in*

- lung cancer*. Nature Reviews Cancer, 2007; 7(3):169-81
4. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170329137415/anx_137415_pl.pdf
 5. Mok T, Wu Y, Thongprasert S. i wsp. *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. NEJM, 2009;361:947-957
 6. Douillard J, Ostoros G, Ciuleanu T. i wsp. *First-line gefitinib in caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study*. British Journal of Cancer, 2014, 110,55-62
 7. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200509199999/anx_9999_pl.pdf
 8. Rosell R, Carcereny E, Gervais R. i wsp. *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncology, 2012; 13(3):239-46
 9. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_pl.pdf
 10. Sequist L, Chih-Hsin Yang J, Yamamoto N. i wsp. *Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations*. Journal of Clinical Oncology, 2013, 31(27); 3327-34
 11. Wu YL, Zhou C, Hu C. i wsp. *Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncology, 2014;15(2):213-22
 12. Chih-Hsin Y, Yi-Long Wu, Schuler M. i wsp. *Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials*. Lancet Oncology 2015
 13. Shuler M, Wu Yi-Long, Hirsh W. et al. *First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases*. Journal of Thoracic Oncology, 2016, 11(3):380-390
 14. Shuler M, Wu Yi-Long, Hirsh V. i wsp. *First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases*. Journal of Thoracic Oncology, 2016;3:380-390
 15. Wu Yi-Long, Cheng Y, Zhou X. i wsp. *Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer (ARCHER1050): a randomised, open label, phase 3 trial*. Lancet Oncology 2017
 16. Mok T, Cheng Y, Zhou X. i wsp. *Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations*. Journal of Thoracic Oncology 2018
 17. Rosell R, Carcereny E, Gervais R. i wsp. *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncology, 2012; 13(3):239-46
 18. Zhou C, Wu Yi-Long, Chen G. i wsp. *Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open label, randomised, phase 3 study*. The Lancet Oncology, 2011

19. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K. i wsp. *Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR*. New England Journal of Medicine 2010;362:2380-8
20. Sequist L, Martins R, Grunberg S. i wsp. *First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations*. Journal of Clinical Oncology, 2008;10;26(20):3472
21. Santarpia M, Liguori A, Karachaliou N. i wsp. *Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy*. Lung Cancer, 2017;8:109-125.
22. Mok T, Wu Yi-Long, Ahn Myung-Ju. i wsp. *Osimertinib or Platinum-Pemetrex in EGFR T790M-Positive Lung Cancer*. New England Journal of Medicine, 2017;376:629-640
23. Soria J, Ohe Y, Vansteenkiste J. i wsp. *Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. New England Journal of Medicine, 2018;378:113-125
24. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170424137471/anx_137471_pl.pdf
25. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>
26. Shaw A, Kim Dong-Wan, Nakagawa K. i wsp. *Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer*. New England Journal of Medicine, 2013;368:2385-2394
27. Solomon B, Mok T, Kim Dong-Wan. i wsp. *First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer*, New England Journal of Medicine, 2014;371:2167-2177
28. Camidge D.R., Kim H.R., Ahn M.J. et al. *Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. New England Journal of Medicine. 2018; 379:2027-2039.
29. Kim DW., Tiseo M., Ahn M.J. et al. *Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial*. Journal of Clinical Oncology. 2017; 1;35(22):2490-2498.
30. Huber R.M., Kim DW., Ahn M.J. et al. *Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status*. Journal of Clinical Oncology. 2018; 36(15) 9061-9061.
31. Hanna N, Johnson D, Temin S. i wsp. *First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2017;20;35(30):3484-3515
32. Peters S, Camidge R, Shaw A. *Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. New England Journal of Clinical Oncology
33. Kohno T, Nakaoku T, Tsuta K. i wsp. *Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer*. Translational Lung Cancer Research, 2015;4(2):156-64
34. Shaw A, Friboulet L, Leshchiner I. i wsp. *Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F*. New England Journal of Medicine, 2016;374:54-61
35. Myun-Ju Ahn i wsp. WCLC 2017
36. Drilon A, Siena S, Ignatius S. i wsp. *Safety and Antitumor Activity of the Multi-Targeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib (RXDX-101): Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1)*. Cancer Discovery, 2017
37. Planchard D, Smit E, Groen H. i wsp. *Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E – mutant metastatic non-small-cell lung cancer*. Lancet Oncology, 2017



7

INHIBITORY KINAZY TYROZYNOWEJ W LECZENIU 1.SZEJ LINII CHORYCH NA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W STOPNIU IIIB LUB IV

Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk

/ Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Onkologii,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ODWRACALNE INHIBITORY KINAZY TYROZYNOWEJ EGFR

Odwracalne inhibitory kinazy tyrozynowej (IKT) EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*) mogą być stosowane w leczeniu I i II linii u chorych na miejscowo zaawansowanego (stadium IIIB) lub zaawansowanego (stadium IV) NDRP z mutacjami aktywującymi w genie EGFR. Mutacje w genie EGFR występują przede wszystkim u niepalących chorych na raka gruczołowego, częściej u kobiet i chorych rasy azjatyckiej. W populacji polskiej mutacje w genie EGFR stwierdza się u 7,5-8,5% chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy. Wystąpienie mutacji w genie EGFR powoduje zmiany w aktywności kinazy tyrozynowej EGFR, która przeprowadza fosforylację receptora przy braku jego stymulacji przez ligandy (stała aktywność receptora). Odwracalne IKT EGFR łączą się w sposób niekowalencyjny (odwracalny) z kieszonką wiążącą ATP w kinazie tyrozynowej uniemożliwiając fosforylację i aktywację kolejnych białek wewnątrzkomórkowego szlaku sygnałowego. Doprowadza to do śmierci komórki nowotworowej w drodze apoptozy. IKT EGFR mają także powinowactwo do prawidłowego EGFR, co umożliwiło rejestrację erlotynibu w III linii leczenia u chorych bez mutacji w genie EGFR. Ten fakt powoduje także charakter działań niepożądanych wynikających ze stosowania IKT EGFR. Blokowanie szlaku sygnałowego rozpoczynającego się od EGFR może uszkadzać również prawidłowe komórki nabłonka czy naskórka, co wiąże się najczęściej z wystąpieniem wysypek skórnych i biegunek. Niekowalencyjny charakter wiązania z kinazą tyrozynową powoduje, że odwracalne IKT EGFR są lepiej tolerowane niż nieodwracalne inhibitory tej kinazy.

Do stosowanych w Polsce odwracalnych IKT EGFR należą dwa leki: gefitynib i erlotynib. Oba leki dostępne są w tabletkach, przy czym gefitynib stosuje się w dawce 250 mg raz na dobę, a erlotynib w dawce 150 mg raz na dobę. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych terapii możliwa jest reedukacja dawki erlotynibu. Brak jest możliwości redukcji dawki

gefitynibu. Odwracalne IKT EGFR były pierwszymi lekami ukierunkowanymi molekularnie, które zostały zarejestrowane w Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych do leczenia I linii u chorych na NDRP z predyspozycjami genetycznymi. W Polsce refundacja gefitynibu miała miejsce w 2012 roku. Rok później refundacją został objęty erlotynib, a w roku 2015 – pierwszy nieodwracalny IKT EGFR – afatynib (afatynib może być stosowany tylko w I linii leczenia)

DIAGNOSTYKA

Kwalifikacja do terapii IKT EGFR możliwa jest na podstawie badania genetycznego przeprowadzanego w DNA wyizolowanym z komórek nowotworowych. Komórki lub tkanka nowotworowa uzyskane w drodze zabiegów torakochirurgicznych lub częściej za pomocą małoinwazyjnych metod jak bronchoskopia przekazywane są do pracowni patomorfologicznych, gdzie zachodzi proces ich utrwalania i archiwizacji w postaci bloczków parafinowych. Diagnostyka patomorfologiczna może być także przeprowadzona w preparatach cytologicznych wybarwionych hematoksyliną lub eozyną. Po uzyskaniu rozpoznania nowotworu o typie innym niż płaskonabłonkowy (u chorych na raka płaskonabłonkowego wystąpienie mutacji genu EGFR należy do niezmiernej rzadkości), materiał przekazywany jest do laboratorium genetycznego. Tam, po procesie odparafinowania w przypadku bloczków parafinowych lub odklejenia szkiełka nakrywkowego w przypadku preparatów cytologicznych, przeprowadza się izolację DNA z miejsc o najwyższej zawartości komórek nowotworowych wskazanych przez patomorfologa.

Zaleca się badanie wszystkich mutacji genu EGFR w eksonach 18.-21., które występują z częstością większą niż 1% wśród znanych mutacji EGFR. Metody genetyczne wykorzystywane w laboratoriach muszą charakteryzować się czułością umożliwiającą wykrycie mutacji w genie EGFR w przypadku istnienia w materiałach przesłanych do diagnostyki co najmniej 20% komórek nowotworowych. W praktyce oznacza

to, że do badania nieprawidłowości genu EGFR wykorzystuje się różne testy allelospecyficznego PCR wykonywanego w czasie rzeczywistym (ang. *real time polymerase chain reaction*). U chorych na NDRP badanie mutacji genu EGFR jest pierwszym, ale nie jedynym badaniem czynników predykcyjnych w kwalifikacji do leczenia. Po wykluczeniu mutacji w genie EGFR w następnej kolejności powinno wykonać się diagnostykę nieprawidłowości w genach ALK, ROS1, BRAF oraz ekspresji białka PD-L1. W Polsce nie wszystkie z tych badań wykonuje się rutynowo z uwagi na brak refundacji odpowiednich leków.

Testy real time PCR wykorzystywane w diagnostyce czynników predykcyjnych charakteryzują się dużą czułością i powtarzalnością oraz posiadają certyfikaty CE IVD, który dopuszcza je do diagnostyki in vitro w krajach UE. Ponadto laboratoria genetyczne muszą spełniać odpowiednie normy jakości regulowane właściwymi rozporządzeniami Ministra Zdrowia. Badanie mutacji genu EGFR jest odrębnie wycenione przez NFZ (Zarządzenie Prezesa NFZ nr 66/2018) i może być refundowane dla tych szpitali, które prowadzą diagnostykę chorych na raka płuca.

SKUTECZNOŚĆ TERAPII ODWRACALNYMI IKT EGFR

Skuteczność odwracalnych IKT EGFR w I linii leczenia u chorych na NDRP z mutacjami genu EGFR udowodniono w kilku dużych, randomizowanych badaniach klinicznych III fazy. Wyniki siedmiu najważniejszych badań przedstawiono w Tabeli 1. Większość badań, z wyjątkiem badania IPASS, rekrutowała wyłącznie chorych z mutacjami w genie EGFR. W badaniu IPASS wzięli udział zarówno chorzy z mutacjami w genie EGFR, jak i pacjenci bez tej nieprawidłowości genetycznej, przy czym chorzy bez mutacji w genie EGFR odnieśli istotnie wyższą korzyść ze stosowania chemioterapii niż gefitynibu. W badaniach ENSURE, OPTIMAL, IPASS, NEJ-002 i WJTOG3405 wzięli udział wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej. Badania EURTAC i IFUM rekrutowały wyłącznie chorych rasy kauka-

skiej. W większości badań, z wyjątkiem badania IFUM, skuteczność IKT EGFR porównywano do skuteczności chemioterapii (ang. *chemotherapy, CTH*) opartej na związkach platyny. Jedynie badanie IFUM było badaniem jednoramiennym, a jego celem było wykazanie skuteczności gefitynibu u chorych rasy kaukaskiej. Chorzy z mutacjami genu EGFR, którzy w I linii otrzymali chemioterapię, w II rzucie leczenia otrzymywali zazwyczaj IKT EGFR (ang. *crossover*).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival PFS*) u chorych na NDRP z mutacjami w genie EGFR otrzymujących odwracalne IKT EGFR wynosi około 11 miesięcy. Natomiast w przypadku zastosowania u takich pacjentów chemioterapii – mediana PFS nie przekracza 4-6 miesięcy. Tym samym redukcja ryzyka progresji w wyniku stosowania IKT EGFR w porównaniu do chemioterapii wynosi około 65%. Mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*) w omawianej grupie chorych nie różni się w zależności od sposobu leczenia. Zarówno chorzy, którzy w I linii terapii byli leczeni IKT EGFR, jak i pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię I linii, osiągają medianę OS około 20-30 miesięcy. Należy jednak pamiętać o bardzo wysokim odsetku chorych leczonych chemioterapią I linii, którzy w II linii leczenia otrzymali IKT EGFR (odsetek cross over w niektórych badaniach przekraczał 90%). Dlatego można przyjąć, że większość chorych z mutacjami w genie EGFR było na jakimś etapie terapii eksponowanych na działanie IKT EGFR. Pamiętać także należy, że u chorych, u których z jakiś przyczyn niemożliwe było zastosowanie IKT EGFR po chemioterapii, mediana OS nie przekraczała 12 miesięcy. Taki czas przeżycia całkowitego jest także zgodny z obserwacjami z wcześniejszych badań klinicznych, w których stosowano różne schematy chemioterapii I linii u chorych z nieznanym statusem genu EGFR. W związku z tym możemy wywnioskować, że wprowadzenie odwracalnych IKT EGFR do terapii I linii u chorych na NDRP z mutacjami w genie EGFR wydłużyło czas ich życia o ponad rok. Znaczącej poprawie w okresie leczenia uległa

także jakość życia pacjentów (nieraz całkowita eliminacja objawów choroby przy niewielkich działaniach niepożądanych terapii).

Tabela 1. Skuteczność odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na NDRP z mutacjami w genie EGFR

Nazwa badania	Rodzaj leczenia i liczba chorych (n)	% cross over	PFS w miesiącach (HR [95%CI])	OS w miesiącach (HR [95%CI])	ORR
ENSURE	Erlotinib (n = 110) Cisplatyna i gemcytabina (n = 107)	Erlotinib/CTH: 63 CTH/IKT: 83 Tylko erlotynib: 23,2 Tylko CTH: 22,9	11.0 (0.34 [0.22–0.51])	26.3 (0.91 [0.63–1.31])	63%
EURTAC	Erlotinib (n = 86) CTH oparta na związkach platyny (n = 87)	Erlotinib/CTH: 57 CTH/IKT: 82 Tylko erlotynib: 17,2 Tylko CTH: 1,6*	9.7 (0.37 [0.25–0.54])	22.9 (0.92 [0.63–1.35])	58%
OPTIMAL	Erlotinib (n = 82) CTH oparta na związkach platyny (n = 72)	Erlotinib/CTH: 60 CTH/IKT: 72 Tylko erlotynib: 18,6 Tylko CTH: 11,2	13.1 (0.16 [0.10–0.26])	22.8 (1.19 [0.83–1.71])	83%
IPASS	Gefitynib (n = 132) Karboplatyna i paklitaksel (n = 129)	Gefitynib/CTH: 75 CTH/IKT: 64,3 Tylko erlotynib: 22 Tylko CTH: 28,8	9.5 (0.48 [0.36–0.64])	21.6 (1.00 [0.76–1.33])	71%
NEJ-002	Gefitynib (n = 114) Karboplatyna i paklitaksel (n = 114)	Gefitynib/CTH: 64,9 CTH/IKT: 95,6 Tylko erlotynib: 28,1 Tylko CTH: 1,75	10.8 (0.32 [0.24–0.44])	27.7 (0.89 [0.63–1.24])	74%
WJTOG 3405	Gefitynib (n = 86) Cisplatyna i docetaksel (n = 114)	Gefitynib/CTH: 61 CTH/IKT: 91	8.4 (0.33 [0.21–0.54])	34.8 (1.25 [0.88–1.78])	62%
IFUM	Gefitynib (n = 106)	Nie dotyczy	9.7 [8.5-11]	19.2 [17-nie osiągnięte] dane od 27% chorych	70%

* 5 chorych leczonych chemioterapią I linii zmarło, a kolejnych 5 znikło z obserwacji. Skróty: CTH (ang. *chemotherapy*) – chemioterapia, IKT – inhibitory kinazy tyrozynowej, PFS (ang. *progression free survival*) – czas wolny od progresji, OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite, ORR (ang. *overall response rate*) – całkowity odsetek odpowiedzi, HR (ang. *hazard ratio*) – współczynnik hazardu.

Tabela 2. Liczebność populacji, którą można objąć leczeniem IKT EGFR w I linii terapii na podstawie wyliczeń analityków AOTMiT przedstawiono w tabeli poniżej („Analiza weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tagrisso [ozymertynib] w ramach programu lekowego”; z 12 maja 2017 r. - str. 24: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/AWA/037_AWA_OT_4351_7_2017_Tagrisso_rak_pluca_2017.05.12_BIP.pdf)

Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD-10 C34)	22 000
Wśród nich: % chorych na NDRP	85% - 18 700
Wśród nich: % chorych w stopniu zaawansowania IIIB lub IV	60% - 11 200
Wśród nich: % chorych, u których wykonano test na obecność mutacji EGFR	60% - 6 732
Wśród nich: % chorych z potwierdzoną obecnością mutacji EGFR	10% - 673

Tabela 3. Liczba chorych leczonych w I. linii erlotynibem lub gefitynibem w ramach funkcjonujących programów lekowych. U wszystkich pacjentów została potwierdzona mutacja genu EGFR. („Analiza weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tagrisso [ozymertynib] w ramach programu lekowego”; z 12 maja 2017 r. - str. 24 i 25: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/AWA/037_AWA_OT_4351_7_2017_Tagrisso_rak_pluca_2017.05.12_BIP.pdf oraz „Analiza weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją leku Xalkori [kryzotynib] w ramach programu lekowego”; z 5 stycznia 2018 r. - str. 16: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT_4331.6.2017_XALKORI_\[kryzotynib\]_ROSI_2018.01.05.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT_4331.6.2017_XALKORI_[kryzotynib]_ROSI_2018.01.05.pdf))

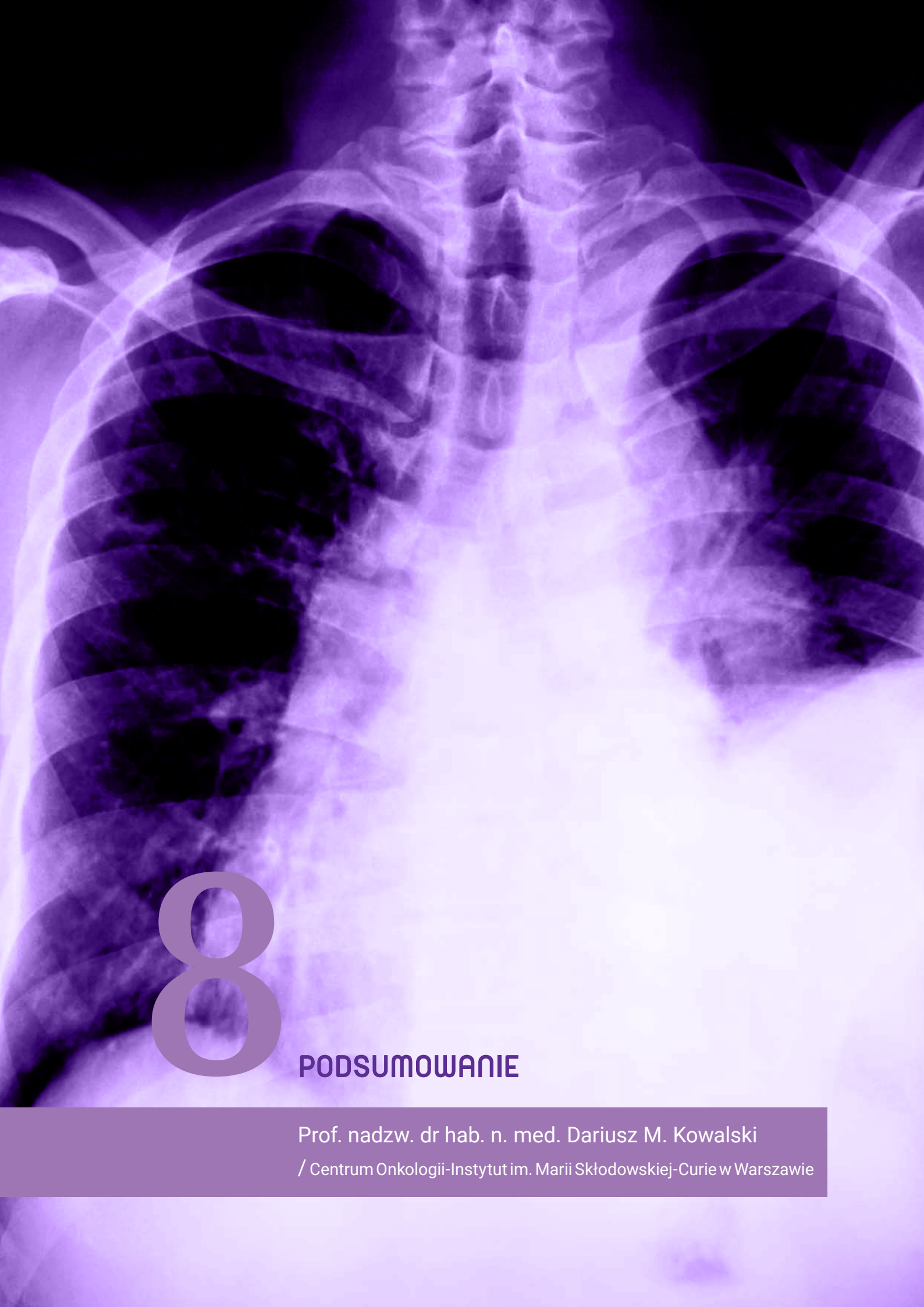
Liczba Pacjentów	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Erlotynib	0	28	67	91	82	65
Gefitynib	43	56	56	49	68	50
Afatynib	0	0	0	33	101	74
Łącznie	43	84	133	173	251	189

PIŚMIENNICTWO

1. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al. *The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Oncotarget*. 2016; 7(48): 78985-78993.
2. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. *Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors. Guideline from College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology*. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142: 321-346.
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Supplement 4): iv192-iv237.
4. Krawczyk P. *Odwracalne inhibitory osi EGFR w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Inibitory osi EGFR w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca – najnowsze wytyczne*. 2018; 1: 11-20.
5. Janmaat ML, Giaccone G. *Small-molecule epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors*. *Oncologist*. 2003. 8(6): 576-586.
6. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, et al.

Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. Crit Rev Oncol Hematol. 2015; 94: 2131-227.

7. Wu Y, Zhou C, Truman M, et al. *Erlotinib vs chemotherapy in EGFR Mut+ NSCLC: OS in three phase III trials adjusting for post-progression treatment crossover.* J Thorac Oncol. 2017; 12(11, Suppl. 2): s2218.
8. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. *Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802).* Ann Oncol. 2015; 26(9): 1877-183.
9. Li N, Yang L, Ou W, et al. *Meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy as second-line treatment in pretreated advanced non-small cell lung cancer.* PLOS One. 2014; 9(7): e102777.
10. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K et al. *Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer.* Lung Cancer. 2015; 88(1): 74-79.

A purple-tinted chest X-ray image showing the rib cage, spine, and lungs. The image is used as a background for the book cover.

8

PODSUMOWANIE

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
/ Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Należy podkreślić, że leczenie operacyjne jest tylko jedną z form leczenia raka płuca. Zarezerwowane jest przede wszystkim dla chorych we wczesnych stadiach rozwoju tej choroby. Żeby poprawić wyniki leczenia w tym nowotworze, niezbędne jest skoordynowane działanie, które polega na szybkim ustaleniu rozpoznania i podjęciu skutecznego leczenia w jak najkrótszym czasie. Aby uzyskać ten cel, konieczne jest interdyscyplinarne działanie lekarzy wielu specjalności: pulmonologów, chirurgów klatki piersiowej, patomorfologów, onkologów klinicznych oraz radioterapeutów i biologów molekularnych.

Intensyfikacja działań podejmowanych przez pulmonologów i torakochirurgów doprowadziła na przestrzeni ostatnich lat do zwiększenia odsetka chorych operowanych we wczesnych stadiach choroby. Równocześnie szeroko zakrojona akcja antynikotynowa z roku na rok przynosi spodziewane efekty i już obecnie odnotowuje się spadek umieralności wśród mężczyzn w średnich grupach wiekowych.

Uzyskano znaczne skrócenie czasu upływającego pomiędzy ustaleniem rozpoznania a podjęciem leczenia operacyjnego dzięki działaniom podejmowanym przez torakochirurgów. Polegają one na prowadzeniu konsultacji w terenie, tak aby pacjent kwalifikowany był do leczenia operacyjnego w miejscu, w którym prowadzona była diagnostyka. Rozpoczęto również starania, żeby skrócić drogę pacjenta z ośrodków pulmonologicznych i torakochirurgicznych do ośrodków onkologicznych. Postępująca integracja tych środowisk daje nadzieję, że w najbliższym czasie uzyskamy optymalny model skoordynowanego leczenia raka płuca.

Należy również podkreślić, że postęp, jaki się dokonał w diagnostyce anatomopatologicznej, i coraz szersze wprowadzanie badań molekularnych doprowadzą do zwiększenia szans na wyleczenie raka płuca.

Biorąc pod uwagę trendy światowe wydaje się, że radioterapia stereotaktyczna (SBRT) może być coraz częściej stosowaną metodą leczenia NDRP. Niestety z uwagi na stopnie zaawansowania choroby stwierdzone w momencie rozpoznania choroby poniżej 20% pacjentów jest diagnozowanych w stopniu I i II, które umożliwia zastosowanie radykalnego leczenia miejscowego. W Polsce tylko 17% pacjentów z rozpoznaniem nowotworem płuca zostało zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego. W pozostałych przypadkach nowotwór jest diagnozowany w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu (80%), stąd 5-letnie przeżycia wynoszą średnio ok 13%. Dlatego niezwykle ważne jest podejmowanie systemowych działań w zakresie profilaktyki palenia. Efekt takiego działania jest już widoczny w polskich trendach epidemiologicznych, gdyż od początku lat 90-tych następuje spadek zachorowalności na ten nowotwór wśród mężczyzn, co jest związane ze zmniejszeniem odsetka palących mężczyzn. W badaniu National Lung Screening Trial, będącym randomizowanym badaniem, oceniającym możliwość zastosowania przesiewowej niskodawkowej tomografii komputerowej klatki (LDCT – *low-dose computed tomography*) piersiowej w celu wykrycia wczesnych postaci nowotworów płuc (NLSC). Badanie wykazało, że w grupie ryzyka, do której należą palacze papierosów, wykonywanie LDCT, zwiększa liczbę zdiagnozowanych pacjentów w stopniu I z 15% do ponad 50%.

Istnieje także wiele niewiadomych dotyczących samej radioterapii stereotaktycznej, należy bowiem:

- określić czynniki ryzyka uogólnienia choroby (dalsza stratyfikacja pacjentów w oparciu o nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne),
- ocenić znaczenie leczenia systemowego w skojarzeniu z SBRT (w tym dynamicznie rozwijającej się immunoterapii),

- precyzyjne określić schematy frakcjonowania w zależności od lokalizacji i charakteru guza,
- precyzyjne określić dawki tolerancji dla struktur klatki piersiowej w zależności od sposobu frakcjonowania dawki,
- precyzyjne określić profil i częstość późnych powikłań po leczeniu.

