

Jak zwalczać najgorzej rokujący nowotwór ginekologiczny

Rak jajnika podstępna choroba i wyzwanie

Z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Onkologicznego przygotowana jest „Biała księga nowotworów jajnika”. Nowotwór największe żniwo zbiera w województwie kujawsko-pomorskim, a najmniejsze – na Podkarpaciu. Oceniono też skuteczność leczenia. Najwyższą odnotowano w województwie zachodniopomorskim, najniższą – w lubuskim. Skąd te różnice?

Wśród nowotworów jajnika prawie 90 proc. stanowią nowotwory nabłonkowe. Ze względu na dyskretne objawy, nowotwory te są późno wykrywane, a rokowanie w razie zdiagnozowania choroby jest niepewne. Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania należą przede wszystkim mutacje genetyczne, ale także pewne zaburzenia gospodarki hormonalnej, nieprawidłowy styl życia.

Raport

Z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Onkologicznego i we współpracy z Polskim Towarzystwem Gine-

kologii Onkologicznej przygotowane zostały „Zielona księga: rak jajnika – zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie” oraz „Biała księga: strategia zwalczania nowotworów złośliwych jajnika w Polsce”.

W „Zielonej księdze” przedstawiono stan obecny dotyczący zjawiska nowotworów jajnika w Polsce, w „Białej księdze” natomiast przedstawiono możliwie kompletny zakres działań prowadzących do obniżenia społecznego obciążenia tą chorobą. Dokumenty zostały opracowane przez zespół redakcyjny www.Dane-i-Analazy.pl w ścisłej współpracy z Radą Naukową kierowaną

przez prof. Jacka Fijutha, a złożoną z czołowych polskich ekspertów z zakresu onkologii, ginekologii onkologicznej, genetyki klinicznej oraz innych dziedzin, zaangażowanych w leczenie chorych na raka jajnika.

Dotychczas poznano zaledwie kilka specyficznych czynników wpływających na ryzyko wystąpienia raka jajnika. Należą do nich m.in. wiek, pewne zjawiska decydujące o gospodarce hormonalnej, takie jak bezdzietność i niekarmienie piersią, oraz styl życia. Choroba częściej zagraża kobietom, które pierwszy raz miesiączkowały przed 12. rokiem życia, u których pierwszy poród wystąpił po 35. roku życia lub które nigdy nie urodziły dziecka, a także kobietom po menopauzie oraz z późną menopauzą. Zidentyfikowano również inne zagrożenia: otyłość, kontakt z azbestem, a także stosowanie talku jako kosmetyku w okolicy pachwin, ale ich wpływ jest zdecydowanie niewielki.

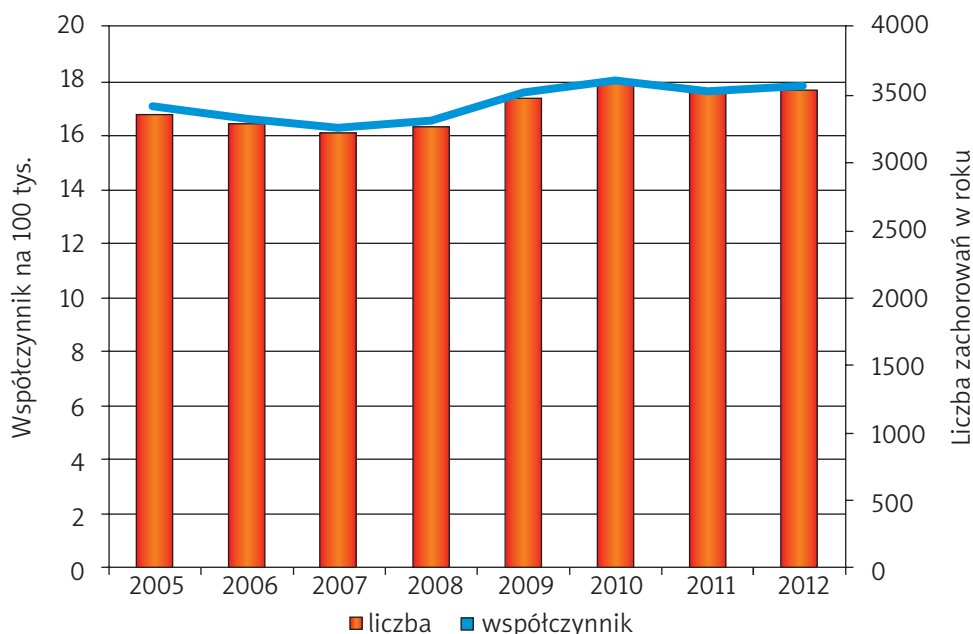
Najistotniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka jajnika są uwarunkowania genetyczne. Najwyższe ryzyko zachorowania jest związane z występowaniem mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Mutacje te odpowiadają za dziedziczne występowanie raka jajnika oraz raka piersi. Znane jest również występowanie miejscowo specyficznego raka jajnika w zespole Lyncha II, związane z mutacjami genów naprawy DNA: *hMSH2* i *hMLH1*. Postać rodzinna lub dziedziczna stanowi, zależnie od populacji, od 15 proc. do 24 proc. przypadków raka jajnika, a większość (od 10 proc. do 18 proc.) jest związana właśnie z mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*.

