



Gastroenterologia Kliniczna

POSTĘPY I STANDARDY

Rok 2022, tom 14, numer 4, strony 131–179

Leszek Kraj, Maciej Gryziak, Krzysztof Woźniak

Kabozantynib w leczeniu chorych na raka wątrobowokomórkowego

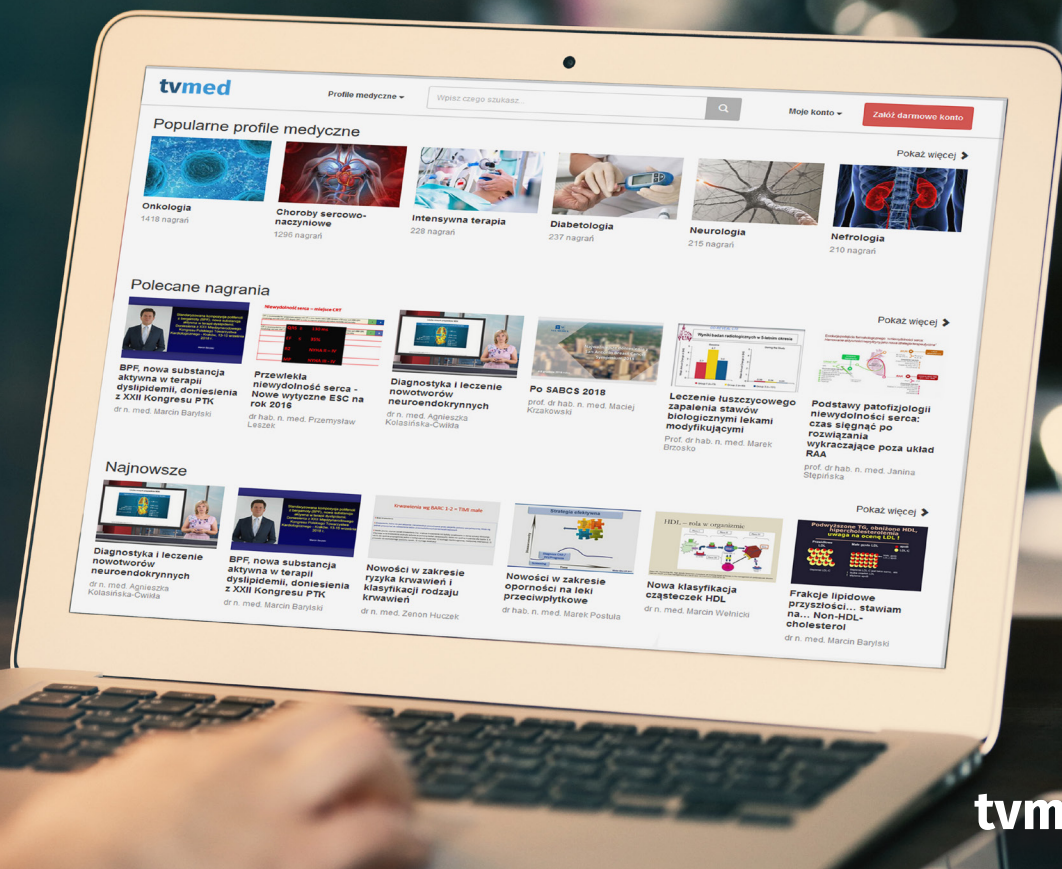
Agnieszka J. Słowik, Piotr Wysocki

Panitumumab w leczeniu chorych na raka jelita grubego

Karolina Piekarska, Rafał Zyśk, Maciej Krzakowski, Jan Walewski, Barbara Polityńska,
Marek Z. Wojtukiewicz

Sposoby opracowywania wskaźników jakości opieki onkologicznej — możliwości, wyzwania i ograniczenia dla polskiego systemu opieki zdrowotnej

70
MEiN
2021



tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

12029_TVmed_2019

MULTIMEDIALNA
PLATFORMA
WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej
w ramach jednej prostej opłaty.
Warto skorzystać już dziś!

www.tvmed.pl

ZABURZENIA POŁYKANIA

spowodowane eozynofilowym
zapaleniem przełyku

15916_Jorveza



JORVEZA-EWO-POL-009

NOWOŚĆ

Jorveza® – pierwsza i jedyna zatwierdzona terapia dla EoE

- **Wygodne tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawierające sprawdzony składnik aktywny budezonid¹**
- **Innowacyjna postać zapewniająca miejscowe działanie budezonidu w przełyku²**
- **Remisja kliniczna i histologiczna u 85% pacjentów już po 12 tygodniach³**

BUDEZONID
Jorveza® 1 mg
TABLETKI ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ

¹ Jorveza® Prescribing Information (PI). ² Miehle S et al., Gut. 2016; 65:390–399. ³ Straumann A et al., United European Gastroenterol J. 2017;5(55):OP348.



Ewopharma AG Sp. z o.o.
01-192 Warszawa | ul. Leszno 14
info@ewopharma.pl



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg, Niemcy

SKRÓCONA INFORMACJA O PRODUKCIE LECZNICZYM

Informacja jaką muszą zawierać przekazy reklamowe skierowane do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi. Przed przepisaniem leku Jorveza należy zapoznać się z pełną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Jorveza 0,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Jorveza 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY Jorveza 0,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Każda tabletkka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 0,5 mg budezonidu. *Substancja pomocnicza o znanym działaniu* Każda 0,5 mg tabletkka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 26 mg sodu. Jorveza 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Każda tabletkka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1 mg budezonidu. *Substancja pomocnicza o znanym działaniu* Każda 1 mg tabletkka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 26 mg sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA Tabletkka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej Jorveza 0,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Białe, okrągłe, obustronnie płaskie tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej o średnicy 7,1 mm i wysokości 2,2 mm. Z jednej strony mają wytłoczony symbol „0.5”. Jorveza 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Białe, okrągłe, obustronnie płaskie tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej o średnicy 7,1 mm i wysokości 2,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE 4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Jorveza jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynoflowego zapalenia przełyku (ang. *eosinophilic esophagitis*, EoE).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania Leczenie tym produktem leczniczym powinien rozpocząć lekarz posiadający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu eozynoflowego zapalenia przełyku. **Dawkowanie** *Indukowanie remisji* Zalecana dawka dobowo to 2 mg budezonidu w postaci jednej 1 mg tabletki rano i jednej 1 mg tabletki wieczorem. Okres leczenia indukcyjnego wynosi zazwyczaj 6 tygodni. U pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedniej reakcji na leczenie w ciągu 6 tygodni, leczenie można wydłużyć do 12 tygodni. *Podtrzymywanie remisji* Zalecana dawka dobowo to 1 mg budezonidu w postaci jednej 0,5 mg tabletki rano i jednej 0,5 mg tabletki wieczorem lub 2 mg w postaci jednej 1 mg tabletki rano i 1 mg tabletki wieczorem zależności od indywidualnych wymogów klinicznych pacjenta. Dawka podtrzymująca 1 mg budezonidu dwa razy na dobę jest zalecana u pacjentów z długotrwałą historią choroby i (lub) z rozległym stanem zapalnym przełyku w przebiegu zaostrej choroby, patrz również punkt 5.1. Czas trwania leczenia podtrzymującego ustala lekarz prowadzący. *Szczególne grupy pacjentów* **Zaburzenia czynności nerek** Obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ budezonid nie jest wydalany za pośrednictwem nerek, pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek można leczyć, z zachowaniem ostrożności, takimi samymi dawkami co pacjentów bez zaburzeń czynności nerek. Nie zaleca się stosowania budezonidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. **Zaburzenia czynności wątroby** W trakcie leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby innymi produktami leczniczymi zawierającymi budezonid, stężenie budezonidu wzrastało. Nie przeprowadzono jednak systematycznego badania uwzględniającego różne stopnie zaburzeń wątroby. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie należy leczyć produktem Jorveza (patrz punkty 4.4 i 5.2). **Dzieci i młodzież** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jorveza u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy przyjmować po posiłku. Należy ją umieścić na koniuszku języka i delikatnie oprzeć ją o podniebienie, gdzie się rozpuści. Zazwyczaj zajmuje to co najmniej dwie minuty, ale może zająć do 20 minut. Proces musowania tabletki rozpoczyna się w momencie styczności produktu leczniczego Jorveza ze śliną, co stymuluje dalszą produkcję śliny. Rozpuszczony materiał tabletki należy powoli połykać razem ze śliną, podczas gdy tabletkka ulega rozpadowi w jamie ustnej. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie należy przyjmować z płynami ani jedzeniem. Tabletkę należy przyjąć z odstępem czasowym co najmniej 30 minut przed jedzeniem, picciem lub zabiegami higieny jamy ustnej. Wszelkie roztwory doustne, aerozole lub tabletki do rozżyczenia i zucia należy przyjąć co najmniej 30 minut przed podaniem produktu leczniczego Jorveza lub po jego podaniu. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie należy rozżyczać ani połykać bez rozpuszczenia. Takie postępowanie zapewni optymalną ekspozycję błony śluzowej przełyku na substancję czynną. **4.3 Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Zakażenia Zahamowanie odpowiedzi zapalnej oraz czynności układu immunologicznego zwiększa podatność na zakażenia oraz stopień ciężkości ich przebiegu. Objawy zakażenia mogą być nietypowe lub maskowane. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Jorveza bardzo często obserwowano zakażenia grzybicze jamy ustnej, ustno-gardłowej i przełyku (patrz punkt 4.8). Jeśli jest to wskazane, objawową kandydozę jamy ustnej i gardła można leczyć, stosując miejscowe lub ogólnoustrojowe leczenie przeciwgrzybicze, jednocześnie kontynuując stosowanie produktu leczniczego Jorveza. Ospa wietrzna, półpasiec i odra mogą mieć cięższy przebieg u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, którzy nie chorowali wcześniej na te choroby, sprawdzić, czy są zaszczepieni i unikać kontaktu z tymi chorobami. Szczepionki Należy unikać jednoczesnego stosowania żywych szczepionek i glikokortykosteroidów, ponieważ może to powodować osłabienie odpowiedzi układu immunologicznego na szczepionki. Odpowiedź przeciwciał na inne szczepionki może być zmniejszona. Szczególne grupy pacjentów Pacjenci z gruźlicą, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, osteoporozą, chorobą wrzodową, jaskrą, zaciąg, wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy lub wywiadem rodzinnym w kierunku jaskry mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych (patrz poniżej oraz punkt 4.8) i dlatego powinni być monitorowani pod kątem występowania takich działań. Zmniejszona czynność wątroby może wpływać na wydalanie budezonidu, powodując zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (działań ze strony glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych) ulega zwiększeniu. Dane systematyczne nie są jednak dostępne. Z tego względu nie należy leczyć pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ogólnoustrojowe objawy związane z działaniem glikokortykosteroidów Mogą wystąpić ogólnoustrojowe objawy związane z działaniem glikokortykosteroidów (np. zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zaciąg, jaskra, zmniejszenie gęstości mineralnej kości oraz szeroki zakres zaburzeń psychicznych) (patrz również punkt 4.8). Powyższe działania niepożądane zależą od okresu stosowania leczenia, jednoczesnego i wcześniejszego leczenia glikokortykosteroidami oraz indywidualnej wrażliwości. Zaburzenia widzenia Stosowanie kortykosteroidów działających ogólnie lub miejscowo może powodować zaburzenie widzenia. Jeśli wystąpią objawy, takie jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie pacjenta do lekarza okulisty w celu przeprowadzenia oceny możliwych przyczyn, do których należą zaciąg, jaskra lub rzadko występujące choroby, takie jak centralna retinopatia surowicza. Występowanie powyższych zgłaszano po stosowaniu kortykosteroidów działających ogólnie lub miejscowo. Inne Glikokortykosteroidy mogą powodować zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i zmniejszać reakcje na bodźce stresowe. W związku z tym, w przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub narażenia na inny rodzaj stresu zaleca się dodatkowe podanie glikokortykosteroidów działających ogólnoustrojowo. Należy unikać jednoczesnego podawania ketokonazolu lub innych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Wpływ na wyniki badań serologicznych Leczenie budezonidem może hamować czynność nadnerczy, powodując zafałszowane wyniki (niskie wartości) testu stymulacji ACTH przeprowadzanego w celu zdiagnozowania niewydolności przysadki. Zawartość sodu Produkt leczniczy Jorveza 0,5 mg i 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawiera 52 mg sodu na dawkę dobową, co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.8 Działania niepożądane Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Zakażenia grzybicze w jamie ustnej, gardle i przełyku były najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych produktu leczniczego Jorveza. W badaniach klinicznych BUL-1/EEA i BUL-2/EEER łącznie u 44 z 268 pacjentów (16,4%) przyjmujących produkt leczniczy Jorveza wystąpiło podejrzenie zakażenia grzybiczego z towarzyszącymi objawami klinicznymi o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Łączna liczba zakażeń (w tym zakażenia bezobjawowe zdiagnozowane na podstawie badań endoskopowych lub histologicznych) wyniosła 92. Zakażenia obserwowano u 72 z 268 pacjentów (26,9%). Tabelaryczna lista działań niepożądanych W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Jorveza. Działania wymieniono w oparciu o klasyfikację układów i narządów MedDRA oraz częstotść występowania. Częstotść występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) lub nieznaną (częstotść nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Bardzo często** Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Kandydoza przełyku **Często** Zaburzenia układu nerwowego Ból głowy Zaburzenia żołądka i jelit Choroba refluksowa przełyku, nudności, parestezie w obrębie jamy ustnej, niestrawność Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Zmęczenie Badania diagnostyczne Zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi **Niezbyt często** Zaburzenia psychiczne Zaburzenia snu, niepokój Zaburzenia układu nerwowego Zawroty głowy, zaburzenia smaku Zaburzenia oka Suche oko Zaburzenia naczyniowe Nadciśnienie tętnicze Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia Kaszel, suchość w gardle, ból jamy ustno-gardłowej Zaburzenia żołądka i jelit Ból brzucha, ból w górnej części brzucha, suchość w jamie ustnej, dysfagia, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa żołądka, zespół pieczeniaka jamy ustnej, obrzęk warg. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Wysypka, pokrzywka Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Uczucie obecności ciała obcego Podczas stosowania produktu leczniczego Jorveza mogą również wystąpić poniższe działania niepożądane (częstotść = nieznaną) potwierdzone dla tej klasy terapeutycznej (kortykosteroidy, budezonid). Zaburzenia układu immunologicznego Zwiększone ryzyko zakażeń Zaburzenia endokrynologiczne Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Hipokaliemia, hiperglikemia Zaburzenia psychiczne Depresja, drażliwość, euforia, nadpobudliwość psychomotoryczna, agresja Zaburzenia układu nerwowego Guz rzekomy mózgu (w tym tarcza zastoinowa) u młodzieży Zaburzenia oka Jaskra, zaciąg (w tym zaciąg podtorebkowa), niewyraźne widzenie, centralna retinopatia surowicza (patrz również punkt 4.4) Zaburzenia naczyniowe Zwiększone ryzyko zakrzepicy, zapalenie naczyń (objawy odstawienia po leczeniu długotrwałym) Zaburzenia żołądka i jelit Owrzodzenie dwunastnicy, zapalenie trzustki, zaparcie Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Wysypka alergiczna, wybroczyny, wydłużone gojenie ran, kontaktowe zapalenie skóry, podbiegnięcia krwawe Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Ból mięśni i stawów, osłabienie i drżenie mięśni, osteoporoza, martwica kości Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Złe samopoczucie

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg Niemcy Telefon: +49 (0)761 1514-0 Faks: +49 (0)761 1514-321 E-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU Jorveza 1 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej EU/1/17/1254/00 4 Jorveza 0,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej EU/1/17/1254/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁOŻENIA POZWOLENIA Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 stycznia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 05/2020 Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Opracowano: 07/2022

Redaktor Naczelny: prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła
Redakcja: Izabela Hallmann (redaktor wydawcy)
dr n. med. Maria Janiak
prof. dr hab. n. med. Michał F. Kamiński

RADA NAUKOWA

Przewodniczący: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Butruk
Członkowie: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bujko
prof. dr hab. n. med. Andrzej Habor
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UMP
prof. dr hab. n. med. Janina Orłowska
prof. dr hab. n. med. Jerzy Ostrowski
prof. dr hab. n. med. Wojciech Polkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Roman Tomecki
prof. dr hab. n. med. Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz
prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

Gastroenterologia Kliniczna

(ISSN 2081-1020, e-ISSN 2081-5115)

jest czasopismem wydawanym cztery razy w roku
przez VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp. K.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk
tel.: 58 320 94 94; faks: 58 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl; <https://journals.viamedica.pl/>
Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie:
https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia_kliniczna

Adres Redakcji:

VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp. K.
ul. Świętokrzyska 73
80–180 Gdańsk
tel.: 58 320 94 94
faks: 58 320 94 60
e-mail: gastro@viamedica.pl



21-0518.007.001

Prenumerata: W 2023 roku cena prenumeraty w wersji elektronicznej: 85 zł dla odbiorców indywidualnych, 170 zł dla instytucji. Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru — tel.: 58 320 94 94, e-mail: prenumerata@viamedica.pl
Zamówienia drogą elektroniczną:
https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia_kliniczna

Reklamy: kontakt VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp. K. Dział Sprzedaży, ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk tel.: 58 320 94 94, e-mail: dsk@viamedica.pl
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

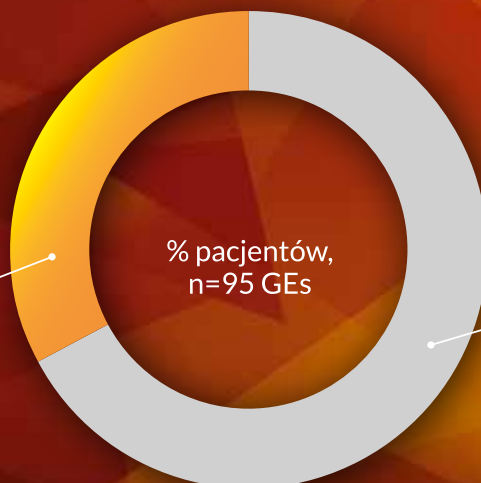
Czasopismo znajduje się w wykazie czasopism oraz recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych opublikowanym przez Ministerstwo Edukacji i Nauki w dniu 1 grudnia 2021 roku i posiada 70 punktów. Index Copernicus 64,35

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia_kliniczna/about/legalNote#legalNote
Zasady edycji i informacje dla autorów są dostępne na: https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia_kliniczna

Wg badania Restore (Autor: Hartleb et. all)
1/3 lekarzy gastroenterologów zadeklarowała stosowanie politerapii przy leczeniu stłuszczenia wątroby.¹

33%

Politerapia
 (więcej niż jeden lek lub produkt)


67%

Monoterapia
 (tylko jeden lek lub produkt)

Essentiale zostało ocenione najwyżej pod względem poprawy jakości życia pacjentów z NAFLD.^{1,*}



Pomaga w leczeniu objawów związanych z uszkodzeniami spowodowanymi stłuszczeniem wątroby.²

* na równi z innym produktem

1. Hartleb M et al. Healthcare practitioners' diagnostic and treatment practice patterns of nonalcoholic fatty liver disease in Poland: a cross-sectional survey. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov
 2. Dajani A. et al. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. Arab journal of Gastroenterology; 2015: 16:99-104; CHPL Essentiale Max 04/2022

ESSENTIALE MAX, 600 mg, kapsułki, twarde. Każda kapsułka zawiera: (*Phospholipidum essentiale*), fosfolipidy z nasion soi zawierające (3-sn-fosfatydylo)cholinę, 600 mg. Substancje pomocnicze to znany składnik: olej sojowy. **Wskazania do stosowania:** Essentiale Max jest roślinnym produktem leczniczym stosowanym w chorobach wątroby. Zmniejsza subiektywne dolegliwości, takie jak: brak apetytu, uczucie ucisku w prawym nadbrzuszu spowodowane uszkodzeniem wątroby w wyniku nieprawidłowej diety, działania substancji toksycznych lub w przebiegu zapalenia wątroby. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 1 kapsułka 3 razy na dobę. Dzieci i młodzież Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Essentiale Max u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego też nie należy stosować produktu leczniczego Essentiale Max u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Sposób podawania: kapsułki należy przyjmować w czasie posiłków, nie rozgryzając (popijając np. szklanką wody). Zasadniczo, nie ma ograniczeń czasowych co do czasu stosowania leku Essentiale Max, jednakże zalecany czas trwania leczenia powinien wynosić co najmniej 1-3 miesięcy. Długość leczenia może być także ustalona indywidualnie przez lekarza. **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** stosowanie produktu leczniczego Essentiale Max nie może zastąpić wykluczenia z diety substancji szkodliwych, które powodują uszkodzenie wątroby (np. alkoholu). W przewlekłym zapaleniu wątroby stosowanie leczenia wspomagającego produktem Essentiale Max jest uzasadnione tylko, gdy w trakcie leczenia pacjent odczuwa poprawę ogólnego samopoczucia. Należy poinformować pacjenta, że jeśli objawy ulegną nasileniu lub wystąpią inne niespecyficzne objawy powinien on zwrócić się do lekarza prowadzącego. Dzieci i młodzież Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Essentiale Max u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego też nie należy stosować produktu leczniczego Essentiale Max u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Oczyszczony olej sojowy może zawierać białko orzeszków ziemnych. W Farmakopei Europejskiej nie podano testu wykrywającego białko resztkowe. Ze względu na zawartość oleju sojowego produkt może powodować ciężkie reakcje alergiczne. Ten produkt leczniczy zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę dobową. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Częstość występowania nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): może wystąpić reakcja alergiczna np. rumień, wysypka, pokrzywka i świąd skóry. Zaburzenia żołądka i jelit Częstość występowania nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, np. nudności, luźne stolce, biegunka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. OTC – produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

Podmiot odpowiedzialny posiadający Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Opella Healthcare Poland Sp. z o.o., ul. Bonifratska 17, 00-203, Warszawa. **Informacji udziela:**

Opella Healthcare Poland Sp. z o.o., tel.: 22 280 00 00. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji PLWMIPIB nr 20844. (CHPL 04/2022)

MAT-PL-2201074-1.0-05/2022

Spis treści

Kabozantinib w leczeniu chorych na raka wątrobowokomórkowego

Cabozantinib in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma

Leszek Kraj, Maciej Gryziak, Krzysztof Woźniak 131

Panitumumab w leczeniu chorych na raka jelita grubego

Panitumumab in the treatment of colorectal cancer

Agnieszka J. Słowik, Piotr Wysocki 139

Sposoby opracowywania wskaźników jakości opieki onkologicznej — możliwości, wyzwania i ograniczenia dla polskiego systemu opieki zdrowotnej

Ways of developing quality indicators in cancer care — opportunities, challenges and limitations for the Polish healthcare system

Karolina Piekarska, Rafał Zyśk, Maciej Krzakowski, Jan Walewski, Barbara Polityńska, Marek Z. Wojtukiewicz 153

Leszek Kraj^{1,2}, Maciej Gryziak¹, Krzysztof Woźniak¹

¹Klinika Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Zakład Biologii Molekularnej, Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt Polskiej Akademii Nauk w Jastrzębcu

Kabozantynib w leczeniu chorych na raka wątrobowokomórkowego

Cabozantinib in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma

Przedrukowano za zgodą z: *Onkologia w Praktyce Klinicznej* — *Edukacja* 2022; 8 (5): 318–323

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby, którego liczba diagnozowanych przypadków zwiększa się z roku na rok. Do rozwoju tego nowotworu dochodzi zwykle u osób z marskością wątroby związaną najczęściej z zakażeniem wirusami zapalenia wątroby typu B i typu C, nadużywaniem alkoholu lub niealkoholowym stłuszczeniem wątroby. Metody leczenia ściśle zależą od zaawansowania choroby i obejmują leczenie chirurgiczne, przeszczepienie wątroby, miejscową ablację, chemoembolizację oraz terapię systemową. W ostatnich latach pojawiło się kilka nowych opcji leczenia systemowego I linii, jednak dopiero od 2018 roku dysponujemy lekami w ramach II czy III linii. Kabozantynib jest nowym inhi-

bitorem kinaz tyrozynowych (w tym c-MET, która może odpowiadać za oporność komórek nowotworowych na leczenie sorafenibem). Lek zarejestrowano na podstawie wyników badania CELESTIAL, w którym wykazano istotną przewagę kabozantynibu nad placebo w zakresie ogólnego przeżycia oraz czasu wolnego od progresji choroby. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były typowe dla leków z grupy inhibitorów kinaz: zespół ręka–stopa, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie i biegunka. Kabozantynib stanowi nową i cenną opcję leczenia II lub III linii u chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego po wcześniejszym stosowaniu sorafenibu.

