



# Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca

Raport pod patronatem:

Narodowego Instytutu Onkologii – PIB  
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc  
Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej  
Polskiego Towarzystwa Onkologicznego  
Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc  
Polskiego Towarzystwa Patologów



Raport ma na celu przedstawienie aktualnych i koniecznych działań w celu poprawy sytuacji pacjentów z podejrzeniem i rozpoznaniem raka płuca w Polsce poprzez optymalizację profilaktyki, wprowadzenie szybkiej ścieżki diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej, zwiększenie dostępności do skutecznej systemowej terapii personalizowanej oraz niezbędnych zmian systemowych.

Partnerzy raportu:

 AMGEN®

 AstraZeneca

 Medtronic

 MSD

 Roche

 IZBA GOSPODARCZA  
„FARMACJA POLSKA”

Raport powstały przy wsparciu finansowym:

MSD Polska sp. z o.o.,

Amgen sp. z o. o.,

AstraZeneca Pharma Poland sp. z o. o.,

Medtronic Poland sp. z o. o.,

Roche Polska Sp. z o.o.

ISBN 978-83-959737-0-3



9 788395 973703

# Przedmowa

Rak płuca jest w Polsce najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym. Duża zachorowalność i umieralność powodują, że rak płuca stanowi jedno z najważniejszych wyzwań w onkologii. Najważniejszą metodą przeciwdziałania zagrożeniom związanym z rakiem płuca jest wykorzystanie możliwości profilaktyki pierwotnej (wyeliminowanie czynnika przyczynowego, którym jest narażenie na działanie szkodliwych składników dymu tytoniowego) oraz wtórnej (zwiększenie liczby osób uczestniczących w programie wykrywania raka płuca w stadium wczesnym za pomocą badań niskodawkowej tomografii komputerowej), przy czym oba działania powinny być ściśle powiązane i prowadzone bardziej intensywnie.

Przyczyny niekorzystnego rokowania w raku płuca są złożone – podstawową jest struktura pierwotnego zaawansowania. Rak płuca jest rozpoznawany w stadium uogólnienia u niemal połowy chorych, a nowotwór w stadium wczesnym i miejscowo zaawansowany jest wykrywany u – odpowiednio około 20% i 30% chorych. Późne rozpoznanie jest konsekwencją naturalnego przebiegu raka płuca, ale również zależy od niedostatecznej sprawności postępowania diagnostycznego. Wpływ na wyniki leczenia chorych na raka płuca ma również niedostateczne wykorzystywanie dostępnych możliwości skojarzonego postępowania.

Rozpoznawanie raka płuca i leczenie chorych prowadzą w Polsce ośrodki chirurgii klatki piersiowej, chorób płuc i onkologii. Kompleksowe postępowanie z udziałem pełnego zakresu metod diagnostycznych i terapeutycznych jest możliwe w nielicznych ośrodkach, które posiadają dostępność wszystkich wykorzystywanych metod w jednej lokalizacji. Niedostateczne możliwości w zakresie kompleksowego postępowania oraz – będąca konsekwencją wymienionej sytuacji – konieczność prowadzenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w różnych ośrodkach jest jedną z głównych przyczyn opóźnień i nieprawidłowości w określaniu dokładnego rozpoznania oraz zaawansowania, a także powoduje niedostateczne wykorzystywanie skojarzonego leczenia. Przyczyną trudności jest również niedostateczna liczba specjalistów w niektórych dziedzinach (np. liczba specjalistów w zakresie patomorfologii, chirurgii klatki piersiowej i radioterapii onkologicznej). Konieczne jest również wprowadzenie systemu obiektywnego określania jakości postępowania przez wykorzystanie mierników (np. częstości wykonywania doszczętnych resekcji mięszu płucnego wobec ogólnej liczby chorych z rozpoznaniem raka płuca, częstości stosowania skojarzonej radiochemioterapii wobec liczby chorych na miejscowo zaawansowanego raka płuca lub częstości stosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii wobec ogólnej liczby z wskazaniami ustalonymi na podstawie analizy biomarkerów predykcyjnych oraz czasu przeżycia).

Główne problemy w zakresie diagnostyki w raku płuca wynikają z ograniczeń w zakresie dostępności metod obrazowania (przede wszystkim – komputerowa tomografia klatki piersiowej i badanie pozytonowej tomografii emisyjnej) oraz przeprowadzania – zgodnych z wytycznymi – badań patomorfologicznych i określania predykcyjnych czynników genetyczno-molekularnych, co skutkuje wydłużeniem całego procesu diagnostycznego.

Wymienione okoliczności powodują, że średni czas od pierwszego zgłoszenia z objawami do ustalenia ostatecznego rozpoznania nowotworu (w tym – wiarygodne określenie histologicznego typu i stopnia zaawansowania nowotworu) wynosi w Polsce około 10 tygodni (zakres – 5-23 tygodnie). Ograniczenia w zakresie diagnostyki patomorfologicznej i genetyczno-molekularnej w raku płuca są związane – w znacznym stopniu – z niedostateczną liczbą specjalistów w obu dziedzinach oraz nieprawidłowymi zasadami finansowania poszczególnych procedur.

Radykalne resekcje mięszu płucnego są w Polsce wykonywane u około 16% chorych (odsetek mniejszy niż wynikający z – wymienionej wyżej – struktury pierwotnego zaawansowania). Umiejętności i możliwości sprzętowe ośrodków chirurgii klatki piersiowej w Polsce są na dobrym poziomie, o czym świadczy – między innymi – analiza zakresu wykonywanych zabiegów i powikłań leczenia. Niewłaściwe finansowanie rehabilitacji (brak wyodrębnienia rehabilitacji onkologicznej) wpływa na niedostateczne wykorzystanie wspomnianej metody w raku płuca.

Możliwości wykorzystania radioterapii ogranicza niedostateczna współpraca klinik i oddziałów chorób płuc z pełnoprofilowymi ośrodkami onkologicznymi, co – w największym stopniu – skutkuje niedostatecznym wykorzystywaniem radiochemioterapii (przede wszystkim – jednoczesnej) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania (chorzy poza możliwościami radykalnego leczenia chirurgicznego). Przyczyną jest – poza wspomnianymi uwarunkowaniami organizacyjnymi – nieprawidłowe finansowanie skojarzonego leczenia. Niedostateczne jest również wykorzystanie możliwości stereotaktycznej radioterapii u chorych na raka płuca w stadium wczesnym, którzy nie mogą być poddawani resekcjom mięszu płucnego z powodu współwystępowania innych chorób. Przyczyna niedostatecznego udziału radioterapii w strukturze metod leczenia chorych na raka płuca jest związana również z zbyt małą liczbą specjalistów.

Leczenie systemowe chorych na raka płuca jest prowadzone w ośrodkach chorób płuc lub onkologii. Struktura wykorzystania dostępnych metod paliatywnego leczenia systemowego wskazuje na zbyt częste stosowanie chemioterapii w stosunku do innych metod (leki ukierunkowane molekularnie i immunoterapia). W przypadku leków ukierunkowanych molekularnie liczba leczonych jest wyraźnie mniejsza w stosunku do częstości występowania nieprawidłowości genetycznych stanowiących wskazanie do stosowania leków anty-EGFR, anty-ALK i anty-ROS1).

Wymienione wyżej okoliczności uzasadniają pilną konieczność wprowadzenia zasadniczych zmian organizacyjnych w systemie opieki nad chorymi na raka płuca. Stworzenie ośrodków kompleksowego i koordynowanego postępowania (tzw. lung cancer unit), współpracujących ze sobą w ramach Krajowej Sieci Onkologicznej, usprawnią ten proces i umożliwią monitorowanie wyników. Koordynowane działania mogą poprawić proces diagno-

styki i leczenia w raku płuca – najważniejsze jest jednak to, aby przestać o tym rozmawiać i zacząć to realizować.

Raport pt. **„Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca”** – przygotowany z inicjatywy Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej oraz Instytutu Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju – jest niezwykle wartościowym opracowaniem, które może pomóc w uzyskaniu lepszych wskaźników wykrywalności oraz poprawieniu wyników leczenia chorych na raka płuca.

*prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski*  
Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

*dr hab. n. med. Adam Maciejczyk*  
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu  
Klinika Radioterapii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

# Spis treści

<b>Rozdział 1 / Epidemiologia i etiopatogeneza raka płuca w Polsce i na świecie</b>	
dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran, dr n. med. Beata Jagielska.....	14
<b>Rozdział 2 / Profilaktyka i wczesne wykrywanie</b>	
dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran, dr n. med. Elżbieta Puścińska, prof. dr hab. n. med. Witold Rzyman, prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński.....	24
<b>Rozdział 3 / Diagnostyka endoskopowa</b>	
prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke .....	33
<b>Rozdział 4 / Diagnostyka inwazyjna w raku płuca</b>	
dr n. med. Maciej Głogowski .....	40
<b>Rozdział 5 / Rozpoznanie patomorfologiczne i diagnostyka molekularna raka płuca</b>	
prof. dr hab. n. med. Renata Langfort, prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko, prof. dr hab. n. med. Bartosz Wasąg, dr n. med. Andrzej Tysarowski .....	43
<b>Rozdział 6 / Diagnostyka raka płuca w świetle obowiązujących standardów</b>	
prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke, prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko, prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński.....	52
<b>Rozdział 7 / Diagnostyka molekularna – laboratoria i ich akredytacja</b>	
dr n. med. Andrzej Tysarowski, prof. dr hab. n. med. Artur Kowalik.....	57
<b>Rozdział 8 / Finansowanie diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej w ramach świadczeń gwarantowanych</b>	
prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska, prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek, dr n. med. Andrzej Tysarowski, mgr inż. Magdalena Sakowicz, dr n. med. Beata Jagielska .....	63
<b>Rozdział 9 / Leczenie chirurgiczne raka płuca</b>	
prof. dr hab. n. med. Witold Rzyman, dr n. med. Maciej Głogowski.....	83
<b>Rozdział 10 / Radioterapia w raku płuca</b>	
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski.....	87
<b>Rozdział 11 / Rak płuca jako przykład rozwoju onkologii precyzyjnej</b>	
dr n. med. Adam Płużański, prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski.....	90
<b>Rozdział 12 / Dostępność i rozwój immunoterapii oraz leczenia skojarzonego (nierówności w dostępie w różnych regionach Polski)</b>	
dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran, dr n. med. Beata Jagielska, prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski ...	95
<b>Rozdział 13 / Optymalizacja leczenia raka płuca a poprawa jakości życia pacjentów</b>	
dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran, dr n. med. Beata Jagielska .....	107
<b>Rozdział 14 / Ośrodki Kompleksowej Diagnostyki i Leczenia Raka Płuca (Lung Cancer Units, LCUs) – szansa na poprawę opieki nad chorymi na raka płuca w Polsce</b>	
prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko, prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski.....	114



# Biogramy



## **prof. dr hab. n. med. Mariusz Adamek**

Specjalista w zakresie chorób wewnętrznych i chorób płuc oraz balneologii i medycyny fizykalnej, Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Przewodniczący Rady Naukowej Ogólnopolskiego Programu Wykrywania Raka Płuca przy Pomocy Niskodawkowej Tomografii Komputerowej. Bierze również udział w międzynarodowych badaniach dotyczących genomiki funkcjonalnej i jej wykorzystania w personalizacji leczenia raka płuca.

Współautor 89 prac, 12 rozdziałów w podręcznikach oraz 7 monografi o łącznym współczynniku oddziaływania (IF wg ISI) 77,302 i indeksie Hirscha 15, na który składa się 963 cytacje.



## **prof. dr hab. Joanna Chorostowska-Wynimko**

Zastępca ds. Naukowych Dyrektora Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Pulmonolog, specjalistka w zakresie laboratoryjnej immunologii medycznej, twórczyni i kierownik Zakładu Genetyki i Immunologii Klinicznej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

Jest autorem i współautorem 180 prac naukowych i rozdziałów w podręcznikach medycznych.

Uczestniczyła w realizacji wielu polskich i międzynarodowych projektów naukowych i edukacyjnych gdzie była koordynatorem wielu z nich.



## **dr n. med. Maciej Głogowski**

Ekspert w dziedzinie chirurgii klatki piersiowej oraz chirurgii onkologicznej.

Kierownik Oddziału Zabiegowego Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii w Warszawie. Członek krajowych i międzynarodowych towarzystw onkologicznych i torakochirurgicznych. W 2007 roku uzyskał tytuł doktora nauk medycznych.

Jako autor lub współautor opracował kilkanaście publikacji w czasopiśmie krajowych i zagranicznych.



## **dr n. med. Beata Jagielska**

Prezes Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej – Stowarzyszenie, Kierownik Kliniki Diagnostyki Onkologicznej, Onkologii Kardiologicznej i Medycyny Paliatywnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Członek licznych towarzystw naukowych, takich jak Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Onkologiczne i ESMO.



### **dr hab. n. med. Artur Kowalik**

Profesor Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach.

Jest biologiem molekularnym, specjalistą laboratoryjnej genetyki medycznej.

Twórca oraz kierownik Zakładu Diagnostyki Molekularnej w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach. Pracuje w Zakładzie Biologii Medycznej Instytutu Biologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach.

Zainteresowania naukowe to badania dotyczące biologii nowotworów z wykorzystaniem nowoczesnych metod biologii molekularnej takich jak NGS oraz zastosowanie płynnej biopsji w diagnostyce i monitorowaniu skuteczności leczenia nowotworów.



### **prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie.

Prezes Polskiej Grupy Raka Płuca

Specjalizuje się w onkologii klinicznej oraz radioterapii onkologicznej.

Obszar zainteresowania obejmują skojarzone leczenie NDRP i DRP, leczenie ukierunkowane molekularnie, leczenie immunokompetentne, rzadkie nowotwory obszaru KLP (nowotwory, grasicy, opłucnej, tchawicy, zarodkowe śródpiersia), nowe techniki radioterapii (SBRT, IMRT), leczenie wspomagające.



### **prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke**

Dziekan Wydziału Lekarskiego, Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Obszar zainteresowań obejmują niewydolność oddechową, terapię pneumonologiczną, leczenie zaostrzeń obturacyjnych chorób płuc: astmy i POChP, kompleksową diagnostykę raka płuca, choroby śródmiąższowe płuc, bronchoskopia lecznicza i diagnostyczna oraz wiele innych.



### **prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski**

Kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Od 1998 roku do chwili obecnej krajowy konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej. Od 2015 roku przewodniczący Krajowej Rady ds. Onkologii przy Ministrze Zdrowia.

Były prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i członek wielu innych towarzystw naukowych.

Specjalista onkologii klinicznej i radioterapii nowotworów.

Autor i współautor około 400 prac naukowych opublikowanych w kraju i za granicą oraz redaktor lub współredaktor 21 podręczników.





### **prof. dr hab. n. med. Renata Langfort**

Jest profesorem nadzwyczajnym Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Członek wielu krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych, m. in. Polskiej Grupy raka Płuca, Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej – Stowarzyszenie, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, European Respiratory Society, International Association for the Study of Lung Cancer.

Od 2016 roku pełni funkcję wiceprzewodniczącej Polskiego Towarzystwa Patologów.

Prowadzi zajęcia dydaktyczne w ramach kursów organizowanych przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.



### **prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek**

Specjalista w dziedzinie patomorfologii, kierownik Katedry Patologii i Profilaktyki Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, kierownik Zakładu Patologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii, zastępca dyrektora ds. leczenia Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Patologów, konsultant krajowym w dziedzinie patomorfologii.

Autor i współautor ponad 560 prac oryginalnych, opisów przypadków, prac poglądowych oraz rozdziałów w książkach.



### **dr n. med. Adam Płużański**

Naczelnny Specjalista Onkologii Klinicznej, adiunkt w Klinice Nowotworów Płuc i Klatki Piersiowej – Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Przewodniczącego Komitetu Terapeutycznego przy Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie.

Autor licznych seminariów i prezentacji wygłaszanych na spotkaniach i kongresach towarzystw naukowych. Jest autorem i współautorem rozdziałów w podręcznikach, monografi i kilkudziesięciu prac opublikowanych w całości i streszczeniach w polskich i międzynarodowych recenzowanych czasopismach.



### **dr n. med. Elżbieta Puścińska**

Adiunkt w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc.

Lekarz, posiada specjalizację I stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych oraz specjalizację II stopnia w dziedzinie chorób płuc. Stypendystka BC, redaktor (Pneumonologia i Alergologia Polska, 2011-2014), Przewodnicząca Sekcji Antydotyjnej Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (2012-2018), członek Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc od 2015 roku.

Współautorka 59 publikacji, grant własny, udział w Projekcie międzynarodowym (2007-2010) – Commission of the European Communities No. 2005121 "Wskaźniki monitorowania POChP i Astmy w krajach Unii Europejskiej".



### **prof. dr hab. n. med. Witold Rzyman**

Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej, Gdański Uniwersytet Medyczny.

W latach 1995-2010 kierował międzynarodowym, naukowym multidyscyplinarnym projektem "Sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer patients".

Współtwórca i kierownik zadania międzynarodowego grantu „CLEARLY” realizowanego w programie „Horyzont 2020”.

### **mgr inż. Magdalena Sakowicz**

Kierownik Działu ds. Rozliczeń Świadczeń Zdrowotnych w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curii - Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie.

Członek Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej - Stowarzyszenie.

Absolwentka Politechniki Białostockiej oraz studiów podyplomowych Master of Business Administration w Ochronie Zdrowia w Uniwersytecie Medycznym w Lublinie.

Ma kilkuletnie doświadczenie w zakresie finansowania, rozliczania świadczeń zdrowotnych i zarządzania w ochronie zdrowia.



### **dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran**

Doktor nauk medycznych z ponad 30 letnią praktyką kliniczną.

Specjalista pediatrii i pulmonologii.

Jest ekspertem w dziedzinie ekonomiki zdrowia: oceny technologii medycznych, ustalania cen refundowanych produktów leczniczych, Real World Evidence oraz Evidence Based Medicine.

Jest autorką kilkudziesięciu publikacji klinicznych, metodycznych i farmakoekonomicznych. Autor i współautor licznych publikacji naukowych zarówno w czasopiśmie polskich, jak i międzynarodowych.



### **prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński**

Prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Kierownik II Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

Jest współautorem około 200 prac oryginalnych w dziedzinie fizjopatologii oddychania, POChP, zaburzeń oddychania w czasie snu.

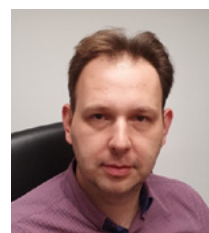
Członek szeregu towarzystw naukowych krajowych i międzynarodowych, w tym były członek ERS School Committee, aktualny członek GOLD Assembly.



### **dr n. med. Andrzej Tysarowski**

Od 2003 roku pracuje w Narodowym Instytucie Onkologii, gdzie kieruje Pracownią Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów oraz Pracownią Wdrażania i Walidacji Molekularnych Techniki Diagnostycznych, a także Pracownią Diagnostyki COVID-19.

Jest autorem pierwszych raportów i pierwszej ogólnopolskiej kontroli jakości w zakresie raku jelita grubego i płuca. Autor wielu prac naukowych, organizator i wykładowca na konferencjach szkoleniowych, warsztatach z biologii molekularnej o zasięgu krajowym i międzynarodowym, a także wykonawcą wielu projektów badawczych.



### **prof. dr hab. n. med. Bartosz Wasąg**

Kierownik Katedry i Zakładu Biologii i Genetyki Medycznej, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Laboratorium Genetyki Klinicznej, Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego.

Doświadczenia zawodowe i naukowe zdobywał w czasie stypendiów zagranicznych: Armed Forces Institute of Pathology (Stany Zjednoczone Ameryki), KU Leuven (Belgia).

Autor lub współautor ponad 70 prac oryginalnych, opisów przypadków, prac poglądowych oraz rozdziałów w książkach.



## Rekomendacje:

Rozwój ogólnopolskich kampanii antynikotynowych (adresowanych szczególnie do młodzieży), poradnictwa antynikotynowego i programów ułatwiających rzucenie palenia (w tym leczenie farmakologiczne).

Zwiększenie zgłaszalności osób z grupy ryzyka zachorowania na raka płuca do badań z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej przez działania systemowe w celu zwiększenia częstości wykrywania raka płuca w mniejszych stopniach zaawansowania.

Skrócenie czasu oczekiwania na diagnostykę w kierunku raka płuca.

Prowadzenie zaawansowanej diagnostyki w ośrodkach posiadających doświadczony personel i wykorzystujących najnowsze certyfikowane technologie w celu poprawienia efektywności i jakości.

Właściwa alokacja diagnostyki patomorfologicznej w systemie ochrony zdrowia poprzez wprowadzenie rozwiązań organizacyjnych i jakościowych sieci zakładów/pracowni patomorfologicznych w Polsce jako kluczowego elementu dla podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia.

Wprowadzenie systemu finansowania diagnostyki patomorfologicznej w tym oceny materiału przed kwalifikacją do dalszego leczenia specjalistycznego (zaawansowane badania immunohistochemiczne – m.in. ocena ekspresji białka PD-L1).

Wprowadzenie zintegrowanego raportu patomorfologicznego łączącego rozpoznanie z ocenionymi czynnikami predykcyjnymi (w tym – genetycznymi i molekularnymi) celem zapewnienia spójności wykonanych badań i podjęcia właściwej decyzji terapeutycznej.

Zwiększenie wskaźnika resekcji radykalnych miąższu płucnego.

Zwiększenie udziału chorych na raka płuca w stadiach miejscowego zaawansowania w leczeniu skojarzonym z udziałem radiochemioterapii jednoczesnej oraz wykorzystanie konsolidującej immunoterapii.

Zwiększenie dostępu do leczenia chorym na NDRP do leczenia terapiami ukierunkowanymi molekularnie i do immunoterapii poprzez zwiększenie dostępu do kompleksowej diagnostyki i skrócenie czasu do rozpoczęcia leczenia po otrzymaniu wyników badań genetycznych i molekularnego.

Zwiększenie dostępności dla chorych na NDRP do kompleksowego leczenia z udziałem immunoterapii w tym immunochemioterapii w pierwszej i w drugiej linii leczenia w celu poprawienia wskaźników przeżycia przy zachowanym profilu bezpieczeństwa - rozszerzenie wskazań refundacyjnych zgodnie z obowiązującymi zaleceniami europejskimi.

Utworzenie ośrodków leczenia raka płuca (Lung Cancer Unit) celem zwiększenia dostępu do kompleksowej diagnostyki i leczenia.

Poprawienie dostępności do rehabilitacji oddechowej u chorych na raka płuca leczonych z założeniem radykalnym.

## ROZDZIAŁ 1 /



# Epidemiologia i etiopatogeneza raka płuca w Polsce i na świecie

dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran,

dr n. med. Beata Jagielska

*„.....Rak płuca jest nadal pierwszą w kolejności przyczyną zgonów na nowotwory, co dotyczy całego świata i Polski. W Polsce najczęściej mężczyzn i również kobiet umiera obecnie z powodu raka płuca (odpowiednio – około 16 i 7,5 tysiąca zgonów rocznie). Zagrożenie związane z umieralnością spowodowaną rakiem płuca nieznacznie zmniejsza się w ostatnich latach u mężczyzn, natomiast zwiększa się wśród kobiet w Polsce. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wszystkich chorych na raka płuca (niezależnie od podziału na typy histologiczne lub stopnie zaawansowania) wynosi około 13,5 proc.....”*

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) rak płuca jest najczęstszym nowotworem na świecie (rocznie ok. 2 mln zachorowań, prawie 12% wszystkich nowych zachorowań). Zapadalność nadal rośnie, między 2012 rokiem a 2018 r. liczba nowych rozpoznań raka płuca wzrosła z 1,8 mln do 2 mln na całym świecie. Co piąty zgon z powodu raka jest spowodowany przez nowotwór płuc, pomimo, że jest to choroba, której można w dużej mierze zapobiec. Pomimo wyraźnego postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach, rak płuca pozostaje jednym z najbardziej śmiertelnych

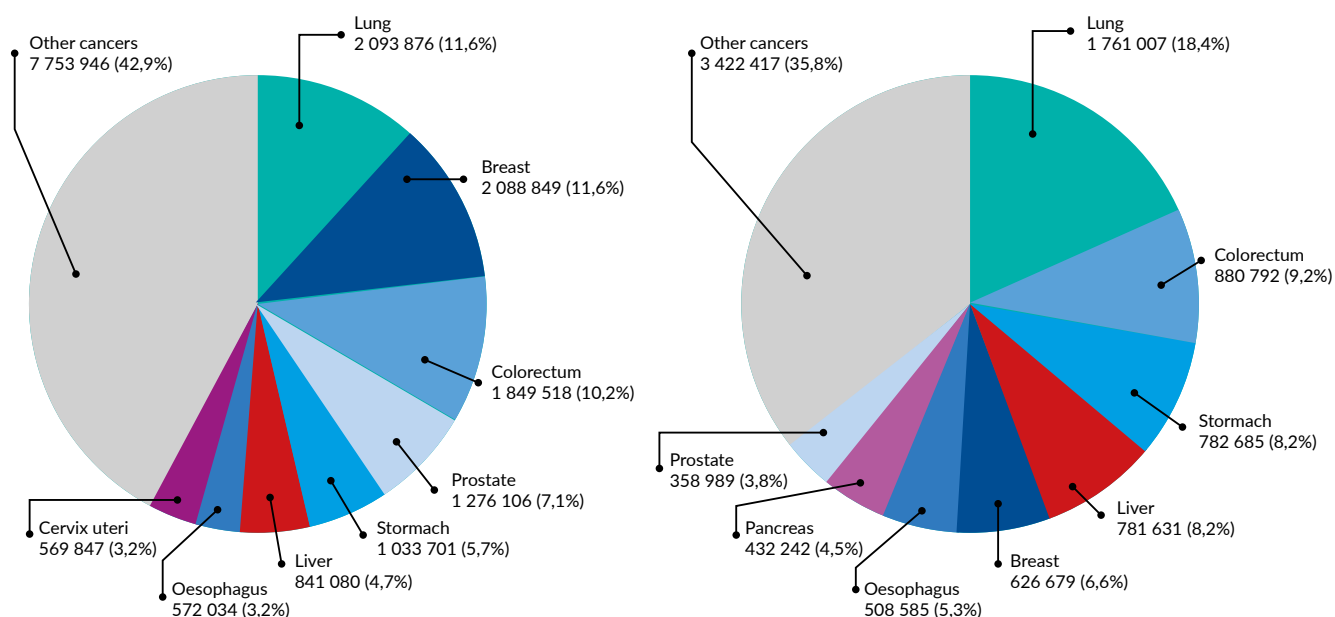
rodzajów raka i najbardziej obciążających finansowo systemy opieki zdrowotnej [111].

DALY jako syntetyczny wskaźnik epidemiologiczny stosowany do określenia stanu zdrowia danego społeczeństwa pozwala dokładnie śledzić i rejestrować skutki chorób (upośledzenie, inwalidztwo). DALY uwzględniają lata życia utracone z powodu:

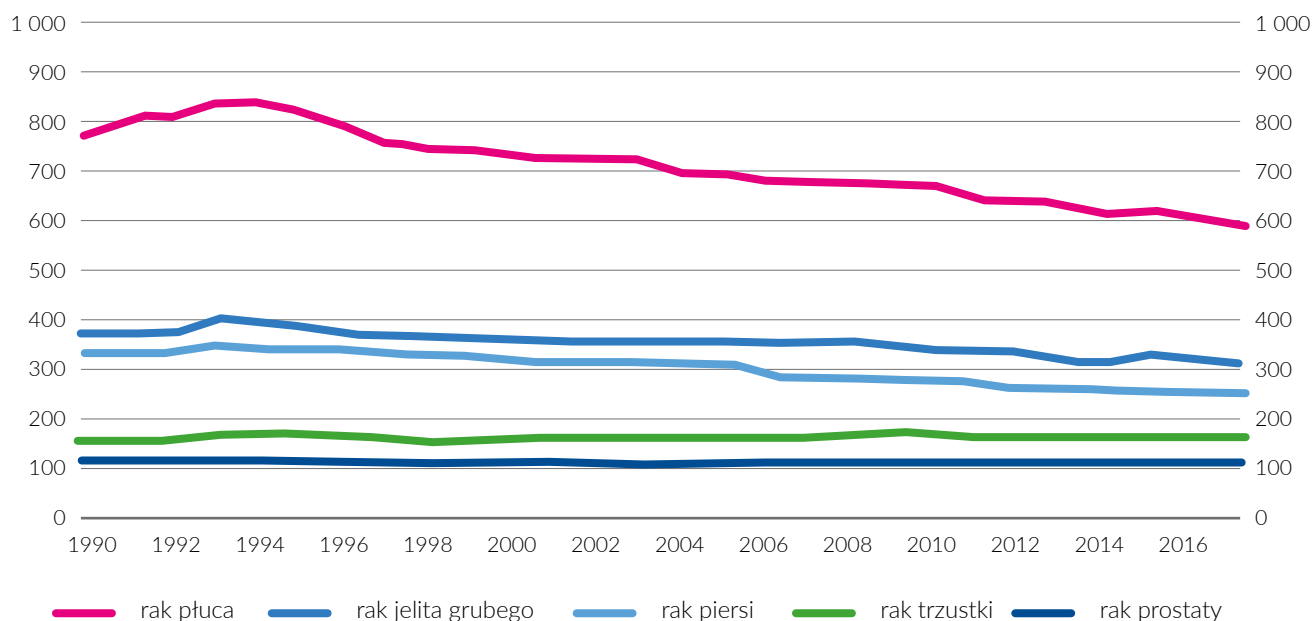
- przedwczesnej śmierci,
- zachorowalności – czyli niepełnosprawności i złego stanu zdrowia.

#### Wykres 1

Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2018 r (kobiety i mężczyźni). [30]



Wykres 2  
Lata życia skorygowane niesprawnością (DALY /100 000)



Rak płuca w Europie stanowi znacznie większe obciążenie niż pozostałe analizowane nowotwory. Równocześnie w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci sytuacja uległa większej poprawie w porównaniu do pozostałych czterech nowotworów – częściowo z powodu zmniejszenia się liczby osób palących [101] (Wykres 2).

W Polsce rak płuca znajduje się na pierwszym miejscu wśród wszystkich nowotworów pod względem liczby nowych zachorowań.

Dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca w Polsce zostały zaczerpnięte z najbardziej aktualnych dostępnych źródeł tj.: Krajowego Rejestru Nowotworów, Głównego Urzędu Statystycznego, Narodowego Funduszu Zdrowia oraz na podstawie analiz międzynarodowych. KRN gromadzi dane w oparciu o kryteria kliniczne rozpoznania, natomiast NFZ – na podstawie zarejestrowanych świadczeń opieki zdrowotnej, związanych z rozpoznaniem

choroby. Dane GUS-u opierają się na kartach zgonów, wypełnianych przez lekarzy na podstawie ich najlepszej wiedzy, choć często bez dogłębnej analizy przypadku. Dane z tych trzech źródeł nie muszą być zatem tożsame i porównywalne, głównie z powodu różnicy celów oraz sposobu ich gromadzenia. Rozbieżności w krajowych danych epidemiologicznych przekładają się na obraz epidemiologiczny raka płuca w raportach europejskich czy światowych. Międzynarodowe analizy są przygotowywane na podstawie krajowych danych źródłowych, w związku z istniejącymi wątpliwościami co do ich jakości, poddawane są eksperckiej korekcie (np. Globocan), stając się danymi szacunkowymi [27].

W tym miejscu należy wspomnieć, że na podstawie Ustawy z 1 lipca 2005 roku o ustanowieniu wieloletniego programu zwalczania chorób nowotworowych Dz. U. Nr 143 poz.1200 w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób No-



wotworowych został utworzony Krajowy Rejestr Raka Płuca. Podstawowym jego założeniem było wprowadzenie jednolitego systemu zbierania danych o chorych na raka leczonych operacyjnie celem oceny wyników leczenia podstawie oceny czasu przeżycia, czasu wolnego od nawrotu oraz czasu wolego od progresji celem poprawy rokowania w tej grupie chorych. Rejestr zawiera szereg bardzo ważnych informacji klinicznych i diagnostycznych w tym: informacje dotyczące oceny stopnia zaawansowania klinicznego, wykonanych badań obrazowych i endoskopowych, opisu zabiegu operacyjnego czy dalszego leczenia onkologicznego. Prowadzony od kilkunastu lat i jak dotąd jedyny Krajowy Rejestr Raka Płuca jest bardzo ważnym i cennym narzędziem w ocenie wyników leczenia chorych na raka płuca w Polsce.

Od połowy lat 90-tych ubiegłego wieku w większości krajów europejskich, w tym w Polsce, obserwuje się malejący trend zachorowalności na raka płuca u mężczyzn [27]. Niestety ta korzystna tendencja nie jest widoczna u kobiet i powiela model rozprzestrzenienia nawyku palenia. W 2016 r. odnotowano 22 196

nowych przypadków zachorowań na raka płuca oraz 23 812 zgonów z powodu raka płuca, co stanowi najwyższy poziom zachorowań wśród wszystkich nowotworów złośliwych zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów. Większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań może wskazywać na braki w rejestrowaniu zachorowań na raka płuca (tabela 1).

Nowsze dane dotyczące zachorowań w 2018 r., pochodzące z międzynarodowego źródła *Globalscan* wskazują na liczbę 28 583 (15,4 % wszystkich nowotworów), z tego 17 995 (18,9%) stanowią mężczyźni i 10 588 kobiety (11,7%).

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10: C34) zwiększyła się z 57 729 w 2012 roku do 63 229 przypadków w 2017 roku, co odpowiada współczynnikowi chorobowości 16,5 na 100 tys. (przy uwzględnieniu liczebności populacji polskiej na koniec 2017 r. (według danych Głównego Urzędu Statystycznego) [2] [3] [92]. Trend wzrostowy w okresie 2012-2017 przedstawia tabela 2.

Tabela 1

Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2016 (KRN).

Populacja	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466
Kobiety	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730
Łącznie	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196

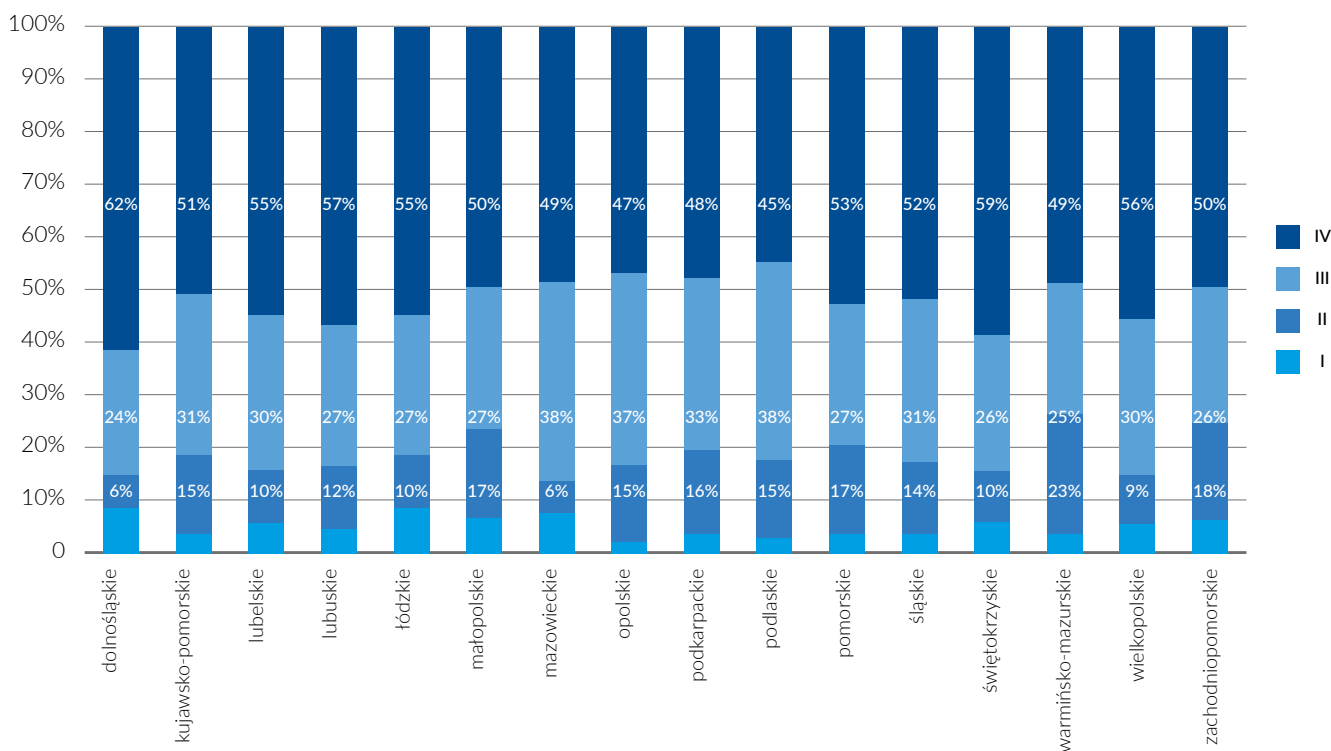
Tabela 2

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Liczba chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD10C34)	57 729	59 267	61 023	61 800	62 738	63 229

Wykres 3

Struktura zachorowań na raka płuca w Polsce w 2012 roku wg województw z uwzględnieniem stadium rozwoju choroby [108].



Mapy potrzeb zdrowotnych (2015) w zakresie chorób onkologicznych oparte na danych Krajowego Rejestru Nowotworów, uzupełnione o informacje sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), prezentują strukturę zachorowań na nowotwory w Polsce w 2012 roku wg województw, z uwzględnieniem stadium rozwoju choroby. Pacjenci z rozpoznaniem raka płuca najczęściej rozpoczynają leczenie w ostatnim, czwartym stadium rozwoju nowotworu (od 45% chorych w województwie podlaskim do 62% chorych w dolnośląskim) (wykres 3).

Ze względu na braki w rejestrowaniu zachorowań na raka płuca w źródłach krajowych oraz złe rokowanie, uznaje się, że zagrożenie, jakie niesie ze sobą rak płuca w Polsce odzwierciedla współczyn-

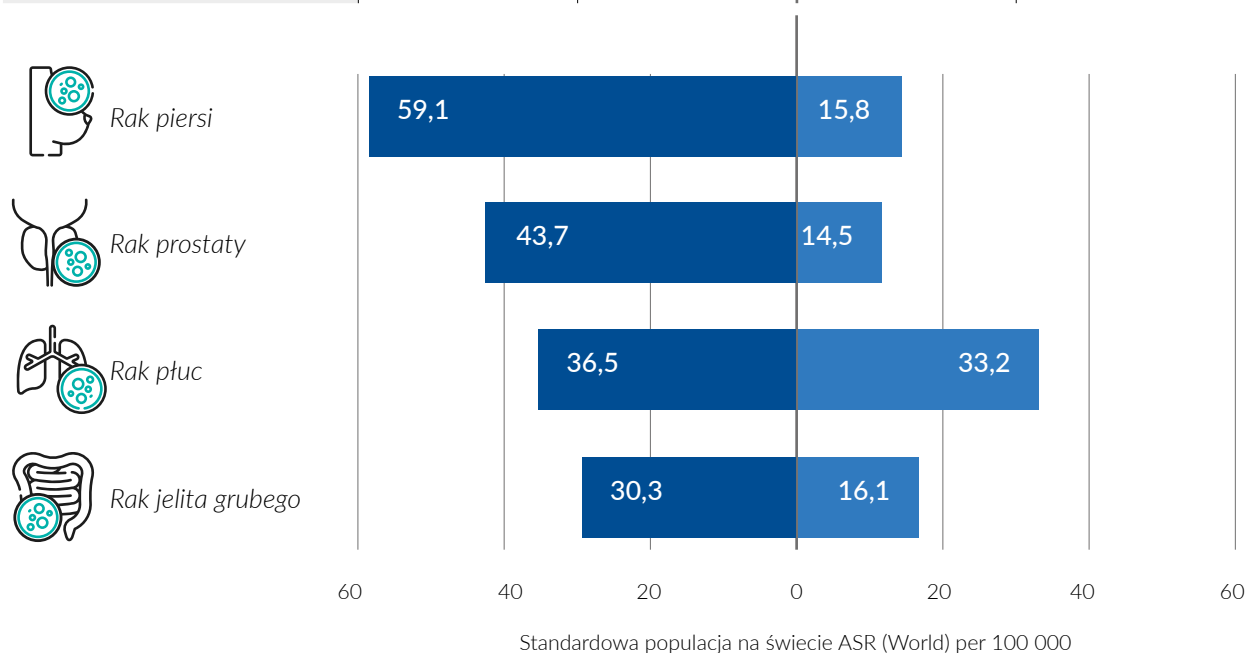
nik umieralności (*SDR Standardized Death Rate*), jako miara natężenia zjawiska, umożliwiającą porównanie w czasie i według miejsca zamieszkania, wskazując nierówności w stanie zdrowia.

Zgodnie z danymi ujętymi w Mapach Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii przewiduje się, że nowotwór złośliwy płuca w 2029 roku będzie nadal dominującym nowotworem pod względem liczby zachorowań. W 2029 roku w Polsce odnotowanych zostanie ponad 32,5 tys. nowych zachorowań na nowotwory złośliwe płuca. Najwięcej z nich wystąpi w województwach mazowieckim (4 548) oraz śląskim (3 898). Najmniejsza liczba nowych przypadków zostanie odnotowana w województwie opolskim (854). Największy wzrost liczby nowych

Tabela 3

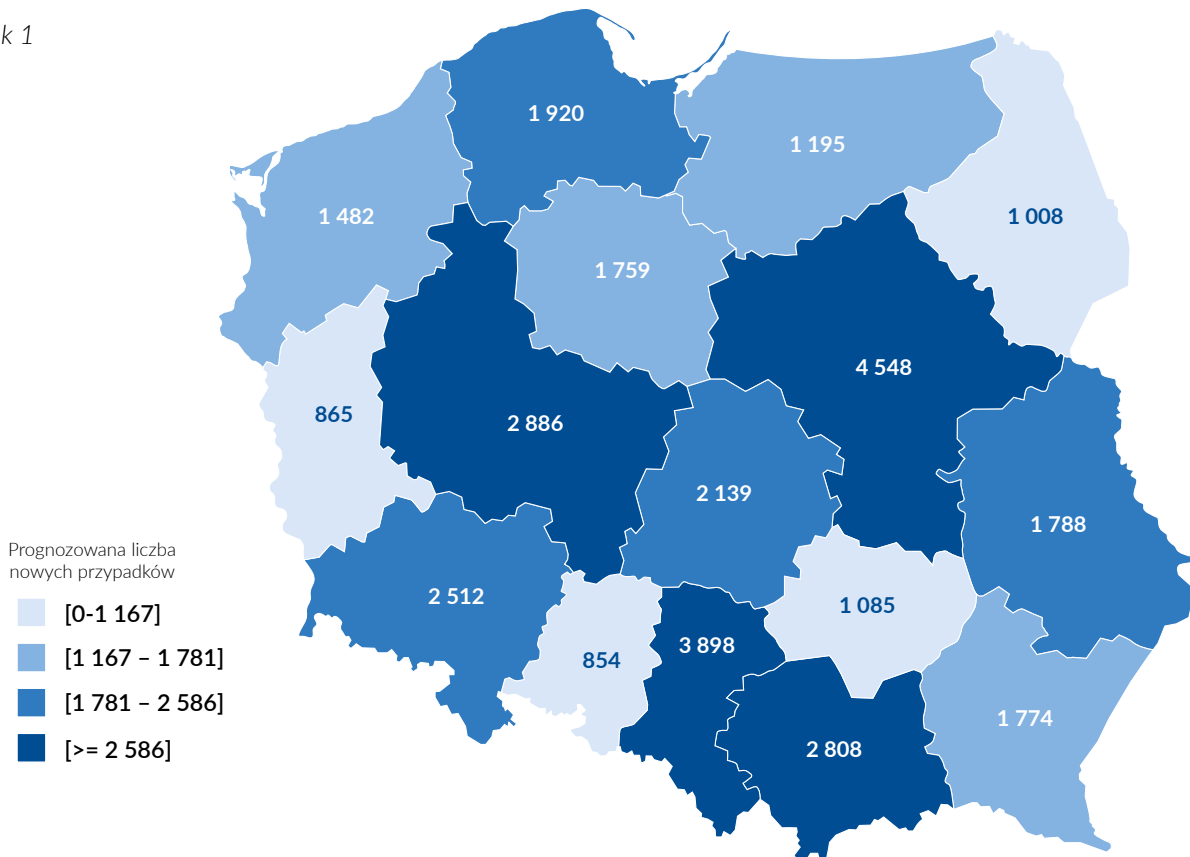
Współczynniki zachorowań (SIR) i umieralności na raka płuca (SDR) w 2016 r. (KRN); 2018 Globalscan.