Wyniki równoczesowej radiochemioterapii stosowanej w NDRP w III stopniu zaawansowania dają >30% wyleczeń odległych. Spośród 21 500 zachorowań na raka płuca w Polsce przynajmniej 3 000 to niedrobnokomórkowy rak płuca w III stopniu zaawansowania. Około tysięcy pięćset chorych rocznie kwalifikuje się do równoczesowej radiochemioterapii. Zdaniem konsultantów krajowych (2018) radiochemioterapią równoczesową otrzymuje około 250 chorych rocznie (<20%).

Leczenie systemowe klasyczną chemioterapią chorych na NDRP przynosi niezadowalające efekty. Możliwa jest znaczna poprawa wyników leczenia, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego chorych przy zastosowaniu leczenia ukierunkowanego molekularnie. Wymaga to jednak oznaczeń molekularnych i poszukiwania zaburzeń genetycznych, których obecność jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie celowane.

Terapie celowane możliwe są do zastosowania u niewielkiego odsetka chorych z uwagi na niewielką częstość występowania zaburzeń molekularnych. Podkreśla się jednak konieczność ich poszukiwania już przed rozpoczęciem leczenia systemowego klasyczną chemioterapią, co stwarza możliwość bardziej wartościowej terapii chorym z ich obecnością. Nie bez znaczenia jest także poprawa jakości życia chorych leczonych Inhibitorami Kinazy Tyrozynowej (IKT) oraz opóźnienie nasilenia się objawów raka płuca. Dodatkowo działania niepożądane są odmienne od działań niepożądanych chemioterapii, zwykle łagodne bądź umiarkowane, odwracalne i łatwo poddające się leczeniu objawowemu. Dlatego też leczenie IKT powinno być rozważane w pierwszej kolejności w przypadku istnienia znanych celów molekularnych, dla których opracowano i zarejestrowano terapie systemowe.

W poniższej tabeli porównującej raka płuca do raka piersi, szyjki macicy i jajnika, znajdują się dane sugerujące, że szerokie wdrażanie nowoczesnych terapii do codziennej praktyki klinicznej w leczeniu chorych na raka płuca skutkujące zmniejszeniem śmiertelności wpłynie tym samym na zmniejszenie udziału zgonów w kosztach pośrednich dla raka płuca podobnie jak to miało miejsce w leczeniu chorych na raka piersi (74% vs 32%).

	Rak płuca	Rak piersi, szyjki macicy i jajnika
Zachorowania w 2015*	21 963	24 564
Zgony w 2015*	23 713	10 672
Koszty pośrednie**	3,2 mld PLN	4,4 mld PLN
Zgony w kosztach pośrednich stanowią**	74%	32%

*Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl>

**„Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce.” Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa 2016 r. http://ingos.pl/public/userfiles/pdf/Streszczenie_ocena_strat_ekonomicznych_i_kosztow_%20leczenia_nowotworow_piersi_szyjki_macicy_i_jajnika_w_Polsce.pdf



9

NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA
I PŁUCA / POPULACJA
I KOSZTY BEZPOŚREDNIE
W POLSCE W LATACH 2012; 2015; 2017

Dr n. o zdr. Andrzej Śliwczyński / NFZ

MATERIAŁ I METODY

Dokonano retrospektywnej analizy danych w latach 2012; 2015; 2017 w oparciu o bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zawartość baz danych NFZ opiera się o sprawozdawczość elektroniczną przekazywaną zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa w cyklach miesięcznych przez podmioty lecznicze do Oddziału Wojewódzkiego NFZ. Z baz danych wyodrębniono wszystkich pacjentów, którym w procesie terapeutycznym zostało postawione jako rozpoznanie główne (główną przyczynę interwencji lekarskiej) g klasyfikacji ICD-10: „C34.X nowotwór złośliwy oskrzela i płuca” (z rozwinięciami po kropce). Na podstawie indywidualnego identyfikatora pacjenta (w Polsce numer PESEL) obliczono liczbę pacjentów chorujących (chorobowość pełną) na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca we wszystkich rodzajach świadczeń opieki zdrowotnej [Tab. 1] oraz liczbę pacjentów dla których prowadzona jest terapia w ramach programów lekowych. Następnie dokonano analizy liczebności zbiorów z uwzględnieniem podziału terytorialnego kraju (województwa) w wybranych latach oraz przypisanych do interwencji u danego pacjenta kosztów poniesionych przez płatnika publicznego. Ze względu na specyfikę Podstawowej Opieki Zdrowotnej (miesięczna stawka kapitałowa oraz brak możliwości sprawozdania do lipca 2015r więcej niż jednego rozpoznania w trakcie jednej wizyty) szacowana liczba pacjentów oraz dane kosztowe dane należy traktować z ostrożnością. Ponadto wyników nie należy sumować (pacjent może być wykazany w więcej niż jednym rozpoznaniu wg. ICD-10 i jest wykazywany w więcej niż jednym rodzaju świadczeń).

Tabela 1. Rodzaje świadczeń opieki zdrowotnej finansowane w Polsce

rodzaj świadczeń
01 Podstawowa opieka zdrowotna
02 Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne

03 Leczenie szpitalne
04 Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
05 Rehabilitacja lecznicza
06 Opieka długoterminowa
07 Leczenie stomatologiczne
08 Lecznictwo uzdrowiskowe
09 Pomoc doraźna i transport sanitarny
10 Profilaktyczne programy zdrowotne
11 Świadczenia odrębnie kontraktowane
12 Zaopatrzenie sprzęt ortopedyczny, środki pomocnicze i lecznicze środki techniczne
13 Refundacja cen leków
14 Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze
15 Opieka paliatywna i hospicyjna
16 Ratownictwo medyczne
17 Pomoc doraźna i transport sanitarny od 2009

Dane populacyjne dla województw zostały pobrane ze strony Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [4], do wykonania analizy posłużono się oprogramowaniem Business Object XI oraz SAS E.G. 7.1.

REZULTATY

6.1 Populacja i koszty - dane zbiorcze dla Polski w roku 2012; 2015; 2017

Podmioty lecznicze w Polsce wykazują Rozpoznanie C34.X w różnych sektorach/rodzajach świadczeń opieki zdrowotnej. Wartość środków finansowych przekazywanych podmiotom leczniczym w poszczególnych latach za wykonaną na rzecz pacjenta diagnostykę/terapię pacjentów z rozpoznaniem C34.X oraz liczbę pacjentów w odniesieniu do której była interwencja przedstawiono w [Tab. 2].

W roku 2015 w odniesieniu do roku 2012 zaobserwowano ok 8,4% wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem C34.X, oraz wzrost wartości nakładów

Tabela 2. Główne rodzaje świadczeń opieki zdrowotnej z udziałem liczby pacjentów oraz finansowania wykazywanymi z rozpoznaniem „C34.X”.

	Liczba pacjentów			Finansowanie w tys. PLN		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017
01 Podstawowa opieka zdrowotna	34 171	35 950	34 810			
02 Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne	46 539	49 951	51 273	20 400	28 064	29 742
03 Leczenie szpitalne	31 229	34 790	36 035	264 493	306 375	335 220
05 Rehabilitacja lecznicza	296	373	291	385	458	230
11 Świadczenia odrębnie kontraktowane	4 059	5 057	6 112	16 690	17 516	17 517
14 Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuncze	162	94	74	392	287	259
15 Opieka paliatywna i hospicyjna	15 078	16 613	16 654	43 357	53 254	73 348
16 Ratownictwo medyczne	6 819	7 078	6 466			
Polska	69 414	73 523	73 678	345 717	405 953	456 317

Tabela 3. Wskaźnik chorobowości i finansowania na 100 tys. mieszkańców z wykazywanym rozpoznaniem „C34.X”.

	Wskaźnik liczby pacjentów 100 tys. mieszkańców			Wskaźnik finansowania na 100 tys. mieszkańców		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017
01 Podstawowa opieka zdrowotna	89	94	91			
02 Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne	121	130	133	52 941,7	73 012	77 386
03 Leczenie szpitalne	81	91	94	686 400,0	797 079	872 206
05 Rehabilitacja lecznicza	1	1	1	999,9	1 191	598
11 Świadczenia odrębnie kontraktowane	11	13	16	43 312,5	45 569	45 576
14 Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuncze	0	0	0	1 016,8	747	675
15 Opieka paliatywna i hospicyjna	39	43	43	112 517,5	138 547	190 845
16 Ratownictwo medyczne	18	18	17			
Polska	180,1	191,3	191,7	897 204,4	1 056 480	1 187 475

o 17,5%. W roku 2017 w odniesieniu do roku 2015 wzrost liczby wykazywanych pacjentów wyniósł 1,2%, a wzrost nakładów 12,4%. Dynamika

w roku 2017 w odniesieniu do roku 2015 wyniosła 9,7% we wzroście populacji chorych oraz 32,0% wzrost wydatkowanych środków.

Wyraźny wzrost liczby pacjentów jest obserwowany w AmbulATORYJNEJ Opiece Specjalistycznej (AOS) oraz Lecznictwie Szpitalnym (SZP), najwyższa liczba wykazywanych pacjentów (średniorocznie ponad 49,2 tys. osób) występuje w AOS. Najwyższe wartości wydatkowanych środków występują natomiast w lecznictwie szpitalnym (SZP) – średniorocznie powyżej 300 mln zł.

6.2 Populacja i koszty - dane dla Polski w roku 2012; 2015; 2017 w podziale wojewódzkim

Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna oraz Lecznictwo Szpitalne są kolejnymi rodzajami świadczeń do których jest kierowany pacjent z innych rodzajów. Udział populacji pacjentów wykazywanych z rozpoznaniem C34.X w ramach AOS we wszystkich rodza-

jach świadczeń kształtuje się na poziomie ok. 33% (SD=± 0,24%) i wykazuje dużą stabilność dla każdego z lat (2012-33,6%; 2015-33,3%; 2017-33,8%).

Województwem o najwyższej nominalnej średniorocznej liczbie pacjentów w badanym okresie jest województwo mazowieckie (średniorocznie ok. 8 tys. pacjentów), następne jest województwo śląskie z średnioroczną liczbą pacjentów na poziomie 6,2 tys. oraz wielkopolskie (średniorocznie 4,7 tys. pacjentów). Najwyższe wartości finansowania zostały również zaobserwowane w województwach: mazowieckim (4 482 tys. zł); śląskim (3 086 tys. zł) oraz wielkopolskim (2 710 tys. zł).

Liczbę pacjentów z uwzględnieniem podziału regionalnego w ramach AOS przedstawia [Tab. 4].

Tabela 4. Liczba pacjentów oraz finansowanie terapii w ramach AOS w podziale na województwa

Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna	Liczba pacjentów			Finansowanie w tys. zł		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017
01 DOLNOŚLĄSKI	3040	3704	3904	1 286	1 759	1 945
02 KUJAWSKO-POMORSKI	2944	3113	3303	1 651	1 751	1 876
03 LUBELSKI	1903	2191	2207	760	1 304	1 379
04 LUBUSKI	1087	1197	1248	487	580	547
05 ŁÓDZKI	3012	3241	3521	977	1 380	1 501
06 MAŁOPOLSKI	3711	3978	4309	1 306	1 715	2 052
07 MAZOWIECKI	7660	8007	8485	3 430	4 772	5 245
08 OPOLSKI	689	752	800	348	562	498
09 PODKARPACKI	1662	2039	2190	844	1 195	1 518
10 PODLASKI	1131	1201	1253	526	768	893
11 POMORSKI	4088	4359	4435	1 859	2 060	2 042
12 ŚLĄSKI	6119	6363	6356	2 355	3 522	3 381
13 ŚWIĘTOKRZYSKI	1642	1880	1770	854	1 159	1 229
14 WARMIŃSKO-MAZURSKI	2067	2193	2215	926	1 192	1 352
15 WIELKOPOLSKI	4400	4787	5034	1 769	3 161	3 200
16 ZACHODNIOPOMORSKI	3099	3028	2530	1 021	1 185	1 085

Najniższa liczba pacjentów wystąpiła w województwach: opolskim (średniorocznie ok 750 pacjentów); lubuskim (średniorocznie ok. 1,18 tys. pacjentów) oraz podlaskim (średniorocznie ok. 1,2 tys. pacjentów). Najniższe wartości finansowania diagnostyki i terapii wyniosły: opolskie (469 tys. zł), lubuskie (538 tys. zł) oraz podlaskie (729 tys. zł).

W SZP udział populacji pacjentów wykazywanych z rozpoznaniem C34.X w liczbie pacjentów we wszystkich rodzajach świadczeń wykazuje niewielką tendencję wzrostową (2012-22,6%; 2015-23,2%; 2017-23,8%; (SD=±0.59%)) [Tab. 5].

Województwem o najwyższej nominalnej średniorocznej liczbie pacjentów w badanym okresie jest województwo mazowieckie

(średniorocznie ok. 5,2 tys. pacjentów), następnie jest województwo śląskie (średniorocznie 4,2 tys.) oraz wielkopolskie (średniorocznie 3,2 tys. pacjentów). Najwyższe wartości finansowania zostały zaobserwowane w województwach: mazowieckim (47 649 tys. zł); śląskim (34 056 tys. zł) oraz wielkopolskim (30 832 tys. zł).

Najniższa liczba pacjentów wystąpiła w województwach: opolskim (średniorocznie ok 0,5 tys. pacjentów); lubuskim (średniorocznie ok. 0,8 tys. pacjentów) oraz podlaskim (średniorocznie ok. 0,9 tys. pacjentów). Najniższe wartości finansowania diagnostyki i terapii wyniosły: opolskie (3 802 tys. zł), lubuskie (6 525 tys. zł) oraz podlaskie (8 781 tys. zł).

Tabela 5. Liczba pacjentów oraz finansowanie terapii w ramach SZP w podziale na województwa

Leczenie Szpitalne	Liczba pacjentów			Finansowanie w tys. zł		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017
01 DOLNOŚLĄSKI	2625	2925	3115	18 225	21 235	26 307
02 KUJAWSKO-POMORSKI	2334	2735	2765	21 205	27 637	28 926
03 LUBELSKI	1518	1792	1956	9 828	14 847	18 110
04 LUBUSKI	678	871	835	5 013	7 966	6 598
05 ŁÓDZKI	2372	2587	2749	22 057	19 910	24 835
06 MAŁOPOLSKI	2381	2761	2805	20 488	26 193	28 840
07 MAZOWIECKI	5150	5172	5492	48 567	45 850	48 532
08 OPOLSKI	508	493	536	2 961	3 909	4 538
09 PODKARPACKI	1121	1254	1349	8 724	10 725	12 845
10 PODLASKI	885	837	960	8 311	7 889	10 143
11 POMORSKI	1928	2227	2192	14 068	17 733	18 286
12 ŚLĄSKI	3905	4434	4403	31 685	36 584	33 899
13 ŚWIĘTOKRZYSKI	929	1097	1080	7 787	8 628	9 528
14 WARMIŃSKO-MAZURSKI	1200	1520	1595	6 791	10 222	11 407
15 WIELKOPOLSKI	2813	3265	3631	24 836	30 490	37 170
16 ZACHODNIOPOMORSKI	1777	2048	1930	13 946	16 559	15 258

6.3 Standaryzacja danych

Standaryzację wartości nominalnych (liczby pacjentów i finansowania) w oparciu o liczbę ludności danego województwa publikowaną przez GUS na dzień 31 grudnia danego roku.

Standaryzowane wskaźniki chorobowości rocznej oraz finansowania diagnostyki i terapii C34.X w dla AOS przedstawia [Tab. 6].

Województwem o najwyższym średnim (z analizowanych lat) wskaźniku chorobowości rocznej jest województwo pomorskie (średnia 186.07 pacjentów na 100 tys. mieszkańców), następne jest województwo zachodniopomorskie (średnia 168.46 pacjentów na 100 tys. mieszkańców) oraz mazowieckie (średnia 150.58 pacjentów na 100 tys. mieszkańców). Najwyższe wartości

wskaźnika finansowania zostały zaobserwowane w województwach: pomorskim (86.10 tys. zł na 100 tys. mieszkańców); świętokrzyskim (85.91 tys. zł na 100 tys. mieszkańców) oraz kujawsko-pomorskim (84.25 tys. zł na 100 tys. mieszkańców).

Najniższe wartości średniego wskaźnika chorobowości rocznej wystąpiły w województwach: opolskim (średnia 74.84 pacjentów na 100 tys. mieszkańców); podkarpackim (średnia 92.24 pacjentów na 100 tys. mieszkańców) oraz lubelskim (średnia 98.02 pacjentów na 100 tys. mieszkańców). Najniższe wartości wskaźnika finansowania diagnostyki i terapii C34.X wystąpiły w województwach: opolskie (47.06 tys. zł na 100 tys. mieszkańców), małopolskim (50.10 tys. zł na 100 tys. mieszkańców) oraz łódzkim (51.55 tys. zł na 100 tys. mieszkańców).

Tabela 6. Wskaźniki chorobowości i finansowania na 100 tys. mieszkańców danego województwa w ramach AOS

Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna	Wskaźnik chorobowości			Wskaźnik finansowania		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017
01 DOLNOŚLĄSKI	104,31	127,54	134,50	44	61	67
02 KUJAWSKO-POMORSKI	140,43	149,22	158,57	79	84	90
03 LUBELSKI	87,87	102,40	103,79	35	61	65
04 LUBUSKI	106,22	117,57	122,73	48	57	54
05 ŁÓDZKI	119,30	129,97	142,19	39	55	61
06 MAŁOPOLSKI	110,64	117,95	127,06	39	51	61
07 MAZOWIECKI	144,48	149,69	157,58	65	89	97
08 OPOLSKI	68,20	75,50	80,80	34	56	50
09 PODKARPACKI	78,03	95,83	102,86	40	56	71
10 PODLASKI	94,35	101,03	105,78	44	65	75
11 POMORSKI	178,51	188,89	190,81	81	89	88
12 ŚLĄSKI	132,56	139,21	139,75	51	77	74
13 ŚWIĘTOKRZYSKI	128,89	149,54	141,86	67	92	98
14 WARMIŃSKO-MAZURSKI	142,48	152,33	154,47	64	83	94
15 WIELKOPOLSKI	127,09	137,74	144,27	51	91	92
16 ZACHODNIOPOMORSKI	180,03	177,03	148,34	59	69	64

Standaryzowane wskaźniki chorobowości rocznej oraz finansowania diagnostyki i terapii C34.X w dla SZP przedstawia [Tab. 7].

Województwem o najwyższym średnim (z analizowanych lat) wskaźniku chorobowości rocznej jest województwo kujawsko-pomorskie (średnia 125.06 pacjentów na 100 tys. mieszkańców), następne jest województwo zachodniopomorskie (średnia 112.04 pacjentów na 100 tys. mieszkańców) oraz łódzkie (średnia 102.90 pacjentów na 100 tys. mieszkańców). Najwyższe wartości wskaźnika finansowania zostały zaobserwowane w województwach: kujawsko-pomorskim (1 241 tys. zł na 100 tys. mieszkańców); województwa łódzkie i mazowieckie wykazały podobny poziom (891 tys. zł na 100 tys. mieszkańców), a województwa wielkopolski oraz zachodniopo-

morskie były niewiele w tyle (ok 890 tys. zł na 100 tys. mieszkańców).

Najniższe wartości średniego wskaźnika chorobowości rocznej wystąpiły w województwach: opolskim (średnia 51.31 pacjentów na 100 tys. mieszkańców); podkarpackim (średnia 58.31 pacjentów na 100 tys. mieszkańców) oraz podlaskie (średnia 75.09 pacjentów na 100 tys. mieszkańców). Najniższe wartości wskaźnika finansowania diagnostyki i terapii C34.X wystąpiły w województwach: opolskie (381 tys. zł na 100 tys. mieszkańców), podkarpackie (505 tys. zł na 100 tys. mieszkańców) oraz warmińsko-mazurskie (657 tys. zł na 100 tys. mieszkańców).

Tabela 7. Wskaźniki chorobowości i finansowania na 100 tys. mieszkańców danego województwa w ramach SZP

Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna	Wskaźnik chorobowości			Wskaźnik finansowania		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017
01 DOLNOŚLĄSKI	90,07	100,72	107,32	625	731	906
02 KUJAWSKO-POMORSKI	111,33	131,10	132,74	1 011	1 325	1 389
03 LUBELSKI	70,09	83,75	91,99	454	694	852
04 LUBUSKI	66,26	85,55	82,12	490	782	649
05 ŁÓDZKI	93,95	103,75	111,01	874	798	1 003
06 MAŁOPOLSKI	70,99	81,87	82,71	611	777	850
07 MAZOWIECKI	97,14	96,69	101,99	916	857	901
08 OPOLSKI	50,29	49,50	54,14	293	392	458
09 PODKARPACKI	52,63	58,94	63,36	410	504	603
10 PODLASKI	73,83	70,41	81,04	693	664	856
11 POMORSKI	84,19	96,50	94,31	614	768	787
12 ŚLĄSKI	84,60	97,01	96,81	686	800	745
13 ŚWIĘTOKRZYSKI	72,92	87,26	86,56	611	686	764
14 WARMIŃSKO-MAZURSKI	82,72	105,58	111,23	468	710	795
15 WIELKOPOLSKI	81,25	93,95	104,06	717	877	1 065
16 ZACHODNIOPOMORSKI	103,23	119,73	113,16	810	968	895

6.4 Terapia pacjentów w ramach programów lekowych

Diagnostyka, terapia i monitorowanie w ramach programu lekowego nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34.X) został wprowadzony do finansowania ze środków publicznych w połowie 2012r. Pierwsze świadczenia w tym zakresie zostały wykonane na rzecz pacjentów w czerwcu 2012r. Finansowaniu w dwóch programach (B6 oraz B63 – obwieszczenie z dnia 26 października 2018 r.) podlegają przede wszystkim leki, od 1 listopada 2018 r. są to leki zawierające substancje czynne (w kolejności alfabetycznej): afatinib; crizotinib; erlotynib; gefitynib; nintedanib; nivolumab; osymertynib; pembrolizumab; pemetreksed; wraz z dodawanym do niektórych terapii docetaxelem. Leki w programie lekowym wskazuje do finansowania Minister Zdrowia w drodze opublikowanego obwieszczenia [5],

sposób i rytm terapii jest wskazany w opisie programu stanowiącym załącznik do obwieszczenia. Elementami niezbędnymi są kryteria włączenia do programu, sposób dawkowania leków, monitorowanie stanu zdrowia pacjenta w trakcie programu oraz warunki wyłączenia pacjenta z terapii. W analizowanym okresie (lata 2012;2015;2017) w ramach programów lekowych były dostępne następujące substancje czynne zgodnie z macierzą []:

Liczbę pacjentów w programie (na wszystkich terapiach) prezentuje [Tab. 9].

W analizowanym okresie zaobserwowano dodatnią dynamikę sumarycznej liczby pacjentów, którym udzielano świadczeń w ramach programów lekowych (2012/2015 = +71.7%; 2017/2015 = +26.3%; 2017/2012 = +117.9%) równocześnie zwiększały się środki wydatkowane na

Tabela 8. Wykazywane w poszczególnych latach substancje czynne w ramach programów lekowych

Substancja czynna	2012	2015	2017
AFATINIB		X	X
CRIZOTINIB			X
DOCETAXEL	X		
ERLOTINIB	X	X	X
GEFITYNIB	X	X	X
OSIMERTINIB			X
PEMETREKSED	X	X	X

Tabela 9. Liczba pacjentów oraz wielkość finansowania terapii C34.X w ramach programu lekowego

Rok	Liczba pacjentów			Finansowanie w tys. PLN		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017
Polska	853	1465	1851	14 339	45 743	44 520
Odsetek w wszystkich rodzajach świadczeń z C34.X	1.23%	1.99%	2.51%	4.15%	11.27%	9.76%
Odsetek w populacji C34.X w SZP	2.73%	4.21%	5.14%	5.42%	14.93%	13.28%

świadczenia w ramach programu (2015/2012 = +219.1%; 2017/2015 = -2.7%; 2017/2012 = +210.5%). Wzrost nakładów był spowodowany włączaniem do finansowania kolejnych leków. W badanych latach rośnie również udział terapii pacjentów w ramach programu lekowego zarówno w odniesieniu do pełnej populacji z C34.X sprawozdawanej we wszystkich rodzajach świadczeń, jak i w populacji odniesionej do leczenia szpitalnego, udział środków finansowych przeznaczonych na program również stanowi znaczący udział w wydatkach na diagnostykę i terapię nowotworu złośliwego oskrzela i płuca. Średnia wartość środków wydatkowana na pacjenta w programie wyniosła w poszczególnych latach 2012 = 16.81 tys. zł; 2015 = 31.22 tys. zł; 2017 = 24.05 tys. zł.

Liczbę pacjentów wobec których jest prowadzona terapia w programie lekowym przedstawia [Tab. 9], w tej liczbie są również pacjenci wobec których zastosowano wyłącznie diagnostykę.

Województwem o najwyższej nominalnej średniorocznej liczbie pacjentów w badanym okresie jest województwo mazowieckie (średniorocznie ok. 209 pacjentów), następne jest województwo śląskie (średniorocznie 187) oraz wielkopolskie (średniorocznie 129. pacjentów). Najwyższe wartości finansowania zostały zaobserwowane w województwach: mazowieckim (6 042 tys. zł); śląskim (4 269 tys. zł) oraz wielkopolskim (2 870 tys. zł).

Tabela 10. Liczba pacjentów oraz wysokość finansowania terapii C34.X w ramach programu lekowego w podziale na województwa

Program lekowy	Liczba pacjentów			Wskaźnik finansowania w tys. zł		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017
01 DOLNOŚLĄSKI	46	94	157	877	3 115	3 880
02 KUJAWSKO-POMORSKI	65	93	108	1 048	3 170	2 641
03 LUBELSKI	36	99	94	662	3 582	2 854
04 LUBUSKI	18	44	61	404	1 255	970
05 ŁÓDZKI	56	60	65	590	1 766	1 571
06 MAŁOPOLSKI	46	127	121	807	3 708	3 343
07 MAZOWIECKI	173	194	261	2 774	6 606	8 746
08 OPOLSKI	29	46	57	447	1 306	1 174
09 PODKARPACKI	21	54	99	75	1 567	1 946
10 PODLASKI	32	45	66	435	1 419	1 771
11 POMORSKI	53	95	111	812	2 952	2 606
12 ŚLĄSKI	93	213	256	1 967	6 010	4 831
13 ŚWIĘTOKRZYSKI	33	68	101	808	2 331	2 340
14 WARMIŃSKO-MAZURSKI	24	85	82	399	2 269	1 452
15 WIELKOPOLSKI	106	117	165	1 925	3 687	2 999
16 ZACHODNIOPOMORSKI	22	34	49	313	1 000	1 396

Najniższa liczba pacjentów wystąpiła w województwach: zachodniopomorskim (średniorocznie ok 35 pacjentów); lubuskim (średniorocznie ok. 41 pacjentów) oraz opolskim (średniorocznie ok. 44 pacjentów). Najniższe wartości finansowania diagnostyki i terapii wyniosły: lubuskie (876 tys. zł), zachodniopomorskie (903 tys. zł) oraz opolskie (975 tys. zł).