Gastroenterologia Kliniczna 2022, tom 14, nr 4, 131–138

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, kabozantynib, c-MET

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver cancer, and the number of cases diagnosed increases year by year. Tumor development usually occurs in patients with cirrhosis associated with HBV and HCV hepatitis infection, alcohol overconsumption or non-alcoholic fatty liver disease. Treatment options are strictly dependent on the stage of the disease and include surgery, liver transplantation, local ablation, chemoembolization, and systemic therapy. In recent years, several new systemic treatment options have emerged as part of the first line of systemic therapy, but only since 2018 we have drugs for the second or third line of treatment. Cabozantinib is a new tyrosine ki-

nase inhibitor (including c-MET, that may be responsible for tumor cell resistance to sorafenib treatment). Drug registration was based on the results of the CELESTIAL study, which showed a significant advantage of cabozantinib over placebo in terms of overall survival and progression-free survival. The most frequently observed adverse events were those typical for kinase inhibitors: hand-foot syndrome, arterial hypertension, fatigue and diarrhea. Cabozantinib is a new and valuable treatment second- and third-line option for patients with advanced hepatocellular carcinomas who previously received sorafenib.

Gastroenterologia Kliniczna 2022, tom 14, nr 4, 131–138

Key words: hepatocellular carcinoma, cabozantinib, c-MET

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Leszek Kraj
Klinika Onkologii, Warszawski
Uniwersytet Medyczny
e-mail: leszek.kraj@wum.edu.pl

WSTĘP

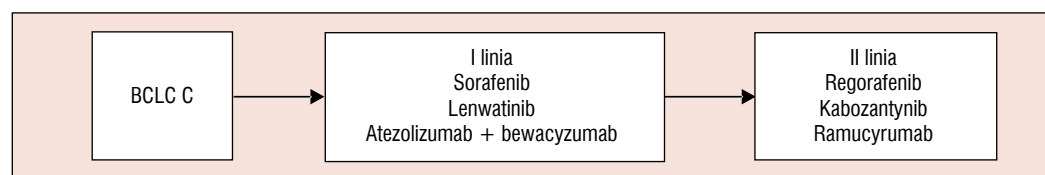
Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby i jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie. W 2018 roku według danych Światowej Organizacji Zdrowia spowodował 782 000 zgonów, co stanowiło globalnie czwartą przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych. W Polsce rocznie odnotowuje się około 2000 przypadków HCC [1–3]. Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na HCC jest przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby (WZW) typu B (HBV) i C (HCV). Szacuje się, że WZW są przyczyną 80% przypadków HCC [4, 5]. Przewlekła infekcja HBV jest głównym czynnikiem rozwoju choroby we wschodniej Azji oraz dużej części Afryki, podczas gdy HCV dominuje w Ameryce Północnej i Europie [6, 7]. Drugą grupę czynników rozwoju HCC stanowi niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*), otyłość, cukrzyca oraz długotrwałe nadużywanie alkoholu, które są główną przyczyną HCC w krajach rozwiniętych [6, 8]. Do pozostałych czynników ryzyka HCC można zaliczyć zatrucie aflatoksyną lub kwasem arystolocholowym [9, 10].

Metody terapii HCC ściśle zależą od zaawansowania nowotworu, czynności wątroby oraz stanu sprawności chorego. Opcje terapeutyczne obejmują leczenie chirurgiczne, przeszczepienie wątroby, miejscową ablację, chemoembolizację przętętniczą oraz leczenie systemowe [3, 11]. W praktyce klinicznej, wybierając terapię odpowiednią dla poszczególnych pacjentów, najczęściej wykorzystuje się skalę barcelońską (BCLC, *Barcelona Clinic Liver Cancer*). Leczenie systemowe jest przeznaczone dla chorych z zaawansowaną postacią choroby (stopień C według skali BCLC) i ma charakter leczenia paliatywnego, którego celem jest wydłużenie przeżycia całkowitego przy zachowanej jakości życia.

Rak wątrobowokomórkowy należy do nowotworów, których wzrost jest uzależniony od patologicznego unaczynienia. Proliferacja komórek nowotworowych i neoangiogeneza są indukowane przez wiele czynników, którymi są czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i płytkowy czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*) oraz czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*). Czynniki te pobudzają procesy angiogenezy i proliferacji poprzez liczne wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. Współcześnie stosowane leczenie systemowe wpływa na szlaki przekazywania sygnałów w komórkach nowotworowych przez hamowanie kinaz tyrozynowych związanych z odpowiednimi receptorami (RTK, *receptor tyrosine kinase*).

Pierwszym lekiem zarejestrowanym do leczenia systemowego HCC był sorafenib — przez 10 lat był jedynym lekiem stosowanym u chorych z zaawansowanym nowotworem [12]. Warto zauważyć, że najczęściej już w momencie rozpoznania HCC choroba jest właśnie w zaawansowanym stadium. Do niedawna u chorych z progresją choroby pomimo leczenia sorafenibem nie było możliwości zastosowania innego rodzaju leczenia [12]. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój leczenia systemowego, co daje nadzieję na nowe opcje terapeutyczne dla chorych na HCC. Według zaktualizowanych w lipcu 2020 roku wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) możliwości terapeutyczne I linii obejmują sorafenib, lenwatinib oraz atezolizumab z bewacyzumabem. W II linii leczenia możliwe jest zastosowanie regorafenibu, kabozantynibu lub ramucyrumabu (ryc. 1) [11].

Kabozantynib jest nową opcją terapeutyczną dla chorych z zaawansowaną postacią HCC. W listopadzie 2018 roku lek



Rycina 1. Aktualne zalecenia leczenia systemowego (I i II linia) według *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2020 [11]. BCLC — *Barcelona Clinic Liver Cancer*

został zarejestrowany w Europie, natomiast w styczniu 2019 roku w USA [13]. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnych danych dotyczących stosowania kabozantynibu według wskazania, co oznacza leczenie pacjentów chorych na HCC otrzymujących wcześniej sorafenib.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKODYNAMICZNE I FARMAKOKINETYCZNE KABOZANTYNIBU

Kabozantynib jest doustnym, nieselektywnym inhibitorem wielu RTK biorących udział w onkogenezie, angiogenezie, wzroście guza oraz tworzeniu przerzutów. Właściwości leku umożliwiają hamowanie receptorów dla czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGFR-1,2,3 oraz receptorów kinazy tyrozynowej c-MET, AXL, FLT-3, KIT, MER, RET, ROS-1, TIE-2 TRKB oraz TYRO3 [14]. Hamowanie c-MET jest procesem szczególnie istotnym, ponieważ aktywność sygnalizacyjna c-MET jest wymagana do proliferacji, przeżycia i ruchliwości komórek [15, 16]. W zdrowych tkankach c-MET osiąga niskie stężenia, podczas gdy jego ekspresja w szerokim spektrum guzów jest rozregulowana. Zwiększona aktywacja c-MET w obrębie guza promuje przeżycie komórek nowotworowych, wzrost, angiogenezę i tworzenie przerzutów [17].

W badaniach przedklinicznych kabozantynib hamował proliferację, inwazję oraz migrację komórek HCC w modelach *in vitro* oraz *in vivo* [18, 19]. Ponadto lek zaburzał unaczynienie guza, hamując tworzenie cewek zbudowanych z komórek śródbłonkowych. Pojedyncza dawka kabozantynibu podana myszom hamowała stymulację fosforylacji c-MET przez czynnik wzrostu hepatocytów [18]. Blokowanie c-MET i VEGFR przez kabozantynib może zaburzać procesy tworzenia się przerzutów. W modelu mysim lek hamował tworzenie przerzutów HCC w płucach, podczas gdy sorafenib zwiększał masę guzów w płucach, co było związane ze wzrostem aktywności c-MET podczas jego stosowania [19]. Obserwacje te stały się podstawą do sformułowania hipotezy o możliwości przełamania oporności na stosowaną wcześniej terapię sorafenibem między innymi w mechanizmie hamowania aktywności c-MET.

Kabozantynib występuje w postaci tabletek z jednorazową dawką wynoszącą 20, 40 lub 60 mg, przyjmowanych raz dziennie na czczo. Ekspozycja na lek zwiększa się proporcjonalnie do dawki, a mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu u zdrowych dorosłych wynosi 3–4 godziny. Lek jest eliminowany z stolcem i moczem, okres półtrwania kabozantynibu w osoczu wynosi około 110 godzin, a średnia wartość klirensu po podaniu doustnej dawki wynosi 2,48 l/godzinę. W związku z metabolizmem kabozantynibu przez izoenzym CYP3A4 należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie leki, które są silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 [20].

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA KABOZANTYNIBU

Skuteczność kliniczną kabozantynibu u chorych na zaawansowanego HCC uprzednio leczonych sorafenibem oceniano w badaniu CELESTIAL [21], które było kontrolowanym placebo badaniem III fazy z randomizacją i podwójnie ślełą próbą. Do badania włączano dorosłe osoby z histologicznie rozpoznanym HCC niekwalifikującym się do leczenia radykalnego, z zachowaną dobrą czynnością wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), z ogólnym stanem sprawności ocenionym na 0 lub 1 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Do badania kwalifikowano chorych po 1–2 liniach leczenia systemowego, przy czym wszyscy chorzy musieli otrzymywać wcześniej sorafenib. Chorych (liczba ogółem — 707) przydzielono losowo w stosunku 2:1 do otrzymywania kabozantynibu (470) lub placebo (237). Badanie prowadzono do momentu utrzymywania się korzyści klinicznej w ocenie badaczy lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Chorzy otrzymywali kabozantynib w dawce 60 mg raz dziennie. W celu kontrolowania działań niepożądanych możliwe było stosowanie przerwy w leczeniu oraz zmniejszanie dawki leku do 40 mg i a następnie do 20 mg. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Drugorzędowe punkty końcowe to: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie wolne od progresji

Tabela 1. Skuteczność kabozantynibu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego w badaniu III fazy CELESTIAL [21]

	Kabozantynib (n = 470)	Placebo (n = 237)	HR (95% CI)	p
Mediana OS (miesiące) ^a	10,2	8,0	0,76 (0,63–0,92)	0,005
Mediana PFS (miesiące) ^b	5,2	1,9	0,44 (0,36–0,52)	< 0,001
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% chorych)	4	0,4	BD	0,009
Stabilizacja choroby	282 (60%)	73 (33%)	BD	BD
Progresja choroby	98 (21%)	131 (55%)	BD	BD

^apierwszorzędowy punkt końcowy; ^boceniane przez badacza według kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) w wersji 1.1; BD — brak danych; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji choroby

choroby (PFS, *progression-free survival*). Odpowiedzi na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) w wersji 1.1 [22].

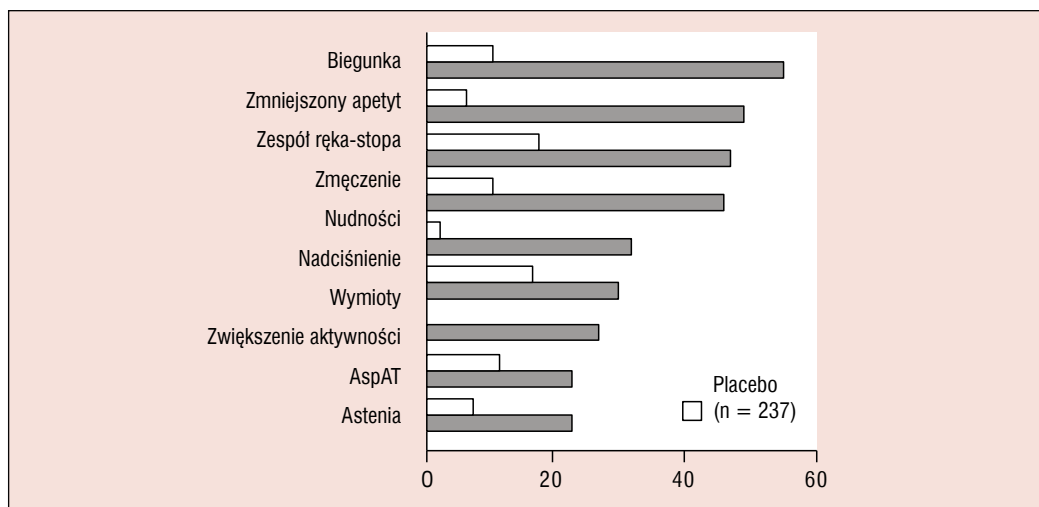
W populacji badanej najczęstszym czynnikiem etiologicznym HCC w badaniu CELESTIAL było zakażenie HBV (38% chorych). U 27,2% chorych stosowano wcześniej 2 linie leczenia systemowego. Mediana OS w grupie osób leczonych kabozantynibem wyniosła 10,2 miesiąca i była istotnie statystycznie wyższa ($p = 0,005$) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w której wyniosła 8 miesięcy. Przekładało się to na zmniejszenie ryzyka zgonu (HR, *hazard ratio*) o około 25% (HR 0,76; 95% CI [*confidence interval*] 0,63–0,92). Zaobserwowano też statystycznie istotnie ($p < 0,001$) dłuższy PFS w grupie leczonej kabozantynibem (5,2 miesiąca) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (1,9 miesiąca; HR 0,44; 95% CI 0,36–0,52). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) na leczenie był istotnie wyższy w grupie leczonej kabozantynibem. U ponad połowy osób (60%) leczonych kabozantynibem stwierdzono stabilizację choroby, w porównaniu z 33% chorych przyjmujących placebo. Progresję choroby obserwowano u 21% osób leczonych kabozantynibem oraz u 55% osób otrzymujących placebo (tab. 1).

Przeprowadzono analizy w podgrupach, z uwzględnieniem — między innymi — zakażenia HBV, HCV, wieku, płci, rasy, stężenia α -fetoproteiny czy liczby wcześniejszych terapii systemowych, badając wpływ tych czynników na OS oraz PFS. W większości grup wykazano przewagę wartości współczynnika ryzyka zgonu (HR < 1,0)

na korzyść kabozantynibu. Wyjątek stanowiła populacja azjatycka HR 1,01 (95% CI 0,68–1,48) oraz pacjenci zakażeni HCV HR 1,11 (95% CI 0,72–1,71). Oceniając wpływ badanych czynników na PFS, wykazano korzyść ze stosowania kabozantynibu we wszystkich analizowanych podgrupach [21].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE KABOZANTYNIBU

Działania niepożądane leków (ADR, *adverse drug reaction*) odnotowano u większości chorych otrzymujących kabozantynib oraz placebo (odpowiednio — 99% i 92%) [21]. Typowe ADR wynikające ze stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych obejmują nadciśnienie, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz zmęczenie [23]. Najczęstsze ADR, obserwowane u co najmniej 20% chorych otrzymujących kabozantynib lub placebo, wyszczególniono na rycinie 2. Odsetek chorych otrzymujących kabozantynib i placebo, u których konieczne było przerwanie leczenia w związku z podawaniem leku, wynosił — odpowiednio — 16% i 3%. Najczęściej było to spowodowane przez erytrodysestezję dłoniowo-podeszwową (PPE, *palmar-plantar erythrodysesthesia*), zmęczenie, zmniejszenie łaknienia, biegunkę i nudności. U części chorych (odpowiednio — 62% i 13%) otrzymujących kabozantynib i placebo zmniejszono dawkę leku (mediana czasu do redukcji dawki wyniosła 38 dni). Działania niepożądane związane z leczeniem zaliczane do 3. lub 4. stopnia obserwowano u 68% chorych otrzymujących kabozantynib i 36% w grupie z placebo. Najczęściej występowały: PPE, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie aktywności aminotransferazy aspara-



Rycina 2. Działania niepożądane występujące u co najmniej 20% chorych otrzymujących kabozantynib lub placebo w badaniu CELESTIAL [21]. AspAT (*aspartate transaminase*) — aminotransferaza asparaginianowa

ginianowa (AspAT, *aspartate transaminase*), biegunka i zmęczenie. W identycznym stopniu (12% w każdej grupie) obserwowano występowanie ADR 5. stopnia i często były one związane z progresją choroby.

Jakość życia chorych mierzona za pomocą skali QALY (*quality adjusted life year*) w 50. dniu leczenia różnica w jakości życia różniła się o 0,003 na korzyść placebo. W 100. dniu terapii nastąpiła zmiana na korzyść kabozantynibu (+ 0,007), natomiast w 150. dniu różnica ta wzrosła do 0,092 na korzyść leku [24].

Zarządzanie działaniami niepożądanymi w przebiegu leczenia kabozantynibem ma zasadnicze znaczenie dla optymalizacji wyników leczenia i jakości życia chorych. Podczas planowania i realizowania leczenia należy między innymi monitorować czynność wątroby, ciśnienie tętnicze oraz występowanie objawów zespołu ręka–stopa. Z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych zaleca się ściśle obserwowanie stanu chorego w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia w celu dostosowania odpowiedniej dawki leku. Możliwe jest czasowe przerwanie leczenia lub całkowite zaprzestanie, w zależności od nasilenia ADR.

MIEJSCE KABOZANTYNIBU W LECZENIU HCC

Pierwszym, do niedawna jedynym stosowanym w HCC inhibitorem wielu kinaz tyrozynowych był sorafenib, który do dziś pozostaje standardową opcją terapeutyczną

w I linii leczenia. Sorafenib wydłuża medianę OS oraz OFS w porównaniu do placebo [25]. Leczenie sorafenibem może doprowadzić do powstania oporności na lek. Wykazano, że ekspresja c-MET w guzach wzrasta po leczeniu sorafenibem, co podkreśla możliwą rolę c-MET w rozwoju oporności na sorafenib [26]. W związku z tym podjęto wiele wysiłków mających na celu poprawę rokowania chorych z zaawansowanym HCC wcześniej leczonych sorafenibem.

Obecnie (październik 2020) do leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego II linii są zarejestrowane 3 leki — do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych należą kabozantynib i regorafenib, natomiast trzecim jest przeciwciało monoklonalne ramucyrumab. Leki te mają różne spektrum działania i mogą być stosowane w odmiennych sytuacjach klinicznych (tab. 2).

W badaniu RESORCE z 2017 roku wykazano przewagę regorafenibu nad placebo w wydłużaniu mediany OS oraz PFS (tab. 3) [27]. Skuteczność ramucyrumabu w II linii leczenia oceniano w dwóch badaniach. Badanie REACH okazało się badaniem negatywnym — ramucyrumab nie wydłużał istotnie mediany OS w porównaniu z placebo (tab. 3) [29]. Zaplanowano drugie badanie (REACH-2), w którym kryterium włączenia objęły chorych ze stężeniem AFP co najmniej 400 ng/ml — ramucyrumab okazał się efektywnym lekiem w tej grupie chorych, istotnie wydłużając badane parametry (tab. 3) [28].

Tabela 2. Charakterystyka leków stosowanych w II linii leczenia raka wątrobowokomórkowego [21, 27, 28]

	Kabozantynib	Regorafenib	Ramucyrumab
Klasa	TKI	TKI	Przeciwciało monoklonalne
Cel	VEGFR 1–3, c-MET, AXL, FLT-3, KIT, MER, RET, ROS-1, TIE-2, TRKB, TYRO3	VEGFR1–3, RAF, KIT, RET, PDGFR, TIE2, FGFR 1	VEGFR 2
Droga podania	Doustna	Doustna	Dożylna
Poprzednie leczenie	Sorafenib	Sorafenib	Sorafenib
Linia leczenia	II lub III	II	II
Ograniczenia	–	–	AFP \geq 400 ng/ml
Zaprzestanie leczenia za względu na objawy niepożądane	16%	10%	11%
Objawy niepożądane \geq 3 stopnia	68%	80%	59%
Jakość życia	Zwiększona	Brak różnic	Zwiększona

AFP — a-fetoproteina; TKI (*tyrosine kinase inhibitors*) — inhibitor kinazy tyrozynowej

Tabela 3. Porównanie wyników badań klinicznych leków mających potencjalne zastosowanie w II linii leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego

Badanie	Charakterystyka	PFS (miesiące, mediana)	ORR (%)	OS (miesiące, mediana)
CELESTIAL [21]	Kabozantynib (n = 470) vs. placebo (n = 237)	5,2 vs. 1,9; HR 0,44 (95% CI 0,36–0,52) p < 0,001	4 vs. < 1	10,2 vs. 8,0; HR 0,76 (95% CI 0,63–0,92) p = 0,005
RESORCE [27]	Regorafenib (n = 379) vs. placebo (n = 194)	3,1 vs. 1,5; HR 0,46 (95% CI 0,37–0,56) p < 0,0001	11 vs. 4	10,6 vs. 7,8; HR 0,63 (95% CI 0,5–0,79) p < 0,0001
REACH [29]	Ramucyrumab (n = 283) vs. placebo (n = 282)	2,8 vs. 2,1; HR 0,63 (95% CI 0,52–0,75) p < 0,0001	7 vs. < 1	9,2 vs. 7,6; HR 0,87 (95% CI 0,72–1,05) p = 0,14
REACH-2 [28]	Ramucyrumab (n = 197) vs. placebo (n = 95)	2,8 vs. 1,6; HR 0,45 (95% CI 0,34–0,60) p < 0,0001	5 vs. 1	8,5 vs. 7,3; HR 0,71 (95% CI 0,53–0,95) p = 0,0199
Keynote 240 [30]	Pembrolizumab (n = 278) vs. placebo (n = 135)	3,0 vs. 2,8; HR 0,72 (95% CI 0,57–0,90) p = 0,0022*	18,3 vs. 4,4	13,9 vs. 10,6; HR 0,78 (95% CI 0,61–0,99) p = 0,0238*

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; PFS (*progression free survival*) — przeżycie wolne od progresji choroby; *istotne przy p < 0,0174

Pembrolizumab był kolejnym potencjalnym lekiem mającym zastosowanie w leczeniu zaawansowanego HCC. Opublikowane w 2020 roku wyniki badania KEYNOTE 240 nie wykazały istotnej statystycznie przewagi leku nad placebo w wydłużaniu mediany OS oraz PFS (tab. 3) [30].