	Zachorowalność SIR		Umieralność SDR	
	2016	2018	2016	2018
Mężczyźni	44,37	52,7	48,49	
Kobiety	19,14	24,5	17,71	



przypadków nowotworów złośliwych płuca zostanie odnotowany w województwach podkarpackim i małopolskim – odpowiednio 23% i 21%, a najmniejszy w województwach łódzkim (10%) i śląskim (12%). Wartość współczynnika umieralności na raka płuca w grupie wieku powyżej 35 roku życia będzie spadać wśród mężczyzn, a wzrastać wśród kobiet (tu nawet o 80%). W grupie wieku 35–69 lat wśród kobiet prognozuje się utrzymanie rosnącego trendu współczynnika umieralności, z kolei wśród mężczyzn – znaczny spadek współczynnika. W grupie wieku powyżej 70. roku życia przewiduje się wzrost współczynnika SDR zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet.

Rysunek 1



W Polsce, w porównaniu do 11 krajów EU, odnotowuje się najwyższe współczynniki: zapadalności, śmier-

telności oraz lat życia skorygowanych niepełnosprawnością.

Tabela 4

Porównanie standaryzowanych wskaźników epidemiologicznych w 11 krajach EU [99] na podstawie The Economist Intelligence 2019.

	Zapadalność (/ 100,000)	Chorobowość (/100,000)	DALyS (/ 100,000)	Śmiertelność (/ 100,000)
Austria	33	67	549	24
Belgia	37	56	711	32
Finlandia	25	47	402	20
Francja	34	49	707	29
Holandia	44	79	767	36
Norwegia	30	66	467	22
Polska	37	40	890	39
Rumunia	30	32	760	30
Hiszpania	33	67	568	25
Szwecja	21	32	373	19
Wielka Brytania	40	77	599	30
Europa	33	54	628	27
Świat	27	42	503	24

Tabela 5

Polska w porównaniu z Europą i światem pod względem zapadalności, chorobowości, śmiertelności oraz lat życia skorygowanych niepełnosprawnością [40].

Rak płuc / 100.000, 2017	Polska	Europa	Świat
Zapadalność	37	33	27
Chorobowość	40	54	41
Śmiertelność	39	27	24
(DALYs)	890	628	503

## Etiopatogeneza

Istotnymi czynnikami, które mogą zwiększyć ryzyko zachorowania na raka płuca są przede wszystkim: palenie papierosów, narażenie na zanieczyszczenie powietrza, a także narażenie na szkodliwe substancje, głównie azbest, radon, chrom, arsen, węglowodory (narażenie zawodowe) oraz czynniki genetyczne (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnieniu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA).

85-90% zgonów z powodu raka płuca jest ściśle związanych z paleniem tytoniu, a odsetek niepalących wśród osób z rakiem płuca wynosi około 10-15% [100].

Chociaż sama nikotyna nie jest rakotwórcza, dym tytoniowy zawiera około 4 000 toksycznych substancji, z których kilkadziesiąt ma udowodnione działanie kancerogenne [32]. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem uznała 55 substancji za rakotwórcze, w tym wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne i 4- (metylonitrozamino) -1- (3-pirydylo) -1 -butanon (NNK). Ich aktywacja prowadzi do powstania metylacji genów, zmian w sekwencji DNA, amplifikacji lub

delecji segmentów DNA, przyrostów lub strat całego chromosomu [37]. Niekorzystne następstwa związane z metabolizmem składników dymu tytoniowego zostały najlepiej poznane w odniesieniu do benzopirenu.

Wczesne etapy nowotworzenia związane są z niestabilnością genomu, rearanżacjami chromosomalnymi oraz z utratą fragmentów DNA, zwłaszcza w obszarach występowania genów supresorowych, czy wzrostem aktywności telomerazy [1] [70].

Spośród licznych mutacji występujących pod wpływem dymu tytoniowego mutacje genu P53 należą do najczęstszych – stwierdza się je w 80–90% raków drobnokomórkowych [86] i 20–60% raków niedrobnokomórkowych [33]. Osoby zaprzestające nałogu mają szanse na „wyleczenie zmian przednowotworowych”. Z reguły ogniska kancerogenezy morfologicznie odpowiadają metaplazji lub dysplazji nabłonka i zawierają mutacje genów ważnych dla życia komórki, takich jak geny supresorowe i onkogeny [43].

Względne ryzyko raka płuca u palaczy waha się od 10 do 30 razy częściej niż u osób niepalących, a stopień ryzyka zależy od liczby wypalanych papierosów dziennie i paczkolet palenia. Palenie cygar

i tytoniu fajkowego jest również związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem zachorowania na raka płuca.

Szacuje się, że nawet 20% wszystkich zgonów z powodu raka na świecie można by zapobiec dzięki wyeliminowaniu palenia tytoniu [77]. Indywidualna podatność jest czynnikiem kancerogenezy. Chociaż ponad 80% przypadków raka płuca występuje u osób narażonych na palenie tytoniu, u mniej niż 20% palaczy występuje rak płuca.

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania na wszystkie typy raka płuca, jakkolwiek zależność ta jest najsilniej wyrażona w odniesieniu do raka drobnokomórkowego i płaskonabłonkowego.

Istotnym zagadnieniem pozostaje ryzyko zachorowania na raka płuca związane z tak zwanym biernym paleniem. Dotyczy to zwłaszcza niepalących i jest związane z długotrwałą bierną ekspozycją na dym tytoniowy (np. w miejscu pracy) [109]. Podsumowująca analiza dużej liczby badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka raka płuca u osób niepalących wykazała zwiększone ryzyko raka płuca o 24% u osób niepalących, które mieszkają z palaczem [34].

Badania molekularne przeprowadzone u chorych na gruczolakoraka płuca, którzy nigdy nie byli czynnymi palaczami tytoniu, potwierdziły, że środowiskowe narażenie na kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym może stanowić przyczynę uszkodzeń drzewa oskrzelowego [20].

Chociaż nie ma dominującego czynnika przyczynowego, który mógłby w pełni wyjaśnić występowanie raka płuca u osób nigdy nie palących, czynniki ryzyka uważane za ważne dla osób nigdy nie palących obejmują: bierne palenie, narażenie

na radon, narażenia środowiskowe, takie jak zanieczyszczenie powietrza w pomieszczeniach, azbest i arsen; historię choroby płuć; i czynniki genetyczne [113].

Często pojawia się argument, że radon jest dotychczas drugą, po paleniu tytoniu, przyczyną zachorowań na raka płuca. Jednak analiza raportu BEIR VI pokazuje, że radon jest odpowiedzialny za 1,3% całkowitej ilości zachorowań na raka płuca. Dopiero duże stężenie radonu równoległe z paleniem papierosów może zwiększyć o 12% całkowitą ilość zachorowań, ale tylko w tej kombinacji może być drugą przyczyną zachorowań na raka płuca [24].

Ryzyko zachorowania na raka płuca, związane z długotrwałym narażeniem na zanieczyszczenia powietrza zewnętrznego i wewnętrznego dotyczy obecnie praktycznie całej populacji.

Obecność cząstek mniejszych niż 10 mikrometrów (w stężeniu 10 mikrogramów na 1 metr sześcienny) ma związek z wyższym ryzykiem – o 22 proc. – zachorowania na raka płuca bez względu na jego podtyp. Natomiast zanieczyszczenie pyłami drobnymi – o średnicy cząstek mniejszej niż 10 mikrometrów i mniejszej niż 2,5 mikrometra – zwiększa zwłaszcza ryzyko zachorowania na gruczolakoraka - o ponad 50 proc. [83].

W 2013 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) sklasyfikowała zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego, w szczególności pył zawieszony – jako czynnik o udowodnionym działaniu rakotwórczym (grupa I) [104].

Wcześniej za kancerogenne uznano jedynie spaliny emitowane przez silniki Diesla [104].

Postępy w metodach analitycznych wykorzystywanych do wykrywania określonych zanieczyszczeń pomo-

gły badaczom w badaniu skutków cząstek zawieszonych w powietrzu. W ramach porównań miejsko-wiejskich, wykazało, że „czynnik miejski” jest związany z 10 do 40% wzrostem liczby zgonów na raka płuc [76].

IARC zidentyfikował arsen, azbest, beryl, kadm, etery chlorometylowe, chrom, nikiel, radon, krzemionkę i chlorek winylu jako czynniki rakotwórcze. Zawody związane z narażeniem na te czynniki przedstawiono w tabeli 6.

Genetyczne czynniki podatności obejmują geny o wysokiej penetracji i niskiej częstotliwości, geny o niskiej penetracji i wysokiej częstotliwości i nabyte polimorfizmy epigenetyczne. Osoby z podatnością genetyczną mogą być narażone na większe ryzyko, jeśli palą tytoń.

Metaanaliza obejmująca 32 badania wykazała 2-krotne zwiększenie ryzyka raka płuca u osób z rakiem płuca w wywiadzie rodzinnym, przy czym zwiększone ryzyko występuje również u osób niepalących [61].

Wśród chorób nienowotworowych rozedma płuc i POCHP są najistotniejszym znanym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca wpływając jednocześnie na ogólną umieralność. Badania epidemiologiczne, włączając w to przesiewowe badania raka płuca, wykazały 2-4 krotne zwiększenie ryzyka zachorowania na raka płuca u chorych na POCHP w porównaniu do osób zdrowych. Poza tym niedobór 21 antytrypsyny oraz zwłóknienie śródmiąższowe wiąże się również ze wzrostem ryzyka raka płuca [115] [114] [54].

Badania sugerują, że infekcja (wirusy, np.: Ebsteina Barra czy HIV) mogą odgrywać rolę w raku płuca; jednak obecnie brakuje jednoznacznych dowodów na związek przyczynowy [13].

Tabela 6  
Zawodowe czynniki rakotwórcze i związane z nimi narażenia zawodowe.

Znany czynnik rakotwórczy	Narażenie zawodowe
<b>Arsen</b>	Wytapianie rud miedzi, ołowiu lub cynku Produkcja środków owadobójczych Górnictwo
<b>Azbest</b>	Wydobycie azbestu Produkcja tekstyliów z azbestu Prace okładzin hamulcowych Produkcja cementu Roboty budowlane Prace izolacyjne Prace stoczniowe
<b>Beryl</b>	Produkcja ceramiki Produkcja sprzętu elektronicznego i lotniczego Górnictwo
<b>Etery chlorometylowe</b>	Produkcja chemiczna
<b>Chrom</b>	Produkcja chromianów Chromowanie galwaniczne Garbowanie skóry Produkcja pigmentów
<b>Nikiel</b>	Wydobycie niklu, rafinacja, galwanizacja Produkcja stali nierdzewnej i żaroodpornej Wielopierścieniowe aromaty Produkcja aluminium Związki węglowodorowe Produkcja koksu Produkcja stopów żelazochromu Wytapianie rud zawierających nikiel Pokrycia dachowe
<b>Radon</b>	Górnictwo
<b>Krzemionka</b>	Przemysł ceramiczny i szklarski Przemysł odlewniczy Przemysł granitowy Wytopywanie rud metali Górnictwo i wydobywanie

Wiele dotychczasowych doniesień sugerowało, że czynniki dietetyczne przyczyniają się do ryzyka raka płuca. Są to na przykład niskie stężenia przeciwutleniaczy, takich jak witaminy A, C i E w surowicy [105]. Rola suplementacji diety (w tym np. beta karotenu) czy diety warzywno-owocowej w zapobieganiu nowotworom nie jest potwierdzona. Dieta jedynie w kontekście BMI może mieć związek z zwiększonym

ryzykiem zachorowania. Niedawne badania prospektywne przeprowadzone w Chinach wykazały odwrotną zależność między BMI a śmiertelnością z powodu raka płuca po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających, takich jak palenie [112].

## ROZDZIAŁ 2 /



## Profilaktyka i wczesne wykrywanie

dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran,

dr n. med. Elżbieta Puścińska,

prof. dr hab. n. med. Witold Rzyman,

prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński

*„Rak płuca to choroba [...] która wiąże się z bardzo dużymi nakładami na diagnostykę i leczenie.... i której rokowania są bardzo poważne, chociaż w ostatnich latach pojawia się coraz więcej nowych strategii leczenia, które zdecydowanie te rokowania poprawiają.”*

*prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński*



Na wyniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca oraz zdrowotne pacjentów z rozpoznaną już chorobą wpływa nie tylko odpowiedni poziom medycyny naprawczej, ale w tym konkretnym przypadku szczególnie ważne jest zapobieganie i jej wczesne wykrywanie.

Rak płuca jest nowotworem złośliwym, w którym 85-90% zachorowań jest wywołanych, czynną lub bierną ekspozycją na substancje kancerogenne zawarte w dymie tytoniowym. „Epidemia tytoniu”, jak to nazwała Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) jest jednym z największych wyzwań dla zdrowia publicznego na świecie. Szacuje się, że na całym świecie 1,3 miliarda ludzi używa obecnie wyrobów tytoniowych – około 1 miliarda mężczyzn i 300 milionów kobiet [88]. Wśród nałogowych palaczy w Polsce, najwięcej ma wykształcenie zasadnicze zawodowe (32% mężczyzn oraz 26% kobiet). Najrzadziej natomiast palą osoby z wyższym wykształceniem (18% mężczyzn, 11% kobiet). Czynnikiem determinującym palenie jest, oprócz płci, wieku czy wykształcenia, także sytuacja materialna. Nałogowi palacze przeważają wśród osób określających swoją sytuację materialną jako złą (25% ogółu). Wśród kobiet i mężczyzn, najwięcej palących jest wśród bezrobotnych (34% ogółu) oraz gospodarzy domowych (39%) [103]. Ceny papierosów należą do najniższych w Europie.

Nie tylko zdrowotne obciążenie nikotynizmem jest ogromne, rocz-

ne koszty społeczne i gospodarcze bezpośrednio związane z konsumpcją tytoniu w UE oszacowano na 363 mld euro w 2012 r., co odpowiada 3,4% PKB UE-27 [42]. Warto podkreślić, że nikotynizm kosztuje polską gospodarkę 57,073 mld zł w obydwu kategoriach: bezpośrednich wydatków na zdrowie i kosztów pośrednich głównie z powodu utraty produktywności spowodowanej chorobami i przedwczesną śmiertelnością [21].

Realizowanie profilaktyki pierwotnej i wtórnej jest w pełni zależne od polityki zdrowotnej. Celem działań pierwotnych jest zapobieganie wystąpieniu choroby poprzez m. in. unikanie ekspozycji na znane czynniki kancerogenne. Profilaktyka pierwotna nowotworów płuc koncentruje się głównie na p/działaniu nikotynizmowi. Polska jest stroną Ramowej Konwencji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) o ograniczeniu użycia tytoniu. Obowiązujące regulacje, których celem jest zmniejszenie nikotynizmu, opierają się na:

- zakazie reklamy w mediach,
- umieszczeniu ostrzeżeń zdrowotnych na opakowaniach wyrobów tytoniowych,
- wprowadzeniu krajowych przepisów antynikotynowych w biurach, wewnątrz budynków, w restauracji/kawiarni/pubach/barach i w transporcie publicznym.

Z raportu „Palenie tytoniu w Polsce – obraz zjawiska, nowe trendy i wyzwania” wynika, że w latach 1990-1994 codziennie paliło w naszym kraju 51 proc. mężczyzn i 25 proc. kobiet. Od lat 90. XX w. systematycznie spada odsetek osób palących papierosy; w 2011 r. papierosy nadal paliło 31 proc. Polaków, w 2013 r. – 27 proc., a w 2015 r. – 24 proc. (31 proc. mężczyzn i 18 proc. kobiet).

źródło: [www.naukawpolsce.pap.pl](http://www.naukawpolsce.pap.pl)

E-papierosy są klasyfikowane jako wyroby tytoniowe i podlegają przepisom polskiej ustawy antytytoniowej z 2016 r. Rozporządzenie nakłada na producentów i importerów określone obowiązki sprawozdawcze oraz zgodność z szeregiem specyfikacji produktów, w tym z ostrzeżeniami na opakowaniach. Sprzedaż lub dystrybucja e-papierosów osobom poniżej 18 roku życia jest zabroniona. Zakazane są reklamy, promocje i sponsoring w zakresie e-papierosów. Zabrania się również ekspozycji przedmiotów imitujących opakowanie e-papierosów. Używanie e-papierosów w niektórych miejscach publicznych i środkach transportu publicznego jest również zabronione.

Wprowadzone przepisy spowodowały zmniejszenie liczby osób palących. Zwiększa się również odsetek Polaków, którzy nigdy nie sięgnęli po papierosa. W latach 2011-2019 odsetek palących mężczyzn spadł z 31 proc. do 21 proc., a kobiet z 23 proc. do 18 proc. Nadal jednak liczba palaczy pozostaje na wysokim poziomie – ok. 8 mln.

Wciąż daleko nam do takich krajów jak Kanada i Szwecja, gdzie uzależnionych od tytoniu jest odpowiednio 13 proc. i 14 proc. społeczeństwa. Obydwa kraje już w 2025 r. chcą być wolne od tego nałogu, co oznacza, że uzależnionych od tytoniu będzie nie więcej niż 5 proc. populacji. W Polsce według założeń powinniśmy osiągnąć ten cel w 2030 r., co będzie dużym wyzwaniem.

Warto też wskazać, że rynek e-papierosów rośnie w Polsce (obecnie ok. 2 mln) i dotyczy niestety w dużym procencie młodych ludzi a nikotyna jest substancją uzależniającą i negatywnie wpływającą na rozwój mózgu szczególnie młodych ludzi, przed 20. rokiem życia.

Rozpowszechnienie stosowania elektronicznych papierosów stwarza zagrożenie, że mogą one być przyczyną powstania nowego pokolenia ludzi uzależnionych od nikotyny.

Stosunkowo krótki czas jaki upłynął od pojawienia się elektronicznych papierosów na rynku, a także tempo zwiększania się liczby użytkowników, powoduje, że niewiele wiemy o długoterminowych skutkach zdrowotnych stosowania tego urządzenia.

W opublikowanej w 2018 r. przez NASEM analizie ponad 800 publikacji dotyczących e-papierosów, ustalono, że istnieją niezaprzeczalne dowody na to, że używanie e-papierosów zwiększa stężenie substancji stałych i nikotyny w powietrzu w pomieszczeniach w porównaniu z poziomami w tzw. tle. Narażenie na nikotynę pochodzącą z e-papierosów jest bardzo zmienne i zależy od charakterystyki produktu. Poza nikotyną, większość produkowanych e-papierosów zawiera i emituje wiele potencjalnie toksycznych substancji, a ich liczba, ilość i właściwości są bardzo zmienne i zależą od charakterystyki produktu.

Istnieją też niezaprzeczalne dowody na to, że całkowite zastąpienie wypalanych papierosów tytoniowych e-papierosami zmniejsza narażenie użytkowników na wiele substancji toksycznych i rakotwórczych obecnych w wypalanych papierosach tytoniowych.

Nie ma natomiast dowodów na to, że e-papierosy pomagają w porzuceniu palenia, ani w populacji ogólnej, ani w populacjach wysokiego ryzyka, jak np. chorzy na raka płuca.

Ponadto płyny stosowane w elektronicznych papierosach często zawierają aromaty, które mogą być na tyle atrakcyjne dla dzieci i młodzieży, że mogą promować użytkowanie tych urządzeń wśród młodych

osób. Aromaty i inne substancje stosowane bezpiecznie dotychczas w przemyśle chociażby spożywczym, w areozolu z e-papierosa mogą być szkodliwe. Najlepszym tego przykładem jest EVALI. Akronim EVALI oznacza chorobę płuc związaną z użytkowaniem e-papierosa lub innego elektronicznego urządzenia, w którym podgrzany płyn zamienia się w areozol i jest inhalowany przez użytkownika. Do 18 lutego 2020 r. zgłoszono 2 807 przypadków hospitalizacji lub zgonów związanych ze stosowaniem e-papierosów lub podobnych urządzeń elektronicznych. Za jedną z przyczyn choroby uważa się dodanie do płynu e-papierosa octanu tokoferolu, znanej i bezpiecznej estrowej formy witaminy E stosowanej w medycynie i kosmetyce.

Inna grupą urządzeń elektronicznych, są podgrzewacze tytoniu (*heat non burn*), m. in. IQOS-y. Mają one charakteryzować się istotną redukcją ilości substancji szkodliwych zawartych w dymie, w porównaniu do papierosa konwencjonalnego. W opinii wydanej przez WHO, zmniejszenie narażenia na szkodliwe substancje zawarte w podgrzewanych wyrobach tytoniowych (HTP) nie czyni ich nieszkodliwymi ani nie przekłada się na mniejsze zagrożenie dla zdrowia ludzkiego. W rzeczywistości niektóre toksyny są obecne w wyższych stężeniach w aerozolach HTP niż w konwencjonalnym dymie papierosowym. Dodatkowo aerozole HTP zawierają inne toksyny nieobecne w konwencjonalnym dymie papierosowym. Konsekwencje zdrowotne ekspozycji na te substancje są dobrze znane.

Zgodnie z danymi ujętymi w *Mapach potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski* przewiduje się, że nowotwór złośliwy płuca w 2029 r. będzie nadal dominującym nowotworem pod względem liczby zachorowań.

Szerzenie świadomości wśród Polak i Polaków począwszy od szkół podstawowych a skończywszy na kampaniach antynikotynowych pracodawców czy działaniach ogólnospołecznych powinno być podstawowym celem profilaktyki pierwotnej. Bardzo ważnym elementem profilaktyki pierwotnej raka płuca są także ogólnospołeczne kampanie promujące zdrowy styl życia, wolny od nałogu palenia papierosów. Prowadzenie działalności informacyjno – edukacyjnej spoczywa na nauczycielach, wychowawcach, pracodawcach, profesjonalistach medycznych, organizacjach pozarządowych itp. Liczba poradni antynikotynowych jest niewystarczająca. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest niska wycena porady antynikotynowej przez NFZ i brak szerszego zainteresowania tą procedurą przez świadczeniodawców.

Wpływ zanieczyszczeń powietrza na zdrowie, w szczególności na powstawanie raka płuca, wydaje się szczególnie istotny w Polsce, gdzie nie tylko występują najwyższe w całej Unii Europejskiej poziomy zanieczyszczeń pyłowych, ale także, w sezonie grzewczym, wyjątkowo duże są stężenia w powietrzu wielu innych substancji o udowodnionym działaniu kancerogennym, takich jak np. wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne [53] [36]. Meta-analiza kilkunastu badań nad ryzykiem rozwoju raka płuca pod wpływem ekspozycji na drobno zawieszony pył wykazała, że zwiększenie ekspozycji na PM<sub>2,5</sub> o 10µg/m<sup>3</sup> zwiększa szansę rozwoju nowotworu płuca o 9% a analogiczne zwiększenie ekspozycji na PM<sub>10</sub> zwiększa to ryzyko o 8%. [35] Wykazano także, że ryzyko to potęguje fakt palenia tytoniu w przeszłości. Narażenie na pył PM<sub>2,5</sub> w dużo większym stopniu sprzyja rozwojowi raka gruczołowego niż płaskonabłonkowego płuca. Do zanieczyszczenia powietrza w dużej mierze przyczynia się

również transport samochodowy. Wykazano, że zwiększenie ruchu samochodowego o 4 tys. pojazdów na dobę zwiększa ryzyko rozwoju raka płuca o 9% wśród osób mieszkających w odległości do 100 m od szlaku komunikacyjnego w porównaniu z pozostałą populacją. Ocena jakości powietrza przeprowadzona w 2014 r. wskazała na przekroczenie dopuszczalnych norm PM10 w 42 strefach oraz PM2,5 w 22 strefach. Polska zajmuje pierwsze miejsce w Europie w zakresie stężenia pyłów PM2,5 [25]. Dramatycznie wygląda sytuacja w przypadku rakotwórczego benzopirenu, którego dopuszczalne normy przekroczone zostały we wszystkich 46 strefach [45].

Walka z zanieczyszczeniem powietrza wymaga konkretnych zmian strukturalnych w gospodarce i związanych z tym w Polsce decyzji politycznych, systematycznego budowania świadomości całego społeczeństwa w tym zakresie a przede wszystkim odpowiednich nakładów finansowych i konsekwentnego, zgodnego działania wszystkich obywateli.

Ministerstwo Środowiska opublikowało w 2015 r. Krajowy Program Ochrony Powietrza. (KPOP), którego celem jest poprawa jakości życia i poprawa zdrowia społeczeństwa.

Cele opisano w programie precyzyjnie, natomiast brakuje zasad monitoringu, który pozwoli na analizę uzyskanych efektów w zależności od prowadzonych działań, tak aby możliwe było porównanie regionów i wyciąganie konstruktywnych wniosków, co do efektywności prowadzonych działań w odniesieniu do ponoszonych na nie nakładów finansowych, a w efekcie zmuszających do konkretnych działań naprawczych.

Warto pomyśleć o zdestygmatyzowaniu choroby poprzez ciągłą edukację i budowanie świadomości,

ograniczenie negatywnych postaw i fatalistycznego myślenia, przy jednoczesnym promowaniu działań antynikotynowych. Strategie stosowane w przypadku innych chorób można dostosować do celów strategicznych w raku płuca.

Oczywistym jest, że najlepszą formą pierwotnej profilaktyki raka płuca jest niepodjęcie nałogu palenia tytoniu oraz ograniczanie środowiskowego narażenia na dym tytoniowy i zanieczyszczenia powietrza, jednak bez wprowadzenia ustawicznego zwiększania świadomości i rozwinięcia poradnictwa antynikotynowego cel ten będzie trudny do zrealizowania.

## **Profilaktyka wtórna – wczesne wykrywanie**

Niska przeżywalność pacjentów z rozpoznaniem raka płuca związana jest z długotrwałym bezobjawowym przebiegiem wczesnego etapu choroby i rozpoczynaniem diagnostyki najczęściej dopiero w zaawansowanym stadium. Z tego powodu niezwykle ważna jest profilaktyka wtórna oparta na badaniach przesiewowych. W 2010 r. WHO wydało wytyczne dotyczące prowadzenia badań przesiewowych. Stwierdzono, że cztery najczęstsze przyczyny zgonu we współczesnym świecie to choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i nowotwory. Wszystkie te schorzenia mają te same czynniki ryzyka i biorąc pod uwagę, że wszystkie są podatne na działania prewencyjne zaleca się, aby w miarę możliwości prowadzić badania przesiewowe w kierunku tych chorób łącznie.

Na podstawie analiz badań obserwacyjnych prowadzonych w Japonii, Stanach Zjednoczonych oraz Niemczech udowodniono, że za

pomocą niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK) można wykryć około 85-93% nowotworów płuca w I stopniu zaawansowania klinicznego [60].

Badania kliniczne skoncentrowane na badaniach przesiewowych na populacji wysokiego ryzyka przeprowadzono również w Belgii i Holandii (badanie NELSON), Wielkiej Brytanii i Francji.

W wieloośrodkowym badaniu amerykańskim *National Lung Screening Trial* (NLST) stwierdzono 18% guzów indolentnych [74]. Biorąc po uwagę ryzyko nadwykrywalności europejskie towarzystwa naukowe takie jak *European Society of Radiology*, *European Respiratory Society* i *European Society of Thoracic Surgery* oraz zespół europejskich ekspertów zajmujących się badaniami przesiewowymi rekomendują wykonywanie badań przesiewowych w ramach długofalowych programów prowadzonych w kompleksowo wyposażonych, wielodyscyplinarnych i certyfikowanych ośrodkach [47] [73]. Prowadzenie tych badań powierza się zespołom wielodyscyplinarnym (w Polsce: Centrum Badań Przesiewowych Raka Płuca), które odpowiadają za wdrożenie i skuteczne przeprowadzanie naboru wśród grup wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca, wykonywanie badań NDTK, ich właściwą interpretację, zastosowanie standardowych zaleceń dalszej kontroli lub diagnostyki i skutecznego leczenia osób z wykrytym rakiem płuca. Docelowo badanie radiologiczne będzie mogło być przeprowadzone w każdym akredytowanym zakładzie radiologii lecz decyzje dotyczące postępowania diagnostycznego i/lub leczniczego jedynie we wspomnianych wielodyscyplinarnych ośrodkach. Ostatnie wytyczne *American College of Radiology - Society of Thoracic Radiology* (ACR-SR) precyzyjnie określają wymogi sprzętu tomograficznego, sposób przeprowadzenia

badania oraz zakres kompetencji radiologów.

Celem redukcji liczby wyników fałszywie dodatnich stosuje się następujące metody:

1. Ocena czynników ryzyka według standardów National Comprehensive Cancer Network (NCCN). W przypadku stwierdzenia jednego dodatkowego czynnika ryzyka obniża się parametry grupy docelowej: zamiast wieku 55 lat i konsumpcji tytoniu równej lub większej niż 30 paczkolet, do badania kwalifikuje się osoby w wieku 50 lat z konsumpcją na poziomie 20 paczkolet [110].
2. Stosowanie modeli predykcyjnych z użyciem regresji liniowej, opartych na wymienionych powyżej czynnikach ryzyka oraz na danych socjoekonomicznych, dzięki którym można oszacować indywidualne ryzyko zachorowania na raka płuca.
3. Zastosowanie pomiaru objętości guzka (wolumetria) i jej przyrostu w ocenie radiologicznej z zastosowaniem ściśle określonych algorytmów postępowania.
4. Zaawansowaną analizę obrazu: radiomika, czyli ocena nie tylko morfologicznych (semantycznych) cech obrazu, lecz także nieopisywalnych (agnostycznych) parametrów, które dokładniej charakteryzują obrazowaną tkankę [67].
5. Oznaczanie biomarkerów genomowych lub białkowych uzyskanych z surowicy krwi, które potwierdzają (dodatnia wartość predykcyjna) lub wykluczają (negatywna wartość predykcyjna) obecność procesu nowotworowego u pacjenta poddanego badaniu przesiewowemu [89].

W Polsce opracowano Ogólnopolski Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca (WWRP) za pomocą NDTK – połączenie prewencji wtórnej z pierwotną w celu poprawy świadomości dotyczącej raka płuca wśród społeczeństwa i personelu ochrony zdrowia na lata 2018-2023.

Proponowany program przesiewowy powinien być kompatybilny i komplementarny ze świadczeniami gwarantowanymi w ramach działań NFZ oraz z Narodowym Programem Zwalczania Chorób Nowotworowych (NPZChN) na lata 2016-2024 [64]. W zakresie profilaktyki raka płuca Program zakłada kontynuację działań interwencyjnych rozpoczętych w poprzedniej edycji ze wskazaniem regionów, gdzie wykrywalność względem zachorowalności jest najniższa.

Skryning skierowany jest do bezobjawowej subpopulacji w wieku 55-74 lata i konsumpcją tytoniu na poziomie co najmniej 20 paczkolet. Jeśli obecne są inne poza paleniem tytoniu czynniki ryzyka (np. POChP, ekspozycja zawodowa) to program obejmuje także osoby młodsze w wieku 50-74 lata z taką samą konsumpcją tytoniu. Powyższe cechy definiują grupę wysokiego ryzyka ze względu na udowodniony związek typu dawka-efekt palenia tytoniu z rakiem płuca [71].

Krajowe debaty na temat badań przesiewowych są w dużej mierze napędzane przez obawy dotyczące wyzwań kadrowych, sposobów radzenia sobie ze zwiększeniem liczby nowych diagnoz oraz obaw związanych z dawką promieniowania, nadrozpoznawalnością i opłacalnością. Efektywność ekonomiczną NDTK można ewentualnie zwiększyć poprzez wykorzystanie jej nie tylko do wykrywania guzków płuca (raka płuca) ale także do wykrywania na wczesnym etapie zaawansowania rozedmy płuc (POChP) i zwapnień w tętnicach wieńcowych.

Sugeruje się również, że udział w badaniach przesiewowych może dawać też uczestnikom złudne poczucie bezpieczeństwa oraz uzasadnienie do kontynuowania nałogu palenia tytoniu. Intensywne poradnictwo antynikotynowe, programy ułatwiające rzucenie palenia powinny być integralną częścią programu badań przesiewowych

Badanie przesiewowe w kierunku raka płuca jest w rzeczywistości z punktu widzenia uczestnika pierwszą istotną interwencją, która powinna skłaniać go do refleksji nad wpływem palenia na stan zdrowia. Koszty rozszerzenia badania przesiewowego w kierunku raka płuca przy zastosowaniu NDTK o interwencję antytytoniową zwiększają się o kilka do kilkunastu procent. Jednocześnie efektywność mierzona w kosztach pozyskanych lat życia skorygowanych o jakość życia zwiększa się 1,7-5,4 razy [31].

W Polsce opracowany program badań przesiewowych jest na etapie wdrożeniowym. Dotychczas przeznaczono na ten cel 20 mln zł, co z pewnością nie pokrywa realnych potrzeb rozwoju i przeprowadzania badań skryningowych.

W ostatniej dekadzie ukazało się wiele doniesień na temat roli przesiewowych badań molekularnych. W wielu analizach potwierdzono występowanie charakterystycznych zaburzeń genetycznych w komórkach zawartych w ślinie oraz obecność zmutowanego DNA lub RNA we krwi chorych. Szczególnie interesujące wydają się badania dotyczące oceny profilu zaburzeń ekspresji genów i molekularnej oceny wydychanego powietrza [119] [58].

# Komentarz



**prof. dr hab. n. med. Mariusz Adamek**

*Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; II Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Skuteczność skriningu raka płuca za pomocą niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK) klatki piersiowej została wykazana w dwóch dużych badaniach klinicznych: NLST w Stanach Zjednoczonych oraz NELSON przeprowadzonego na populacji europejskiej. Oba badania jednoznacznie potwierdziły, że tomografia niskodawkowa jest skuteczną metodą przesiewową do wykrywania wczesnego raka płuca w populacji o podwyższonym ryzyku zachorowania. Przeprowadzone w latach 70-tych i 80-tych XX w. badania przesiewowe w kierunku raka płuca za pomocą rentgenogramów klatki piersiowej i cytologii płwociny, nie wykazały redukcji śmiertelności w grupie interwencyjnej. W zainicjowanym w latach 90-tych i trwającym do dzisiaj badaniu obserwacyjnym I-ELCAP, odnotowano 92% przeżycie pacjentów zdiagnozowanych w stadium I oraz przesunięcie pacjentów z III i IV stadium zaawansowania klinicznego do stadium I i II, które to stadia są z definicji operacyjne. Jednak badanie I-ELCAP nie było randomizowane. Dlatego też dopiero randomizowane badania NLST i NELSON, potwierdziły użyteczność metody NDTK do przesiewu raka płuca. Badanie NLST, przeprowadzone na 52 tysiącach osób i wykazało redukcję śmiertelności o 20,4 %. Z kolei w badaniu NELSON u mężczyzn stwierdzono zmniejszenie śmiertelności o 26%, a u kobiet od 31 do 69%

Obecnie na świecie tylko w dwu krajach – USA i Chorwacji, prowadzony jest skrining raka płuca z pieniędzy płatnika państwowego, czyli znajdują się w koszyku świadczeń gwarantowanych. W Polsce torakochirurdzy z radiologami opracowali program przesiewu raka płuca w ciągu ostatnich 3 lat. Program jest w pełni ustrukturyzowany i wystandaryzowany w oparciu o doświadczenia polskie oraz standardy amerykańskie (*National Comprehensive Cancer Network – NCCN*) oraz europejskie (*British Thoracic Society – BTS*). Zwieńczeniem programu jest chmurowa baza danych wykorzystująca algorytmy oparte o sztuczną inteligencję. Alokacja finansowa programu pochodzi z Europejskiego Funduszu Społecznego, a dokładnie Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój. Ogólnopolski Program Skriningu Raka Płuca ma status programu polityki zdrowotnej, dlatego istnieją wyjściowe przesłanki, aby stał się programem profilaktyki zdrowotnej Państwa. NDTK jest badaniem sprawdzonym, skutecznym i charakteryzuje się, jak wykazała analiza aktuarialna zrobiona w USA, dobrymi parametrami stosunku kosztów do efektywności. Przy tym w polskim projekcie pracuje wspólnie zespół zmotywowanych osób, głównie torakochirurgów, radiologów i onkologów. Program obejmuje całą Polskę, w podziale geograficznym na sześć regionów, składających się z 2 lub 3 województw. Czyli istnieje w pełni przygotowana platforma, która jest platformą chmurową, opartą na algorytmach sztucznej inteligencji, która służy do gromadzenia obrazów

i wszystkich danych tekstowych. Chmurowa platforma (baza danych) oparta na sztucznej inteligencji jest w stanie sortować wyszukiwać i analizować dane obrazowe i tekstowe. Baza danych zgromadzi w ciągu 3 lat 55-60 tys. badań NDTK oraz ponad 300 wparametrów klinicznych opisujących każdego z 15 tys. pacjentów.

Programy przesiewowe są niezwykle ważne dla profilaktyki i szybkiej diagnostyki raka płuca, ponieważ wiadomo, że jest duża bezpośrednia korelacja pomiędzy wielkością nowotworów w momencie diagnozy a prognozą dla pacjenta z tym nowotworem. W ostatnim czasie, dzięki podstępowi technologicznemu i zwiększonej czułości urządzeń, w 8 edycji TNM sklasyfikowano dodatkową subkategorię T1a czyli rak subcentrymetry. Wykrycie nowotworu w tym stadium daje 5-letnie przeżycie u 92% pacjentów. Dodatkowo badania NDTK ujawniają dane dotyczące innych schorzeń na przykład przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, rozedmy, choroby niedokrwiennej serca, chorób śródmiąższowych płuc czy guzów górnych biegunów nerek lub guzów tarczycy. Wpływa to na efektywność kosztową całego procesu i znacznie poprawia jakość życia pacjentów.

Jak pokazują doświadczenia Szwecji, która posiada doskonałe rejestry medyczne obejmujące cały wiek XX programy prewencyjne ujawniają swe działanie w populacji po 5-10 latach, dlatego powinny być konsekwentnie kontynuowane. Jeżeli zaprzestaniemy stosowania skutecznej interwencji krzywe przeżycia Kaplana-Meiera nieuchronnie się schodzą. Należy pamiętać, że badanie przesiewowe raka płuca nie jest skринingiem populacyjnym. W tym wypadku bowiem badamy tylko grupę zwiększonego ryzyka, definiowaną (minimalnie) przez wiek i poziom konsumpcji papierosów.



## ROZDZIAŁ 3 /



# Diagnostyka endoskopowa

prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke

## Techniki endoskopowe i biopsyjne w raku płuca

Inwazyjne metody diagnostyczne, których celem jest uzyskanie materiałów tkankowych do badań histopatologicznych, cytologicznych i molekularnych odgrywają kluczową rolę w diagnostyce raka płuca. Pod tym względem diagnostyka raka płuca nie różni się od diagnostyki innych nowotworów. Spektrum inwazyjnych metod diagnostycznych stosowanych u chorych z podejrzeniem raka płuca jest jednak bardzo szerokie. Wybór metody, która ma być zastosowana w indywidualnym przypadku zależy od wielu czynników, m.in. od jej dostępności i doświadczeń ośrodka, stanu pacjenta i anatomicznej lokalizacji zmian. Różne metody wykorzystywane do pozyskiwania materiałów biologicznych pozwalających na rozpoznanie i ustalenie stopnia zaawansowania (*staging*) raka płuca zestawiono w Tabeli 7.

Dla zapewnienia maksymalnej sprawności i efektywności diagnostyki raka płuca na poziomie krajowym i regionalnym ważne znaczenie mają zasady kwalifikacji i stosowania wymienionych w Tabeli 7 technik

diagnostycznych. Ze względu na ograniczoną dostępność i stosunkowo długi czas oczekiwania na diagnostykę należy dotożyć wszelkich starań, aby optymalnie wykorzystywać wyspecjalizowany personel medyczny i zasoby sprzętowe. Sprowadza się to m.in. do zaniechania diagnostyki inwazyjnej u chorych z bardzo prawdopodobnym podejrzeniem raka płuca będących w złym stanie ogólnym i z tego powodu nie kwalifikujących się do leczenia przyczynowego. Podejmowanie diagnostyki w tej grupie chorych nie znajduje merytorycznego uzasadnienia, gdyż potwierdzenie raka płuca i określenie jego charakterystyki, w tym molekularnej, nie niesie za sobą dalszych konsekwencji terapeutycznych, a ogranicza dostępność do diagnostyki tym pacjentom, u których leczenie powinno zostać podjęte. Inne działania ukierunkowane na zwiększenie dostępności technik diagnostycznych obejmują optymalny zakres i jakość zabiegów pierwszej linii, których zadaniem jest ustalenie rozpoznania histo/cytopatologicznego i *staging*. Nieskuteczne i nie wykorzystujące pełni możliwości diagnostycznych zabiegi skutkują koniecznością podejmowania dodatkowych procedur diagnostycznych u tych samych

Tabela 7

Techniki pozyskiwania materiałów biologicznych wykorzystywane w diagnostyce raka płuca.

Badanie cytologiczne plwociny

Bronchoskopia +/- dodatkowe techniki obrazowe (np. EBUS), + różne techniki biopsyjne

Ezofagogastroskopia +/- dodatkowe techniki obrazowe (np. EUS), + biopsja igłowa

Biopsja igłowa guza płuca przez ścianę klatki piersiowej pod kontrolą TK lub USG

Punkcja opłucnej

Biopsja opłucnej pod kontrolą TK lub USG

Wideotorakoskopia diagnostyczna

Biopsja aspiracyjna obwodowych węzłów chłonnych pod kontrolą USG

Biopsja aspiracyjna ognisk przerzutowych w narządach pod kontrolą technik obrazowych (TK, USG)

chorych, wydłużając okres oczekiwania na diagnostykę u pozostałych pacjentów. Zdarza się również, że długi czas upływający od ustalenia stopnia zaawansowania do podjęcia leczenia stwarza konieczność powtarzania zabiegów diagnostycznych bezpośrednio przed zastosowaniem leczenia. Jest to kolejna przyczyna mogąca utrudniać dostęp innych pacjentów do zabiegów diagnostycznych. Wreszcie, nie do przecenienia jest podejście wykorzystujące indywidualną strategię diagnostyczną dla poszczególnych pacjentów. Pozwala ono nie tylko na zwiększenie prawdopodobieństwa szybkiego ustalenia rozpoznania, ale także na zminimalizowanie liczby procedur diagnostycznych, co z jednej strony zaoszczędza pacjentom przykrych doznań związanych z interwencją diagnostyczną, a z drugiej pozwala na przekierowanie tej interwencji na innych pacjentów oczekujących na diagnostykę. Taka strategia stanowi ważny element podejścia diagnostycznego rekomendowanego przez *American College of Chest Physicians* (ACCP) [72]. Zgodnie z tą strategią, preferowanymi technikami diagnostycznymi u pacjentów z rakiem płuca są te ukierunkowane na najbardziej odległe ogniska przerzutowe stwierdzone w badaniach obrazowych. Dla przykładu, u chorych z podejrzeniem raka płuca i obecnością zmian przerzutowych w wątrobie, należy w pierwszym rzędzie rozważyć przezskórną igłową biopsję ognisk w wątrobie, a nie diagnostykę bronchoskopową. Uzyskanie wartościowego materiału diagnostycznego z ognisk odległych pozwala bowiem nie tylko na ustalenie rozpoznania histopatologicznego, ale także potwierdzenie histopatologiczne cechy M1, co w znacznym stopniu warunkuje dalsze podejście diagnostyczne i terapeutyczne. Takie podejście ma szczególne znaczenie w Polsce, gdy odsetek pacjentów, u których rozpoznanie zostaje ustalone w IV stopniu zaawansowania klinicznego waha się w zależności

od województwa od 45 do 62% [23, 14]. Podobne postępowanie powinno dotyczyć chorych z powiększeniem nadobojczykowych węzłów chłonnych czy też płynem w jamie opłucnej. Potwierdzenie stopnia zaawansowania raka płuca na podstawie biopsji węzła chłonnego, badania płynu z opłucnej lub biopsji opłucnej dowodzi nie tylko typu nowotworu ale także, odpowiednio, cechy N3 i M1a stopnia zaawansowania. Pozwala to ograniczyć konieczność wykonywania przynajmniej części innych procedur diagnostycznych i wykorzystać sprzęt oraz wyszkolony personel do diagnostyki innych pacjentów. Uzupełnieniem powyżej przedstawionych zagadnień jest konieczność wyeliminowania szablonowych poglądów i postępowania, wg których bronchoskopia jest koniecznym i rutynowym zabiegiem diagnostycznym u chorych z podejrzeniem raka płuca. Po pierwsze, należy wyraźnie stwierdzić, że zgodnie z przykładami podanymi powyżej nie wszyscy chorzy wymagają diagnostyki bronchoskopowej. Po drugie, bronchoskopia, która jeszcze przed 20-30 laty była zabiegiem stosunkowo jednolitym i wykorzystującym takie techniki diagnostyczne jak obrazowanie w świetle białym, biopsję kleszczykową, BAL, rzadziej przezoskrzelową biopsję węzłów chłonnych śródpiersia, stała się w okresie ostatnich kilkunastu lat techniką o bardzo dużym zróżnicowaniu. Stąd bronchoskopia nie powinna być postrzegana dziś jako jednorodny zabieg, a raczej jako metoda wprowadzenia różnych narzędzi diagnostycznych do dolnych dróg oddechowych. Technologie obrazowania i instrumentacji w dolnych drogach oddechowych rozwinęły się tak bardzo, że dziś samo określenie bronchoskopia w odniesieniu do zabiegu diagnostycznego jest absolutnie niewystarczające i wymaga uzupełnienia o metody, które zostały zastosowane podczas zabiegu, np. bronchoskopia z biopsją kleszczykową i *stagingiem* węzłów chłonnych

z zastosowaniem EBUS-TBNA, bronchoskopia z nawigacją za pomocą fluoroskopii i radialnej sondy EBUS oraz biopsją transbronchialną.