Standaryzowane liczbą mieszkańców wartości są przedstawione w [Tab. 10].

Województwem o najwyższym średnim (z analizowanych lat) standaryzowanym wskaźniku chorobowości rocznej jest województwo świętokrzyskie (średnia 5.4 pacjentów na 100 tys. mieszkańców), następne jest równolegle województwa opolskie i warmińsko-mazurskie (średnia 4.4 pacjentów na 100 tys. mieszkańców).

Najwyższe wartości wskaźnika finansowania zostały zaobserwowane w województwach: świętokrzyskim (145.5 tys. zł na 100 tys. mieszkańców); mazowieckim (112.7 tys. zł na 100 tys. mieszkańców), kujawsko-pomorskie i lubelskie (ok 110 tys. zł na 100 tys. mieszkańców).

Najniższe wartości średniego wskaźnika chorobowości rocznej wystąpiły w województwach: zachodniopomorskim (średnia 2 pacjentów na 100 tys. mieszkańców); łódzkim (średnia 2.4 pacjentów na 100 tys. mieszkańców) oraz małopolskim (średnia 2.9 pacjentów na 100 tys. mieszkańców). Najniższe wartości wskaźnika finansowania diagnostyki i terapii C34.X wystąpiły w województwach: łódzkim (52.5 tys. zł na 100 tys. mieszkańców), zachodniopomorskie (52.8 tys. zł na 100 tys. mieszkańców) oraz warmińsko-mazurskie (657 tys. zł na 100 tys. mieszkańców).

Tabela 11. Wskaźnik udziału w programie lekowym i finansowania tego udziału na 100 tys. mieszkańców danego województwa

Program lekowy	Liczba pacjentów			Wskaźnik finansowania		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017
01 DOLNOŚLĄSKI	1,58	3,24	5,41	30	107	134
02 KUJAWSKO-POMORSKI	3,10	4,46	5,18	50	152	127
03 LUBELSKI	1,66	4,63	4,42	31	167	134
04 LUBUSKI	1,76	4,32	6,00	39	123	95
05 ŁÓDZKI	2,22	2,41	2,62	23	71	63
06 MAŁOPOLSKI	1,37	3,77	3,57	24	110	99
07 MAZOWIECKI	3,26	3,63	4,85	52	123	162
08 OPOLSKI	2,87	4,62	5,76	44	131	119
09 PODKARPACKI	0,99	2,54	4,65	4	74	91
10 PODLASKI	2,67	3,79	5,57	36	119	149
11 POMORSKI	2,31	4,12	4,78	35	128	112
12 ŚLĄSKI	2,01	4,66	5,63	43	131	106
13 ŚWIĘTOKRZYSKI	2,59	5,41	8,09	63	185	188
14 WARMIŃSKO-MAZURSKI	1,65	5,90	5,72	27	158	101
15 WIELKOPOLSKI	3,06	3,37	4,73	56	106	86
16 ZACHODNIOPOMORSKI	1,28	1,99	2,87	18	58	82

Rysunek 1. Odsetek pacjentów wykazanych z dana terapią

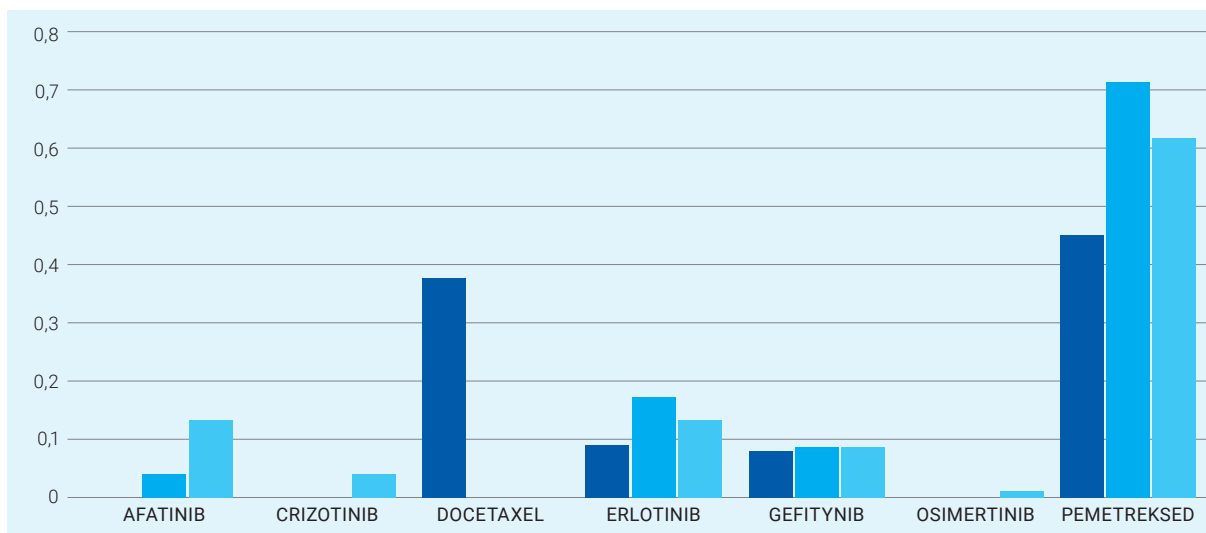


Tabela 12. Populacja pacjentów i wartość finansowania w radioterapii

Program lekowy	Liczba pacjentów			Wskaźnik finansowania w tys. PLN		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017
01 DOLNOŚLĄSKI	1	69	89	2,70	475,33	618,52
02 KUJAWSKO-POMORSKI	94	870	882	668,51	7 922,30	8 655,09
03 LUBELSKI	255	5	105	1 733,78	29,80	846,21
04 LUBUSKI	177	267	121	1 127,67	2 552,06	875,65
05 ŁÓDZKI	427	66	182	3 533,40	436,49	1 615,85
06 MAŁOPOLSKI	184	380	508	1 230,78	4 227,80	5 992,84
07 MAZOWIECKI	153	11	103	669,97	23,80	913,96
08 OPOLSKI	139	119	135	952,48	1 576,85	1 622,31
09 PODKARPACKI	378	272	244	1 625,42	1 563,59	1 381,53
10 PODLASKI	81	143	178	35,05	1 110,82	1 729,60
11 POMORSKI	5	1	4	27,15	2,70	36,68
12 ŚLĄSKI	913	925	932	5 954,99	6 599,74	6 035,93
13 ŚWIĘTOKRZYSKI		3		0,00	33,80	0,00
14 WARMIŃSKO-MAZURSKI	4	235	280	24,96	2 104,75	2 430,05
15 WIELKOPOLSKI	721	750	830	5 327,24	6 852,14	8 828,17
16 ZACHODNIOPOMORSKI		28	26	0,00	146,80	139,86

ŹRÓDŁA (Endnotes)

1. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych – Dz. U. 2016.1793 t. j.
2. Ustawa z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia – Dz. U. 2016.1535 t. j.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2008 r. w sprawie zakresu niezbędnych informacji gromadzonych przez świadczeniodawców, szczegółowego sposobu rejestrowania tych informacji oraz ich przekazywania podmiotom zobowiązanym do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Dz. U. 2016.192 t. j.
4. www.gus.gov.pl stan na dzień 30 VI; dostęp z dnia 10 listopada 2017r.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.; <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobo-w-medycznych-na-1-lipca-2018>, dostęp 20 listopada 2018 r.

Załącznik B.6.

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY

1. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) lub drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) – erlotynib lub gefitynib (mutacja w genie EGFR)

1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:

a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego

lub

b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego

lub

d) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified* – NOS);

1.2. obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR);

1.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);

1.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;

1.5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;

1.6. wiek powyżej 18. roku życia;

1.7. sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów WHO lub ECOG;

1.8. nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);

1.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

1.10. czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);

1.11. czynności wątroby umożliwiające leczenie:

a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,

b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;

1.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania erlotynibu lub gefitynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;

1.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;

1.14. wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania – dotyczy jedynie stosowania erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia;

1.15. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów) – dotyczy stosowania erlotynibu i gefitynibu w drugiej linii leczenia;

1.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

2. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) – ozymertynib (mutacja T790M w genie EGFR)

2.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne

a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego

lub

b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego

lub wielkokomórkowego

lub

c) raka niedrobnokomórkowego NOS;

2.2. progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie EGFR;

2.3. obecność mutacji T790M w genie EGFR;

2.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;

2.5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;

2.6. wiek powyżej 18. roku życia;

2.7. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;

2.8. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmiażdżowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca);

2.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

2.12. czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);

2.13. czynność wątroby umożliwiającą leczenie:

a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,

b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;

2.14. nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;

2.15. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;

2.16. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);

2.17. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

3. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia przy wykorzystaniu substancji czynnej kryzotynib (druga lub trzecia linia leczenia)

3.1 rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka;

- 3.2 rozpoznanie wymienionego nowotworu w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;
- 3.3 obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania metodą fluorescencyjnej hybrydizacji in situ (ang. *fluorescence in situ hybridisation* – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. *new-generation sequencing* – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu.
- 3.4 progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia po uprzednim leczeniu systemowym (chemioterapia wielolekowa z udziałem chodnej platyny lub monoterapii);
- 3.5 obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- 3.6 nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- 3.7 ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);
- 3.8 wiek powyżej 18 roku życia;
- 3.9 sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 3.10 wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
- 3.11 czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 3.12. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- 3.13. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
- a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy;
- 3.14 nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotnibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 3.15. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.
- Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

4. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) – pembrolizumab (ekspresja PDL1 $\geq$ 50%)

- 4.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 4.2. obecność ekspresji PDL1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych potwierdzona z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263.
- 4.3. wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS;
- 4.4. zaawansowanie kliniczne w stopniu IV
- 4.5. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- 4.6. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- 4.7. wiek powyżej 18. roku życia;
- 4.8. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

- 4.9. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
- 4.10. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- 4.11. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 4.12. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- 4.13. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
 - a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
- 4.14. nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 4.15. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;
- 4.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

5. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) – niwolumab (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1 w raku płaskonabłonkowym)

- 5.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym
- 5.2. wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS;
- 5.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 5.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- 5.5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- 5.6. wiek powyżej 18. roku życia;
- 5.7. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 5.8. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
- 5.9. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- 5.10. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 5.11. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- 5.12. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
 - a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
- 5.13. nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 5.14. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;

5.15. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);

5.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

6. Określenie czasu leczenia w programie

6.1. Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR (erlotynib, gefitynib, ozymertynib) i ALK (kryzotynib)

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:

(1) z zasadami terapii określonymi w punktach 6.1.1., 6.1.2., 6.1.3.;

oraz

(2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 7.

6.1.1. Stosowanie leków anty-EGFR (w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia) i anty-ALK (w ramach drugiej i trzeciej linii leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

6.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

(1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;

(2) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni).

6.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:

(a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);

(b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.

6.2. Inhibitory PD1 (pembrolizumab, niwolumab)

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:

(1) z zasadami terapii określonymi w punktach 6.2.1., 6.2.2., 6.2.3.;

oraz

(2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 7.

6.2.1. Stosowanie pembrolizumabu (I linia leczenia) i niwolumabu (II linia leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Podczas stosowania w/w leków możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia:

a) zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym;

b) biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym;

c) aktywności transaminaz większej niż 3-krotna i mniejszej niż 5-krotna wartość górnej granicy normy lub stężenia bilirubiny całkowitej większej niż 1,5-krotna i mniejszej niż 3-krotna wartość górnej granicy normy;

d) stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 6-krotna wartość górnej granicy normy lub zwiększenia powyżej 1,5-krotności wartości stwierdzonej przed leczeniem;

e) innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym.

6.2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

(1) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;

(2) w czasie leczenia – co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni).

6.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:

(a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji miększego płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);

(b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans – MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.

7. Kryteria wyłączenia z programu

7.1. wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:

a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%

lub

b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych kryzotynibem, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia kryzotynibem);

7.2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;

7.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. *common terminology criteria for adverse events* – version 4.03.);

7.4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);

7.5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;

7.6. wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 6.2.1. podczas stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1.

7.6. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;

7.7. przerwanie stosowania inhibitorów EGFR i ALK oraz ROS1 dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;

7.8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;

7.9. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).

8. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

1. Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
2. Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
3. Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.
4. Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE

Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

1. Badania przy kwalifikowaniu do leczenia

1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;

- 2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów EGFR oraz ALK) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD1, PDL1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;
- 3) morfologia krwi z rozmazem;
- 4) oznaczenia stężenia kreatyniny;
- 5) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- 9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;
- 10) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- 11) elektrokardiografia (EKG);
- 12) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;
- 13) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.

2. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenia stężenia kreatyniny;
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- 7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;
- 8) EKG.

Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-tygodniowych (wyjątek – badania czynnościowe tarczycy wykonywane co 8 tygodni).

W przypadku pembrolizumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 6-12 tygodniowych.

3. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia

- 1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;
- 2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.

Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.

Badania wykonywane są co 3 miesiące.

Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 8. pkt. 1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.

4. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych – SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).
- 4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 8. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.

Załącznik B.63.

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z ZASTOSOWANIEM AFATYNIBU I NINTEDANIBU (ICD-10 C 34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z ZASTOSOWANIEM AFATYNIBU

Kryteria kwalifikacji

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *Not Otherwise Specified, NOS*);
- 2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR*);
- 3) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 4) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania (z wyłączeniem chemioterapii uzupełniającej);
- 5) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów RECIST 1.1. (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*). Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych;
- 6) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;
- 7) istnienie możliwości przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1.;
- 8) wiek powyżej 18 roku życia;
- 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO;
- 10) wykluczenie obecności istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
- 11) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz brak objawów neurologicznych i brak konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- 12) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 13) prawidłowa czynność nerek:
 - a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy lub
 - b) klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min;
- 14) prawidłowa czynność wątroby:
 - a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - b) aktywność transaminaz i fosfatazy zasadowej nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;
- 15) brak przeciwwskazań do stosowania afatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 16) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:

1. z zasadami terapii określonymi w pkt 2.1 - 2.5 oraz
 2. z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.
- 2.1. Stosowanie afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii.
- 2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):
- 1) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
 - 2) w czasie leczenia – pierwsza ocena po 8 tygodniach, a kolejne w odstępach 3-miesięcznych – ważność badania – 14 dni.
- 2.3. Badania obrazowe obejmują:
- 1) ocenę zmiany pierwotnej:
 - a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub
 - b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
 - 2) ocenę zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych. Badania obrazowe w trakcie leczenia powinny obejmować ocenę zmian mierzalnych, które zostały opisane przed rozpoczęciem leczenia.
- 2.4. Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.
- 2.5. Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1.

Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1:
 - a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub
 - b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany - potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- 2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events - version 4.03);
- 4) wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03 (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03);
- 5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
- 6) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO;
- 7) przerwa w przyjmowaniu afatynibu dłuższa niż trzy tygodnie, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia;
- 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 9) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE

Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

Badania przy kwalifikacji do leczenia afatynibem

- 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;
- 2) ocena obecności aktywującej mutacji genu EGFR;
- 3) morfologia krwi z rozmazem;
- 4) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 5) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- 9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- 10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
- 11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.

2. Monitorowanie leczenia

- 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
- 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;
- 3) badanie czynności wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny).

Badania wykonywane są przed rozpoczęciem leczenia, po 6 tygodniu leczenia w przypadku pkt. 3) lub po 8 tygodniu leczenia w przypadku pkt. 1) lub 2), a następnie w odstępach 3-miesięcznych.

W przypadku wystąpienia u chorego objawów hepatotoksyczności dopuszcza się większą częstotliwość badań czynności wątroby.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z ZASTOSOWANIEM NINTEDANIBU

1. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) – nintedanib

- 1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka;
- 1.2. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 1.3. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;

1.4. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;

1.5. wiek powyżej 18. roku życia;

1.6. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

1.7. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;

1.8. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

1.9. czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);

1.10. czynność wątroby umożliwiającą leczenie:

a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,

b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;

1.11. nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu;

1.12. wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;

1.13. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);

1.14. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

2. Określenie czasu leczenia w programie.

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:

(1) z zasadami terapii określonymi w punktach 2.1.1., 2.1.2., 2.1.3.;

oraz

(2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.

2.1.1. Stosowanie leków anty-EGFR jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

2.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

(1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;

(2) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni).

2.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:

(a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji miększu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);

(b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu

3.1. wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:

a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%

lub

b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych

kryzotynibem, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia kryzotynibem);

3.2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;

3.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. *common terminology criteria for adverse events* – version 4.03.);

3.4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);

3.5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;

3.6. wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż podczas stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;

3.7. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;

3.8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;

3.9. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE

Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

1. Badania przy kwalifikacji do leczenia. Nintedanib w drugiej linii leczenia.

1. histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;
2. morfologia krwi z rozmazem;
3. oznaczenia stężenia kreatyniny;
4. oznaczenie stężenia bilirubiny;
5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
7. oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
8. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
9. badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
10. badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.

2. Monitorowanie skuteczności leczenia. Nintedanib w drugiej linii leczenia.

- 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny w zależności od metody obrazowania zastosowanej przy kwalifikacji chorego do leczenia;
- 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.

Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.



10

NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA JAKO PRZYCZYNA NIEZDOLNOŚCI DO PRACY

- WYNIKI BADAŃ STATYSTYCZNYCH PROWADZONYCH
W ZAKŁADZIE UBEZPIECZEŃ SPOŁECZNYCH

Mgr Ewa Karczewicz / Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Podstawową cechą ubezpieczenia społecznego jest ochrona osób ubezpieczonych na wypadek skutków zdarzeń losowych, które ograniczają bądź uniemożliwiają pracę zarobkową, a tym samym ograniczają lub uniemożliwiają uzyskanie środków utrzymania.

Takich zdarzeń losowych jest wiele. Można tu wymienić chorobę, inwalidztwo, starość, śmierć, która dotyka swoimi skutkami członków rodziny.

Ochronie zatem podlega między innymi sytuacja czasowej niezdolności do pracy oraz niezdolność, która wyłącza możliwości zarobkowania na okres znacznie dłuższy, czasami nie dający się przewidzieć.

Każda niezdolność do pracy, spowodowana określoną chorobą, generuje konsekwencje finansowe.

W niniejszym opracowaniu zostaną przedstawione wydatki poniesione na świadczenia z ubezpieczeń społecznych z analizą skali tych wydatków na rodzaje świadczeń przyznanych w związku z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (C34).

Zwracamy uwagę, że dane statystyczne którymi dysponuje Zakład Ubezpieczeń Społecznych

nie obrazują całej skali zjawiska skutków wyżej wymienionej choroby, ponieważ dotyczą przypadków osób ubezpieczonych, którzy wystąpili o określone świadczenia z tytułu niezdolności do pracy. Dane te nie obejmują rolników indywidualnych i członków ich rodzin, a także świadczeń tzw. służb mundurowych.

Analizą objęto wydatki z trzech lat, tj. 2012 r., 2015 r. i 2017 r.

W 2017 r. wydatki ponoszone ze środków FUS, z budżetu państwa oraz ze środków własnych pracodawców na świadczenia związane z niezdolnością do pracy w obszarze realizowanym przez ZUS wyniosły łącznie 36 604,4 mln zł i były wyższe o 4,3% od wydatków poniesionych w 2016 r.

Wydatki poniesione w związku z nowotworami w 2017 r. stanowiły 4,8% ogółu wydatków. Wydatki poniesione w związku z niezdolnością do pracy spowodowaną nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca (C34) wyniosły 132,7 mln zł i stanowiły 7,5% wydatków poniesionych w związku z nowotworami (C00-D48). W porównaniu z 2012 r. wydatki na świadczenia przyznane w związku z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca wzrosły o 4,0%, w porównaniu z 2015 r. o 24,2%.

Tabela 1. Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione w latach: 2012, 2015, 2017

Wyszczególnienie	2012	2015	2017
	Kwota wypłat w tys. zł		
OGÓŁEM (A00-Z99)	30 438 586,1	33 855 733,0	36 604 432,1
w tym:			
Nowotwory (C00-D48)	1 528 796,4	1 473 652,6	1 762 322,8
w tym:			
Nowotwory złośliwe narządów oddechowych i klatki piersiowej (C30-C39)	200 548,2	173 775,2	194 837,7
w tym:			
Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca C34	127 563,1	106 786,8	132 652,6

W 2012 r. wydatki te wynosiły 127,6 mln zł, tj. 8,3% wydatków na nowotwory, natomiast w 2015 r. wyniosły 106,8 mln zł, co stanowiło 7,2% wydatków na nowotwory.

Rozpatrując strukturę wydatków według płci zauważyć należy, że w znacznie większym stopniu wydatki poniesione na świadczenia z tytułu nowotworów złośliwych oskrzela i płuca były generowane przez niezdolność do pracy stwierdzoną u mężczyzn.

I tak, wydatki poniesione w 2012 r. w 79,8% dotyczyły mężczyzn. W 2015 r. odsetek ten wyniósł 77,0%, zaś w 2017 r. 75,7%.

Najbardziej znaczącą pozycję wydatków na świadczenia poniesione z tytułu nowotworów złośliwych oskrzela i płuca stanowią wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy.

W 2012 r. wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy wyniosły 97,9 mln zł i stanowiły 76,8% wydatków na świadczenia, których wypłata jest wynikiem analizowanej choroby. W 2015 r. wyniosły 74,7 mln zł, co stanowiło 70,0% ogółu tych wydatków oraz w 2017 r. 97,9 mln zł, tj. 73,8%.

Drugą co do wysokości pozycję wydatków stanowiły wydatki na absencję chorobową. W 2012 r. wyniosły one 22,5 mln zł (tj. 17,7% ogółu wydatków), w 2015 r. 24,8 mln zł (tj. 23,2%) oraz w 2017 r. 26,2 mln zł (tj. 19,8%).

Rysunek 1. Struktura wydatków poniesionych w latach 2012, 2015, 2017 na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca według płci

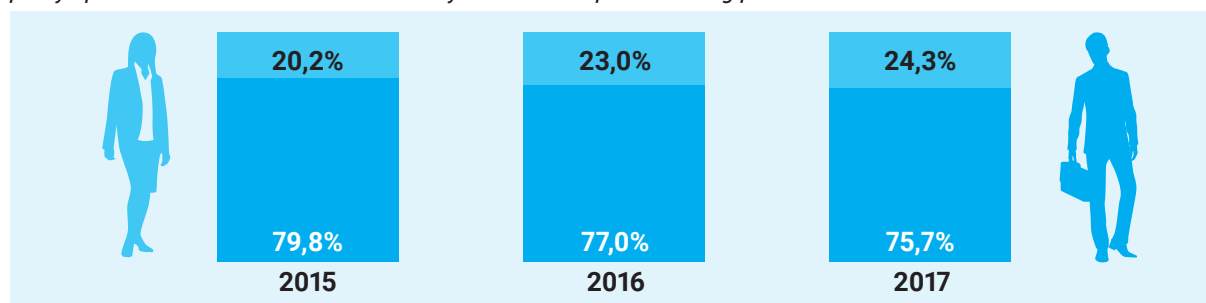


Tabela 2. Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca w latach 2012, 2015, 2017 według rodzajów świadczeń i płci świadczeniobiorców

Wyszczególnienie	2012			2015			2017		
	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Mężczyźni	Kobiety
	kwota wypłat w tys. zł								
OGÓŁEM	127 563,1	101 770,8	25 792,3	106 786,8	82 253,8	24 533,0	132 652,6	100 407,8	32 244,8
renty z tytułu niezdolności do pracy	97 908,6	80 948,3	16 960,3	74 737,0	60 334,3	14 402,7	97 864,5	77 250,6	20 613,9
renty socjalne	152,4	79,8	72,6	1 967,1	1 029,8	937,3	2 065,3	963,2	1 102,1
świadczenie rehabilitacyjne	6 936,2	4 345,5	2 590,7	5 287,4	3 383,4	1 904,0	6 479,5	3 733,0	2 746,5
absencja chorobowa	22 530,0	16 367,6	6 162,4	24 755,4	17 487,5	7 267,9	26 202,9	18 441,5	7 761,4
rehabilitacja lecznicza	35,9	29,6	6,3	39,9	18,8	21,1	40,4	19,5	20,9

Zauważalny jest w 2015 r. wzrost wydatków na absencję chorobową (o 5,5 punktu procentowego w porównaniu z 2012 r.), a spadek wydatków na renty z tytułu niezdolności do pracy (o 6,8 punktu procentowego w porównaniu z 2012 r.).

W strukturze wydatków z tytułu niezdolności spowodowanej analizowaną jednostką chorobową według płci świadczeniobiorców i rodzajów świadczeń nie obserwujemy znaczących przesunięć. Dominują wydatki poniesione w związku z niezdolnością do pracy mężczyzn. I tak w 2017 r., w przypadku absencji chorobowej wydatki z tytułu niezdolności mężczyzn stanowiły ponad 70%, zaś w przypadku rent z tytułu niezdolności do pracy 78,9% wydatków na to świadczenie. Także w 2012 r. i 2015 r. przeważają wydatki związane z niezdolnością do pracy mężczyzn.

Z analizy przestrzennego zróżnicowania wydatków na renty z tytułu niezdolności do pracy wynika, że w 2017 r. najwyższe wydatki związane z nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca poniesiono w województwie mazowieckim – 13,0% ogółu

wydatków, w województwie śląskim – 12,2% oraz w województwie wielkopolskim – 10,5%. Najniższy odsetek ogółu wydatków 1,7% poniesiono w województwie opolskim, śląskim – 2,5% oraz w województwie podlaskim – 2,7% ogółu wydatków na analizowaną chorobę.

Zarówno w 2012 r., jak i w 2015 r. obserwujemy wydatki w wyżej wymienionych województwach na zbliżonym poziomie.

W 2017 r. liczba osób pobierających rentę z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela lub płuca wyniosła 6,7 tys. osób. W stosunku do 2015 r. liczba świadczeniobiorców wzrosła o 35,6%, a w stosunku do 2012 r. zmalała o 12,6%.

Przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy w przeliczeniu na jednego świadczeniobiorcę w skali 2017 roku wyniosła 14 670,14 zł, w porównaniu z 2015 r. była niższa o 3,4%, w porównaniu z 2012 r. wzrosła o 14,4%.