Wytyczne i algorytmy leczenia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego HCC [3, 11] rekomendują zastosowanie kabozantynibu w II i III linii leczenia. W celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu u chorych w gorszym stanie z zaburzeniami czynności wątroby i bezpo-

średniego porównania z innymi lekami (np. regorafenib) należy przeprowadzić dodatkowe, dobrze zaplanowane badania kliniczne.

Ponieważ hamowanie c-MET wydaje się obiecującym celem terapii, kabozantynib może być brany pod uwagę jako element leczenia sekwencyjnego. Również ten kierunek wymaga jednak dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Kabozantynib stanowi nową, cenną opcję leczenia II linii i jedyną metodę w III linii dla chorych z zaawansowanym HCC,

u których wcześniej stosowano sorafenib. Dostępne dane wskazują, że kabozantynib wydłuża przeżycie chorych na HCC przy akceptowalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Hamowanie kinaz tyrozynowych c-MET oraz AXL przez kabozantynib jest szczególnie interesujące ze względu na potencjalną rolę tych czynników w powstawaniu oporność na leki antyangiogenne. Wskazane jest planowanie i prowadzenie dalszych badań klinicznych, mających na celu ocenę skuteczności w innych grupach chorych na HCC niż w badaniu CELESTIAL oraz porównanie tego leku z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi.

Piśmiennictwo

- World Health Organization, News room, fact sheets, cancer. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- Yang JuD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(10): 589–604, doi: [10.1038/s41575-019-0186-y](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y), indexed in Pubmed: [31439937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439937/).
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69(1): 182–236, doi: [10.1016/j.jhep.2018.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019), indexed in Pubmed: [29628281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628281/).
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142(6): 1264–1273.e1, doi: [10.1053/j.gastro.2011.12.061](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061), indexed in Pubmed: [22537432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537432/).
- Yang JuD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(8): 448–458, doi: [10.1038/nrgastro.2010.100](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.100), indexed in Pubmed: [20628345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20628345/).
- Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*. 2015; 35(9): 2155–2166, doi: [10.1111/liv.12818](https://doi.org/10.1111/liv.12818), indexed in Pubmed: [25752327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752327/).
- Yang JuD, Gyedu A, Afihene MY, et al. Africa network for gastrointestinal and liver diseases. hepatocellular carcinoma occurs at an earlier age in Africans, particularly in association with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(11): 1629–1631, doi: [10.1038/ajg.2015.289](https://doi.org/10.1038/ajg.2015.289), indexed in Pubmed: [26618430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26618430/).
- Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016; 64(5): 1577–1586, doi: [10.1002/hep.28785](https://doi.org/10.1002/hep.28785), indexed in Pubmed: [27543837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543837/).
- Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(12): 2140–2151, doi: [10.1016/j.cgh.2015.08.014](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.014), indexed in Pubmed: [26284591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284591/).
- Ng AWT, Poon SL, Huang MiNi, et al. Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia. *Sci Transl Med*. 2017; 9(412), doi: [10.1126/scitranslmed.aan6446](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan6446), indexed in Pubmed: [29046434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046434/).
- Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 871–873, doi: [10.1093/annonc/mdy510](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy510), indexed in Pubmed: [30715202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715202/).
- Raoul JL, Kudo M, Finn RS, et al. Systemic therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib and beyond. *Cancer Treat Rev*. 2018; 68: 16–24, doi: [10.1016/j.ctrv.2018.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.05.006), indexed in Pubmed: [29783126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29783126/).
- Trojan J. Cabozantinib for the Treatment of Advanced hepatocellular carcinoma: current data and future perspectives. *Drugs*. 2020; 80(12): 1203–1210, doi: [10.1007/s40265-020-01361-5](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01361-5), indexed in Pubmed: [32671719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32671719/).
- Deeks ED. Cabozantinib: A review in advanced hepatocellular carcinoma. *Target Oncol*. 2019; 14(1): 107–113, doi: [10.1007/s11523-019-00622-y](https://doi.org/10.1007/s11523-019-00622-y), indexed in Pubmed: [30767164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30767164/).
- Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003; 4(12): 915–925, doi: [10.1038/nrm1261](https://doi.org/10.1038/nrm1261), indexed in Pubmed: [14685170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14685170/).
- Bouattour M, Raymond E, Qin S, et al. Recent developments of c-Met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018; 67(3): 1132–1149, doi: [10.1002/hep.29496](https://doi.org/10.1002/hep.29496), indexed in Pubmed: [28862760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28862760/).
- Michieli P, Mazzone M, Basilico C, et al. Targeting the tumor and its microenvironment by a dual-function decoy Met receptor. *Cancer Cell*. 2004; 6(1): 61–73, doi: [10.1016/j.ccr.2004.05.032](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.05.032), indexed in Pubmed: [15261142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15261142/).
- Yakes FM, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther*. 2011; 10(12): 2298–2308, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-11-0264](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0264), indexed in Pubmed: [21926191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21926191/).
- Xiang Q, Chen W, Ren M, et al. Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(11): 2959–2970, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-13-2620](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2620), indexed in Pubmed: [24700742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700742/).
- Cabometyx, INN-Cabozantinib. Charakterystyka produktu leczniczego.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 54–63, doi: [10.1056/NEJMoa1717002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002), indexed in Pubmed: [29972759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972759/).
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RE-

- CIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228–247, doi: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026), indexed in Pubmed: [19097774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/).
23. Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2019; 77: 20–28, doi: [10.1016/j.ctrv.2019.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.05.004), indexed in Pubmed: [31195212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195212/).
 24. Abou-Alfa G, Mollon P, Meyer T, et al. Quality-adjusted life years assessment using cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in the CELESTIAL trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37 (4 suppl): 207–207, doi: [10.1200/jco.2019.37.4_suppl.207](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.4_suppl.207).
 25. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359(4): 378–390, doi: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857), indexed in Pubmed: [18650514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650514/).
 26. Rimassa L, Abbadessa G, Personeni N, et al. Tumor and circulating biomarkers in patients with second-line hepatocellular carcinoma from the randomized phase II study with tivantinib. *Oncotarget*. 2016; 7: 72622–72633, doi: [10.18632/oncotarget.11621](https://doi.org/10.18632/oncotarget.11621).
 27. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10064): 56–66, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9), indexed in Pubmed: [27932229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932229/).
 28. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(2): 282–296, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9), indexed in Pubmed: [30665869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665869/).
 29. Zhu AX, Park JOh, Ryoo BY, et al. REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(7): 859–870, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9), indexed in Pubmed: [26095784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095784/).
 30. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(3): 193–202, doi: [10.1200/JCO.19.01307](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307), indexed in Pubmed: [31790344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790344/).

Agnieszka J. Słowik¹, Piotr Wysocki^{1, 2}

¹Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

Panitumumab w leczeniu chorych na raka jelita grubego

Panitumumab in the treatment of colorectal cancer

Przedrukowano za zgodą z: *Onkologia w Praktyce Klinicznej* — Edukacja 2022; 8 (5): 333–343

STRESZCZENIE

Panitumumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2 zarejestrowane w terapii chorych na przerzutowego raka jelita grubego. Efektywność leku jest ograniczona do grupy pacjentów z prawidłowymi genami *RAS*, dlatego wykluczenie obecności mutacji w eksonach 2, 3 i 4 genów *KRAS* i *NRAS* stanowi warunek zastosowania tej terapii. Wymagana jest dodatkowo ocena występowania mutacji w genie *BRAF* (mutacji V600E w przypadku zapisu programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia; brak zapisu w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Skuteczność panitumumabu potwierdzono zarówno w I linii leczenia

zaawansowanego raka jelita grubego, jak również na późniejszym etapie, po niepowodzeniu schematów zawierających oksaliplatinę, irynotekan oraz 5-fluorouracyl. Toksyczność jest typowa dla leków blokujących receptor EGFR i nie stanowi czynnika limitującego efektywność terapii. Panitumumab ma ugruntowane miejsce w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z uwagi na korzystny wpływ na poprawę rokowania oraz dostępne biomarkery predykcyjne umożliwiające wstępną selekcję chorych odnoszących korzyść z tej terapii.

Gastroenterologia Kliniczna 2022, tom 14, nr 4, 139–152

Słowa kluczowe: panitumumab, przerzutowy rak jelita grubego, terapia ukierunkowana molekularnie

ABSTRACT

Panitumumab is a fully human monoclonal IgG2 antibody registered in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Efficacy of this therapy is limited only to the group of patients with *wild-type RAS* status (non-mutated). As a result 2,3,4 exon of *KRAS* and *NRAS* gene testing remains gold standard before introducing panitumumab. Additionally, assessment of the *BRAF* mutation status is required (V600E mutation in the programme of National Health Fund; no annotation in the Summary of Product Characteristics). Effectiveness of the panitumumab was proven both in

the first line of mCRC therapy and later in the course of treatment, after failure of standard chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and irinotecan. Toxicity is typical for the EGFR receptor blockers and does not limit the efficacy of the antibody. Panitumumab has a well established position in the mCRC therapy due to the positive influence on prognosis and presence of predictive biomarkers enabling initial selection of patients potentially responding to the treatment.

Gastroenterologia Kliniczna 2022, tom 14, nr 4, 139–152

Key words: panitumumab, metastatic colorectal cancer, targeted therapy

WSTĘP

Rak jelita grubego (RJG) to jeden z trzech najczęściej występujących nowotworów złośliwych u obu płci. Z uwagi na zachodzące zmiany epidemiologiczne, wynikające ze zmniejszenia rozpowszechnienia

nawyku palenia tytoniu (powodujące między innymi spadek zachorowalności na raka płuca) oraz stały wzrost zachorowalności na RJG w polskiej populacji, w następnych dekadach można się spodziewać, że RJG będzie najczęstszym nowotworem złośliwym w naszym kraju. Rokowanie chorych

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Słowik
Oddział Kliniczny Onkologii
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Macieja Jakubowskiego 2,
30–688 Kraków
e-mail: agnesnew@wp.pl

na RJG zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby w momencie diagnozy. Zasadniczym postępowaniem umożliwiającym wyleczenie chorych na RJG jest radykalny zabieg operacyjny. Przed podjęciem decyzji terapeutycznych wymagane jest wykonanie badań obrazowych pozwalających na ustalenie stopnia zaawansowania choroby. W momencie diagnozy, w około 20% przypadków, występują już przerzuty synchroniczne, a w 75% miejscem lokalizacji zmian metastatycznych jest wątroba, z czego połowa przypadków to zmiany ograniczone wyłącznie do tego narządu [1]. U dużego odsetka chorych po leczeniu radykalnym dochodzi do wznowy miejscowej, uogólnienia, lub do obu sytuacji jednocześnie. Zaawansowany RJG wymaga wdrożenia leczenia systemowego — chemioterapii oraz w wielu przypadkach leczenia ukierunkowanego molekularnie. Rodzaj proponowanej terapii zależy od stanu ogólnego pacjenta, jego istotnych chorobowości, ale również od czynników związanych z samą chorobą, tj. od obecności mutacji w genach *RAS* i *BRAF* czy profilu toksyczności danego schematu chemioterapii.

UOGÓLNIONY RAK JELITA GRUBEGO

Standardem postępowania u chorych na uogólnionego RJG, poza stosowaniem irinotekanu, oksaliplatyny, fluoropirymidyn oraz leków blokujących czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), jest stosowanie terapii anti-EGFR na jednym z etapów leczenia [2]. Warunkiem niezbędnym do podjęcia decyzji o jej wdrożeniu jest wykonanie badań w kierunku występowania mutacji w genach *RAS* i *BRAF* w tkance pochodzącej z nowotworu. Diagnostyki molekularnej dokonuje się z dostępnego materiału histopatologicznego pobranego z guza. Bloczek parafinowy z zatopioną tkanką nowotworu jest wysyłany w celu analizy pod kątem obecności mutacji w eksonach 2–4 genu *KRAS* i genu *NRAS*. Koniecznym jest również wykluczenie mutacji w genie *BRAF*, przede wszystkim mutacji V600E. Skuteczność terapii anti-EGFR potwierdzono bowiem jedynie w przypadku typu dzikiego genu *RAS* (*WT-RAS*, *wild-type*

RAS) [3, 4]. Należy pamiętać, że ocena stanu genów *KRAS*, *NRAS* i *BRAF* powinna być wykonana albo z guza jelita, albo z przerzutu odległego, nie powinno się zaś wykorzystywać materiału tkankowego z przerzutów do węzłów chłonnych [5]. U chorych w dobrym stanie sprawności, wcześniej nieleczonych systemowo, w przypadku braku mutacji w genach *RAS* oraz *BRAF*, dołączenie przeciwciała anti-EGFR do dwulekowego schematu chemioterapii poprawia rokowanie. Dotychczas zarejestrowano dwa monoklonalne przeciwciała ukierunkowane na zewnątrzkomórkową domenę receptora EGFR — panitumumab oraz cetuksymab.

RECEPTOR EGFR

Rodzina receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) stanowi ważny element szlaku przekaźnictwa sygnałowego w nowotworach złośliwych. Do rodziny tej należą: receptor EGFR (inaczej HER1 lub ErbB1), receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu drugiego (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; inaczej ErbB2) oraz HER3 i HER4. W odróżnieniu od pozostałych, receptor HER2 nie posiada znanego ligandu i jest aktywowany w momencie homo- bądź heterodimeryzacji receptorów z tej rodziny. Receptor EGFR pełni ważne funkcje w embriogenezie i organogenezie, a jego defekt może prowadzić do zaburzeń w rozwoju w wielu narządów, takich jak ośrodkowy układ nerwowy, serce, nerki, płuca, kości czy skóra [6]. Zaburzenia funkcji receptorów rodziny EGFR napędzające proces onkogenezy i niekontrolowanej proliferacji, pozostają odmienne. W przypadku białka HER2, amplifikacja genu *HER2* lub aneuploidia chromosomu 17, powoduje powstanie ponadnormatywnej ilości receptorowych kinaz tyrozynowych. Pro-proliferacyjna aktywność szlaku sygnałowego EGFR w guzach litych wynika bądź z samej obecności tego receptora w błonie komórki nowotworowej i związania przez niego ligandu (rak jelita grubego), bądź obecności mutacji aktywującej w domenie wewnątrzkomórkowej tego receptora uniezależniającej jego aktywność od ligandu (rak płuca). Dodatko-

wo, może dochodzić do spontanicznej autoaktywacji GTPaz (NRAS, KRAS) lub kinazy serynowo-treoninowej (BRAF) w obrębie wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych związanych z EGFR (rak jelita grubego, czerniak, rak płuca). W przypadku RJG nie potwierdzono znaczenia predykcyjnego ekspresji EGFR w kontekście odpowiedzi na przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na ten receptor [7].

Istnieją liczne ligandy receptora EGFR. Najczęściej wymienia się: naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), transformujący czynnik wzrostu alfa (TGF α , *transforming growth factor alpha*) czy epiregulina (EREG, *epiregulin*) [8]. Z uwagi na obecność wielu cząsteczek powodujących aktywację szlaku przekazywania sygnału z EGFR, blokowanie jednej z nich nie byłoby wystarczające do pełnego zahamowania funkcji tego białka. Skuteczną strategią, zarówno na poziomie komórkowym, jak w praktyce klinicznej, okazało się blokowanie zewnątrzkomórkowej domeny tego receptora przez swoiste przeciwciała monoklonalne.

PANITUMUMAB

Jednym z zarejestrowanych przeciwciał monoklonalnych o potwierdzonej skuteczności w leczeniu chorych na uogólnionego RJG jest panitumumab — rekombinowane, ludzkie przeciwciało monoklonalne należące do klasy IgG2 [9]. Lek ten przyłącza się do domeny EGFR wiążącej ligand, w wyniku czego dochodzi do zahamowania funkcji sygnalizacyjnej tego receptora oraz jego internalizacji. Interakcja panitumumabu z zewnątrzkomórkową domeną EGFR powoduje zablokowanie aktywności wewnątrzkomórkowej domeny o aktywności kinazy tyrozynowej. Następstwem zahamowania autofosforylacji jest brak pobudzenia dalszych elementów kaskady sygnałowej, co na poziomie komórkowym skutkuje wyhamowaniem proliferacji, przeżywalności, adhezji i migracji komórek nowotworowych, a klinicznie powoduje zahamowanie wzrostu guza.

Panitumumab jest dawkowany w przeleczeniu na masę ciała, w ilości 6 mg/kg, a z uwagi na budowę (przeciwciało ludzkie) panitumumab może być podawany

w szybkim, jednogodzinnym wlewie już od pierwszej dawki. Aktywność leku nie zależy od metabolizmu wątrobowego, stąd efekt biologiczny wywierany jest od razu oraz u chorych z pogorszoną funkcją tego narządu. Co więcej, niezależnie jego eliminacji z organizmu od klirensu nerkowego i wątrobowego korzystnie wpływa na tolerancję panitumumabu u pacjentów obciążonych chorobami ważnych narządów, takich jak nerki czy wątroba.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Typowymi następstwami terapii anty-EGFR pozostaje wysypka grudkowo-krostkowa, określana jako „trądzikopodobna”, lokalizująca się najczęściej na twarzy oraz w górnej połowie ciała [10]. Może też występować w obrębie owłosionej skóry głowy. Terapia panitumumabem może powodować trichomegalię, czyli przerost włosów w obrębie rzęs, czasem brwi. Terapia anty-EGFR nie powoduje wyłysienia ani innych typowych dla klasycznej chemioterapii działań niepożądanych, takich jak na przykład nudności czy wymioty, mogą jednak wystąpić biegunki. W niektórych przypadkach za obecność biegunek odpowiada stosowana równolegle chemioterapia zawierająca 5-fluorouracyl, w szczególności, gdy jest skojarzona z irynotekaniem — lekiem mogącym powodować wystąpienie zespołu cholinergicznego, którego objawem mogą być biegunki. Stosunkowo rzadkim, choć bardzo charakterystycznym, działaniem niepożądanym jest występowanie hipomagnezpii. Dlatego w trakcie terapii panitumumabem zaleca się kontrolne oznaczanie poziomu magnezu i jego uzupełnianie w przypadku niedoborów.

Panitumumab jako w pełni ludzkie przeciwciało jest lekiem bezpiecznym w kontekście możliwości wystąpienia reakcji poinfuzyjnych. Podanie leku nie musi być poprzedzone premedykacją antyalergiczną. Ma to istotne znaczenie z punktu widzenia organizacyjnego i finansowego — redukcja premedykacji przy dużej liczbie leczonych pacjentów oszczędza czas personelu oraz koszty związane z leczeniem i na przykład utylizacją odpadów. Dodatkowo, redukcja premedykacji skraca czas pobytu chorego

w szpitalu, co długoterminowo może mieć korzystny efekt dla chorych i ich rodzin. Co więcej, leki stosowane w premedykacji podczas długotrwałej terapii systemowej — na przykład deksametazon i/lub clemastin mogą powodować działania niepożądane, na przykład zaburzenia metaboliczne bądź senność, co, szczególnie u chorych z obciążeniami, może mieć niekorzystne konsekwencje. Przykładowo problemy z uregulowaniem glikemii u chorych na cukrzycę w trakcie terapii przeciwnowotworowej mogą powodować kumulację polineuropatii cukrzycowej z polineuropatią indukowaną chemioterapią. Należy również pamiętać, że reakcja poinfuzyjna może mieć potencjalnie bardzo ciężki przebieg, włącznie z bezpośrednim zagrożeniem życia chorego. Takie powikłanie wiąże się z koniecznością wdrożenia intensywnej terapii, co dramatycznie komplikuje pracę ośrodka onkologicznego i generuje bardzo duże koszty. Wystąpienie ciężkiej reakcji podczas lub po wlewie leku wiąże się również z poważnymi następstwami psychologicznymi i może determinować dalsze nastawienie chorego do terapii i podważać zaufanie do lekarza. Na koniec należy zauważyć, że w dobie trwającej pandemii SARS-CoV-2, oddziały onkologii często funkcjonują ze zredukowaną liczbą personelu z uwagi na jego chorobowość lub delegowanie do pracy przy chorych na COVID-19. W takiej sytuacji priorytetem wydaje się minimalizowanie ryzyka występowania potencjalnych działań niepożądanych leczenia onkologicznego, a zastosowanie ludzkiego przeciwciała niewątpliwie zwiększa bezpieczeństwo terapii chorych na uogólnionego RJG [11, 12]. W praktyce klinicznej w Polsce, w indywidualnych sytuacjach, stosowanie przeciwciała ludzkiego może wpłynąć na poprawę rokowania, gdyż w przypadku ciężkiej reakcji na wlew, występującej zazwyczaj przy pierwszych podaniach przeciwciał chimerycznych, chory często już nigdy nie otrzyma leczenia anty-EGFR (wg obecnych zapisów programu lekowego nie ma możliwości zamiany leków anty-EGFR w trakcie trwania terapii danej linii ani stosowania innego przeciwciała anty-EGFR w przypadku wcześniejszego stosowania leków z tej grupy).

PANITUMUMAB W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ W I LINII LECZENIA RJG

Efektywność kojarzenia chemioterapii z panitumumabem w ramach I linii leczenia chorych na uogólnionego RJG oceniono w badaniu III fazy PRIME. Pierwsze wyniki tego badania przedstawiono na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w styczniu 2010 roku, a następnie opublikowano w czasopiśmie „*Journal of Clinical Oncology*” [13, 14]. Wcześniej nieleczonych chorych na uogólnionego RJG, w stopniu sprawności 0–2 według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), losowo przydzielono do grupy otrzymującej chemioterapię FOLFOX4 w skojarzeniu z panitumumabem lub do grupy kontrolnej (schemat FOLFOX4). Leczenie podawano co 2 tygodnie i kontynuowano do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS, *progression free survival*). W grupie chorych z prawidłowym genem *KRAS* (WT-*KRAS*; *wild-type KRAS*) odnotowano zwiększenie mediany PFS — dla terapii skojarzonej z 8 do 9,6 miesiąca [hazard względny/współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,80; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,66–0,97; $p = 0,02$]. W analizie podgrup wykazano zwiększenie mediany PFS we wszystkich podgrupach, poza bardzo małymi liczebnie (np. chorzy z gorszym stanem sprawności). W badaniu zaobserwowano trend w kierunku poprawy drugorzędowego punktu końcowego, jakim był czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — mediany OS wyniosły 23,9 miesiąca (grupa z panitumumabem) wobec 19,7 miesiąca dla grupy kontrolnej (HR = 0,83; 95% CI 0,67–1,0; $p = 0,072$). Natomiast w podgrupie z mutacjami w genie *KRAS* dodanie terapii anty-EGFR pogarszało rokowanie, zmniejszając istotnie medianę PFS o około 1,5 miesiąca (7,3 vs. 8,8 miesiąca, HR = 1,29; 95% CI 1,04–1,62; $p = 0,02$) oraz numerycznie medianę OS (15,5 vs. 19,3 miesiący, HR = 1,24; 95% CI 0,98–1,57; $p = 0,068$) odpowiednio dla FOLFOX4 + panitumumab i FOLFOX4.