Ważnym zagadnieniem wpływającym na poprawę dostępności diagnostyki inwazyjnej oraz jej skuteczności stanowi rodzaj zabiegów wykonywanych na pierwszym etapie postępowania diagnostycznego. W ośrodkach o mniejszym stopniu wyspecjalizowania, spektrum stosowanych bronchoskopowych technik diagnostycznych jest stosunkowo wąskie. Prowadzi to niekiedy do podejmowania zabiegów bronchoskopowych przy minimalnym prawdopodobieństwie, iż mogą wnieść istotne informacje diagnostyczne. Należy unikać takich sytuacji, i to z co najmniej kilku powodów. Narażają one pacjenta na stres i dyskomfort, wiążą się z ryzykiem powikłań, mogą negatywnie nastawiać chorego do kolejnych zabiegów, ale także wydłużają czas do ustalenia rozpoznania, bo zwykle przed podjęciem kolejnego zabiegu oczekuje się na wyniki badań materiałów pobranych podczas poprzedniego zabiegu. Co równie ważne, te rutynowo podejmowane zabiegi angażują nie tylko lekarzy klinicystów, ale także specjalistów patomorfologów. Z uwagi na niedobory lekarzy tej specjalności skutkujące długim okresem oczekiwania na wyniki badań patomorfologicznych angażowanie ich do oceny często mało wartościowego materiału wydaje się absolutnie niezasadne. Ich praca powinna zostać skoncentrowana na ocenie dobrego materiału tkankowego pobranego za pomocą odpowiednich technik diagnostycznych, co pozwoliłoby na przyspieszenie diagnostyki patomorfologicznej.

Problem opóźnień w diagnostyce raka płuca nie dotyczy tylko naszego kraju. Opóźnienia są obserwowane na różnych etapach postępowania i część z nich ma charakter obiektywny (np. brak objawów lub ich

późne pojawienie się). Tym niemniej duża część opóźnień wynika z niedostatku wyspecjalizowanych kadr medycznych i ograniczeń w dostępności do aparatury medycznej. Według analizy 128 badań przeprowadzonej przez Malalasekera i in. opóźnienia na etapie oczekiwania na procedury diagnostyczne i związane z koniecznością powtórzenia tych procedur należą do najbardziej istotnych i dotyczą około 20-30% pacjentów [59]. W Polsce sytuacja pod tym względem wydaje się dość zróżnicowana, pomimo tego, że karta DiLO narzuca konkretne wymogi. Trzeba również pamiętać, że u dużej części chorych diagnostyka inwazyjna jest przeprowadzana poza kartą DiLO. Wg standardu *British Thoracic Society* (BTS) okres od podjęcia decyzji o konieczności wykonania bronchoskopii z powodu podejrzenia raka płuca do przeprowadzenia zabiegu nie powinien być dłuższy niż 7 dni. Wydaje się, że w Polsce dotrzymanie takiego terminu należy do sytuacji wyjątkowych.

Jeszcze jednym bardzo istotnym tematem z zakresu organizacji sieci placówek zajmujących się inwazyjną diagnostyką raka płuca jest ich wyposażenie w odpowiedniej jakości aparaturę. Istnieje pilna potrzeba zakupu i unowocześnienia bazy sprzętowej wielu ośrodków diagnostycznych oraz wprowadzenia wewnętrznej kontroli jakości przeprowadzanych zabiegów. Zakupy nie powinny mieć charakteru doraźnego, ale zapewniać możliwość stałego odnawiania i unowocześniania bazy aparaturowej. Wyraźne niedostatki odczuwane są w szczególności w zakresie systemów nawigacyjnych służących do bronchoskopowej biopsji guzów obwodowych. Należą do nich m.in. aplikacje wykorzystujące wirtualną bronchoskopię, nawigacja elektromagnetyczna i mini sondy endobronchosonograficzne.

## Praktyka kliniczna

O efektywności pojedynczego zabiegu diagnostycznego u chorych z podejrzeniem raka płuca decyduje cały szereg czynników. Można je podzielić na te, które zależą od zespołu diagnostycznego i jakości posiadanej aparatury oraz inne, na które personel medyczny nie ma wpływu. Podział ten nie ma charakteru bezwzględnego. Dla przykładu, skuteczność diagnostyczna metod inwazyjnych w odniesieniu do małych guzów, zlokalizowanych w trudno dostępnych obszarach płuc jest z natury rzeczy mniejsza niż w przypadku dużych guzów położonych w centralnych oskrzelach. Tym niemniej, zadaniem zespołu diagnostycznego jest wybór takiej metody, która zapewnia największe możliwe prawdopodobieństwo uzyskania dobrego jakościowo materiału tkankowego z guza. Czynniki zależne od zespołu diagnostycznego odgrywają kluczową rolę dla efektywności zabiegu i dotyczą wszystkich jego etapów: przygotowania, przeprowadzenia zabiegu, oraz zabezpieczenia i późniejszej oceny materiałów biologicznych.

Odpowiednie przygotowanie pacjenta i zespołu diagnostycznego odgrywają bardzo istotną rolę warunkującą komfort zabiegu i w znacznym stopniu wpływają na jego skuteczność. W odniesieniu do pacjenta dotyczy to odpowiedniego poinformowania o zabiegu, znieczulenia miejscowego i sedacji podczas zabiegu. Choć sama procedura miejscowego znieczulenia górnych i dolnych dróg oddechowych jest jednym z najważniejszych czynników wywołujących dyskomfort podczas zabiegu, to jednak staranne przeprowadzenie znieczulenia warunkuje lepszą tolerancję samego zabiegu. Skuteczne znieczulenie pozwala zminimalizować kaszel podczas zabiegu, który jest drugą z kolej najważniejszą przyczyną dyskomfortu odczuwanego przez

pacjentów. Brak odpowiedniej informacji o zabiegu, dyskomfort podczas bronchoskopii i powikłania po zabiegu są niezależnymi czynnikami wpływającymi na opinię pacjentów o uciążliwości zabiegu (Faber i in., badanie nie opublikowane). Nie należy tego lekceważyć, ponieważ doświadczenia pacjenta z pierwszego zabiegu diagnostycznego w znacznym stopniu warunkują jego akceptację (lub jej brak) dla kolejnych zabiegów, nawet jeśli są konieczne z medycznego punktu widzenia [98]. Nie ma przekonujących dowodów na to, aby premedykacja w istotny sposób poprawiała tolerancję zabiegu. Z tego powodu też nie zaleca się rutynowego jej stosowania [22]. W odróżnieniu, sedacja podczas zabiegu wiąże się z większym komfortem i lepszą tolerancją. Dlatego stosowanie sedacji podczas zabiegów jest zalecane u wszystkich chorych, u których nie ma przeciwwskazań [22].

Bardzo istotną rolę w przygotowaniu do bronchoskopii odgrywają wyniki wykonanych wcześniej badań obrazowych. U wszystkich chorych z podejrzeniem raka płuca należy przed zabiegiem diagnostycznym wykonać badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej i nadbrzusza, a wynik tego badania w postaci możliwych do analizy obrazów powinien być dostępny przed i w trakcie badania [12]. Wyniki badań obrazowych należy wykorzystać do indywidualnego planowania rodzaju zabiegu i technik pobrania materiału, które mają być zastosowane.

Sprawne i skuteczne przeprowadzenie zabiegu jest uwarunkowane doświadczeniem operatora i personelu uczestniczącego w zabiegu, dostępnością odpowiednich urządzeń i narzędzi, a także dobrą współpracą poszczególnych członków zespołu. Większe doświadczenie i umiejętności operatora pozwalają ograniczyć dyskomfort pacjenta związany z zabiegiem [55] [65].

Każdy typ rutynowo przeprowadzanych zabiegów charakteryzuje się określonymi zaletami i ograniczeniami. Ważne jest, aby dobrze znać możliwości i ograniczenia zabiegów i wykorzystywać tę wiedzę w praktyce klinicznej. Najbardziej rozpowszechniony i dostępny typ zabiegu diagnostycznego to bronchofibroskopia. W przypadku guzów położonych w centralnych drogach oddechowych i widocznych w badaniu bronchoskopowym zabieg obejmuje zwykle biopsję kleszczkową. Oczekiwana czułość diagnostyczna takiego zabiegu nie powinna być mniejsza niż 85% [12]. Zależy to w znacznym stopniu od liczby i jakości bioptatów. Badania sprzed prawie 40 lat dowiodły, że jeśli bioptaty pobierane są za pomocą kleszczyków, to optymalna ich liczba wynosi 5 [29]. Należy jednak zauważyć, że w chwili obecnej, gdy materiał bronchoskopowy służy nie tylko ocenie histopatologicznej, ale również ocenie molekularnej, podana powyżej liczba może być zbyt mała. Wynika to z faktu, iż niewielka liczba komórek może być wystarczająca dla ustalenia rozpoznania raka płuca, ale zbyt mała dla przeprowadzenia dodatkowych badań immunohistochemicznych i molekularnych. Wykazano np., że średni odsetek komórek nowotworowych w bioptatach z dużych oskrzeli pobranych za pomocą kleszczyków wynosił 33% [18]. Nowa metoda pobierania biopsji – kriobiopsja – umożliwia pobranie większych bioptatów co może przekładać się na większą skuteczność diagnostyczną [38] [87]. Ośrodki dysponujące możliwością kriobiopsji powinny więc umiejętnie z niej korzystać.

Korzystanie z różnych metod obrazowania i pobierania materiału znacznie zwiększa skuteczność diagnostyki i *stagingu* raka płuca. Największe znaczenie w tym względzie ma endobronchosonografia z przezoskrzelową biopsją igłową (endobronchial ultrasound guided

transbronchial needle biopsy, EBUS-TBNA). Wykazano m. in., że jeśli podczas pierwszego zabiegu diagnostycznego stosuje się EBUS-TBNA, to czułość diagnostyczna i *stagingu* węzłów chłonnych śródpiersia osiąga prawie 84%. W przypadkach gdy EBUS nie był stosowany wynosiła ona tylko 71,6% [56]. Oznacza to, że zastosowanie EBUS podczas pierwszego zabiegu diagnostycznego wiąże się z istotną redukcją odsetka chorych, którzy wymagają kolejnych zabiegów diagnostycznych. Pozwala to, z jednej strony na skrócenie okresu do podjęcia leczenia, a z drugiej na zmniejszenie obciążenia ośrodka bronchoskopowego powtórными zabiegami i zwiększenie dostępności dla nowych chorych. Wg standardów BTS, czułość diagnostyczna EBUS u chorych z rakiem powinna wynosić nie mniej niż 88% [38]. Jest to odsetek bardzo wysoki i wskazuje na konieczność dobrego przygotowania zespołu oraz wysokiego poziomu umiejętności. Przeprzętkowa biopsja węzłów chłonnych śródpiersia z wykorzystaniem endosonografii pozwala zwiększyć czułość diagnostyczną zabiegów przezoskrzelowych o około 12% [49]. Zabieg nie wymaga dodatkowego endoskopu i może być przeprowadzony przy zastosowaniu wideobronchoskopu ultrasonograficznego. Wg danych posiadanych przez autora dostępność do endobronchosonografii dotyczy tylko około 55-60% polskich ośrodków pulmonologicznych wykonujących zabiegi bronchoskopowe.

Za istotny problem diagnostyki inwazyjnej raka płuca w Polsce należy uznać znaczne rozproszenie ośrodków i bardzo zróżnicowany poziom wyposażenia oraz kompetencji zespołów wykonujących procedury diagnostyczne. Ten etap diagnostyki jest w przeważającej części realizowany przez ośrodki pulmonologiczne i torakochirurgiczne przy znacznie mniejszym zaangażowaniu ośrodków onkologicznych. Wydaje

się to zasadne, bo rak płuca wymaga różnicowania z wieloma innymi chorobami płuc. U części chorych wstępna diagnostyka jest także przeprowadzana w oddziałach chorób wewnętrznych dysponujących pracownikami bronchoskopowymi. Wydaje się, że poprawa jakości zabiegów bronchoskopowych powinna w szczególności dotyczyć tych ośrodków lub ich zadania powinny być przejęte przez większe, wyspecjalizowane ośrodki dysponujące lepszym wyposażeniem i odpowiednią kadrą medyczną. Istotne znaczenie ma doposażenie takich ośrodków w systemy nawigacyjne wykorzystujące np. ultradźwięki (mini sondy EBUS), pole elektromagnetyczne i tomografię komputerową (nawigacja elektromagnetyczna, wirtualna bronchoskopia). Pomimo możliwości przeprowadzania części diagnostycznych procedur bronchoskopowych w trybie ambulatoryjnym, w skali kraju odgrywają one ograniczoną rolę [16]. Jest to spowodowane różnymi czynnikami, m.in. utrudnionym dostępem do badań tomografii komputerowej w trybie ambulatoryjnym, nieadekwatnym finansowaniem świadczeń ambulatoryjnych, brakiem odrębnego finansowania dla procedur patomorfologicznych i niedostatkiem aparatury i sprzętu medycznego [16].

Przedstawione problemy inwazyjnej diagnostyki raka płuca wskazują na działania, które powinny zostać podjęte dla poprawy sytuacji. Należą do nich opracowanie i wdrożenie standardów postępowania w zakresie różnych zabiegów diagnostycznych w raku płuca, stworzenie finansowych zachęt do realizowania szybkiej i skutecznej diagnostyki, poprawa w zakresie koordynacji działań i współpracy między ośrodkami, a także opracowanie standardów jakościowych i mechanizmów monitorowania jakości.

## ROZDZIAŁ 4 /



## Diagnostyka inwazyjna w raku płuca

dr n. med. Maciej Głogowski

Diagnostyka raka płuca jest prowadzona zarówno z użyciem metod nieinwazyjnych (badania obrazowe) jak i inwazyjnych. Należy jednak podkreślić, że dla zapewnienia właściwej sprawności i efektywności jej zakres i optymalizacja zastosowanych metod powinna uwzględniać nadrzędny cel jakim jest leczenie.



Wśród metod nieinwazyjnych poza tomografia komputerową, która jest podstawowym narzędziem diagnostycznym w przypadku podejrzenia raka płuca, kluczowym badaniem pozwalającym na wstępną ocenę stopnia zaawansowania z wyodrębnieniem pacjentów kierowanych do pierwotnego leczenia chirurgicznego, leczenia skojarzonego o założeniu radykalnym i takich u których istnieje jedynie możliwość leczenia paliatywnego, jest badanie pozytywnej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-TK).

Nie oznacza to oczywiście, że badanie takie powinno być wykonane u każdego pacjenta z rozpoznaniem raka płuca, ale na pewno u wszystkich, u których na podstawie wykonanej uprzednio diagnostyki planujemy radykalne leczenie raka płuca (zarówno chirurgiczne jak i chemioradioterapią). Oczywiście jest, że pacjentów w złym stopniu sprawności, nie kwalifikujących się do leczenia przyczynowego (u których często należy zrezygnować z diagnostyki inwazyjnej, jak było to podkreślone w rozdziale dotyczącym diagnostyki endoskopowej), a także tych z potwierdzoną innymi badaniami obrazowymi i potwierdzoną histopatologicznie biopsją, ewidentną chorobą przerzutową nie należy kierować na badanie PET-TK. Według wytycznych BTS, ACCP i ESMO, każdy pacjent, który jest potencjalnym kandydatem do leczenia raka płuca o założeniu radykalnym powinien mieć wykonane badanie PET-TK. Pozwala to na stwierdzenie bezobjawowych ognisk przerzutowych (nawet do 20%), których ewentualne potwierdzenie badaniem patomorfologicznym wyklucza (poza niewielką grupą pacjentów z tzw. chorobą oligometastatyczną) z leczenia radykalnego, co pozwala na właściwą optymalizację i jakość leczenia. Mimo kosztocłonności pojedynczego badania postępowanie takie

jest optymalne z punktu widzenia kosztowej efektywności co potwierdzają wyniki badań klinicznych.

U chorych ze stwierdzonymi przerzutami, czyli w stadium rozsiewu, u których możliwe jest leczenie przyczynowe (a nie tylko objawowe) wysiłki należy skupić na właściwie i optymalnie przeprowadzonej diagnostyce inwazyjnej pozwalającej na pobranie materiału do badań patomorfologicznych i molekularnych co również ma wpływ na uzyskiwane wyniki leczenia, czyli na jakość leczenia onkologicznego.

Wśród pacjentów kwalifikowanych do leczenia radykalnego raka płuca najbardziej istotne znaczenie ma ocena węzłów chłonnych śródpiersia. Ocena ta powinna być zgodna z obowiązującymi standardami, w których praktycznie w większości pacjentów wymagana jest mikroskopowa ocena węzłów chłonnych śródpiersia jako najistotniejszego czynnika prognostycznego po wykluczeniu przerzutów odległych. Ponieważ badanie PET-TK charakteryzuje się dość niską dodatnią wartością predykcyjną (PPV) w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia, to każdy pacjent z dodatnim wynikiem badania PET-TK w odniesieniu do węzłów chłonnych śródpiersia powinien mieć wykonane badanie z pobraniem materiału z węzłów chłonnych śródpiersia celem oceny mikroskopowej. Pozwala to na uniknięcie pomyłki diagnostycznej i dyskwalifikacji od leczenia operacyjnego pacjenta z „fałszywie” dodatnim wynikiem badania PET-TK. W pierwszej kolejności badaniami dedykowanymi są badania małoinwazyjne EBUS i EUS-b. W dalszej kolejności przy wyniku negatywnym badania biopsyjnego i wysokim ryzyku przerzutów raka do węzłów chłonnych śródpiersia badaniami dedykowanymi są wideomediastinoskopia oraz wideotorakoskopia.

Ujemny wynik badania PET-TK w odniesieniu do węzłów chłonnych śródpiersia przy dość wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej (NPV) przekraczającej 93% pozwala na kwalifikowanie pacjentów do leczenia operacyjnego z obwodowym guzem, nie przekraczającym średnicy 3 cm i z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego bez wykonywania diagnostyki inwazyjnej śródpiersia. Nadal jednak, według proponowanych wytycznych ESTS, pacjenci z rozpoznaniem raka innego niż płaskonabłonkowy, każdego nowotworu o wymiarze większym niż 3 cm, a także z powiększonymi w obrazie TK węzłami chłonnymi śródpiersia powyżej 10 mm w najmniejszym wymiarze (definicja powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia) mają wskazania do inwazyjnej diagnostyki węzłów chłonnych śródpiersia. Podobna sytuacja odnosi się do pacjentów z podejrzeniem zajęcia węzłów chłonnych wnęki w badaniu PET-TK, mimo ujemnego wyniku w odniesieniu do węzłów chłonnych śródpiersia i braku ich powiększenia w TK powyżej 10 mm. W niektórych ośrodkach diagnostyka inwazyjna węzłów chłonnych śródpiersia jako element oceny zaawansowania jest obowiązkowa u każdego pacjenta potencjalnie kwalifikowanego do leczenia chirurgicznego.

Wśród innych metod diagnostyki inwazyjnej pozwalającej na ustalenie właściwego rozpoznania, uzyskanie dobrego jakościowo materiału do badań patomorfologicznych najczęściej wykorzystywanymi poza metodami endoskopowymi są biopsja guza pod kontrolą TK oraz videotorakoskopia. Należy również podkreślić, że o ile u chorych kwalifikowanych do radykalnego leczenia chirurgicznego (po właściwym ustaleniu stopnia zaawansowania) istotą diagnostyki inwazyjnej przed operacją jest uzyskanie rozpoznania raka płuca to u pozostałych chorych kwalifikowanych do leczenia ogromne znaczenie będzie miała jakość

i ilość pobranego materiału biopsyjnego pozwalająca na wielokierunkową diagnostykę patomorfologiczną (w tym ekspresji PD-L1) i molekularną. W przypadku możliwości pobrania jedynie materiału cytopatologicznego istotne znaczenie ma nie tylko wykonanie rozmazów, ale również cytobloku.

Wydaje się, że przy dość dużym rozproszeniu i zróżnicowaniu szeroko rozumianych kompetencji i możliwości sprzętowo-kadrowych ośrodków diagnostyki i leczenia raka płuca (zarówno pulmonologicznych, torakochirurgicznych jak i onkologicznych, z których każdy powinien dysponować odpowiednim zapleczem badań patomorfologicznych i molekularnych) próba wybrania właściwej ścieżki organizacyjnej w tworzeniu optymalnej strategii diagnostyki i leczenia raka płuca staje się nie lada wyzwaniem.

## ROZDZIAŁ 5 /



## Rozpoznanie patomorfologiczne i diagnostyka molekularna raka płuca

prof. dr hab. n. med. Renata Langfort,

prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko,

prof. dr hab. n. med. Bartosz Wasąg,

dr n. med. Andrzej Tysarowski

*„Medycyna personalizowana to przykład sukcesu nauki. Moment, kiedy identyfikujemy kandydata do tych terapii, jest najbardziej wrażliwy, bo wiąże się z realnym prawdopodobieństwem poprawy efektów leczenia. Ale tylko pod warunkiem, że prawidłowo wskażemy pacjenta, który na to leczenie celowane odpowie.”*

*prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko*

Diagnostyka patomorfologiczna ma kluczowe znaczenie w rozpoznaniu raka płuca. Odgrywa istotną rolę w formułowaniu rozpoznania, określeniu czynników prognostycznych, stopnia zaawansowania nowotworu, umożliwia podjęcie decyzji o wyborze odpowiedniego leczenia.

W ostatnich latach, w związku z pojawieniem się medycyny personalizowanej, koniecznością stała się również ocena nieprawidłowości molekularnych występujących w niektórych postaciach raka płuca. Ich wykrycie umożliwia zastosowanie odpowiedniej, najbardziej skutecznej terapii celowanej.

W chwili obecnej standard rozpoznawania i leczenia raka płuca wymaga wykorzystania zarówno diagnostyki patomorfologicznej, jak i technik biologii molekularnej.

Podejście wielodyscyplinarne oparte na współpracy lekarzy klinycystów, patomorfologów i biologów molekularnych jest podstawą optymalizacji diagnostyki i leczenia raka płuca.

### **Aktualny algorytm diagnostyczny w zaawansowanym NDRP raku płuca**

Algorytm postępowania patomorfologicznego u chorych z rakiem płuca zależy od klinicznego stopnia zaawansowania choroby, postaci morfologicznej raka i planowanego leczenia. U chorych, u których jest możliwe leczenie operacyjne (stadium I, II, IIIA), nadal wystarczającym rozpoznaniem pozostaje określenie „rak niedrobnokomórkowy” (NDRP), natomiast u osób w zaawansowanym stadium choroby (IIIB, IV) niezbędne jest ustalenie podtypu histologicznego NDRP. Rozpozna-

nie raka płaskonabłonkowego lub gruczołowego opiera się przede wszystkim na kryteriach morfologicznych widocznych w badaniu mikroskopowym w standardowym barwieniu H+E (hematoksylina i eozyna). W ok. 50-70% przypadków barwienie H+E jest wystarczające do ustalenia podtypu NDRP, w pozostałych konieczne jest wykonanie badań histochemicznych (barwienie na śluz) i immunohistochemicznych, z wykorzystaniem najbardziej specyficznych i swoistych markerów jakimi są TTF-1 i p40. Ekspresja TTF-1 wskazuje na różnicowanie gruczołowe raka, natomiast ekspresja p40 na immunofenotyp płaskonabłonkowy raka. Raki, w których nie wykazano obecności śluzu oraz ekspresji obu markerów immunohistochemicznych określa się mianem raków niedrobnokomórkowych typu NOS (ang. - *not otherwise specified*).

Odsetek raków klasyfikowanych jako NDRP typu NOS nie powinien przekraczać 10%.

U chorych z zaawansowanym NDRP o różnicowaniu gruczołowym, jak również typu NOS niezbędne jest wykonanie badań predykcyjnych umożliwiających podjęcie decyzji o wyborze najbardziej skutecznej terapii celowanej.

Zgodnie z programem lekowym B.6 *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca* [96], przedstawiającym zasady i możliwości leczenia gwarantowanego zaawansowanego NDRP w Polsce, badania predykcyjne najczęściej wykonuje się w sposób sekwencyjny (z wyjątkiem sytuacji, gdy istnieje możliwość wykonania badania NGS), rozpoczynając od oceny mutacji w genie EGFR. W przypadku negatywnego wyniku przeprowadza się badanie ekspresji białka ALK testem immunohistochemicznym lub rearanżację metodą FISH, translokację w genie ROS1 metodą FISH. U chorych, u których nie stwierdza

się występowania wymienionych nieprawidłowości, a są w stadium IV zaawansowania choroby, istnieje możliwość wykonania testu immunohistochemicznego w kierunku oceny ekspresji białka PD-L1. Stwierdzenie ekspresji w 50% i większej liczbie komórek raka pozwala na rozpoczęcie leczenia inhibitorami punktów kontroli immunologicznej (pembrolizumab) w I linii.

W przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego, nie ma potrzeby wykonywania badań molekularnych. Jedynie u chorych w IV stopniu zaawansowania nowotworu możliwe jest wykonanie badania ekspresji białka PD-L1 i, w zależności od wyniku, podjęcie decyzji o zastosowaniu immunoterapii.

Płuco jest również miejscem pojawiania się złośliwych nowotworów nie nabłonkowych oraz przerzutów z innych narządów. Brak cech morfologicznych różnicowania płaskonabłonkowego lub gruczołowego w ocenianych preparatach mikroskopowych, nietypowy obraz morfologiczny, negatywne reakcje histo- i immunohistochemiczne wymagają poszerzenia panelu badań immunohistochemicznych w celu sprecyzowania rozpoznania.

### **Optymalizacja wykorzystania materiału do ustalenia rozpoznania**

Zdecydowana większość rozpoznań raka płuca jest ustalana w oparciu o mały materiał tkankowy uzyskany najczęściej drogą bronchofiberoskopii bądź na podstawie materiału cytologicznego. Wielkość materiału jest istotnym elementem ograniczającym wykonanie wielu badań dodatkowych, wymagającym racjonalnego postępowania, którego celem jest ustalenie rozpoznania i w za-

leżności od wyniku, zabezpieczenie materiału do badań molekularnych i predykcyjnych testów immunohistochemicznych (ALK, PD-L1).

Kluczową kwestią pozostaje wykorzystanie minimalnej liczby najbardziej swoistych i czułych markerów immunohistochemicznych niezbędnych do określenia postaci morfologicznej raka a następnie kwalifikacja do badań molekularnych i predykcyjnych testów immunohistochemicznych, umożliwiających ocenę ekspresji białka ALK i PD-L1.

Unikatowy charakter materiału, rosnące wymagania diagnostyczne oraz zwiększająca się liczba czynników predykcyjnych niezbędnych do oznaczenia wpływają na konieczność właściwego wykorzystania materiału. Przede wszystkim niezbędne jest dzielenie wycinków, zatapianie każdego pobranego fragmentu tkankowego w odrębnym bloczku parafinowym oraz uzupełnianie rozmazów cytologicznych o wykonanie tzw. cytobloczków, czyli utrwalanie części aspiratu podobnie jak materiału tkankowego i zatapianie w bloczki parafinowe. Wykonanie cytobloczków pozwala na wykonanie większej liczby badań dodatkowych i zabezpieczenie materiału do testów molekularnych.

Skuteczność diagnostyki patomorfologicznej i wiarygodność badań molekularnych w dużym stopniu zależą od jakości i ilości pobranego materiału, środka utrwalającego, czasu i temperatury utrwalania. Materiał tkankowy należy utrwalać w 10% roztworze zbuforowanej formaliny o pH 7,2-7,4, nie krócej niż 6 godzin, nie dłużej niż 48 godzin. Zbyt długie utrwalanie materiału negatywnie przekłada się na wyniki diagnostycznych i predykcyjnych badań immunohistochemicznych oraz molekularnych.

Komunikacja pomiędzy klinicystą pobierającym materiał i planującym leczenie, a patomorfologiem ma kluczowe znaczenie. Dane kliniczne dotyczące stopnia zaawansowania choroby, wyboru terapii, przeszłości onkologicznej pacjenta decydują o sposobie wykorzystania nadeślanego materiału, wyborze badań dodatkowych, przeprowadzeniu badań predykcyjnych.

Dane kliniczne ułatwiają patomorfologowi racjonalne wykorzystanie materiału diagnostycznego, wybór badań dodatkowych istotnych dla ustalenia rozpoznania.

Ze względu na unikatowość materiału najkorzystniejsze jest przeprowadzenie badań w jednym wyspecjalizowanym ośrodku, w którym istnieje możliwość przeprowadzenia kompleksowej diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej.

## Diagnostyka molekularna

Laboratorium wykonujące diagnostyczne badania genetyczne na potrzeby pacjentów z NDRP powinno być funkcjonalnie powiązane z Zakładem Patomorfologii, a więc znajdować się w jego strukturze lub ściśle z nim współpracować w ramach jednego podmiotu leczniczego. Umożliwia to prowadzenie zintegrowanej, interdyscyplinarnej diagnostyki patomorfologiczno-molekularnej w stałym kontakcie z lekarzami – specjalistami odpowiedzialnymi za proces diagnostyczny i terapeutyczny. Ścisła współpraca oraz zapewnienie wysokiej jakości badań są szczególnie ważne w kontekście szybko rozwijającej się medycyny personalizowanej. Specjalistyczna i kompleksowa diagnostyka w jednym ośrodku pozwala do minimum zredukować czas oceny materiału, zapewnia możliwość konsultowania przypadku przez specjalistów z różnych dziedzin, jed-

nocześnie niweluje ryzyko związane z transportem materiału (np. utratę jakości) oraz jego nadmierną eksploatacją, a także, co niezwykle istotne, materiał pozostaje dostępny w razie konieczności ponownej analizy molekularnej np. opartej na innej technologii. Realizacja poszczególnych etapów procesu w różnych laboratoriach, lokalizacjach jest nieoptymalna z punktu widzenia czasu, zarządzania materiałem oraz kosztów. To podstawowa przyczyna znacznie wydłużonego czasu, przekraczającego niejednokrotnie trzy tygodnie i więcej, potrzebnego na zebranie kompletu badań genetycznych obligatoryjnych w terapii raka płuca.

Laboratorium genetyczne powinno mieć wieloletnie doświadczenie w pracy z materiałem tkankowym, cytologicznym oraz z ctDNA potwierdzone międzynarodowymi certyfikatami zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości badań genetycznych w zakresie przygotowania materiału do badania, analiz zmian somatycznych, jak również raportowania wyników w niedrobnokomórkowym raku płuca. Powinny być opracowane i wdrożone procedury i instrukcje laboratoryjne oraz wewnętrzne systemy kontroli jakości. Laboratorium powinno być kierowane przez specjalistę z laboratoryjnej genetyki medycznej i posiadać udokumentowane doświadczenie (certyfikaty jakości) w wykonywaniu badań mutacji somatycznych w niedrobnokomórkowym raku płuca. Laboratorium musi spełniać wymagania opisane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych [69].

### 1. Kwalifikacja materiału do badań molekularnych

Materiał do badań genetycznych, pobrany po uprzednim uzyskaniu pisemnej zgody pacjenta na diagnostyczne badanie genetyczne, powinien być kierowany bezpośrednio

do oceny patomorfologicznej, która określa jego przydatność do badań molekularnych i pozwala na dobór optymalnej próbki, uwzględniając jakość materiału, jego ilość, a także zawartość komórek nowotworowych. Materiałem diagnostycznym jest najczęściej tkanka zatopiona w bloczku parafinowym, alternatywnie preparaty cytologiczne (cytobloki lub rozmazy na szkiełkach) lub, w wybranych wskazaniach: ctDNA. Przed przystąpieniem do analizy molekularnej z bloczka parafinowego wykonany jest preparat HE, który umożliwia weryfikację morfologiczną pod kątem zawartości i lokalizacji komórek nowotworowych w preparacie. W przypadku materiałów cytologicznych patomorfolog oznacza lokalizację komórek nowotworowych, lub też obszar z którego należy pobrać te komórki do badań, tak aby uzyskać izolat z ograniczoną zawartością DNA/RNA z komórek prawidłowych.

Coraz częściej, zwłaszcza w diagnostyce mechanizmów oporności wykorzystywany jest materiał genetyczny uzyskany w oparciu o biopsję płynną, zwykle krew obwodową. Profilowanie genetyczne z wykorzystaniem DNA nowotworowego krążącego we krwi (ctDNA) może odzwierciedlać całkowity profil mutacji całej masy guza, w tym nowych subklonów odpowiedzialnych za przerzuty. Stąd też w płynnej biopsji możliwe jest wykrycie mutacji, która nie jest obecna w pierwotnej biopsji tkanki. Co więcej, płynna biopsja pozwala na analizę profilu genomowego nowotworu, nawet jeśli guz znajduje się w lokalizacji niedostępnej dla tradycyjnej biopsji, bywa też pomocna w razie braku adekwatnego materiału biopsyjnego (brak materiału, materiału niediagnostycznego, niewystraczającej objętości materiału). Dodatkową zaletą płynnej biopsji jest również fakt, iż pozyskanie materiału do badań odbywa się w sposób nieinwazyjny, mniej traumatyczny dla pacjentów w po-

równaniu do klasycznej biopsji. Analiza ctDNA wykonywana jest z wykorzystaniem najnowocześniejszych technologii genetyki molekularnej: wysokoczułych testów qPCR, PCR emulsyjnym (ang. *droplet digital PCR*, *ddPCR*) lub metodami sekwencjonowania następnej generacji (NGS).

## 2. Postępowanie z materiałem

Kolejne etapy analizy molekularnej to: 1. Izolacja kwasów nukleinowych (RNA/DNA/ctDNA), jeśli wykonywana jest analiza na poziomie DNA/RNA lub przygotowanie preparatów do oceny techniką FISH; 2. Badanie genetyczne techniką molekularną dobraną do zakresu analiz, rodzaju i jakości materiału; 3. Interpretacja wyników; 4. Przygotowanie sprawozdania z laboratoryjnego badania genetycznego; 5. Weryfikacja wyniku badania przez dwie niezależne osoby; 6. Autoryzacja wyniku przez diagnostę laboratoryjnego.

## Techniki biologii molekularnej

Dynamiczny rozwój biologii molekularnej umożliwił opracowanie wielu metod wykrywania zmian na poziomie DNA/ctDNA i RNA/ctRNA. Większość z nich wykorzystuje amplifikację wybranego fragmentu DNA/RNA metodą PCR. Dostępne, powszechnie stosowane techniki, różnią się zarówno pod względem podejścia technicznego, jak i poziomowi czułości (zdefiniowanej jako minimalny odsetek zmutowanych komórek względem komórek bez mutacji jaki może zostać wykryty). Badania genetyczne muszą być wykonywane na aparaturze posiadającej pełną dokumentację napraw, walidacji i corocznych przeglądów [85].

Wybór metody diagnostycznej jest uzależniony od jakości i ilości dostępnego materiału genetycznego. Należy podkreślić, że laboratorium musi dysponować przynajmniej dwiema alternatywnymi metodami wykrywania zmian genetycznych celem weryfikacji otrzymanych wyników w niezależnych procedurach badawczych. Niezależnie od technologii, niezbędna jest dokładna walidacja każdej stosowanej metody, która obejmuje:

- określenie minimalnej ilości materiału niezbędnego do izolacji DNA/RNA/ctDNA,
- określenie ilości, jakości i stężenia próbek DNA/RNA niezbędnych do celów analitycznych,
- określenie wartości progowej dla rozróżniania wariantów zmutowanych od prawidłowych,
- weryfikację czułości testu (np. przy użyciu serii rozcieńczeń),
- zastosowanie metody referencyjnej w celu weryfikacji uzyskanych wyników,
- weryfikację powtarzalności metody.

Laboratorium powinno dysponować metodami umożliwiającymi wykrywanie co najmniej 5% DNA z mutacją w stosunku do DNA typu dzikiego, uwzględniając czułość metody (LOD – granica wykrywalności). Zawartość tkanki nowotworowej w badanym materiale powinna być co najmniej dwukrotnie wyższa od czułości stosowanej metody (*Association for Molecular Pathology – Practice Guidelines*).

Biorąc pod uwagę powyższe, ograniczoną zwykle ilość materiału kierowanego do badań genetycznych, oraz stale rosnącą liczbę markerów molekularnych wchodzących w rekomendowany zakres kompleksowej diagnostyki genetycznej w raku

płuca, laboratorium wykonujące takie badania musi gwarantować stałą dostępność następujących metod:

- qPCR (ze sprzętem umożliwiającym wykonywanie oznaczeń w objętości w przedziale 10–100 ul, zaleca się wykonywanie testów przesiewowych qPCR przed technikami wielkoskalowymi NGS, identyfikację mutacji na materiale ze skąpym utkaniem nowotworowym i ctDNA, te testy charakteryzuje wysoka czułość od 1% do 0,2%, oraz możliwość szybkiego wykonania analizy genetycznej),
- FISH (rutynowa diagnostyka rearanżacji genowych np. *ALK*, czy *ROS1* oraz możliwość weryfikacji wyników uzyskanych inną metodą diagnostyczną),
- sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sanger (możliwość weryfikacji obecności bardzo rzadkich wariantów patogennych np. w *EGFR* i możliwość weryfikacji obecności wariantów fuzyjnych wykrytych w technologii NGS, konieczna jest jednak walidacja metody do preparatów archiwalnych, jak również odsetek analizowanych komórek nowotworowych nie powinien być mniejszy niż 20%),
- sekwencjonowanie następnej generacji – NGS (technologią przeznaczoną do kompleksowej diagnostyki molekularnej w raku płuca umożliwiającą jednoczesną detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, amplifikacja, fuzje genowe) w pojedynczym oznaczeniu, zakres czułości około 4%, utkanie nowotworowe nie mniejsze niż 20%).

W przypadku oznaczeń zmian genetycznych na poziomie DNA w genie *EGFR* pierwszą z wyboru techniką



powinien być qPCR umożliwiający identyfikację podstawowych mutacji w eksonach 18, 19, 20 i 21 tj. delecje w eksonie 19, zmiana punktowa p.L858R w eksonie 21 oraz rzadziej występujące warianty takie jak zmiany w kodonie 719 (ekson 18), insercje w eksonie 20, zmiany p.S768I i p.T790M w eksonie 20 oraz zmiana punktowa 861 w eksonie 21. Minimalny zakres testu musi wykrywać mutacje w genie *EGFR* występujące

z częstością powyżej 1% (względem wszystkich mutacji *EGFR* występujących w eksonach 18, 19, 20 i 21). Należy podkreślić, że jest to szybka i czuła technika przesiewowa identyfikująca największą grupę pacjentów NDRP (około 10%) kwalifikowanych do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowych anty-*EGFR*. Poza genem *EGFR* bardzo istotne jest zweryfikowanie obecności zmiany p.Val600Glu w genie *BRAF*, ocena

statusu genu *KRAS* w kodonach 12, 13 i 61 oraz insercji w eksonie 20 genu *HER2*.

W przypadku analizy fuzji genowych laboratoria genetyczne powinny dysponować techniką FISH, qPCR oraz NGS. Każda z tych technik ma swoje zalety i ograniczenia (Tabela 8).

Tabela 8

Wady i zalety technik biologii molekularnej wykorzystywanych do wykrywania fuzji genowych.

Technika	Zalety	Wady
FISH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detekcja dokładna i prosta</li> <li>• Geny mogą być wizualizowane</li> <li>• Wysoka czułość i swoistość</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ograniczona możliwość równoczesnej oceny rearanzacji wielu genów.</li> <li>• Ryzyko wyników fałszywie dodatnich z powodu zmian niefunkcyjnych</li> <li>• Znaczna heterogenność preparatów</li> <li>• Nieprawidłowa hybrydyzacja sondy prowadząca do wyników fałszywie dodatnich</li> <li>• Brak możliwości identyfikacji partnera fuzyjnego</li> <li>• Pracochłonna, wymaga specjalistycznej oceny</li> <li>• Odsetek fałszywe ujemnych wyników nawet &gt; 30%</li> </ul>
RT-PCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysoka czułość i swoistość</li> <li>• Powszechnie dostępne</li> <li>• Niska cena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ograniczone możliwości równoczesnej oceny wielu lokalizacji jednego genu oraz wielu genów</li> <li>• Możliwość identyfikacji jedynie określonych aberracji; może tworzyć duplikaty PCR</li> <li>• Niska kompleksowość (np. sekwencje bogate w GC mogą utrudniać optymalizację reakcji)</li> </ul>
NGS: DNaseq	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena wielu genów jednocześnie przy minimalnym zużyciu materiału tkankowego</li> <li>• Możliwość uzyskania wysokiej czułości i swoistości</li> <li>• Identyfikacja znanych, jak i nowych fuzji genowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak możliwości detekcji genomowych punktów przzerwania w regionach intronowych oraz ich wpływu na transkrypt; regiony intronowe najczęściej nie są sekwencjonowane</li> <li>• Średni czas realizacj (TAT) – 10 dni roboczych i dłużej</li> </ul>
NGS: RNAseq	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena wielu genów jednocześnie przy minimalnym zużyciu materiału tkankowego</li> <li>• Większy potencjał czułości i swoistości niż DNaseq</li> <li>• Sekwencjonowanie obejmuje wyłącznie regiony kodujące (analiza RNA po procesie wycinania intronów i składania eksonów), co daje możliwość detekcji zaburzeń tego procesu.</li> <li>• Wykrywa zarówno znane, jak i nowe fuzje</li> <li>• Potrafi rozróżnić fuzje genów w transkrypcji w ramce od fuzji poza ramką odczytu</li> <li>• Zapobiega trudnościom w sekwencjonowaniu dużych regionów intronowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duża zależność od jakości RNA (często niska w próbkach klinicznych, szczególnie FFPE)</li> <li>• Średni czas realizacj (TAT) – 10 dni roboczych i dłużej</li> </ul>

Ocenie powinny podlegać co najmniej rearanżacje w genach *ALK* i *ROS1*, natomiast z uwagi na szybki rozwój terapii celowanych z wykorzystaniem nowych markerów molekularnych zaleca się, aby w diagnostyce molekularnej niedrobnokomórkowego raka płuca standardowo analizowane były również rearanżacje z udziałem genów *RET*, *NTRK1/2/3*, *MET*, *FGFR1/2/3*. Technika z wyboru powinno być sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) bazujące na ocenie rearanżacji genów (znanych i nowych fuzji genowych) na poziomie RNA (RNAseq) i umożliwiające analizę wymienionych markerów w jednym badaniu genetycznym (schemat algorytmu diagnostycznego w NDRP).

W przypadku badań na ctDNA, z uwagi na bardzo małą ilość materiału, konieczna jest możliwość oceny statusu genu *EGFR* testami qPCR, w tym możliwość identyfikacji mutacji p.Thr790Met wysokoczułymi testami qPCR i/lub ddPCR (nie mniej niż 0,5%).

Wynik obejmujący pełny zakres zalecanych biomarkerów powinien być dostępny w najkrótszym możliwym czasie, jednak nie dłuższym niż 10 dni roboczych w przypadku testów markerów podstawowych (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *PD-L1*), 15 dni roboczych w przypadku kompleksowego profilowania genetycznego technologią NGS i 5 dni roboczych w przypadku analizy ctDNA (ocena statusu genu *EGFR*). Raport z przeprowadzonego diagnostycznego badania genetycznego powinien zawierać wynik, jego precyzyjną interpretację zrozumiałą dla onkologa klinicznego oraz patomorfologa, a także opis i zakres zastosowanej metodologii.

Laboratorium wystawiające wynik powinno umieścić na nim potwierdzenie posiadania aktualnej (tj. wystawionej w okresie ostatnich 2 lat)

certyfikacji europejskiego programu zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości badań dla danego testu.

## Podsumowanie

W chwili obecnej badania predykcyjne określające występowanie czynników umożliwiających zastosowanie najbardziej właściwego leczenia wykonuje się u chorych z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem niedrobnokomórkowym płuca, w stadium IIIB lub IV choroby, jak również u osób leczonych operacyjnie, u których doszło do progresji lub wznowy choroby.