Nowotwór złośliwy jajnika może wywoływać wiele objawów, nawet we wczesnym stadium, ale nie są one charakterystyczne i często sugerują inne, łagodniejsze

schorzenia. Najczęstsze z nich to wzdęcia, bóle w obrębie miednicy i brzucha, niestrawność lub zbyt szybkie uczucie sytości, a także objawy dotyczące układu moczowego, nieregularne menstruacje, zwiększenie obwodu brzucha. Objawy mają zwykle niewielkie nasilenie, przez co rak jajnika wykrywany jest najczęściej późno, w II lub III stopniu zaawansowania klinicznego, co powoduje, że o powodzenie procesu terapeutycznego jest bardzo trudno.

Skala problemu

W latach 2005–2012 zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika w Polsce, rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN), utrzymywała się na podobnym poziomie – od 3350 do 3550 przypadków choroby (ryc. 1.). Najwyższy współczynnik zachorowalności dotyczy kobiet w wieku 65–69 lat. W Polsce w 2012 r. notowano współczynnik 17,82/100 tys. kobiet, najwyższy w województwie kujawsko-pomorskim (22,03/100 tys. kobiet). Brakuje skutecznych metod zapobiegania i wczesnego wykrywania, a nowotwór co roku zabija ponad 2500 kobiet. Największy, niemal 60-procentowy wzrost wskaźnika zachorowalności na raka jajnika w latach 2005–2012 dotyczył województwa zachodniopomorskiego (tab. 1.). Zmiana ta występuje z prowadzonymi w tym województwie na szeroką skalę badaniami genetycznymi chorych na raka jajnika. Nie jest jasne, w jaki sposób wymienione zjawiska są powiązane. Wymaga to dalszych analiz. Zjawisko to może to być związane z wykrywaniem nowotworów, zanim rozsiany proces uniemożliwi lokalizację ogniska pierwotnego. Możliwe jest także raportowanie jako złośliwych takich nowotworów, które w innych



Rycina 1. Zachorowalność na raka jajnika w latach 2005–2012

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów

Tabela 1. Zachorowalność na raka jajnika w Polsce w latach 2005–2012

Województwo	2005	2012	2005–2012 [%]
	Wskaźnik na 100 tys. kobiet	Wskaźnik na 100 tys. kobiet	Wskaźnik na 100 tys. kobiet
dolnośląskie	19,64	18,78	–4,41
kujawsko-pomorskie	21,60	22,03	2,01
lubelskie	20,95	17,92	–14,45
lubuskie	12,13	16,19	33,54
łódzkie	17,79	20,51	15,31
małopolskie	17,96	18,76	4,48
mazowieckie	12,66	13,24	4,56
opolskie	16,85	17,25	2,40
podkarpackie	17,35	16,74	–3,50
podlaskie	16,12	16,94	5,09
pomorskie	16,11	20,71	28,50
śląskie	19,03	17,55	–7,81
świętokrzyskie	16,41	16,88	2,87
warmińsko-mazurskie	12,44	17,97	44,39
wielkopolskie	19,24	19,01	–1,19
zachodniopomorskie	11,15	17,78	59,51
Polska	17,03	17,82	4,67

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów

miejskach kraju sprawozdawane są jako guzy niezłośliwe. Najbardziej prawdopodobne jest także radykalne poprawienie kompletności sprawozdawania nowotworów do rejestru onkologicznego, szczególnie zważywszy na przedstawione poniżej dane z NFZ.