Rysunek 2. Struktura wydatków w latach 2012, 2015 i 2017 na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione z tytułu nowotworów złośliwych oskrzela i płuca według rodzajów świadczeń.

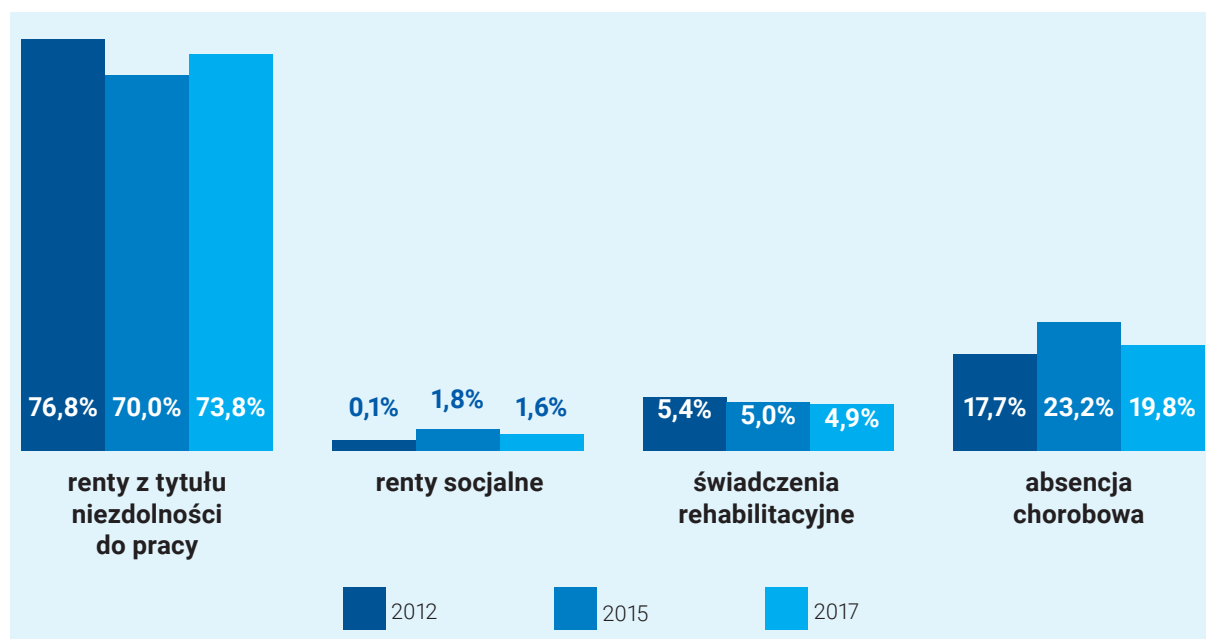


Tabela 3. Wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca wg płci świadczeniobiorców i województw

Województwa	2012			2015			2017		
	Razem	mężczyźni	kobiety	Razem	mężczyźni	kobiety	Razem	mężczyźni	kobiety
	Kwota wypłat w tys. zł								
OGÓŁEM	97 908,6	80 948,3	16 960,3	74 736,7	60 334,3	14 402,4	97 864,5	77 250,6	20 613,9
Dolnośląskie	8 706,5	7 170,5	1 536,0	5 877,1	4 917,7	959,4	7 756,8	6 367,9	1 388,9
Kujawsko-pomorskie	5 278,3	4 326,2	952,1	4 573,8	3 655,7	918,1	6 778,5	5 334,8	1 443,7
Lubelskie	4 134,8	3 765,1	369,7	4 143,8	3 415,8	728,0	4 959,6	3 535,8	1 423,8
Lubuskie	3 346,9	2 787,4	559,5	2 441,4	1 913,6	527,8	3 698,1	2 940,0	758,1
Łódzkie	6 387,8	5 095,3	1 292,5	4 603,6	3 605,8	997,8	5 380,7	4 189,2	1 191,5
Małopolskie	10 674,8	9 142,9	1 531,9	8 026,5	6 621,6	1 404,9	9 316,9	7 415,0	1 901,9
Mazowieckie	16 064,3	12 761,3	3 303,0	10 995,6	8 446,0	2 549,6	12 733,7	9 864,3	2 869,4
Opolskie	1 666,8	1 476,0	190,8	1 134,3	976,9	157,4	1 681,7	1 296,9	384,8
Podkarpackie	3 416,9	3 111,0	305,9	3 003,0	2 528,9	474,1	3 743,8	3 275,8	468,0
Podlaskie	1 276,5	884,8	391,7	971,2	784,1	187,1	2 618,7	1 976,1	642,6
Pomorskie	6 120,0	5 152,9	967,1	4 709,1	3 979,3	729,8	5 320,9	4 433,2	887,7
Śląskie	12 336,0	10 003,0	2 333,0	10 206,8	8 501,1	1 705,7	11 985,3	9 528,9	2 456,4
Świętokrzyskie	2 631,3	2 125,5	505,8	1 995,6	1 690,0	305,6	2 453,9	2 167,4	286,5
Warmińsko-mazurskie	3 264,3	2 802,1	462,2	2 400,9	2 049,6	351,3	3 880,8	3 099,5	781,3
Wielkopolskie	8 268,9	6 950,2	1 318,7	6 736,8	5 056,8	1 680,0	10 250,1	7 821,0	2 429,1
Zachodnio-pomorskie	4 334,5	3 394,1	940,4	2 917,2	2 191,4	725,8	5 305,0	4 004,8	1 300,2

Tabela 4. Wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca oraz przeciętna kwota wypłaty renty z tytułu niezdolności do pracy na jednego świadczeniobiorcę w skali danego roku według województw

Wyszczególnienie	2012		2015		2017	
	kwota wypłat w tys. zł	Przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy przyznane z tytułu C34 w przeliczeniu na świadczeniobiorcę w skali roku w zł	kwota wypłat w tys. zł	Przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy przyznane z tytułu C34 w przeliczeniu na świadczeniobiorcę w skali roku w zł	kwota wypłat w tys. zł	Przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy przyznane z tytułu C34 w przeliczeniu na świadczeniobiorcę w skali roku w zł
OGÓŁEM	97 908,6	12 821,97	74 736,7	15 193,47	97 864,5	14 670,14
Dolnośląskie	8 706,5	14 272,95	5 877,1	15 970,38	7 756,8	16 645,49
Kujawsko-pomorskie	5 278,3	12 161,98	4 573,8	16 511,91	6 778,5	14 361,23
Lubelskie	4 134,8	14 208,93	4 143,8	15 123,36	4 959,6	14 417,44
Lubuskie	3 346,9	12 535,21	2 441,4	14 619,16	3 698,1	14 972,06
Łódzkie	6 387,8	11 851,21	4 603,6	14 121,47	5 380,7	13 123,66
Małopolskie	10 674,8	12 954,85	8 026,5	14 781,77	9 316,9	15 248,61
Mazowieckie	16 064,3	12 328,70	10 995,6	14 602,39	12 733,7	14 307,53
Opolskie	1 666,8	13 441,94	1 134,3	15 328,38	1 681,7	11 063,82
Podkarpackie	3 416,9	13 452,36	3 003,0	14 032,71	3 743,8	14 510,85
Podlaskie	1 276,5	11 100,00	971,2	17 985,19	2 618,7	14 548,33
Pomorskie	6 120,0	12 618,56	4 709,1	15 855,56	5 320,9	14 039,31
Śląskie	12 336,0	13 814,11	10 206,8	16 842,90	11 985,3	17 420,49
Świętokrzyskie	2 631,3	10 873,14	1 995,6	12 168,29	2 453,9	14 184,39
Warmińsko-mazurskie	3 264,3	12 851,57	2 400,9	15 590,26	3 880,8	13 155,25
Wielkopolskie	8 268,9	13 167,04	6 736,8	15 345,79	10 250,1	14 157,60
Zachodnio-pomorskie	4 334,5	11 620,64	2 917,2	13 957,89	5 305,0	13 887,43

Absencja chorobowa, czyli czasowa niezdolność do pracy finansowana jest, w przypadku ubezpieczonych pracowników przez określony w kodeksie pracy czas (33 dni lub 14 dni w przypadku osób, które ukończyły 50 rok życia) - jako wypłata

wynagrodzenia, później jako zasiłek chorobowy z ubezpieczeń społecznych wypłacany z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych. Pozostałe grupy ubezpieczonych otrzymują zasiłki chorobowe zgodnie z określonymi przepisami.

Absencja chorobowa dokumentowana jest zaświadczeniem lekarskim o czasowej niezdolności do pracy wydawanym na druku ZUS ZLA (począwszy od 1 stycznia 2016 r. również w formie dokumentu elektronicznego e-ZLA). Dokument ten stanowi podstawę, przy spełnieniu określonych wymagań, do wypłaty wynagrodzenia lub zasiłku chorobowego. Na podstawie zawartych na zaświadczeniu lekarskim informacji Zakład Ubezpieczeń Społecznych prowadzi badania statystyczne cech demograficznych osób otrzymujących zaświadczenia lekarskie, jak też przyczyn chorobowych absencji chorobowej.

Jak obserwujemy w analizowanych latach, absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS spowodowanej nowotworami złośliwymi oskrzela lub płuca (C34) systematycznie się zmniejsza. W 2017 r. wyniosła ona 426,0 tys. dni, tj. o 8,3% mniej niż w 2015 r. i o 3,0% mniej niż w 2012 r.

Przeciętna długość zwolnienia lekarskiego dla ogółu chorób (tj. od A00 do Z99) utrzymuje się w omawianych latach na bardzo zbliżonym poziomie ok. 12 dni. Znacznie wyżej kształtuje się przeciętna długość zwolnienia lekarskiego w przypadku nowotworów (C00 – D48) i kształtuje się na poziomie 21,35 dnia w 2012 r., 20,82 dnia w 2015 r. i 20,41 dnia w 2017 r. Jeszcze wyżej od przeciętnej ogółem kształtuje się przeciętna w przypadku absencji spowodowanej nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca (C34). W 2012 r. wyniosła ona 26,09 dnia, w 2015 r. 26,49 dnia i w 2017 r. 26,81 dnia.

Analizując absencję chorobową w związku z nowotworami złośliwymi oskrzela lub płuca według płci widzimy, że zdecydowanie większy odsetek dni absencji chorobowej dotyczy mężczyzn. Odsetek ten wynosił w 2012 r. 73,2%, w 2015 r. 71,0%, zaś w 2017 r. 70,8%.

Tabela 5. Absencja chorobowa w latach 2012, 2015, 2017

Wyszczególnienie	Liczba dni absencji chorobowej w tys.			Liczba zaświadczeń lekarskich w tys.			Przeciętna długość zaświadczenia lekarskiego w dniach		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017	2012	2015	2017
OGÓŁEM (A00-Z99)	206 776,3	226 717,9	245 568,6	16 600,1	18 311,6	19 792,4	12,46	12,38	12,41
w tym:									
Nowotwory (C00-D48)	7 232,2	8 174,3	8 629,1	338,8	392,7	422,8	21,35	20,82	20,41
w tym:									
Nowotwory złośliwe narządów oddechowych i klatki piersiowej (C30-C39)	537,5	558,5	520,3	20,5	21,2	19,6	26,21	26,36	26,52
w tym:									
Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca C34	439,2	464,7	426,0	16,8	17,5	15,9	26,09	26,49	26,81

Tabela 6. Przeciętna długość absencji chorobowej w latach 2012, 2015, 2017

Wyszczególnienie	Liczba osób w tys.			Przeciętna długość absencji chorobowej w roku w dniach		
	2012	2015	2017	2012	2015	2017
OGÓŁEM (A00-Z99)	5 616,7	6 154,6	6 570,1	36,77	36,81	37,35
w tym:						
Nowotwory (C00-D48)	150,3	171,7	183,7	48,11	47,60	46,98
w tym:						
Nowotwory złośliwe narządów oddechowych i klatki piersiowej (C30-C39)	6,7	7,0	6,4	79,86	80,13	81,4
w tym:						
Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca C34	5,2	5,6	5,1	83,67	83,47	83,55

Przeciętna absencja chorobowa skumulowana (wynikająca z sumy dni absencji w roku dla danej osoby) dla ogółu chorób (tj. od A00 do Z99) utrzymywała się w prezentowanych latach na bardzo zbliżonym poziomie ok. 37 dni. Znacznie wyższa była przeciętna długość absencji chorobowej w przypadku nowotworów (C00 – D48), która kształtowała się na poziomie 48,11 dnia w 2012 r., 47,60 dnia w 2015 r. i 46,98 dnia w 2017 r. Jeszcze wyższą przeciętną odnotowano w przypadku absencji skumulowanej spowodowanej nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca (C34). W 2012 r. wyniosła ona 83,67 dnia, w 2015 r. 83,47 dnia i w 2017 r. 83,55 dnia.

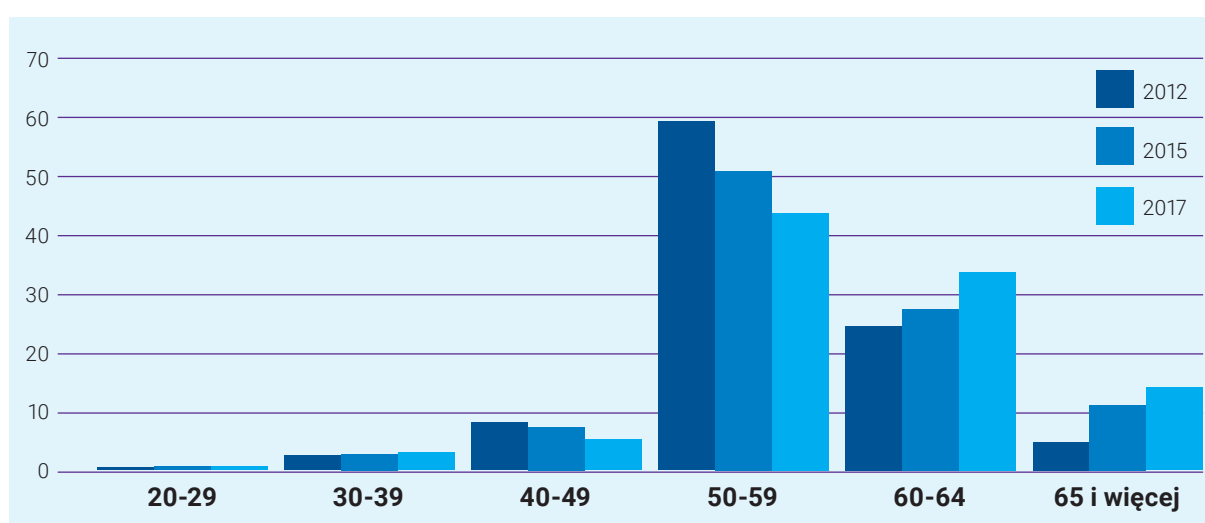
W 2017 r. wystawiono, przynajmniej jedno w roku, zaświadczenie lekarskie 183,7 tys. osobom ubezpieczonym w ZUS, z powodu nowotworów (C00 – D48), natomiast z powodu nowotworów złośliwych oskrzela i płuca (C34) otrzymało zaświadczenie lekarskie 5,1 tys. ubezpieczonych.

Absencja chorobowa to pierwsze świadczenie z ubezpieczenia społecznego, jakie pojawia się w przypadku zachorowania. Poniższa tabela pokazuje w jakim wieku były osoby, które w omawianych latach chorowały na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca.

Tabela 7. Struktura liczby dni absencji chorobowej według wieku i płci osób, których niezdolność do pracy spowodowana była nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca

Wiek	2012			2015			2017		
	ogółem	mężczyźni	kobiety	ogółem	mężczyźni	kobiety	ogółem	mężczyźni	kobiety
	w odsetkach								
OGÓŁEM	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
20-29	0,2	0,1	0,4	0,3	0,2	0,6	0,3	0,3	0,4
30-39	1,4	1,1	2,3	1,5	1,2	2,1	1,7	1,3	2,7
40-49	9,0	8,1	11,4	8,0	6,9	10,9	6,7	5,6	9,4
50-59	59,1	55,3	69,6	50,7	46,8	60,5	44,0	40,0	53,9
60-64	24,8	29,4	12,3	28,9	32,7	19,4	33,2	36,1	26,1
65 lat i więcej	5,5	6,0	4,0	10,6	12,2	6,5	14,1	16,7	7,5

Rysunek 3. Struktura liczby dni absencji chorobowej spowodowanej nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca w latach 2012, 2015 i 2017 według wieku ubezpieczonych



Największy odsetek osób, tj. 59,1% w 2012 r., 50,7% w 2015 r. i 44,0% w 2017 r., legitymował się wiekiem z przedziału wieku 50 – 59 lat. Dotyczyło to obu płci. Także znacząca grupa, tj. 24,8% w 2012 r., 28,9% w 2015 r. i 33,2% w 2017 r., legitymowała się wiekiem z przedziału 60 – 64 lata.

Po wyczerpaniu zasiłku chorobowego ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy, a dalsze leczenie lub rehabilitacja lecznicza rokuje odzyskanie zdolności do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne. Świadczenie rehabilitacyjne przysługuje przez okres nie dłuższy niż 12 miesięcy. Orzeczenie przyznające to świadczenie może być wydane w wyniku badań w sprawie ustalenia uprawnień do świadczenia rehabilitacyj-

nego, badań dla celów rentowych lub w związku z kontrolą prawidłowości orzekania o czasowej niezdolności do pracy z powodu choroby.

W 2017 r. orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego otrzymało 103,5 tys. osób. Z tytułu nowotworów takie orzeczenie otrzymało 11,3 tys. osób. Natomiast w przypadku nowotworów złośliwych oskrzela i płuca (C34) 547 osób.

Orzeczeń ponownych, w których ustalono uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego, w związku z nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca (C34) wydano 145 orzeczeń.

Tabela 8. Orzeczenia ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego wydane przez lekarzy orzeczników ZUS w latach 2012, 2015, 2017

Wyszczególnienie	orzeczenia pierwszorazowe			orzeczenia ponowne		
	20 12	2015	2017	2012	2015	2017
OGÓŁEM (A00-Z99)	81 348	97 308	103 505	67 303	70 707	79 563
w tym:						
Nowotwory (C00-D48)	7 425	10 131	11 258	3 005	3 780	4 594
w tym:						
Nowotwory złośliwe narządów oddechowych i klatki piersiowej (C30-C39)	501	671	715	137	150	200
w tym:						
Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca C34	396	532	547	100	95	145

Dane dotyczące orzeczeń lekarskich ustalających uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego w związku z nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca potwierdzają, że są to w znacznej mierze „choroby mężczyzn”.

Największą liczbę orzeczeń ustalających uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego w związku z nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca

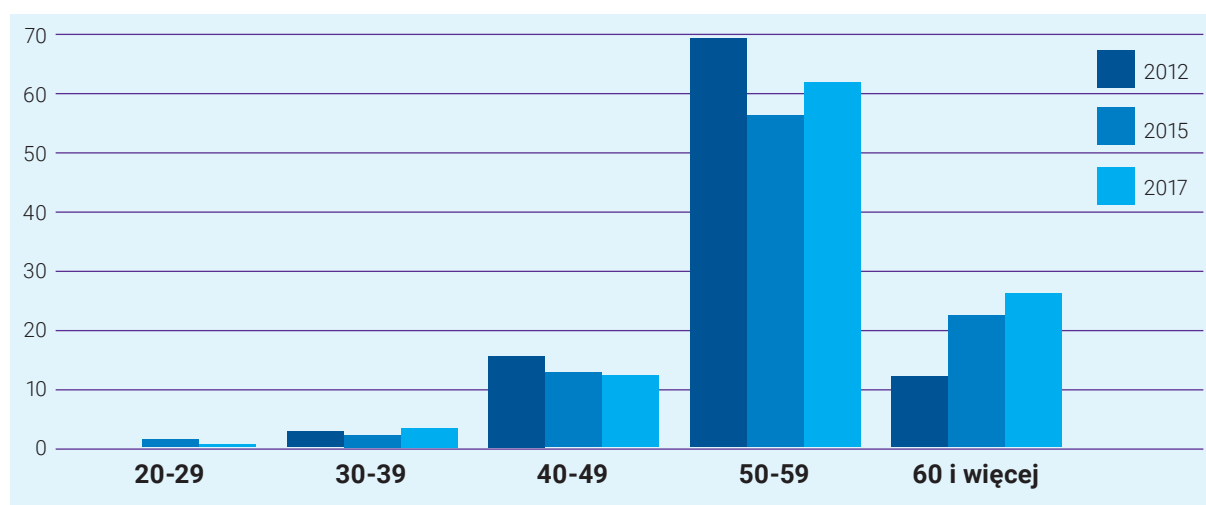
wydano osobom w grupie wiekowej 50 -59 lat. Odsetek w tej grupie wiekowej kształtował się na poziomie 69,6% w 2012 r., 61,9% w 2015 r. i 56,8% w 2017 r. Wysoki odsetek zanotowano również w odniesieniu do grupy wiekowej 60 lat i więcej. Udział orzeczeń wydanych osobom w tym wieku wyniósł odpowiednio: w 2016 r. 11,7%, w 2015 r. 22,0% i w 2017 r. 26,4%.

Tabela 9. Struktura orzeczeń (pierwszorazowych i ponownych razem) ustalających uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego wydanych przez lekarzy orzeczników ZUS w latach 2012, 2015 i 2017 według wieku badanych

Wiek ubezpieczonych	2012			2015			2017		
	Ogółem	w tym:		Ogółem	w tym:		Ogółem	w tym:	
		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
OGÓŁEM	496	309	184	627	394	229	692	390	292
w tym:									
20 - 29				6	1	5	3	3	
30 - 39	11	7	4	13	4	9	18	6	12
40 - 49	79	44	35	78	37	41	85	43	42
50 - 59	345	205	140	388	230	158	393	192	201
60 lat i więcej	58	53	5	138	122	16	183	146	37

Ilustrację rozkładu orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego według wieku osób badanych stanowi poniższy rysunek.

Rysunek 4. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne (łącznie) uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego w związku z nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca według wieku badanych



Najwyższy odsetek orzeczeń (pierwszorazowych i ponownych łącznie) uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w związku z nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca (C34), w omawianych latach wydawano na okres od 4 do 6 miesięcy. Stanowiły one w 2012 r. – 47,8%, w 2015 r. – 46,6% i w 2017 r. – 50,1% ogółu orzeczeń. Wysoki odsetek wydawanych orzeczeń odnotowuje się dla okresu ważności od 10 do 12 miesięcy. Wynosił on w 2017 r. 35,7%, w 2015 r. 37,3% oraz w 2012 r. 37,9% ogółu orzeczeń. Na okres do 3 miesięcy orzeczenia te stanowiły od 4,3% do 5,6%, wydane na okres od 7 do 9 miesięcy od 8,7% w 2012 r., 10,8% w 2015 r. i 9,8% w 2017 r. ogółu orzeczeń.

W myśl obowiązujących przepisów orzeczenia o niezdolności do pracy wydane przez lekarzy orzeczników ZUS stanowią podstawę do przyznania renty z tytułu niezdolności do pracy. W zależności od charakteru i stopnia naruszenia sprawności organizmu oraz rokowań odzyskania zdolności do pracy, lekarz orzecznik ustala trwałą lub okresową niezdolność do pracy.

W 2017 r. lekarze orzecznicy wydali 40,9 tys. orzeczeń pierwszorazowych ustalając niezdolność do pracy dla celów rentowych oraz 180,9 tys. orzeczeń ponownych.

Z tytułu nowotworów wydano 9,8 tys. orzeczeń pierwszorazowych, ich liczba w porównaniu z 2015 r. zmalała o 7,5%.

Orzeczeń pierwszorazowych w związku z nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca wydano 1,3 tys. osobom.

Ponowne badanie rencistów umożliwia ustalenie zmian stanu zdrowia badanych po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu. Z reguły badaniom ponownym poddawani są renciści z orzeczeniem o niezdolności do pracy na czas określony.

Ich wynikiem jest utrzymanie, zmiana poprzednio orzeczonego stopnia niezdolności do pracy lub stwierdzenie braku niezdolności do pracy. Badania te przeprowadzane są przez lekarzy orzeczników.

Tabela 8. Orzeczenia wydane przez lekarzy orzeczników ZUS dla celów rentowych w latach 2012, 2015, 2017

Wyszczególnienie	orzeczenia pierwszorazowe			orzeczenia ponowne		
	20 12	2015	2017	2012	2015	2017
OGÓŁEM (A00-Z99)	44 465	44 046	40 862	266 976	206 696	180 948
w tym:						
Nowotwory (C00-D48)	9 665	10 547	9 753	20 527	19 773	18 678
w tym:						
Nowotwory złośliwe narządów oddechowych i klatki piersiowej (C30-C39)	1 813	1 871	1 601	3 239	2 914	2 594
w tym:						
Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca C34	1 505	1 576	1 319	2 325	2 190	1 962

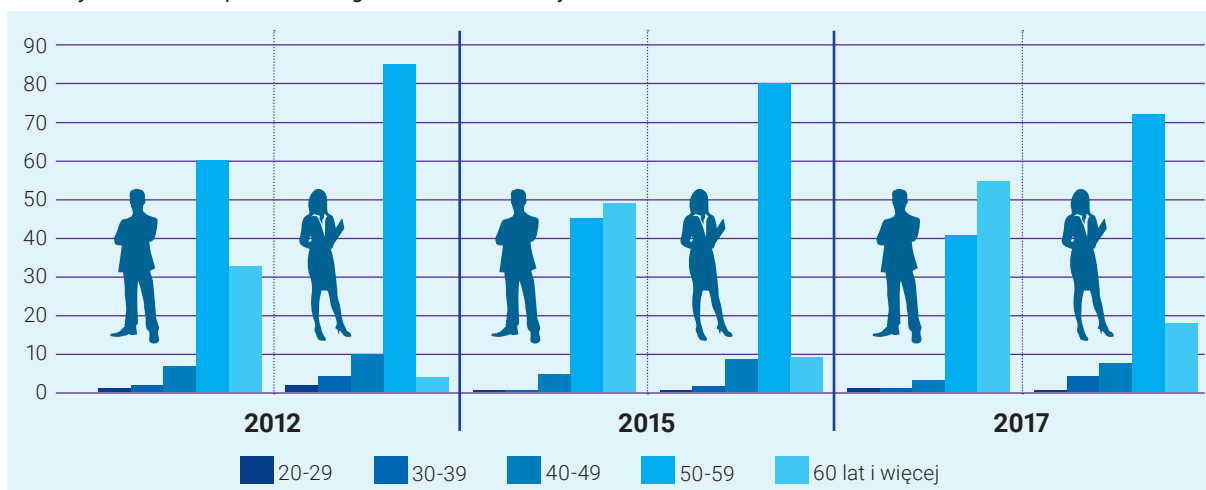
ków ZUS na wniosek zainteresowanego, występującego o ponowne stwierdzenie niezdolności do pracy, po przedstawieniu przez niego dokumentacji medycznej.