Badania w kierunku obecności mutacji w genie *EGFR*, nieprawidłowości w genie *ALK* i *ROS1* powinny być wykonywane u wszystkich chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołowym czy rakiem, w którym badania dodatkowe wskazują na różnicowanie gruczołowe, jak również w rakach nieoperacyjnych typu NOS oraz w innych postaciach, ogólnie mówiąc nie-płaskonabłonkowych a także u wcześniej operowanych chorych, u których doszło do uaktywnienia choroby nowotworowej.

Terapia celowana czy immunoterapia nie są leczeniem przeznaczonym dla wszystkich chorych, a tylko dla określonej grupy pacjentów, u których zostaną wykryte czynniki predykcyjne umożliwiające rozpoczęcie leczenia. Grupa ta obejmuje ok. 50% chorych, jednak diagnostykę należy przeprowadzić u wszystkich pacjentów z NDRP o odpowiednim rozpoznaniu patomorfologicznym.

Badania patomorfologiczne (mające na celu postawienie rozpoznania choroby) oraz badania z wykorzystaniem technik badań molekularnych – mimo odmiennego warsztatu muszą być realizowane w ścisłej współpracy kompetentnych zespołów zaangażowanych w proces diagno-

styczny na różnych etapach badania.

Celem zapewnienia spójności wykonanych badań, optymalne byłoby połączenie rozpoznania patomorfologicznego, wyników badań dodatkowych, w tym testów wykorzystujących techniki biologii molekularnej w jednym zintegrowanym raporcie łączącym rozpoznanie z ocenionymi czynnikami predykcyjnymi, będącymi podstawą wdrożenia odpowiedniej terapii personalizowanej.

Długoletni brak opracowanych standardów postępowania patomorfologicznego, wyceny badań, w tym również badań i predykcyjnych testów immunohistochemicznych, niedofinansowanie zakładów patomorfologii i ogromne braki wykwalifikowanego personelu lekarskiego negatywnie wpłynęły na jakość diagnostyki patomorfologicznej oraz czas oczekiwania na wyniki rozpoznania.

Wprowadzony w br. 2020 projekt POWER pod nazwą „Wsparcie procesu poprawy jakości w patomorfologii poprzez wdrożenie standardów akredytacyjnych oraz wzmocnienie kompetencji kadry zarządzającej podmiotami leczniczymi” realizowany przez Ministerstwo Zdrowia doprowadził do powstania dwóch dokumentów pod nazwą „Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii” [80] i „Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii”. Oba dokumenty stały się podstawą do rozpoczęcia wdrażania projektu akredytacji zakładów patomorfologii, co w efekcie ma doprowadzić do poprawy jakości badań patomorfologicznej oraz zmiany finansowania badań.

## ROZDZIAŁ 6 /



## Diagnostyka raka płuca w świetle obowiązujących standardów

prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke,

prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko,

prof. dr. hab. n. med. Paweł Śliwiński

Rak płuca jest w Polsce najczęstszą przyczyną zgonu u kobiet i mężczyzn oraz drugim co do częstości występowania. Należy do nowotworów o wybitnie złym rokowaniu i agresywnym przebiegu. Jest to jedyny nowotwór, gdzie liczba nowych zachorowań jest zbliżona do liczby zgonów. Pięcioletnie przeżycia szacuje się na ok. 15% u kobiet i 10% u mężczyzn. Rak płuca wykrywany jest dość późno, najczęściej w znacznym (III lub IV) stopniu zaawansowania. Stopień zaawansowania klinicznego jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym. Zaawansowane postaci raka płuca stanowią około 85% wszystkich zachorowań na raka płuca. Dane Ministerstwa Zdrowia na podstawie danych KRN uzupełnionych o informacje sprawozdawcze NFZ pokazują, że u około połowy chorych rak płuca rozpoznawany jest w IV stopniu za-

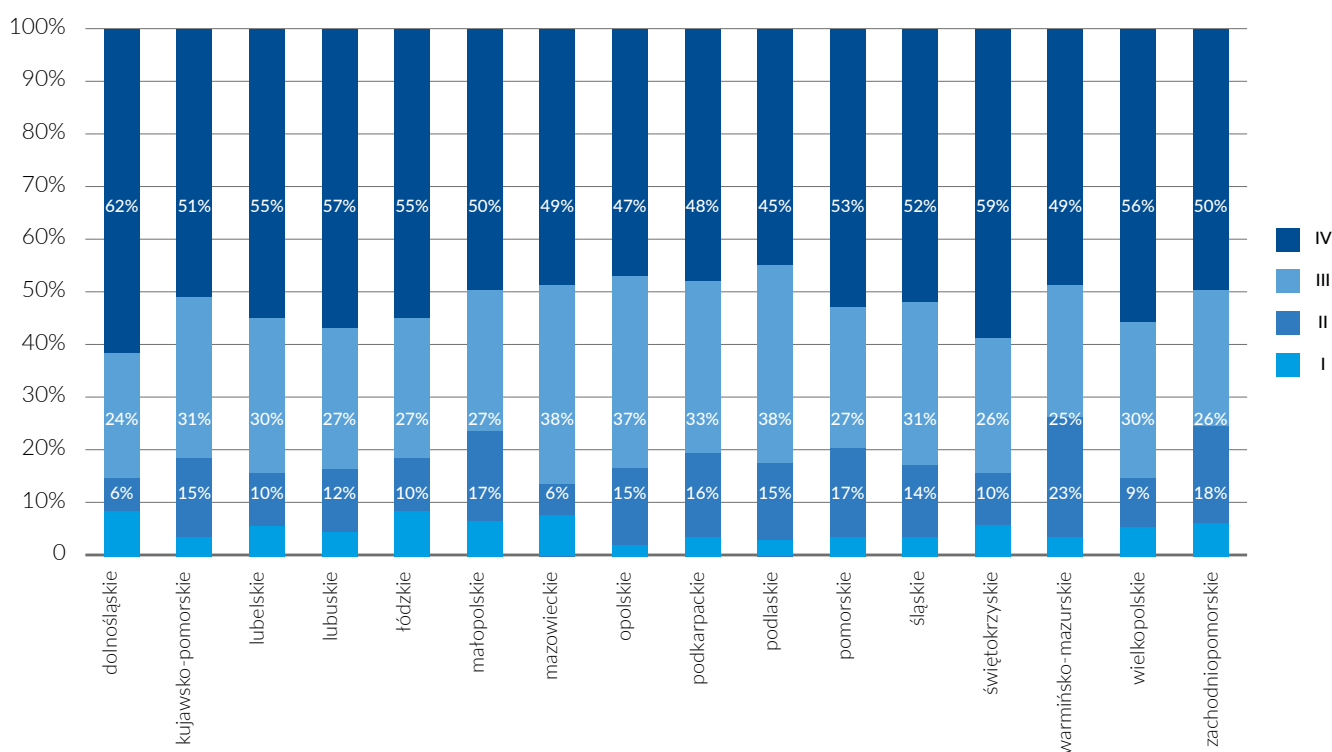
awansowania. Odsetek ten waha się od 45% w województwie podlaskim do 62% w dolnośląskim (wykres 1) [108] [63].

Nie ma wątpliwości, że poprawy wskaźników epidemiologicznych dotyczących raka płuca w Polsce należy w dużej mierze upatrywać w intensyfikacji działań profilaktycznych a w następnej kolejności w zwiększeniu wykrywalności choroby na jej wczesnym etapie i szybkim włączeniu adekwatnej do rozpoznania i stopnia zaawansowania terapii.

Procedury diagnostyczne realizowane w przypadku podejrzenia raka płuca powinny doprowadzić do ustalenia rozpoznania i określenia stadium zaawansowania choroby a w uzasadnionych przypadkach do oceny biomarkerów predykcyjnych. Diagnostyka tego nowotworu

Wykres 4

Odsetek chorych na raka płuca w różnych stadiach zaawansowania klinicznego choroby w chwili jej rozpoznania dla poszczególnych województw w 2012 r. [63]



Źródło: Global Burden of Disease, 2017.

powinna być realizowana zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez odpowiednie towarzystwa naukowe i grupy ekspertów. Najnowsze zalecenia w tym zakresie dla Polski zostały opublikowane w 2019 roku [50]. Doświadczenie wskazuje jednak, że stosowanie się do istniejących zaleceń w medycynie nie jest powszechne i nie inaczej jest w przypadku raka płuca.

Z uwagi na specyfikę choroby (brak wczesnych objawów lub przypisywanie ich innym przyczynom) najczęściej diagnostykę inicjuje dopiero wystąpienie objawów mogących sugerować raka płuca. W ten sposób rozpoczyna się etap diagnostyki wstępnej realizowanej w warunkach ambulatoryjnych często przez lekarza POZ. Diagnostyka wstępna obejmuje konwencjonalne badanie RTG klatki piersiowej oraz rzadziej tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej i nadbrzusza.

Bardziej szczegółowe badania obrazowe, TK, rezonans magnetyczny (RM) i pozytronowa tomografia emisyjna wraz z komputerową tomografią (PET-TK) należą do zakresu diagnostyki pogłębionej i są realizowane przez placówki specjalistyczne (AOS lub szpitale), głównie pneumonologiczne i torakochirurgiczne. Oprócz badań obrazowych, na tym etapie wykonuje się badanie bronchoskopowe, które pozwala na miejscową ocenę diagnozowanej zmiany i drzewa oskrzelowego oraz pobranie materiału do badania histopatologicznego i/lub cytologicznego. Często wykorzystywane jest również badanie endoskopowe z biopsją węzłów chłonnych śródpiersia pod kontrolą ultrasonografii (EBUS i/lub EUS). W pakiecie badań diagnostycznych raka płuca są również aspiracyjna biopsja grubo- lub cienkoigłowa przez ścianę klatki piersiowej (BAG, BAC), biopsja ognisk przerzutowych, np. w wątrobie, biopsja obwodowych węzłów chłonnych pod kontrolą USG,

punkcja opłucnej i torakoskopia. Ostateczne rozpoznanie choroby ustalone jest na podstawie wyniku badania patomorfologicznego materiału biopsyjnego. U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IIIB i IV konieczna jest ocena molekularnych biomarkerów predykcyjnych. Obecnie zakres badań obejmuje ocenę: mutacji w genie EGFR oraz ekspresji białek ALK i ROS1 lub rearanżacji genu ALK i ROS1, a w kwalifikacji do immunoterapii – także ekspresji białka PD-L1. Przed rozpoczęciem radykalnego leczenia (chirurgia, radioterapia) dodatkowo ocenia się czynność układu oddechowego na podstawie badania spirometrycznego, wskaźnika zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO) i sercowo-płucnego badania wysiłkowego. Przed zabiegiem operacyjnym oceniana jest również wydolność układu sercowo-naczyniowego (elektrokardiografia i echokardiografia, a w uzasadnionych sytuacjach – elektrokardiografia wysiłkowa i koronarografia).

Złożoność procesu diagnostycznego, który wymaga ścisłej współpracy wielu specjalistów jest niewątpliwie dodatkowym czynnikiem komplikującym sprawne ustalenie rozpoznania. Wprowadzenie pakietu onkologicznego w 2015 r. podzieliło proces diagnostyczny odbywający się na podstawie karty DiLO na dwa umowne etapy rozliczane ryczałtowo; diagnostykę wstępną, której celem jest potwierdzenie lub wykluczenie nowotworu, oraz diagnostykę pogłębioną, która służy do ustalenia typu i podtypu histologicznego nowotworu, stadium jego zaawansowania klinicznego oraz określenia czynników klinicznych i biomarkerów predykcyjnych umożliwiających wybór optymalnej strategii leczenia.

Niestety diagnostyka raka płuca rozliczana w ramach pakietu onkologicznego nie została opisana żadnym standardem. Umożliwiło to m. in. rozliczanie procedur z dia-

gnostyki wstępnej czy pogłębionej na podstawie wskazania dowolnej procedury nawet nieuzasadnionej merytorycznie. To jedna z przyczyn, dla których nakłady finansowe na diagnostykę raka płuca są nieadekwatne do uzyskiwanej jakości.

Analiza świadczeń udzielanych w ostatnich latach przez podmioty lecznicze wskazuje, że diagnostyka raka płuca prowadzona jest przede wszystkim w warunkach hospitalizacji i poza pakietem onkologicznym [17]. Niska wycena takich procedur jak bronchofibroskopia wykonywana w warunkach ambulatoryjnych, brak finansowania diagnostyki patomorfologicznej zlecanej w trybie ambulatoryjnym oraz skomplikowany i nieelastyczny tryb rozliczania badań molekularnych, a także ubogie wyposażenie sprzętowe pracowni diagnostycznych, szczególnie w ośrodkach pneumonologicznych nie sprzyja rozwijaniu diagnostyki raka płuca w warunkach pozaszpitalnych. Istotną bolączką jest ograniczony dostęp do szybkiej diagnostyki obrazowej, przede wszystkim do tomografii komputerowej a w następnej kolejności do PET-TK. Niestety częsta obecność chorób współistniejących u pacjenta podejrzanego o raka płuca skłania a nie rzadko wręcz zmusza do realizacji procedur diagnostycznych w trybie szpitalnym ze względu na stan chorego i ryzyko poważnych powikłań. To kolejna przyczyna rozbieżności między nakładami na diagnostykę a spodziewanymi efektami.

Diagnostyka radiologiczna raka płuca wymaga dużego doświadczenia w interpretacji obrazów. Częste wykonywanie badań tomograficznych i związane z tym krótkie interwały pomiędzy badaniami powoduje ograniczenie możliwości oceny dynamiki choroby ale też nasilenie działań nefrotoksycznych związanych z podawaniem kontrastu. Z drugiej strony nie zawsze dobra jakość wy-

konywanych badań obrazowych a także zbyt długi odstęp czasu między datą wykonania badania a terminem wizyty u kolejnego specjalisty często wymusza jego powtarzanie. Konieczność lub przekonanie o konieczności powtarzania diagnostycznych badań radiologicznych przez kolejne podmioty przekazujące sobie chorego w procesie diagnostyki jest kolejnym istotnym problemem.

Wiele do poprawy w procesie usprawniania diagnostyki raka płuca pozostaje na polu badań bronchoskopowych i biopsji. Częstą przyczyną przewlekającej się diagnostyki jest konieczność powtarzania tych badań z powodu niewystarczającej objętości lub jakości pobranego bioptatu, co uniemożliwia przeprowadzenie wszystkich diagnostycznych badań patomorfologicznych z pierwotnie pozyskanego materiału.

Istotne niedoskonałości obserwuje się również w obszarze patomorfologii i diagnostyki molekularnej. Niedobór specjalistów i brak bezpośredniego finansowania badań patomorfologicznych skutkuje długim okresem oczekiwania na wyniki badań i pogorszeniem ich jakości. W diagnostyce zaawansowanego raka płuca coraz większe znaczenie odgrywa ocena biomarkerów predykcyjnych. Istotne jest, aby była wykonywana przed rozpoczęciem leczenia systemowego i miała charakter kompleksowy co pozwala na podjęcie optymalnej zindywidualizowanej decyzji terapeutycznej. Niestety nie rzadko ocena obejmuje tylko pojedyncze biomarkery. Kolejną przeszkodą w wykonywaniu badań molekularnych są ograniczenia wynikające z dostępności materiału biologicznego (skąpy materiał biopsyjny, nieadekwatna jakość próbki) oraz braku kompleksowości i długi czas analizy biomarkerów (poszczególne biomarkery bywają oceniane w różnych pracowniach diagnostycznych, mimo że podsta-

wą ich analizy jest ta sama próbka). Skutkuje to brakiem lub opóźnieniem kwalifikacji chorych do nowoczesnych terapii już w pierwszej linii leczenia i negatywnie wpływa na rokowanie.

Nie ma wątpliwości, że niezbędne jest wprowadzenie standardów diagnostyki (a także leczenia) jako obowiązujących we wszystkich ośrodkach podejmujących się realizacji takich świadczeń. Wprowadzenie pakietu onkologicznego od 2015 roku nie spełniło oczekiwań w zakresie poprawy dostępu do efektywnej diagnostyki. W znacznej części diagnostyka raka płuca prowadzona jest w ramach hospitalizacji, co wynika z powodów klinicznych, ale także rozliczeniowych. Jednocześnie stosunkowo niewielki odsetek chorych poddawanych diagnostyce w trybie ambulatoryjnym jest skutkiem niedostatecznej wyceny najważniejszych procedur oraz ubogiej bazy sprzętowej w takich ośrodkach.

Proces diagnostyczny w kierunku raka płuca powinien zakończyć się postawieniem konkluzywnego rozpoznania lub jego wykluczeniem a w przypadku potwierdzenia nowotworu - określenia jego stopnia zaawansowania i oceny biomarkerów predykcyjnych. Nieprawidłowa, o niskiej jakości diagnostyka nie powinna być finansowana. Biorąc pod uwagę złożoność struktur podmiotów leczniczych obecnie zajmujących się diagnostyką (i leczeniem) raka płuca z jednej strony a z drugiej uwzględniając konieczności pełnego wykorzystania posiadanych zasobów personelu oraz bazy sprzętowej niezbędne jest przyspieszenie prac nad utworzeniem ośrodków leczenia raka płuca działających w oparciu o model funkcjonalny.

Nie ma wątpliwości, że tylko kompleksowa współpraca zespołu różnych specjalistów oraz koordynacja i stałe monitorowanie jakości ścieżki diagnostycznej dla osób podejrze-

wanych o raka płuca pozwoli na poprawę wyników leczenia i rokowania w tej grupie chorych. Zwiększająca się z roku na rok liczba chorych na raka płuca nakazuje jak najszybsze wprowadzenie rozwiązań organizacyjnych i finansowych dla stworzenia kompleksowych ośrodków diagnostyki i leczenia raka płuca.



## ROZDZIAŁ 7 /



## Diagnostyka molekularna – laboratoria i ich akredytacja

dr n. med. Andrzej Tysarowski,

prof. dr hab. n. med. Artur Kowalik

*„Zaawansowana diagnostyka genetyczna ma sens tylko wtedy, gdy jest wykonywana w laboratorium, w którym pracują doświadczeni diagnosty i biologzy molekularni, korzystający z najnowszych, certyfikowanych technologii. Dlaczego to tak ważne? Błąd na tym etapie może skutkować złą kwalifikacją pacjenta - podkreślali eksperci, którzy wzięli udział w VII konferencji „Polityka lekowa”, zorganizowanej przez „Puls Medycyny”*

Źródło: Puls Medycyny, <https://pulsmedycyny.pl/jakosc-ma-kluczowe-znaczenie-w-diagnostyce-molekularnej-963487>

## Międzynarodowe organizacje kontroli jakości diagnostyki molekularnej raka płuca

Jedną z istotnych aktywności każdego laboratorium wykonującego diagnostyczne badania genetyczne na potrzeby leczenia ukierunkowanego molekularnie (terapii celowanych) w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) jest coroczne uczestnictwo w zewnątrzlaboratoryjnej, międzynarodowej kontroli jakości wykonywanych badań. W naszym kraju obecnie obligatoryjne uczestnictwo w takiej kontroli nakłada zarządzenie prezesa NFZ, które stanowi, że badania genetyczne może wykonywać tylko i wyłącznie laboratorium corocznie uczestniczące w zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości ((...) *potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu; (...) wg LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34)* [96]. W praktyce oznacza to, że jedynie wynik wydany przez laboratorium posiadające taki certyfikat umożliwia kwalifikację pacjenta do programu lekowego. W Europie najbardziej popularne są trzy organizacje przeprowadzające kontrolę jakości dotyczącej oceny markerów molekularnych w diagnostyce raka płuca:

- a. European Molecular Quality Network (EMQN) [93] – z siedzibą w Manchesterze (UK) organizacja non-profit, wywodzącej się z Uniwersytetu w Manchesterze,
- b. EQA European Society of Pathology (ESP) [26] – koordynowane przez Katolicki Uniwersytet Lożański (KU Leuven) w Belgii pod auspicjami Europejskiego Towarzystwa Patologów (European Society of Pathology – ESP).
- c. Genomic Quality Assessment (GenQA) [95] – brytyjska instytucja organizująca międzynarodowe schematy kontroli jakości. Należy nadmienić, że obecnie jedynie ta kontrola jakości umożliwia uzyskanie certyfikatu kontroli jakości badań genetycznych w ocenie fuzji genowych techniką sekwencjonowania następnej generacji (NGS) tj. fuzji genów *ALK*, *ROS1*, a także *RET*, *NTRK1/2/3* oraz rearanżacji genu *MET*.

Oferowane schematy kontroli dotyczące raka płuca są bardzo zróżnicowane i dostosowane do różnych potrzeb uczestników oraz różnych regulacji obecnych w danym kraju. W związku z powyższym koszt uczestnictwa waha się od 500 EUR do nawet 900 EUR. Laboratorium przystępujące do kontroli jakości powinno wykonać badania według swojego rutynowego protokołu, jak również według stosowanej techniki biologii molekularnej. Ocena mutacji na poziomie DNA może być wykonana techniką sekwencjonowania bezpośredniego techniką Sangera, komercyjnymi zestawami qPCR lub techniką sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Ocena ekspresji białek *ALK* lub *ROS1* może być wykonywana techniką immunohistochemiczną (IHC) (w Polsce dopuszcza się jedynie ocenę ekspresji białka *ALK* w kwalifikacji do terapii celowanych metodą IHC), albo ocenę rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH), bądź ocenę rearanżacji ww. genów techniką NGS, obecnie uważaną jako złoty standard oceny fuzji genowych. Możliwe jest również badanie fuzji przy zastosowaniu zaawansowanych testów opartych o technologię qPCR.

W obecnej edycji EQA ESP oferuje następujące schematy kontroli jakości wykonywanych badań genetycznych w diagnostyce raka płuca, w których można wziąć udział. Schemat w oparciu o badanie próbek DNA – „*Molecular DNA scheme*” (*EGFR* (obligatoryjny), *KRAS* (opcjonalnie), *BRAF* (opcjonalnie), *MET* (opcjonalnie), którego koszt wynosi 550 EUR oraz schemat w oparciu o badania próbek RNA „*Molecular RNA scheme*” w kierunku obecności translokacji: *ALK*, *ROS1* oraz pomijania exonu 14 (ang. *exon 14 skipping*) w *MET*, którego koszt wynosi 400 EUR. Organizacja EMQN oferuje bezpłatnie (udział w tej kontroli jakości sponsorowany jest przez firmy farmaceutyczne takie jak np. Astra Zeneca) „*Mutations in the EGFR, KRAS and BRAF genes*” uczestnictwo w schemacie sprawdzającym ocenę mutacji w ww. genach. Natomiast organizacja GenQA oferuje, w przypadku raka płuca, kilka schematów o różnej kompleksowości począwszy od oceny tylko *EGFR*, poprzez *EGFR*, *ALK* i *ROS1*, a skończywszy na kompleksowym schemacie obejmującym następujące geny: *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *RET*, *HER2* i *MET* (koszt to 800 GBP)

Próbki jakie uczestniczące laboratorium otrzymuje do oceny to kliniczne preparaty nowotworów płuca, a obecnie coraz częściej preparaty pochodzące z hodowanych linii komórkowych raka płuca zawierające określone warianty genetyczne. Preparaty przygotowane na bazie linii komórkowych symulują przypadki kliniczne oraz umożliwiają przygotowanie preparatów o pożądanej częstości wariantów (częstości allelicznej, ang. *allele frequency*). Zwykle uczestnik otrzymuje od 2 do 10 próbek do oceny. Próbki mogą mieć postać zrolowanych skrawków parafinowych, skrawków umieszczonych na szkiełku lub gotowe izolaty DNA lub jak w przypadku cfDNA, próbkami są syntetyzowane fragmenty DNA zawieszane w ludzkim oso-

czu lub buforze imitującym ludzkie osocze. W przypadku raka płuca, ze względu na wymóg badania wielu markerów molekularnych kontrole jakości mogą składać się z kilku osobnych części. Zwykle jest to ocena obecności mutacji w genie *EGFR* oraz translokacji z udziałem genów *ALK* oraz *ROS1*. Kontrole proponowane przez organizatora obejmują zwykle większą liczbę markerów, ponieważ w różnych krajach dostępność do leków jest zróżnicowana. Zakres kontroli jest zróżnicowany.

Program kontroli jakości składa się z kilka etapów:

**a. zgłoszenie uczestnictwa do organizacji oraz opłacenie członkostwa (około 500-900 EUR),**

Dodatkowo, w niektórych organizacjach (EMQN i GenQA) należy uiścić coroczną składkę członkowską laboratorium (około 150 EUR). Niektóre ze schematów są subsydiowane przez firmy farmaceutyczne, co powoduje, że są one bezpłatne dla uczestniczących laboratoriów.

**b. przeprowadzenie kontroli wg wymogów organizatora (również czasowych) oraz zgodnie z rutynową procedurą stosowaną w uczestniczącym w kontroli laboratorium.**

Otrzymanie próbek rozpoczyna, w przypadku udziału w kontroli organizowanej przez EQA ESP, etap oceny histopatologicznej zdjęć preparatów w celu weryfikacji obecności komórek nowotworowych, a następnie oznaczenia % utkania nowotworowego (oceny odsetka komórek nowotworowych w preparacie wybarwionym HE). Następnie oznaczenia wykonuje się na otrzymanych skrawkach osadzonych na szkiełkach i rozpoczyna się etap izolacji DNA i/lub RNA. W przypadku gdy próbki są w formie zrolowanych skrawków, umieszczonych w probówce, etap oznaczenia procentowości utkania nowotworowego nie

jest wymagany. Po wykonanej izolacji kwasów nukleinowych przeprowadza się zasadnicze etapy badania otrzymanych próbek z wykorzystaniem rutynowych metod stosowanych w laboratorium przystępującym do kontroli jakości.

**c. przygotowanie wyników w formie sprawozdania z przeprowadzonego badania genetycznego oraz wysłanie sprawozdania do organizatora kontroli jakości.**

Uzyskane wyniki służą do przygotowania sprawozdań z przeprowadzonych badań genetycznych (wyniki badań) wg wymogów organizatora kontroli oraz zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju, z którego pochodzi uczestniczące laboratorium. Dodatkowo wszystkie wyniki (stężenie izolowanych kwasów nukleinowych, wykryte warianty genetyczne opisane na poziomie c.DNA oraz białka, jak również częstość aleliczną wykrytych mutacji) trzeba umieścić w systemie na stronie danego organizatora kontroli jakości. Dodatkowo niektórzy organizatorzy kontroli wymagają umieszczenia na swojej stronie informacji o laboratorium (lokalizacja laboratorium, organizacja jego funkcjonowania, typy wykonywanych badań, liczba wykonywanych badań w danym okresie czasu, stosowane metody, czas trwania badania oraz certyfikaty posiadane przez laboratorium np. ISO).

**d. ocena uczestnictwa przez organizatora wraz z przyznaniem certyfikatów.**

Przedmiotem oceny są przesłane raporty z badań laboratoryjnych wraz z interpretacją oraz wyniki genotypowania. Dodatkowo, z przesłanych przez uczestników danych o swoich laboratoriach, organizator przygotowuje zbiorcze raporty o metodach diagnostycznych (techniki izolacji kwasów nukleinowych oraz metody badawcze biologii molekularnej) wy-

korzystywanych przez uczestniczące laboratoria. Organizator przydziela punkty za przygotowane raporty z badań genetycznych poprzez szczegółową ocenę informacji zawartych w raportach (dane pacjenta, rodzaj materiału, celowość badania, zapis wykrytych wariantów genetycznych, interpretacja uzyskanych wyników, szczegółowy opis metodyki zawierający opis metody i zakres analizowanych zmian genetycznych, czułości i specyficzności użytego testu, itp.). Organizator ocenia również poprawność wyników genotypowania umieszczonych na stronie organizatora, w tym zapis mutacji na poziomie c.DNA oraz białka zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami HGVS (ang. *Human Genome Variation Society*). Uczestnictwo w kontroli jakości wieńczy otrzymanie certyfikatu uczestnictwa, na którym widnieje informacja o zakresie kontroli oraz o uzyskanych wynikach. Certyfikat jest przyznawany za dany rok. Zwykle certyfikat otrzymywany jest z końcem roku, w którym odbyła się kontrola jakości i obowiązuje przez okres kolejnego roku, co oznacza, że certyfikaty z datą np. 2019 są ważne przez cały rok 2020.

### **Jaki jest cel uczestnictwa w kontroli?**

Celem, jaki powinien przyświecać laboratorium uczestniczącym w kontroli jakości jest sprawdzenie swojej całej procedury diagnostycznej począwszy od otrzymania materiału, oceny zawartości komórek nowotworowych w preparacie, izolacji kwasów nukleinowych (DNA/RNA), przeprowadzenia oceny wariantów genetycznych oraz przygotowanie raportu (wyniku) dla klinicysty/patologa/pacjenta tak, aby był on zrozumiały. Uczestnictwo ma pokazać ewentualne braki, które trzeba poprawić. Nie należy więc przykła-

dać „niestandardowego wysiłku” do uczestnictwa w kontroli. Wyniki każdej kontroli powinny być szczegółowo omówione w uczestniczącym w kontroli jakości laboratorium przez pracowników wykonujących badania i przygotowujących raporty. W przypadku uzyskania nie satysfakcjonującego rezultatu, powinny być wdrożone działania naprawcze.

## Problemy związane z uczestnictwem w kontroli jakości

Jednym z głównych problemów jest oczywiście koszt samego uczestnictwa, który jak wspomniano, jest czasem subsydiowany przez firmy farmaceutyczne produkujące leki i zainteresowane prowadzeniem diagnostyki genetycznej w tym kierunku. Nie należy jeszcze zapominać o dodatkowych znacznych kosztach (nierzadko większych niż sam koszt uczestnictwa w samej kontroli) związanych z odczynnikami oraz testami, które trzeba wykorzystać, aby przeprowadzić kontrolę jakości. Również przeprowadzenie kontroli jakości wiąże się z poświęceniem około tygodnia na wykonanie i przygotowanie wyników do przesłania do organizatora kontroli jakości. Koszty te mogą być kilkakrotnie większe w przypadku, gdy laboratorium poddaje ocenie badania wykonywane metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Jest to ważne zwłaszcza, że NGS jest technologią preferowaną do wykonywania badań molekularnych w diagnostyce raka płuca w związku z niewielką ilością materiału diagnostycznego (tkanki) jaką dysponuje laboratorium diagnostyczne i koniecznością przeprowadzenia szerokiego profilowania genetycznego dotyczącego wielu genów jak również zmian genetycznych (ocena wariantów genetycznych na poziomie DNA jak i na poziomie RNA – fuzje genowe).

Technologia NGS, chociaż już szeroko rozpowszechniona, wciąż wymaga wysokich nakładów finansowych związanych z kosztem odczynników, aparatury i jej utrzymania. Niezbędny jest również wyspecjalizowany personel, którego zadaniem jest właściwa interpretacja wyników uzyskiwanych z badań wielkoskalowych. Dlatego szerokie zastosowanie technologii NGS w Polsce ograniczone jest zaledwie do kilku ośrodków.

W związku z powyższymi problemami, celowym wydaje się rozważenie subsydiowania przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) laboratoriów uczestniczących w kontrolach jakości. Zwłaszcza, że poprawne wykonywanie badań genetycznych wymaganych do kwalifikacji pacjentów do terapii ukierunkowanych molekularnie to zysk dla pacjenta oraz racjonalizacja ogromnych wydatków ponoszonych przez MZ. Warto tutaj rozważyć powołanie niezależnego ciała przy Ministerstwie Zdrowia kontrolującego laboratoria genetyczne w Polsce oraz określenia jego ram działania i jego możliwości prawnych. Powołanie polskiej niezależnej organizacji przy MZ ds. przeprowadzania zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości również jest warte rozważenia.

## Sprzęt laboratoryjny

Sprawy dotyczące wyposażenia laboratorium w aparaturę medyczną reguluje rozporządzenie Ministra Zdrowia z dn. 21 marca 2006 (z późniejszymi zmianami) w sprawie wymagań, jakim powinno odpowiadać medyczne laboratorium diagnostyczne. Laboratorium wyposaża się w aparaturę pomiarowo – badawczą dostosowaną do rodzaju wykonywanych badań, umożliwiającą stosowanie metod badawczych zgodnych z aktualnym stanem wiedzy. Pla-

cówka prowadzi dokumentację dotyczącą aparatury pomiarowo – badawczej oraz sprzętu stanowiących wyposażenie laboratorium, zawierającą:

1. Karty gwarancyjne
2. Specyfikacje techniczne
3. Datę rozpoczęcia eksploatacji
4. Wykaz pracowników przeszkolonych i upoważnionych do obsługi oraz bezpośrednio odpowiedzialnych za daną aparaturę lub sprzęt
5. Instrukcje użytkowania
6. Zapisy kalibracji
7. Instrukcje postępowania przy działaniach naprawczych i korygujących
8. Oświadczenie o dopuszczeniu do użytkowania po usunięciu awarii
9. Dane o bieżącej obsłudze i kontroli
10. Dane o konserwacji bieżącej i okresowej prowadzonej zgodnie ze wskazaniami wytwórców przez użytkowników lub podmioty autoryzowane przez dystrybutorów lub wytwórców.

## ROZDZIAŁ 8 /



## Finansowanie diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej w ramach świadczeń gwarantowanych

prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska,

prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek,

dr n. med. Andrzej Tysarowski,

mgr inż. Magdalena Sakowicz,

dr n. med. Beata Jagielska

*Diagnostyka patomorfologiczna jest od wielu lat niedofinansowana i wręcz w wielu podmiotach medycznych traktowana jako źródło wyłącznie kosztów. Obecnie system świadczeń gwarantowanych nie uwzględnia bezpośredniego finansowania badań patomorfologicznych. Jest ono „zaszyte” w wycenie procedur - głównie zabiegowych. Wdrożenie odrębnego finansowania procedur patomorfologicznych jest krytycznie ważnym elementem poprawy efektywności diagnostyki i leczenia nowotworów, w tym raka płuca.*

Takie rozwiązania zostały bezpośrednio wskazane w raporcie Najwyższej Izby Kontroli (maj 2020). Wspomniane powyżej niedofinansowanie tego obszaru wpływa bezpośrednio na jakość wykonywanych badań. Opublikowany projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie programu pilotażowego dotyczącego finansowania kompleksowych badań patomorfologicznych JGPato jest milowym krokiem naprzód, a jego wdrożenie daje szansę poprawę funkcjonowania zakładów patomorfologii, jak również poprawę jakości wykonywanych badań.

We wrześniu 2020 Ministerstwo Zdrowia zaakceptowało standardy oraz wytyczne organizacji zakładów patomorfologii [80], jak również jednoznaczne opisy zakresu wykonywanych czynności w trakcie całego procesu badania patomorfologicznego, tj. od chwili pobrania materiału do badania, poprzez etapy „techniczne” oraz niezbędne badania dodatkowe, a kończąc na formułowaniu i autoryzacji rozpoznania patomorfologicznego. Zarówno w przyjętych przez Ministerstwo standardach, jak i w projekcie finansowania badań patomorfologicznych (JGPato) precyzyjnie zdefiniowano czym jest rozpoznanie patomorfologiczne (histologiczne i cytologiczne), tj. wskazano, że jest to wynik badania patomorfologicznego ustalony na podstawie badań morfologicznych, danych klinicznych oraz wymaganych innych elementów, np. oceny czynników predykcyjnych i prognostycznych podpisany przez lekarza specjalistę patomorfologa. Nie ma wątpliwości, że jakość przekłada się na zwiększenie użyteczności wykonanych badań, a to wpływa na wybór odpowiedniej strategii leczenia.

Program pilotażowy dotyczącego kompleksowych badań patomorfologicznych, po raz pierwszy wprowadza produkt rozliczeniowy dedykowany wyłącznie diagnostyce patomorfologicznej grup, w postaci

finansowania grup badania określonych jako JGPato.

Zgodnie z załącznikiem nr 1 (tabela 9) do projektu rozporządzenia [81] wyodrębniono 9 grup JGPato w oparciu o rodzaj materiału przesłanego do badania patomorfologicznego. Dotyczy to zarówno materiału cytologicznego, jak i tkankowego. Pamiętać należy, że materiał do badania patomorfologicznego pobierany jest w trakcie leczenia szpitalnego lub w trakcie świadczeń zabiegowych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, jak również w ramach programów lekowych i profilaktycznych programów zdrowotnych. Zasadne jest więc, aby powiązać wykonanie badania patomorfologicznego ze świadczeniem zabiegowym podczas, którego następuje pobranie materiału do badania patomorfologicznego. Stąd jednym z warunków jest wykazanie przy docelowym rozliczaniu świadczenia w postaci badania patomorfologicznego (JGPato) kodu grupy zabiegowej JGP z kat.1a lub kodu grupy zabiegowej z katalogu ambulatoryjnych świadczeń zabiegowych.

Z założenia, warunkiem rozliczenia jest postawienie wiążącego rozpoznania patomorfologicznego z określeniem podtypu nowotworu oraz czynników prognostycznych i predykcyjnych. W przypadku konsultacji istotne jest wykazanie daty pierwotnego rozpoznania patomorfologicznego i uzasadnienie konieczności ponownej oceny mikroskopowej utrwałonego materiału tkankowego i cytologicznego (bloczek parafinowy, preparaty histo- i cytologiczne) celem uzyskania drugiej opinii lub uzupełnienia rozpoznania patomorfologicznego przed rozpoczęciem leczenia lub podjęciem decyzji o zmianie protokołu terapeutycznego. Z punktu widzenia leczenia precyzyjnego niezwykle ważna jest grupa 8 dedykowana ocenie materiału przed kwalifikacją do dalszego leczenia specjalistycznego.



Istotnym elementem ułatwiającym uporządkowanie wykonywanych procedur, a także rozliczenie ich z Narodowym Funduszem Zdrowia jest rozszerzenie klasyfikacji ICD9 o kody przyporządkowane procedurom patomorfologicznym. Aktualnie tylko jeden z istniejących kodów ICD 9 (Y90) jest wykorzystywany w sprawozdawczości wszystkich procedur histopatologicznych, co utrudnia oznakowanie i przekazywanie danych do płatnika.

Powyższy system finansowania badań patomorfologicznych pozwala na wdrożenie monitorowania jakości i powiązania wyników z wdrożoną terapią. Należy oczekiwać, że w ciągu najbliższego czasu powyż-

szy projekt będzie wprowadzony do realizacji, co pozwoli w niedalekiej przyszłości wdrożyć finansowanie badań patomorfologicznych przez publicznego płatnika.

**Charakterystyka jednorodnych grup badań patomorfologicznych (JGPato) zawarta w projekcie rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie programu pilotażowego dotyczącego kompleksowych badań patomorfologicznych JGPato przedstawiona do konsultacji.**

Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie programu pilotażowego dotyczącego kompleksowych badań patomorfologicznych JGPato

Tabela 9  
Charakterystyka JGPato.

JGPato	Rodzaje materiału	Sposób pobrania (kierunkowy, determinowany świadczeniem podstawowym (JGP))	Topografia,	Rozpoznanie (kierunkowe) Zgodnie z ICD-10
Grupa 1.	Wycinki z zabiegów endoskopowych	brak ograniczeń	przełyk, żołądek, XII-ca, jelito itp.	
	Wycinki/wyskrobiny z zabiegów ginekologicznych		kanał szyjki macica, kikut pochwy, jajnik itp.	
	Wycinki z zabiegów urologicznych		stercz, pęcherz moczowy itp.	
	Wycinki z zabiegów bronchoskopii		krtań, tchawica, oskrzela, opłucna, płuco itp.	
	Wycinki inne		owrzodzenie, otrzewna, dziąsło, jama nosowa, jama ustna, śluzówka jamy pooperacyjnej itp.	
	Polipy		przewód pokarmowy(brodawka Vathera, esica, kątnica, wstępnicza, poprzecznicza, zstępnicza, odbytnica...), układu oddechowego, macica itp..	
	Biopsja, Biopsja cienkoigłowa (aspiracyjna)		węzeł chłonny, śródpiersie, szpik kostny, celowana (urologia), wątroba, płuco, opłucna, gruczoł krokowy, guz, guzek, tkanka miękka, kość, sutek,	

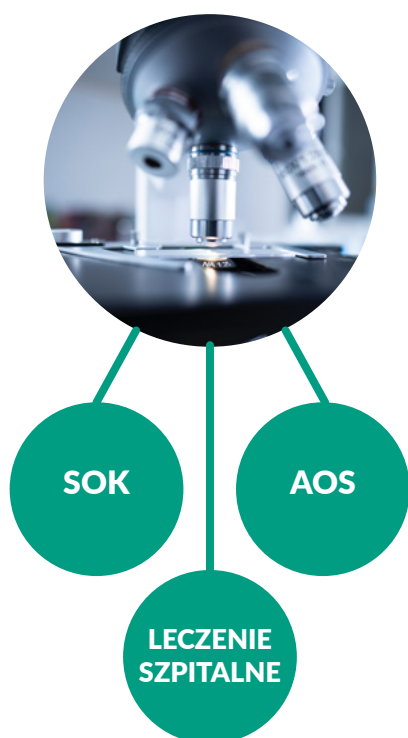
JGPato	Rodzaje materiału	Sposób pobrania (kierunkowy, determinowany świadczeniem podstawowym (JGP))	Topografia,	Rozpoznanie (kierunkowe) Zgodnie z ICD-10
Grupa 2.	Blizna	Wycięcie zmiany Resekcja części narządu Resekcja całego narządu rozszerzona Resekcja zespołu narządów Resekcja narządu	skóry, po czerniaku, przewód pokarmowy, po mastektomii, po politektomii, po radykalizacji wycięcia,	
	Przetoka			
	Przepuklina			
	Tłuszczaki, włókniaki, nerwiaki			
	Wyrostek robaczkowy			
	Fragmenty sieci			
	Zmiany skórne			znamię, brodawka, kaszak, ziarniniak, tłuszczak, włókniak
Grupa 3.	Resekowany narząd/ część narządu - badanie wieloblokowe onkologiczne	Biopsja gruboigłowa EUS - Biopsja pod kontrolą EUS TRU-CUT Biopsja gruboigłowa Biopsja marmotomowa Wycięcie zmiany Resekcja części narządu Resekcja całego narządu rozszerzona Resekcja narządu	guzy mózgu	
			gałka oczna z okolicznymi tkankami	
			małżowina uszna	
			migdałki	
			ślinianka	
			materiał z jamy ustnej: język itp.	
			krtań	
			tchawica	
			przełyk	
			trzustka	
			śledziona	
			wątroba	
			pęcherzyk żółciowy	
			przydatki	
			nadnercze	
			nerka	
			prącie	
	jądro			
	zmiany skórne			
	prostata			
materiały kostne				
Biopsja gruboigłowa (oligobiopsja)		wyłącznie pierś - guz, węzeł chłonny		
Blizna + węzły				
Materiał do wykonania w technice cell-block		plwocina, popłuczyna, wydzielina, szczoteczka, płyny z jam ciała itp.		

JGPato	Rodzaje materiału	Sposób pobrania (kierunkowy, determinowany świadczeniem podstawowym (JGP))	Topografia,	Rozpoznanie (kierunkowe) Zgodnie z ICD-10	
Grupa 4.	Resekowany narząd/ część narządu - badanie wieloblokowe onkologiczne	Resekcja części narządu Resekcja całego narządu rozszerzona Resekcja zespołu narządów Resekcja narządu	płuco		
			piersz + lokalizacja		
			żołądek,		
			trzustka (Whipple)		
			jelito		
			macica		
			macica z przydatkami		
			tarczyca		
			prostata		
			pęcherz moczowy, kończyny		
Grupa 5.	Biopsja gruboigłowa (oligobiopsja) (z wyłączeniem diagnostyki nowotworów piersi)	Biopsja gruboigłowa EUS - Biopsja pod kontrolą EUS TRU-CUT Biopsja gruboigłowa Trepanobiopsja Biopsja mammotomia Wycięcie zmiany Resekcja części narządu Resekcja całego narządu rozszerzona Resekcja narządu BTK - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą TK BUS - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą USG	węzeł chłonny, śródpiersie, guz	Dotyczy pełnej diagnostyki mięsaków i chłoniaków:  C22.3, C22.4, C46, C46.0-C46.9, C85.0, C92.3 C82, C82.7, C82.9, C83, C83.7-C83.9, C84, C84.2-C84.4, C85, C85.1, C85.7, C85.9, C96.3	
			Trepanobiopsja	szpik	
			Biopsja chirurgiczna	węzeł chłonny	
			Materiał operacyjny	śledziona	
Grupa 6.	Materiał cytologiczny: rozmaz, wymaz, płwocina, popłuczyna, wydzielina, szczoteczka, płyny z jam ciała itp.  Nie obejmuje cytologii ginekologicznej	BAC - Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa BTK - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą TK BUS - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą USG Przebrane rozmazy z BAC Płyn z ciała szklanego Przebrane rozmazy Popłuczyny oskrzelowe Wymazy z brodawki Rozmaz EUS - Biopsja pod kontrolą EUS			

JGPato	Rodzaje materiału	Sposób pobrania (kierunkowy, determinowany świadczeniem podstawowym (JGP))	Topografia,	Rozpoznanie (kierunkowe) Zgodnie z ICD-10
Grupa 7.	Badanie śródoperacyjne (jeden pacjent)	INTRA Pobranie materiału do badania doraźnego Wycięcie zmiany		
Grupa 8.	Badanie (ocena materiału przed kwalifikacją do dalszego leczenia specjalistycznego)			
Grupa 9.	Badanie sekcyjne  Uwaga! Wykazanie produktu jest możliwe wyłącznie przez świadczeniodawcę, który w przeciągu ostatnich 6 miesięcy od zakończenia hospitalizacji lub wizyty lekarskiej rozliczył którąkolwiek z grup JGPato dla danego numeru PESEL			

Schemat 1

Finansowanie diagnostycznych badań genetycznych u chorych na raka płuca w ramach umów zawieranych z Narodowym Funduszem Zdrowia.