Liczba nowych leczonych przypadków raka jajnika, rejestrowanych w systemie NFZ, to wielkość zbliżona do rejestrowanej zachorowalności na raka jajnika według KRN, ale nie tożsama. Obejmuje pacjentki, które rozpoczęły leczenie finansowane przez NFZ. W Polsce w latach 2005–2012 liczba ta utrzymywała się na zbliżonym poziomie 3250–3150 nowych przypadków rocznie (ryc. 2.).

Najwyższy wskaźnik nowych leczonych przypadków zaobserwowano w województwie kujawsko-pomorskim (18,33/100 tys. kobiet), podobnie jak w wypadku zapadalności według KRN. Największy, ponad 45-procentowy wzrost dotyczył województwa warmińsko-mazurskiego. W innych województwach występowały większe zróżnicowania w porównaniu z danymi KRN.

Leczeni

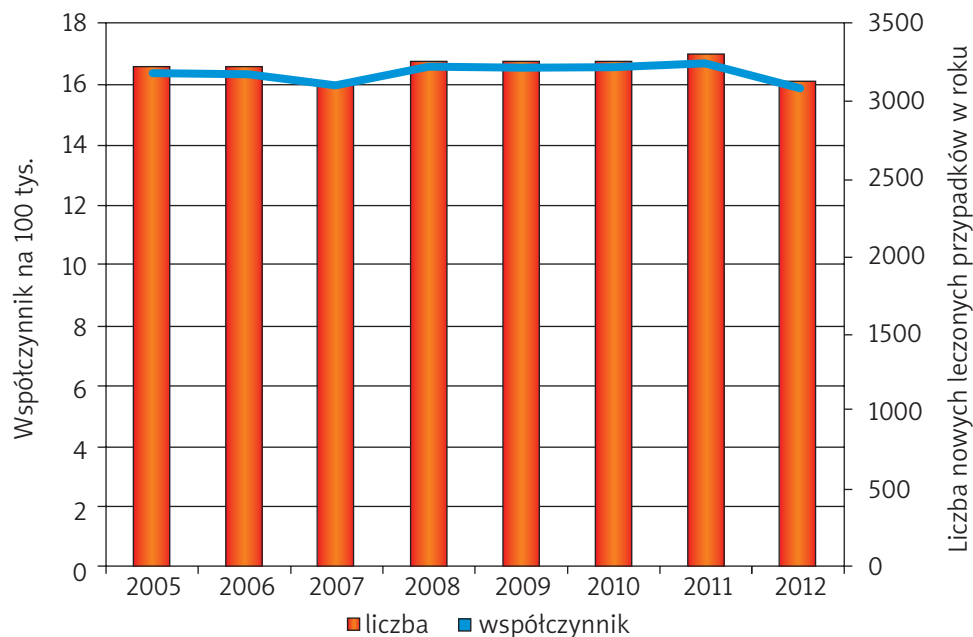
W latach 2005–2012 liczba chorych na raka jajnika korzystających z usług zdrowotnych systematycz-

nie rosła. Kategoria ta obejmuje wszystkie pacjentki, niezależnie od roku rozpoczęcia leczenia. W 2012 r. wielkość ta przekroczyła 20 tys. osób, czyli przez 7 lat wzrosła niemal o 60 proc. Wzrost nie jest związany z wyższymi wskaźnikami przeżycia 5-letniego, ale niewykluczone, że czas życia chorych się wydłużył, dlatego powinien być przedmiotem dalszych analiz.

Być może na rosnącą liczbę pacjentek leczonych z powodu raka jajnika ma wpływ poprawa dostępu do opieki zdrowotnej po zakończeniu fazy intensywnego leczenia, tzw. *follow-up*. Wizyty kontrolne nadal są notowane w systemie NFZ jako wizyty z powodu leczenia nowotworu jajnika, pomimo że w badaniach cytologicznych nie są już wykrywane komórki nowotworowe.