W przypadku rencistów z nowotworami w 2017 r. wydano 18,7 tys. orzeczeń ponownych, w porównaniu z 2015 r. nastąpił ich spadek o 5,5%, a w porównaniu z 2012 r. mniej o 9,0%. Orzeczeń

ponownych w związku z nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca wydano ok. 2,0 tys.

Zarówno w przypadku orzeczeń pierwszorazowych, jak i ponownych, liczba orzeczeń wydanych mężczyznom wielokrotnie przewyższa liczbę orzeczeń wydanych kobietom. Ilustruje to poglądowy poniższy rysunek.

Rysunek 5. Struktura orzeczeń (pierwszorazowych i ponownych) wydanych dla celów rentowych z tytułu nowotworów złośliwych oskrzela i płuca według wieku osób badanych



W 2017 r. najwięcej orzeczeń (pierwszorazowych i ponownych łącznie) wydano na okres od 13 do 24 miesięcy – 37,5% ogółu orzeczeń wydanych dla celów rentowych w związku z nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca. W 2015 r. orzeczenia te stanowiły 39,1%, a w 2012 r. 43,9% ogółu orzeczeń. Także wysoki odsetek stanowiły orzeczenia wydane na okres od 10 do 12 miesięcy - w 2017 r. to 17,5% oraz od 25 do 36 miesięcy to 22,4%.

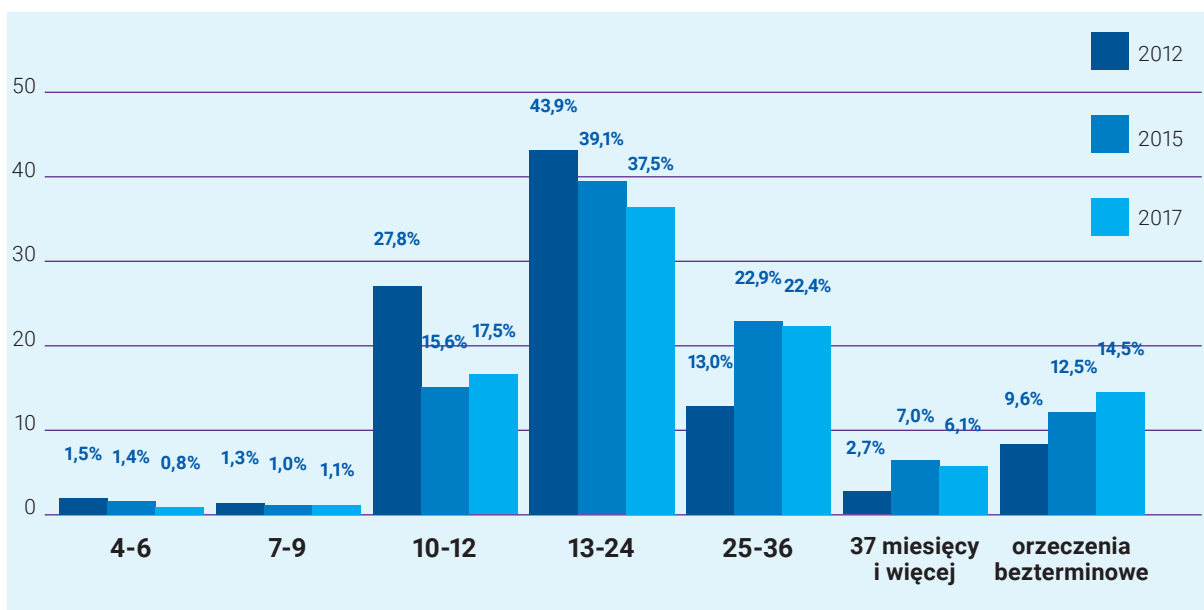
Orzeczenia bezterminowe stanowiły w 2017 r. - 14,5%, w 2015 r. - 12,5% a w 2012 r. - 9,6% ogółu orzeczeń.

W grupie badanych, którzy w 2017 r. otrzymali orzeczenie (pierwszorazowe i/lub ponowne) o niezdolności do pracy spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela i płuca uznano za całkowicie niezdolne do pracy i do samodzielnej egzystencji – 1,5 tys. osób, za całkowicie niezdolne do pracy – 1,5 tys. osób i za częściowo niezdolne do pracy – 0,3 tys. osób. W 2015

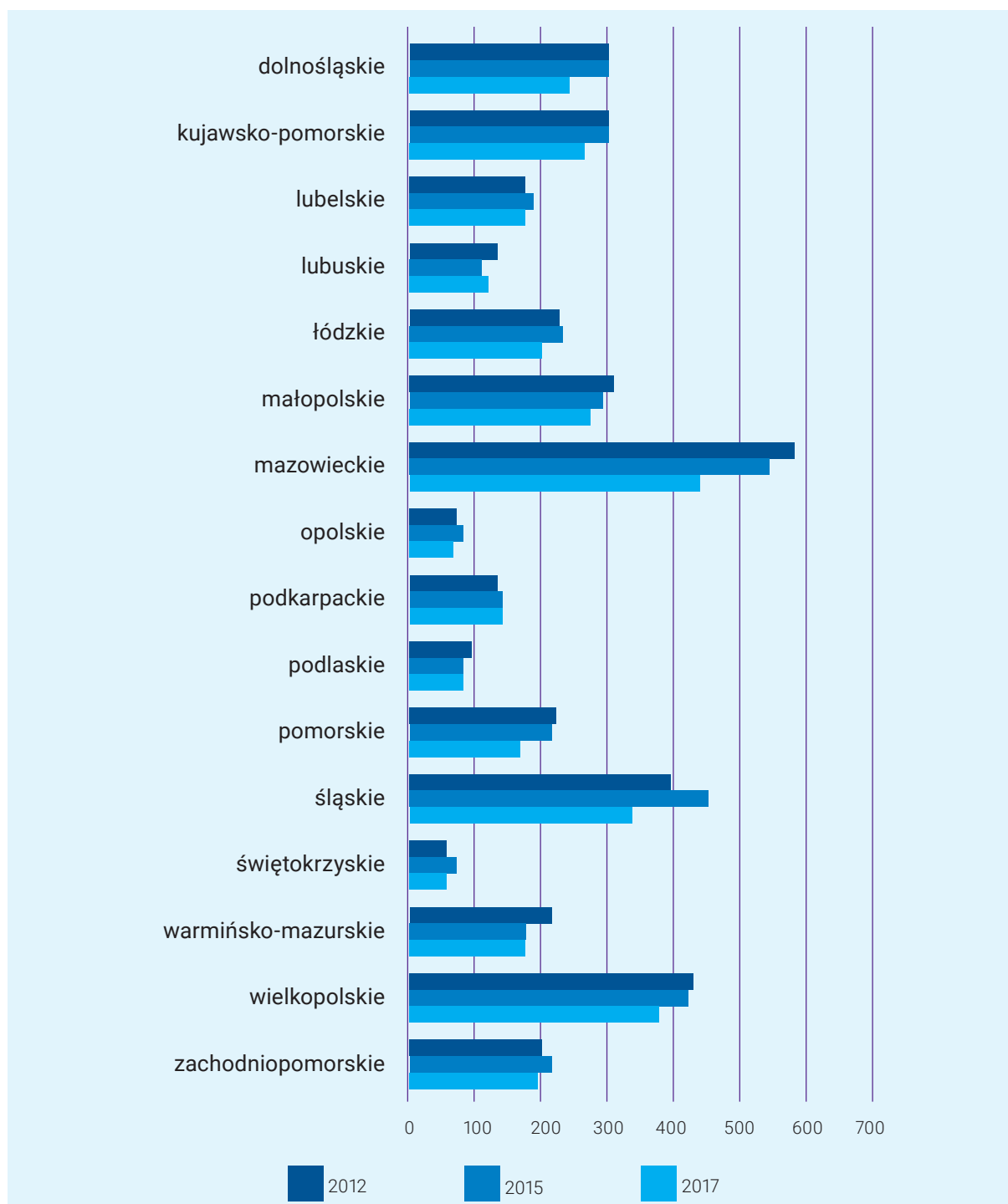
r. rozkład orzeczeń według stopnia niezdolności do pracy nie różnił się w porównaniu z 2017 r., i tak 1,8 tys. osób uznano za całkowicie niezdolne do pracy i do samodzielnej egzystencji, 1,7 tys. osób uznano za całkowicie niezdolne do pracy, a 0,3 tys. osób otrzymało orzeczenie o częściowej niezdolności do pracy. W 2012 r. kształtowało się to odpowiednio: 1,7 tys. osób, 1,9 tys. osób oraz 0,3 tys. osób.

Analizując przestrzenne zróżnicowanie orzeczeń pierwszorazowych i ponownych z ustalonym stopniem niezdolności do pracy spowodowanej nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca (C34) obserwujemy stosunkowo wysoki procent orzeczeń w województwach: mazowieckim (w 2012 r. – 15,2% ogółu orzeczeń, w 2015 r. – 14,3%, w 2017 r. – 13,3%), wielkopolskim (w 2012 r. – 11,1% ogółu orzeczeń, w 2015 r. – 11,1%, w 2017 r. – 11,4%) oraz śląskim (w 2012 r. – 10,3% ogółu orzeczeń, w 2015 r. – 11,9%, w 2017 r. – 10,3%).

Rysunek 6. Struktura orzeczeń (pierwszorazowych i ponownych) wydanych dla celów rentowych z tytułu nowotworów złośliwych oskrzela i płuca według przewidywanego okresu ważności



Rysunek 7. Struktura liczby orzeczeń (pierwszorazowych i ponownych łącznie) wydanych dla celów rentowych w związku z nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca w latach 2012, 2015 i 2017 według województw





11

KOSZTY POŚREDNIE NOWOTWORU OSKRZELA I PŁUCA W POLSCE

Dr Błażej Łyszczarz,
Prof. dr hab. Ewelina Nojszewska

WPROWADZENIE

Choroby nowotworowe wiążą się z istotnymi konsekwencjami ekonomicznymi. Oczywistym rezultatem obserwowanego obecnie zwiększenia częstości zachorowania na nowotwory jest potrzeba systematycznego zwiększania środków finansowych na leczenie chorych. Niebagatelne znaczenie we wzroście kosztów leczenia ma także postęp medycyny, szczególnie dynamiczny w obszarze onkologii, który sprawia, że rosną oczekiwania społeczne w zakresie dostępności do najskuteczniejszych, nowoczesnych terapii. W ostatnich latach rosnące zainteresowanie budzi także sposób organizacji systemu leczenia onkologicznego, który – jak wskazuje coraz większa liczba doniesień¹ – ma znaczenie dla skuteczności leczenia, a w konsekwencji przeżywalności chorych. Innym istotnym ekonomicznym aspektem nowotworów są straty ekonomiczne wynikające z niemożności wykonywania pracy na skutek choroby. Koszty ilustrujące straty potencjalnej produkcji wynikające z choroby są przedmiotem rosnącego zainteresowania środowisk zajmujących się nowotworami, poczynając od samych chorych, przez przemysł farmaceutyczny, po decydentów zajmujących się alokacją środków publicznych w obszarze ochrony zdrowia. Istotne znaczenie ekonomiczne mają także konsekwencje nowotworów dla sektora finansów publicznych, co wynika z faktu, że koszty w tym obszarze nie ograniczają się do wydatków na leczenie ponoszonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, lecz dotyczą także świadczeń finansowych związanych z brakiem możliwości pracy, takich jak renty czy zasiłki.

Zainteresowanie ekonomicznym wymiarem nowotworów znajduje wyraz w rosnącej liczbie opracowań naukowych mających na celu oszacowanie kosztów nowotworów dla gospodarki polskiej. Pierwsze szacunki kosztów pośrednich nowotworów w Polsce dotyczyły 2009 roku². W kolejnych latach ukazały się bardziej kompleksowe analizy obejmujące – obok kosztów pośrednich – także koszty bezpośrednie (wydatki na leczenie) trzech nowotworów kobiecych³ i ośmiu wybranych nowotworów na Dolnym Śląsku⁴.

Biorąc pod uwagę zarysowany powyżej kontekst ekonomiczny chorób nowotworowych, celem niniejszego rozdziału jest oszacowanie kosztów pośrednich nowotworu złośliwego oskrzela i płuca w Polsce w latach 2012, 2015 i 2017. Przedstawione szacunki kosztów pośrednich choroby ilustrują wielkość strat gospodarczych związanych ze zmniejszeniem potencjalnego PKB niewytworzonego na skutek badanego nowotworu.

PODSTAWOWE ZAŁOŻENIA METODYCZNE

W niniejszym badaniu przeprowadzono analizę kosztów pośrednich nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (kod C34 wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja X). Wykorzystano podejście oparte na chorobowości, co jest rozwiązaniem uzasadnionym z punktu widzenia przewlekłego charakteru nowotworów⁵. Zastosowano podejście analityczne „z góry na dół” (ang. *top-down*), w którym wykorzystuje się zagre-

1 Por np. C.N. Wulff, M. Thygesen, J. Søndergaard, P. Vedsted, Case management used to optimize cancer care pathways: A systematic review, *BMC Health Services Research* 2008;8:227; A.R. Gagliardi, M.J. Dobrow, F.C. Wright, How can we improve cancer care? A review of interprofessional collaboration models and their use in clinical management, *Surgical Oncology* 2011;20:146-154.

2 T. Macioch, T. Hermanowski, Koszty pośrednie chorób nowotworowych w Polsce w 2009 r., w: *Szacowanie kosztów społecznych choroby i wpływu stanu zdrowia na aktywność zawodową i wydajność pracy*, red. T. Hermanowski, Wolters Kluwer, 2013.

3 Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce, red. E. Nojszewska, Instytut Innowacyjna Gospodarka, 2016.

4 Straty ekonomiczne i koszty leczenia wybranych ośmiu nowotworów w województwie dolnośląskim w latach 2014-2016 – wnioski dla polityki zdrowotnej, red. E. Nojszewska, Dolnośląskie Centrum Onkologii i Polskie Towarzystwo Onkologiczne, 2018.

5 C. Jo, Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods, *Clinical and Molecular Hepatology* 2014;20:327-337.

gowane dane epidemiologiczne, ekonomiczne i społeczne. Badanie ma charakter retrospektywny i dotyczy kosztów szacowanych z perspektywy społecznej, generowanych przez raka oskrzela i płuca w Polsce w latach 2012, 2015 i 2017 roku.

W celu oszacowania kosztów pośrednich wykorzystano **metodę kapitału ludzkiego**, która jest najczęściej stosowanym podejściem metodycznych w szacowaniu strat produkcji spowodowanych chorobami⁶. Metoda ta służy oszacowaniu potencjalnej (maksymalnej) wartości produkcji utraconej w wyniku choroby. Jednostką produktywności stosowaną w badaniu był **produkt krajowy brutto na jednego pracującego**. Zgodnie z praktyką stosowaną w szacowaniu kosztów pośrednich w Polsce⁷ przy każdej składowej kosztów uwzględniono **współczynnik korekty produktywności** odzwierciedlający malejącą krańcową produktywność pracy na poziomie 0,65, ilustrujący udział pracy w makroekonomicznej funkcji produkcji Cobba-Douglasa. W kategoriach kosztów wykraczających w skutkach poza roczną perspektywę (zgony, trwała niezdolność do pracy) zastosowano **5-procentową stopę dyskontową**.

Elementami składowymi kosztów pośrednich uwzględnionymi w badaniu są straty spowodowane:

- **absenteizmem**, czyli nieobecnością chorych w pracy,
- **prezenteizmem**, czyli obniżoną produktywnością pracujących chorych,
- **absenteizmem opiekunów**, czyli nieobecnością w pracy nieformalnych opiekunów osób chorych,

- **prezenteizmem opiekunów**, czyli obniżoną produktywnością obecnych w pracy nieformalnych opiekunów osób chorych,
- **trwałą niezdolnością do pracy** osób chorych,
- **przedwczesnymi zgonami**.

Przedstawione szacunki nie obejmują kosztów związanych z utraconą na skutek raka oskrzela i płuca produkcją nierynkową, np. niewykonaną pracą w gospodarstwach domowych. Włączenie tego rodzaju kosztów pozostaje dotąd poza praktyką szacowania kosztów pośrednich w Polsce i wymaga prac koncepcyjnych nad stworzeniem podstaw metodycznych.

Źródłem danych wykorzystanych w badaniu były dane zaczerpnięte z publikacji lub otrzymane od Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), Kasy Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego (KRUS), Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), a także licznych opracowań naukowych, których dane bibliograficzne przytoczono w odpowiednich częściach rozdziału.

Przedstawione poniżej wyniki badania opierają się na metodyce stworzonej na potrzeby szacowania kosztów pośrednich nowotworów kobiecych w Polsce⁸, gdzie odnaleźć można bardziej szczegółowy opis aspektów metodycznych. Poniżej metodykę omówiono w skróconej formie, koncentrując się na specyfice niniejszego badania.

6 J. Oliva, F. Lobo, J. Lopez-Bastida, N. Zozaya, R. Romy, Indirect costs of cervical and breast cancers in Spain, *European Journal of Health Economics* 2005;6:309–13.

7 EY, Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia, 2013.

8 B. Łyszczarz, E. Nojszewska, Metodyka i metody szacowania kosztów nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika, w: *Ocena strat ekonomicznych...*

KATEGORIE KOSZTÓW POŚREDNICH: WYNIKI I SZCZEGÓŁY METODYCZNE

3.1. Absenteizm chorych

Terminem absenteizm w kontekście analiz kosztów choroby określa się tymczasową, związaną z chorobą nieobecność pracownika w pracy. Kosztem pośrednim związanym z absenteizmem jest produkcja niewytworzona na skutek nieobecności osoby chorej w pracy.

Koszty absenteizmu wśród osób cierpiących na nowotwór oskrzela i płuca oszacowano przy zastosowaniu danych o absencji chorobowej⁹ i świadczeniach rehabilitacyjnych¹⁰ pochodzące z ZUS i KRUS. Obliczenia dotyczące kosztów absenteizmu przeprowadzono osobno dla osób ubezpieczonych w ZUS i KRUS, a wyniki zsumowano.

Dane na temat liczby dni absencji chorobowej chorych na nowotwór oskrzela i płuca pozyskano z Portalu Statystycznego ZUS¹¹. W przypadku absencji osób ubezpieczonych w KRUS analogiczne dane uzyskano bezpośrednio od instytucji ubezpieczającej, przy czym otrzymane dane dotyczyły tylko 2015 roku. Liczbę dni absencji dla osób ubezpieczonych w KRUS dla lat 2012 i 2017 oszacowano zakładając, że stosunek liczby dni absencji w KRUS do liczby dni absencji w ZUS był w tych latach taki sam jak w roku 2015. W ten sposób otrzymano liczbę dni absencji chorobowej osób ubezpieczonych w ZUS

i KRUS dla każdego z trzech analizowanych lat. Straty spowodowane absenteizmem, który przypisać można nieobecności w pracy związanej ze świadczeniami rehabilitacyjnymi dotyczą tylko ubezpieczonych w ZUS, gdyż KRUS nie przyznaje świadczeń tego rodzaju. Straty związane ze świadczeniami rehabilitacyjnymi oszacowano na podstawie danych uzyskanych od ZUS dotyczących liczby i czasu trwania pierwszorazowych i ponownych świadczeń¹². Sumując liczbę świadczeń rehabilitacyjnych, przy uwzględnieniu czasu ich trwania uzyskano liczbę lat pracy utraconych w wyniku absencji przypisanej tym świadczeniom.

W celu wyznaczenia wartości niewytworzonego produktu przez osoby nieobecne w pracy obliczono dzienną i roczną wartość PKB przypadającą na jednego pracującego w analizowanych latach. Dla wyznaczenia tych wartości posłużono się danymi zawartymi w zestawieniu rocznych wskaźników makroekonomicznych GUS¹³ (dane o PKB) oraz Banku Danych Lokalnych GUS¹⁴ (dane o liczbie pracujących). Przy czym, w przypadku szacunków dotyczących osób ubezpieczonych w KRUS, uwzględniono fakt, że produktywność w rolnictwie jest niższa niż przeciętnie w gospodarce. Wartość dodana przypadająca na 1 pracującego w sekcji A (rolnictwo, leśnictwo, łowiectwo i rybactwo) gospodarki polskiej w latach 2012-2016 wynosiła średnio 17,2% wartości dodanej na 1 pracującego w gospodarce polskiej i o taki wskaźnik skorygowano stratę PKB osób ubezpieczonych w KRUS. Po pomnożeniu liczby dni (lat) absencji chorobowej (świadczeń rehabilitacyjnych) przez dzienny (roczny) PKB przypadający na 1 pracownika uzyskano stratę produkcji, którą

9 Absencja chorobowa jest to niezdolność do pracy z powodu choroby lub konieczności osobistego sprawowania opieki nad chorym członkiem rodziny. Jest ona dokumentowana zaświadczeniem lekarskim o czasowej niezdolności do pracy.

10 Świadczenia rehabilitacyjne przysługują w przypadku rokowanego odzyskania zdolności do pracy, po wyczerpaniu prawa do zasiłku chorobowego. Są one realizowane w formie wypłat miesięcznych i przysługują na okres nie dłuższy niż 12 miesięcy.

11 ZUS, Portal Statystyczny, <http://psz.zus.pl/>.

12 Dane otrzymane od ZUS dotyczące trwania świadczenia podawane są dla przedziałów czasowych: 1-3; 4-6; 7-9; 10-12 miesięcy. Założono, że czas trwania świadczenia wynosi w przypadku tych przedziałów odpowiednio 2; 5; 8 i 11 miesięcy, co odpowiada środkom przedziałów.

13 GUS, Wskaźniki makroekonomiczne, <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/>.

14 GUS, Bank Danych Lokalnych, <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>.

skorygowano o wskaźnik 0,65, co pozwoliło na uwzględnienie malejącej produktywności pracy.

Po zsumowaniu kosztów dla osób ubezpieczonych w ZUS i KRUS otrzymano łączny koszt pośredni nieobecności w pracy związanej z absencją chorobową i świadczeniami rehabilitacyjnymi. Koszt ten wyrażono w wartości bezwzględnej oraz jako odsetek produktu krajowego brutto.

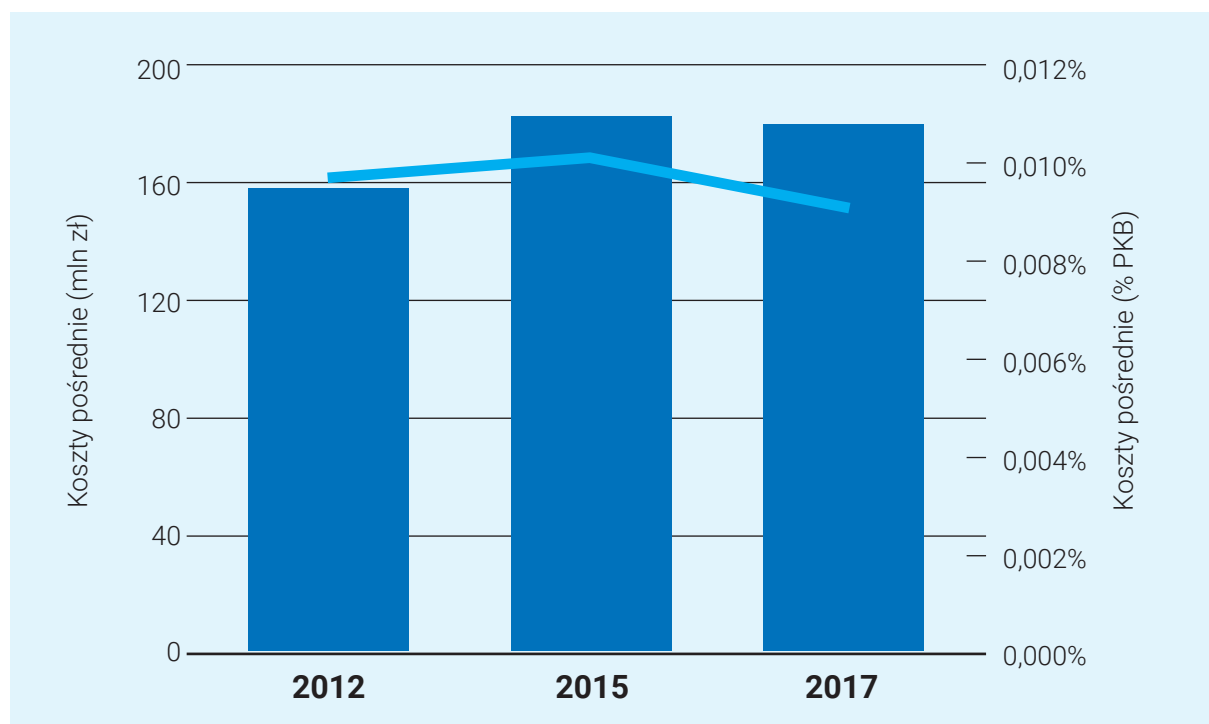
Koszty pośrednie związane z absenteizmem chorych na nowotwór oskrzela i płuca wyniosły 158,5 mln zł w 2012 roku, wzrosły do 182,0 mln zł w 2015 roku, po czym zmniejszyły się nieznacznie, do 180,1 mln zł w 2017 roku. W analizowanych latach koszty te stanowiły 0,009%-0,010% produktu krajowego brutto, przy czym udział tej kategorii kosztowej wzrósł w 2015 roku, następnie zmalał w 2017 roku (tabela 1, rysunek 1).