### Obowiązujące zasady rozliczania badań genetycznych finansowanych przez publicznego płatnika

W Polsce obecnie diagnostyka molekularna jest refundowana przez publicznego płatnika. Diagnostyczne badania genetyczne u chorych z rakiem płuca mogą być zlecane i rozliczane w ramach trzech umów zawieranych z Narodowym Funduszem Zdrowia (Schemat 1).

Zależnie od rodzaju materiału (archiwalny lub aktualnie pobrany w ramach procedury diagnostycznej; w trakcie hospitalizacji lub porady ambulatoryjnej) u pacjentów chorych na raka płuca istnieją następujące możliwości rozliczania świadczeń w następujących umowach zawartych z Narodowym Funduszem Zdrowia:

1. W umowie (AOS) ambulatoryjna opieka specjalistyczna za pomocą produktu rozliczeniowego „Wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE)” [116] z katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych (5b). Refundacja ok. 301 zł
2. W umowie (SOK) świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie jako „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” [118] o wartości ok. 532,51 zł
3. W umowie (SZP) leczenie szpitalne [117] w ramach modelu finansowania wprowadzonego od 2017 roku opartego o rozliczenie świadczeń w zależności od zastosowanej technologii diagnostycznej.

Finansowanie diagnostyki molekularnej w zależności od ponoszonych kosztów i zastosowanej technologii umożliwiają produkty rozliczeniowe z katalogu 1c w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne:

- » Podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001)  
**refundacja 649 zł**
- » Złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002)  
**refundacja 1 298 zł**
- » Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003)  
**refundacja 2 434 zł**

Możliwość rozliczania badań diagnostycznych genetycznych zgodnie z zapisami Zarządzenia Prezesa NFZ została przypisana m.in. zakresom:

- » chirurgia klatki piersiowej: hospitalizacja/hospitalizacja - pakiet onkologiczny
- » chirurgia onkologiczna: hospitalizacja/hospitalizacja - pakiet onkologiczny
- » choroby płuc/choroby płuc dla dzieci/hospitalizacja - pakiet onkologiczny

Finansowania diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych oparte o rozliczenie świadczeń w zależności od zastosowanej technologii diagnostycznej początkowo wiązało się z koniecznością hospitalizacji pacjenta, w trakcie której pobrano został materiał do wykonania badania. Jednak już z początkiem 2018 roku wprowadzono możliwość rozliczania diagnostycznych badań genetycznych w trybie ambulatoryjnym, wyko-

nanych z materiału archiwalnego pobranego również u innych świadczeniodawców. Należy pamiętać, że badania genetyczne w chorobach nowotworowych możemy również rozliczyć w pakiecie onkologicznym jako świadczenia nielimitowane.

W załączniku nr 1 *Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych* umieszczono zalecenia postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych rekomendowane przez polskie towarzystwa naukowe oraz wytyczne ekspertów w dziedzinie genetyki onkologicznej. Przedstawione zakresy metodyczne wykonywanych badań genetycznych podzielono na trzy kategorie w zależności od złożoności użytych technik molekularnych. Zakresy badań genetycznych podzielono na badania proste, złożone i zaawansowane.

Dynamiczny rozwój wiedzy w zakresie biologii nowotworów wprowadza konieczność rozszerzenia diagnostyki genetycznej o nowe markery molekularne warunkujące skuteczność terapii celowanych. Wprowadzone zmiany, w przypadku diagnostyki genetycznej raka płuca a także innych nowotworów, umożliwiają zastosowanie nowoczesnych testów diagnostycznych opartych o technologię qPCR (ang. *quantitative Real Time PCR*), które charakteryzują się wysoką czułością, szerokim panelem analizowanych zmian genetycznych oraz krótkim czasem wykonania, co bezpośrednio przekłada się na skrócenie czasu oczekiwania na wynik badania. Jest to umotywowane trendami panującymi w wiodących światowych, ośrodkach onkologicznych, które poza już dosyć powszechną technologią NGS, stosują współczesne testy qPCR umożliwiające szeroką, czułą i szybką diagnostykę genetyczną pacjentów onkologicznych. Dotyczy to m.in. pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, gdzie czas odgrywa bardzo kluczową rolę,

## Załącznik 1

## Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych.

## Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych

(ICD-10: C15 – C20, **C34**, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C56, C57, C64, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C82, C83, C85, C88, C90.0, C90.1, C90.2, C91.0, C91.1, C 92.0, C92.1, C93.1, D33, D45, D46, D47, D76 – z rozszerzeniami do pięciu znaków)

Lp.	Zakres badań genetycznych	Kategoria szczegółowa
1.	Proste badanie genetyczne	<p><b>1.1.</b> Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu <b>jednej metody prążkowej</b></p> <p><b>1.2.</b> FISH<sup>2)</sup>/ISH<sup>3)</sup> (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) do komórek nowotworowych z zastosowaniem <b>jednej sondy</b> DNA lub sondy z zestawem kontrolnym</p> <p><b>1.3. Prosty test – badanie molekularne</b> Analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 amplikonów przy użyciu reakcji PCR<sup>1)</sup>/ sekwencjonowania Sangera / prostych zestawów diagnostycznych lub analiza ekspresji / obecności genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody real-time PCR (RQ-PCR).</p>
2.	Złożone badanie genetyczne	<p><b>2.1.</b> Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu <b>dwu lub kilku metod prążkowych</b></p> <p><b>2.2.</b> Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu <b>jednej metody prążkowej z równoległą analizą FISH2)</b> z użyciem <b>1-2 sond</b> lub z <b>prostym badaniem molekularnym</b></p> <p><b>2.3.</b> FISH<sup>2)</sup>/ISH<sup>3)</sup> do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (<b>od 2 do 3 sond</b>)</p> <p><b>2.4.</b> FISH<sup>2)</sup> do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (<b>od 1 do 2 sond</b>) z <b>równoległą analizą kariotypu</b> lub z <b>prostym badaniem molekularnym</b></p> <p><b>2.5. C-Ig-FISH<sup>2)</sup> (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) ocena statusu kilku genów w wyodrębnionej populacji plazmacytów</b> (zestaw sond zgodnie z zaleceniami klinicznymi)</p> <p><b>2.6. Złożony test – badanie molekularne</b> Analiza 6-40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS lub analiza przy użyciu prostej reakcji PCR<sup>1)</sup> z dodatkowym zastosowaniem Southern Blot lub badanie mutacji dynamicznych lub analiza duplikacji/delecji lub analiza metylacji</p>
3.	Zaawansowane badanie genetyczne	<p><b>3.1.</b> Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu <b>jednej metody prążkowej z równoległymi badaniami analizą FISH</b> z użyciem <b>&gt;2 sond</b> lub z <b>badaniem molekularnym (2 proste lub 1 złożone badanie molekularne)</b></p> <p><b>3.2.</b> FISH/ISH<sup>2),3)</sup> do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej o najmniej 4 sond lub z zastosowaniem co najmniej 3<sup>4)</sup> sond z równoległym badaniem molekularnym</p> <p><b>3.3. Test zaawansowany – badanie molekularne</b> Profil ekspresji genów GEP (<i>Gene Expression Profiling</i>) - różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom lub sekwencjonowanie NGS (powyżej 40 amplikonów)</p>

<sup>1)</sup> badanie metodą PCR lub modyfikacjami tej metody (RT-PCR, RQ-PCR, nested-PCR, real time PCR i inne)

<sup>2)</sup> oznaczenie FISH użyte w tabeli oznacza fluorescencyjną hybrydyzację in situ

<sup>3)</sup> oznaczenie ISH użyte w tabeli oznacza niefluorescencyjną hybrydyzację in situ (np. CISH, SISH i metody pokrewne)

<sup>4)</sup> w NDRP: 2 (dwu) sond o ile w równoległym badaniu molekularnym nie stwierdzono klinicznie istotnych mutacji i w badaniu immunohistochemicznym potwierdzono obecność istotnego klinicznie białka fuzyjnego

a niewielka ilość dostępnego materiału tkankowego jest czynnikiem limitującym zastosowanie innych technik molekularnych. Ponadto, w realiach polskich sprzęt umożliwiający użycie testów qPCR jest relatywnie tani i szeroko dostępny w laboratoriach w przeciwieństwie do drogiego i wymagającego doświadczonego personelu sprzętu do technologii NGS, którym dysponuje jedynie kilka laboratoriów

w Polsce. Dotychczasowe zapisy uwzględniają klasyczne metody biologii molekularnej, natomiast nie wspominają jednoznacznie o możliwości wykorzystania wyżej wymienionej technologii do złożonych diagnostycznych badań genetycznych np. w raku jelita grubego czy płuca. Wprowadzone zmiany mają również uzasadnienie kosztowe, gdyż mieszczą się w dotychczasowych przedziałach cenowych.

Poniżej przedstawiono (czerwona czcionka) zaproponowane korekty w zakresie dostosowania do obecnych zaleceń ekspertów, które zgłoszono do projektów zarządzenia Prezesa NFZ w 2019 roku.

Rysunek 2  
Proponowane korekty (czerwona czcionka).

#### Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych

(ICD-10: C15 – C20, **C34**, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C56, C57, C64, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C82, C83, C85, C88, C90.0, C90.1, C90.2, C91.0, C91.1, C 92.0, C92.1, C93.1, D33, D45, D46, D47, D76 - z rozszerzeniami do pięciu znaków)

Lp.	Zakres badań genetycznych	Kategoria szczegółowa
1.	Proste badanie genetyczne	<p><b>1.1.</b> Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu <b>jednej metody prążkowej</b></p> <p><b>1.2. FISH<sup>2)</sup>/ISH<sup>3)</sup></b> (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) do komórek nowotworowych z zastosowaniem <b>jednej sondy</b> DNA lub sondy z zestawem kontrolnym</p> <p><b>1.3. Prosty test – badanie molekularne</b></p> <p>Analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 amplikonów przy użyciu reakcji PCR<sup>1)</sup>/ sekwencjonowania Sangera / prostych zestawów diagnostycznych lub analiza ekspresji / obecności genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody real-time PCR (RQ-PCR).</p>
2.	Złożone badanie genetyczne	<p><b>2.1.</b> Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu <b>dwu lub kilku metod prążkowych</b></p> <p><b>2.2.</b> Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu <b>jednej metody prążkowej z równoległą analizą FISH<sup>2)</sup></b></p> <p><b>z użyciem 1-2 sond lub z prostym badaniem molekularnym</b></p> <p><b>2.3 FISH<sup>2)</sup>/ISH<sup>3)</sup></b> do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (<b>od 2 do 3 sond</b>)</p> <p><b>2.4. FISH<sup>2)</sup></b> do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (<b>od 1 do 2 sond</b>) <b>z równoległą analizą kariotypu</b> lub <b>z prostym badaniem molekularnym</b></p> <p><b>2.5. C-Ig-FISH<sup>2)</sup> (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) ocena statusu kilku genów w wyodrębnionej populacji plazmacytów</b> (zestaw sond zgodnie z zaleceniami klinicznymi)</p> <p><b>2.6. Złożony test – badanie molekularne</b></p> <p>Analiza 6-40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS lub analiza <b>kilkudziesięciu mutacji</b> przy użyciu prostej reakcji PCR<sup>1)</sup> <b>z dodatkowym zastosowaniem Southern Blot z wykorzystaniem 2-3 prostych zestawów diagnostycznych lub jednego złożonego zestawu diagnostycznego do oceny statusu 2-3 genów.</b></p> <p>lub badanie mutacji dynamicznych</p> <p>lub analiza duplikacji/delekcji</p> <p>lub analiza metylacji</p>
3.	Zaawansowane badanie genetyczne	<p><b>3.1.</b> Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu <b>jednej metody prążkowej z równoległymi badaniami analizą FISH</b> z użyciem <b>&gt;2 sond</b> lub <b>z badaniem molekularnym (2 proste lub 1 złożone badanie molekularne)</b></p> <p><b>3.2. FISH/ISH<sup>2),3)</sup></b> do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej 4 sond lub z zastosowaniem co najmniej 3<sup>4)</sup> sond z równoległym badaniem molekularnym</p> <p><b>3.3. Analiza mutacji i rearanżacji genów z wykorzystaniem co najmniej 3 prostych zestawów diagnostycznych lub złożonego zestawu diagnostycznego, do oceny statusu co najmniej 2 genów na poziomie DNA (mutacje punktowe oraz małe delekcje/insercje) i rearanżacji co najmniej 2 genów metodą FISH/ISH<sup>2),3)</sup> do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej 3<sup>5)</sup> sond.</b></p> <p><b>3.3-4. Test zaawansowany – badanie molekularne</b></p> <p>Profil ekspresji genów GEP (<i>Gene Expression Profiling</i>) - różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom</p> <p>lub sekwencjonowanie NGS (powyżej 40 amplikonów)</p> <p><b>lub złożonych testów PCR<sup>1)</sup> oceniających status co najmniej 1 genu na poziomie DNA (mutacje punktowe oraz małe delekcje/insercje) i co najmniej 2 genów na poziomie RNA (fuzje genowe)</b></p>

<sup>1)</sup> badanie metodą PCR lub modyfikacjami tej metody (RT-PCR, RQ-PCR, nested-PCR, real time PCR i inne)

<sup>2)</sup> oznaczenie FISH użyte w tabeli oznacza fluorescencyjną hybrydyzację in situ

<sup>3)</sup> oznaczenie ISH użyte w tabeli oznacza niefluorescencyjną hybrydyzację in situ (np. CISH, SISH i metody pokrewne)

<sup>4)</sup> w NDRP: 2 (dwóch) zestawów diagnostycznych identyfikujących niezależne molekularne markery predykcyjne o ile w równoległym badaniu molekularnym nie stwierdzono klinicznie istotnych wariantów genetycznych i w badaniu immunohistochemicznym potwierdzono obecność istotnego klinicznie białka fuzyjnego

<sup>5)</sup> w NDRP: 2 (dwóch) zestawów diagnostycznych identyfikujących niezależne molekularne markery predykcyjne o ile w równoległych badaniach nie stwierdzono klinicznie istotnych wariantów genetycznych

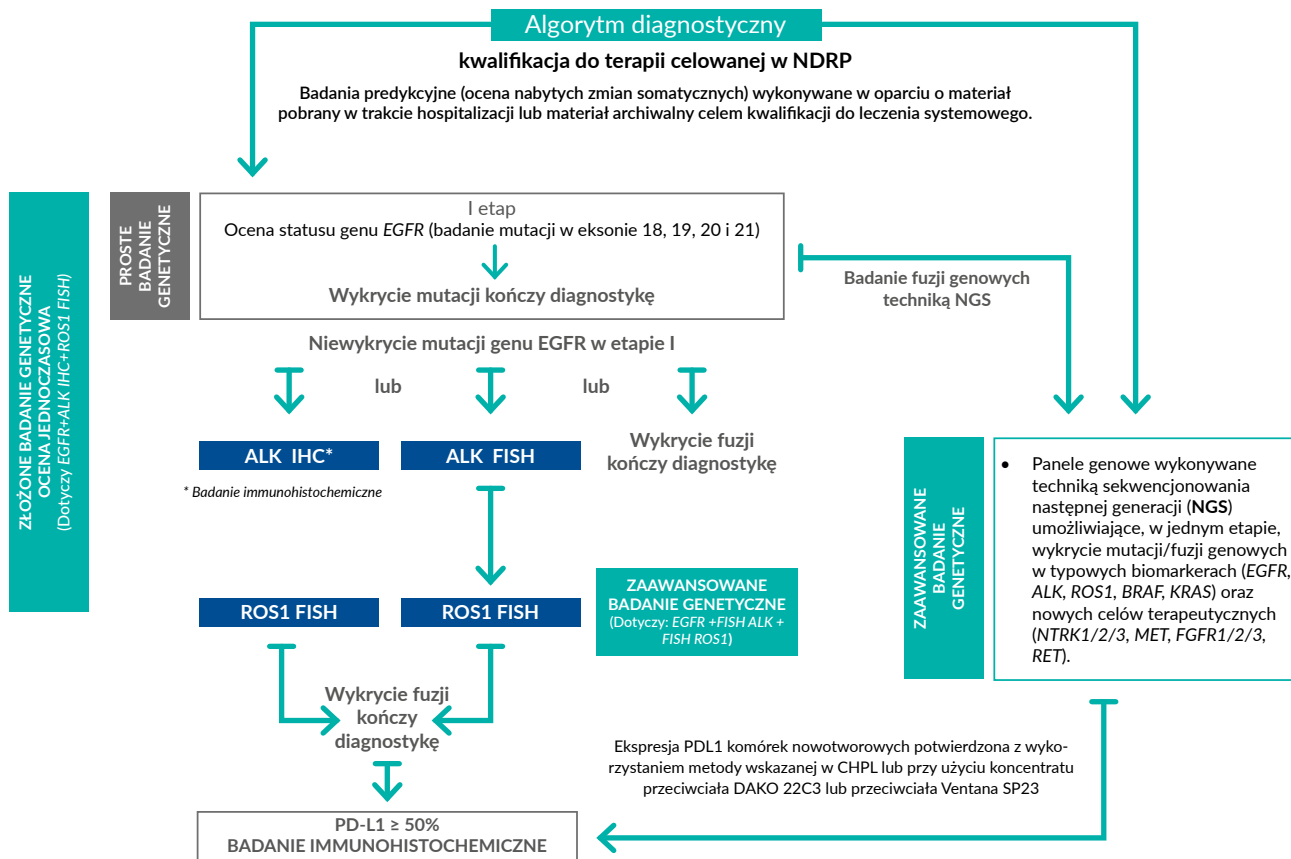
W oparciu o obowiązujące przepisy rozliczany jest cały komplet badań (jedno proste i dwa złożone), które mogą być i często są wykonywane w różnych laboratoriach. Taka strategia jest w naszej ocenie kosztowo nieefektywna, skutkuje również znaczącym przedłużaniem procesu diagnostycznego oraz zwiększa ryzyko złej dystrybucji materiału biopsyjnego i konieczności rebiopsji.

Diagnostyczne badania genetyczne w niedrobnokomórkowym raku płuca są obecnie najbardziej rozbudowaną diagnostyką w niehematologicznych nowotworach nabytych. Dostępnych jest tu wiele terapii celowanych ukierunkowa-

nych na różne cele molekularne. Testowaniu genetycznemu należy poddać wiele markerów molekularnych (Schemat 2), a ocenie podlegają różne klasy zmian genetycznych, tj. mutacje punktowe, małe, delecja/insercja, fuzje genowe i amplifikacje genów. Dlatego rozliczanie diagnostyki molekularnej, w tym nowotworze, jest najbardziej złożone i uwzględnia wszystkie trzy produkty rozliczeniowe: badania proste, złożone, i zaawansowane. Należy również zwrócić uwagę na to, że często diagnostyka genetyczna jest połączona z badaniami immunohistochemicznymi, które na chwilę obecną, nie są finansowane przez NFZ.

## Schemat 2

Algorytm diagnostyczny kwalifikacji do terapii celowanej w NDRP.





## Analiza sprawozdanych i sfinansowanych przez NFZ badań genetycznych w latach 2017-2019

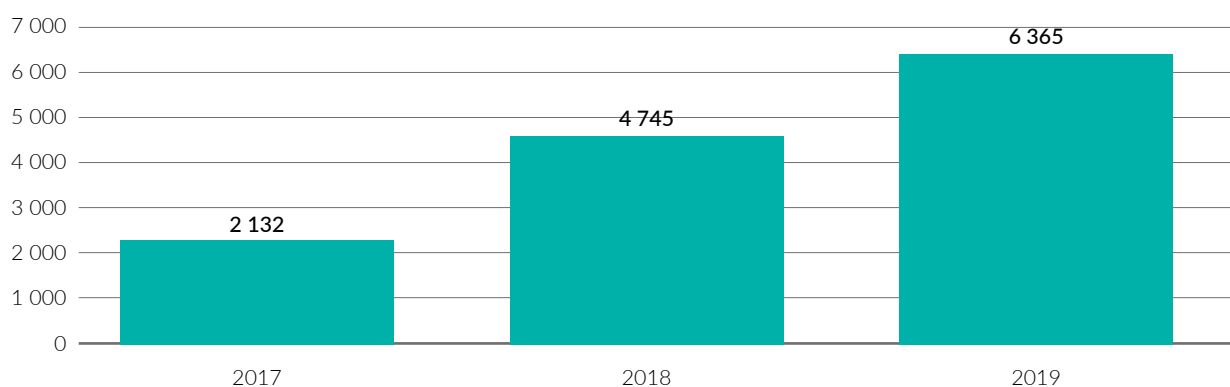
Wprowadzony od 2017 roku nowy model finansowania badań genetycznych zdecydowanie miał wpływ na dostępność do diagnostyki molekularnej. Przeprowadzono analizę sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych w latach 2017-2019. W zestawieniach uwzględniono wyłącznie badania genetyczne, które zrealizowano i sfinansowano w ramach zawartych przez świadczeniodawców umów z Narodowym Funduszem Zdrowia. Dodatkowo podjęto analizę dostępności pacjenta do leczenia innowacyjnego w ra-

mach programów lekowych.

Łączne nakłady finansowe na diagnostykę molekularną w raku płuca jako wartość rozliczonych badań diagnostycznych w latach 2017-2019 wynosiły 12 900 625 zł. W analizowanym okresie sprawozdano i rozliczono łączną liczbę 13 242 diagnostycznych badań genetycznych dla rozpoznania C34, a kwota jaka została sfinansowana przez publicznego płatnika wyniosła 12 898 557 zł. Liczba badań sfinansowanych w umowie leczenie szpitale wyniosła 12 158 o łącznej wartości 12 339 163 zł, a w umowie świadczenia odrębnie kontraktowane tylko 1 084 badań genetycznych o wartości 561 462 zł.

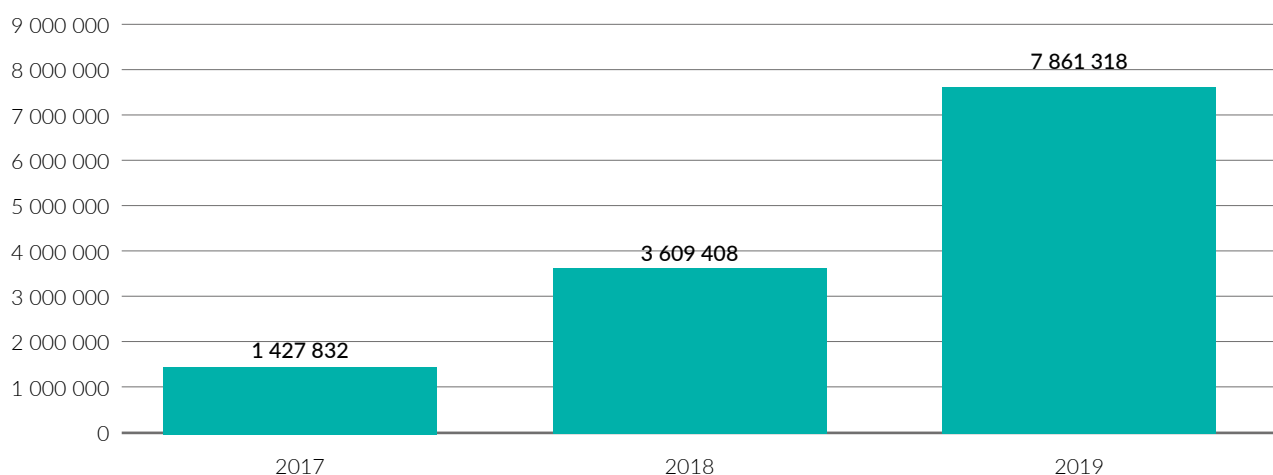
Wykres 5

Liczba sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla rozpoznania C34.



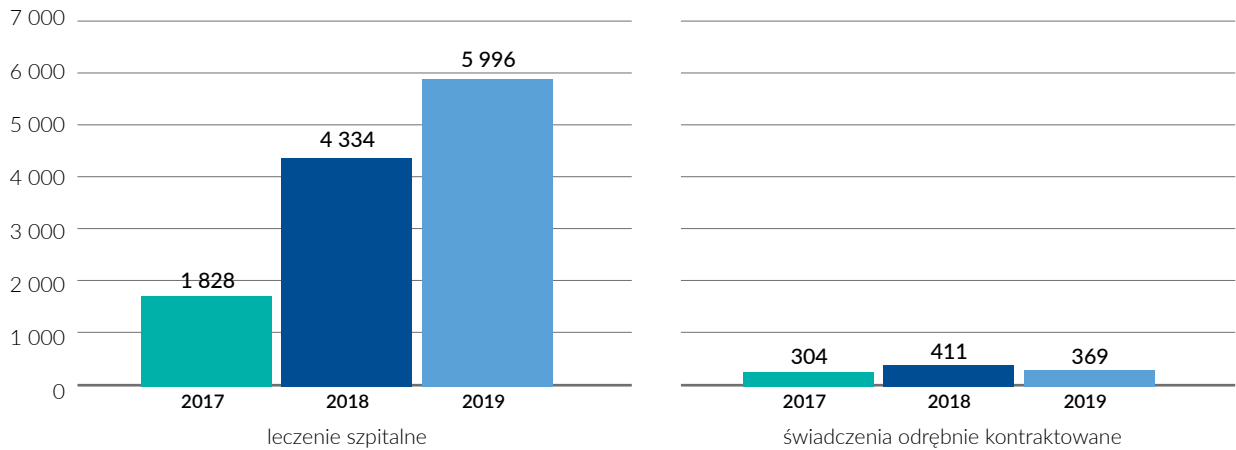
Wykres 6

Wartość sfinansowanych przez płatnika badań genetycznych w rozpoznaniu C34.



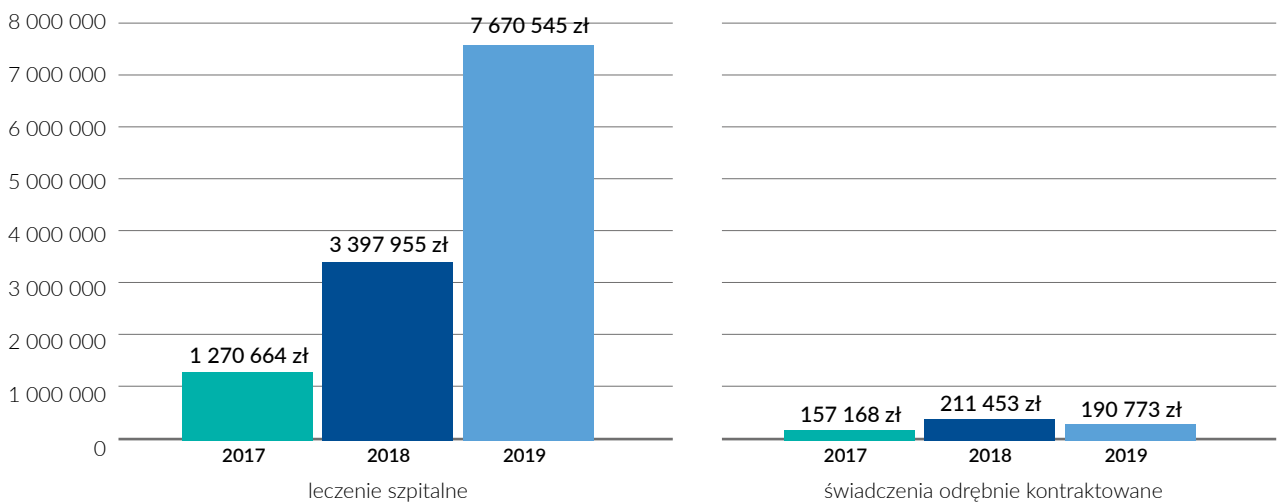
Wykres 7

Liczba wykonanych badań w latach 2017-2019 sfinansowanych przez publicznego płatnika wg umów.



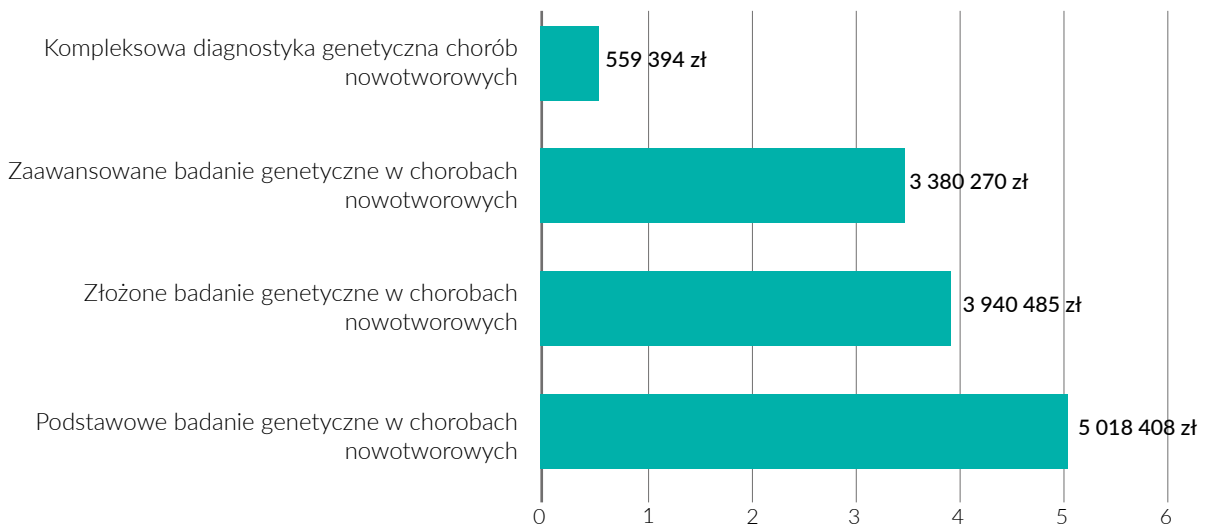
Wykres 8

Kwota finansowania wykonanych badań genetycznych wg umów u chorych z rakiem płuca w latach 2017-2019.



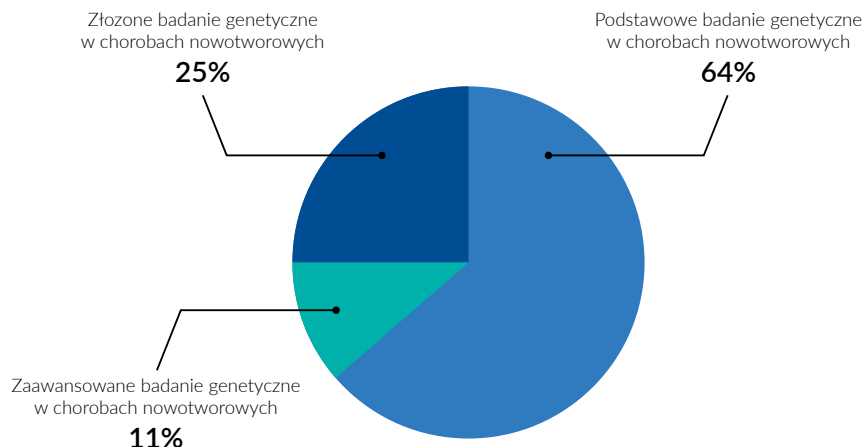
Wykres 9

Wartość finansowania badań genetycznych w rozpoznaniu C34 w latach 2017-2019.



Wykres 10

Procentowy udział rodzajów badań genetycznych w chorobach nowotworowych dla rozpoznania C34 w latach 2017-2019.



Największe nakłady finansowe na diagnostykę molekularną w raku płuca w latach 2017-2019 zostały przeznaczone na podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych, a najmniejsze w ramach produktu kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych.

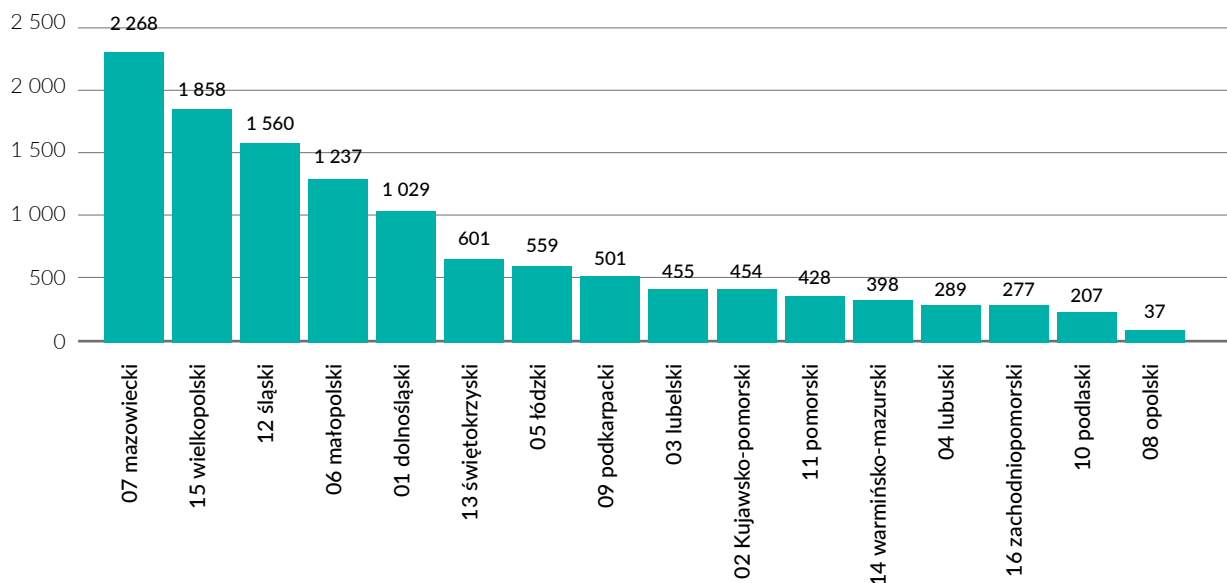
W analizowanym okresie największy udział procentowy udział sprawozdanych i rozliczonych w ramach nowego modelu finansowania badań

genetycznych miały podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych (aż 64%), sfinansowane w kwocie 5 018 408 zł przez NFZ.

Największą liczbę badań dla rozpoznania raka płuca sprawozdano w województwach mazowieckim i wielkopolskim, odpowiednio: 2 268 i 1 858 przypadków. Trzecim w kolejności było województwo śląskie: 1 560 przypadków.

Wykres 11

Liczba sprawozdanych badań genetycznych dla rozpoznania C34 w oddziałach wojewódzkich w umowie leczenia szpitalne w latach 2017-2019.



Wykres 12

Liczba sprawozdanych badań genetycznych dla rozpoznania C34 w oddziałach wojewódzkich w umowie rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane w latach 2017-2019.

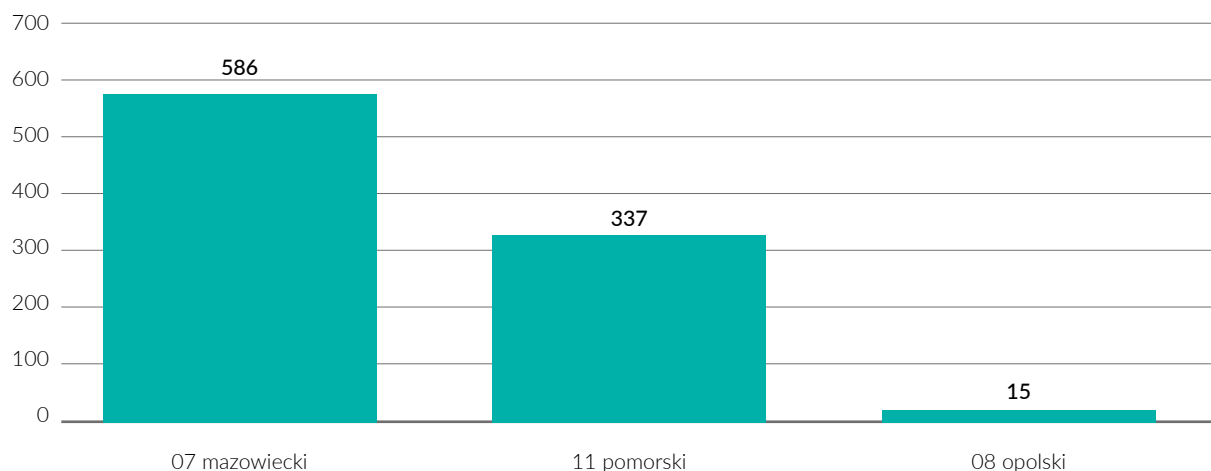


Tabela 10

Liczba rozliczonych badań genetycznych dla rozpoznania C34.

Rodzaje umów NFZ	2017	2018	2019	Suma końcowa
<b>UMOWA RODZAJU LECZENIE SZPITALNE</b>	<b>1 828</b>	<b>4 334</b>	<b>5 996</b>	<b>12 158</b>
Ryczałt	1 179	1 313	1 394	3 886
Pakiet onkologiczny	434	1 140	1 534	3 108
Świadczenia poza pakietem onkologicznym	215	1 881	3 068	5 164
<b>Umowa rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane (ryczałt)</b>	<b>304</b>	<b>411</b>	<b>211</b>	<b>924</b>
<b>Razem liczba badań genetycznych rozliczonych dla rozpoznania ICD10: C34 w umowach NFZ</b>				
	2 132	4 745	6 365	13 242

Tabela 11

Liczba sfinansowanych badań genetycznych dla rozpoznania C34 w umowie rodzaju leczenie szpitalne w zakresach w latach 2017-2019.

Zakresy w umowie rodzaju leczenie szpitalne	2017	2018	2019	Suma końcowa
<b>Badania genetyczne z materiału archiwalnego</b>				
Chirurgia klatki piersiowej		251	1 008	1 259
Chirurgia onkologiczna		34	175	209
Choroby płuc		24	113	137
Onkologia kliniczna		2	22	24
<b>Badania genetyczne – szpitalne materiał „świeży” pobrany w trakcie hospitalizacji</b>				
Chirurgia klatki piersiowej	835	1 834	2 206	4 875
Choroby płuc	947	2 033	2 320	5 300
Onkologia kliniczna	45	117	110	272
Choroby płuc specjalistyczne		33	30	63
Pozostałe zakresy	1	2	12	19

Badania genetyczne diagnostyczne dla rozpoznania raka płuca rozliczają przede wszystkim w zakresie limitowanym 5 164, w pakiecie onkologicznym 3 108 oraz w ryczałcie 3 886 badań. Dominującym zakresem była chirurgia klatki piersiowej dla badań materiału pobranego w trakcie hospitalizacji oraz materiału archiwalnego.

Dane z tabeli 11 wskazują na istotną rolę jaką odgrywają w diagnostyce raka płuca oddziały chirurgii klatki piersiowej. Blisko 70% badań

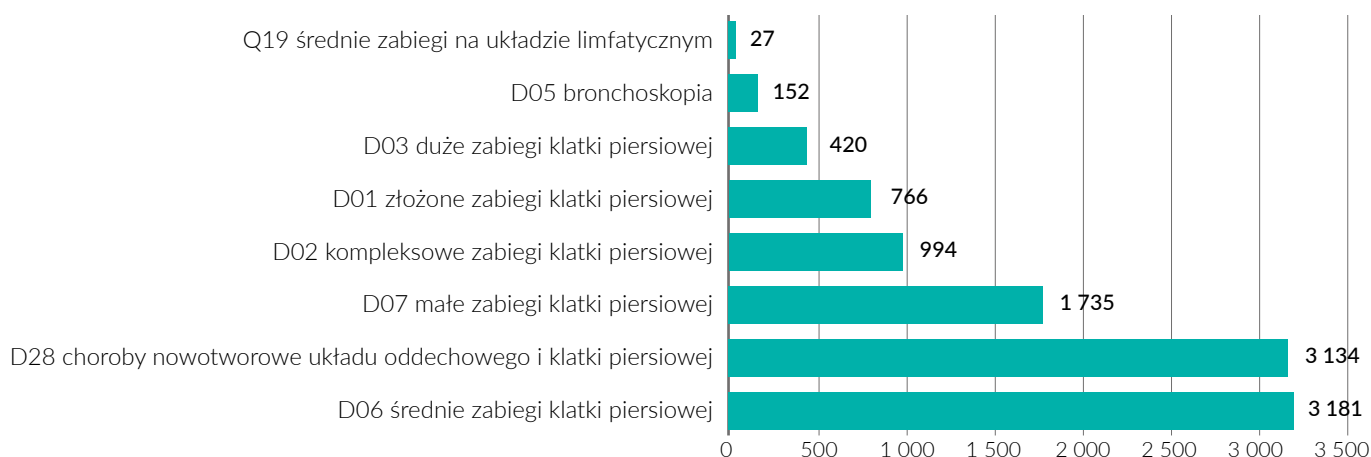
archiwalnych i 46% z materiału „świeżego” zostało wykonanych na podstawie skierowania właśnie z tych oddziałów. Zwraca uwagę również blisko 50% odsetek badań z materiału „świeżego” wykonanych w oddziałach pulmonologicznych.

Najczęstsza rozliczaną grupą dla hospitalizacji, podczas, której pobrano materiał dla wykonania badania diagnostycznego była grupa D06 – średnie zabiegi klatki piersiowej oraz D28 choroby nowotworowe układu oddechowego.

Od roku 2017 dominowały w rozliczeniach proste badania diagnostyczne. Od II półrocza odnotowano wzrost rozliczeń zaawansowanych badań genetycznych, co może być spowodowane dostępnością nowych technologii diagnostycznych opartych o NGS. W II półroczu 2019 odnotowano dalszy wzrost rozliczanych badań zaawansowanych i stopniowy spadek prostych oraz złożonych genetycznych.

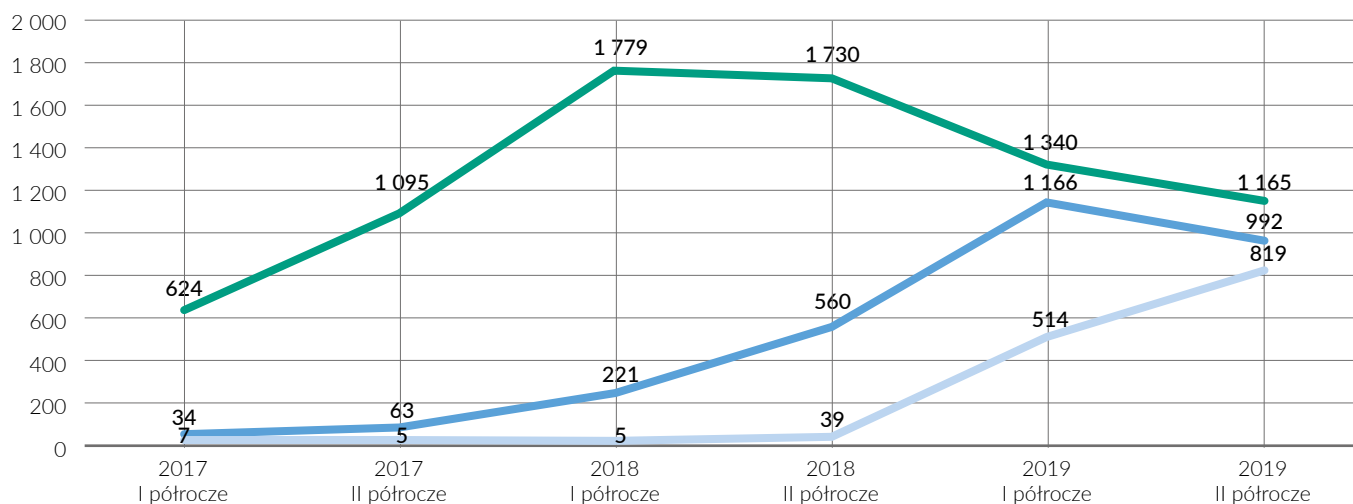
#### Wykres 13

Liczba badań genetycznych dla rozpoznania C34 rozliczonych z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji zabiegowych rozliczonych grupą JGP w okresie 2017-2019.



#### Wykres 14

Liczba sfinansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umowy leczenia szpitalne z udziałem na produkty rozliczeniowe w latach 2017-2019.



Szczegółowe zestawienie sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych u chorych w raku płuca w umowach NFZ, które zostały sfinansowane w zakresach nielimi-

towanym (pakiet onkologicznym) i w zakresach limitowanych w latach 2017-2019 znajduje się poniżej.