Umieralność

Liczba zgonów na nowotwory jajnika w Polsce w latach 2005–2012 wynosiła średnio 2,5 tys. Przez 7 lat wzrosła o 2,5 proc. i osiągnęła poziom 2414 w 2012 r. Najczęściej na nowotwory jajnika umierają pacjentki w wieku od 60 do 64 lat. W latach 2005–2012 liczba zgonów spadła w 7 województwach, najbardziej w lubelskim (24,1 proc.). Z kolei największy wzrost zanotowano



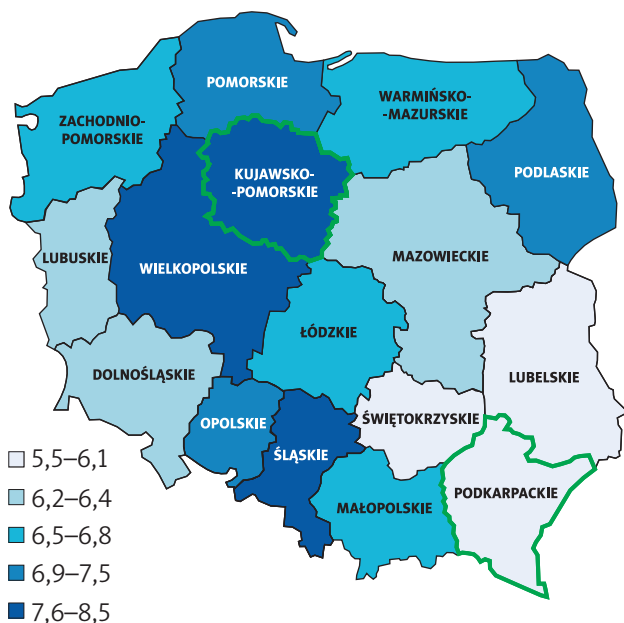
Rycina 2. Liczba nowych leczonych przypadków raka jajnika w Polsce w latach 2005–2012

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

Tabela 2. Wskaźnik nowych leczonych przypadków raka jajnika w Polsce w latach 2005–2012

Województwo	2005	2012	2005–2012 [%]
	Wskaźnik na 100 tys. kobiet	Wskaźnik na 100 tys. kobiet	Wskaźnik na 100 tys. kobiet
dolnośląskie	17,58	15,54	-11,61
kujawsko-pomorskie	21,41	18,33	-14,39
lubelskie	16,41	13,62	-16,97
lubuskie	12,70	13,72	7,97
łódzkie	18,38	17,26	-6,12
małopolskie	14,92	16,33	9,41
mazowieckie	15,30	14,76	-3,58
opolskie	13,14	12,65	-3,75
podkarpackie	15,02	14,72	-1,99
podlaskie	13,52	14,50	7,27
pomorskie	17,80	16,70	-6,15
śląskie	17,38	16,21	-6,76
świętokrzyskie	13,52	15,65	15,75
warmińsko-mazurskie	12,44	18,10	45,48
wielkopolskie	18,72	16,36	-12,58
zachodniopomorskie	16,09	17,44	8,40
Polska	16,42	15,86	-3,39

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



Rycina 3. Standaryzowany współczynnik umieralności na raka jajnika w Polsce w latach 2005–2012

w województwie warmińsko-mazurskim (71,4 proc.), przy czym liczba zgonów w 2005 r. znacznie odbiegała od wielkości w latach kolejnych. W porównaniu z 2006 r. wzrost ten w 2012 r. wyniósł już tylko 18,5 proc.

W latach 2005–2012 wartość standaryzowanego współczynnika umieralności w Polsce wynosiła średnio 6,2/100 tys. chorych. Najwyższą wartość zaobserwo-

wano w województwie kujawsko-pomorskim, a najniższą w podkarpackim (ryc. 3.). W 2012 r. najwyższy współczynnik umieralności odnotowano w województwie kujawsko-pomorskim (7,3/100 tys.), a najniższy w lubelskim (4,9/100 tys.).