Tabela 1. Koszty pośrednie związane z absenteizmem chorych na nowotwór oskrzela i płuca

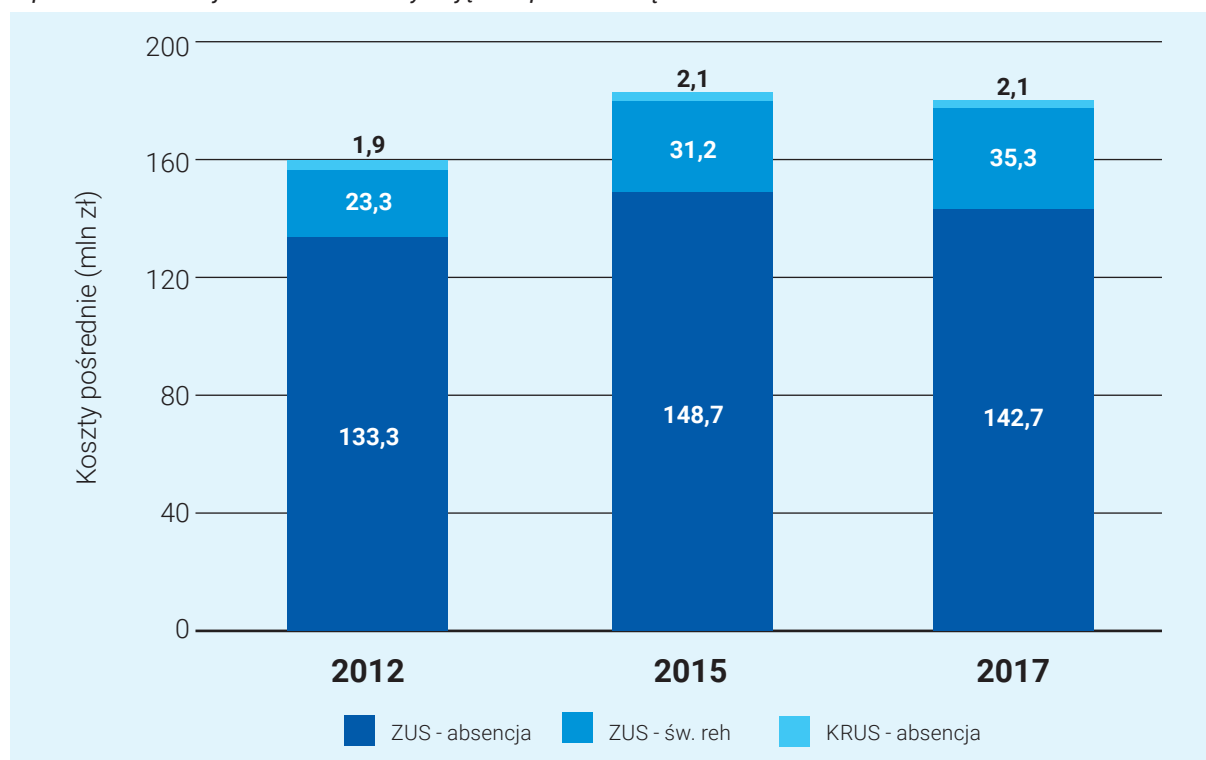
Rok	Koszt pośredni (zł)	Koszt pośredni (% PKB)
2012	158 459 915	0,010%
2015	182 043 621	0,010%
2017	180 073 089	0,009%

W strukturze kosztów pośrednich związanych z absenteizmem chorych największe znaczenie miały koszty absencji chorobowej zarejestrowanej wśród chorych ubezpieczonych w ZUS, które w zależności od roku stanowiły 79,3%-84,1% wszystkich kosztów absenteizmu chorych. Znaczenie kosztów związanych ze świadczeniami rehabilitacyjnymi w strukturze kosztów absenteizmu wzrosło z 14,7% w 2012 roku do 19,6% w 2017 roku. Absencja chorobowa ubezpieczonych w KRUS generowała natomiast 1,1%-1,2% całości kosztów (rysunek 2).

Rysunek 1. Koszty pośrednie związane z absenteizmem chorych na nowotwór oskrzela i płuca



Rysunek 2. Struktura kosztów pośrednich związanych z absenteizmem chorych na nowotwór oskrzela i płuca w podziale na rodzaj świadczenia i instytucję ubezpieczeniową



3.2. Prezenteizm chorych

Prezenteizmem nazywa się sytuację, w której osoba chora kontynuuje pracę pomimo występowania objawów chorobowych, co negatywnie rzutuje na jej produktywność. Kosztem pośrednim związanym z prezenteizmem chorych jest wartość produkcji niewytworzonej na skutek zmniejszonej produktywności pracującego, który jest chory.

Wielkość kosztów pośrednich związanych z prezenteizmem chorych na raka oskrzela i płuca obliczono w trzech krokach. W pierwszej kolejności ustalono liczbę chorych, następnie

oszacowano liczbę osób pracujących chorych, w ostatnim kroku przyjęto poziom ograniczenia produktywności na skutek choroby.

Liczbę osób chorych na raka oskrzela i płuca oszacowano stosując wskaźnik chorobowości 5-letniej, który można interpretować jako liczbę osób żyjących w danym momencie z nowotworem¹⁵. Zastosowano przy tym odrębnie wskaźniki chorobowości dla kobiet i mężczyzn. Wskaźnik chorobowości nie jest raportowany z częstotliwością roczną, a jego wartość dotycząca analizowanych tu lat dostępna jest tylko dla roku 2012¹⁶. Posługując się publikowanymi przez KRN danymi na temat zachorowalności oraz umiera-

15 J. Didkowska, U. Wojciechowska, Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku - chorobowość 5-letnia, Nowotwory. Journal of Oncology 2011;61:332-335.

16 U. Wojciechowska, J. Didkowska, W. Zatoński, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 r., Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 2014.

ności¹⁷ spowodowanej analizowanym nowotworem w 2012 roku, obliczono stosunek (1) 5-letniej chorobowości do umieralności oraz (2) 5-letniej chorobowości do zachorowalności. Mnożąc wartość uzyskaną w (1) i (2) odpowiednio przez umieralność i zachorowalność dla lat 2015 i 2017¹⁸, uzyskano szacunek liczby chorych oparty na dynamice umieralności i zachorowalności. Uśredniając obie wielkości uzyskano ostateczne oszacowanie liczby chorych na raka oskrzela i płuca dla trzech badanych lat.

W następnym kroku, na podstawie struktury wiekowej zachorowalności oszacowano jaką część osób chorych znajduje się w wieku produkcyjnym (20-59 lat dla kobiet i 20-64 lat dla mężczyzn¹⁹) i tę liczbę osób chorych pomnożono przez zaczerpnięte z Eurostatu²⁰ wskaźniki zatrudnienia wśród kobiet i mężczyzn w wieku 20-64 lata. Od tak oszacowanej liczby chorych, którzy jednocześnie pracują odjęto liczbę nowo przyznanych rent oraz świadczeń rehabilitacyjnych, a następnie wielkość tę skorygowano o absencję chorobową związaną z chorobą. W ten sposób otrzymano szacunek łącznego czasu pracy osób chorych na raka oskrzela i płuca.

Trzecim etapem szacowania kosztów prezenteizmu chorych było ustalenie skali utraty produktywności związanej z pracą osób chorych. Nie odnaleziono opracowań naukowych szacujących wartość utraty produktywności związanej z prezenteizmem w raku oskrzela i płuca,

dlatego posłużono się szacunkiem dotyczącym ogółu nowotworów w Polsce, zgodnie z którym produktywność pracujących, którzy chorują na nowotwory jest na skutek chorobowy obniżona średnio o 37,3%²¹. Iloczyn tej wartości oraz liczby dni przepracowanej przez osoby chore i dziennej wartości PKB na 1 pracownika stanowi koszt prezenteizmu, który skorygowano współczynnikiem 0,65 uwzględniającym udział pracy w makroekonomicznej funkcji produkcji.

Koszty pośrednie związane z prezenteizmem chorych na nowotwór oskrzela i płuca wyniosły 73,0 mln zł w 2012 roku, po czym spadły do 50,3 mln zł w 2015 roku i wzrosły do 56,1 mln zł w 2017 roku. W analizowanych latach koszty te stanowiły 0,003%-0,004% PKB, przy czym udział tej kategorii kosztowej był wyraźnie wyższy w 2012 roku w porównaniu z kolejnymi badanymi latami (tabela 2, rysunek 3).

Tabela 2. Koszty pośrednie związane z prezenteizmem chorych na nowotwór oskrzela i płuca

Rok	Koszt pośredni (zł)	Koszt pośredni (% PKB)
2012	73 047 356	0,004%
2015	50 343 608	0,003%
2017	56 088 402	0,003%

17 U. Wojciechowska, J. Didkowska, Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/>.

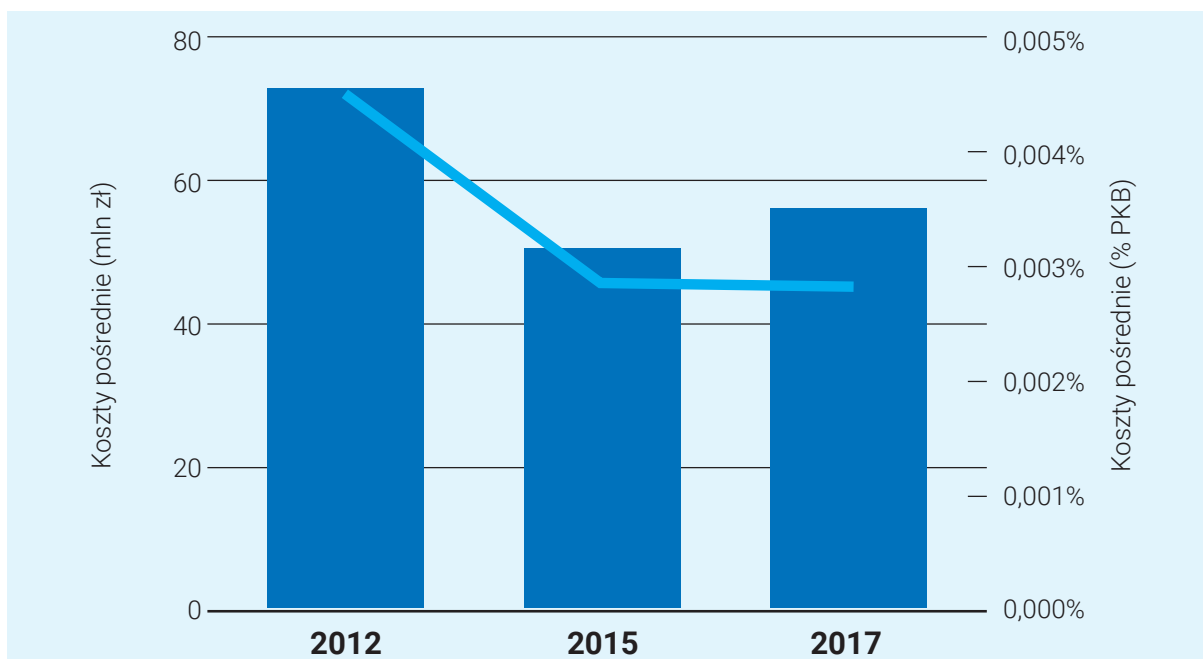
18 W momencie przygotowywania raportu dane Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące umieralności i zachorowalności dla roku 2017 nie były jeszcze dostępne, dlatego konieczne okazało się ich prognozowanie. Prognozę taką wykonano na podstawie kształtowania się trendów umieralności i zachorowalności w 5-letnim okresie lat 2011-2015 osobno dla obu płci. W przypadku gdy w 5-letnim okresie uwidaczniał się jednoznaczny trend zastosowano ekstrapolację liniową (oba wskaźniki dla kobiet), natomiast w przypadku braku takiego trendu zastosowano wartość średnią dla 5 lat (oba wskaźniki dla mężczyzn).

19 Stosowane przedziały wiekowe nie odpowiadają ściśle wiekowi produkcyjnemu według metodologii GUS, w ramach której dolna granica przedziału wiekowego wynosi 18 lat. Tu zastosowano granicę 20 lat, co wynika ze sposobu raportowania danych przez Krajowy Rejestr Nowotworów.

20 Eurostat, Employment rate by sex, age group 20-64, https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Main_Page.

21 T. Macioch, T. Hermanowski, Koszty pośrednie...

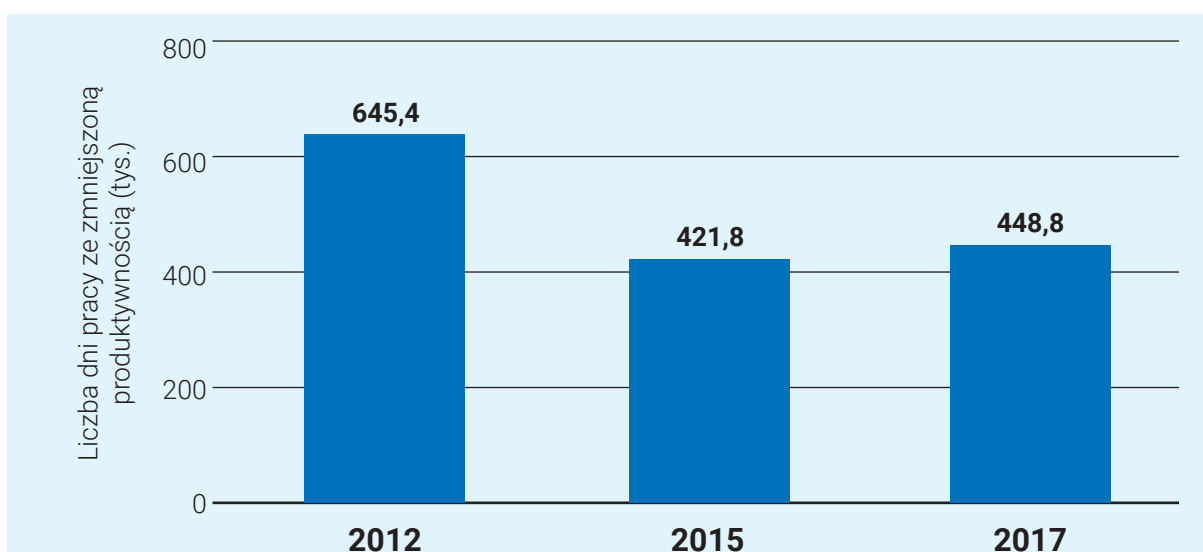
Rysunek 3. Koszty pośrednie związane z prezenteizmem chorych na nowotwór oskrzela i płuca



Wielkością determinującą kształtowanie kosztów prezenteizmu w badaniu była liczba dni pracy chorych, którzy pracowali ze zmniejszoną produktywnością. W 2012 roku chorzy na raka oskrzela i płuca przepracowali 645 tys. dni, podczas gdy

w kolejnych badanych latach liczba dni pracy chorych zmniejszyła się o ok. 200 tys., co sprawiło, że koszty prezenteizmu chorych w latach 2015 i 2017 były znacząco niższe (rysunek 4).

Rysunek 4. Liczba dni pracy ze zmniejszoną produktywnością na skutek prezenteizmu chorych na nowotwór oskrzela i płuca



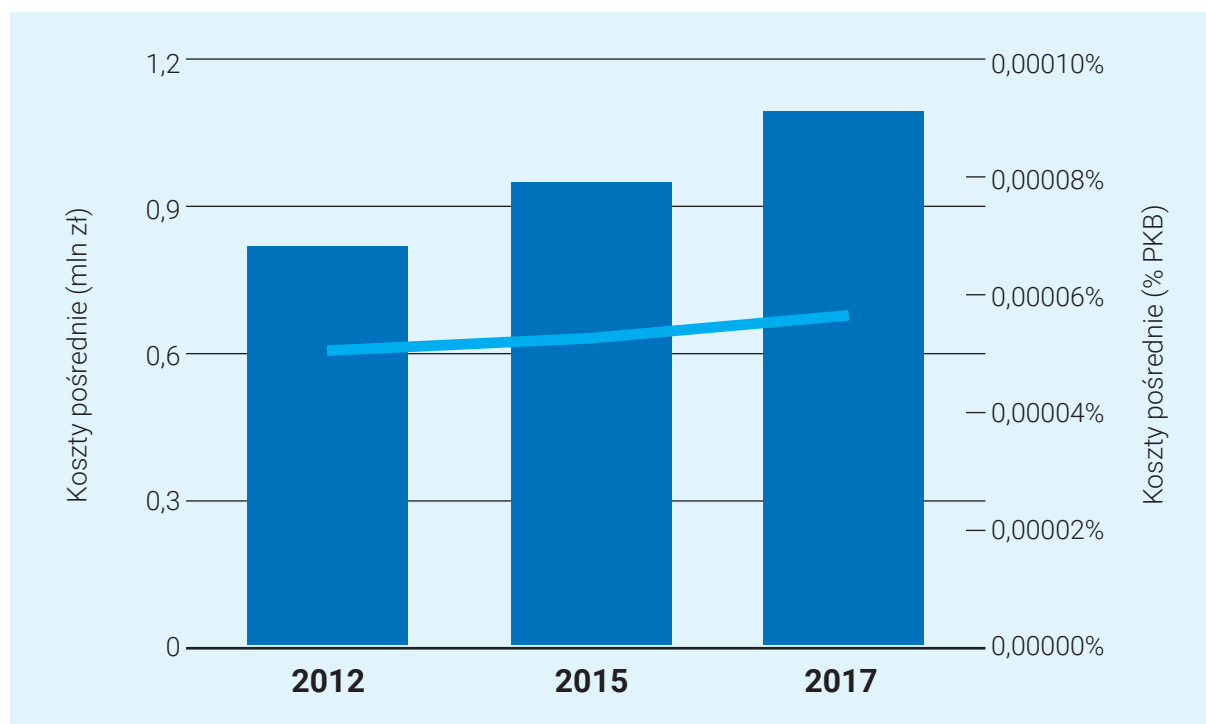
3.3. Absenteizm opiekunów

Absencja pracownicza związana z chorobą dotyczy nie tylko samych chorych, lecz także ich opiekunów, którzy czasowo lub trwale zostają wyłączeni z możliwości wykonywania pracy. Kosztem pośrednim związanym z absenteizmem opiekunów jest produkcja niewytworzona na skutek nieobecności w pracy opiekunów osób chorych.

Oszacowanie kosztów absenteizmu opiekunów możliwe jest tylko w sposób pośredni, prawdopodobnie zaniżający realną skalę strat spowodowanych tym zjawiskiem. Podstawą szacunku tego elementu kosztów jest liczba zaświadczeń wydanych przez lekarzy z tytułu opieki nad chorym członkiem rodziny. Z uwagi na znikomą zachorowalność na raka oskrzela i płuca wśród dzieci, w obliczeniach nie uwzględniono zaświadczeń lekarskich wydanych z tytułu opieki nad dzieckiem. W związku z tym, że dane zbierane przez

ZUS na temat absencji związanej z opieką nie zawierają informacji pozwalających na identyfikację choroby, której dotyczy opieka, konieczne okazało się pośrednie oszacowanie tej kategorii. W tym celu przyjęto, że udział zwolnień wydanych w związku z opieką nad chorymi na raka oskrzeli i płuca w całości zwolnień wydanych przez ZUS jest taki sam jak w przypadku zwolnień z tytułu choroby własnej. Otrzymany udział (wynoszący 0,17%-0,21% w zależności od roku) pomnożono przez liczbę dni absencji opiekunów ogółem. Tak oszacowaną wartość pomnożono przez dzienny PKB na pracownika, a następnie skorygowano o współczynnik uwzględniający udział pracy w procesie produkcji, otrzymując w ten sposób szacunek skali absenteizmu opiekunów nieformalnych dla nowotworu oskrzeli i płuca. Dane dotyczące tego składnika kosztów pośrednich dostępne były tylko w odniesieniu do ubezpieczonych w ZUS.

Rysunek 5. Koszty pośrednie związane z absenteizmem opiekunów osób chorych na nowotwór oskrzela i płuca



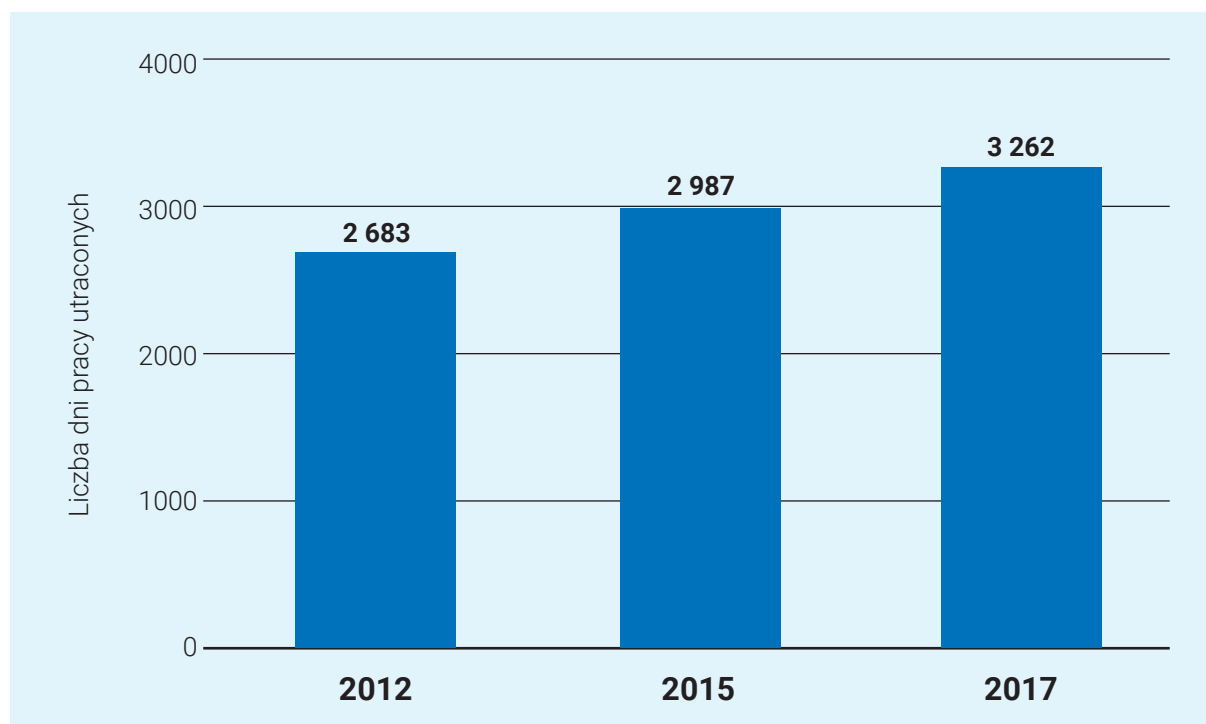
Koszty pośrednie absenteizmu opiekunów osób chorych na nowotwór oskrzela i płuca wyniosły 0,8 mln zł w 2012 roku i wzrosły do 1,1 mln zł w 2017 roku, co stanowiło nieznaczący udział w skali gospodarki kraju ($<0,0001\%$ PKB) (tabela 3, rysunek 5).

Tabela 3. Koszty pośrednie związane z absenteizmem opiekunów osób chorych na nowotwór oskrzela i płuca

Rok	Koszt pośredni (zł)	Koszt pośredni (% PKB)
2012	814 002	0,00005%
2015	955 948	0,00005%
2017	1 092 952	0,00006%

Oszacowana na podstawie danych ZUS liczba dni absencji opiekunów nieformalnych osób chorych na raka oskrzela i płuca wzrosła z 2,6 tys. w 2012 roku do 3,3 tys. w 2017 roku (rysunek 6).

Rysunek 6. Liczba dni pracy utracona na skutek absenteizmu opiekunów osób chorych na nowotwór oskrzela i płuca



3.4. Prezenteizm opiekunów

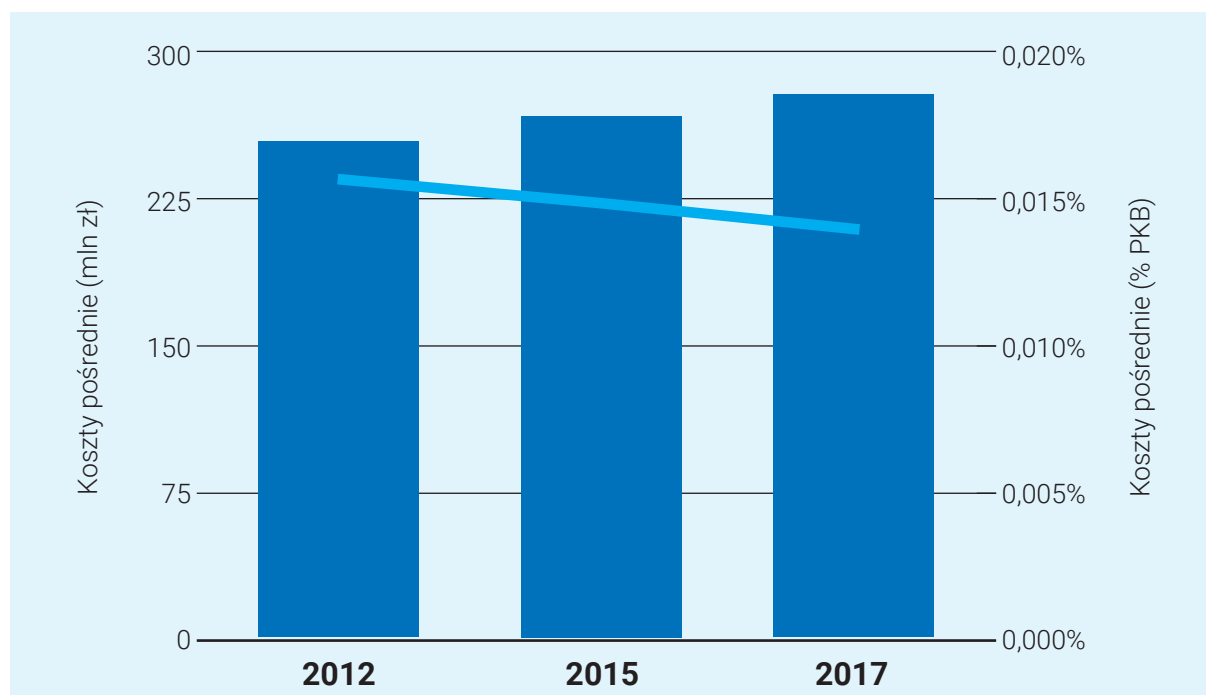
Podobnie jak w przypadku absenteizmu, prezenteizm dotyczy nie tylko chorych ale także ich opiekunów nieformalnych. Opieka sprawowana nad osobą chorą wiąże się z wysiłkiem, którego konsekwencją może być obniżenie produktywności pracującego opiekuna. Kosztem pośrednim związanym z prezenteizmem opiekunów jest więc wartość produkcji niewytworzonej na skutek zmniejszonej produktywności osób świadczących opiekę na rzecz chorych.

Oszacowanie strat związanych z prezenteizmem wymaga identyfikacji liczby osób pracujących, które jednocześnie opiekują się osobą chorą na nowotwór. Wyniki badania przeprowadzonego w Polsce w latach 2011-12 wskazują, że odsetek takich osób w populacji kraju wynosił 0,48%²². Biorąc pod uwagę rosnącą zachorowalność na nowotwory (dotyczy to także nowotworu oskrze-

la i płuca) można domniemywać, że w kolejnych latach odsetek ten rósł, z uwagi jednak na brak danych dla lat późniejszych przyjęto powyższą wartość dla wszystkich badanych lat. Mnożąc wartość odsetka (0,48%) przez liczbę ludności otrzymano liczbę pracujących opiekunów osób chorych na wszystkie nowotwory. W następnym kroku obliczono jaki odsetek chorych wśród wszystkich osób z nowotworami stanowią chorzy na raka oskrzela i płuca (na podstawie danych KRN z 2012 roku) i wartość tego odsetka pomnożono przez liczbę opiekunów osób cierpiących na wszystkie nowotwory. Otrzymano w ten sposób szacunek liczby osób opiekujących się osobami chorymi na nowotwór oskrzela i płuca. Następnie obliczono liczbę dni pracy tych opiekunów i pomniejszono ją o liczbę dni absencji związanej z opieką nad chorymi. Iloczyn liczby dni pracy opiekunów osób chorych na badany nowotwór i wartości dziennego PKB na 1 pracownika pozwolił na uzyskanie wartości produkcji,

22 T. Macioch, T. Hermanowski, Koszty pośrednie...

Rysunek 7. Koszty pośrednie związane z prezenteizmem opiekunów osób chorych na nowotwór oskrzela i płuca



którą opiekunowie wytworzyliby gdyby pracowali w pełni efektywnie. Wartość utraty produktywności związana z opieką nad osobą chorą na nowotwór płuca w pięciu krajach Unii Europejskiej (Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii) została oszacowana na poziomie 27,1%²³. Utratę produkcji związaną z prezenteizmem opiekunów otrzymano ostatecznie mnożąc wartość PKB wytworzonego przez opiekunów przez 0,271 i stosując współczynnik korekty 0,65 obrazujący elastyczność produkcji względem pracy.