Tabela 12

Produkty rozliczeniowe w umowach NFZ dotyczących badań genetycznych w chorobach nowotworowych dla rozpoznania C34 sfinansowane w pakiecie onkologicznym i zakresach limitowanych.

PRODUKTY ROZLICZENIOWE W UMOWACH NFZ dt. badań genetycznych w chorobach nowotworowych	2017	2018	2019	razem	
	zł	zł	zł	liczba	wartość
<b>UMOWA RODZAJU LECZENIE SZPITALNE</b>					
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 115 562	2 277 201	1 625 645	7 733	5 018 408
świadczenia rozliczone w ryczałcie	715 803	645 715	382 237	2 687	1 743 756
świadczenia rozliczone w pakiecie onkologicznym	266 723	580 170	312 150	1 786	1 156 043
świadczenia rozliczone poza pakietem onkologicznym	133 037	1 051 315	931 258	3 260	2 115 610
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	125 898	1 013 676	2 800 911	3 036	3 940 485
świadczenia rozliczone w ryczałcie	93 450	380 291	685 302	893	1 159 043
świadczenia rozliczone w pakiecie onkologicznym	20 767	312 799	861 819	921	1 195 384
świadczenia rozliczone poza pakietem onkologicznym	11 681	320 568	1 253 791	1 222	1 586 058
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	29 203	107 078	3 243 989	1 389	3 380 270
świadczenia rozliczone w ryczałcie	9 734	60 840	674 107	306	744 682
świadczenia rozliczone w pakiecie onkologicznym	17 035	12 168	946 670	401	975 874
świadczenia rozliczone poza pakietem onkologicznym	3 343	34 070	1 623 211	682	1 659 715
<b>UMOWA RODZAJU ŚWIADCZENIA ODREBNIIE KONTRAKTOWANE</b>					
Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	157 168	211 453	190 773	1 082	556 394
			razem	13 242	12 900 625

Tabela 13

Liczba i wartość sfinansowanych archiwalnych badań genetycznych w chorobach nowotworowych dla rozpoznania ICD10 C34 w latach 2018-2019.

BADANIA GENETYCZNE – ARCHIWALNE	2018		2019		razem	
	liczba	wartość	liczba	wartość	liczba	wartość
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	208	134 984 zł	382	247 903 zł	590	382 886 zł
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	99	128 494 zł	598	776 156 zł	697	904 650 zł
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	4	9 734 zł	338	822 557 zł	342	832 291 zł
razem	311	273 212 zł	1 318	1 846 616 zł	1 629	2 119 828 zł

Tabela 14

Liczba badań genetycznych sfinansowanych jako kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych na pacjenta w okresie 2017-2019 dla rozpoznania ICD10 C34.

Liczba badań z umowy rodzaj świadczenia odrębnie kontraktowane na pojedynczego pacjenta	liczba badań	wartość
1 badanie genetyczne	868	448 756 zł
2 badania genetyczne	181	93 577 zł
3 badania genetyczne	24	12 408 zł
4 badania genetyczne	8	4 136 zł

Tabela 15

Liczba badań genetycznych sfinansowanych w umowie leczenie szpitalne na pacjenta w okresie 2017-2019 dla rozpoznania ICD10 C34.

Liczba badań z umowy rodzaj leczenie szpitalne na pojedynczego pacjenta	liczba badań	wartość
1 badanie genetyczne	10 738	10 854 180 zł
2 badania genetyczne	1 295	1 349 188 zł
3 badania genetyczne	114	127 358 zł
4 badania genetyczne	8	6 490 zł
7 badań genetycznych	1	649 zł

## Czas oczekiwania po wykonaniu badania do podania leku w programie lekowym

U chorych, którym wykonano, sprawozdano i rozliczono diagnostyczne badania genetyczne z rozpoznaniem raka płuca C34 w latach 2017-2019, a następnie podano lek z programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

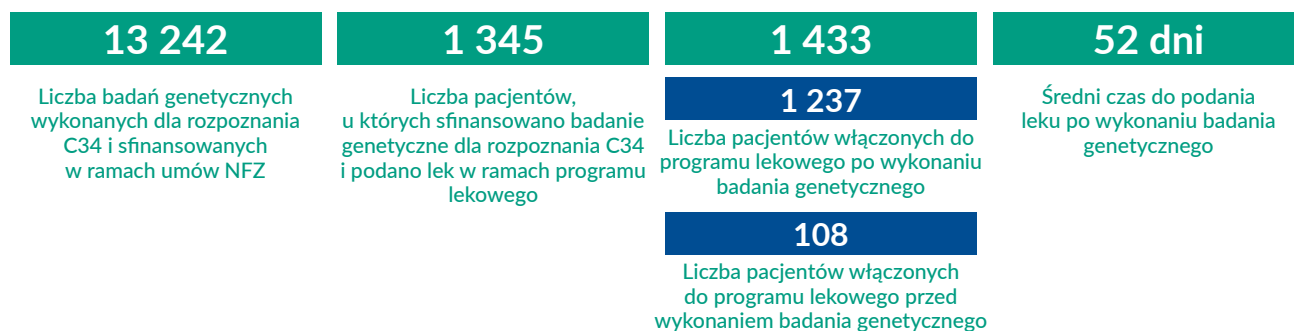
obliczono średni czas oczekiwania dla całej Polski oraz dla poszczególnych województw.

Łącznie w latach 2017-2019 wykonano 13 242 diagnostycznych badań genetycznych u chorych z rozpoznaniem raka płuca (C34). Z tego 1 345 chorym podano lek z programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca, w tym u 1 237 chorych badanie genetyczne było rozliczone przed włączeniem

do programu. Średni czas oczekiwania na podanie leku w tym programie po sprawozdaniu wyniku badania genetycznego dla całej Polski wynosił 52 dni. Budzi to duże wątpliwości czy wobec tak długiego czasu oczekiwania na rozpoczęcie leczenia w programie lekowym raka płuca, leczenie to będzie efektywne. Nasuwa się też pytanie o jakość diagnostyki i koordynację całego procesu diagnostyki i leczenia.

Schemat 3

Średni czas oczekiwania na podanie leku w programie lekowych u chorych, u których sprawozdano diagnostyczne badanie genetyczne z rozpoznaniem raka płuca C34.



Schemat 4

Łączna liczba pacjentów, u których sfinansowano badanie genetyczne dla rozpoznania C34 i podano lek w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w latach 2017-2019 z potencjalnej populacji chorych w Polsce. [79]

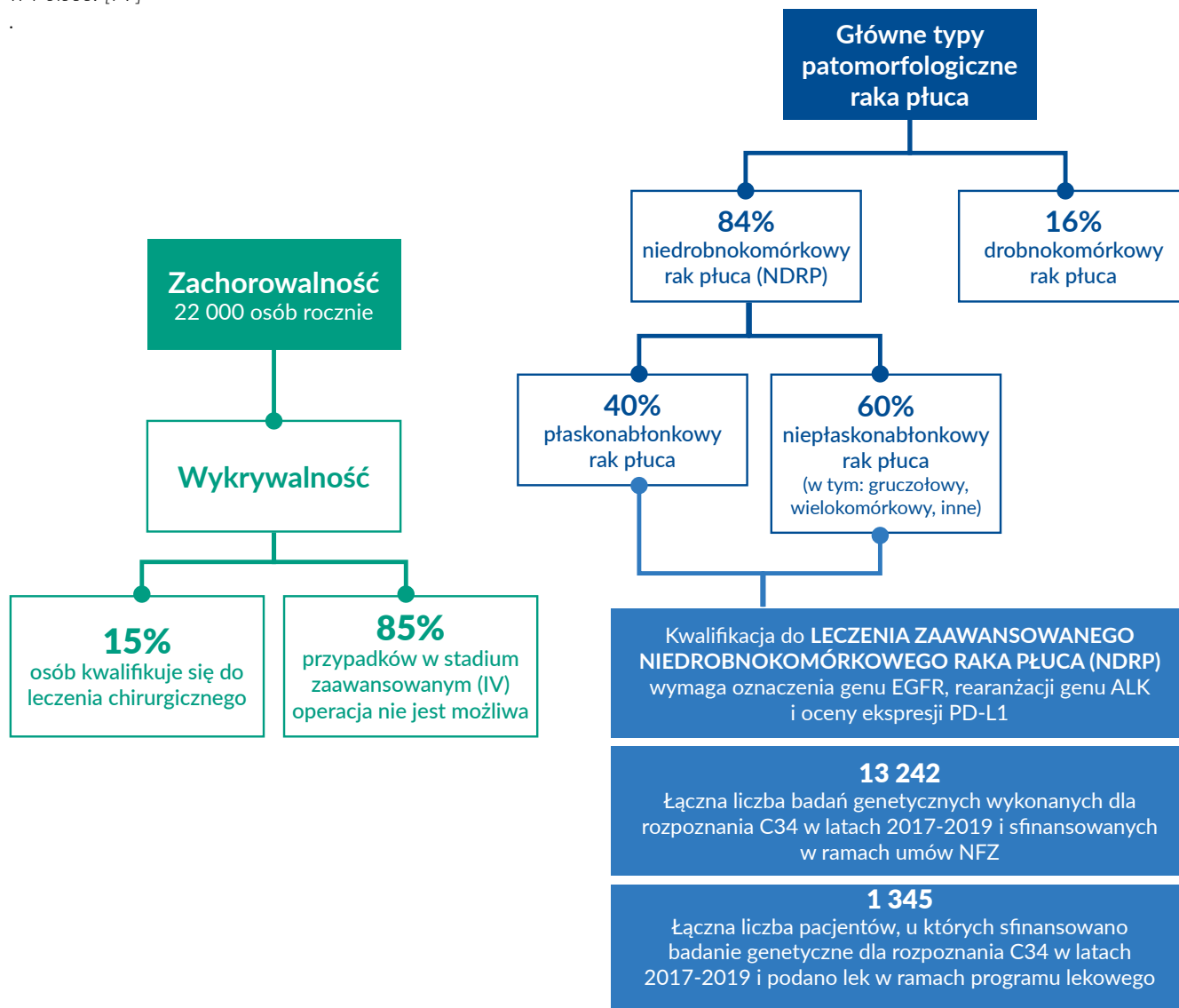


Tabela 16

Średni czas oczekiwania na podanie leku w programie lekowym u chorych, u których sprawozdano diagnostyczne badanie genetyczne z rozpoznaniem raka płuca C34 z materiału świeżego i materiału archiwalnego.

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	liczba badań genetycznych*	średni czas oczekiwania**
<b>Umowa leczenie szpitalne, w tym</b>	<b>1 192</b>	<b>57</b>
badania genetyczne z materiału archiwalne	298	44
badania genetyczne z materiału świeżego	894	62
<b>Umowa świadczenia odrębnie kontraktowane</b>	<b>153</b>	<b>10</b>
	1 345	52

\* Liczba pacjentów, u których wykonano i rozliczono diagnostyczne badania genetyczne z rozpoznaniem C34 i podano lek z programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

\*\* Średni czas od sprawozdania i rozliczenia wyniku diagnostycznego badania genetycznego do podania leku w programie lekowym



Średni czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia w raku płuca po rozliczeniu badania molekularnego z materiału świeżego wynosił aż 52, dni który również zawierał czas oczekiwania na opracowanie materiału patomorfologicznego. Nie ma wątpliwości, że tak długi czas do rozpoczęcia leczenia u chorych zaawansowanych wpływa negatywnie na skuteczność terapii i rokowanie. Mając na uwadze z jednej strony szeroko rozumiane dobro chorego a z drugiej bardzo wysoki koszt terapii innowacyjnych rodzi się konieczność wdrożenia systemu monitorowania tzw. ścieżki chorego tak, aby skrócić do minimum czas do rozpoczęcia leczenia. Krajowa Sieć Onkologiczna (KSO) będzie odgrywała w tym procesie kluczową rolę. Potwierdzają to dane z tabeli 17, gdzie czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia po rozliczeniu badania molekularnego w szpitalach ogólnopolskich wynosi 46

dni a w przypadku szpitala powiatowego 69 dni. Czas ten jest też różny w poszczególnych województwach. Najkrótszy jest w województwie świętokrzyskim -25 dni/55 chorych włączonych po rozliczeniu badania z NFZ i najdłuższy w województwie podlaskim 86 dni/14 chorych włączonych do leczenia po rozliczeniu badania z NFZ.

Podstawą efektywnej diagnostyki jest przede wszystkim współpraca pomiędzy zakładem/pracownią patomorfologiczną a laboratorium genetycznym/molekularnym. Umożliwia to prowadzenie skoordynowanej a jednocześnie interdyscyplinarnej diagnostyki patomorfologiczno-molekularnej we współpracy z klinicystami. Prowadzenie kompleksowej diagnostyki powinno być konkluzywne zarówno w aspekcie merytorycznym jak i organizacyjnym. Czas w tym wypadku odgrywa kluczową rolę.

Tabela 17

Średni czas oczekiwania na podanie leku w programie lekowym chorym, u których sprawozdano i rozliczono diagnostyczne badanie genetyczne z rozpoznaniem raka płuca (C34).

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	Liczba pacjentów*	Średnia z czas włączenia do programu**
<b>wszystkie województwa</b>	<b>1 345</b>	<b>52</b>
w tym w poszczególnych województwach		
01 Dolnośląskie	111	67
02 Kujawsko-pomorskie	46	59
03 Lubelskie	60	49
04 Lubuskie	30	61
05 Łódzkie	64	73
06 Małopolskie	133	54
07 Mazowieckie	366	42
08 Opolskie	11	58
09 Podkarpackie	72	57
10 Podlaskie	14	86
11 Pomorskie	83	27
12 Śląskie	119	72
13 Świętokrzyskie	53	25
14 Warmińsko-mazurskie	25	58
15 Wielkopolskie	135	46
16 Zachodniopomorskie	23	75

\* Liczba pacjentów, u których wykonano i rozliczono diagnostyczne badania genetyczne z rozpoznaniem C34 i podano lek z programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

\*\* Średni czas od sprawozdania i rozliczenia wyniku diagnostycznego badania genetycznego do podania leku w programie lekowym

Tabela 18

Średni czas oczekiwania na podanie leku w programie lekowym u chorych, u których sprawozdano diagnostyczne badanie genetyczne z rozpoznaniem raka płuca C34 z podziałem na grupy podmiotów leczniczych.

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	liczba badań genetycznych*	średni czas oczekiwania**
Szpitala ogólnopolskie (instytuty i szpitale kliniczne)	480	46
Szpitala III stopnia	229	51
Szpitala onkologiczne	175	41
Szpitala II stopnia	65	66
Szpitala I stopnia	2	69
Szpitala pulmonologiczne	394	62
	<b>1 345</b>	<b>52</b>

\* Liczba pacjentów, u których wykonano i rozliczono diagnostyczne badania genetyczne z rozpoznaniem C34 i podano lek z programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

\*\* Średni czas od sprawozdania i rozliczenia wyniku diagnostycznego badania genetycznego do podania leku w programie lekowym

## Podsumowanie

Rozpoznanie patomorfologiczne jest kluczowe dla następujących po etapie diagnostycznym kolejnych zdarzeń dotyczących terapii pacjenta. Wprowadzenie bezpośredniego finansowania badań patomorfologicznych jest sposobem na zapewnienie odpowiednich środków na wykonanie, czasem kosztowego panelu badań dodatkowych, niezbędnych dla sformułowania rozpoznania zawierającego niezbędne elementy dla planowania leczenia. Wprowadzenie odrębnego finansowania zostało poprzedzone wprowadzeniem jednolitych, standaryzowanych zasad przeprowadzania badania, tak pod względem organizacyjnym jak i ścieżki „technicznej”.

Prawidłowa diagnostyka molekularna w raku płuca z użyciem nowoczesnych metod i technologii wymaga nakładów finansowych, a ich rozważne rozdysponowanie może przełożyć się wprost na skutki leczenia. Dla chorego jest to możliwość zastosowania lepszych opcji terapeutycznych, a dla systemu finansowania

ochrony zdrowia mniejsze straty na przypadkowym, nieskutecznym stosowaniu drogich terapii, w tym wymierne oszczędności w wydatkach na terapie lekowe ukierunkowane molekularnie (wyeliminowanie niewłaściwej kwalifikacji do leczenia). W rezultacie ułatwiony od 2017 roku dostęp do badania genetycznego powinien skutkować powrotem do zdrowia pacjentów z chorobą nowotworową.

Analiza dostępności do innowacyjnych terapii wskazuje, że niezbędna jest koordynacja procesu diagnostycznego w wyspecjalizowanych laboratoriach, które posiadają wysokiej klasy kadrę diagnostów molekularnych i genetycznych oraz wykorzystują najnowsze certyfikowane technologie diagnostyczne. Należy dołożyć wszelkich starań, aby czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia u chorych na raka płuca skrócić do niezbędnego minimum.

## ROZDZIAŁ 9 /



## Leczenie chirurgiczne raka płuca

prof. dr hab. n. med. Witold Rzyman,

dr n. med. Maciej Głogowski

Według obowiązujących standardów leczenie chirurgiczne raka płuca jest metodą z wyboru u chorych w I i II stopniu zaawansowania oraz niektórych pacjentów w stopniu IIIA (bez przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia – cecha N2) klasyfikacji TNM. U części chorych z tej grupy, z przeciwwskazaniami medycznymi do operacji wynikającymi ze złego stopnia sprawności, ograniczonej wydolności oddechowej lub kardiologicznej, z wysokim ryzykiem ciężkich powikłań pooperacyjnych i zgonu, postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna (tylko u pacjentów z cecha T1 i T2 bez przerzutów do węzłów chłonnych) oraz jednoczasowa radiochemioterapia lub radykalna radioterapia. Według danych Krajowego Rejestru Raka Płuca odsetek chorych na raka płuca operowanych w Polsce waha się w ostatnich latach w granicach 15-18%.

W krajach Europy Zachodniej oraz w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie odsetek ten przekracza 20% sięgając nawet 25%. Różnice te mogą wynikać z wielu czynników. Najważniejszym z nich jest wykrycie raka płuca we wczesnym stopniu zaawansowania. Przyczynić się do tego może szerokie wprowadzenie programu badań przesiewowych raka płuca z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej. Badania takie powinny być – zgodnie z Europejskimi wytycznymi, jak również z polskim programem pilotażowym wczesnego wykrywania raka płuca (Ministerstwo Zdrowia) – realizowane w ośrodkach, w których istnieją do tego warunki i spełnione są wymagania sprzętowe oraz które posiadają wielodyscyplinarny zespół. Istotną rolę w decyzjach zespołu wielodyscyplinarnego ma doświadczony specjalista chirurgii klatki piersiowej, co niewątpliwie przy obecnych realiach kadrowych stanowi problem systemowy. Rola zespołu wielodyscyplinarnego podkreślana jest przede wszystkim

na etapie decyzji diagnostycznych i terapeutycznych. Udział w pracach zespołu wielodyscyplinarnego specjalistów reprezentujących chirurgię klatki piersiowej, onkologię kliniczną, radioterapię, pneumonologię, radiologię oraz w określonych sytuacjach kardiologię, endokrynologię, geriatricę i rehabilitację medyczną pozwalają na zwiększenie bezpieczeństwa leczonych chorych. Aktywny zespół mający na celu nieprzeoczenie pacjentów, u których istnieje możliwość leczenia radykalnego w pozytywny sposób wpływa na przeżycia odległe i poprzez to poprawę wyników leczenia raka płuca. Warto podkreślić, że właściwie skonstruowane programy rehabilitacji okołoooperacyjnej mogą, analogicznie jak ma to miejsce w przypadkach pacjentów kwalifikowanych do operacji przeszczepów serca, poprawiać wydolność oddechowo-kръżeniową pewniej grupy chorych, pozwalając na zmniejszenie ryzyka operacji. Jednocześnie uzasadniona decyzja zespołu wielodyscyplinarnego dyskwalifikująca pacjenta od leczenia chirurgicznego z uwagi na ryzyko ciężkich powikłań pooperacyjnych, pozwala na wdrożenie bardziej skutecznych sposobów leczenia w tej sytuacji klinicznej, czyli radio lub radiochemioterapii.

Rola zespołu wielodyscyplinarnego podkreślana jest szczególnie u chorych w stopniu zaawansowania IIIA z cecha N2. Tylko nieliczna grupa pacjentów w tym stopniu zaawansowania może być poddana leczeniu operacyjnemu jako części leczenia skojarzonego raka płuca. Wymaga to prawidłowej i bardzo wnikliwej oceny metodami diagnostyki inwazyjnej węzłów chłonnych śródpiersia, zarówno na etapie przed decyzjami terapeutycznymi jak i po leczeniu neoadiuwantowym (tzw. *restaging*). Większość tych metod (poza częścią badań EBUS wykonywanych w niektórych ośrodkach pulmonologicznych) wykonywana jest w Polsce przez torakochirurgów.

Do wyzwań należy, poza diagnostyką inwazyjną w określeniu stopnia zaawansowania, również diagnostyka inwazyjna na etapie rozpoznania. Konieczne jest wykorzystanie racjonalne wszystkich metod diagnostycznych endoskopowych z uwzględnieniem najnowszych technologii jak technik ENB (elektrobronchonawigacja), badań endoskopowych z użyciem sond radialnych i ultracienkich bronchofibroskopów wraz z technikami pobrania materiału metoda kriobiopsji, a także biopsji transtorakalnych. Pociąga to za sobą stałą konieczność inwestycyjną w odpowiedni sprzęt i szkolenie kadr. O ile w przypadkach pacjentów kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego pod względem medycznym i onkologicznym rozpoznanie może być ustalone na podstawie badania patomorfologicznego śródoperacyjnego, to problemem pozostają pacjenci kwalifikujący się do leczenia radykalnego przy zastosowaniu radioterapii jak i paliatywnego leczenia systemowego, którzy bezwzględnie wymagają potwierdzenia patomorfologicznego rozpoznania raka płuca wraz z uściśleniem immunohistochemicznym podtypu raka i odpowiednią diagnostyką molekularną czynników predykcyjnych przed rozpoczęciem leczenia. Ten problem powinien być rozwiązywany przez dedykowane temu struktury o charakterze Oddziałów Szybkiej Diagnostyki Raka Płuca (patrz Lung Cancer Unit).

W chwili obecnej rekomendowanym zakresem resekcji mięszu płucnego z powodu raka płuca jest resekcja płata (lobektomia). Usunięcie całego płuca (pneumonektomia) można wykonać jedynie w sytuacji, kiedy lobektomia nie zapewnia doszczętności operacji. Szczególnie uzasadnionym wydaje się, aby decyzja u każdego pacjenta, u którego przewidywany jest zakres operacji na drodze pneumonektomii była podejmowana przez zespół wielodyscyplinarny z uwzględnieniem możliwości

i skuteczności innych metod radykalnego leczenia onkologicznego. U chorych w stopniu I zaawansowania raka płuca i u części chorych w stopniu II standardową metodą jest wykonanie lobektomii małoinwazyjną techniką wideotorakoskopową. Pozwala to nie tylko na skrócenie czasu hospitalizacji, czy zmniejszenie bólu pooperacyjnego w porównaniu do operacji przez torakotomię, ale ma wpływ na zmniejszenie powikłań pooperacyjnych. Nie każdy pacjent z uwagi na zaawansowanie raka płuca i możliwości techniki operacyjnej może być poddany lobektomii wideotorakoskopowej, ale ważne jest, aby u każdego rozważać taką możliwość. Wymaga to jednak odpowiedniej wyceny tych procedur w związku ze znaczącym zużyciem sprzętu jednorazowego w tych operacjach co zwiększa istotnie koszty. Dodatkowo do realizacji tego celu potrzebne jest odpowiednie, stale modernizowane zaplecze sprzętowe oraz szkolenie chirurgów i pielęgniarek. W Polsce w ostatnich latach odsetek lobektomii wykonywanych w sposób małoinwazyjny znacząco rośnie do wartości porównywalnych z wielu krajami Europy zachodniej, ale zarówno utrzymanie tego poziomu jak i dalszy wzrost uzależniony jest od stałej modernizacji zaplecza sprzętowego i stałego szkolenia, czyli odpowiednich nakładów inwestycyjnych. Ponadto prawdopodobny związany z programami badań przesiewowych raka płuca przewidywany wzrost odsetka pacjentów we wczesnych stopniach zaawansowania, może spowodować w niedalekiej przyszłości, szerokie stosowanie mniejszych zakresów resekcji mięszu płuca niż obecnie, gdzie wskazane jest wykonywanie co najmniej resekcji płata płuca. Spowoduje to również nowe wyzwanie dla operacji wideotorakoskopowych w zakresie odpowiednich metod technik operacyjnych przy zastosowaniu szerokiego zaplecza sprzętowego.

Konieczne jest również opracowanie odpowiedniego długoletniego programu oceny jakości leczenia chirurgicznego w oparciu o prawidłową diagnostykę, leczenie i wyniki (odsetki pięcioletnich przeżyć) w odniesieniu do poszczególnych stopni zaawansowania.

Należy podkreślić, że stawiane wyzwania wymagają odpowiednich zasobów kadrowych, właściwego trybu szkolenia specjalistów chirurgii klatki piersiowej, co w przypadku malejącej z racji wieku liczby specjalistów w tej dziedzinie (średnia wieku chirurga klatki piersiowej to 58 lat) oraz małym zainteresowaniem nowych adeptów chirurgii, a także konieczności stałych inwestycji technologicznych i infrastrukturalnych w obecnej chwili wymaga poważnych rozwiązań systemowych.

## ROZDZIAŁ 10 /



# Radioterapia w raku płuca

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Radioterapia jest jedną z podstawowych metod leczenia chorych na niedrobnokomórkowego (NDRP) i drobnokomórkowego (DRP) raka płuca. U około 35% wszystkich chorych z rozpoznaniem NDRP stwierdzone jest pierwotnie zaawansowanie miejscowe (stopnie IIIA i IIIB) i – w przypadku braku możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego – postępowanie powinno uwzględniać radykalną radioterapię. Dodatkowo u części chorych po leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu choroby w klatce piersiowej, co wielokrotnie jest wskazaniem do zastosowania radioterapii o założeniu radykalnym. Radioterapia powinna być również wykorzystywana u – praktycznie wszystkich – chorych na DRP. W przypadku obu nowotworów (NDRP i DRP) radykalna radioterapia powinna być kojarzona z chemioterapią, przy czym najbardziej korzystne jest jednoczesne stosowanie obu metod. Radioterapia – poza zastosowaniem w ramach postępowania radykalnego – jest również ważną metodą leczenia paliatywnego.

Równoczesne zastosowanie radioterapii i chemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP jest skuteczniejsze niż sekwencyjne leczenie (różnica około 5% pod względem przeżycia 5-letniego), co wykazano w prospektywnych badaniach klinicznych [6] oraz potwierdzono w praktyce. Równoczesne stosowanie obu metod jest związane z częstszym występowaniem działań niepożądanych (różnica kilku punktów procentowych), które – pod warunkiem prawidłowego kwalifikowania chorych i stosowania odpowiedniego postępowania wspomagającego – nie powodują istotnego zmniejszenia wartości radiochemioterapii. Warunkiem prawidłowego kwalifikowania i prowadzenia radiochemioterapii równoczesnej jest podejmowanie decyzji i realizowanie leczenia w ramach zespołów wielospecjalistycznych. Leczenie powinno

być prowadzone u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej i wydolności oddechowo-kръżeniowej po wykluczeniu obecności przerzutów w odległych narządach [7]. Spośród około 3 000 chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP w Polsce, u których należy rozważyć zastosowanie radiochemioterapii, u połowy (około 1 500) wskazane i możliwe jest zastosowanie równoczesne obu metod. Jednak radiochemioterapia równoczesna jest stosowana u zaledwie około 300 chorych rocznie (około 20% wszystkich osób z wskazaniem do równoczesnego leczenia). Nawroty po radiochemioterapii mają głównie charakter przerzutów odległych, co uzasadnia podejmowanie prób stosowania leczenia konsolidującego. Przykładem możliwości poprawienia wartości jednoczesnej radiochemioterapii jest stosowanie immunoterapii konsolidującej durwamabem – w badaniu z losowym doбором chorych uzyskano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (różnica – około 11 miesięcy) oraz czasu przeżycia ogółem (przeżycie 4-letnie – 50% chorych wobec 36% w ramieniu kontrolnym) [5].

Dodanie radioterapii do chemioterapii u chorych na DRP w stopniach I-III zmniejsza ryzyko zgonu o około 15%. Należy zawsze rozważyć możliwość jednoczesnego wykorzystania obu metod, a stosowanie leczenia sekwencyjnego (np. rozpoczęcie napromieniania po zastosowaniu 2 cykli chemioterapii lub w krótkim czasie po zakończeniu) powinno być ograniczone do sytuacji z uzasadnieniem braku możliwości prowadzenia jednoczesnej chemioradioterapii. Radioterapia jest również wykorzystywana po chemioterapii u chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania pod warunkiem nieobecności przerzutów w odległych narządach oraz uzyskania obiektywnej odpowiedzi na chemioterapię. Niezbędnym elementem leczenia chorych na DRP



(stopnie I-IV) jest elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego [90].

Nie ma wątpliwości, że skuteczność leczenia chorych raka płuca (w tym – NDRP w stopniu zaawansowania miejscowego) można w Polsce zwiększyć. Warunkiem uzyskania lepszych wyników jest sprawna diagnostyka, wykorzystanie możliwości skojarzonego postępowania (w tym – radiochemio terapia jednoczesna) i dostępność nowoczesnych metod leczenia systemowego. Konieczne jest doinwestowanie – proporcjonalnie do wskaźników zachorowalności – obszarów, które zapewnią bardziej kompleksowe postępowanie.

## ROZDZIAŁ 11 /



## Rak płuca jako przykład rozwoju onkologii precyzyjnej

dr n. med. Adam Płużański,

prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski

*„Najważniejszą kwestią jest możliwość dobrania odpowiedniego leku dla konkretnego chorego z określonym zaburzeniem molekularnym, albo odwrotnie: dobranie chorego do określonego leku.”*

*prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski*

Rak płuca stanowi główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce.

Najczęściej występujący niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest u większości chorych rozpoznawany w zaawansowanym stadium choroby. Chorzy w tym stadium są często poza możliwościami radykalnego leczenia. W tej grupie chorych nie ma możliwości leczenia z założeniem radykalnym a głównym celem terapii pozostaje wydłużenie czasu przeżycia całkowitego przy zachowaniu jak najlepszej jego jakości.

Zawansowany NDRP jest przykładem choroby, w leczeniu której za sprawą rozwoju medycyny spersonalizowanej w czasie ostatnich kilkunastu lat na świecie dokonano się znaczny postęp w opracowaniu nowych możliwości terapeutycznych umożliwiające zindywidualizowanie leczenia.

## Chemioterapia

Do końca pierwszej dekady XXI wieku możliwości leczenia zaawansowanego NDRP były ograniczone do chemioterapii. Standardem leczenia były dwulekowe schematy chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Nie wykazano różnic pomiędzy stosowanymi schematami chemioterapii wobec znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (OS). Zastosowanie chemioterapii umożliwiało uzyskanie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) 3-6 miesięcy i czasu całkowitego przeżycia około 12 miesięcy. W porównaniu do zastosowania najlepszej opieki objawowej (ang. *Best Supportive Care*, BSC), u chorych w stadium zaawansowanym miejscowo i rozsiewu chemioterapia zwiększała odsetek przeżyć jednego roku zaledwie o 9%. Umiarkowane korzyści z zastosowania chemio-

terapii były jednocześnie ograniczone do chorych w dobrym stopniu sprawności, bez znaczących chorób towarzyszących i bez znaczącej utraty masy ciała. W pozostałych grupach zastosowanie chemioterapii miało wręcz niekorzystny wpływ na przeżycie.

## Leki ukierunkowane molekularnie

Odkrycie zaburzeń molekularnych genów odpowiedzialnych za wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnału komórkowego, występujących u części chorych na NDRP, wpłynęło znamienne na poprawę rokowania w tej grupie chorych.

## EGFR

Początkowo leki ukierunkowane na szlak EGFR nie przynosiły zadowalających efektów ze względu na stosowanie ich w nieodbranej molekularnie grupie chorych. Odkrycie mutacji aktywujących w genie *EGFR* odpowiadających za wrażliwość na inhibitory tyrozynowej kinazy (IKT) EGFR stanowiło krok milowy i początek ery leczenia ukierunkowanego molekularnie w NDRP.

Obecnie posiadają europejską rejestrację i rutynowo stosowane są już trzy generacje IKT EGFR różniące się aktywnością wobec poszczególnych receptorów rodziny ERBB. Leki te są skuteczne jedynie w grupie chorych, u których stwierdza się mutację aktywującą w genie *EGFR*.

IKT EGFR pierwszej generacji (erlotynib i gefitynib) oraz inhibitory drugiej generacji (afatynib, dakomitynib) są skuteczne w przypadku stwierdzenia mutacji w genie *EGFR* związanych z wrażliwością na IKT EGFR.

Najczęściej występujące mutacje wrażliwości występują w eksonie 19 (delecje) i 21 (substytucje) genu *EGFR* oraz mniej częste mutacje w eksonach 18 i 20. Inhibitor trzeciej generacji – ozymertynib – wykazuje aktywność poza wymienionymi mutacjami wrażliwości także w przypadku stwierdzenia mutacji oporności T790M.

Zastosowanie IKT *EGFR* w 1 linii leczenia zaawansowanego NDRP w porównaniu do standardowej chemioterapii istotnie wpłynęło na wydłużenie PFS do 10-13 miesięcy, a także na poprawę jakości życia chorych. Obserwowane czasy przeżycia przekraczają 20-30 (i więcej) miesięcy co stanowi dwu-, trzykrotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego uzyskanego po zastosowaniu jedynie standardowej chemioterapii.

Pomimo istnienia europejskiej rejestracji i zaleceń europejskich towarzystw naukowych (ESMO) brak jest możliwości zastosowania w Polsce w praktyce klinicznej IKT *EGFR* trzeciej generacji ozymertynibu w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej. Lek ten wykazał znamienne wyższą skuteczność niż IKT *EGFR* pierwszej generacji wydłużając PFS do 19 miesięcy i OS do 38 miesięcy. Ponadto nie ma możliwości stosowania dakomytynibu, który także wykazał poprawę PFS i OS w porównaniu IKT *EGFR* pierwszej generacji.

## ALK i ROS1

Zaburzenie molekularne struktury (rearanżacje) genu *ALK* stwierdza się u około 5% chorych na NDRP. Częstość rearanżacji genu *ROS1* nie przekracza około 2%. Dopuszczone do rutynowego stosowania w większości krajów są obecnie trzy generacje IKT *ALK*.

Kryzotynib jest lekiem pierwszej generacji aktywnym nie tylko w przypadku rearanżacji genu *EML4-ALK* ale także, jako jedyny lek dostępny do tej pory w Polsce, w zaburzeniach struktury genu *ROS1*.

IKT *ALK* drugiej generacji (alektynib, cerytynib, brygatynib) wykazują znacząco większą skuteczność niż chemioterapia stosowane u chorych po progresji po kryzotynibie.

Wyniki badań klinicznych z losowym doбором chorych na NDRP z zaburzeniami *ALK* wskazują na poprawę wyników leczenia jeśli IKT *ALK* drugiej generacji są podane w pierwszej linii leczenia. W porównaniu do kryzotynibu IKT *ALK* drugiej generacji zmniejszają znacząco ryzyko wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, a obserwowany czas PFS przekracza 24-34 miesięcy, przy ponad 60% chorych żyjących ponad 5 lat.

Jak wskazują doświadczenia pochodzące z krajów, w których leczenie wszystkimi trzema generacjami IKT *ALK* jest stosowane w codziennej praktyce klinicznej, mediana czasu przeżycia u chorych z rearanżacją genu *ALK* po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem sięga nawet 90 miesięcy.

Aktualnie, u chorych z rearanżacją genu *ALK* dostępne jest leczenie w pierwszej linii kryzotynibem (lek także jest dostępny u chorych z rearanżacją genu *ROS1*), alektynibem i cerytynibem. W drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem możliwe jest zastosowanie alektynibu, cerytynibu lub brygatynibu. Nie ma dotychczas możliwości stosowania inhibitora trzeciej generacji lorlatynibu, który jest lekiem z wyboru w przypadku stwierdzenia progresji po wcześniejszym zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji (w tym alektynibu).

## BRAF

Mutacja V600E w genie *BRAF* występuje u około 2-3% chorych na NDRP. W przypadku stwierdzenia tego zaburzenia molekularnego i zastosowania leczenia skojarzonym IKT przeciwko szlakowi BRAF i MEK (trametynib z dabrafenibem) możliwe jest uzyskanie 10-14 miesięcy PFS i OS 24 miesięcy. Kombinacja leków anty BRAF i anty MEK jest zarejestrowana w Unii Europejskiej u chorych na NDRP z obecnością tego zaburzenia molekularnego. Niestety, leczenie takie nie jest dostępne w Polsce w ramach statusu refundacyjnego.

## Inne zaburzenia molekularne

U chorych na NDRP stwierdza się również inne zaburzenia molekularne o mniejszej częstości występowania. Obecnie kilkanaście leków ukierunkowanych molekularnie aktywnych w mniej częstych zaburzeniach molekularnych posiada dopuszczenie do obrotu Europejskiej Agencji Leków lub zezwolenie FDA (tabela 19). Skuteczność leków w grupie chorych ze zidentyfikowanym rzadkim zaburzeniem molekularnym jest porównywalna ze skutecznością IKT EGFR, ALK czy ROS1 w częściej występujących mutacjach. Uzyskiwane obiektywne odpowiedzi przekraczają znacznie 50% a czas PFS sięga kilkunastu-kilkudziesięciu miesięcy. Żaden z leków wymienionych w tabeli nie jest aktualnie dostępny w Polsce w ramach statusu refundacyjnego.

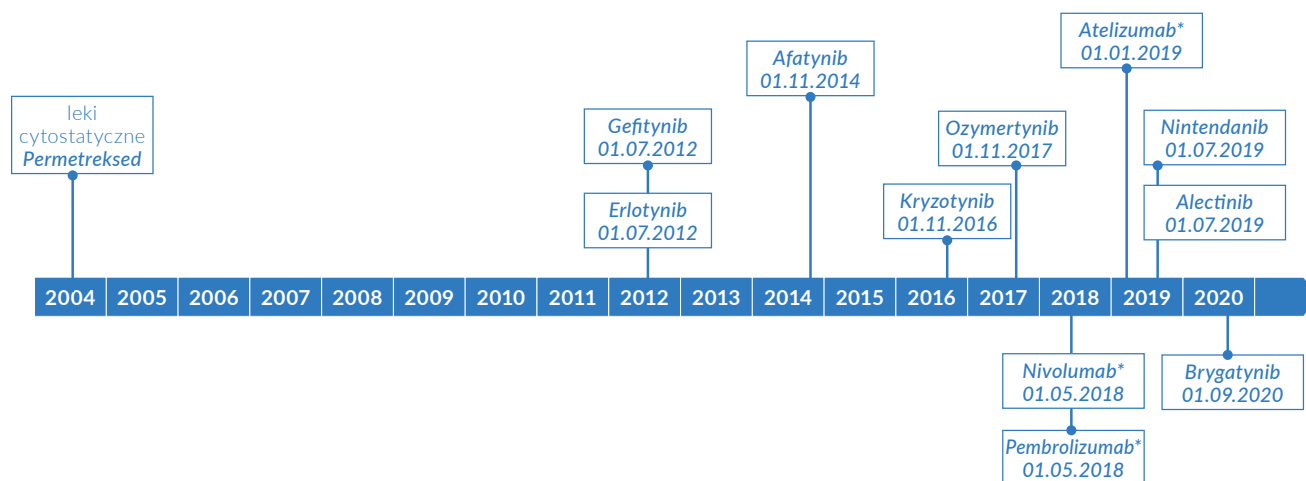
Tabela 19

Szlak molekularny	Lek	Rejestracja
NTRK 1,2,3	entrektytib larotrektytib	EMA,FDA EMA,FDA
ROS-1	entrektytib	
RET	selperkatybib pralsetybib	FDA FDA
MET ex 14 mut.	kapmatybib tepotybib	FDA
HER-2 i ekzon 20 EGFR	mobecertybib	FDA

Pomimo niewielkiej częstości występowania poszczególnych zmian molekularnych występują one niezależnie od siebie.

Lista zidentyfikowanych zaburzeń molekularnych stanowiących potencjalny cel terapeutyczny zwiększa się w szybkim tempie. Na zaawansowanym etapie badań klinicznych są leki wykazujące obiecującą skuteczność w zaburzeniach molekularnych genu *KRAS* czy *HER-2*. Częstość występowania zmian molekularnych aktualnie ocenianych w badaniach klinicznych dotyczy 30% chorych na NDRP. Wprowadzenie do codziennej praktyki klinicznej leków aktywnych w tych grupach chorych znacząco zwiększy możliwości leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Schemat 5  
Dostępność leków w leczeniu raka płuca w Polsce.



## Podsumowanie

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca jest przykładem istotnego postępu, jaki się dokonał dzięki wprowadzeniu leków ukierunkowanych molekularnie. Zastosowanie leków z tej grupy umożliwiło kilkukrotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych w zaawansowanym stadium choroby. Warunkiem uzyskania korzyści terapeutycznych jest możliwość przeprowadzenia szybkiej i kompleksowej diagnostyki molekularnej umożliwiającej identyfikację potencjalnego celu terapeutycznego przed rozpoczęciem 1 linii leczenia. Następnie, w sytuacji stwierdzenia zmian molekularnych możliwych do leczenia, konieczne jest zapewnienie dostępu do odpowiednich leków umożliwiających uzyskanie obiektywnych korzyści terapeutycznych.

## ROZDZIAŁ 12 /



Dostępność i rozwój  
immunoterapii oraz leczenia  
skojarzonego (nierówności  
w dostępie w różnych  
regionach Polski)

dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran,

dr n. med. Beata Jagielska,

prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski

*„Immunoterapia przełamata [...] impas. Leki [...] z grupy immunokompetentnych działają i w rakach płaskonabłonkowych i w typach raka niepłaskonabłonkowego, czyli w raku gruczołowym. Na pewno należy poszerzyć [do nich] dostęp.”*

*prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski*

### **Płaskonabłonkowy Niedrobnokomórkowy Rak Płuca z przerzutami, 1-sza linia leczenia – końcowa analiza wyników badania *Keynote-407*.**

Dla pembrolizumabu stosowanego łącznie z chemioterapią w porównaniu do placebo z chemioterapią wykazano znaczącą korzyść w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Wyniki PFS 2 potwierdzają zasadność stosowania pembrolizumabu z chemioterapią w 1 linii leczenia.

Mediana obserwacji: 14.3 mies.  
Mediana OS: 17.1 vs 11.6 mies.  
Mediana PFS: 8.0 vs 5.1 mies.  
PFS 2 – HR 0.57

[75]

Leczenie farmakologiczne raka płuca jest przedmiotem intensywnych badań, z czego najbardziej obiecująca wydaje się być immunoterapia. Charakteryzuje się odmienną od chemioterapii toksycznością i zdolnością do wywołania w wielu przypadkach długotrwałej kontroli choroby. Immunoterapia działa we wszystkich typach raka niedrobnokomórkowego. Wiemy, że jest ona aktywna w pierwszej linii leczenia. Pembrolizumab jest wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u chorych, u których z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *TPS, tumour proportion score*)  $\geq 50\%$ . Inne leki to nivolumab stosowany u 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) w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz atezolizumab w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1).

Durvalumab jest pierwszym lekiem zarejestrowanym do leczenia konsolidującego w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u chorych z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza bez progresji chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. W trakcie badań klinicznych we wskazaniu raka niedrobnokomórkowego znajduje się kilka cząsteczek w tym: rakotumumab, awelumab oraz inhibitory CTLA-4

### **Cząsteczki immunokompetentne stosowane w niedrobnokomórkowym raku płuca**

W 2015 roku Komisja Europejska dopuściła do obrotu pierwszy od wielu lat innowacyjny lek immunomodulujący wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP – niwolumab, inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego PD-1, który wiąże się z receptorem punktu kontrolnego PD-1 ulegającym ekspresji na aktywowanych limfocytach T i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2 – zapobiegając hamowaniu odpowiedzi immunologicznej. Wykazano znacznie większą skuteczność niwolumabu w porównaniu do docetakselu w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP:

- » redukcja ryzyka zgonu o 41%;
- » redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu o 38%;
- » ponad dwukrotnie większa częstość odpowiedzi na leczenie (20% vs 9%) [10].

Pembrolizumab jest kolejnym przeciwciałem, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1). Jest wskazany w monoterapii pierwszego rzutu NDRP z przerzutami oraz w skojarzeniu z pemeteksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny czy z karboplatiną i paklitaksellem lub nab-paklitaksellem, u pacjentów, których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *TPS, tumour proportion score*) wynosi  $\geq 50\%$  oraz kiedy nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK.



Atezolimumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1). Jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z mutacjami aktywującymi EGFR lub ALK-pozytywnymi mutacjami w guzie przed leczeniem atezolimumabem powinni otrzymać również leczenie ukierunkowane molekularnie.