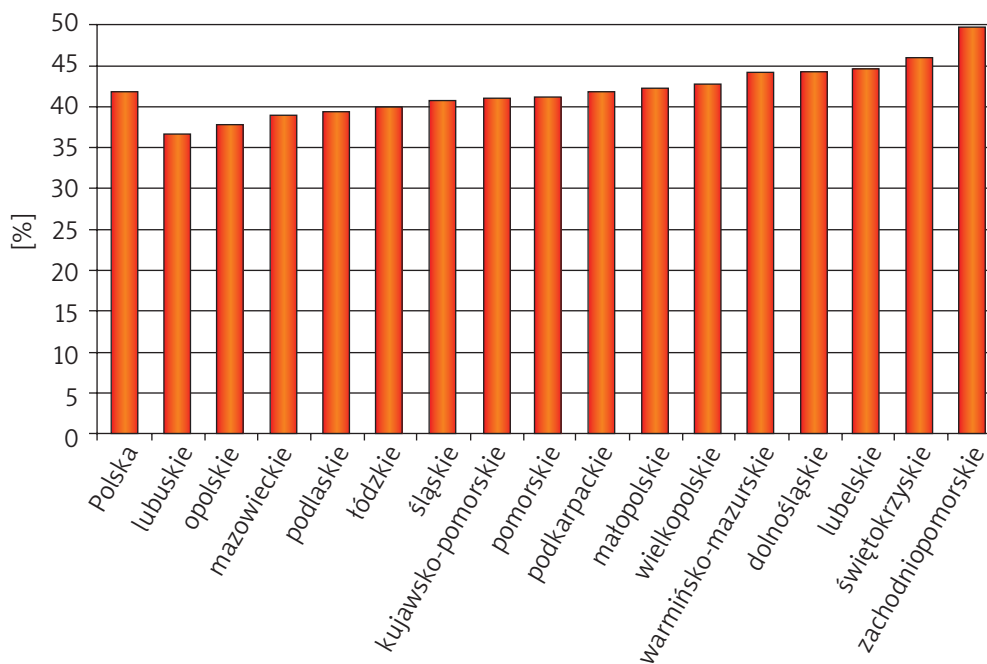
Skuteczność leczenia

Dane na temat przeżycia 5-letniego są obliczane przez KRN zgodnie ze standardami IARC, odnosząc wskaźnik osób przeżywających 5 lat od zgłoszenia nowotworu do ryzyka zgonu w danym wieku z dowolnej przyczyny, tzw. wskaźnik przeżycia względnego (*relative survival rate*). Na podstawie danych KRN wskaźnik 5-letniego przeżycia kobiet, u których zdiagnozowano nowotwory jajnika w latach 2000–2002, wyniósł 42,0 proc. i wzrósł do 42,6 proc. 2 lata później. Najwyższy wskaźnik odnotowano w województwie zachodniopomorskim (49,8 proc.), a najniższy w lubuskim (36,7 proc.) (ryc. 4.).

Z uwagi na to, że wskaźnik przeżycia zależy od stadium choroby w momencie rozpoznania, można przypuszczać, że zaczęto rozpoznawać więcej nowotworów jajnika we wcześniejszych stadiach i że częściej rozpoznawano i rejestrowano nowotwory o granicznej złośliwości (*borderline*), w których prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego jest znacznie wyższe.

Wydatki

Wydatki na leczenie raka jajnika mogą być przedstawiane w różny sposób. Jeden z nich to tzw. ujęcie memoriałowe, co oznacza, że wydatki na leczenie da-



Rycina 4. Wskaźnik 5-letniego przeżycia względnego pacjentek zdiagnozowanych w Polsce w latach 2000–2002

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów

nej osoby liczone są od roku zdiagnozowania choroby przez cały okres jej trwania do momentu pozyskania danych z bazy NFZ (tu: grudzień 2014 r.). W ten sposób są to wszystkie wydatki NFZ na nowo rozpoznane przypadki raka jajnika w danym roku, niezależnie od okresu (roku), w którym zostały poniesione. W 2012 r. najwyższe wydatki w ujęciu memoriałowym na leczenie pacjentki poniósł NFZ w województwie podlaskim (39 446 zł/osobę), a najniższe w województwie podkarpackim (26 603 zł/osobę) (ryc. 5). Średnio w kraju wydatki te wynosiły 31 872 zł/osobę.

Możliwości zapobiegania i wczesnego rozpoznawania raka jajnika

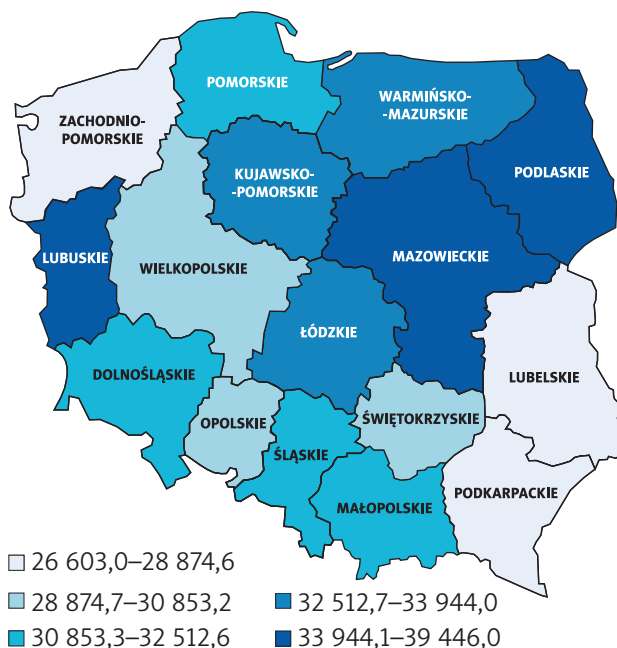
Obecnie nie istnieją skuteczne metody wczesnego rozpoznawania raka jajnika. Dostępne metody diagnostyki obrazowej lub oznaczania markerów nowotworowych nie mają zastosowania w badaniach przesiewowych ze względu na ich niską skuteczność.