W 2013 roku opublikowano wyniki prospektywno-retrospektywnej analizy badania PRIME [15]. Retrospektywnie oceniano obecność innych mutacji w genach *RAS* (*NRAS* i *KRAS*) — poza eksonem 2 genu *KRAS*. Wśród chorych z prawidłowym genem *RAS* mediana PFS w grupie otrzymującej FOLFOX4 + panitumumab wyniosła 10,1 miesiąca w porównaniu z 7,9 miesiąca dla samej chemioterapii (HR = 0,72; 95% CI 0,58–0,9; p = 0,004). Czas przeżycia całkowitego uległ również istotnemu wydłużeniu, z medianą OS wynoszącą 26 miesięcy dla terapii FOLFOX4 + panitumumab oraz 20 miesięcy dla chemioterapii FOLFOX4 (HR = 0,8; 95% CI 0,62–0,99, p = 0,04). U 17% procent chorych z innymi mutacjami *KRAS* i *NRAS* (poza eksonem 2 genu *KRAS*) dodanie panitumumabu do chemioterapii pogarszało wyniki leczenia. Znaczenie predykcyjne obecności mutacji w genach *KRAS* i *NRAS* dla niepowodzenia terapii anty-EGFR, w tym dla chemioterapii skojarzonej z panitumumabem, zostało jednoznacznie potwierdzone i ocena molekularna jest obecnie standardem postępowania przed wdrożeniem terapii ukierunkowanej na szlak EGFR w leczeniu chorych na zaawansowanego RJG.

Ostateczne wyniki badania PRIME opublikowano w 2014 roku [16]. Łącznie 1183 chorych poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup — otrzymujących chemioterapię FOLFOX4 z panitumumabem lub bez, w odstępach co dwa tygodnie. Analiza obejmowała populację bez mutacji w genie *KRAS*. Mediana PFS była większa w ramieniu FOLFOX + anty-EGFR i wynosiła 10 miesięcy wobec 8,6 miesiąca dla FOLFOX4; HR = 0,8; 95% CI 0,67–0,95; p = 0,01). W analizie podgrup wykazano zwiększenie mediany PFS we wszystkich podgrupach bez mutacji *KRAS* poza chorymi powyżej 65. roku życia oraz ze stanem sprawności ECOG = 2. Planowa ocena OS po wystąpieniu 68% zdarzeń wykazała trend w kierunku poprawy mediany OS na korzyść panitumumabu [23,9 miesiąca (FOLFOX4 + panitumumab) vs. 19,7 miesiąca (FOLFOX4), HR = 0,88; 95% CI 0,73–1,06; p = 0,17]. Względne ryzyko zgonu, ocenione w analizie rozpoznawczej po wystąpieniu > 80% zdarzeń, było znamienne mniejsze (o 17%) w grupie otrzymującej

chemioterapię w skojarzeniu z panitumumabem niż w przypadku samej chemioterapii (HR = 0,83; 95% CI 0,70–0,98; p = 0,03). Skojarzenie chemioterapii z panitumumabem wiązało się z częstszym występowaniem toksyczności skórnej (37% vs. 2%), biegunki (18% vs. 9%), hipokaliemii (10% vs. 5%), zmęczenia (10% vs. 3%) i hypomagnezemii (7% vs. < 1%). Nie obserwowano ciężkich reakcji poinfuzyjnych (w stopniu nasilenia G4 i 5).

PANITUMUMAB/BEWACYZUMAB W SKOJARZENIU Z mFOLFOX6 W I LINII LECZENIA CHORYCH NA PRZERZUTOWEGO RJG

Do randomizowanego badania II fazy PEAK włączono chorych na nieresekcyjnego, przerzutowego RJG, bez wcześniejszego leczenia adiuwantowego z oksaliplatyną, z prawidłowym genem *KRAS* (oceniało wyłącznie ekson 2) [17]. Liczbę 278 chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej terapię mFOLFOX6 + panitumumab lub mFOLFOX6 + bewacyzumab. Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS, a drugorzędowymi OS i bezpieczeństwo terapii. W populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat*) nie odnotowano różnicy w zakresie median PFS między obiema grupami. W grupie otrzymującej panitumumab istotnej poprawie uległ natomiast czas całkowitego przeżycia — mediana OS osiągnęła 34,2 miesiąca dla panitumumabu w porównaniu z 24,3 miesiąca dla bewacyzumabu (HR = 0,62; 95% CI 0,44–0,89; p = 0,009).

Badanie zakładało również analizę punktów końcowych w podgrupie chorych bez obecności mutacji w eksonach 2–4 obu genów *RAS* (*K*- i *N*-*RAS*; tj. *WT-RAS*). W tej podgrupie znalazło się 77% pacjentów z wszystkich biorących udział w badaniu. Mediana PFS u chorych bez mutacji w obu genach *RAS* była istotnie większa dla grupy z panitumumabem (13 miesięcy) w porównaniu z bewacyzumabem (9,5 miesiąca) — HR = 0,65; 95% CI 0,44–0,96; p = 0,029. Mediana OS dla ramienia z panitumumabem w grupie *WT-RAS* była najwyższą z dotychczas raportowanych w prospektywnych badaniach

w I linii leczenia chorych na zaawansowanego RJG i wynosiła 41,3 miesiąca. W badaniu PEAK była wyraźnie większa niż w grupie otrzymującej bewacyzumab (28,9 miesiąca), jednak różnica w medianach OS pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,058$).

Podsumowując, w badaniu PEAK nie wykazano różnicy w aspekcie pierwotnego punktu końcowego, którym był PFS w grupie chorych bez mutacji w eksonie 2 genu *KRAS* (HR = 0,87; 95% CI 0,65–1,17; $p = 0,353$). Wynikało to najprawdopodobniej z faktu, że 23% chorych miało inne mutacje w genach *RAS* i w tej podgrupie (z jakąkolwiek inną mutacją *RAS* niż w eksonie 2 *KRAS*) zastosowanie panitumumabu wiązało się z trendem w kierunku krótszego PFS w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię z bewacyzumabem (HR = 1,39; 95% CI 0,73–2,64; $p = 0,318$). Mediana OS w populacji ITT różniła się natomiast o 10 miesięcy na korzyść leczenia panitumumabem. Na czas przeżycia całkowitego mają potencjalnie wpływ również inne linie terapii systemowej, jednak w badaniu PEAK odsetek chorych, którzy otrzymali leczenie kolejnego rzutu po progresji choroby nowotworowej, był podobny. Terapię anti-EGFR w na dalszych etapach leczenia otrzymało 21% w grupie z panitumumabem i 38% w grupie z bewacyzumabem. Z kolei terapię anti-VEGF zastosowano u 40% osób z grupy z panitumumabem i 24% z grupy z bewacyzumabem.

W podgrupie chorych z prawidłowym eksonem 2 genu *RAS*, ale z mutacjami w innych eksonach *RAS*, nie wykazano poprawy w zakresie PFS (HR = 1,39; 95% CI 0,73–2,64; $p = 0,3$), natomiast mediana OS była istotnie większa dla panitumumabu — 27,7 miesięcy w porównaniu z 16,6 miesiąca w ramieniu z bewacyzumabem (HR = 0,41; 95% CI 0,19–0,87; $p = 0,02$). Należy jednak pamiętać, że w podgrupie chorych z prawidłowym *RAS* w obrębie eksonu 2, ale z mutacjami w innych eksonach *RAS*, leczenie po progresji (chemioterapia, terapia anti-EGFR i anti-VEGF) różniło się w sposób istotny między obiema grupami badania. Jednak niezaprzeczalnie w badaniu PEAK osiągnięto jak dotychczas najdłuższą raportowaną medianę OS u chorych na przerzutowego RJG.

PANITUMUMAB Z CHEMIOTERAPIĄ ZAWIERAJĄCĄ IRINOTEKAN W I LINII LECZENIA

W 2018 roku opublikowano niewielkie pod względem liczebności tureckie badanie oceniające efektywność terapii FOLFIRI w połączeniu z panitumumabem w I linii leczenia chorych na przerzutowego RJG, z prawidłowymi genami *KRAS* i *NRAS* [18]. Mediany PFS i OS dla schematu FOLFIRI + panitumumab wyniosły odpowiednio 13 i 26 miesięcy, co stanowiło wartości porównywalne z otrzymanymi z badania CRYSTAL (9,9 i 24,9 miesiąca), w którym oceniono skojarzenie cetuximabu z chemioterapią FOLFIRI [19]. Mediana OS u chorych niepoddanych metastazektomii wynosiła 22 miesiące, podczas gdy u chorych, u których przeprowadzono chirurgiczną resekcję przerzutów, wynosiła 40 miesięcy ($p = 0,007$). Wykazano także większą skuteczność skojarzenia panitumumabu z chemioterapią zawierającą irinotekan w przypadku RJG zlokalizowanych lewostronnie ($p = 0,023$). Trądzikopodobna wysypka (dowolne nasilenie) wystąpiła u 61%, a biegunka u 36% chorych. Neutropenia dotyczyła około 1/3 grupy badanej. Najczęstsze działania niepożądane w stopniu nasilenia 3. lub 4. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) mieściły się w przedziale 5–10%.

W populacji WT-*RAS* retrospektywnie analizowano skuteczność terapii FOLFIRI z panitumumabem w porównaniu ze skojarzeniem tej samej chemioterapii z bewacyzumabem [20]. Wynik tego badania nie wykazał znamienych różnic w medianach PFS, a toksyczność nie różniła się w sposób istotny pomiędzy grupami. W interpretacji wyników należy uwzględnić jednak bardzo małą liczebność grupy badanej — jedynie 42 osoby z WT-*RAS*.

Wpływ stanu genów *RAS/BRAF* na efektywność skojarzenia FOLFIRI z panitumumabem w I linii leczenia chorych na przerzutowego RJG oceniono między innymi w jednoramiennym, prospektywnym badaniu, w którym pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) [21]. Dostępny materiał tkankowy oceniono pod kątem

obecności mutacji w eksonach 2–4 genów *KRAS*, *NRAS* oraz w eksonie 15 genu *BRAF*, a analizie końcowej poddano dane uzyskane z obserwacji 143 chorych. Obiektywne odpowiedzi, ocenione w grupie 141 osób, pojawiały się częściej w grupie chorych bez mutacji *RAS* [59% vs. 41%; iloraz szans (OR, *odds ratio*) 2,0; 95% CI 1,0–4,2] oraz bez mutacji w genach *RAS* i *BRAF* (68% vs. 37%; OR 3,7; 95% CI 1,7–7,9). Mediana PFS wyniosła 11,2 miesiąca dla grupy *RAS*-WT wobec 7,3 miesiąca dla grupy z mutacjami *RAS* (HR = 0,37; 95% CI 0,24–0,58) oraz 13,2 miesiąca dla grupy bez mutacji w *NRAS*, *KRAS* i *BRAF* wobec 6,9 miesiąca w przypadku mutacji w jednym z wymienionych genów (HR = 0,25; 95% CI 0,15–0,41). W badaniu nie odnotowano istotnych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa ocenianej terapii. Autorzy konkludują, że połączenie panitumumabu ze schematem FOLFIRI stanowi jedną z skutecznych opcji leczenia I linii chorych na zaawansowanego RJG bez mutacji w genach *KRAS*, *NRAS* i *BRAF*.

Przeprowadzono również metaanalizę 11 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą irinotekan w leczeniu chorych na zaawansowanego RJG [22]. Wśród nich, jedynie w 3 badaniach oceniano powyższe skojarzenie w ramach I linii terapii. Dołączenie panitumumabu do irinotekanu i 5-fluorouracylu umożliwiło osiągnięcie mediany PFS na poziomie 5,8 miesiąca (95% CI 4,78–7,11), mediany OS na poziomie 11,2 miesiąca (95% CI 9,47–13,13), oraz ORR u około 33% chorych (95% CI 22–45%), niezależnie od linii leczenia. Zastosowanie takiego skojarzenia w ramach I linii pozwoliło natomiast na osiągnięcie mediany PFS na poziomie 9,3 miesiąca (95% CI 7,02–12,24), z ORR wynoszącym 61% (95% CI 32–91%). W podgrupie WT-*RAS* ORR był wyższy niż w grupie z mutacją *RAS* (37% vs. 18%). W całej grupie poddanej analizie (1338 osób) działania niepożądane występowały w 56% przypadków, a najczęstszymi były toksyczności skórne i związane z przewodem pokarmowym (biegunki i wymioty). Obecne było też zmęczenie, zapalenia jamy ustnej, hipomagnezemia i zaburzenia hematologiczne, najczęściej w postaci neutropenii.

PANITUMUMAB W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ FOFLIRI W II LINII LECZENIA

W 2014 roku opublikowano wyniki badania III fazy, z randomizacją, porównującego schemat FOLFIRI w skojarzeniu z panitumumabem z wyłączną chemioterapią FOLFIRI u chorych na przerzutowego RJG, bez mutacji w genach *RAS* [23]. Randomizacja w stosunku 1:1 została przeprowadzona w grupie 1168 chorych. Dodatek panitumumabu zwiększył znamienne medianę PFS o około 2 miesiące — 6,7 miesiąca (FOLFIRI + panitumumab) w stosunku do 4,9 miesiąca (FOLFIRI) — HR = 0,82; 95% CI 0,69–0,97; $p = 0,02$ oraz ORR z 10% (FOLFIRI) do 36% (FOLFIRI + panitumumab; $p < 0,0001$). Wykazano trend w kierunku poprawy OS w grupie eksperymentalnej (wzrost o ok. 2 miesiące). W analizach *post hoc* w przypadku chorych otrzymujących we wcześniejszej linii chemioterapię z oksaliplatyną i bewacyzumabem, mediana PFS w ramieniu FOLFIRI + panitumumab osiągnęła 6,4 miesiąca w porównaniu z FOLFIRI — 3,7 miesiąca (HR = 0,58; 95% CI 0,37–0,90; $p = 0,01$).

PANITUMUMAB W SKOJARZENIU Z IRINOTEKANEM I OKSALIPLATYNĄ

W badaniu VOLFI porównano skuteczność terapii mFOLFOXIRI (Oxa 85 mg/m², Iri 150 mg/m², 5-FU 3000 mg/m² w czasie 48 godzin, LV 200 mg/m²) podawanej w skojarzeniu panitumumabem z leczeniem na podstawie schematu FOLFOXIRI (Ox 85 mg/m², Iri 165 mg/m², 5-FU 3200 mg/m² w czasie 48 godzin, LV 200 mg/m²) [24]. Do tego wielośrodkowego badania II fazy włączono 96 chorych z randomizacją w stosunku 2:1. Odsetek odpowiedzi był znamienne wyższy dla leczenia zawierającego lek anty-EGFR — 87,3% wobec 60,1%, co przełożyło się na wyższy odsetek wtórnych resekcji zmian przerzutowych — 33,3% w porównaniu z 12,1%, z czego operacje radykalne mikroskopowo (R0) stanowiły 61,9% (FOLFOXIRI) wobec 75% (mFOLFOXIRI + panitumumab). Analizie poddano również dwie kohorty chorych: bez wyjściowej możliwości resekcji zmian przerzutowych (I) oraz kohortę, gdzie wyjściowo istniała możliwość

usunięcia przerzutów (II). W kohorcie I odsetek resekcji zmian przerzutowych wyniósł 14% wobec 0%, podczas gdy w II 75% wobec 36,4%, odpowiednio dla mFOLFOXIRI + panitumumab oraz FOLFOXIRI. Niehematologiczne działania niepożądane w stopniu nasilenia 3–5 były częstsze w grupie leczenia skojarzonego z przeciwciałem niż kontrolnej (71,9% vs. 39,4%; $p = 0,0039$). Mediany PFS i OS pomiędzy grupami badania nie różniły się w istotny sposób, jednak obserwowano trend w kierunku poprawy OS w grupie z panitumumabem — (35,7 miesiąca) wobec ramienia z samą chemioterapią (29,8 miesiąca) [25]. W kohorcie II mediana OS wynosiła 52 miesiące dla leczenia skojarzonego oraz 41,7 miesiąca w grupie kontrolnej ($p = 0,07$).

DEESKALACJA LECZENIA I TERAPIA PODTRZYMUJĄCA

Badanie II fazy SAPHIRE przeprowadzono w celu odpowiedzi na pytanie: czy planowa dyskontynuacja leczenia oksaliplatiną po 6 kursach chemioterapii paliatywnej, z kontynuacją stosowania 5-fluorouracylu i leukoworyny (5FU + LV) z panitumumabem, nie pogorszy wyników leczenia chorych na przerzutowego RJG [26]. Nie było to jednak badanie mające na celu udowodnić, że schemat z deeskalacją jest nie gorszy od standardu (tj. badanie typu *non-inferiority*). Włączono do niego wcześniej nieleczonych systemowo chorych na RJG z przerzutami odległymi z prawidłowymi genami *K-* i *N-RAS*. Wszystkim pacjentom podano 6 kursów terapii mFOLFOX6 z panitumumabem, a następnie, w przypadku braku progresji, chorych poddano randomizacji do dwóch grup: (I) kontynuacja mFOLFOX6 + panitumumab lub (II) deeskalacja do 5FU + LV + panitumumab. Mediana PFS dla obu grup była zbliżona i wynosiła 9,1 miesiąca (I) wobec 9,3 miesiąca (II), a odsetek chorych bez progresji w 9. miesiącu wyniósł odpowiednio 46,4% (I) i 47,4% (II). Polineuropatia w stopniu 2. występowała rzadziej w grupie z deeskalacją (9,3% vs. 35,7%). Podsumowując, było to pierwsze badanie, w którym wykazano, że odstawienie oksaliplatinę po wstępnym, trzymiesięcznym leczeniu indukcyjnym (krótkim w stosunku do innych badań), nie pogorszyło efektów leczenia, przyczyniając

się jednak do redukcji toksyczności w postaci zmniejszenia częstości występowania czuciowej polineuropatii. W przeprowadzonej dodatkowo analizie podgrup nie wykazano, aby odstawienie oksaliplatinę pogarszało efektywność leczenia, niezależnie od lokalizacji (prawy- lub lewostronnej) guza.

W badaniu VALENTINO dokonano natomiast porównania leczenia podtrzymującego panitumumabem w skojarzeniu z 5-fluorouracylem lub bez [27]. Początkowo wszyscy chorzy otrzymali 8 kursów terapii na podstawie schematu FOLFOX w skojarzeniu z panitumumabem, a następnie, zgodnie z randomizacją, otrzymywali chemioterapię (5FU + LV) w połączeniu z panitumumabem (A) lub sam panitumumab (B) do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym było wykazanie, że monoterapia panitumumabem nie jest gorsza od podtrzymującego leczenia skojarzonego (badanie typu *non-inferiority*). Po 10 miesiącach, w grupie z panitumumabem 52,8% chorych nie doświadczyło progresji, podczas gdy w grupie otrzymującej 5FU + LV + panitumumab odsetek chorych bez progresji był o 10 punktów procentowych wyższy i wyniósł 62,8%. Mediana PFS osiągnęła 13 miesięcy (A) wobec 10,2 miesiąca (B), co przełożyło się na znamienne większe (o 55%) względne ryzyko progresji lub zgonu w grupie, gdzie panitumumab podawany był w monoterapii (HR = 1,55, 95% CI 1,09–2,20; $p = 0,011$). Podsumowując, w badaniu VALENTINO, nie wykazano, aby terapia podtrzymująca panitumumabem w monoterapii nie była gorsza niż leczenie tym lekiem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na 5-fluorouracylu.

PANITUMUMAB W DALSZYCH LINIACH LECZENIA (PO PROGRESJI NA TERAPII STANDARDOWEJ)

W 2007 roku w „Journal of Clinical Oncology” Van Cutsem i wsp. [28] opublikowali dane dotyczące skuteczności panitumumabu stosowanego w monoterapii po progresji na standardowej terapii (zawierającej fluorouracyl, irinotecan, oksaliplatinę). Do badania włączano chorych, u których doszło do progresji choroby nowotworowej w trakcie dotychczasowej terapii przerzu-

towego RJG lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia. Warunkiem włączenia do badania była ekspresja białka EGFR obecna w co najmniej 1% komórek nowotworowych. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grupy z panitumumabem w skojarzeniu z najlepszym postępowaniem objawowym (BSC, *best supportive care*) lub do samodzielnego BSC. W grupie kontrolnej, po wystąpieniu progresji, możliwe było przejście chorych do grupy aktywnej, czyli dopuszczano tak zwaną procedurę *cross-over*. Zastosowanie panitumumabu w sposób istotny zwiększyło medianę PFS, zmniejszając względne ryzyko progresji o 46% (HR = 0,54; 95% CI 0,44–0,66). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 10% w porównaniu z 0% w grupie BSC ($p < 0,0001$). Mediany OS nie różniły się w sposób istotny, jednak aż 76% chorych z grupy BSC otrzymało leczenie panitumumabem po progresji. Toksyczność była typowa dla terapii anti-EGFR i obejmowała wysypkę trądzikopodobną, biegunkę oraz hipomagnezemię. Nie zaobserwowano ciężkich reakcji na wlew u żadnego z chorych otrzymujących panitumumab.

Mając na uwadze wyniki badania BOND, dotyczące lepszej efektywności skojarzenia irinotekan + cetuksymab niż monoterapii cetuksymabem u intensywnie przeleczonych chorych na przerzutowego RJG [29], w Japonii postanowiono porównać efektywność skojarzenia irinotekanu z panitumumabem lub cetuksymabem [30]. Retrospektywnie oceniono dane od 139 chorych na RJG z prawidłowym KRAS, spośród których 2/3 otrzymywało cetuksymab, a reszta panitumumab w skojarzeniu z irinotekaniem. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 34% dla grupy z panitumumabem i 20% dla grupy z cetuksymabem, przy czym nie obserwowano występowania całkowitych remisji w żadnej analizowanej grupie. Mediana PFS wyniosła 4,3 miesiąca i 5,7 miesiąca, a mediana OS 13,6 miesiąca i 11,2 miesiąca, odpowiednio dla terapii irinotekan + panitumumab i irinotekan + cetuksymab. Relatywna intensywność dawki była niższa u chorych otrzymujących panitumumab (78% dla panitumumabu i 80% dla irinotekanu), w porównaniu z chorymi otrzymującymi cetuksymab (87% dla ce-

tuksymabu oraz 84% dla irinotekanu). Profil działań niepożądanych nie różnił się pomiędzy grupami poza częstszym występowaniem hipomagnezemii w grupie z panitumumabem (43% vs. 23%). Podsumowując, skojarzenie panitumumabu z irinotekaniem może stanowić wartościową opcję leczenia dla chorych na przerzutowego RJG po niepowodzeniu chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie, irinotekanie. Zasadniczym ograniczeniem doświadczeń grupy japońskiej pozostaje jednak retrospektywny charakter badania oraz zawężenie populacji badanej do chorych jednej rasy.