Koszty pośrednie prezenteizmu opiekunów osób chorych na nowotwór oskrzela i płuca wyniosły 254,4 mln zł w 2012 roku i wzrosły do 267,6 mln zł w 2015 roku i 277,8 mln zł w 2017 roku. Udział tych kosztów w PKB Polski zmalał

z poziomu 0,016% w 2012 roku do 0,014% w 2017 roku (tabela 4, rysunek 7).

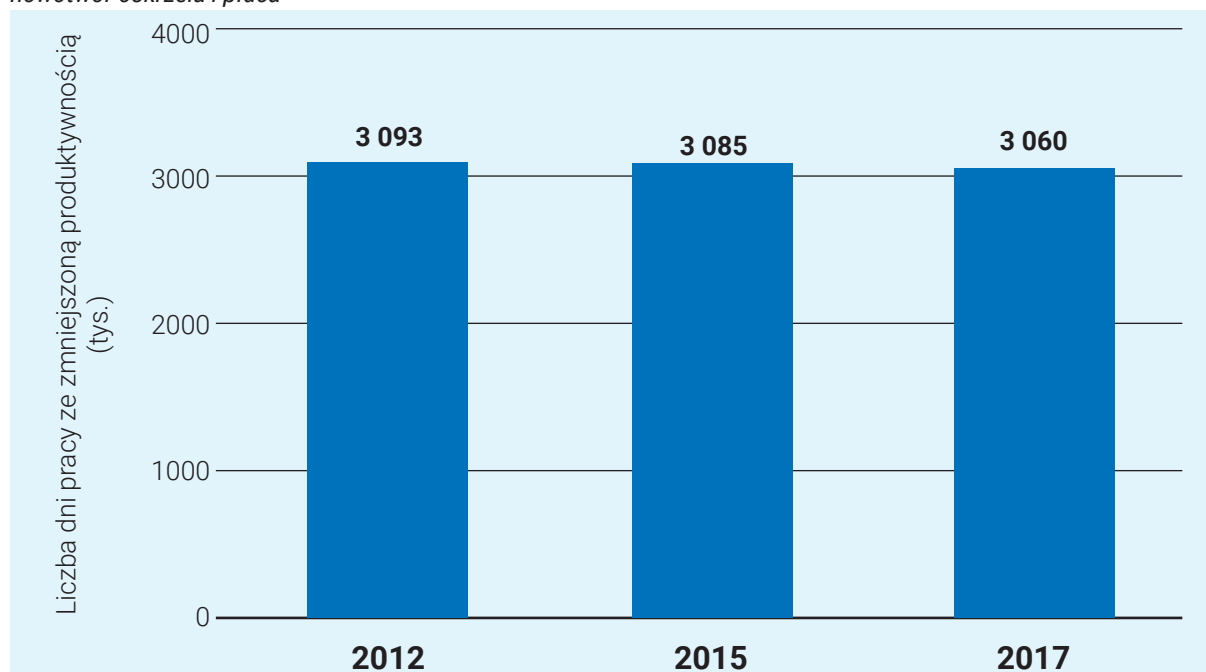
Tabela 4. Koszty pośrednie związane z prezenteizmem opiekunów osób chorych na nowotwór oskrzela i płuca

Rok	Koszt pośredni (zł)	Koszt pośredni (% PKB)
2012	254 374 419	0,016%
2015	267 551 123	0,015%
2017	277 845 298	0,014%

Oszacowana liczba dni pracy opiekunów nieformalnych osób chorych na raka oskrzela i płuca, w których pracowali oni ze zmniejszoną produktywnością wyniosła nieco ponad 3 mln w każdym z badanych lat, przy czym z czasem obserwuje się niewielki spadek tej liczby (rysunek 8).

23 J. Jassem, J.R. Penrod, A. Goren, I. Gilloteau, Caring for relatives with lung cancer in Europe: an evaluation of caregivers' experience, *Quality of Life Research* 2015;24:2843–2852.

Rysunek 8. Liczba dni pracy ze zmniejszoną produktywnością na skutek prezenteizmu opiekunów osób chorych na nowotwór oskrzela i płuca



3.5. Przedwczesne zgony

Przedwczesny zgon definiowany jest na potrzeby analizy kosztów pośrednich jako śmierć następująca w wieku produkcyjnym. Ze zgonem takim wiąże się strata produkcji, która mogłaby zostać wytworzona gdyby chory nie zmarł i mógł nadal pracować. Kosztem pośrednim przedwczesnego zgonu jest więc wartość produkcji, która byłaby wytworzona przez zmarłą osobę do czasu przejścia na emeryturę, gdyby nie zmarła ona w wyniku nowotworu.

Zgodnie ze stosowaną tu metodą kapitału ludzkiego wielkość produkcji utracona na skutek przedwczesnego zgonu została oszacowana jako zdyskontowana wartość produkcji, która zostałaby wytworzona, gdyby przedwcześnie zmarły chory żył i pracował aż do osiągnięcia wieku emerytalnego. Takie podejście wymagało zidentyfikowania liczby zgonów w każdym wieku oraz wartości produkcji potencjalnie możliwej do wykonania do czasu osiągnięcia wieku emerytalnego przez osoby w każdym wieku.

Liczba zgonów będąca rezultatem nowotworu oskrzela i płuca została zaczerpnięta z bazy danych KRN. Z uwagi na fakt, że w momencie przygotowywania raportu ostatnie dostępne dane nt. umieralności dotyczyły 2015 roku, liczbę zgonów dla 2017 roku oszacowano na podstawie danych z lat 2011-2015. W przypadku istnienia wyraźnej tendencji w 5-letnim okresie poprzedzającym prognozę zastosowano prognozę opartą na trendzie liniowym (liczba zgonów kobiet), natomiast w sytuacji braku wyraźnej tendencji wykorzystano wartość średnią dla 5 lat (liczba zgonów mężczyzn). Tak przeprowadzona prognoza dla 2017 roku dotyczyła całkowitej licz-

by zgonów, natomiast strukturę liczby zgonów w podziale na 5-letnie grupy wiekowe zastosowano taką samą jak w przypadku 2015 roku. W celu oszacowania kosztów przedwczesnych zgonów konieczna jest znajomość liczby zgonów osób w poszczególnym wieku. Niestety dane dotyczące zgonów raportowane przez KRN prezentowane są w 5-letnich grupach wiekowych, co uniemożliwia identyfikację dokładnej liczby zgonów w określonym wieku. Przyjęto więc, że rozkład liczby zgonów spowodowanych nowotworem oskrzela i płuca w poszczególnych 5-letnich grupach wiekowych jest taki sam jak w przypadku ogółu zgonów²⁴. W ten sposób oszacowano liczbę zgonów kobiet i mężczyzn będących w każdym z badanych lat w określonym wieku z przedziału obejmującego wiek produkcyjny (dla kobiet do 59. roku życia, dla mężczyzn do 64. roku życia). Ponieważ każda osoba zmarła w wyniku nowotworu mogłaby w przyszłości umrzeć z powodu innej przyczyny, oszacowaną liczbę zgonów dla każdego wieku skorygowano o prawdopodobieństwo przeżycia specyficzne dla danego wieku. W tym celu wykorzystano tablice trwania życia GUS²⁵. Jako, że nie wszystkie zgony dotyczyły osób, które pracowały w momencie zachorowania i pracowałyby w przyszłości, w szacowaniu kosztów uwzględniono liczbę zgonów skorygowaną o specyficzny dla płci wskaźnik zatrudnienia w wieku 20-64 lat w Polsce (dane na podstawie Eurostatu²⁶).

Suma utraconej produkcji związana ze zgonem w danym wieku wyznaczona została jako suma zdyskontowanej wartości przyszłego PKB na 1 pracownika dla lat pozostających osobie w tym wieku do momentu osiągnięcia wieku emerytalnego. Założono przy tym, że zgony następują w połowie roku (korekta *half-cycle adjustment*²⁷),

24 Szczegółowe dane na temat rozkładu liczby zgonów ogółem z uwzględnieniem każdego wieku i płci publikuje GUS w bazie danych demograficznych (<http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/StartIntro.aspx>).

25 GUS, Tablice trwania życia, http://swaid.stat.gov.pl/Demografia_dashboards/Raporty_predefiniowane/RAP_DBD_DEM_15.aspx.

26 Eurostat, Employment rate...

27 D. Díaz-Jiménez, C. Castañeda-Orjuela, L. Castillo-Rodríguez, F. De la Hoz-Restrepo, Economic costs analysis of the avoidable mortality in Colombia 1998-2011. Value in Health Regional Issues 2015;8:129-35.

co uśrednia różnice w kosztach związane z występowaniem zgonów w różnych okresach roku. W celu uwzględnienia tempa przyszłego wzrostu gospodarczego wykorzystano prognozy dotyczące PKB oparte o dane publikowane przez Komisję Europejską²⁸. Mnożąc liczbę zgonów w każdym wieku przez wartość utraconej produkcji dla tego wieku i korygując wynik o wartość współczynnika odzwierciedlającego udział pracy w funkcji produkcji (wynoszący 0,65) uzyskano wartość utraconej produkcji związanej z przedwczesnymi zgonami spowodowanymi analizowanym nowotworem.

Koszty pośrednie związane z przedwczesnymi zgonami spowodowanymi nowotworem oskrzela i płuca wyniosły 2,4 mld zł w 2012 roku, po

czym zmniejszyły się do 2,2 mld zł w 2015 roku i ponownie wzrosły do 2,4 mld zł w 2017 roku. Udział kosztów pośrednich przedwczesnych zgonów w PKB spadł z 0,149% PKB do poziomu 0,122-0,123% w kolejnych badanych latach (tabela 5, rysunek 9).

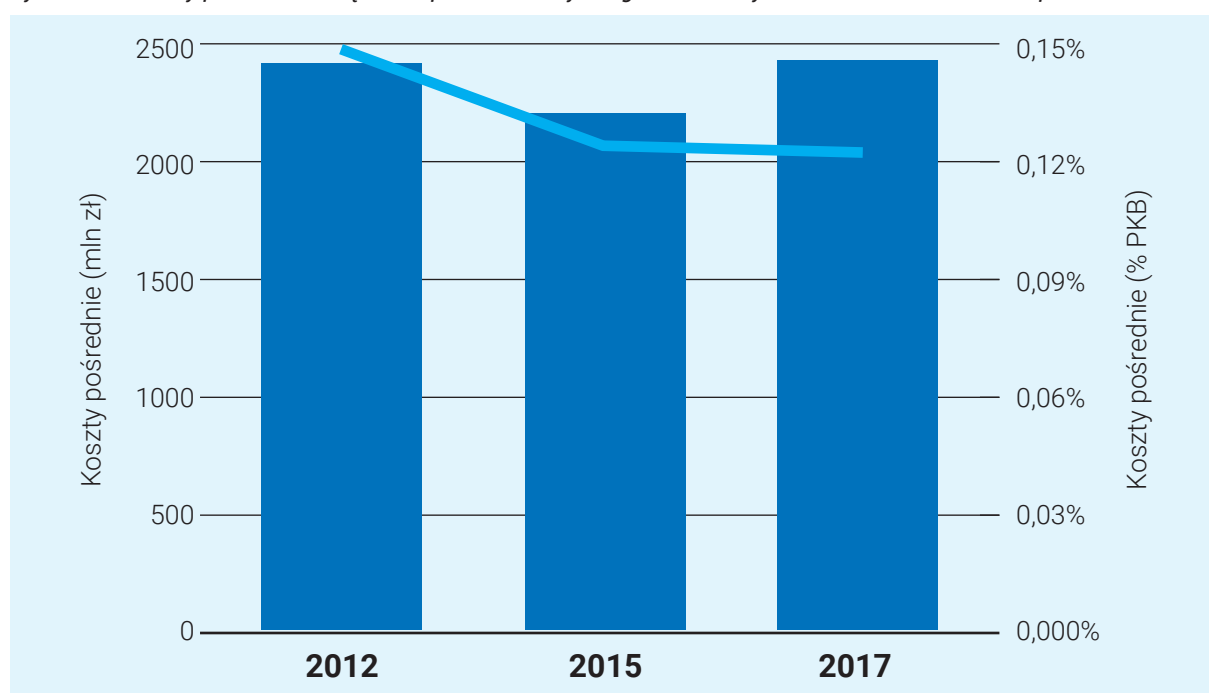
Tabela 5. Koszty pośrednie związane z przedwczesnymi zgonami chorych na nowotwór oskrzela i płuca

Rok	Koszt pośredni (zł)	Koszt pośredni (% PKB)
2012	2 424 465 029	0,149%
2015	2 203 945 645	0,122%
2017	2 439 381 204	0,123%

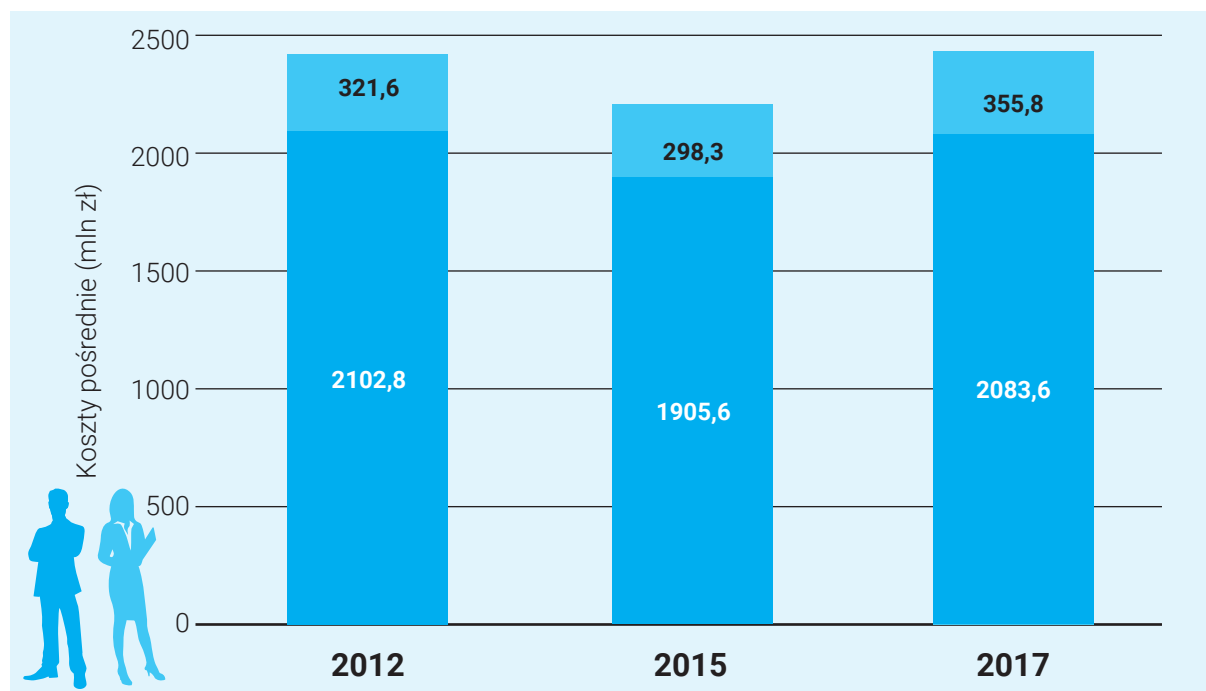
Znaczącą większość kosztów pośrednich stanowią straty produkcji związane ze zgonami

28 European Commission, The 2018 Ageing report: Underlying assumptions and projection methodologies, Institutional Paper 065, 2017.

Rysunek 9. Koszty pośrednie związane z przedwczesnymi zgonami chorych na nowotwór oskrzela i płuca



Rysunek 10. Struktura kosztów pośrednich związanych z przedwczesnymi zgonami chorych na nowotwór oskrzela i płuca w podziale na płeć



mężczyzn, które w 2012 roku generowały niemal 87% wszystkich kosztów zgonów, przy nieco ponad 13-procentowym udziale zgonów kobiet. W kolejnych latach znaczenie strat spowodowanych zgonami kobiet rosło i w 2017 roku stanowiły one 14,6% wszystkich kosztów w tej kategorii (rysunek 10).

3.6. Trwała niezdolność do pracy

Trwała niezdolność do pracy w kontekście kosztów pośrednich oznacza brak możliwości wykonywania pracy z powodu choroby przez dłuższy czas lub na stałe. Kosztem pośrednim trwałej niezdolności do pracy jest tym samym wartość produkcji, która byłaby wytworzona przez osobę chorą w okresie trwania niezdolności.

W celu oszacowania kosztów niezdolności do pracy wykorzystano dane zbierane w ramach systemu ubezpieczeń społecznych przez ZUS i KRUS, które to instytucje przyznają świadczenia rentowe związane z niezdolnością do pracy. Szacunków dokonano na podstawie otrzymanych od tych instytucji danych na temat liczby orzeczeń o niezdolności do pracy wydanych przez lekarzy orzeczników i komisje lekarskie w podziale na płeć (dane dla ubezpieczonych

w ZUS i KRUS), grupy wiekowe oraz przewidywany czas trwania niezdolności do pracy (dane tylko dla ubezpieczonych w ZUS). Obliczenia wykonano osobno dla ubezpieczonych w ZUS i KRUS, przy czym, z uwagi na fakt, że dane otrzymane od KRUS dotyczyły tylko całkowitej liczby nowo przyznanych rent, założono, że struktura świadczeń rentowych w tej instytucji odpowiada strukturze rent w ZUS.

Wyodrębniono następujące kategorie świadczeń rentowych z tytułu niezdolności do pracy:

- renty terminowe z tytułu całkowitej niezdolności do pracy;
- renty terminowe z tytułu częściowej niezdolności do pracy;
- renty bezterminowe z tytułu całkowitej niezdolności do pracy;
- renty bezterminowe z tytułu częściowej niezdolności do pracy;
- renty socjalne.

Kierując się praktyką stosowaną we wcześniejszych badaniach kosztów pośrednich w Polsce założono, że utrata produktywności w przypadku częściowej niezdolności do pracy równa jest 75 procentom utraty produktywności dla całkowitej niezdolności do pracy.

W przypadku oszacowania kosztów pośrednich okresowej niezdolności do pracy kluczowe znaczenie miało wyznaczenie dwóch parametrów. Pierwszym z nich była średnia wartość

produkcji utraconej na skutek przebywania na rencie terminowej. Obliczono ją jako zdyskontowaną wartość PKB na 1 pracownika odpowiadającą czasowi trwania rent w raku oskrzela i płuca²⁹. Drugim kluczowym parametrem było oszacowanie liczby osób całkowicie i częściowo niezdolnych do pracy, do czego wykorzystano strukturę rent w takim podziale dla analizowanego nowotworu w każdym z badanych lat. Tak uzyskaną liczbę rent skorygowano o wskaźnik 1-rocznych przeżyć dla raka oskrzela i płuca publikowany przez KRN³⁰. Korekta ta wynika z faktu, że nieuwzględnienie zgonów wśród rencistów skutkowałoby podwójnym liczeniem kosztów. Liczbę rencistów skorygowano również o zgony wynikające z innych przyczyn, uwzględniając przy tym prawdopodobieństwo zgonu dla średniego wieku, w którym znajdowały się osoby u których orzeczono rentę. Iloczyn liczby osób przebywających na rencie terminowej oraz zdyskontowana wartość utraconego PKB na 1 pracownika odpowiadającego czasowi trwania renty skorygowano o współczynnik 0,65, co stanowiło wartość kosztów pośrednich z tytułu okresowej niezdolności do pracy.

W celu oszacowania kosztów bezterminowej niezdolności do pracy wymagana jest znajomość struktury wiekowej rencistów, którym przyznano świadczenia. Dane udostępnione przez ZUS nie zawierają dokładnego wieku rencistów, u których orzeczono rentę, lecz 10-letni przedział wiekowy. Przyporządkowania orzeczenia do danego wieku dokonano więc na podstawie danych publikowanych przez ZUS na temat rozkładu wiekowego rencistów ogółem. Dla rencisty w danym wieku wyznaczono liczbę lat pozostającą do emerytury i zsumowano wartość PKB na 1 pracowni-

²⁹ Dane otrzymane od ZUS zawierały informacje na temat czasu trwania renty podane w przedziałach: do 3 miesięcy, 4-6 miesięcy itd. Założono tym samym czas trwania renty na poziomie środka przedziału, na przykład 1,5 miesiąca, 5 miesięcy itd. W przypadku przedziału 37 miesięcy i więcej, założono, że renta trwała 37 miesięcy, co stanowi podejście konserwatywne i prawdopodobnie zaniża wartość strat produkcji.

³⁰ KRN, Nowotwory złośliwe opłucnej i płuca (C33-34), <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/#w>.

ka dla tych lat, stosując przy tym 5-procentową stopę dyskontową. Prognozy dotyczące wartości przyszłego PKB oparto na danych Komisji Europejskiej³¹. Zsumowanie oszacowanych strat dla wszystkich rencistów w każdym wieku stanowi stratę z tytułu bezterminowej niezdolności do pracy. Tak otrzymany wynik pomnożono przez współczynnik korygujący wynoszący 0,65.

Z uwagi na mniejszą dostępność danych KRUS oszacowanie strat spowodowanych niezdolnością do pracy w grupie osób ubezpieczonych w tej instytucji wymagało przyjęcia szerszych założeń. Dane uzyskane od KRUS, wykorzystane w szacowaniu kosztów dotyczyły tylko liczby pierwszorazowych orzeczeń rentowych. Dlatego założono, że udział ponownych orzeczeń rentowych w KRUS odpowiada analogicznemu udziałowi w ZUS i na tej podstawie wyznaczono liczbę orzeczeń ponownych dla osób ubezpieczonych w KRUS. Dalszy sposób szacowania kosztów

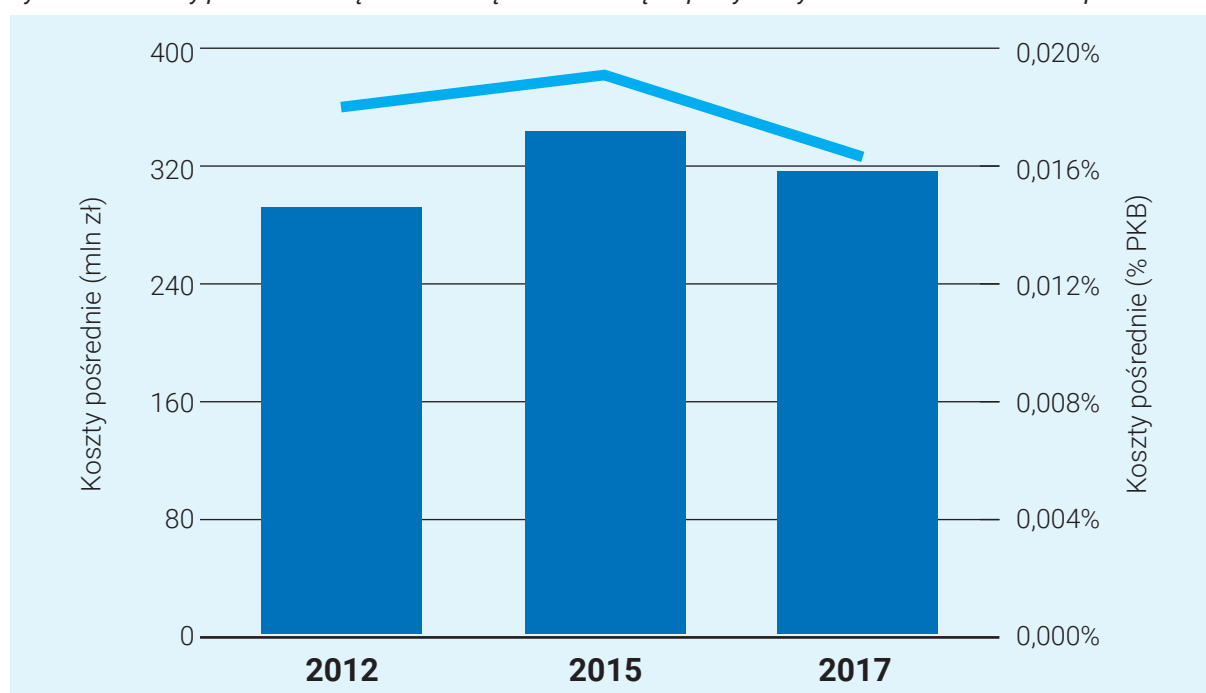
niezdolności do pracy dla osób pracujących w rolnictwie odpowiadał przedstawionemu schematowi postępowania dla ubezpieczonych w ZUS, przy czym zastosowano korektę produktywności w rolnictwie, analogicznie do obliczeń dotyczących absencji chorobowej.

W analizie uwzględniono również renty społeczne orzeczone przez ZUS, przyznawane osobom, których całkowita niezdolność do pracy powstała przed ukończeniem 18. roku życia (lub 25. roku życia w przypadku osób uczących się). W przypadku tego rodzaju świadczeń schemat szacowania kosztów odpowiadał opisanemu powyżej.

Koszty pośrednie niezdolności do pracy spowodowanej nowotworem oskrzela i płuca w Polsce wyniosły 290,5 mln zł w 2012 roku, po czym wzrosły do 344,6 mln zł w 2015 roku i zmniejszyły się do 320,5 mln zł w 2017 roku.

31 European Commission, The 2018 Ageing report...

Rysunek 11. Koszty pośrednie związane z trwałą niezdolnością do pracy chorych na nowotwór oskrzela i płuca



szyły się do 314,6 mln zł w 2017 roku. Udział strat produkcji spowodowanych tą kategorią kosztów pośrednich wyniósł 0,016-0,019% PKB w zależności od roku (tabela 6, rysunek 11).