W badaniu ginekologicznym oraz w badaniu USG jamy brzusznej nowotwór jajnika wykrywany jest zazwyczaj w stadium zaawansowanym. Również badanie podwyższonego poziomu markerów nowotworowych (*CA125* i *CA19-9*) nie jest wystarczająco czułe i selektywne. W związku z tym w stosunku do populacji potencjalnie zagrożonej zachorowaniem na raka jajnika nie podejmuje się działań o charakterze profilaktyki wtórnej.

Rozwój wiedzy o dziedzicznych uwarunkowaniach raka jajnika doprowadził do rozwoju strategii wczesnej identyfikacji osób z obciążeniem rodzinnym, w szczególności nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2*, oraz objęcia ich opieką ukierunkowaną na możliwie najwcześniejsze rozpoznanie, a w szczególnych wypadkach również na aktywną profilaktykę.

Postać rodzinna lub dziedziczna stanowi 15–24 proc. przypadków raka jajnika, w tym większość (10–18 proc.) jest związana z mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*. W diagnostyce użyteczna jest identyfikacja obciążeń rodzinnych, choć nie jest ona w pełni skuteczna, ponieważ jak wykazano, nawet 51 proc. chorych na raka jajnika będących nosicielami mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* nie miało zidentyfikowanych obciążeń rodzinnych w wywiadzie. W dotychczasowych badaniach populacji polskiej wskazywano na silny „efekt założyciela” mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*, choć w ostatnim czasie pojawiły się doniesienia wskazujące, że może on być słabszy, niż dotąd przypuszczano.

W wypadku diagnostyki genetycznej większość rekomendacji na pierwszym miejscu stawia przeprowadzenie wywiadu rodzinnego, uzależniając kolejne działania od jego wyniku. Jednak od pewnego czasu w rekomendacjach uwzględniających najnowsze doniesienia (np. NCCN, SGO) diagnostykę molekularną w kierunku mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* zaleca



Rycina 5. Wydatki na leczenie raka jajnika na osobę w ujęciu memoriałowym w 2012 r.

się wszystkim pacjentkom leczonym z powodu raka jajnika, niezależnie od wywiadu rodzinnego, a w zależności od jej wyniku – podjęcie diagnostyki potencjalnie zagrożonych krewnych.

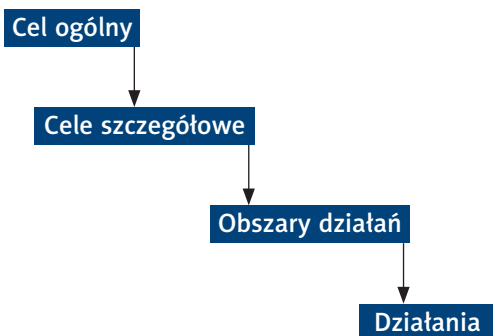
Z przeprowadzonej analizy ekonomicznej wynika, że w polskich uwarunkowaniach, podobnie jak w brytyjskich, interwencja polegająca na diagnostyce mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* u wszystkich kobiet chorych na raka jajnika jest efektywna kosztowo.

W Polsce badania genetyczne w populacji chorych na raka jajnika prowadzone są głównie w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych (NPZChN) oraz systemu produktów kontraktowych NFZ. Dane NFZ na temat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego wśród pacjentek, u których rozpoznano raka jajnika w 2010 r., wskazują, że poradę genetyczną oraz ewentualnie następującą po niej diagnostykę molekularną wykonano u blisko 10% leczonej populacji w różnym terminie od postawienia diagnozy, w koszcie równym ok. 173 tys. zł. Z kolei na realizację NPZChN w roku 2014 zaplanowano kwotę 9,5 mln zł, a w 2015 – 11,7 mln. Jednak w sprawozdaniach z realizacji brakuje danych na temat liczby kobiet, u których wykonano diagnostykę w kierunku dziedzicznych predispozycji do zachorowania na raka jajnika.