Panitumumab stosowany w monoterapii został bezpośrednio porównany z monoterapią cetuksymabem w badaniu III fazy ASPECCT, w którym wykazano praktycznie jednakową aktywność obu tych leków [31]. Mediana OS w obu grupach badania wyniosła około 10 miesięcy u chorych bez mutacji w eksonie 2 genu *KRAS*. Toksyczności skórne nie różniły się pomiędzy obiema grupami, natomiast w porównaniu z cetuksymabem, częstość występowania reakcji poinfuzyjnych była niższa w przypadku panitumumabu (2% vs. < 0,5%), natomiast częściej obserwowano hipomagnezemię (7% vs. 3%).

W złożonej analizie badań ASPECCT oraz WJOG6510G dotyczących leczenia terapią anti-EGFR chorych na RJG z prawidłowym genem *KRAS* (ekson 2), po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (irinotekan, oksaliplatyna, fluoropirymidyna) opracowaniom statystycznym poddano dane od 374 chorych otrzymujących wcześniej bewacyzumab [32]. Panitumumab i cetuksymab otrzymywało odpowiednio 185 i 189 osób (w badaniu WJOG6510G oba przeciwciała w skojarzeniu z irinotekaniem). Charakterystyka obu grup była podobna. Mediana OS dla panitumumabu osiągnęła 12,8 miesiąca w porównaniu z 10,1 miesiąca dla cetuksymabu (HR = 0,72; 95% CI 0,58–0,90; $p = 0,003$). Wykazano również istotne statystycznie, lecz raczej nieistotne klinicznie, różnice w zakresie median PFS. Panitumumab stosowany po progresji na standardowej chemioterapii może być potencjalnie bardziej aktywnym lekiem niż cetuksymab u chorych po niepowodzeniu wcześniej stosowanego bewacyzumabu.

WCZESNA ODPOWIEDŹ NA TERAPIĘ ANTY-EGFR A ROKOWANIE

Korzystając z danych zgromadzonych w trakcie badania PRIME, u chorych na uogólnionego RJG z prawidłowymi genami *RAS*, postanowiono ocenić znaczenie prognostyczne wczesnej odpowiedzi na leczenie [33]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi odniesiono do OS. Skojarzenie chemioterapii FOLFOX4 z panitumumabem częściej powodowało wczesną (ocena w 8 tygodniu terapii) redukcję wymiarów zmian nowotworowych, w tym u 59% chorych doszło do redukcji wymiarów zmian o $\geq 30\%$ (vs. 38% na samej chemioterapii, $p < 0,001$) oraz u 72% pacjentów o $\geq 20\%$ (vs. 57% na samej chemioterapii, $p < 0,001$). Przeprowadzona analiza wykazała, że wczesne zmniejszenie zmian nowotworowych (ETS, *early tumor shrinkage*) oraz wykonanie metastazektomii zwiększały zarówno medianę PFS jak i OS. Odsetek dwuletniego OS dla chorych poddanych całkowitej resekcji wyniósł 96% wobec 41% u chorych nieoperowanych. Wczesne zmniejszenie zmian nowotworowych było związane z poprawą PFS i OS w grupie otrzymującej terapię anty-EGFR, jednak istotność statystyczna dotyczyła jedynie chorych niepoddanych resekcji przerzutów. Mediana OS dla chorych nieoperowanych wyniosła 21,7 miesiąca dla skojarzenia panitumumab + FOLFOX4 wobec 18,1 miesiąca dla schematu FOLFOX4 ($p = 0,0186$). Odsetek obiektywnych odpowiedzi był znamienne większy w przypadku stosowania FOLFOX4 + panitumumab (60%) w porównaniu z FOLFOX4 (47%), $p = 0,003$. W przypadku uogólnienia ograniczonego do wątroby częściowe odpowiedzi występowały częściej przy leczeniu skojarzonym (60% vs. 46%), natomiast stabilizacje częściej w przypadku samodzielnej chemioterapii (27% vs. 37%). U badanych z chorobą ograniczoną do wątroby odsetek całkowitych resekcji był większy i wyniósł 31% dla panitumumab + FOLFOX4 i 17% dla FOLFOX4. Mediana PFS w przypadku choroby ograniczonej do wątroby wyniosła 11,1 miesiąca (FOLFOX4 + panitumumab) wobec 8,7 miesiąca (FOLFOX4) ($p = 0,0015$), a mediana OS zwiększyła się znamienne aż o 6 miesięcy (26 vs. 20,2 miesiąca, $p = 0,0057$).

LECZENIE CHORYCH W WIEKU PODESZŁYM

W analizie podgrup badania PRIME wykazano skuteczność terapii opartej na panitumumabie w populacji poniżej 75. roku życia. Przeprowadzono jednak i opublikowano osobną analizę oceniającą skuteczność leczenia FOLFOX4 + panitumumab wobec FOLFOX4 w dwóch grupach w zależności od wieku: poniżej 65. roku życia oraz co najmniej 65 lat [34]. W analizie uwzględniono dane zebrane od 499 osób. W grupie starszych chorych (188 osób) mediana OS wyniosła 26,6 miesiąca FOLFOX4 + panitumumab, wobec 17,4 miesiąca dla FOLFOX4 (HR = 0,79; 95% CI 0,58–1,09), przy medianach PFS wynoszących odpowiednio 9,7 i 9,2 miesiąca (HR = 0,88; 95% CI 0,65–1,19). Toksyczność po dodaniu panitumumabu do chemioterapii była akceptowalna. Natomiast w grupie młodszych chorych mediana OS uległa istotnemu zwiększeniu w grupie otrzymującej panitumumab + FOLFOX4 (25,8 miesiąca) wobec grupy otrzymującej samą chemioterapię (21,2 miesiąca), z 25-procentową redukcją względnego ryzyka zgonu (HR = 0,75; 95% CI 0,58–0,96). U osób poniżej 65. roku życia mediana PFS w grupie przyjmującej panitumumab + FOLFOX4 była o 4,2 miesiąca większa niż w przypadku samodzielnej chemioterapii (HR = 0,65; 95% CI 0,52–0,83).

Retrospektywnie oceniono również korzyść z dodania panitumumabu do chemioterapii w ramach rutynowej praktyki klinicznej w I linii leczenia chorych na RJG w wieku ponad 65 lat [35]. Analizie poddano dane 110 chorych bez mutacji w eksonie 2 genu *KRAS*, spośród których 80% miało guzy zlokalizowane lewostronnie. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 56,4%, a korzyść kliniczną uzyskało 2/3 chorych. Mediana PFS osiągnęła 9,4 miesiąca, a mediana OS 23 miesiące. Wykazano znamienne większą korzyść ze skojarzenia chemioterapii z panitumumabem u chorych z lewostronną lokalizacją guza — ORR 62,7% vs. 33,3%, $p = 0,014$; mediana PFS 12,9 wobec 5,7 miesiąca, $p = 0,001$; mediana OS 31,6 wobec 16,7 miesiąca, $p < 0,001$, odpowiednio dla lokalizacji lewostronnej i prawostronnej. Toksyczności w stopniu nasilenia G3–4 dotyczyły biegunek (ok. 15% chorych), neutropenii (ok. 9%) oraz wysypki grudkowo-krostkowej (ok. 10% chorych).

W badaniu II fazy PANDA prospektywnej ocenie poddano efektywność i tolerancję terapii opartej na panitumumabie w I linii leczenia chorych na uogólnionego RJG w podeszłym wieku (70–75 lat i stan sprawności ECOG 1–2 oraz > 75 lat i ECOG 0–1) [36]. Do tego badania włączono 185 chorych z prawidłowymi genami *RAS* oraz *BRAF*. Zostali oni poddani randomizacji do dwóch grup: otrzymującej chemioterapię FOLFOX + panitumumab lub 5FU-LV + panitumumab. W obu grupach, po 12 kursach chemioterapii, stosowano leczenie podtrzymujące oparte na panitumumabie. Mediana PFS wyniosła 9,6 miesiąca (FOLFOX + panitumumab) oraz 9,1 miesiąca (5FU-LV + panitumumab), przy odsetkach odpowiedzi odpowiednio 65% i 57%. Tym samym, wynik badania PANDA wykazał satysfakcjonującą aktywność skojarzonej terapii zawierającej panitumumab w połączeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną w grupie osób starszych, przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa.

PONOWNE ZASTOSOWANIE PANITUMUMABU (RECHALLENGE), TERAPIA PANITUMUMABEM PO PROGRESJI

Obecnie nie ma jednoznacznych danych uzasadniających powrót do terapii anti-EGFR po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia opartych na lekach z tej grupy. Aktywność panitumumabu w III linii leczenia, po niepowodzeniu leków anti-EGFR stosowanych w I linii jest oceniana w trwającym aktualnie badaniu II fazy CHRONOS (NCT03227926) u chorych na uogólnionego RJG WT-*RAS*, *BRAF*. Trwa również jednoramienne, wielośrodkowe badanie w populacji Japońskiej, oceniające efektywność skojarzenia FOLFIRI z panitumumabem po progresji na leczeniu opartym na schemacie FOLFOX + panitumumab (UMIN000026817).

MISCELLANEOUS

Skuteczność panitumumabu w terapii chorych na uogólnionego RJG w przypadku skojarzenia z chemioterapią wykazano jedynie w połączeniu z chemioterapią zawierającą 5-fluorouracyl, co implikuje konieczność podawania chemioterapii w postaci wlewów

ciągłych i jest związane z koniecznością hospitalizacji. Schematy zawierające kapecytabinę są z powodzeniem stosowane zarówno w leczeniu adiuwantowym, jak i paliatywnym chorych na RJG i uznaje się je za równoważne względem dożylnego 5-fluorouracylu. Niestety, bardzo niekorzystny profil bezpieczeństwa obserwowany w przypadku kojarzenia kapecytabiny z lekami anti-EGFR, uniemożliwił weryfikację skuteczności takiego skojarzenia w badaniach klinicznych i dyskwalifikuje takie schematy w praktyce.

Standardowo, przeciwciała anti-EGFR i schematy chemioterapii FOLFOX/FOLFIRI stosowane są w rytmie co 14 dni. W praktyce klinicznej chorzy leczeni z intencją paliatywną często otrzymują jednak leczenie w odstępach 2,5–3-tygodniowych — z uwagi na osłabienie, działania niepożądane bądź kwestie organizacyjne związane na przykład z pandemią wirusa SARS-CoV-2. Podawanie leków ukierunkowanych molekularnie w odstępach większych niż rekomendowane na podstawie badań klinicznych, może się wiązać z utratą ich aktywności biologicznej. Próby utrzymania rekomendowanego rytmu stosowania leków biologicznych niezależnie od stosowania chemioterapii powodowałyby jednak całkowitą utratę synchronizacji terminów podań leczenia i mogłyby być nie do zaakceptowania między innymi ze względów organizacyjnych. Obserwacje pochodzące z praktyki klinicznej sugerują utrzymywanie się aktywności biologicznej leków anti-EGFR w przypadku występowania niewielkich opóźnień pomiędzy kursami, jednak potwierdzenie tego wymaga przeprowadzenia prospektywnych badań klinicznych.

ZMIANY W KSZTAŁCIE PROGRAMU LEKOWEGO TERAPII CHORYCH NA RJG

Wytyczne NCCN dopuszczają stosowanie panitumumabu zarówno w połączeniu z chemioterapią FOLFOX, jak i FOLFIRI. Po ocenie dokonanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, od listopada 2020 roku, kształt programu lekowego „Leczenie Raka Jelita Grubego” uległ zmianie. W ramach I linii leczenia zaawansowanego RJG aktualnie dopuszcza

się skojarzenie schematu FOLFIRI zarówno z cetuksymabem, jak i panitumumabem. Nadal jednak pozostaje możliwość stosowania panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX w pierwszym rzucie leczenia. Tym samym, w przypadku panitumumabu istnieje możliwość wyboru jednego z dwóch schematów chemioterapii, podczas gdy w przypadku cetuksymabu jedyną opcją stosowania go w I linii jest skojarzenie ze schematem FOLFIRI.

PODSUMOWANIE

Panitumumab jest lekiem aktywnym w leczeniu chorych na uogólnionego RJG, u których nie wykryto obecności aktywujących mutacji w genach *KRAS*, *NRAS* oraz *BRAF*. Skuteczność leku wykazano zarówno w skojarzeniu z chemioterapią, jak i w monoterapii. Leki biologiczne, w tym panitumumab, w skojarzeniu z chemioterapią wyraźnie zwiększają ORR, co potencjalnie przekłada się na wzrost prawdopodobieństwa przeprowadzenia radykalnej metastazektomii u chorych z chorobą ograniczoną do wątroby. Dodatkowo, leki anty-EGFR w skojarzeniu z chemioterapią można bezpiecznie stosować u chorych w podeszłym wieku. Profil toksyczności panitumumabu jest charakterystyczny dla całej grupy leków anty-EGFR i obejmuje występowanie trądzikopodobnej wysypki zlokalizowanej głównie na twarzy i w górnej połowie ciała, hipomagnezemii oraz biegunek. Lek nie powoduje wyłysienia ani powikłań infekcyjnych typowych dla leczenia cytostatykami. Opracowane standardy postępowania pozwalają na ograniczenie działań niepożądanych w przypadku ich wystąpienia. Panitumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem IgG2 i nie powoduje ciężkich reakcji infuzyjnych, a nie ulega wątpliwości, że bezpieczeństwo leczenia onkologicznego, szczególnie w dobie pandemii COVID-19 jest istotnym czynnikiem przemawiającym za wyborem optymalnie niskotoksycznych terapii w praktyce klinicznej. Aktualna wersja programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia dopuszcza stosowanie panitumumabu w I linii leczenia chorych na przerzutowego RJG zarówno w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX, jak i FOLFIRI.

Na odpowiedź czekają nadal pytania dotyczące kontynuacji terapii panitumumabem po progresji oraz powrotu do terapii tym przeciwciałem w dalszych liniach leczenia czy to w monoterapii, czy w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Pfeiffer P, Gruenberger T, Glynne-Jones R. Synchronous liver metastases in patients with rectal cancer: can we establish which treatment first? *Ther Adv Med Oncol.* 2018; 10: 1758835918787993, doi: [10.1177/1758835918787993](https://doi.org/10.1177/1758835918787993), indexed in Pubmed: [30093921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093921/).
2. Wysocki PJ. Postęp w zakresie leczenia systemowego raka jelita grubego. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16, doi: [10.5603/OCP.2020.0044](https://doi.org/10.5603/OCP.2020.0044).
3. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(19): 1308–1324, doi: [10.1093/jnci/djp280](https://doi.org/10.1093/jnci/djp280), indexed in Pubmed: [19738166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19738166/).
4. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10): 1626–1634, doi: [10.1200/JCO.2007.14.7116](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7116), indexed in Pubmed: [18316791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316791/).
5. Han CB, Li F, Ma JT, et al. Concordant *KRAS* mutations in primary and metastatic colorectal cancer tissue specimens: a meta-analysis and systematic review. *Cancer Invest.* 2012; 30(10): 741–747, doi: [10.3109/07357907.2012.732159](https://doi.org/10.3109/07357907.2012.732159), indexed in Pubmed: [23075074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23075074/).
6. Chen J, Zeng F, Forrester SJ, et al. Expression and Function of the Epidermal Growth Factor Receptor in Physiology and Disease. *Physiol Rev.* 2016; 96(3): 1025–1069, doi: [10.1152/physrev.00030.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2015), indexed in Pubmed: [33003261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003261/).
7. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(7): 2205–2213, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-2017](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2017), indexed in Pubmed: [20332321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332321/).
8. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Szambora P. Patofizjologiczne podstawy terapii ukierunkowanej na zahamowanie funkcji receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *Onkol Prak Klin.* 2010; 6(5): 217–227.

9. Schneider-Merck T, Lammerts van Bueren JJ, Berger S, et al. Human IgG2 antibodies against epidermal growth factor receptor effectively trigger antibody-dependent cellular cytotoxicity but, in contrast to IgG1, only by cells of myeloid lineage. *J Immunol.* 2010; 184(1): 512–520, doi: [10.4049/jimmunol.0900847](https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900847), indexed in Pubmed: [19949082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19949082/).
10. Fakih M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol.* 2010; 17 Suppl 1: S18–S30, doi: [10.3747/co.v17is1.615](https://doi.org/10.3747/co.v17is1.615), indexed in Pubmed: [20680104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20680104/).
11. Wysocki PJ, Kwinta Ł, Potocki P, et al. Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja.* 2020; 6.
12. Wysocki P, Kwinta Ł, Potocki P, et al. Systemic treatment of patients with solid tumors during the COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic — comprehensive recommendations of the Polish Society of Clinical Oncology. *Oncology in Clinical Practice.* 2020; 16(2): 41–51, doi: [10.5603/ocp.2020.0012](https://doi.org/10.5603/ocp.2020.0012).
13. Siena S, Cassidy J, Tabernero RL et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as a first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: the PRIME trial. *Prezentacja na ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*; 22–24 stycznia, 2010; Orlando, Floryda, Stany Zjednoczone. Abstrakt 283.
14. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(31): 4697–4705, doi: [10.1200/JCO.2009.27.4860](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860), indexed in Pubmed: [20921465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20921465/).
15. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369(11): 1023–1034, doi: [10.1056/NEJMoa1305275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275), indexed in Pubmed: [24024839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24024839/).
16. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25(7): 1346–1355, doi: [10.1093/annonc/mdu141](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu141), indexed in Pubmed: [24718886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24718886/).
17. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32(21): 2240–2247, doi: [10.1200/JCO.2013.53.2473](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.2473), indexed in Pubmed: [24687833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687833/).
18. Geredeli C, Yasar N. FOLFIRI plus panitumumab in the treatment of wild-type KRAS and wild-type NRAS metastatic colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2018; 16(1): 67, doi: [10.1186/s12957-018-1359-9](https://doi.org/10.1186/s12957-018-1359-9), indexed in Pubmed: [29587749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29587749/).
19. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360(14): 1408–1417, doi: [10.1056/NEJMoa0805019](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805019), indexed in Pubmed: [19339720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339720/).
20. Dawoud E, Shorbagy DE, Hamza D, et al. Panitumumab plus FOLFIRI vs. Bevacizumab plus FOLFIRI for First Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer with Wild-Type KRAS Tumors; a retrospective study. *Austral - Asian Journal of Cancer.* 2014; 13(1): 5–11.
21. Karthaus M, Hofheinz RD, Mineur L, et al. Impact of tumour RAS/BRAF status in a first-line study of panitumumab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2016; 115(10): 1215–1222, doi: [10.1038/bjc.2016.343](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.343), indexed in Pubmed: [27764839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27764839/).
22. Chen Q, Cheng M, Wang Z, et al. The efficacy and safety of panitumumab plus irinotecan-based chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(50): e5284, doi: [10.1097/MD.0000000000005284](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005284), indexed in Pubmed: [27977573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27977573/).
23. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25(1): 107–116.
24. Geissler M, Klingler T, Knorrenschild JR, et al. 1st-line mFOLFOXIRI + panitumumab vs FOLFOXIRI treatment of RAS wt mCRC: A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (KRK-0109). *Ann Oncol.* 2018; 29: viii150, doi: [10.1093/annonc/mdy281.001](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy281.001).
25. Geissler M, Riera-Knorrenschild J, Martens U, et al. Final results and OS of the randomized phase II VOLFI trial (AIO- KRK0109): mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37(15_suppl): 3511–3511, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3511](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3511).
26. Munemoto Y, Nakamura M, Takahashi M, et al. SAPPHERE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2019; 119: 158–167, doi: [10.1016/j.ejca.2019.07.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.006), indexed in Pubmed: [31445198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31445198/).
27. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study. *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36(15_suppl): 3505–3505, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3505](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3505).

28. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(13): 1658–1664, doi: [10.1200/JCO.2006.08.1620](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1620), indexed in Pubmed: [17470858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470858/).
29. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(4): 337–345, doi: [10.1056/NEJMoa033025](https://doi.org/10.1056/NEJMoa033025), indexed in Pubmed: [15269313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15269313/).
30. Yamaguchi T, Iwasa S, Nagashima K, et al. Comparison of Panitumumab Plus Irinotecan and Cetuximab Plus Irinotecan for KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2016; 36(7): 3531–3536, indexed in Pubmed: [27354619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354619/).
31. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(6): 569–579, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70118-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70118-4), indexed in Pubmed: [24739896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24739896/).
32. Taniguchi H, Yamanaka T, Sakai D, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer who received prior bevacizumab therapy: A combined analysis of individual patient data from ASPECCT and WJOG6510G. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(4_suppl): 745–745, doi: [10.1200/jco.2018.36.4_suppl.745](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.4_suppl.745).
33. Douillard JY, Siena S, Peeters M, et al. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2015; 51(10): 1231–1242, doi: [10.1016/j.ejca.2015.03.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.026), indexed in Pubmed: [25956209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956209/).
34. Douillard J, Siena S, Peeters M, et al. Impact of Baseline Age on Efficacy and Safety of First-Line Panitumumab (Pmab) + Folfox4 Vs Folfox4 Treatment. *Annals of Oncology*. 2014; 25: iv187, doi: [10.1093/annonc/mdu333.49](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu333.49).
35. Asimakopoulou N, Souglakos J, Kentepozidis N, et al. Hellenic Oncology Research Group. Efficacy of panitumumab in older patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis using the database of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *J Geriatr Oncol*. 2019; 10(1): 143–148, doi: [10.1016/j.jgo.2018.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.08.002), indexed in Pubmed: [30366852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366852/).
36. Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(15_suppl): 4002–4002, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4002](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4002).

Karolina Piekarska¹, Rafał Zyśk², Maciej Krzakowski³, Jan Walewski⁴, Barbara Polityńska^{5, 6},
Marek Z. Wojtukiewicz^{1, 7}

¹Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie

³Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie

⁴Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie

⁵Studium Filozofii i Psychologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁶Robinson College, University of Cambridge, Wielka Brytania

⁷Oddział Onkologii Klinicznej im. dr Ewy Pileckiej z pododdziałem chemioterapii dziennej, Białostockie Centrum Onkologii

Sposoby opracowywania wskaźników jakości opieki onkologicznej — możliwości, wyzwania i ograniczenia dla polskiego systemu opieki zdrowotnej

Ways of developing quality indicators in cancer care — opportunities, challenges and limitations for the Polish healthcare system

Przedrukowano za zgodą z: *Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja* 2022; 8 (1): 42–64

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Piekarska K, Zyśk R, Krzakowski M et al. Ways of developing quality indicators in cancer care — opportunities, challenges and limitations for the Polish healthcare system. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0044.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie możliwych sposobów opracowania wskaźników jakości opieki onkologicznej w polskim systemie opieki zdrowotnej na podstawie doświadczeń zagranicznych.

Proces rozwoju wskaźników w przedstawionych systemach przebiega w kilku etapach. Rozpoczyna się on od planowania, w ramach którego wybierany jest obszar kliniczny podlegający ocenie oraz organizowane są zespoły odpowiedzialne za opracowanie wskaźników. Po etapie planowania następuje faza rozwoju, w której wskaźniki kliniczne są priorytetyzowane i wybierane przez zespół pomiarowy na podstawie dokumentacji i wiedzy z literatury naukowej. Po wybraniu docelowych wskaźników klinicznych projektowane są specyfikacje poszczególnych pomiarów, w tym kryteria włączenia i wyłączenia dla populacji docelowej oraz

dokonywana jest identyfikacja źródeł danych. W każdym z analizowanych zagranicznych systemów ochrony zdrowia, ustalenie finalnych wskaźników poprzedzone było szeroko zakrojonymi konsultacjami klinicznymi i społecznymi.