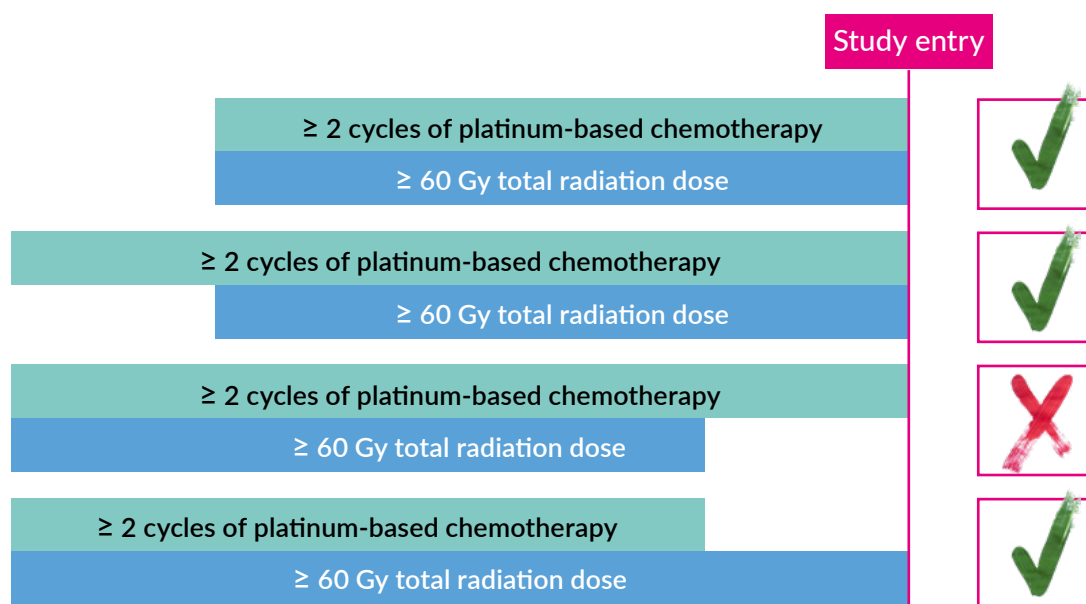
Badania kliniczne wykazały, że stosowanie durwalumabu w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu chemioterapii, wydłuża medianę przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca.

Obecnie prowadzonych jest wiele badań klinicznych nad durwalumabem w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi potencjalnymi nowymi lekami w immuno-onkologii. Durwalumab w monoterapii lub w skojarzeniu z tremelimumabem podlega

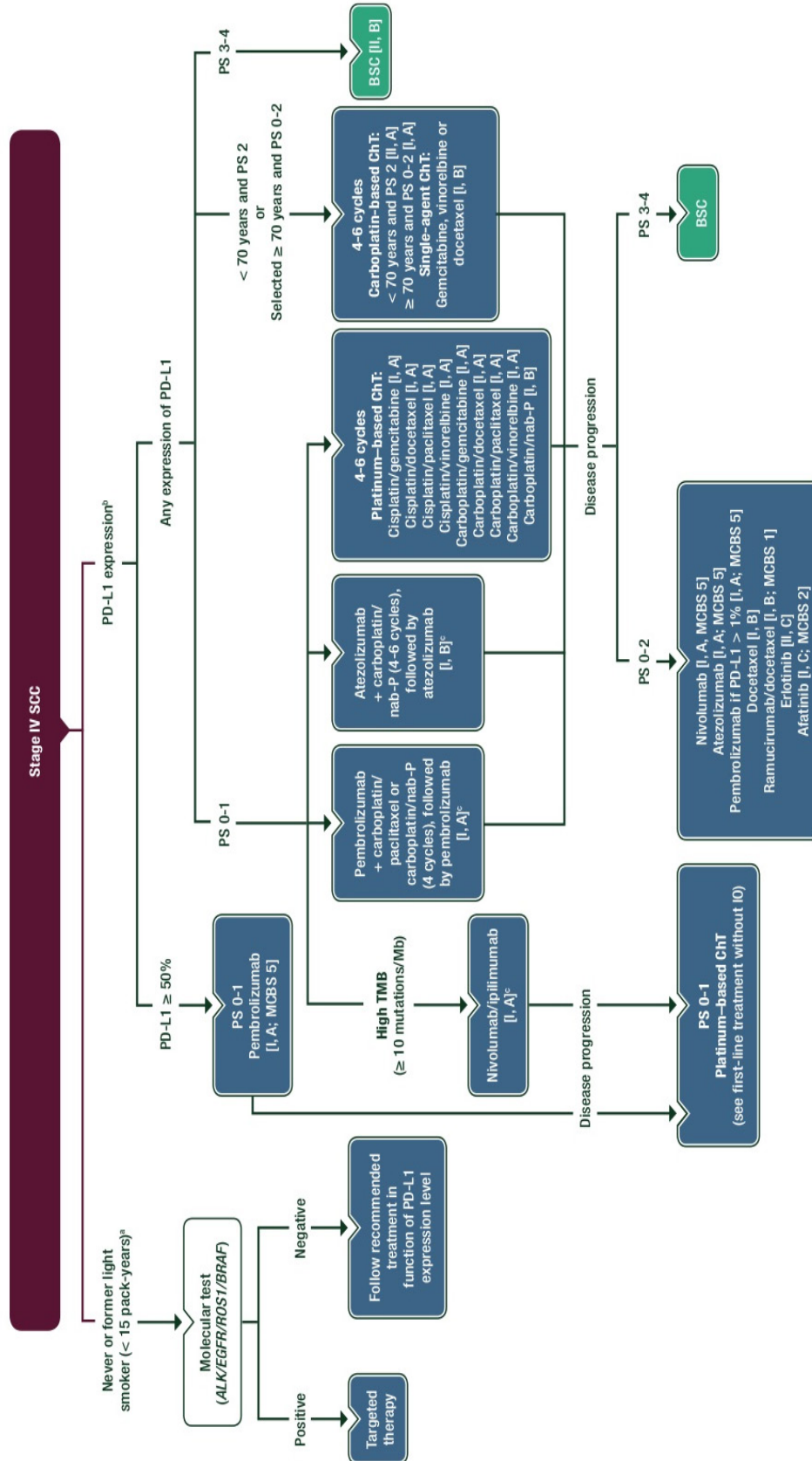
ocenie w badaniach u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w różnych stadiach zaawansowania również w drobnokomórkowym raku płuca.

Poza tym potwierdzono, że wymierne korzyści przynosi pacjentom leczenie konsolidujące z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP, po radykalnej radiochemioterapii. W badaniu PACIFIC wykazano 3-krotne wydłużenie mediany PFS u chorych otrzymujących durwalumab w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. W 2020 na kongresie ESMO opublikowano dane dotyczące 4-letnich obserwacji: 49,6% pacjentów w ramieniu durwalumabu pozostawało przy życiu po 4 latach vs 36,3% w ramieniu placebo (wyłącznie jednoczasowa radiochemioterapia bez konsolidacji). Mediana OS wyniosła 47,5 miesiąca dla durwalumabu vs 29,1 miesiąca dla placebo. Dzięki leczeniu konsolidującemu durwalumabem trwającemu maksymalnie 12 miesięcy uzyskano korzyść w postaci braku progresji w ciągu 4 lat aż u 35,3% chorych vs 19,5%.

Rysunek 3  
Badanie PACIFIC: Schemat jednoczasowej radio-chemoterapii. [4]

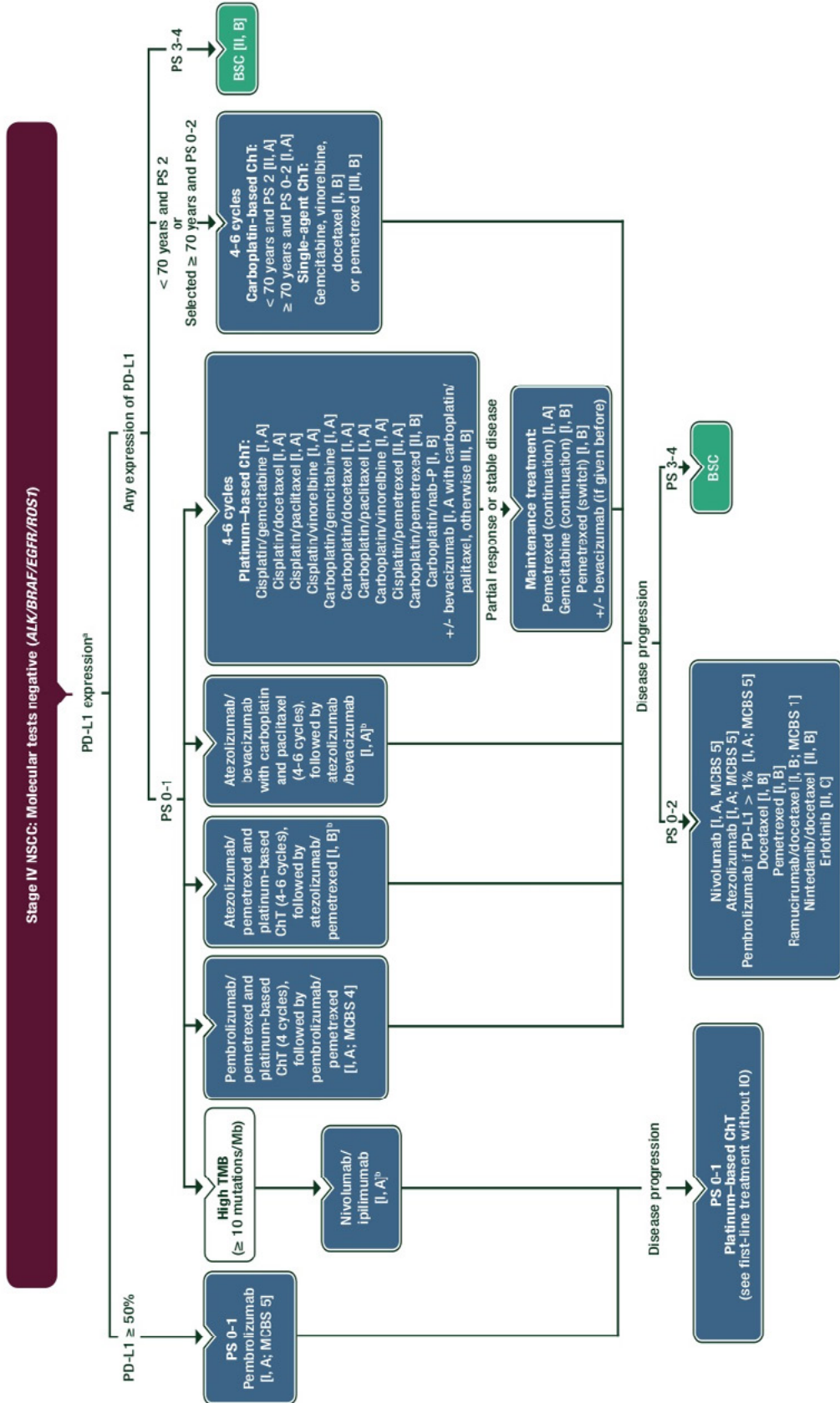


Rysunek 4  
Rak płuconabłonkowy 1 linia Zalecenia ESMO z 2019. [78]



Rysunek 5

Rak nieptaskonabłonkowy (EGFR, ALK, ROS1, BRAF neg) Zalecenia ESMO z 2018. [78]



## Niepłataskonabłonkowy Niedrobnokomórkowy Rak Płuca z przerzutami, 1-sza linia leczenia – aktualizacja wyników badania Keynote-189.

Zgodnie z przedstawionymi podczas ASCO 2020 badaniami, dla pembrolizumabu stosowanego łącznie z chemioterapią w porównaniu do placebo z chemioterapią potwierdzono, niezależnie od ekspresji PDL-1, znaczącą poprawę w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby.

Mediana obserwacji: 21,3 mies.  
Mediana OS: 22.0 vs 10.7 mies.  
Mediana PFS: 9.0 vs 4.9 mies.  
Mediana PFS 2(do progresji na 2L leczenia): 17.0 vs. 9.0 mies.

[75] [28]

## Immunoterapia w leczeniu raka drobnokomórkowego

U około 15-16% chorych na raka płuca rozpoznaje się raka drobnokomórkowego, którego rokowanie jest szczególnie złe. W postaci uogólnionej drobnokomórkowego raka płuca aktualnym standardem postępowania jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) a następnie profilaktyczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby. Mediana czasu przeżycia całkowitego w tej grupie chorych nie przekracza 8 miesięcy. Immunoterapia stanowi obiecującą opcję terapeutyczną w trzeciej i kolejnych liniach leczenia, a w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

FDA (*Food and Drug Administration*) zarejestrowała dotąd w leczeniu DRP cztery leki z grupy immunoterapii:

- » niwolumab i pembrolizumab w monoterapii u chorych z progresją choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz po przynajmniej jednej innej linii ratunkowego leczenia systemowego;
- » atezolizumab i durwalumab dostępne są w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszej linii chorych na DRP w stadium choroby uogólnionej.

Nowe opcje leczenia trzeciej lub kolejnych linii z zastosowaniem niwolumabu lub pembrolizumabu charakteryzują się zdecydowanie mniejszym odsetkiem działań niepożądanych niż leczenie systemowe z zastosowaniem chemioterapii. Wydłużenie OS w przypadku sko-

jarzenia atezolizumabu lub durwalumabu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia poprawia rokowanie w tej grupie chorych. Wymienione rejestracje stanowią podstawę zmiany zaleceń postępowania terapeutycznego w DRP.

## Dostępność do leczenia lekami immunokompetentnymi w Polsce

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca są dostępne w Polsce w ramach programu lekowego dla określonej subpopulacji pacjentów spełniających ustalone kryteria włączenia do programu następujące leki immunokompetentne:

- » pembrolizumab (anty PD-1 i PD-L1 w 1 linii)
- » niwolumab, atezolizumab (anty PD-1 PD-L1 w 2 linii)

Pacjenci nie mają obecnie dostępu do refundowanej terapii niedrobnokomórkowego raka płuca następujących zarejestrowanych cząstek

I linia leczenia

- » Pembrolizumab (w skojarzeniu z chemioterapią i pemetrexedem, anty PD i PDL1)

II linia leczenia

- » pembrolizumab, niwolumab (anty PD-1 PD-L1)
- » pembrolizumab, atezolizumab (anty PD-1 z CTH) leczenie konsolidujące po RT/CTH
- » durwalumab (anty PD-L1 po RT/CTH)

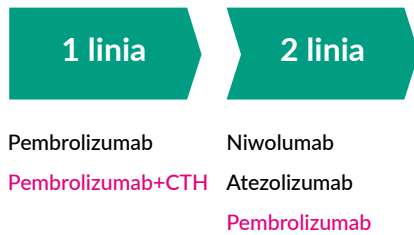
Tabela 20

Przegląd najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem immunoterapii w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci uogólnionej. [91]

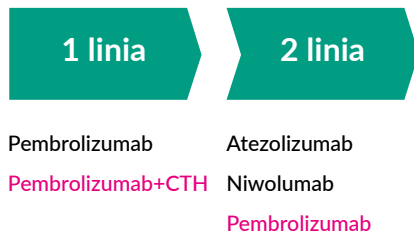
Lek	Badanie kliniczne	Ramiona badania – faza	Wyniki	Rejestracja FDA
<b>Trzecia i kolejne linie leczenia drobnokomórkowego raka płuca</b>				
Niwolumab [1]	CheckMate-032	Niwolumab – I/II	ORR 12% DOR 17,9 mies. 12-mies. OS 28,3% 18-mies. OS 20%	17.08.2018
Pembrolizumab [2]	KEYNOTE-158 (kohorta G) – II	Pembrolizumab	ORR 19% DOR	18.06.2019
Pembrolizumab [2]	KEYNOTE-028 (kohorta C1) – Ib		6 mies. – 94% 12 mies. – 63% 18 mies. – 56%	
<b>Pierwsza linia leczenia drobnokomórkowego raka płuca</b>				
Atezolizumab [7]	IMpower133 – III	Atezolizumab + karboplatyna + etopozyd do 4 cykli ± PCI, leczenie podtrzymujące atezolizumabem do PD vs. karboplatyna + etopozyd do 4 cykli ± PCI	mPFS 5,2 mies. vs. 4,3 mies. HR 0,77; 95% CI 0,62–0,96; p = 0,02 mOS 12,3 mies. vs. 10,3 mies. HR 0,70; 95% CI 0,54–0,91; p = 0,007	18.03.2019
Durwalumab [12]	CASPIAN – III	A: durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + etopozyd do 4 cykli, leczenie podtrzymujące durwalumabem do PD vs. B: durwalumab + tremelimumab + karboplatyna/cisplatyna + etopozyd do 4 cykli, leczenie podtrzymujące durwalumabem do PD vs. C: karboplatyna/cisplatyna + etopozyd do 6 cykli ± PCI	A vs. C mOS 13 mies. vs. 10,3 mies. HR 0,73; 95% CI 0,59–0,91; p = 0,0047	30.03.2020
Pembrolizumab [14]	KEYNOTE-604 – III	Pembrolizumab + karboplatyna/cisplatyna + etopozyd do 4 cykli ± PCI, leczenie podtrzymujące pembrolizumabem do 24 miesięcy vs. karboplatyna/cisplatyna + etopozyd do 4 cykli	HR dla progresji lub zgonu 0,75; 95% CI 0,61–0,91 HR dla zgonu 0,80; 95% CI 0,64–0,98	

CI (confidence interval) – przedział ufności; DOR (duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie; FDA – Food and Drug Administration; HR (hazard ratio) – iloraz ryzyka; ORR (overall response rate) – ogólny wskaźnik odpowiedzi; OS (overall survival) – czas przeżycia całkowitego; PCI (prophylactic cranial irradiation) – elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego; PD (progressive disease) – progresja choroby; PFS (progression-free survival) – czas przeżycia wolnego od progresji

Rysunek 6  
Immunoterapia dostępna  
w ramach Programu lekowego B6  
I linia i II rak płaskonabłonkowy  
(kolor czerwony oznacza brak dostępności w programie).



Rysunek 7  
Immunoterapia dostępna  
w ramach Programu lekowego B6  
I linia i II rak niepłaskonabłonkowy  
(kolor czerwony oznacza brak dostępności w programie).



Rysunek 8  
Ankieta. [97]



Obecnie obowiązujący program lekowy umożliwia zastosowanie niwolumabu oraz atezolizumabu w drugiej linii leczenia zarówno u chorych z rakiem płaskonabłonkowym jak i niepłaskonabłonkowym.

W 2010 r. przeprowadzono dwie metaanalizy których wyniki wykazały poprawę przeżyć całkowitych po leczeniu skojarzonym u chorych na raka płuca. Bezwzględna poprawa przeżycia całkowitego wynosiła po 2 latach obserwacji 10%, a po 5 latach 4,5%. Co ciekawe, nie stwierdzono znamienych różnic w przeżyciu bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) ( $p=0,07$ ). Jednoczesna CRT skutkowała przede wszystkim poprawą w zakresie wyleczenia miejscowego (iloraz zagrożeń 0,77,  $p=0,01$ ), natomiast nie wpływała na częstość przerzutów odległych (iloraz za-

grożeń 1,04, 95% przedział ufności [PU] 0,86-1,25,  $p=0,69$ ). Obecnie jednoczesna CRT jest standardową metodą leczenia chorych na NSCLC w III stopniu zaawansowania [7].

W Polsce dostępność do jednoczesnej radiochemioterapii u pacjentów z NDRP w III stopniu zaawansowania jest niewielka (mniej niż 10 proc.) W kraju są wciąż ośrodki i województwa, w których tego typu leczenia w ogóle się nie stosuje. Leczenie skojarzone jest obciążone działaniami niepożądanymi ale w większości akceptowalnymi. Nie mniej jednak jest to terapia wymagająca prowadzenia leczenia wspomagającego i obecna wycena hospitalizacji wynosząca 379 pkt jest niewystarczająca i nierekompensująca ponoszonych faktycznie wydatków na hospitalizację w tym leczenie. Poniżej zaprezentowano wyniki ankiety przeprowadzonej w ośrodkach dotyczącej leczenia

1. Czy w placówce rozliczana jest jednoczesna radiochemioterapia tj. w trakcie radioterapii podawana jest chemioterapia?

ODPOWIEDŹ: **54%**

2. Czy w placówce rozliczana jest jednoczesna radiochemioterapia z procedury Hospitalizacja do chemioradioterapii > 18 r.ż. kod 5.52.01.0001504?

ODPOWIEDŹ: **36%**

3. Czy szpital posiada zakontraktowany zakres świadczeń - onkologię kliniczną?

ODPOWIEDŹ: **66%**

4. Czy Państwa podmiot ma dostęp do radioterapii w lokalizacji?

ODPOWIEDŹ: **45%**

5. Czy Państwa podmiot posiada możliwość rozliczania leczenia powikłań po radioterapii?

ODPOWIEDŹ: **65%**

raka płuca.

Do programów lekowych jest włączonych coraz więcej leków, ale nie zwiększa się środków na ich zastosowanie. Przyczyną braku dostępu polskich chorych do innowacyjnego leczenia immunologicznego w raku płuca są zbyt niskie nakłady NFZ na leczenie onkologiczne – niższy PKB na osobę oraz mniejszy odsetek PKB wydawany na ochronę zdrowia w porównaniu do krajów bogatych [57].

Ponadto istotną barierą procesów refundacyjnych jest brak dostosowania uniwersalnych kryteriów oceny prowadzonej przez AOTMiT do specyfiki leków onkologicznych. Stale nierozwiązaną jest np. kwestia oceny wydłużenia życia pacjentów onkologicznych, gdzie można posiłkować się parametrami względnymi (HR) czy wprowadzenie wyższego progu efektywności kosztowej jak to ma miejsce w Wielkiej Brytanii. Zastosowanie instrumentów podziału ryzyka w oparciu o wyniki

zdrowotne daje natomiast możliwość płacenia jedynie za rzeczywistą skuteczność refundowanego leczenia. Nie bez znaczenia jest również przedłużanie procesów refundacyjnych opóźniających szanse pacjentów na leczenie. Samo skrócenie czasu uzgadniania treści programu lekowego może znacznie przyspieszać ostateczną decyzję refundacyjną

W niektórych miejscach w Polsce, pomimo zakontraktowanych w wielu ośrodkach programów leczenia raka płuca, chorzy mają ograniczony dostęp nowych terapii, więc poszukują na terenie całego kraju placówek, które mogą ich leczyć, a są one często odległe od ich miejsca zamieszkania. Nie ułatwia to chorym i lekarzom procesu terapii. Jedną z przyczyn jest zapewne czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia który dla pembrolizumabu wynosi średnio 41 dni. Poniżej przedstawiono średni czas oczekiwania na rozpoczęcie immunoterapii w poszczególnych województwach oraz

Rysunek 9

Liczba nier refundowanych wskazań do dostosowania leków w leczeniu raka płuca (stan na listopad 2019).

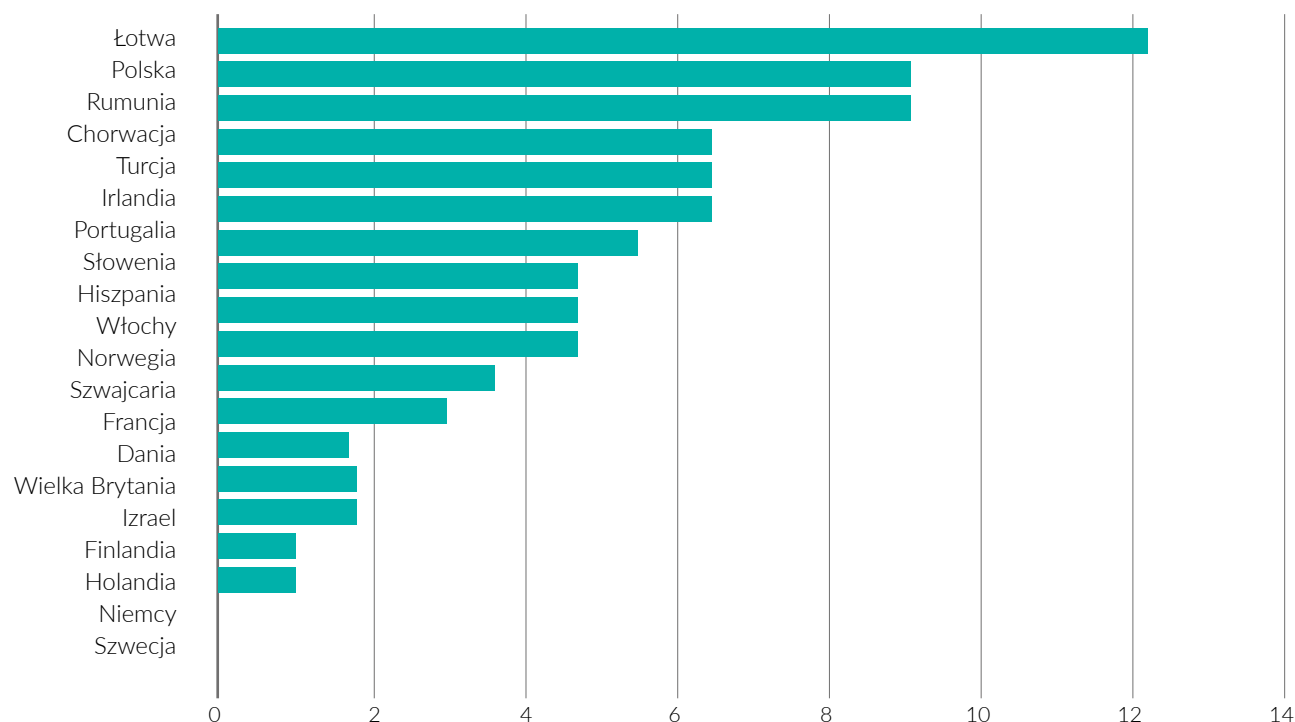


Tabela 21

Liczba pacjentów, u których wykonano i rozliczono diagnostyczne badania genetyczne z rozpoznaniem C34 (2017-2019) i podano PEMBROLIZUMAB.

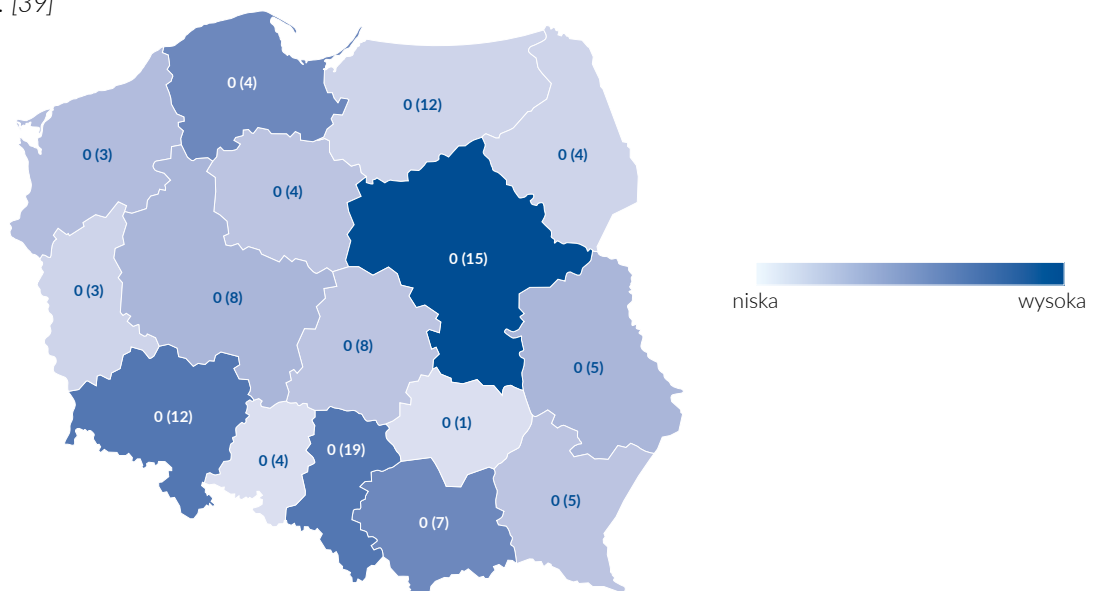
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca PEMBROLIZUMABUM	Liczba pacjentów*	Średnia z czas** (liczba dni) włączenia do programu
01 Dolnośląski	30	32,4
02 Kujawsko-pomorski	6	32,8
03 Lubelski	21	47,9
04 Lubuski	13	35,8
05 Łódzki	17	60,8
06 Małopolski	33	52,3
07 Mazowiecki	106	24,9
08 Opolski	1	2,0
09 Podkarpacki	26	35,1
10 Podlaski	3	69,3
11 Pomorski	14	20,9
12 Śląski	37	64,2
13 Świętokrzyski	12	51,3
14 Warmińsko-mazurski	3	32,7
15 Wielkopolski	28	68,0
16 Zachodniopomorski	3	51,7
razem	353	41,4

\* Liczba pacjentów, u których wykonano i rozliczono diagnostyczne badania genetyczne z rozpoznaniem C34 (w latach 2017-2019) i podano lek z programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

\*\* Średni czas od sprawozdania i rozliczenia wyniku diagnostycznego badania genetycznego do podania leku w programie lekowym

Rysunek 10

Liczba świadczeniodawców realizujących program lekowy w raku płuca (oddział onkologiczny, pulmonologiczny, poradnia onkologiczna). [39]





liczbę włączonych do leczenia chorych – stan na rok 2019.

### Nowe obszary terapeutyczne dla immunoterapii

to połączenie immunoterapii z chemioterapią – zarówno w przypadku chorych z niepłaskonabłonkowym, jak i płaskonabłonkowym typem nowotworu. Na podstawie doniesień ekspertów podczas tegorocznego ASCO immunoterapia pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią u chorych na przerzutowego niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca zmniejszała ryzyko zgonu o 44%, z medianą czasu przeżycia całkowitego (OS) wynoszącą 22,0 w porównaniu do 10,6 miesiąca leczenia samą chemioterapią (na podstawie badania Keynote-189)

O potencjale skojarzonej immunochemioterapii w leczeniu typu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca świadczą dane pochodzące z badania klinicznego Keynote 407. W grupie otrzymującej skojarzoną immunochemioterapię (niwolumab z ipilimumabem) wykazano istotną statystycznie przewagę w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu do ramienia leczonego samą chemioterapią (wyniki badania klinicznego CheckMate-9LA).

Zdaniem ekspertów, pacjenci w III stadium zaawansowania NDRP, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętniej resekcji, powinni otrzymywać radiochemioterapię (RCTH), najlepiej w sekwencji jednoczasowej. Okazuje się, że dodatkowe zastosowanie (przez 12 miesięcy) immunoterapii konsolidującej durwalumabem wpływa na zwiększenie odsetka wyleczeń. W badaniu rejestracyjnym durwalumabu wykazano, że lek o 11 miesięcy wydłuża czas wolny od progresji oraz zmniejsza ryzyko śmierci o 32%.

Wśród priorytetów leczenia immunologicznego raka płuc należy wymienić:

- » Durwalumab dla chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIA/IIIB po jednoczasowej radiochemioterapii
- » Zapewnienie dostępu do immunochemioterapii raka niedrobnokomórkowego płuca (AC – gruczolakorak i SQC – rak płaskonabłonkowy).
- » Immunochemioterapia w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca (durwalumab lub atezolizumab).
- » Immunoterapia pembrolizumabem dostępna w II linii dla chorych z typem raka niepłaskonabłonkowego NDRP.
- » Immunoterapia w II i III linii leczenia raka drobnokomórkowego płuca.

W Polsce zabiega się, aby prowadzić jak najwięcej badań klinicznych dla chorych z rakiem płuca. Niestety, nie są to badania prowadzone na szeroką skalę i liczba miejsc dla pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania jest niewielka i szybko się wyczerpuje. Należy też pamiętać, że dostęp do badań klinicznych nie zrekompensuje braku możliwości standardowego leczenia. Za najważniejsze priorytety w zwiększeniu dostępu do immunoterapii należą:

- » Refundowanie leków immunokompetentnych o potwierdzonej skuteczności dla pacjentów z rozpoznaniem raka płuc zgodnie z proponowanymi priorytetami;

- » Zwiększenie nakładów finansowych na refundację innowacyjnej immunoterapii;
- » Usprawnienie procesów refundacyjnych poprzez optymalizację ich długości oraz dostosowanie kryteriów oceny do specyfiki leczenia onkologicznego;
- » Zapewnienie równego dostępu do terapii immunologicznych dla pacjentów w Polsce.

W opublikowanym raporcie HIP dotyczącym kompleksowej refundacji immunoterapii we wskazaniach ta-

kich jak: rak płuca, rak pęcherza moczowego, rak głowy i szyi, czerniak i rak nerkowokomórkowy z perspektywy efektów zdrowotnych jak i od strony finansowej widzianej przez płatnika. Głównym celem raportu była ocena lat życia skorygowanych o wskaźnik jakości życia. Analizowano również sam aspekt długości życia oraz to, ile miesięcy czy lat zyskuje pacjent przed progresją choroby w porównaniu ze standardowym leczeniem jak również odsetek działań niepożądanych występujących po leczeniu standardowym vs po immunoterapii. Wyniki zdrowotne w perspektywie 2021-2025 wykazały brak wzrostu ryzyka pogorsze-

Rysunek 11  
Wyniki zdrowotne dla Polski (ogółem) w latach 2021-2025. [106]

Zysk	Parametr	Zmiana
19 760	Zyskane lata życia wolne od progresji	+63%
15 031	Zyskane lata życia	+22%
13 421	Zyskane QALYs	+26%
47 469	Uniknięte AEs	+56%

## 63 772

Łączna liczba pacjentów w modelu

Spośród tych pacjentów, **41 797 jest** leczonych z zastosowaniem terapii anty-PD-1/PD-L1s, natomiast reszta otrzymuje SOC

Inhibitory PD-1/PD-L1 wykazują poprawę w **prognozowanym całkowitym przeżyciu i jakości życia** gdyż pacjenci żyją dłużej w stanie wolnym od progresji choroby. Obejmuje to dodatkową korzyść związaną z **większą tolerancją** na leczenie związane z **redukcją AEs**.

AE = Zdarzenia niepożądane; QALY = Lata życia skorygowane o jakość; SOC = Leczenie standardowe

## ROZDZIAŁ 13 /



nia profilu bezpieczeństwa ale również 63% w zyskanych latach życia bez progresji i 22% w zyskanych latach życia ogółem.

## Optymalizacja leczenia raka płuca a poprawa jakości życia pacjentów

dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran,

dr n. med. Beata Jagielska

Ocena jakości życia (*quality of life*, QoL) czy jakości życia uwarunkowanej zdrowiem (*health-related quality of life HRQoL*) pacjentów z rozpoznaniem raka płuca stanowi cenne źródło informacji dla klinicysty dotyczących rokowań. HRQoL jest zagadnieniem węższym od jakości życia, ale w praktyce HRQoL często zastępuje się QoL. Definicja jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia HRQoL obejmuje stopień satysfakcji pacjenta z funkcjonowania fizycznego, psychicznego i warunków środowiska społecznego, które warunkują dobre samopoczucie i zdrowie oraz obejmują negatywne objawy choroby, leczenia i niepełnosprawności [102]. Poziom samooceny QoL pomaga w przewidywaniu przeżycia, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów objętych opieką paliatywną. Jest brana również pod uwagę łącznie ze wskaźnikami czasu przeżycia chorych w ocenie wyników badań klinicznych nad nowymi metodami leczenia przeciwnowotworowego. Holistyczne podejście do pacjenta sprawia, że ocena efektywności leczenia opiera się zarówno na wynikach obiektywnych, jak i na subiektywnej opinii samego pacjenta.

Do oceny jakości życia chorych na nowotwory płuca można wykorzystać standaryzowane narzędzia ogólne i specyficzne. Wybór narzędzia badawczego powinien opierać się na sprawdzeniu jego rzetelności (odniesienie do powtarzalności wyników uzyskiwanych z wykorzystaniem tego samego miernika) i trafności (uzyskiwanie wyników, które odzwierciedlają rzeczywistość) [8]. Miarę rzetelności i trafności stanowią współczynniki korelacji, wskaźniki czułości i swoistości, a także wielkości błędów [44]. W onkologii do najważniejszych narzędzi oceny jakości życia należy formularz opracowany przez Europejską Organizację Badania i Leczenia Raka (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC*).

W tabeli 22 przedstawiono przegląd narzędzi diagnostyczno-badawczych. Dobór kwestionariusza zależy od celu badania, sytuacji klinicznej i grupy chorych objętej obserwacją oraz umiejętności badacza. Niestety w przypadku niektórych kwestionariuszy brakuje walidowanej, polskiej wersji.

Jakość życia pacjentów z rozpoznaniem raka płuca jest zdecydowanie gorsza w porównaniu z pacjentami z rozpoznaniem innych nowotworów z uwagi na liczne i uciążliwe objawy, które nasilają depresję i niepokój: zwłaszcza ból w klatce piersiowej, duszność, przewlekły kaszel i zmęczenie, a także: krwioplucie, jak również dysfagia związana z regionalnym wzrostem guza, chrypka, zespół Hornera, niedotlenienie, zespół Pancoasta, wysięk płynu do opłucnej i/lub osierdzia oraz zespół żyły głównej górnej [66]. Zmęczenie i duszność zmniejszają psychologiczny wymiar QoL, a bezsenność obniża funkcjonowanie poznawcze. U większości pacjentów wymiar fizyczny (związany z rosnącą niepełnosprawnością) ulega zmniejszeniu. Ponadto pacjenci nie jest w stanie pełnić ról rodzinnych i społecznych.

Na funkcjonowanie fizyczne i psychiczne pacjentów wpływa poziom zaawansowania choroby oraz stosowane metody leczenia ograniczają skuteczność leczenia.

W ostatnich latach dokonał się przełom technologiczny, czego efektem jest wprowadzenie procedur małoinwazyjnych, które znacznie poprawiło kooperacyjny stan zdrowia pacjentów. Torakoskopia jest dla chorego mniej bolesna, chory szybciej zostaje uruchomiony, a rekonwalescencja przebiega szybciej.

Chirurgiczne usunięcie nowotworu metodami tradycyjnymi często powoduje szybką poprawę stanu

Tabela 22

Kwestionariusze oceny jakości życia pacjentów z rozpoznaniem raka płuc (ocena objawów) – opracowanie własne.

Objawy	Stosowane skale oceny	Opis narzędzia
Kaszel	Leicester Cough Questionnaire (LCQ)	przystosowany do warunków polskich
	Leicester Cough Monitor (LCM) i VitaloJak	przystosowany do warunków polskich
	Chronic Cough Impact Questionnaire (CCIQ)	brak wersji polskiej
	Cough Quality of Life Questionnaire (CQLQ)	brak wersji polskiej
	Cough Severity Score (CSS)	brak wersji polskiej
	Cough Severity Diary (CSD)	brak wersji polskiej
Duszność	Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) i ESAS Revised (ESAS-r)	w wersji polskiej również: zaparcia i wymioty. W modyfikacji ESAS-r zmęczenie zamiast oceny aktywności
	EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) z modułem dla raka płuca QLQ-LC13 oraz modułem dla opieki paliatywnej QLQ-C15-PAL	moduł przeznaczony dla chorych na raka płuc służący do oceny nasilenia objawów specyficznych dla nowotworu w 4-punktowej skali Likerta. Narzędzie zaadoptowane do warunków polskich
	Numerical Rating Scale (NRS)	przystosowany do warunków polskich
	Skala nasilenia duszności MRC (Medical Research Council)	przystosowany do warunków polskich
	Baseline and Transition Dyspnea Indexes (BDITDI). BDI	przystosowany do warunków polskich
	Multidimensional Dyspnea Profile (MDP)	brak wersji polskiej
	Palliative care Outcome Scale (POS) i Palliative care Outcome Scale Symptom list (POS-S).	ocena opieki paliatywnej, brak polskiej wersji językowej
	Dyspnea-12 questionnaire (D-12)	brak wersji polskiej
	Chronic Respiratory Disease Questionnaire Dyspnoea subscale (CRQ-D)	brak wersji polskiej
	Cancer Dyspnoea Scale (CDS)	brak wersji polskiej
Ból	Kwestionariusz przekonań na temat kontroli bólu (BPCQ, The Beliefs about Pain Control Questionnaire),	przystosowany do warunków polskich
	Kwestionariusz strategii radzenia sobie z bólem (CSQ, Coping Strategies Questionnaire),	przystosowany do warunków polskich
	Skala numeryczna (NRS, Numerical Rating Scale)	przystosowany do warunków polskich
	Skala liniowa (wzrokowo-analogowa [VAS, Visual Analogue Scale])	przystosowany do warunków polskich
	Skala Doloplus	przystosowany do warunków polskich
	Skala Laitinena	przystosowany do warunków polskich
	MPQ (McGill Pain Questionnaire),	przystosowany do warunków polskich
	Skale obrazkowe	zmodyfikowana skala VAS, również w wersji polskiej
Zmęczenie	Visual Analogue Fatigue Scale	dostępna w polskiej wersji językowej.
	FACT (FACT-F, Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue)	brak wersji polskiej
	Profile of Mood States (POMS) Fatigue and Vigor subscales	brak wersji polskiej
	Brief Fatigue Inventory (BFI)	przystosowany do warunków polskich
	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	przystosowany do warunków polskich
	EORTC QLQ-C30	przystosowany do warunków polskich
	Kwestionariusz Skumulowanego Zmęczenia (CFSQ, Chronic Fatigue Syndrome Questionnaire),	przystosowany do warunków polskich
	Cancer-Related Fatigue Distress Scale (CRFDS)	brak wersji polskiej

zdrowia chorego, ale nie zawsze znacząco poprawia jakość życia. W badaniu Nowickiego i wsp. jakość życia ulegała stopniowej poprawie po leczeniu operacyjnym, natomiast w badaniu Kubaszewskiej i wsp. u chorych na raka płuca leczonych brachyterapią uzyskano poprawę w zakresie zaburzeń somatycznych; funkcjonowania fizycznego, poznawczego i społecznego oraz w zakresie ogólnej oceny jakości życia [51] [68].

U pacjentów operowanych, u których dodatkowo zastosowano metody uzupełniające, tj. zarówno chemioterapię, jak i radioterapię, ocena jakości życia i sprawności układu sercowo-oddechowego pomiędzy obydwiema grupami nie różni się istotnie statystycznie. Warto dodać, że w grupie pacjentów w stopniu zaawansowania od I do IIIb, wzięwszy pod uwagę jej poziom przed radioterapią i po radioterapii, szczególnie 6 i 12 miesięcy po jej zakończeniu, u których zastosowano radykalną radioterapię, obserwowano obniżenie ogólnej jakości życia w tym funkcjonowania fizycznego i społecznego [48].

W chwili rozpoznania choroby do leczenia operacyjnego kwalifikuje się około 10–20% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Około 50% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest diagnozowanych w zaawansowanym stadium choroby, a u jednej trzeciej pacjentów objawy spowodowane przerzutami odległymi są pierwszym symptomem choroby [41].

## Leczenie paliatywne

Ok. 15 % chorych nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego. Pozostali pacjenci mogą mieć zastosowany wachlarz leków – od chemioterapii, przez terapie ukierunkowane mo-

lekularnie, immunoterapię czy leki antyangiogenne w różnych sekwencjach zależnych od typu nowotworu.

Celem chemioterapii w zaawansowanym NDRP jest przede wszystkim zmniejszenie lub ustąpienie dolegliwości związanych z nowotworem, uzyskanie obiektywnej odpowiedzi, wydłużenie czasu przeżycia, a także, w sposób bezpośredni i pośredni, poprawa jakości życia. Współczesne metody chemioterapii raka płuca opierają się na schematach z pochodną platyny i jednym z leków III generacji, do których należą: winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetrekseid.

Badania *Karczmarek-Borowskiej i wsp.* obejmujące pacjentów z NDRP leczonych chemioterapią potwierdziły ujemną korelację między liczbą cykli chemioterapii a poziomem QoL – im dłuższa chemioterapia, tym niższa QoL – szczególnie u osób powyżej 65-tego roku życia (ograniczenia w zakresie funkcjonowania fizycznego, społecznego i zawodowego) [46]. Badani pacjenci wykazywali problemy z wykonywaniem ról zawodowych i rodzinnych oraz wykonywaniem prostych codziennych obowiązków.

Przeprowadzone badania w ramach *Patients Reported Outcomes (PRO)* hospitalizowanych w trakcie chemioterapii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego Jana Pawła II, w okresie od grudnia 2012 do stycznia 2013 roku, potwierdziły, że choroba nowotworowa i związane z nią leczenie chemiczne wpływa znacząco na pogorszenie jakości życia we wszystkich jej wymiarach niezależnie od cyklu chemioterapii. Subiektywna ocena jakości życia była obniżona około 30%, natomiast ocena swojego stanu zdrowia o około 35%. Najgorzej swoją jakość życia oceniła grupa II w III cyklu chemioterapii.