Biała księga

Opierając się na obserwacjach z „Zielonej księgi”, zespół ekspertów sformułował strategię działania w zakresie raka jajnika zawartą w „Białej księdze”, na którą składa się cel główny, pięć celów szczegółowych oraz piętnaście obszarów zawierających czterdzieści działań

i przedsięwzięć. W „Białej księdze” zaproponowano mierzalności postępu prac oraz terminy ich wykonania, a także wymieniono instytucje, które zdaniem autorów powinny odgrywać nadrzędną rolę w realizacji przyjętych działań.

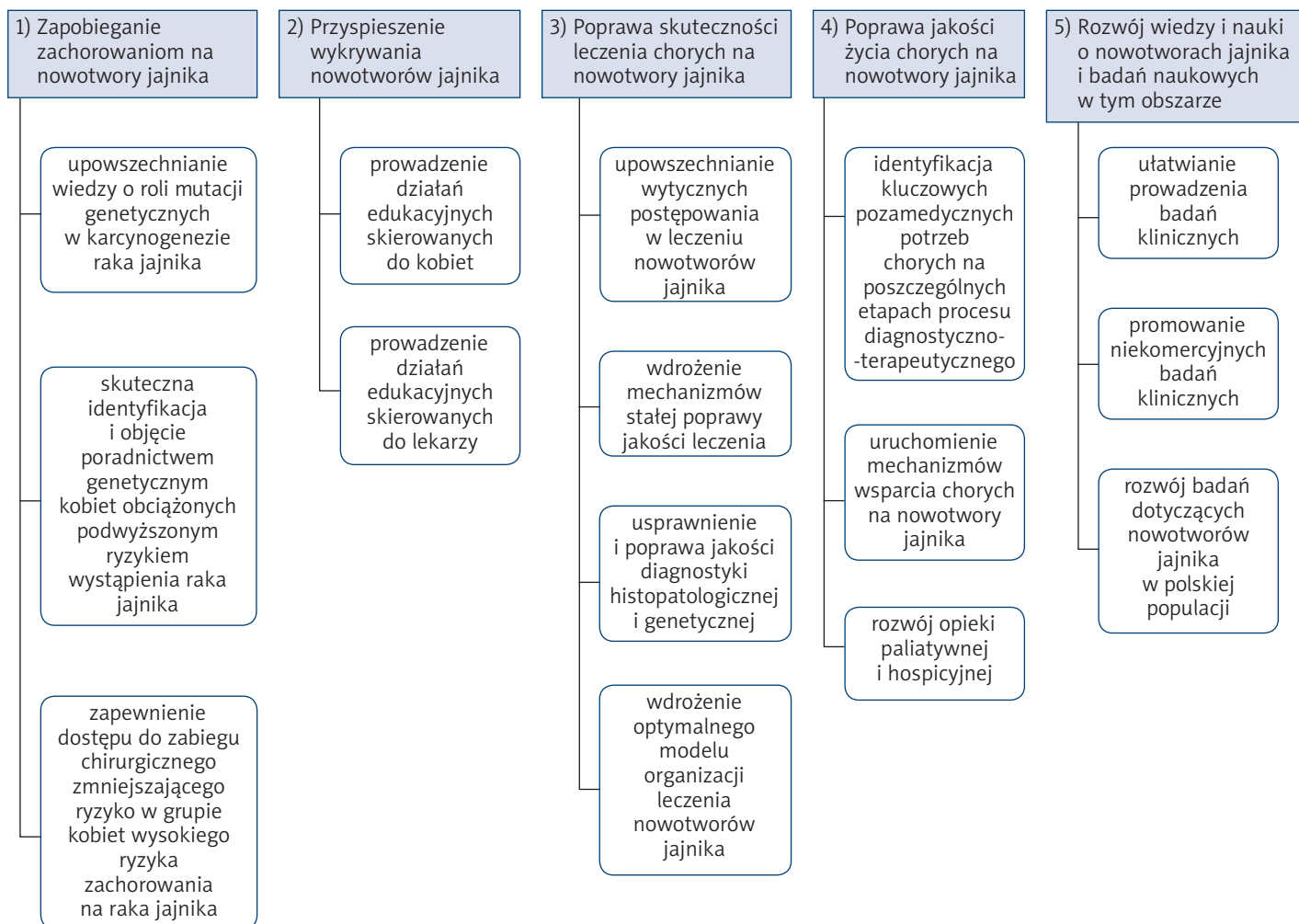


Rycina 6. Schemat relacji elementów składowych strategii działań

Cele szczegółowe wskazują kierunek oddziaływania na problem zachorowań na nowotwory jajnika w formie zapobiegania, rozpoznawania, skutecznego leczenia i podnoszenia jakości życia pacjentek w Polsce. Powyższe cele mają zostać osiągnięte za pomocą zaproponowanych działań realizowanych na poszczególnych obszarach (ryc. 6.).

Stopień osiągnięcia celów szczegółowych zostanie zmierzony za pomocą przypisanych im wskaźników. Zaproponowane wartości wskaźników uwzględniają szacunki dotyczące ich aktualnego poziomu oraz założenie, że zostaną osiągnięte w ciągu 5 lat od rozpoczęcia działań w danym obszarze. W wypadku wskaźników, których wartość nie jest znana na obecnym etapie, pierwszą czynnością po przyjęciu niniejszej strategii będzie dokonanie pierwszego pomiaru. Uzupełnienie strategii stanowi propozycja terminu realizacji poszczególnych działań oraz lista podmiotów, które wydają się najbardziej właściwe do ich wykonania.

Zmniejszenie negatywnych następstw zachorowań na nowotwory złośliwe jajnika w Polsce



Rycina 7. Cele oraz obszary działań określone w strategii

Działania zawarte w strategii zostały zestawione z działaniami wymienionymi w „Strategii walki z rakiem 2015–2024”, o ile miały istotne cechy wspólne.

Cele oraz obszary działań określone w strategii przedstawia schematycznie rycina 7.

19 czerwca 2015 r. Rada Naukowa przyjęła projekt „Białej księgi” oraz zaproponowała skoncentrowanie działań wdrożeniowych w pierwszym okresie na czterech priorytetowych obszarach:

- skuteczną identyfikacją i objęcie poradnictwem genetycznym kobiet obciążonych podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka jajnika,
- zapewnienie dostępu do zabiegu chirurgicznego zmniejszającego ryzyko w grupie kobiet wysokiego ryzyka zachorowania na raka jajnika,
- wdrożenie mechanizmów stałej poprawy jakości leczenia,
- usprawnienie i poprawa jakości diagnostyki histopatologicznej i genetycznej.

Następnym etapem prac będzie przedstawienie niniejszej strategii najważniejszym partnerom reprezentującym poszczególne środowiska pracowników ochrony zdrowia, władz i administracji oraz zorganizowanym grupom pacjentów. Na tym etapie konieczne jest również przedyskutowanie założeń oraz poszcze-

gólnych działań z instytucjami, które zostały wskazane w strategii jako najbardziej właściwe do ich realizacji.

Podsumowanie

Jak wynika z omówionych danych, nowotwory jajnika stanowią istotny problem zdrowotny. Planując działania mające zmniejszyć obciążenie społeczne wynikające z choroby w wymiarze epidemiologicznym i ekonomicznym, należy poszukiwać sposobów obniżenia zapadalności oraz poprawy wyników leczenia z zachowaniem maksymalnej możliwej efektywności kosztowej tego procesu. Skupiając się na szczegółowych, dobrze zidentyfikowanych i poznanych zagadnieniach, należy podjąć precyzyjnie adresowane działania, które można określić ogólnym pojęciem zarządzania chorobą (*disease management*). Działania te znajdują się w „Białej księdze nowotworów jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie” opracowywanej przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne we współpracy z Polskim Towarzystwem Ginekologii Onkologicznej.

Adam Kozierekiewicz, Roman Topór-Mądry, Jacek Fijuth,
Antoni Basta, Joanna Didkowska, Jolanta Kupriańczyk,
Aleksandra Łacko, Radosław Mądry, Dorota Nowakowska,
Janusz Siedlecki, Piotr Wysocki,
zespół serwisu www.dane-i-analizy.pl

ORGANIZATORZY:

termedia

mZ
menedżer zdrowia

PARTNERZY:

SERVIER