Wykorzystanie wskaźników klinicznych do oceny jakości opieki onkologicznej. Dzięki wprowadzeniu wskaźników jakości uczestnicy systemu opieki zdrowotnej (regulatorzy, klinicyści, pacjenci, osoby zarządzające podmiotami medycznymi) mogą uzyskać wiarygodne informacje niezbędne do określania priorytetów, modyfikacji sposobu rozliczania świadczeń, analizy porównawczej ośrodków, dokonywania świadomych wyborów oraz poprawy jakości opieki onkologicznej.

Gastroenterologia Kliniczna 2022, tom 14, nr 4, 153–180

Słowa kluczowe: wskaźniki jakości, ocena jakości, pomiar jakości, poprawa jakości

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Marek Z. Wojtukiewicz
Klinika Onkologii, Uniwersytet
Medyczny w Białymstoku
ul. Ogrodowa 12, 15–027 Białystok
e-mail: mzwojtukiewicz@gmail.com

ABSTRACT

The aim of the paper was to present possible ways of developing quality indicators in oncological care in the Polish healthcare system based on experience from other countries. The development of indicators in the systems presented is a process following several stages. Initially, at the planning stage, the clinical area to be assessed is selected and teams responsible for developing the indicators are organized. This is followed by the development stage in which clinical indicators are prioritized and selected by the measurement team on the basis of documentation and knowledge gained from the scientific literature. After selecting the target clinical indicators, the specifications for each measure are operationalised, along with inclusion and exclusion criteria for the target

population, and data sources are identified. In each of the foreign healthcare systems analyzed, determination of the final indicators was preceded by extensive clinical and social consultations.

The use of clinical indicators to assess quality is an important approach in the process of assessing the quality of cancer care. Thanks to the introduction of quality indicators, participants in the healthcare system (regulators, clinicians, patients, managers of medical institutions) are able to obtain reliable information, that is necessary in order to define priorities, modify methods of determining benefits, benchmarking, making informed choices and improving the quality of oncological care.

Gastroenterologia Kliniczna 2022, tom 14, nr 4, 153–180

Key words: quality indicators, quality assessment, quality measurement, quality improvement

WSTĘP

Problematyka jakości w polskim systemie opieki zdrowotnej w ciągu ostatnich lat zyskuje coraz większe znaczenie, zarówno dla środowisk zrzeszających pacjentów jak również dla płatnika publicznego i decydentów ochrony zdrowia. Biorąc pod uwagę stale rosnące koszty opieki onkologicznej oraz ograniczoną dostępność do wielu kosztownych opcji leczenia dla pacjentów z chorobą nowotworową, opieka onkologiczna wymaga bardziej rygorystycznego podejścia do oceny jakości [1]. Warto zauważyć, że pomimo funkcjonowania w polskim systemie wielu aktów prawnych o zróżnicowanej randze, które poruszają kwestie wskaźników jakości opieki zdrowotnej, w żadnym z nich pojęcie jakości nie zostało jednoznacznie zdefiniowane. Uregulowanie zagadnień związanych z oceną jakości w opiece zdrowotnej z wykorzystaniem wskaźników jakości zapewnić powinna projektowana aktualnie ustawa o jakości w opiece zdrowotnej i bezpieczeństwie pacjenta, której wejście w życie planowane jest na początku 2022 roku. Uwagę zwraca fakt, że w projekcie przedstawionym do konsultacji publicznych ponownie nie zostało zdefiniowane, co należy rozumieć pod pojęciem „jakości”, a samym wskaźnikiem jakości poświęcony jest wyłącznie jeden artykuł — „Art. 3. Jakość w opiece zdrowotnej jest definiowana i mierzona przez wskaźniki, odnoszące się do obszarów: 1) klinicznego;

2) konsumenckiego; 3) zarządczego” [2]. Jakość opieki zdrowotnej pozostanie jednak bliżej nieokreślonym pojęciem tak długo, jak długo nie zostanie opisana konkretnymi atrybutami.

W pracy podjęto próbę przedstawienia możliwości opracowania wskaźników jakości opieki onkologicznej w Polsce (od profilaktyki przez diagnostykę, terapię po szeroko rozumianą opiekę po zakończonym leczeniu) na podstawie zagranicznych doświadczeń z uwzględnieniem wyzwań i ograniczeń związanych z procesem oceny jakości opieki onkologicznej.

PROCES OPRACOWANIA WSKAŹNIKÓW JAKOŚCI

Jakość w opiece zdrowotnej może być szeroko pojmowana w zależności od punktu widzenia. Inaczej jest postrzegana przez pacjentów, którzy koncentrują swoją uwagę na relacjach z personelem, badaniach i wynikach leczenia oraz atmosferze i otoczeniu, w którym przebywają. Natomiast dla pracowników ochrony zdrowia jakość wiąże się głównie z rzetelnym świadczeniem usług, zgodnie z przyjętymi standardami, przy użyciu określonych narzędzi [3]. Współczesne podejście do problematyki jakości w opiece zdrowotnej odwołuje się do modelu zaproponowanego przez Avedisa Donabediana w latach 60. XX wieku. Pomyślny wynik sprawowanej opieki pod postacią wyleczenia, przywrócenia funkcji czy przeżycia utożsamiany jest z jej wysoką jakością. Prezentowanie mierzalnych wyni-

ków klinicznych postępowania leczniczego umożliwia porównywanie efektów terapeutycznych w grupach opisywanych pacjentów oraz porównywanie wyników osiągniętych przez różne ośrodki. Użyteczne jest także prezentowanie i porównywanie społecznych efektów (korzyści), poprawy jakości życia i poziomu satysfakcji pacjentów. Donabedian wyróżnił trzy wymiary jakości usług medycznych, które łącznie składają się na jakość danej usługi. Nie można mówić o wysokiej jakości, jeśli choć jedna z trzech kategorii zawiera błędy lub uchybienia.

- Jakość struktury — obejmuje strukturę organizacji, liczbę pracowników medycznych, ich kwalifikacje, wyposażenie, aparaturę medyczną, budynki.
- Jakość procesu — odnosi się do wszelkich czynności podjętych lub zaniechanych w trakcie diagnozowania, leczenia, pielęgnowania i rehabilitacji pacjenta, w tym czas oczekiwania na udzielenie świadczenia i wyniki badań. Autor podkreśla, że najlepsze wyniki uzyskuje się wówczas, gdy leczenie przebiega w sposób systematyczny według powtarzalnych i sprawdzalnych reguł.
- Jakość wyniku — obejmuje ocenę stopnia poprawy stanu zdrowia pacjentów oraz ich satysfakcję z udzielonych świadczeń opieki zdrowotnej. Zawiera takie wskaźniki, jak: śmiertelność, zachorowalność, zdarzenia niepożądane itp. [4].

Donabedian zwrócił również uwagę na celowość oceny przebiegu procesów sprawowania opieki, która stanowi potencjał doskonalenia postępowania. Analiza procesów diagnostyczno-terapeutycznych w podmiocie leczniczym i porównanie ich pomiędzy badanymi ośrodkami pozwala na pogłębienie oceny jakości opieki zdrowotnej i dalszą poprawę wyników. Elementami dopełniającymi współczesne pojmowanie i praktykowanie jakości w opiece zdrowotnej są między innymi stale rosnąca świadomość społeczna dotycząca odpowiedzialności za własne zdrowie (w tym wpływu elementów stylu życia na zdrowie), alternatywne możliwości postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, konieczność publikowania informacji o potrzebach i prawach pacjenta, kosztach i efektywności procedur oraz wyni-

kach leczenia. Wspomniana jakość oceniania jest przy użyciu różnego rodzaju wskaźników i kryteriów odnoszących się do określonych standardów [5, 6].

MATERIAŁ I METODY

W pracy dokonano przekrojowej analizy podejścia oraz doświadczenia w opracowywaniu wskaźników jakości na potrzeby ewaluacji opieki onkologicznej w wybranych krajach. W tym celu wyszukano zarówno doniesienia naukowe, jak i dokumenty regulujące obszar związany z jakością w ochronie zdrowia.

Na potrzeby niniejszej publikacji przedstawione zostaną doświadczenia w implementacji systemu oceny jakości w obszarze onkologii w sześciu wybranych krajach: Australii, Niemczech, Szkocji, USA, Kanadzie (Ontario) i Japonii, które wydają się mieć największe doświadczenie w ocenie jakości opieki onkologicznej.

WYNIKI

Australia

Australijska Rada ds. Standardów Opieki Zdrowotnej (ACHS, *Australian Council on Healthcare Standards*) sponsorowała prowadzony przez ekspertów, oparty na konsensusie, czteroetapowy proces na bazie zmodyfikowanej metody delfickiej, aby określić zestaw wskaźników klinicznych służących do oceny jakości usług onkologicznych świadczonych w Australii. Proces ten został przeprowadzony w odpowiedzi na prośbę świadczeniodawców ubiegających się o akredytację. Multidyscyplinarny komitet sterujący procesem składał się z ekspertów klinicznych oraz przedstawicieli pacjentów. Dodatkowych pięciu uczestników stanowiła grupa interesariuszy, która debatowała nad ostatecznym zestawem wskaźników [7].

Proces opracowania wskaźników odbywał się w 4 etapach:

Etap I — Utworzenie Komitetu Sterującego

Komitet sterujący, składający się z 16 kluczowych ekspertów w dziedzinie leczenia nowotworów, polityki, pielęgniarstwa, ambulatoryjnej opieki, radioonkologii oraz przedstawicieli pacjentów, reprezentujących

różnorodne doświadczenia i perspektywy. Podczas całonocnego spotkania komisja określiła kierunki, nazwy i potencjalne obszary wymagające wprowadzenia wskaźników jakości.

Etap II — Przegląd literatury i wyszukiwanie wskaźników

Przegląd literatury i systematyczne wyszukiwanie stron międzynarodowych towarzystw onkologicznych przeprowadzono pod kątem aktualnie stosowanych wskaźników. Komitet sterujący przyjął następnie schemat postępowania polegający na analizie listy wyodrębnionych potencjalnych wskaźników, oceniając każdy wskaźnik i ustalając jego priorytety w ankiecie internetowej, której wypełnienie zajęło około 3 godzin. Poszczególne wskaźniki zostały uszeregowane od 0 do 5 (od najniższego do najwyższego priorytetu) dla każdego z dwóch kryteriów: łatwości dostępu i możliwości gromadzenia danych oraz znaczenia klinicznego (w tym potencjalnej wykonalności w zakresie poprawy jakości i oceny wyników najlepszych praktyk). Na tej podstawie opracowano priorytetową listę potencjalnych wskaźników klinicznych.

Etap III — Omówienie wyników

Na tym etapie każdy z najwyższej ocenianych wskaźników otrzymanych na etapie 2 został szczegółowo omówiony przed akceptacją, odrzuceniem lub modyfikacją. Dla każdego wybranego wskaźnika zoptymalizowano nazewnictwo i sposób pomiaru. Następnie otrzymane wyniki zostały przedyskutowane podczas spotkania z referencyjną grupą 20 interesariuszy, obejmującą: ekspertów ds. polityki zdrowotnej, kluczowych liderów z różnych specjalności klinicznych, głównych świadczeniodawców usług onkologicznych, przedstawicieli pielęgniarek, przedstawicieli służb miejskich i wiejskich, farmaceutów, statystyków, specjalistów od wskaźników oraz przedstawicieli społeczeństwa.

Etap IV — Opracowanie zasad kodowania nowych wskaźników

Na tym etapie komitet sterujący we współpracy z ACHS nadzorował opracowanie przewodnika opieki onkologicznej, ułatwiającego kodowanie kliniczne nowych wskaźników. Przewodnik został zatwierdzony przez *Clinical Oncology Society of Australia* (COSA), a następnie ratyfikowany

przez Radę Dyrektorów ACHS i opublikowany na stronie internetowej ACSH [8].

W przeprowadzonym procesie głównym powodem odrzucenia niektórych wskaźników była obawa, że gromadzenie danych będzie zbyt uciążliwe dla uczestników systemu. Wynikało to z faktu, że niektóre informacje w ogóle nie były rejestrowane lub prawdopodobnie musiałyby zostać zebrane z wielu różnych źródeł dotychczas. Pomimo powszechnego uznania, że rosnący dostęp do danych medycznych w formie cyfrowej powinien umożliwiać wykorzystanie ich do informowania o jakości opieki, wiele australijskich ośrodków w dalszym ciągu dysponuje wyłącznie prostymi systemami elektronicznej rejestracji procesów zdrowotnych [7, 9].

W związku z tym preferowano wskaźniki pochodzące z danych, które są gromadzone powszechnie i rutynowo w systemach placówek opieki zdrowotnej (informacje z list oczekujących, elektroniczna dokumentacja medyczna, systemy finansowe, itp.). Uznaje się jednak, że wymaganie informacji niezbędnych do wyliczenia wskaźników klinicznych może skłonić organizacje do rozważenia dodania lub przeprojektowania sposobu gromadzenia danych w celu uzyskania pełnej zgodności.

Podsumowując, było to pierwsze podejście do opracowania kompleksowego zestawu wysokiej jakości wskaźników klinicznych w celu pomiaru jakości opieki na każdym etapie rozwoju choroby nowotworowej u pacjentów w Australii. Grupa ekspertów oraz metodologia oparta na konsensusie z szeroką reprezentacją interesariuszy, powinny zapewnić, że zestaw ten będzie łatwy w użyciu i produktywny w uzyskiwaniu danych wyjściowych dotyczących jakości w celu monitorowania, oceny i porównania opieki onkologicznej świadczonej w różnych ośrodkach. Wskaźniki kliniczne będą poddawane regularnej ewaluacji z możliwością dodania nowych lub modyfikacji istniejących, zarówno w odpowiedzi na doświadczenia organizacji raportujących, jak i w celu dostosowania do zmieniającego się zapotrzebowania na świadczenia opieki onkologicznej. Przykłady australijskich wskaźników jakości w opiece onkologicznej przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Przykłady australijskich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na nowotwory złośliwe

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Program przesiewowy	Odsetek wykonanych badań przesiewowych piersi (jeden z sześciu wskaźników)	Licznik: Liczba kobiet w docelowym przedziale wiekowym, u których wykonano mammografię w ramach krajowego programu badań przesiewowych w okresie 24 miesięcy Mianownik: Średnia liczba kobiet w populacji w docelowym przedziale wiekowym w 2-letnim okresie sprawozdawczym
Diagnostyka	Zachorowalność na nowotwory	Liczba nowo zdiagnozowanych nowotworów w określonym horyzoncie czasu (zwykle jeden rok). Głównym źródłem danych o zachorowalności na nowotwory jest <i>Australian Cancer Database (ACD)</i> , która obejmuje zgłoszenia wszystkich pierwotnych, złośliwych nowotworów (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego skóry) zdiagnozowanych w Australii od 1982 roku We wszystkich australijskich stanach wprowadzono obowiązek raportowania nowych przypadków raka. Instytucje, takie jak szpitale, pracownie histopatologiczne i rejestry urodzeń, zgonów i małżeństw, zobowiązane są do zgłaszania nowych przypadków nowotworów złośliwych oraz zgonów spowodowanych chorobą nowotworową do swoich regionalnych rejestrów nowotworów Każdy z rejestrów corocznie dostarcza dane dotyczące zachorowalności do <i>Australian Institute of Health and Welfare (AIHW)</i> na podstawie umowy między poszczególnymi rejestrami a AIHW. Dane te są agregowane w ACD, jedynym repozytorium krajowych danych dotyczących zachorowalności na nowotwory złośliwe
	Rozkład stadiów zaawansowania choroby nowotworowej	Rozkład stadiów zaawansowania nowotworów złośliwych w momencie rozpoznania prezentowany jest dla pięciu najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych: piersi (kobiety), jelita grubego, płuca, czerniaka i raka gruczołu krokowego Licznik: Liczba przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy dla wybranego stadium zgłoszonego do rejestru w momencie rozpoznania (stadium 1, stadium 2, stadium 3, stadium 4 lub nieznanym) dla danego typu nowotworu Mianownik: Liczba wszystkich przypadków zgłoszonych do rejestru, dla których wskazano stadium zaawansowania, które można było dopasować do przypadków odnotowanych w ACD dla odpowiedniego typu nowotworu złośliwego. Mianownik obejmuje przypadki z „nieznanym” stadium zaawansowania w momencie diagnozy, dla których rejestr nie posiadał wystarczających informacji, aby ustalić stadium
	Odsetek przypadków raka, dla których dostępne są dane na temat stadium zaawansowania	Nieskorygowany surowy odsetek przypadków złośliwych nowotworów, dla których dostępne są dane na temat stadium zaawansowania. Wskaźnik liczony dla 5 najczęściej występujących nowotworów Licznik: Liczba przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy dla wybranego stadium zgłoszonego do rejestru w momencie rozpoznania (stadium lub nieznanym) dla danego typu nowotworu złośliwego Mianownik: Liczba wszystkich przypadków zgłoszonych do rejestru, dla których wskazano stadium zaawansowania, które można było dopasować do przypadków w ACD dla odpowiedniego typu nowotworu złośliwego. Mianownik obejmuje przypadki ze stadium „nieznanym” w momencie diagnozy, dla których rejestr nie posiadał wystarczających informacji, aby ustalić stadium
Leczenie	Wskaźnik zastosowania radioterapii	Miernik ten pokazuje liczbę świadczeń z zakresu radioterapii przetwarzanych przez Medicare Australia w określonym czasie w podziale na poszczególne grupy w populacji Jednostka analizy: Podsumowanie danych Planu Świadczeń Medicare (MBS, <i>Medicare Benefits Schedule</i>) przedstawia liczbę zabiegów radioterapii, dla których wnioskuje się o zwrot kosztów w ramach planu świadczeń Medicare i które są przetwarzane przez Wydział ds. Pomocy Społecznej. Tego rodzaju dane pozwolą na powiązanie zachorowalności na nowotwory z zabiegami radioterapii świadczonymi w późniejszych fazach analiz i sprawozdawczości w zakresie stopnia zaawansowania choroby, leczenia i nawrotów (STaR) Uwaga: Dodatkowym źródłem danych dotyczących leczenia radioterapią w Australii jest krajowa baza danych czasu oczekiwania na radioterapię — <i>National Radiotherapy Waiting Times Database (NRWTD)</i> . Dane są dostarczane do AIHW przez właściwe organy służby zdrowia i prywatne podmioty świadczące usługi z zakresu radioterapii. Jednostką miary dla danych NRWTD jest liczba „kursów” radioterapii, która jest zdefiniowana jako „seria jednego lub więcej zabiegów radioterapii wiązką zewnętrzną”

→

Tabela 1 cd. Przykłady australijskich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na nowotwory złośliwe

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Leczenie	Wskaźnik zastosowania systemowej terapii przeciwnowotworowej	Miara pokazuje liczbę osób otrzymujących co najmniej jedną systemową terapię przeciwnowotworową i niewielką liczbę terapii wspomagających w Australii w dowolnym roku w latach 2012–2016
		Jednostka analizy: Liczba osób, którym wydano systemowe leki przeciwnowotworowe w danym roku i dla których rozpatrzono wnioski o refundację w ramach Programu Świadczeń Farmaceutycznych Rządu Australijskiego (PBS) Uzyskane dane skorygowano względem wzrostu populacji w czasie. Dane są wyrażone jako liczba osób, które skorzystały z tych terapii na 100 000 ludności w danym roku (dane szacunkowej populacji mieszkańców pochodzą z Australijskiego Biura Statystycznego)
	Wskaźnik zastosowania leczenia zabiegowego dla 5 najczęściej rozpoznawanych nowotworów	Miara skupia się na pięciu najczęściej rozpoznawanych w Australii nowotworach złośliwych: gruczołu krokowego, piersi, jelita grubego, czerniaka i płuca. Wstępne analizy kodów procedur według rozpoznania głównego wykazały pokrywanie się procedur zabiegowych zastosowanych w raku okrężnicy i raku odbytnicy Aby uniknąć potencjalnych błędów w raportowaniu danych, nowotwory te są analizowane łącznie (tj. nowotwory jelita grubego). Przewiduje się, że w przypadku późniejszych analiz danych, w których dostępna będzie potwierdzona zachorowalność na te dwa nowotwory, dane dotyczące nowotworów okrężnicy i odbytnicy zostaną przedstawione oddzielnie Jednostka analizy: Liczba hospitalizacji, w trakcie których postawiono główne rozpoznanie dla danego nowotworu złośliwego i wykonano co najmniej jedną procedurę zabiegową związaną z tym nowotworem Należy zaznaczyć, że jednostka analizy dotyczy liczby hospitalizacji zabiegowych, a nie liczby poszczególnych pacjentów. Pacjent poddany wielu zabiegom chirurgicznym w danym roku, zostanie uwzględniony tyle razy, ile wykonano hospitalizacji zabiegowych. Zgodnie z tym, pojedynczy pacjent może być liczony więcej niż raz
Opieka multidyscyplinarna	Odsetek nowych przypadków nowotworów złośliwych omawianych na spotkaniu zespołu wielodyscyplinarnego (MDT, <i>multidisciplinary team</i>) Licznik: Liczba nowych przypadków omawianych na spotkaniu MDT w okresie sprawozdawczym Mianownik: Liczba nowych przypadków skierowanych do opieki onkologicznej w okresie sprawozdawczym	

Opracowanie własne na podstawie National Cancer Control Indicators (cancer australia.gov.au) [10]

Niemcy

Proces opracowywania wskaźników jakości stanowi część *German Guideline Program in Oncology* (GGPO) uruchomionego wspólnie przez *The German Cancer Society* (DKG), *German Cancer Aid* (DKH) and the *Association of the Scientific Medical Societies* (AWMF) w 2008 roku. Program ten ma na celu wspieranie opracowania, wdrożenia i oceny wytycznych praktyki klinicznej opartych na dowodach naukowych. Na podstawie wytycznych mogą zostać przygotowane wskaźniki pomiaru jakości struktury, procesu i wyniku, dzięki którym można zmierzyć jakość opieki onkologicznej oraz przestrzeganie zaleceń. Wskaźniki stanowią narzędzie do wewnętrznego

zarządzania jakością w placówkach medycznych oraz analizy porównawczej z innymi instytucjami. Wskaźniki jakości są na ogół opracowywane dla obszarów, w których autorzy wytycznych i inne osoby zaangażowane w opiekę zdrowotną zidentyfikowali potencjał do poprawy jakości [11].

Opracowanie wskaźników jakości przeprowadzono w 5 etapach:

Etap I — Ustalenie przez *Guideline Development Group* (GDG) składu reprezentatywnej grupy roboczej ds. wskaźników jakości

Opracowanie QI omawiane jest podczas spotkania inauguracyjnego GDG. Grupa robocza może liczyć maksymalnie 14 członków, powinna być interdyscyplinarna i skła-

dać się z osób zajmujących się odpowiednimi tematami wytycznych. Do podmiotów zwykle zaangażowanych w proces, należą komisje certyfikowanych ośrodków, rejestrów klinicznych nowotworów i inne instytucje z obszaru zarządzania jakością. Proces jest nadzorowany i metodycznie wspierany przez przedstawiciela urzędu GGPO oraz przedstawiciela AWMF.