Wykazano również istotne różnice w domenie fizycznej, psychicznej i relacjach społecznych w grupach zależnie od cyklu chemioterapii [62].

Dzięki rozwojowi medycyny personalizowanej możliwe jest określenie molekularnych predyspozycji do powstania raka płuc u konkretnego pacjenta oraz dobór najlepszej strategii terapeutycznej dla tego pacjenta we właściwym czasie. Dzięki badaniom molekularnym znacznie przyspieszył proces optymalizacji diagnostyki i leczenia. Stosując stratyfikację pacjentów zwiększa się skuteczność terapii mierzoną wskaźnikami czasu przeżycia i zmniejszeniem działań niepożądanych. W związku z wydłużeniem przeżycia pacjentów chorych na zaawansowaną postać raka płuca, wpływ leczenia na ich jakość życia staje się coraz bardziej istotny. Znajomość wpływu objawów i poszczególnych sposobów leczenia na funkcjonowanie chorych w różnych dziedzinach życia jest zatem ważnym kryterium kompleksowej oceny skuteczności terapii oraz wyboru strategii postępowania.

Rzeczony rozwój nowych inhibitorów kinazy tyrozynowej blokujących szlaki ALK, MET, ROS1 i HER2 odgrywa obecnie rosnącą rolę w leczeniu celowanym raka płuca pacjentów z mutacją EGFR lub rearanzacją genu ALK, zarówno w pierwszej, jak i w dalszych liniach leczenia. Co więcej, ich stosowanie charakteryzuje mniejsza toksyczność leczenia, lepsza jakość życia i ambulatoryjny tryb leczenia.

W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, i inhibitorów PD-1. Wczesne wprowadzenie dostosowanego leczenia paliatywnego jest strategią z wyboru w celu poprawy jakości życia chorych na raka płuca.

Cryzotynib jako pierwszy zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, European Medicine Agency) doustny drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz wykazał po dwóch cyklach leczenia istotną poprawę w zakresie duszności, kontroli kaszlu, dolegliwości bólowych i osłabienia. W badaniu Profile 1005 wykorzystano kwestionariusze: EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) oraz EORTC QLQ-LC13 [94].

Cerytynib w zakresie jakości życia został oceniony przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 w niemal wszystkich domenach dotyczących funkcjonowania i objawów. Zastosowanie ceretynybu w porównaniu do chemioterapii wiązało się z poprawą wyników nieomal wszystkich domen kwestionariusza w QLQ-C30, z wyjątkiem funkcjonowania poznawczego.

W zakresie objawów charakterystycznych dla NDRP użyto kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 i LCSS. W QLQ-LC13 poprawa była obserwowana we wszystkich domenach, z wyjątkiem bólu ramienia, barku i krwioplucia.

W LCSS na sześć ocenianych, w przypadku czterech domen poprawa była istotna tj.: bólu w klatce piersiowej, kaszlu, sptyczenia oddechu i zmęczenia. Co więcej, średni wskaźnik obciążenia chorobą, całkowity niepokój związany z objawami oraz normalne funkcjonowanie, jak również ogólny wynik i ogólna jakość życia uległy znamiennej poprawie. Nie zaobserwowano natomiast różnic między grupami w przypadku domen dotyczących zmniejszenia łaknienia i krwioplucia.

Czas do pogorszenia objawów na podstawie kwestionariuszy LCSS i QLQ-LC13 był znamienne dłuższy w grupie leczonej cerytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 23

Inhibitory kinazy i leki immunomodulujące w leczeniu raka niepełaskonabłonkowego (gruczolakorak, wielkomórkowy niezróżnicowany) i raka niedrobniakomórkowego – zgodnie z aktualizacją NICE sierpień 2020.

EGFR	ALK
erlotynib,	cryzotynib
gefitynib	cerytynib
aflatinib	alektynib
ozymetrinib	brigatinib
docomitinib	loratinib
	ninentynib

ROS1	PDL1
critozinib	pembrolizumab
entrecinib	atezolimumab
	nivolimumab

Ryzyko wystąpienia pogorszenia jakości życia na podstawie oceny wg kwestionariusza LCSS jest o 60% mniejsze w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Cerytynib wpływa więc pozytywnie na jakość życia chorych [19].

Alektynib w porównaniu z chemioterapią w wynikach kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 wykazał istotną statystycznie przewagę w obszarach funkcjonowania poznawczego i łysienia (estymowana różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej wyniosła odpowiednio 10 [2,2; 17,7] i -20,8 [-33,6; -8,0]). Natomiast przewagę chemioterapii w tym porównaniu odnotowano w przypadku zaparc (estymowana różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej wyniosła 17,1 [3,3; 30,9]) [2].

Jakość życia pacjentów leczonych za pomocą brygatynibu w badaniu ALTA oceniano przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Wartości wyjściowe są porównywalne z opublikowanymi wartościami referencyjnymi dla raka płuca w stadium III-IV (wartości referencyjne QoL dla QLQ EORTC QLQ-C30, dane z lipca 2008 r.).

Nowe leki tej grupy dabrafenib (inhibitor kinazy BRAF) oraz trametynib (inhibitor kinazy MEK) oceniono do tej pory na poziomie w badaniu II fazy (pacjenci NDRP z mutacją BRAF V600E z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego). Na tym etapie nie analizowano jakości życia pacjentów.

Wyniki zgłaszane przez pacjentów w ramach Patients Reported Outcomes (PRO) zostały ocenione w badaniach *CheckMate 017*, *KEYNOTE-024* i *OAK*.

W badaniu *KEYNOTE-024*, badano zmianę QLQ-C30 GHS/QOL od wizyty początkowej do 15 ty-

godni leczenia oraz czas do pogorszenia objawów (zwłaszcza kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności). Pacjenci, którzy otrzymywali pembrolizumab, zgłaszali poprawę jakości życia w porównaniu z chemioterapią (QoL po 15 tygodniach w porównaniu ze spadkiem QoL w grupie chemioterapii poprawa o 6,9 punktu vs. spadek o 0,9 punktu,  $P=0,002$ ). Mniej pacjentów leczonych pembrolizumabem zgłaszało pogorszenie jakości życia w porównaniu z tymi, którzy przeszli chemioterapię (31% vs 39%). Ponadto, czas do pogorszenia był dłuższy u osób leczonych pembrolizumabem niż chemioterapią ( $p=0,029$ ). Dodatkowo, chociaż stwierdzono, że progresja choroby ma negatywny wpływ na QoL niezależnie od grupy leczonej, pembrolizumab doprowadził do mniejszego spadku QoL pacjentów z progresją w porównaniu z grupą poddawaną chemioterapii. Autorzy odnotowali obiecujące ustalenia; pembrolizumab może poprawiać jakość życia niezależnie od stanu chorobowego [11].

W badaniu *OAK* w ramach *PRO* wykorzystano EORTC QLQ-C30 i QLQ LC13 dla zbadania jakości życia pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu z chemioterapią. W grupie atezolizumabu, czas do pogorszenia funkcji fizycznych i ról społecznych był wydłużony w porównaniu z chemioterapią [9].

W badaniu *CheckMate 017* do badania jakości życia pacjentów leczonych za pomocą niwolamumabu wykorzystano kwestionariusz LCSS i EQ-5D na początku badania i w różnych punktach czasowych aż do pogorszenia. W 12 tygodniu średni wynik wskaźnika obciążenia objawami niwolamumabu był podobny do wyniku docetakselu (20,0% vs.21,9%); jednakże w tygodniach 16–54 i 42–84 osoby, które otrzymały niwolamab, zgłaszały odpowiednio znaczną poprawę i klinicznie znaczącą poprawę w wynikach ASBI. W 36 tygodniu



obserwowano klinicznie znaczące pogorszenie jakości życia pacjentów leczonych docetakselem. Na szczególną uwagę zasługuje średni wskaźnik EQ-5D w grupie niwolumabu w późniejszych tygodniach wyższy niż w ogólnej populacji amerykańskiej, co może wskazywać na powrót wyjściowego stanu zdrowia po długotrwałym leczeniu [84].

Optymalizacja leczenia nie powinna jedyne ograniczać się do wyboru najskuteczniejszej i najbezpieczniejszej terapii dla konkretnego pacjenta. Poza samym leczeniem choroby podstawowej i łagodzeniem objawów somatycznych, niezwykle istotne jest identyfikowanie potrzeb i mechanizmów psychologicznych towarzyszących chorobie nowotworowej. (badanie poziomu lęku i depresji). Zaburzenia nastroju mogą bowiem znacząco wpływać na jakość życia. Rola psychoonkologów w procesie leczenia powinna opierać się na identyfikacji strategii zaradczych. Pomoc w rozwijaniu konstruktywnych sposobów radzenia sobie z chorobą może bowiem skutkować lepszą jakością życia u tych pacjentów, a ta przekłada się na większe zaangażowanie chorych w terapię i ich lepsze rokowanie [52].

## Podsumowanie

Współczesne metody diagnostyki i leczenia oferują coraz większą liczbę czynników predykcyjnych, których określenie pozwala prognozować przebieg choroby i wpływa na dobór optymalnej terapii. Aby leczenie było skuteczne, bezpieczne, pozwalające osiągać coraz lepszą jakość życia, konieczny jest dostęp do szerokich możliwości leczenia personalizowanego. Biorąc pod uwagę znaczenie QoL dla pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc, musi istnieć równowaga między poprawą przeżycia a optymalizacją

QoL poprzez zmniejszenie zarówno objawów związanych z chorobą, jak i skutków ubocznych związanych z leczeniem. Ostatnie badania zastosowania terapii molekularnej i immunologicznej potwierdzają korzyści kliniczne i lepszą tolerancję w porównaniu z chemioterapią. Oprócz ustalonych korzyści w zakresie RR, PRS i OS można utrzymać lub poprawić jakość życia pacjentów a terapia przeciwnowotworowa stając się coraz bardziej precyzyjna i ukierunkowana, daje nadzieje pacjentom na większe korzyści z lepszych odpowiedzi na leczenie bez konieczności odczuwania związanych z nimi działań niepożądanych. Analiza objawów występujących u pacjentów leczonych inhibitorami kinaz czy za pomocą immunoterapii wskazuje, że narzędzia stosowane do oceny QoL nie zawsze mogą być odpowiednie, ponieważ zostały opracowane do oceny QoL w chemioterapii. Istnieje zatem potrzeba stworzenia kwestionariusza opracowanego specjalnie w celu wychwycenia działań niepożądanych nie związanych z chemioterapią takich jak np. zapalenie płuc, świąd i zapalenie trzustki. Warto wzmacniać lub edukować pacjentów w zakresie aktywnych mechanizmów radzenia sobie z chorobą i jej leczeniem, zarówno na poziomie poznawczym, jak i behawioralnym.

## ROZDZIAŁ 14 /



Ośrodki Kompleksowej Diagnostyki i Leczenia Raka Płuca (Lung Cancer Units, LCUs) – szansa na poprawę opieki nad chorymi na raka płuca w Polsce

prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko,

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

*„Medycyna personalizowana to przykład sukcesu nauki. Moment, kiedy identyfikujemy kandydata do tych terapii, jest najbardziej wrażliwy, bo wiąże się z realnym prawdopodobieństwem poprawy efektów leczenia. Ale tylko pod warunkiem, że prawidłowo wskażemy pacjenta, który na to leczenie celowane odpowie.”*

prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko

*„Personalizacja postępowania – dostosowanie naszego działania diagnostycznego i terapeutycznego w nowotworach – wymaga wykorzystywania również doświadczenia i czasami intuicji. Ale najważniejsze jest posiadanie i umiejętne korzystanie z naukowo udokumentowanych wiadomości. Dotyczy to również chorych na raka płuca.”*

prof. dr hab. n.med. Maciej Krzakowski

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i przyczyną największej liczby nowotworowych zgonów. Co więcej, w ostatnich dekadach rośnie zapadalność i umieralność z powodu raka płuca, zwłaszcza wśród kobiet. Równocześnie dokonują się rewolucyjne wręcz zmiany w standardach diagnostyki i leczenia tego nowotworu za sprawą nowych terapii i nowych technologii wprowadzanych do rutynowego postępowania klinicznego. Tempo w jakim poszerza się zakres wiedzy i umiejętności wymaganych od poszczególnych specjalistów zajmujących się tą grupą chorych narzuca konieczność ich ścisłej współpracy. Należy zaznaczyć, że pojęcie współpracy specjalistów nie powinno być ograniczane do konsylium lekarskiego, *de facto* należy rozumieć je znacznie szerzej, przede wszystkim jako koordynację działań lekarzy na kolejnych etapach procesu diagnostycznego, a następnie terapeutycznego.

W praktyce klinicznej diagnostyka nowotworów klatki piersiowej prowadzona jest zazwyczaj przez specjalistów chorób płuc lub chirurgii klatki piersiowej. Obejmuje zwłaszcza badania obrazowe i endoskopowe, w pierwszej kolejności tomografię komputerową klatki piersiowej, która pozwala potwierdzić podejrzenie procesu rozrostowego w płucach, wstępnie ocenić jego lokalizację i zaawansowanie, a także uzasadnić i ukierunkować dalsze postępowanie. Stały i szybki postęp w zakresie nowoczesnych technik diagnostyki inwazyjnej pozwala na indywidualizację postępowania i dobór optymalnych procedur w zakresie endoskopii, biopsji śródoskrzelowej, transbronchialnej lub transtorakalnej wykonywanych w celu pozyskania materiału do oceny patomorfologicznej. Jego skuteczne (pod względem ilości i jakości) pobranie, prawidłowe zabezpieczenie i umiejętne wykorzystanie umożliwia postawienie szczegółowego rozpoznania raka płuca

oraz pełną analizę biomarkerów molekularnych. Jest to newralgiczny etap procesu diagnostycznego, precyzyjna ocena patomorfologiczna i molekularna wymagają wiedzy i doświadczenia (optymalnie wiedzy szczegółowej w zakresie patologii układu oddechowego) oraz dostępu do odpowiednio szerokiego zakresu technik analitycznych. Czas i jakość oceny mają tu szczególne znaczenie, stąd od dawna postulowany wymóg bezpośredniej współpracy specjalistów obu dziedzin w ramach jednego ośrodka diagnostycznego. Konsekwencją potwierdzonego rozpoznania nowotworu klatki piersiowej, najczęściej raka płuca jest konieczność pogłębionej oceny stopnia jego zaawansowania oraz stanu ogólnego chorego z uwzględnieniem chorób współistniejących. Tu istotne znaczenie odgrywa dostęp do szerokiego wachlarza technik obrazowych oraz badań czynnościowych układu oddechowego i krążenia. Szczegółowo zostało to omówione w innych rozdziałach niniejszego opracowania.

Kompleksowa, szybka i konkluzyjna diagnostyka zrealizowana w jednym ośrodku lub przez niego koordynowana powinna dostarczyć komplet przesłanek determinujących kwalifikację do optymalnych form terapii, leczenia chirurgicznego, systemowego i/lub radioterapii, w tym szczególnie określić typ i podtyp histologiczny nowotworu, jego profil molekularny, stopień zaawansowania oraz stan sprawności chorego. Jest to możliwe jedynie pod warunkiem stworzenia sprawnie funkcjonującego systemu wymiany informacji pomiędzy specjalistami różnych dziedzin w ramach odpowiednio wyposażonego ośrodka (Ryc. 1). Oczywiście znaczenia miałyby też adekwatna refundacja uwzględniająca wyższe koszty takiej realizacji świadczeń.

Wydaje się, że obecnie istniejąca systemowa fragmentaryzacja procesu diagnostycznego, sprowadzająca

się realizacji cząstkowych procedur w różnych ośrodkach, bez faktycznej oceny ich jakości, wartości klinicznej, bez koordynacji działań, jest rozwiązaniem wysoce nieefektywnym, ograniczającym szanse pacjentów na szybkie i celne leczenie, a równocześnie drogim z punktu widzenia płatnika.

Podobnie, konieczna jest racjonalizacja i harmonizacja postępowania terapeutycznego, zarówno w zakresie leczenia operacyjnego, jak i radioterapii, systemowego czy skojarzonego. Postępy w terapii raka płuca, w tym nowe grupy leków i nowe schematy leczenia skojarzonego stanowią wyzwanie wymagające wiedzy i doświadczenia praktycznego, które ułatwiają właściwe wykorzystanie skutecznych ale i bardzo kosztownych metod terapii. Istotną barierą przy obecnej organizacji opieki nad chorymi jest brak funkcjonalnego powiązania pomiędzy ośrodkami diagnostycznymi i prowadzącymi leczenie, ale również brak koordynacji pomiędzy kolejnymi etapami leczenia np. leczenia skojarzonego. Warto przypomnieć, że opieka wielodyscyplinarna jest fundamentem nie tylko diagnostyki, ale i leczenia nowotworów klatki piersiowej angażując specjalistów torakochirurgii, onkologii klinicznej, radioterapii, chorób płuc, ale również w zakresie rehabilitacji, wsparcia psychoonkologicznego i opieki paliatywnej. Podobnie jak diagnostyka, również etap leczenia powinien podlegać monitorowaniu jakości, sprawności czasowej i efektywności.

Celowe wydaje się więc stworzenie sieci wzajemnie współpracujących Ośrodków Kompleksowej Diagnostyki Raka Płuca Leczenia Raka Płuca, *de facto* ośrodków kompetencji, które w ramach jednego lub konsorcjum ośrodków powinny zapewniać szeroki wachlarz procedur i technologii, diagnostycznych i terapeutycznych, dysponować nowoczesnym wyposażeniem i specja-

listyczną kadrami lekarzy, pielęgniarek i diagnostów. Ich kompetencje powinny również obejmować stałą ocenę jakości i czasu realizacji procedur zgodnie zobowiązującymi wytycznymi i standardami. Taki model organizacji pozwoliłby skuteczniej zmierzyć się z coraz istotniejszym problemem efektywnego wykorzystania istniejących zasobów ludzkich i sprzętowych, promowałby również wprowadzenie do standardów postępowania klinicznego pojęcia jakości i odpowiednich jej mierników. Równolegle powinien dokonać się proces przewartościowania systemu finansowania ośrodków specjalistycznych, tak aby uwzględniał on narzucany przez wysokie wymagania nakład pracy i środków.

W 2018 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaproponowała dwa modele LCU 1 (ośrodek diagnostyki i leczenia raka płuca) i LCU 2 (ośrodek diagnostyki lub ośrodek leczenia raka płuca) realizujące świadczenia samodzielnie lub w ścisłej współpracy. Dyskusję nad tymi rozwiązaniami kontynuowano i w roku 2020 eksperci reprezentujący środowiska specjalistów chorób płuc, onkologii klinicznej, radioterapii, chirurgii klatki piersiowej i patomorfologii przedstawili kolejne wspólne propozycje w zakresie optymalizacji organizacji diagnostyki raka płuca w Polsce, w opracowaniu są podobne dokumenty odnośnie leczenia [14] [15]. Warto nadmienić, że stanowisko ekspertów jest koncepcyjnie spójne z modelem AOT-MiT.

W dużym uproszczeniu wydaje się, że racjonalnym rozwiązaniem jest utworzenie sieci funkcjonalnie powiązanych konsorcjów centrów diagnostycznych, głównie pulmonologiczno-torakochirurgicznych oraz centrów terapeutycznych, obejmujących głównie ośrodki onkologii klinicznej i radioterapii. Każde z tych centrów winien mieć możliwość współpracy z innymi ośrodkami re-

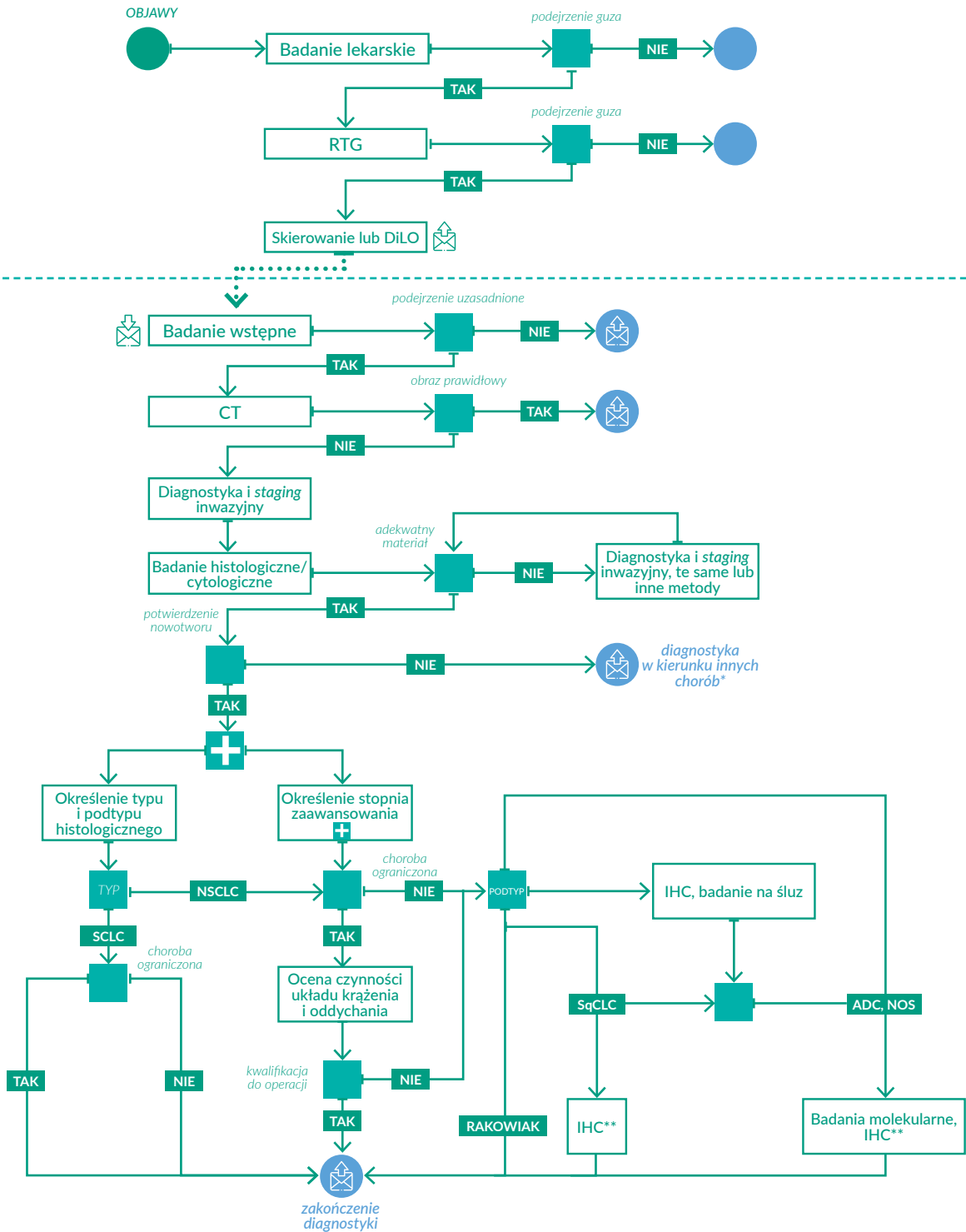
gionalnymi, realizującymi co prawda wybrane procedury diagnostyczne, czy terapeutyczne, ale zgodnie ze standardami postępowania i z zachowaniem odpowiednich mierników jakości.

Nie ma wątpliwości, że tylko kompleksowa współpraca i koordynacja ścieżki pacjenta pozwoli na poprawę diagnostyki i wyników leczenia nowotworów klatki piersiowej, a w efekcie i rokowania tej grupy chorych. Rosnąca z roku na rok liczba chorych nakazuje jak najszybsze wprowadzenie rozwiązań organizacyjnych gwarantujących kompleksowość opieki zdrowotnej.

Rysunek 12  
 Poglądowa ścieżka koordynowanego procesu diagnostyki raka płuca. [15]

LEKARZ

Moduł koordynowanej diagnostyki raka płuca



- początek procesu
- koniec procesu
- ✉ koniec procesu z wysłaniem informacji
- ✉ działanie z wysłaniem informacji
- ✉ działanie z odebraniem informacji
- działanie
- ⊕ działanie złożone
- bramka „albo”
- ⊕ bramka „i”

\* W przypadkach dużego ryzyka nowotworu, w których nie uzyskano potwierdzenia histo-/cytologicznego indywidualizacja dalszego postępowania  
 ADC (adenocarcinoma) - pierwotny rak gruczołowy; CT (computed tomography) - tomografia komputerowa; DiLO - karta diagnostyki i leczenia onkologicznego;  
 IHC (immunohistochemistry) - metoda immunohistochemiczna; NOS (not otherwise specified) - bliżej nieokreślony; NSCLC (non small cell lung carcinoma)  
 - niedrobnokomórkowy rak płuca; SCLC (small cell lung cancer) - drobnokomórkowy rak płuca; SqCLC (squamous cell carcinoma) - rak płaskonabłonkowy.



Literatura

- [1] Agapitos E, Mollo F, Tomatis L, et al., Epithelial, possibly precancerous, lesions of the lung in relation to smoking, passive smoking, and socio-demographic variables, *Scand. J. Soc. Med.* 1996, 24: 259–263.
- [2] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Alecensa (alektynib) we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2019, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/058/RPT/58\\_OT.422.27.2019\\_opracowanie\\_RDTL\\_Alecensa\\_\[alektynib\].pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/058/RPT/58_OT.422.27.2019_opracowanie_RDTL_Alecensa_[alektynib].pdf) (dostęp 3 grudnia 2020).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach program lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" – Analiza weryfikacyjna, data ukończenia: 27 września 2018, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/149/AWA/149\\_AWA\\_OT.4331.28.2018\\_Alecensa\\_NDRP\\_linia\\_2018.09.27\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_linia_2018.09.27_BIP.pdf) (dostęp 4 grudnia 2020).
- [4] Antonia SJ, et al., ESMO guidelines: cCTR: 2 cycles of CHTH during RTH, *N Eng Med.*, 2017, 377 (20): 1919-1929.
- [5] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al., Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCL, *N. Engl. J. Med.*, 2018, 379: 2342-2350.
- [6] Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al., Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28: 2181-2190.
- [7] Baas P, Balderbos J, van den Heuvel M, Chemoradiation therapy in non-small-cell lung cancer, *Curr. Opin. Oncol.*, 2011, 23: 143-149.
- [8] Babbie E, *Badania społeczne w praktyce*, PWN, 2004, ISBN 83-01-14068-2.
- [9] Bordoni R, Ciardiello F, Von Pawel J, et al., P1.01-052 Patient-Reported Outcomes (PROs) in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab vs Docetaxel in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC), *J Thorac Oncol.*, 2017, 12:S1914-5, 10.1016.
- [10] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzan-ski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR, Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med.*, 2015, Jul 9;373(2):123-35.
- [11] Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al., Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, 2017,18:1600-9, 10.1016/S1470-2045(17)30690-3.
- [12] British Thoracic Society, BTS quality standards for diagnostic flexible bronchoscopy in adults, *British Thoracic Society Reports*, 2014, 6 (5), [www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/quality-standards/flexible-bronchoscopy](http://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/quality-standards/flexible-bronchoscopy) (dostęp 3 grudnia 2020).
- [13] Bouchet L, Valmary S, Dahan M, et al., Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma, *Br J Cancer*, 2005, 92(4):743–746. [PubMed: 15700034]
- [14] Chorostowska-Wynimko J, Krenke R, Antczak A, et al., Diagnostyka raka płuca: stan obecny i obszary poprawy, *Pneumologia Polska*, 2020, 1: 68–84, *Onkol Prakt Klin Edu.*, 2020, 6.
- [15] Chorostowska-Wynimko J, Krenke R, Antczak A, et al., Kompleksowa diagnostyka raka płuca: koncepcja i model funkcjonalny, *Pneumologia Polska*, 2020, 1: 85–92; *Onkol Prakt Klin Edu.*, 2020; 6.
- [16] Chorostowska-Wynimko J, Krenke R, Antczak A, et al., Diagnostyka raka płuca: stan obecny i obszary poprawy, *Pneumol Alergol Pol.*, 2020, 1: 68-84.
- [17] Chorostowska-Wynimko J, Krenke R, Antczak A, et al., Diagnostyka raka płuca: stan obecny i obszary poprawy, *Pneumologia Polska*, 2020, 1:60–76.
- [18] Coghlin CL, Smith LJ, Bakar S, Stewart KN, Devereux GS, Nicolson MC, et al., Quantitative analysis of tumor in bronchial biopsy specimens, *J Thorac Oncol*, 2010, 5: 448–452.
- [19] Costa RB, Costa R, Talamantes S, et al., Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer, *Oncotarget*, 2018, Apr 24; 9 (31): 22137-22146.
- [20] Divine KK, Pulling LC, Marron-Terada PG, et al., Multiplicity of abnormal promoter methylation in lung adenocarcinoma from smokers and never smokers, *Int. J. Cancer*, 2005, 114: 400–405.
- [21] Drope J, Schluger N, Cahn Z, et al., *The Tobacco Atlas*, Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies, <https://tobaccoatlas.org/> (dostęp 3 czerwca 2019)
- [22] Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, Mandal S, Martin J, Mills J, Navani N, Rahman NM, Wrightson JM, Munavvar M, British Thoracic Society Bronchoscopy Guideline Group. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE, *Thorax*, 2013, 68 Suppl 1: i1-i44.



- [23] Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B, Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna, 2016, [www.pexps.pl/files/upload/files/Rak-pluca-w-Polsce.pdf](http://www.pexps.pl/files/upload/files/Rak-pluca-w-Polsce.pdf) (dostęp 3 grudnia 2020).
- [24] Eisenbud M, Paschoa AS, Environmental Radioactivity, Nuclear Instruments and Methods, W Physics Research A280, 1989, 470-482, North-Holland, Amsterdam.
- [25] European Environment Agency, Air quality in Europe – 2019 report, ISBN: 978-92-9480-088-6, [https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2019/at\\_download/file](https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2019/at_download/file) (dostęp 3 grudnia 2020).
- [26] European Society of Pathology, ESP Lung External Quality Assessment Scheme, <http://lung.eqascheme.org/info/public/alk/index.xhtml> (dostęp 4 grudnia 2020).
- [27] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al., GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase, No. 11, Int Agency Res Cancer, 2013.
- [28] Gadgeel S, et al., J Clin Oncol, ASCO, 2020, 38:1505-1517.
- [29] Gellert AR, Rudd RM, Sinha G, Geddes DM, Fiberoptic bronchoscopy: effect of multiple biopsies on diagnostic yield in bronchial carcinoma, Thorax, 1982, 37: 684-710.
- [30] GLOBOCAN, Global cancer statistics 2018, <https://gco.iarc.fr/> (dostęp 3 grudnia 2020).
- [31] Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, Fitzgerald NR, Memon S, Wolfson MC, et al., Biennial lung cancer screening in Canada with smoking cessation - outcomes and cost-effectiveness, Lung Cancer., 2016, 101: 98-103.
- [32] Gray N, Boyle P, Zatonski W, Tar concentration in cigarettes and carcinogen content, 1998, 352: 787-788.
- [33] Greenblatt MS, Bennett WP, Holstein M, et al.. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis, Cancer Res., 1994; 54: 4855-4858.
- [34] Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ, The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke, BMJ, 1997, 315(7114):980-988. [PubMed: 9365295]
- [35] Hamra GB, et al., Environ Health Perspect, 2014, 122:906-911.
- [36] Hamra GH, Laden F, Cohen AJ, et al., Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis. Environ Health Perspect, 2015, 123(11): 1107-12.
- [37] Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, et al., Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. BMJ. 2004; 328(7431):72. [PubMed: 14715602]
- [38] Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, Petermann C, Reichle G, Freitag L, et al., Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial, Eur Respir J, 2012, 39: 685-690.
- [39] Informator o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (dostęp 3 grudnia 2020).
- [40] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington, GBD Results Tool, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (dostęp 3 czerwca 2019).
- [41] Iyer S, Roughley A, Rider A, et al., The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study, Support Care Cancer, 2014, 22(1): 181-187.
- [42] Jarvis A, Vincze M, Falconer B, et al., A study on liability and the health costs of smoking: An updated final report, London: GHK, University of Exeter (UK), Public Health Advocacy Institute (USA), 2012, [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/tobacco/docs/tobacco\\_liability\\_final\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/tobacco/docs/tobacco_liability_final_en.pdf) (dostęp 3 grudnia 2020).
- [43] Jassem J, Jassem E, Jakóbkiewicz-Banecka J, et al., P53 I K-ras mutations are frequent events in microscopically negative surgical margins from patients with non-small cell lung carcinoma, Cancer 2004, 100: 1951-1960.
- [44] Jędrychowski W, Metoda zbierania wywiadów lekarskich i budowa kwestionariuszy zdrowotnych, PZWL, 1982, ISBN 9788320006179.
- [45] Kaczmarczyk M, Niska emisja: od przyczyn występowania do sposobów eliminacji: monografia, PMŚ-GIOŚ, Geosystem Burek, Kotyza S.C., 2015, ISBN: 978-83-64339-02-8.
- [46] Karczmarek-Borowska B, Pelc M, Rabiej E, Gradalska-Lampart M, Jakość życia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca poddanych chemioterapii [The quality of life of non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy], Pneumonol Alergol Pol., 2014, 82(4):349-357.
- [47] Kauczor H-U, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al., ESR/ERS white paper on lung cancer screening, Eur Respir J., 2015, 46: 28-39.
- [48] Kepka L, Bujko K, Orłowski TM, et al., Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy, Radiother. Oncol., 2011, 98(2): 238-43.

- [49] Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, Spijker R, Bossuyt PM, Annema JT, Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Respir Med*, 2016, 4(12): 960-968.
- [50] Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al., Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncology in Clinical Practice*, 2019, 15,1:20-50.
- [51] Kubaszewska M, Skowronek J, Chichel A, Kanikowski M, Zastosowanie wysokodawkowej brachyterapii wewnątrzskrzelowej w celu złagodzenia objawowego nawrotu wcześniej napromieniowanego raka płuca, *Neoplasma*, 2008, 55 (3): 239-245.
- [52] Kulpa M, Owczarek K, Stypuła-Ciuba B, Przystosowanie psychiczne do choroby nowotworowej a jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia u chorych onkologicznych, *Med Paliat.*, 2013, 5: 106-113.
- [53] Laden F, Schwartz J, Speizer FE, Dockery DW, Reduction in Fine Particulate Air Pollution and Mortality. Extended Follow-up of the Harvard Six Cities Study, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, 173: 667-672.
- [54] Le Jeune I, Gribbin J, West J, et al., The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK, *Respir Med.*, 2007, 101(12):2534-2540. [PubMed: 17870458]
- [55] Lechtzin N, Rubin HR, White P, Jenckes M, Diette GB, Patient satisfaction with bronchoscopy, *Am J Respir Crit Care Med.*, 2002, 166: 1326-1331.
- [56] Leiro-Fernández V, Mouronte-Roibás C, García-Rodríguez E, Botana-Rial M, Ramos-Hernández C, Torres-Durán M, Ruano-Raviña A, Fernández-Villar A, Lung Cancer Group at the Álvaro Cunqueiro Hospital in Vigo, Predicting delays in lung cancer diagnosis and staging, *Thorac Cancer*, 2019, 10(2): 296-303.
- [57] Łanda K, Kordecka A, Ryś P, Plisko R, Pruszko C, Wierzba W, Rolska P, Łabuda J, Kalinowska A, Fundusz Walki z Rakiem (FWR). Propozycje rozwiązań systemowych. Wersja 1.0, 2015, <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/fundusz-walki-z-rakiem--fwr-propozycje-rozwiazan-systemowych.pdf> (dostęp 10.03.2017).
- [58] Machado RF, Laskowski D, Deffenderfer O, et al., Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 171: 1286-1291.
- [59] Malalasekera A, Nahm S, Blinman PL, Kao SC, Dhillon HM, Vardy JL, How long is too long? A scoping review of health system delays in lung cancer, *Eur Respir Rev* 2018, 27(149): 180045.
- [60] Marshall HM, Bowman RV, Yang IA, Fong KM, Berg CD, Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: A review of current status, *J Thorac Dis.*, 2013, 5: S524-39.
- [61] Matakidou A, Eisen T, Houlston RS, Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk, *Br J Cancer*, 2005, 93(7):825-833. [PubMed: 16160696]
- [62] Milaniak I, Marczevska E, Ocena wpływu zmęczenia na jakość życia chorych na raka płuca w zależności od cyklu chemioterapii, *Problemy Pielęgniarstwa*, 2014, tom 22, zeszyt nr 3.
- [63] Ministerstwo Zdrowia, Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski, 2015, [http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ\\_onkologia\\_Polska.pdf](http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf) (dostęp 3 grudnia 2020).
- [64] Ministerstwo Zdrowia, Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2016-2024, <http://www.archiwum.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych-na-lata-2016-2024/> (dostęp 3 grudnia 2020).
- [65] Mitsumune T, Senoh E, Adachi M, Prediction of patient discomfort during fiberoptic bronchoscopy, *Respirology*, 2005, 10(1): 92-96.
- [66] Mock V, Atkinson A, Barsevick AM, et al., Cancer-related fatigue. Clinical practice guidelines in oncology, *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2007, 5: 1054-1078.
- [67] Mulshine JL, D'Amico TA, Issues with implementing a high-quality lung cancer screening program, *CA Cancer J Clin.*, 2014, 64: 352-63.
- [68] Nowicki A, Krzysińska J, Kowalewski J, Ocena jakości życia chorych leczonych operacyjnie z powodu raka płuca. Ocena jakości życia pacjentów po operacji raka płuc, *Współczesna Onkol.*, 2006, 10 (9): 468-474.
- [69] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 5 września 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych [Dz.U. 2019, poz. 1923].
- [70] Ogiwara H, Kohno T, Nakanishi H, et al., Unbalanced translocation, a major chromosome alteration causing loss of heterozygosity in human lung cancer, *Oncogene*, 2008, 27: 4788-4797.
- [71] Oken MM, Hocking WG, Kvale P, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al., Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality, *JAMA J Am Med Assoc.*, 2011.

- [72] Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK, Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed, American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, W Chest 2013; 143(5 Suppl): e121S-e141S.
- [73] Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al., European position statement on lung cancer screening, *The Lancet Oncology*, 2017;18:e754–66.
- [74] Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, et al., Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer, *JAMA Intern Med.*, 2014, 174: 269–74.
- [75] Paz-Ares L, *Journal of Thoracic Oncology*, vol.15, No.10, 1657-69.
- [76] Pershagen G, Air pollution and cancer, *IARC Sci Publ.*, 1990, (104):240–251. [PubMed:2228122]
- [77] Pisani P, Bray F, Parkin DM, Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population, *Int J Cancer*, 2002, 97(1):72–81.
- [78] Planchard D, et al., w *Ann Oncol.*, 2018, 29: 129-237.
- [79] Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych, broszura Leczenie raka płuca w Polsce, [https://www.pkopo.pl/userfiles/LUNGS\\_2018\\_06\\_25\\_a.pdf](https://www.pkopo.pl/userfiles/LUNGS_2018_06_25_a.pdf) (dostęp 3 grudnia 2020).
- [80] Polskie Towarzystwo Patologów, Standardy i wytyczne w patomorfologii, 29 sierpnia 2020, <http://pol-pat.pl/index.php/2020/08/29/standardy-i-wytyczne-w-patomorfologii/> (dostęp 4 grudnia 2020).
- [81] Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie programu pilotażowego dotyczącego kompleksowych badań patomorfologicznych JGPato, <https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12336753/katalog/12705023#12705023> (dostęp 4 grudnia 2020).
- [82] Raaschou-Nielsen O, et al., Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE), W *The Lancet Oncology*, Volume 14, Issue 9, 2013, strony 813-822.
- [83] Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, *The Lancet Oncology*, 2013, European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE).
- [84] Reck M, Taylor F, Penrod JR, et al., Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study, *J Thorac Oncol.*, 2018, 13:194-204, 10.1016.
- [85] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2006 roku w sprawie wymagań, jakim powinno odpowiadać medyczne laboratorium diagnostyczne [Dz.U. 2006, nr 59, poz. 422 z późn. zm.]
- [86] Salgia R, Skarin AT, Molecular abnormalities in lung cancer, *J. Clin. Oncol.*, 1998, 18: 1207–1217.
- [87] Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ, Merk T, Wibmer T, Möller P, et al., Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140: 417-421.
- [88] Shafey O, Suzanne Dolwick S, Guindon G, Tobacco control country profiles. Second Edition, Atlanta, GA: American Cancer Society, World Health Organization, International Union Against Cancer, 2003, [https://www.who.int/tobacco/global\\_data/country\\_profiles/Introduction.pdf](https://www.who.int/tobacco/global_data/country_profiles/Introduction.pdf) (dostęp 3 grudnia 2020).
- [89] Silvestri G, Vachani A, Whitney D, Elashoff M, Porta Smith K, Ferguson JS, et al., A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer, *N Engl J Med.*, 2015, 243–51.
- [90] Slotman BJ, Senan S, Radiotherapy in small-cell lung cancer: lessons learned and future directions, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, 79: 998-1003.
- [91] Stencel K, Immunoterapia w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca, *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja*, 2020, tom 6, supl. D.
- [92] Strona Głównego Urzędu Statystycznego – Ludność, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/> (dostęp 4 grudnia 2020).
- [93] Strona internetowa EMQN, <https://www.emqn.org/> (dostęp 4 grudnia 2020).
- [94] Strona internetowa ESMO Open, <http://esmoopen.bmj.com/> (dostęp 25 sierpnia 2017).
- [95] Strona internetowa Genomics Quality Assessment, <https://genqa.org/> (dostęp 4 grudnia 2020).
- [96] Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia dotycząca refundacji leków, Choroby onkologiczne – materiały, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> (dostęp 4 grudnia 2020).
- [97] Strona internetowa Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej, [pkmp.org.pl](http://pkmp.org.pl) (dostęp 4 grudnia 2020).

- [98] Sun BC, Adams J, Orav EJ, Rucker DW, Brennan TA, Burstin HR, Determinants of patient satisfaction and willingness to return with emergency care, *Ann Emerg Med.*, 2000, 35(5): 426-434.
- [99] The Economist Intelligence, Breathing in a new era: a comparative analysis of lung cancer policies across Europe, 2019.
- [100] Thun MJ, Henley SJ, Burns D, Jemal A, Shanks TG, Calle EE, Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers, *J Natl Cancer Inst.*, 2006;98:691-9.
- [101] Torre L, Siegel R, Jemal A, Lung Cancer Statistics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, 893:1-19.
- [102] Trojanowska A, Znaczenie badań nad jakością życia w medycynie, *Zdr. Publ.*, 2011, 121 (1): 99-103.
- [103] Trzaskalska A, Staszyńska M, Krassowska U, Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu, Kantar Public dla Głównego Inspektoratu Sanitarnego, 2017, <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/04/Postawy-Polak%C3%B3w-do-palenia-tytoniu-Raport-2017.pdf> (dostęp 3 grudnia 2020).
- [104] WHO, IARC, Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths, 17 października 2013, <https://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/news/news/2013/10/outdoor-air-pollution-a-leading-environmental-cause-of-cancer-deaths> (dostęp 4 grudnia 2020)
- [105] Willett WC, Trichopoulos D, Nutrition and cancer: a summary of the evidence. *Cancer Causes Control*, 1996, 7(1):178-180.
- [106] Władysiek M, Health Impact Projection – dostępność i możliwości rozwoju immunoterapii, 23 lipca 2020.
- [107] Władysiek M, Health Impact Projection – dostępność i możliwości rozwoju immunoterapii, 23 lipca 2020.
- [108] Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, et al., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Ministerstwo Zdrowia, 2018, [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2016.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf) (dostęp 3 grudnia 2020).
- [109] Wong LS, Green HM, Feugate JE, et al., Effect of “second--hand” smoke on structure and function of fibroblasts, cells that are critical for tissue repair and remodeling, *BMC Cell Biol.*, 2004, 5: 13.
- [110] Wood DE, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening, *Thorac Surg Clin.*, 2015, 25: 185-97.
- [111] World Cancer Research Fund International, American Institute for Cancer Research, Lung cancer statistics, <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/lung-cancer-statistics> (dostęp 21 maja 2019).
- [112] Yang G, Zhou M, et al., Body mass index and mortality from lung cancer in smokers and nonsmokers: a nationally representative prospective study of 220,000 men in China, *Int J Cancer*, 2009, 125.
- [113] Yang P, Lung cancer in never smokers, *Semin Respir Crit Care Med.*, 2011, 32(1):10-21. [PubMed: 21500120]
- [114] Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al., Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk, *Arch Intern Med.*, 2008, 168(10):1097-1103. [PubMed: 18504338]
- [115] Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al., COPD prevalence is increased in lung cancer, Independent.
- [116] Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- [117] Zarządzenie nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne
- [118] Zarządzenie Nr 83/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
- [119] Zhong L, Hidalgo GE, Strombeg AJ, et al., Using proteinmicroarray as a diagnostic assay for non-small cell lung cancer, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 172: 1308-1314.