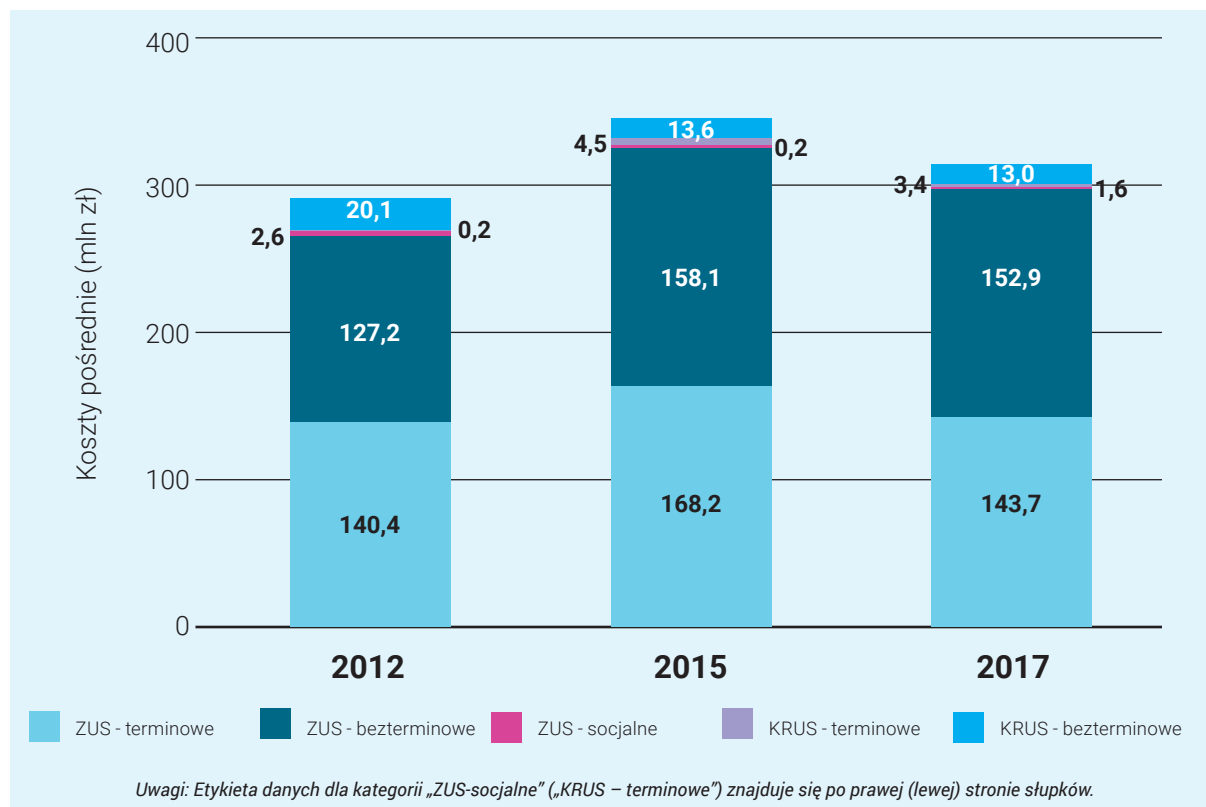
Tabela 6. Koszty pośrednie związane z trwałą niezdolnością do pracy chorych na nowotwór oskrzela i płuca

Rok	Koszt pośredni (zł)	Koszt pośredni (% PKB)
2012	290 544 739	0,018%
2015	344 600 545	0,019%
2017	314 610 974	0,016%

W latach 2012 i 2015 dominujące znaczenie w strukturze kosztów uwzględniającej rodzaj świadczenia rentowego miały renty terminowe

przyznane przez ZUS, których udział wynosił odpowiednio 48,3% i 48,8% wszystkich kosztów trwałej niezdolności do pracy. Podobne znaczenie w strukturze kosztów miały renty bezterminowe przyznane przez ZUS, które z 48,6-procentowym udziałem stanowiły dominującą pozycję kosztową w 2017 roku. Zdecydowanie niższe koszty były natomiast generowane przez renty rolnicze, w szczególności terminowe, a także renty socjalne (rysunek 12).

Rysunek 12. Struktura kosztów pośrednich związanych z trwałą niezdolnością do pracy chorych na nowotwór oskrzela i płuca w podziale na rodzaj świadczenia rentowego i instytucję ubezpieczeniową



CAŁKOWITE KOSZTY POŚREDNIE: PODSUMOWANIE WYNIKÓW

la i płuca w Polsce wyniosły 3 mld 202 mln zł w 2012, po czym zmniejszyły się do 3 mld 49 mln w 2015 roku i wzrosły do 3 mld 269 mld zł w 2017 roku. Zwraca przy tym uwagę fakt, że udział tych kosztów w PKB malał z roku na rok z poziomu 0,196% PKB w 2012 roku do 0,165% PKB w 2017 roku (tabela 7).

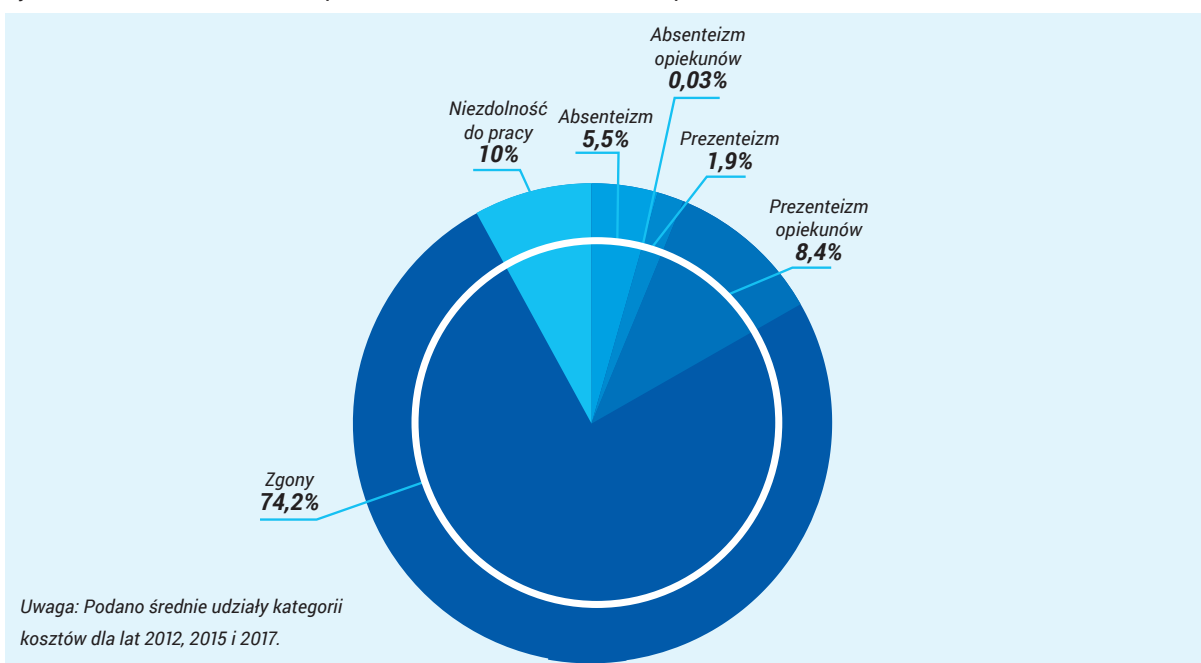
Całkowite koszty pośrednie nowotworu oskrze-

la Najbardziej znaczącą kategorię kosztów pośred-

Tabela 7. Koszty pośrednie nowotworu oskrzela i płuca w Polsce

	2012		2015		2017	
	zł	% PKB	zł	% PKB	zł	% PKB
Absenteizm	158 459 915	0,010%	182 043 621	0,010%	180 073 089	0,009%
Absenteizm opiekunów	814 002	0,000%	955 948	0,000%	1 092 952	0,000%
Prezenteizm	73 047 356	0,004%	50 343 608	0,003%	56 088 402	0,003%
Prezenteizm opiekunów	254 374 419	0,016%	267 551 123	0,015%	277 845 298	0,014%
Przedwczesne zgony	2 424 465 029	0,149%	2 203 945 645	0,122%	2 439 381 204	0,123%
Niezdolność do pracy	290 544 739	0,018%	344 600 545	0,019%	314 610 974	0,016%
Razem	3 201 705 459	0,196%	3 049 440 489	0,169%	3 269 091 918	0,165%

Rysunek 13. Struktura kosztów pośrednich nowotworu oskrzela i płuca



nich stanowiły straty spowodowane przedwczesnymi zgonami chorych, a ich udział w całości kosztów pośrednich wyniósł 72,3%-75,7% w zależności od roku. Trwała niezdolność do pracy odpowiadała za 9,1%-11,3% kosztów pośrednich, prezentyzm opiekunów generował 7,9%-8,8% strat produkcji, a absenteizm chorych – 4,9%-6,0% kosztów. Mniejsze znaczenie miały koszty prezentyzmu chorych (1,7%-2,3% wszystkich kosztów), natomiast oszacowana skala absencji opiekunów nieformalnych była nieznacząca (0,03%) (rysunek 13).

KONSEKWENCJE NOWOTWORU OSKRZELA I PŁUCA DLA SEKTORA FINANSÓW PUBLICZNYCH – UTRACONE DOCHODY PUBLICZNE NA SKUTEK NIEWYTWORZONEJ PRODUKCJI

Zmniejszenie potencjalnej wielkości produkcji nie stanowi jedynej ekonomicznej konsekwencji występowania chorób. Z punktu widzenia stabilności gospodarczej znaczenie mają również skutki choroby dla kondycji finansowej sektora publicznego. Dzieje się tak dlatego, że wytworzenie PKB mniejszego niż byłby możliwy w sytuacji braku choroby skutkuje zmniejszeniem potencjalnych wpływów do funduszy publicznych, w tym budżetów centralnego oraz samorządowych, a także składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne. W konsekwencji, większe obciążenie chorobami generuje nie tylko wyższe wydatki na świadczenia społeczne, lecz również przyczynia się do zmniejszenia dochodów publicznych. Utraconych potencjalnych wpływów podatkowych nie należy przy tym rozpatrywać

jako dodatkowego kosztu ponad ten zidentyfikowany w ramach analizy kosztów pośrednich. Prezentowane poniżej wielkości są częścią strat produktywności, która znajduje bezpośrednie odzwierciedlenie w sytuacji sektora finansów publicznych. Pomimo to, aspekt ten warto wyodrębnić choćby z uwagi na nierównowagę finansów publicznych, która może rzutować na sprawność funkcjonowania całości gospodarki.

W celu oszacowania wielkości potencjalnych strat sektora finansów publicznych związanych z niewytworzoną z powodu nowotworu oskrzela i płuca produkcją obliczono jaki udział w PKB stanowią wpływy z tytułu podatków dochodowych od osób fizycznych (PIT) i od osób prawnych (CIT) oraz podatku akcyzowego i podatku od towarów i usług (VAT), a także składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne. Dane służące oszacowaniu udziałów poszczególnych podatków i składek w PKB pochodzą z publikacji GUS³², Ministerstwa Finansów³³, Eurostatu³⁴ oraz NFZ³⁵.

Konsekwencją utraty produktywności związanej z nowotworem oskrzela i płuca była strata potencjalnych dochodów funduszy publicznych w wysokości od 923,9 mln złotych w 2015 roku do 1 mld 49 mln zł w 2017 roku (tabela 8). Utracone potencjalne wpływy podatkowe stanowiły ok. 55%-57% wszystkich strat w tym obszarze, natomiast 43%-45% strat dotyczyło składek na ubezpieczenia społeczne (rysunek 14).

32 GUS, Roczne wskaźniki makroekonomiczne...

33 Ministerstwo Finansów, Sprawozdania z wykonania budżetu państwa w 2017 r. (także edycje z wcześniejszych lat), <http://www.mf.gov.pl/ministerstwo-finansow/dzialalnosc/finanse-publiczne/budzet-panstwa/wykonanie-budzetu-panstwa/sprawozdanie-z-wykonania-budzetu-panstwa-roczne>.

34 Eurostat, Net social contributions, <http://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/-/tec00019>.

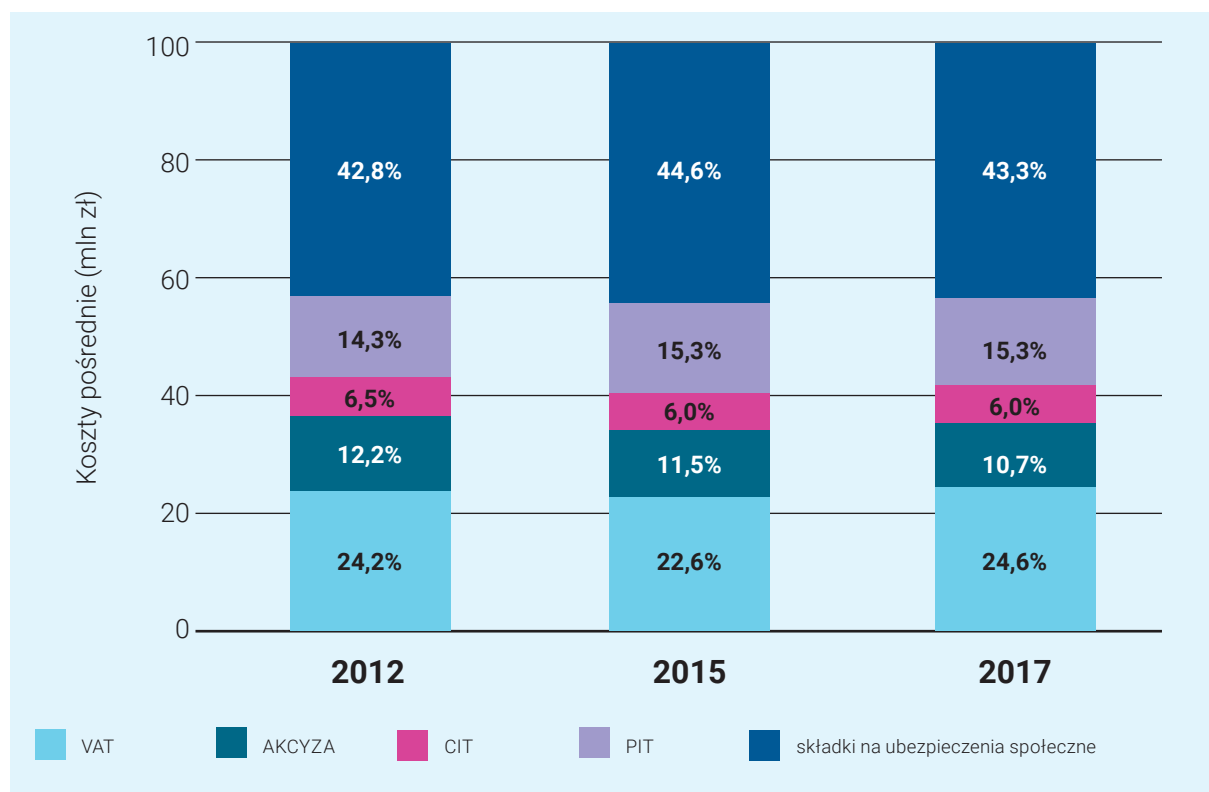
35 NFZ, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2015 rok (także edycje z wcześniejszych lat).

Tabela 8. Utracone na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochody publiczne z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne

Utracone wpływy z tytułu:	2012	2015	2017
VAT	235 792 925	208 653 560	258 615 985
Akcyza	118 779 800	106 442 170	112 584 971
CIT	62 772 393	55 738 085	62 904 506
PIT	138 767 140	140 898 105	160 898 524
składek na ubezpieczenia społeczne	416 899 119	412 123 360	454 599 848
składek na ubezpieczenia zdrowotne	118 509 438	113 698 760	b.d.
Łącznie utracone dochody publiczne	973 011 377	923 855 280	1 049 603 833

Uwagi: łączne utracone dochody publiczne nie są sumą wszystkich kategorii, gdyż składki na ubezpieczenie zdrowotne są częścią składek na ubezpieczenie społeczne. b.d. – brak danych.

Rysunek 14. Struktura utraconych na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochodów publicznych z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne



POTENCJALNE ODDZIAŁYWANIE INNOWACYJNYCH TERAPII W TYM IKT EGFR NA KOSZTY POŚREDNIE

Wprowadzanie innowacyjnych terapii ma znaczenie nie tylko dla skuteczności klinicznej leczenia chorych na raka płuca i oskrzela, ale wpływa również na koszty, zarówno bezpośrednie, jak i potencjalnie na pośrednie. Z tabeli 7 wynika, że koszty pośrednie w wybranych latach utrzymują się na stabilnym poziomie z lekką tendencją wzrostową. Należy nadmienić, że obniżenie się tych kosztów w 2015 r. w stosunku do 2012 r. wyniosło mniej niż 5%. Ze struktury demograficznej populacji chorych wynika, że w 2015 r. zmarły osoby starsze niż w 2012 r. natomiast liczba zgonów w wieku produkcyjnym uległa zmniejszeniu z 6 721 do 6 050 u mężczyzn oraz z 1 533 do 1 402 u kobiet. Jako, że zgony stanowią dominujący element kosztów pośrednich, taka sytuacja demograficzna spowodowała obniżenie się kosztów pośrednich. Jeśli chodzi o poziom kosztów pośrednich w 2017 roku, ich wielkość należy traktować z ostrożnością, gdyż koszty zgonów zostały w tym przypadku oszacowane na podstawie trendów kształtowania się zgonów w poprzednich latach (szerzej: metodyka szacowania kosztów przedwczesnych zgonów powyżej). Wynika to z niedostępności danych na temat liczby i struktury wiekowej zgonów dla 2017 roku w momencie przygotowywania raportu.

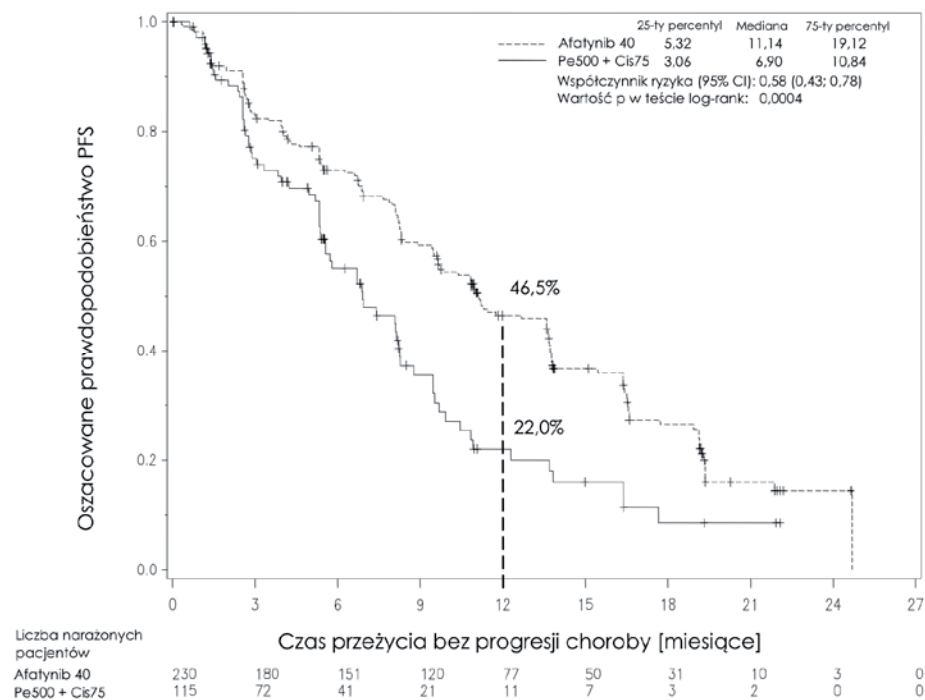
Niestety nie można stwierdzić zauważalnego obniżenia się kosztów pośrednich po wprowadzeniu innowacyjnych terapii, w tym IKT EGFR. Nie oznacza to, że takiego oddziaływania nie należy oczekiwać. Wskazują na to krzywe Kaplana-Meiera pokazujące zdecydowaną, chociaż liczoną w miesiącach, poprawę statusu zdro-

wotnego pacjentów mierzoną PSF, leczonych innowacyjnymi lekami, jakimi są inhibitory kinazy tyrozynowej. Przykładowo dla leku o nazwie Giotryf, znajdującego się w programie lekowym, z substancją czynną afatinib krzywe przeżycia względem komparatora przedstawia rys. 15.

Na rys. 16 przedstawiono krzywe przeżycia dla leku Tagrisso z substancją czynną osimetrynib, pomimo że nie było go w programie lekowym.

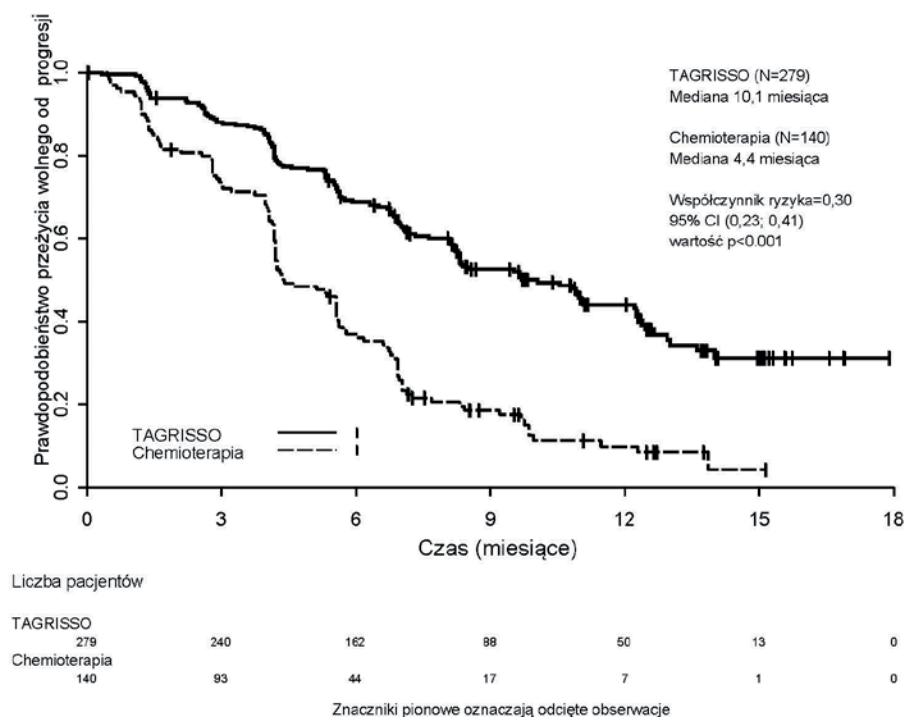
Innowacyjne terapie, jakimi w przypadku nowotworu płuca i oskrzela, są inhibitory kinazy tyrozynowej stanowią przełom w leczeniu i jednocześnie wyzwanie dla decydentów polityki zdrowotnej. Koszty leczenia wykorzystującego te leki ulegają podwyższeniu w porównaniu do wykorzystywania starszych komparatorów. Przekłada się to na zwiększone wydatki NFZ i budżetu państwa. Jednakże korzyści w postaci poprawy stanu zdrowia i możliwości funkcjonowania na rynku pracy przez osoby chore oznacza ograniczenie nie tylko kosztów pośrednich i dochodów podatkowych budżetu, ale i obniżenie wydatków społecznych. Te pozytywne konsekwencje są jednak odroczone w czasie, a więc trudniej je uwzględnić przy corocznym planowaniu budżetów. Jednakże wskazują na strategiczne podejście do zdrowia łączące działania wielu ministerstw i przynoszące korzyści długookresowe.

Rysunek 15. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny niezależnej i w poszczególnych grupach terapeutycznych w badaniu Lux-Lung 3 (całkowita populacja) dla afatynibu (GIOTRYFU)



Źródło: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130925126644/anx_126644_pl.pdf, s.29

Rysunek 16. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji na podstawie oceny przez badacza w badaniu klinicznym AURA3 dla ozometrynybu (TAGRISSO)



Źródło: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170424137471/anx_137471_pl.pdf s.14

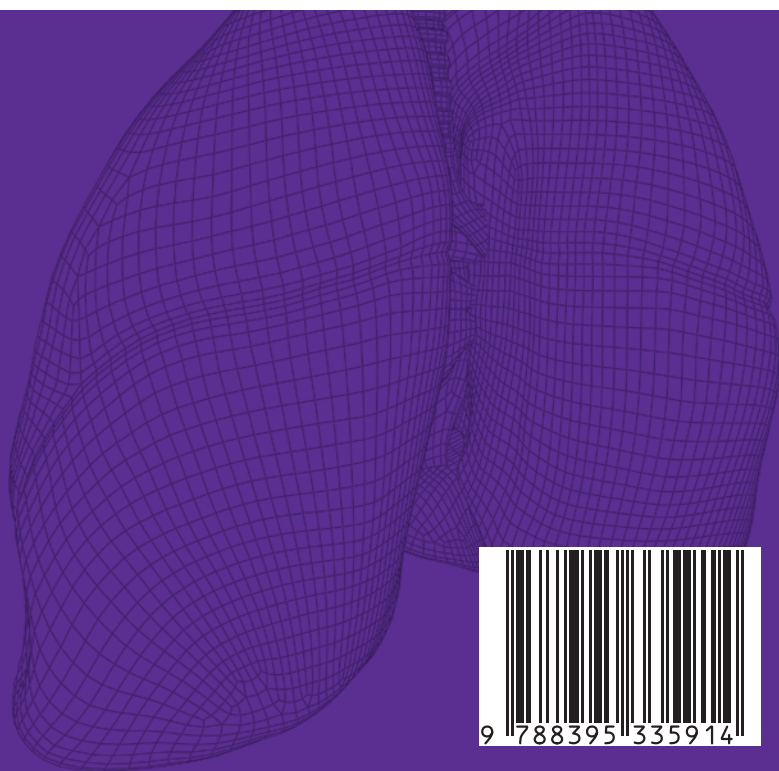
PODSUMOWANIE

Prof. dr hab. Ewelina Nojszewska

W przedłożonym raporcie w sposób interdyscyplinarny – z perspektywy nauk medycznych i ekonomicznych przedstawiona została analiza problemu, jakim jest leczenie nowotworu oskrzela i płuca. Ze względu na największą w Polsce zachorowalność i śmiertelność spośród wszystkich nowotworów choroba ta stanowi wyzwanie nie tylko zdrowotne, ale także dla decydentów ochrony zdrowia, polityki społecznej i finansów publicznych.

Wydaje się, że dla realizacji skutecznej polityki zdrowotnej i efektywnego funkcjonowania ochrony zdrowia leczenie nowotworu oskrzela i płuca powinno odbywać się zgodnie z zaleceniami WHO pierwotnie sformułowanymi jako *health for all policies* i obecnie zrewidowanymi pod nazwą *Health 21*. Przyjęcie strategii długookresowej uwzględniającej perspektywę społeczną do liczenia kosztów gospodarczych pozwoli znacząco zmniejszyć straty gospodarcze i społeczne. Dzięki zwiększeniu wydatków na leczenie uzyska się nie tylko poprawę stanu zdrowia, ale i zwiększenie tempa wzrostu gospodarczego a także podniesienie dobrobytu Polaków.





9 788395 335914