Etap II — Przygotowanie dokumentów

Przedmiotem pierwszego spotkania grupy roboczej ds. wskaźników jakości (QIWG) jest przygotowanie podstawowej listy wskaźników na podstawie wytycznych klinicznych. Podkreśla się, że tylko silne rekomendacje można przełożyć na potencjalne wskaźniki, i że zalecenia te powinny być jak najbardziej konkretne. Uwzględniane są zalecenia z oceną A, interpretowaną jako „należy wykonać”, ponieważ zakłada się, że działania oparte na takich zaleceniach powinny przynosić wyraźną korzyść większości pacjentów. W konsekwencji silne zalecenia najlepiej kwalifikują się do rozwoju wskaźników, niezależnie od tego, czy są oparte na dowodach, czy na konsensusie. W celu przygotowania podstawowej listy wskaźników dokonywane jest przeszukiwanie dostępnych baz doniesień naukowych, stron instytucji rządowych oraz towarzystw naukowych.

Etap III — Pierwsze spotkanie grupy roboczej ds. wskaźników jakości

Celem pierwszego spotkania QIWG jest wstępny wybór potencjalnych wskaźników zidentyfikowanych na etapie II. Konsensus QIWG uzyskuje się na podstawie następujących kryteriów wykluczenia:

- A1: zalecenia nie da się zoperacjonalizować (na ogół niemierzalne)
- A2: brak możliwości poprawy jakości świadczenia opieki zdrowotnej,
- A3: problemy z interpretacją opisu wskaźnika przez QIWG i/lub nakłady związane z przygotowaniem dokumentacji zbyt wysokie w stosunku do korzyści
- A4: inne (np. duplikaty wskaźników z dwóch różnych zaleceń).

Wskazane kryteria wykluczenia wywodzą się z czterech podstawowych wymagań dla wskaźników jakości, które zdefiniowano w niemieckim instrumencie oceny QUALIFY [12]:

- Znaczenie cechy jakości uchwyconej za pomocą wskaźnika jakości (kategoria „trafność”);
- Przejrzystość definicji wskaźnika i jego zastosowania (kategoria „poprawność naukowa”);
- Zrozumiałość i interpretowalność (kategoria „praktyczność”);
- Ponoszone nakłady w związku z gromadzeniem danych (kategoria „praktyczność”);

Akceptacja wskaźników następuje w drodze głosowania, zgodnie z zasadami rekomendacji konsensusu (AWMF Regelwerk), co oznacza, że wymagana jest minimum 75% głosów [13].

Etap IV — Pisemna ocena potencjalnych wskaźników jakości

Wstępnie wybrany zestaw potencjalnych wskaźników oceniany jest za pomocą standardowego arkusza oceny, który obejmuje wymienione powyżej kryteria. Dwa dodatkowe kryteria („korekta ryzyka” i „bariery we wdrażaniu”) mogą również zostać skomentowane przez oceniających.

Etap V — Drugie spotkanie grupy roboczej ds. wskaźników jakości

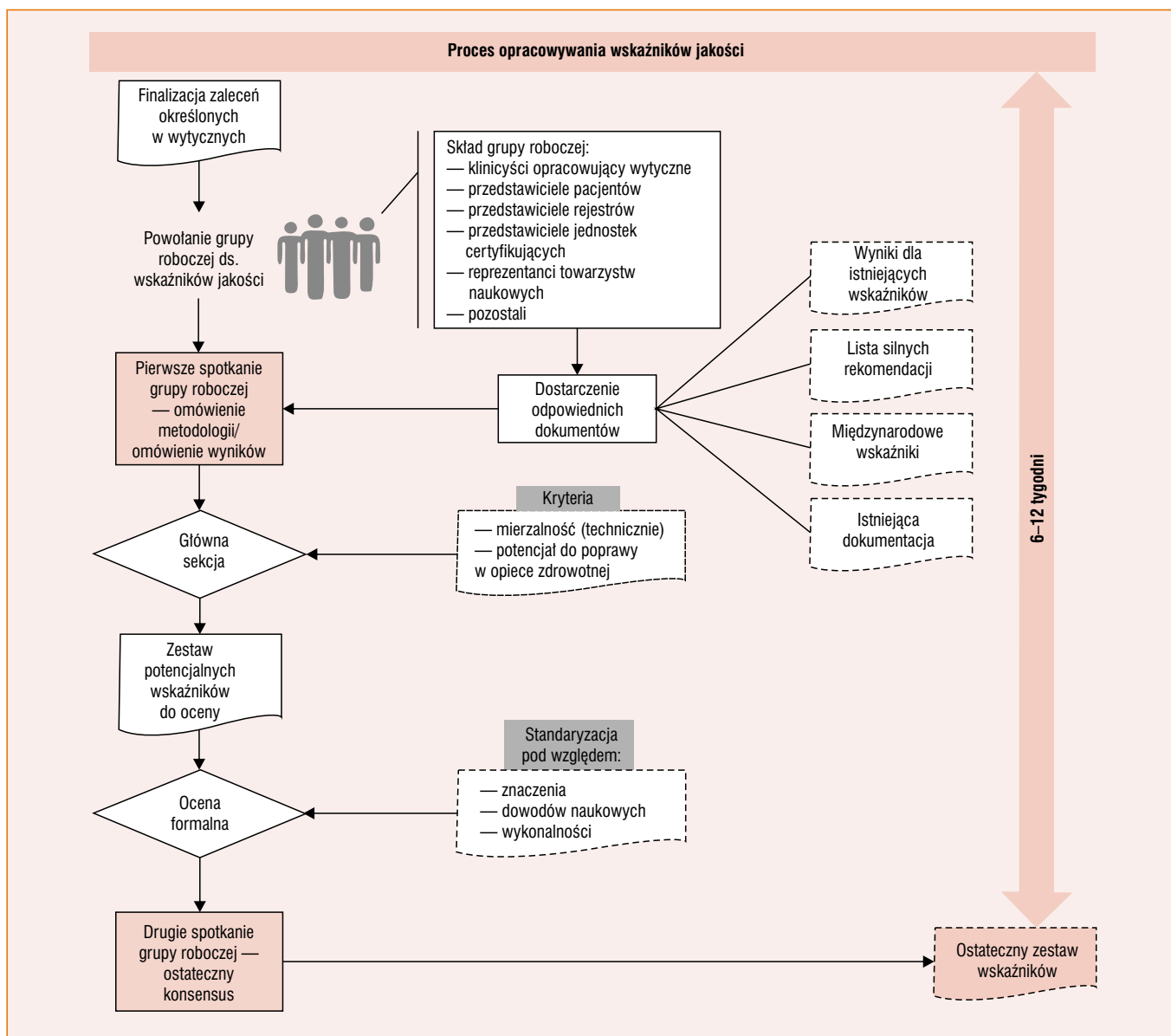
Przedmiotem drugiego spotkania QIWG jest omówienie pisemnych ocen wskaźników i wyłonienie ostatecznego ich zestawu. Do ostatecznej akceptacji wymagana jest zgoda minimum 75% głosów.

Cały proces opracowania wskaźników jakości trwa od 6 do 12 tygodni a jego przebieg jest w pełni dokumentowany. Ostateczny zestaw wskaźników przekazywany jest do koordynatorów rejestrów onkologicznych i komisji certyfikacyjnych w celu ich wdrożenia [14–17].

Na rycinie 1 zaprezentowano podsumowanie przebiegu procesu opracowywania wskaźników jakości, a przykłady niemieckich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi zebrano w tabeli 2.

Szkocja

Opracowany w 2008 roku plan *Better Cancer Care* zawierał zobowiązanie do przygotowania programu, który określi, w jaki sposób rozwijane będą wskaźniki jakości usług onkologicznych. Aby to osiągnąć,



Rycina 1. Proces opracowywania wskaźników jakości

Scottish Cancer Taskforce powołało *National Cancer Quality Steering Group (NCQSG)*, która jest odpowiedzialna za:

- opracowanie małych zestawów wskaźników jakości o zasięgu ogólnokrajowym (około 10–15) specyficznych dla danego nowotworu (QPI, *quality performance indicators*);
- nadzorowanie wdrażania krajowych ram zarządzania, które stanowią podstawę raportowania wyników w odniesieniu do krajowych QPI;
- zapewnienie trwałości prac tego programu.

QPI zostały opracowane we współpracy z trzema Regionalnymi Sieciami Onkologicznymi (NOSCAN, SCAN, WOSCAN), *Infor-*

mation Services Division (ISD) i *Healthcare Improvement Scotland*. Założono, że QPI będą regularnie poddawane przeglądowi i uwzględnianą postęp wiedzy naukowej i zmiany w praktyce klinicznej. Nadrzędnym celem programu prac nad jakością opieki onkologicznej było zapewnienie, że działania na poziomie zarządu *National Health Service (NHS)* będą skoncentrowane na obszarach najważniejszych z punktu widzenia poprawy przeżycia i jakości życia pacjentów, przy jednoczesnym zapewnieniu bezpiecznej, skutecznej i skoncentrowanej na pacjencie opieki onkologicznej [19].

Proces opracowywania szkockich wskaźników jakości przedstawiono na przykładzie wskaźników dla nowotworów piersi. Etapy

Tabela 2. Przykłady niemieckich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Leczenie	Pooperacyjny przegląd przypadków	Licznik: Chorzy poddani pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu omówieni podczas konsylium onkologicznego Mianownik: Chorzy poddani pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 95\%$
	Omówienie przypadków przed rozpoczęciem leczenia	Licznik: Chorzy z guzem pierwotnym omówieni podczas konsylium poprzedzającego leczenie Mianownik: Chorzy z guzem pierwotnym Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 40\%$
	Omówienie przypadków nawrotu miejscowego/rozsiewu nowotworu	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, których przypadki omawiano podczas spotkań rady ds. nowotworów Mianownik: Chorzy z pierwszym nawrotem miejscowym i/lub pierwszym przerzutem odległym (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wskaźnik Obowiązkowe uzasadnienie* $< 70\%$
	Radioterapia po operacji oszczędzającej pierś w przypadku inwazyjnego raka piersi	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, którym zalecono radioterapię Mianownik: Chorzy z pierwotnym inwazyjnym rakiem piersi, u których przeprowadzono operację oszczędzającą (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika $\geq 90\%$
	Radioterapia po leczeniu oszczędzającym w przypadku raka przewodowego <i>in situ</i>	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, którym zalecono radioterapię Mianownik: Chorzy z pierwotnym rakiem przewodowym <i>in situ</i> , u których przeprowadzono leczenie oszczędzające Wskaźnik Obowiązkowe uzasadnienie* $< 80\%$
	Chemioterapia w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem receptorowym i węzłowym	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, dla których zalecono chemioterapię Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi z dodatnim wynikiem receptorowym i węzłowym (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 60\%$
	Leczenie hormonalne w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem ekspresji receptorów steroidowych	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, dla których zalecono terapię hormonalną Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi z dodatnim wynikiem ekspresji receptorów steroidowych (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 80\%$
	Leczenie trastuzumabem przez okres 1 roku w przypadku dodatniego wyniku HER-2	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, którzy otrzymali terapię trastuzumabem powyżej 1 roku Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi z dodatnim stanem HER2 (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 95\%$
	Leczenie hormonalne w przypadku obecności przerzutów	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, u których rozpoczęto terapię hormonalną w stadium rozsiewu jako pierwszą linię leczenia Mianownik: Chorzy z inwazyjnym rakiem piersi z dodatnim wynikiem dla receptorów steroidowych i ujemnym stanem HER2 z pierwszym przerzutem odległym (w tym chorzy z pierwotnym rakiem piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 95\%$
	Opieka psychoonkologiczna (konsultacja > 25 min)	Licznik: Chorzy, którzy otrzymali opiekę psychoonkologiczną w warunkach stacjonarnych lub ambulatoryjnych (czas trwania konsultacji > 25 min) Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem raka piersi + chorzy z pierwszym nawrotem miejscowym i/lub przerzutami odległymi (bez chorych z pierwotnym rakiem piersi z cechą M1) Wskaźnik: Obowiązkowe uzasadnienie* $< 95\%$
	Poradnictwo w zakresie opieki społecznej	Licznik: Chorzy, którzy otrzymali poradę opieki społecznej w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem raka piersi + chorzy z pierwszym nawrotem miejscowym i/lub z pierwszym przerzutem odległym (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wskaźnik: Obowiązkowe uzasadnienie* $< 30\%$

→

Tabela 2 cd. Przykłady niemieckich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Leczenie	Udział chorych włączonych do badań klinicznych	Licznik: Chorzy z rakiem piersi, którzy zostali włączeni do badań klinicznych zatwierdzonych przez komisję bioetyczną Mianownik: Liczba chorych z pierwotnym rozpoznaniem raka piersi Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 5\%$
	Ocena histopatologiczna poprzedzająca leczenie	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku z poprzedzającym rozpoczęcie leczenia histopatologicznym potwierdzeniem rozpoznania za pomocą biopsji punkcyjnej lub próżniowej Mianownik: Chorzy z pierwotnym inwazyjnym rakiem piersi lub DCIS (<i>ductal carcinoma in situ</i>), którzy otrzymali pierwotne leczenie chirurgiczne Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 90\%$
	Grupa chorych z pierwotnym rakiem piersi	Liczba chorych z pierwotnym rakiem piersi Wartość docelowa wskaźnika: ≥ 100
	Liczba zabiegów chirurgicznych dla resekcji R0 w przypadku leczenia oszczędzającego	Licznik: Chore ujęte w mianowniku, które miały przeprowadzony tylko jeden zabieg operacyjny przed ostatecznym zastosowaniem terapii oszczędzającej pierś Mianownik: Chore, które w ramach pierwotnego leczenia zostały poddane operacji oszczędzającej pierś z cechą R0 Wskaźnik: Obowiązkowe uzasadnienie* $< 70\%$
	Zabieg oszczędzający pierś w przypadku chorych w stopniu pT1	Licznik: Chorzy poddani leczeniu oszczędzającemu (ostateczny stopień pT1, w tym (y)pT1) Mianownik: Chorzy w stopniu pT1 (w tym (y)pT1), którzy otrzymali pierwotne leczenie chirurgiczne Wartość docelowa wskaźnika: 70–90%
	Mastektomie	Licznik: Liczba wykonanych mastektomii (końcowy etap leczenia chirurgicznego) Mianownik: Chorzy poddani pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu Wskaźnik: Obowiązkowe uzasadnienie* 40%
	Usunięcie węzłów chłonnych w przypadku DCIS	Licznik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem raka piersi, którym usunięto pachowe węzły chłonne (pierwotne usunięcie pachowych węzłów chłonnych lub węzłów wartowniczych) Mianownik: Chorzy z pierwotnym DCIS, zakończonym leczeniem chirurgicznym i leczeniem oszczędzającym Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 5\%$
	Określenie stanu węzłów chłonnych w przypadku inwazyjnego raka piersi	Licznik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi, dla których określono stan węzłów chłonnych Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi poddani pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 95\%$
	Tylko limfadenektomia węzłów chłonnych (SLNE) dla przypadków pN0 (kobiety)	Licznik: Chore ujęte w mianowniku, u których przeprowadzono usunięcie pojedynczego węzła wartowniczego na podstawie biopsji węzła wartowniczego (SNB, <i>sentinel node biopsy</i>) Mianownik: Chore z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi bez przerzutów w węzłach chłonnych, które nie otrzymały przedoperacyjnego leczenia systemowego typowego dla raka piersi Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 80\%$
	Śródoperacyjna radiografia/sonografia	Licznik: Operacje z śródoperacyjnym wykorzystaniem mammografii lub ultrasonografii w celu oceny radykalności resekcji Mianownik: Zabiegi chirurgiczne z przedoperacyjną procedurą lokalizacyjną pod kontrolą mammografii lub ultrasonografii Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 95\%$
	Operacje rewizyjne	Licznik: Reoperacje wykonane z powodu powikłań pooperacyjnych (tylko pierwotnie operowane przypadki) Mianownik: Pierwotnie operowane chore Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 5\%$
	Drenaż limfatyczny pach w przypadku pN1mi	Licznik: Pierwotne leczenie (wycięcie lub radioterapia) okolic układu chłonnego okolic pachowych Mianownik: Pierwotne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi z cechą pN1mi Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 5\%$

W przypadku wartości wykraczających poza granice wiarygodności, ośrodki są zobowiązane do przedstawienia uzasadnienia
Opracowanie własne na podstawie Sprawozdania rocznego za 2020 rok certyfikowanych centrów leczenia raka piersi (BCCs) Rok kontroli 2019 /rok wskaźnikowy 2018 [18]

procesu opisane zostały w załączniku nr 1 do dokumentu *Breast Cancer Clinical Quality Performance Indicators v4.0*.

Etap I — Prace przygotowawcze i ustalanie zakresu

W związku z tym, że *NHS Quality Improvement Scotland Clinical Standards for Breast Cancer* są stosowane na szczeblu krajowym od 2001 roku, ustalono, że zamiast podejmować długotrwały proces opracowywania QPI, należy szeroko przeszukać literaturę i przeprowadzić dyskusję z klinicystami, podjętą w ramach przeglądu NHS QIS (w 2008 roku). Standardy te zostały wykorzystane jako podstawa do opracowania QPI. Prace przygotowawcze obejmowały niezależne recenzowanie przez członków grupy rozwojowej oraz ocenę istniejących standardów *NHS QIS Breast Cancer Standards*, pod kątem uzgodnionych kryteriów. Określono także potencjalne obszary, wymagające opracowania nowych wskaźników jakości skoncentrowanych na wynikach. Wyniki powyższych prac wykorzystano w dyskusjach grup rozwojowych w kolejnych etapach procesu.

Etap II — Opracowanie wskaźników

Grupa ds. rozwoju wskaźników nowotworów piersi QPI zdefiniowała oparte na dowodach, wymierne wskaźniki z wyraźnym naciskiem na poprawę jakości i wyników świadczonej opieki. Grupa opracowała QPI, wykorzystując jako podstawę istniejące standardy kliniczne NHS QIS. Projekty QPI zostały ocenione przez *Breast Cancer QPI Development Group* według trzech kryteriów:

- Znaczenie ogólne — czy wskaźnik dotyczy obszaru o znaczeniu klinicznym, który miałby znaczący wpływ na jakość i wyniki świadczonej opieki?
- 1. Oparcie na dowodach naukowych — czy wskaźnik jest oparty na dowodach wysokiej jakości?
- Mierzalność — czy wskaźnik jest mierzalny, tj. czy istnieją wyraźne wymagania dotyczące pomiaru danych?

Etap III — Proces konsultacji

W ramach prac rozwojowych w 2011 roku podjęto szeroko zakrojone działania

kliniczne i społeczne, w ramach których na stronie internetowej rządu szkockiego udostępniono QPI dotyczące nowotworów piersi wraz z towarzyszącym projektem minimalnego podstawowego zbioru danych i specyfikacji dotyczących mierzalności. W okresie konsultacji klinicyści i interesariusze z całej NHS Scotland, chorzy na nowotwory piersi oraz inne zainteresowane osoby mieli możliwość wpływania na rozwój QPI.

Wskaźniki QPI zostały zaprojektowane tak, aby były jasne i mierzalne, oparte na wysokiej jakości dowodach klinicznych, przy jednoczesnym uwzględnieniu innych uznanych standardów i wytycznych.

- Każdy QPI ma krótki tytuł, który jest wykorzystywany w raportach, a także pełniejszy opis, który dokładnie wyjaśnia, co mierzy dany wskaźnik.
- Wskaźniki zawierają krótki przegląd bazy dowodowej i uzasadnienia, które wyjaśniają, dlaczego opracowanie danego wskaźnika było ważne.
- Ogólna i szczegółowa specyfikacja mierzalności, które podkreślają w jaki sposób wskaźnik będzie mierzony w praktyce, aby umożliwić porównanie ośrodków klinicznych w ramach NHS Scotland.
- Dla każdego QPI zdefiniowano cel, który odzwierciedla oczekiwany poziom jakości, do którego powinny dążyć ośrodki kliniczne („wartość mniejsza niż ...” lub „wartość większa niż ...”).

W celu zapewnienia, że wybrane wartości docelowe są najbardziej odpowiednie i prowadzą do ciągłej poprawy jakości zgodnie z zamierzeniami autorów, są one poddawane ewaluacji oraz korygowane, jeśli dostępne będą nowsze dowody naukowe lub dane. Ze względu na trudności w precyzyjnym doborze pacjentów, chorób współistniejących i stanu ogólnego pacjenta, w QPI uwzględniono pewien poziom tolerancji i ustalono wartości docelowe, uwzględniające powyższe czynniki. W przypadku istnienia innych zmiennych, które mają istotny wpływ na docelowy poziom wskaźnika również zostało to odnotowane w szczegółowym opisie QPI [20]. Przykłady szkockich wskaźników jakości przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Przykłady szkockich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Diagnostyka	Skierowanie na badania genetyczne Chorzy z rakiem piersi powinni otrzymać skierowanie do specjalistycznej poradni genetycznej, jeżeli jest to wskazane	Licznik: Liczba chorych z rakiem piersi w wieku poniżej 30 lat skierowanych do poradni specjalistycznej w celu wykonania badań genetycznych Mianownik: Wszyscy pacjenci z rakiem piersi w wieku poniżej 30 lat Wykluczenia: Brak wykluczeń
	Badania genomowe Chorzy z rakiem piersi w uzasadnionych przypadkach należy zlecić badania genomowe	Licznik: Liczba chorych z dodatnim stanem ER, ujemnym stanem HER2, bez przerzutów w węzłach chłonnych, poddanych testom genomowym, u których przewidywana poprawa przeżycia ogólnego wynosi 3–5% w okresie 10 lat po zastosowaniu chemioterapię Mianownik: Wszyscy chorzy z dodatnim statusem ER, ujemnym statusem HER2, bez przerzutów do węzłów chłonnych, u których przewidywana poprawa przeżycia ogólnego wynosi 3–5% w okresie 10 lat po leczeniu chemioterapię Wykluczenia: • chorzy otrzymujący chemioterapię w ramach badań klinicznych • chorzy poddani terapii neoadiuwantowej
Leczenie	Wskaźnik natychmiastowej rekonstrukcji Chore poddawane mastektomii z powodu raka piersi powinny mieć dostęp do natychmiastowej rekonstrukcji piersi	Licznik: Liczba chorych z rakiem piersi poddanych natychmiastowej rekonstrukcji piersi w trakcie zabiegu mastektomii Mianownik: Wszystkie chore z rakiem piersi poddane mastektomii Wykluczenia: • wszyscy chorzy z cechą M1 • wszyscy chorzy płci męskiej
	Ograniczenie czasu pobytu w szpitalu Chorzy powinni mieć możliwość wykonania operacji piersi w trybie jednodniowym/„23-godzinnym” w każdym przypadku, gdy jest to wskazane	Wskaźnik mierzy dwa różne parametry: (I) Chorzy z rakiem piersi poddani resekcji guza z szerokim marginesem i/lub procedurze pobrania próbek pachowych węzłów chłonnych w ramach chirurgii jednego dnia oraz (II) Chorzy z rakiem piersi poddani mastektomii (bez rekonstrukcji) z maksymalnym czasem pobytu w szpitalu wynoszącym 1 noc po zabiegu (I) Licznik: Liczba chorych na raka piersi poddanych zabiegowi resekcji guza z szerokim marginesem i/lub procedurze pobrania próbek pachowych węzłów chłonnych (biopsja węzła wartowniczego lub próbka 4 węzłów) w ramach chirurgii jednego dnia Mianownik: Wszyscy chorzy na raka piersi poddani zabiegowi resekcji guza z szerokim marginesem i/lub procedurze pobrania próbek pachowych węzłów chłonnych (biopsja węzła wartowniczego lub próbka 4 węzłów) Wykluczenia: Wszystkie chore z rakiem piersi poddawane częściowej rekonstrukcji/mammoplastyce piersi (II) Licznik: Liczba chorych z rakiem piersi poddanych mastektomii (bez rekonstrukcji), u których maksymalny czas pobytu w szpitalu po zabiegu wynosił 1 noc Mianownik: Wszystkie chore z rakiem piersi poddane mastektomii (bez rekonstrukcji) Wykluczenia: Brak wykluczeń
	Ocena statusu HER2 w procesie podejmowania decyzji Szybka ocena statusu HER2 powinna być dostępna w celu usprawnienia procesu diagnostyczno-terapeutycznego	Licznik: Liczba chorych z inwazyjnym rakiem piersi, u których status HER2 (oceniony metodą immunohistochemii — IHC i/lub metodą FISH) został zgłoszony w ciągu 2 tygodni od wykonania biopsji gruboigłowej Mianownik: Wszyscy chorzy z inwazyjnym rakiem piersi Wykluczenia: Chorzy, u których w biopsji gruboigłowej nie stwierdzono raka inwazyjnego



Tabela 3 cd. Przykłady szkodkich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
	Radioterapia w celu zachowania piersi u chorych w podeszłym wieku Stosowanie radioterapii powinno być ograniczone u chorych w wieku ≥ 70 lat we wczesnym stadium raka piersi i niskim ryzykiem nawrotu	Licznik: Liczba chorych określonych w mianowniku, którzy otrzymali radioterapię Mianownik: Liczba chorych w wieku ≥ 70 lat z rakiem piersi T1 N0, dodatnim stanem ER, ujemnym stanem HER2, bez inwazji układu chłonnego, w stopniu I-II, poddanych operacji oszczędzającej (całkowita resekcja z marginesem ≥ 1 mm) i hormonoterapii Wykluczenia: Wszyscy chorzy na raka piersi biorący udział w badaniach klinicznych, w których stosowana jest radioterapia
Leczenie	Chemioterapia adiuwantowa Chorzy z rakiem piersi powinni otrzymać chemioterapię pooperacyjną, która zwiększy szanse na przeżycie	Licznik: Liczba chorych określonych w mianowniku, którzy otrzymali chemioterapię adiuwantową Mianownik: Liczba chorych z rakiem piersi z dodatnim stanem receptora hormonalnego (ER +/- PR), ujemnym stanem HER2, dla których rokowanie w zakresie przeżycia 10 lat wynosi $> 5\%$ szans i/lub z wysokim ryzykiem genetycznym (<i>high risk genomic assay score</i>) Wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • wszyscy chorzy z rakiem piersi biorący udział w badaniach klinicznych, w których stosowana jest chemioterapia • wszyscy chorzy z rakiem piersi, u których zastosowano chemioterapię neoadiuwantową • wszyscy chorzy z cechą M1
	Wskaźnik ponownych operacji Chorzy poddawani leczeniu chirurgicznemu raka piersi powinni przejść tylko jedną ostateczną operację, o ile to możliwe	Licznik: Liczba chorych określonych w mianowniku, u których po pierwotnej operacji piersi wykonano reoperację lub mastektomię Mianownik: Wszyscy chorzy z rakiem piersi (inwazyjnym lub <i>in situ</i>) poddani operacji oszczędzającej pierś jako początkowej lub jedynej operacji piersi Wykluczenia: Rak zrazikowy <i>in situ</i>
	30-dniowa śmiertelność po zastosowaniu systemowej terapii przeciwnowotworowej (SACT, <i>systemic anti-cancer therapy</i>) 30-dniowa śmiertelność po leczeniu SACT z powodu raka piersi	Licznik: Liczba chorych na raka piersi poddanych SACT, którzy zmarli w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia Mianownik: Wszyscy chorzy na raka piersi poddani SACT Wykluczenia: Brak wykluczeń Uwaga: Wskaźnik ten będzie raportowany odrębnie dla chemioterapii neoadiuwantowej, adiuwantowej i paliatywnej, w przeciwieństwie do jednej wartości
	Dostęp do badań klinicznych i naukowych Wszystkim chorym należy zaproponować udział w dostępnych badaniach klinicznych/naukowych, jeżeli tylko się do nich kwalifikują	Licznik: Liczba chorych na raka piersi, którym wyrażono zgodę na udział w badaniach klinicznych/naukowych Mianownik: Wszyscy chorzy, u których rozpoznano raka piersi Wykluczenia: Brak wykluczeń
	Chemioterapia neoadiuwantowa Chorym na raka piersi, którzy otrzymają chemioterapię należy, w stosownych przypadkach, zlecić chemioterapię neoadiuwantową w celu uzyskania pełnej odpowiedzi patologicznej	Licznik: Liczba chorych określonych w mianowniku, których poddano chemioterapii neoadiuwantowej Mianownik: Wszyscy chorzy na potrójnie ujemnego lub HER2-dodatniego, przewodowego raka piersi w II lub III stopniu zaawansowania, otrzymujący chemioterapię Wykluczenia: Chorzy poddani chemioterapii paliatywnej
	Technika radioterapii na głębokim wdechu (DIBH, <i>deep inspiration breath hold radiotherapy</i>) Chorzy z lewostronnym rakiem piersi lub DCIS (<i>ductal carcinoma in situ</i>) poddawani radioterapii adiuwantowej powinni stosować technikę DIBH	Licznik: Liczba chorych z lewostronnym rakiem piersi lub DCIS otrzymujących adiuwantową radioterapię, u których zastosowano technikę DIBH Mianownik: Wszyscy chorzy z lewostronnym rakiem piersi lub DCIS otrzymujący adiuwantową radioterapię Wykluczenia: Brak wykluczeń

*Za chirurgię jednodniową uważa się przypadki takich pacjentów, którzy zostali przyjęci i wypisani tego samego dnia, w którym wykonano zabieg. Operacja 23-godzinna jest definiowana jako operacja, która obejmuje maksymalnie jedną noc po zabiegu; opracowanie własne na podstawie Breast Cancer Clinical Quality Performance Indicators August 2019 (v4.0), [20]

USA

W następstwie opublikowanego w 1999 roku przez Instytut Medyczny (IOM, *Institute of Medicine*) raportu *Ensuring Quality Cancer Care* dotyczącego zapewnienia wysokiej jakości opieki onkologicznej oraz w związku z rosnącymi problemami w tej części systemu opieki zdrowotnej, *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) zainicjowało *National Initiative on Cancer Care Quality* (NICCQ). Badanie zostało przeprowadzone w pięciu dużych obszarach miejskich, dostarczając kluczowych danych dotyczących jakości opieki onkologicznej, które zdaniem badaczy wymagały systemowej poprawy. Eksperti NICCQ wskazali na wyzwania związane z wdrożeniem systemu monitorowania jakości na skalę krajową a przede wszystkim na konieczność spełnienia kluczowych wymagań, za które uznano jak najdokładniejsze mierzenie i raportowanie jakości opieki onkologicznej przy możliwie najniższych kosztach oraz osiąganie wyników, które wspierają i informują o działaniach na rzecz poprawy jakości. Na podstawie dyskusji z ekspertami klinicznymi, stowarzyszeniami zawodowymi i innymi zainteresowanymi osobami, naukowcy określili cztery zasadnicze cechy, które mają kluczowe znaczenie przy opracowywaniu NICCQ tj. reprezentatywna próbka pacjentów, zapewnienie prywatności pacjentom, prawidłowe miary jakości opieki oraz wiele źródeł danych. Tym samym ze względu na brak możliwości samooceny w obszarze onkologii dr Joseph Simone pracując za pośrednictwem ASCO zaproponował opracowanie metodyki wdrażania poprawy jakości opieki onkologicznej. Na tej podstawie stworzono pierwotnie małą sieć onkologów do opracowania metodyki wdrożenia poprawy jakości onkologicznej, środków kontroli jakości opieki onkologicznej oraz systemu wprowadzania danych i ich raportowania. Praca roboczej grupy onkologów stała się inicjatywą *Quality Oncology Practice Initiative* (QOPI).

Proces wyboru ekspertów biorących udział w ramach programu bazował na zmodyfikowanej metodzie delfickiej. Następnie grupa robocza określała kryteria, którymi

powinno się kierować w pomiarach. W celu uproszczenia pomiarów pierwotnie wybrano miary umożliwiające binarne przypisanie ich statusu (tak/nie, zgodne/niezgodne). Dodatkowo pomiary miały również odnosić się do ważnych kwestii i chociaż te reprezentowane w wytycznych praktyki klinicznej lub w podobnych standardach opieki onkologicznej oparte na wysokiej jakości dowodach naukowych zostały uznane przez grupę roboczą za ważne, uzgodniono, że lista nie powinna ograniczać się jedynie do tych, które można znaleźć w naukowej literaturze medycznej. Tym samym uwzględniono trzy podstawowe źródła mierników:

2. wywodzące się z konsensusu, określone przez wszystkich uczestników programu QOPI;
3. standardy oparte na dowodach (tj. te pochodzące z opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej oraz oceny technologii medycznych opracowanych przez towarzystwa naukowe);
4. elementy związane z interakcjami pacjent/lekarz wymagane przez inne niż towarzystwa naukowe organizacje.

Obecnie QOPI zapewnia system do pomiaru procesów opieki co pół roku przy wykorzystaniu retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej. W ramach systemu, personel odpowiedzialny za uzupełnianie danych medycznych wybiera pacjentów spełniających wymagania QOPI, zaczynając od ostatnich pacjentów obserwowanych w praktyce i cofając się w czasie do 6 miesięcy, aby spełnić minimalną liczebność próby. Determinantem wartości minimalnej liczby raportowanych pacjentów jest odpowiednik pełnoetatowych onkologów lub hematologów w ośrodku.

Przesyłanie danych do bazy danych QOPI odbywa się za pomocą ustrukturyzowanego, bezpiecznego formularza *online*, a udostępnione dane są analizowane i zgłaszane zwrótnie do ośrodka. Raporty są dostępne w ciągu 4 tygodni od zakończenia zbierania danych, więc ośrodki mogą wykorzystać otrzymane dane do ukierunkowanej poprawy jakości opieki onkologicznej. W przypadku każdej miary jakości raporty zawierają szczegółowe dane dotyczące praktyki oraz porównawcze dane zbiorcze [21–24].

Tabela 4. Przykłady amerykańskich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Moduł	Nazwa wskaźnika (*QOPI® Certification Measure)
Rdzeń	Wynik badania histopatologicznego potwierdzający obecność nowotworu złośliwego*
	Zaawansowanie choroby udokumentowane w ciągu miesiąca od pierwszej wizyty w gabinecie*
	Odpowiednie postępowanie przeciwbólowe*
	Ból oceniony podczas jednej z dwóch ostatnich wizyt w gabinecie*
	Udokumentowany plan chemioterapii, w tym dawki, sposób postępowania i odstępy czasowe*
	Zamiar włączenia chemioterapii (radykałna vs. paliatywna) udokumentowany przed zastosowaniem choremu lub w ciągu dwóch tygodni po podaniu*
	Udokumentowane omówienie z chorym zamiaru włączenia chemioterapii*
	Udokumentowany plan chemioterapii doustnej: Dawka*
	Udokumentowany plan chemioterapii doustnej: Schemat podawania (dzień rozpoczęcia, liczba dni leczenia/odpoczynku i planowany czas trwania)*
	Zgoda chorego na chemioterapię*
	Udokumentowany status palenia papierosów/używania wyrobów tytoniowych przez chorego w ciągu ostatniego roku*
	Dobrostan emocjonalny chorego oceniony podczas drugiej wizyty w gabinecie*
	Działania podjęte w celu rozwiązania problemów z dobrostanem emocjonalnym podczas drugiej wizyty w gabinecie*
	Wzrost, waga i wskaźnik powierzchni masy ciała — udokumentowane przed chemioterapią*
Pierś	Chemioterapia skojarzona otrzymana w ciągu 4 miesięcy od diagnozy przez chore z rakiem piersi w stadium IA (T1c) i IB — III ER/PR ujemnym, poniżej 70. r.ż.*
	Badanie w kierunku nadekspresji lub amplifikacji genu <i>HER-2/neu</i> *
	Tamoksyfen lub inhibitor aromatazy zastosowane w ciągu 1 roku od rozpoznania u pacjentek w stadium IA wg AJCC (T1c) i IB — III ER lub PR-dodatni rak piersi*

Źródło: ASCO QOPI® Certification Track 2021 Measures Summary, <https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures> [25]

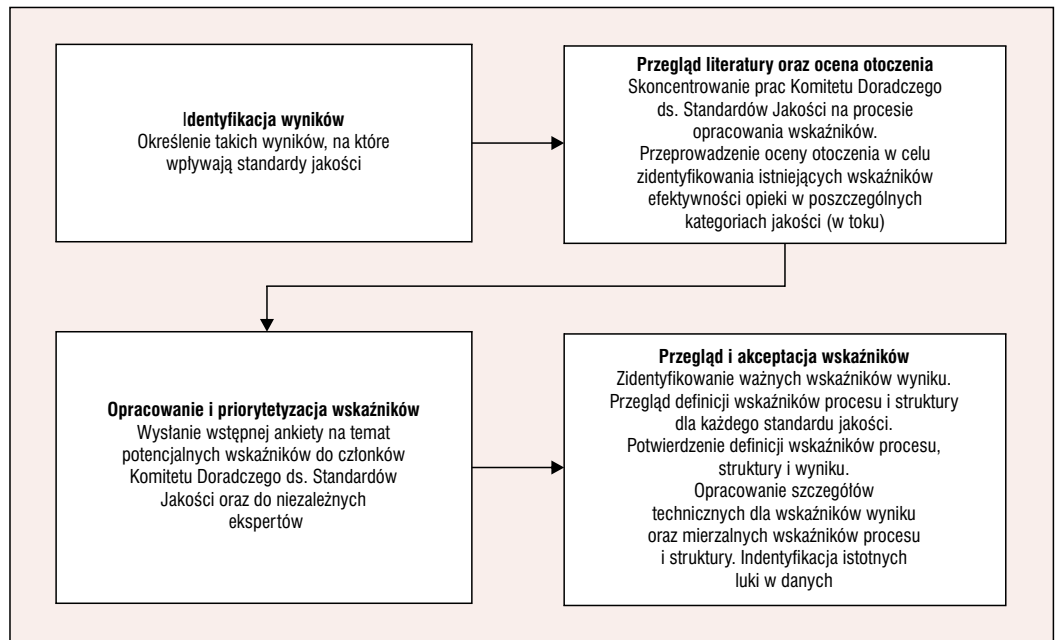
Przykłady amerykańskich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi przedstawiono w tabeli 4.

Kanada (Ontario)

Opracowanie wskaźników jakości obejmuje kilka kroków i leży w kompetencjach *Quality Standard Advisory Committee* (QSAC). Większość procesu opracowywania wskaźników rozpoczyna się po uzgodnieniu projektów oświadczeń dotyczących jakości. Natomiast przegląd literatury i prace związane z procesem analizy środowiskowej (*environmental scanning*) rozpoczynają się przed uzgodnieniem projektów oświadczeń. Proces rozwoju wskaźnika przedstawiono na rycinie 2.

W pierwszym etapie QSAC identyfikuje wyniki, na które ma wpłynąć norma jakości. Wybrane wyniki powinny być zgodne z kryteriami jakości określonymi w ramach *Quality Matters* tj. bezpieczeństwo, skuteczność, zorientowanie na pacjenta, wydajność,

terminowość i równość. Następnie QSAC wybiera ograniczony zestaw wyników, które odzwierciedlają cele określone w standardzie jakości i mogą na nie wpływać. Wyniki powinny być czynnikami, na które może w uzasadniony sposób wpłynąć przyjęcie normy jakości w całej prowincji. Na początku każdego projektu dotyczącego standardów jakości zespół ds. pomiaru jakości *Health Quality Ontario* przegląda istniejącą literaturę związaną z pomiarami na temat będący przedmiotem problemów jakości oraz analizę środowiskową. Przegląd literatury obejmuje przede wszystkim międzynarodowy wykaz istniejących wskaźników jakości związanych z danym obszarem (wraz z powiązаныmi definicjami i informacjami na temat walidacji). Istotne jest zidentyfikowanie funkcjonujących wskaźników w celu szybszego ustalenia priorytetów przez QSAC. Analiza środowiskowa koncentruje się na pomiarach, raportowaniu i zbieraniu danych w danej prowincji. Opisuje istniejące działania sprawozdawcze związane z przedmiotem analiz



Rycina 2. Proces opracowywania wskaźników jakości — Kanada (Ontario) [26]

oraz narzędzia wykorzystywane w tych działaniach m.in. dotychczasowe działania, plany lub raporty dot. poprawy jakości. Opisuje również istniejące zbiory danych, które gromadzą informacje istotne dla zakresu normy jakości. Na podstawie zidentyfikowanych wyników oraz przeglądu literatury, a także analizy środowiskowej zespół ds. jakości *Health Quality Ontario* przygotowuje krótką listę potencjalnych wskaźników celem ustalenia priorytetów (jeśli to konieczne) przez QSAC. Projekt wskaźników jest następnie udostępniany do konsultacji po czym w ramach zespołu ekspertów (wraz z członkami QSAC) ustala się „szczegóły techniczne” każdego wskaźnika, w tym między innymi to, czy wskaźnik można obliczyć przy użyciu aktualnie dostępnych zbiorów danych będących w dyspozycji prowincji, sposób pomiaru wskaźników oraz jego alternatywy w przypadku braku możliwości pomiaru, a także ograniczenia dotyczące każdego ze wskaźników. Następnie po opracowaniu projektu, propozycja wskaźników przechodzi dwie fazy konsultacji społecznych. Najpierw jest wysyłany do organizacji, które zostały zidentyfikowane w celu uzyskania informacji od organizacji reprezentujących interesy pacjentów, a następnie projekt umieszczany jest na stronie internetowej *Health Quality Ontario* na 3-tygodniowy okres konsultacji społecznych w celu uzyskania informacji zwrotnych

od pacjentów. Wszystkie otrzymane informacje zwrotne są analizowane i syntezowane tematycznie w raporcie z konsultacji. Projekt raportu z konsultacji jest rozsyłany do QSAC jako tło dla ostatniego spotkania, podczas którego QSAC wraz z zespołem ekspertów omawia wszelkie proponowane zmiany lub poprawki do standardu jakości. Następnie przygotowana jest publiczna wersja raportu z konsultacji, w której opisano otrzymane informacje zwrotne, komentarze i sugestie, a także wszelkie zmiany wprowadzone do standardu jakości wraz z uzasadnieniem każdej zmiany. Raport wskazuje również, gdzie QSAC zdecydował się nie wprowadzać zmian, wraz z ich uzasadnieniami. Następnie publikowany jest gotowy zestaw wskaźników wraz z opracowanymi zaleceniami dotyczącymi implementacji dla wielu interesariuszy, który ma wspierać w ciągłym procesie wdrażania i poprawy jakości [26, 27].

Prowadzona w Kanadzie ocena jakości opieki może się różnić w zależności od prowincji. Poza regionalnymi programami oceny jakości prowadzone są również działania o zasięgu ogólnokrajowym. Przykładem takiego działania może być przeprowadzona ocena jakości programu przesiewowego w kierunku wczesnego wykrywania nowotworów piersi. W tabeli 5 przedstawiono wskaźniki wykorzystane do oceny programu w podziale na 5 głównych obszarów.

Tabela 5. Przykłady kanadyjskich wskaźników do oceny jakości programu badań przesiewowych w kierunku raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Pokrycie programem	Wskaźnik uczestnictwa	Odsetek kobiet, które w ciągu 30 miesięcy wykonały mammografię przesiewową, w stosunku do populacji docelowej Cel krajowy (50–69 lat): $\geq 70\%$ populacji docelowej w ciągu 30 miesięcy
	Wskaźnik retencji	Szacunkowy odsetek kobiet w wieku 50–67 lat, które ponownie zgłosiły się na badanie przesiewowe w ciągu 30 miesięcy od poprzedniego badania Cel krajowy (50 do 67 lat): $\geq 75\%$ w ciągu 30 miesięcy od pierwszego badania przesiewowego; $\geq 90\%$ w ciągu 30 miesięcy od kolejnego badania przesiewowego
	Roczny wskaźnik badań przesiewowych	Szacunkowy odsetek kobiet, które ponownie zgłosiły się na badanie przesiewowe w ciągu 18 miesięcy od poprzedniego badania Cel: Brak
Monitorowanie	Wskaźnik nieprawidłowych wyników	Odsetek mammografii przesiewowych, które zostały określone jako nieprawidłowe Cel krajowy (50–67 lat): $< 10\%$ początkowych mammografii; $< 5\%$ kolejnych mammografii
	Ocena diagnostyczna	U większości kobiet, u których wynik badania przesiewowego jest nieprawidłowy, nie rozpoznaje się raka piersi, jednak w celu postawienia ostatecznej diagnozy konieczna jest dodatkowa ocena. Może ona obejmować dodatkowe badania obrazowe, biopsję rdzeniową lub otwartą i/lub aspirację cienkoigłową (FNA, <i>fine needle aspiration</i>)
	Interwał diagnostyczny	Czas od badania przesiewowego do otrzymania jego wyniku Cel krajowy (50–69 lat): $\geq 90\%$ w ciągu dwóch tygodni Czas od otrzymania nieprawidłowego wyniku badania przesiewowego do pierwszej oceny diagnostycznej Cel krajowy (50–69 lat): $\geq 90\%$ w ciągu trzech tygodni Czas od otrzymania nieprawidłowego wyniku badania przesiewowego do ostatecznej diagnozy Cel krajowy (50–69 lat): $\geq 90\%$ w ciągu pięciu tygodni, jeśli nie wykonano biopsji tkanki; $\geq 90\%$ w ciągu siedmiu tygodni, jeśli wykonano biopsję tkanki (rdzeniową lub otwartą)
Jakość badań przesiewowych	Wskaźnik biopsji zmian niezłośliwych	Odsetek otwartych biopsji chirurgicznych zmian niezłośliwych Cel krajowy: Brak ustalonego celu
	Dodatnia wartość predykcyjna (PPV, <i>positive predictive value</i>) programu mammografii przesiewowej	Odsetek przypadków z nieprawidłowym wynikiem, u których po przeprowadzeniu badań diagnostycznych rozpoznaje się raka piersi inwazyjnego lub przedinwazyjnego Cel krajowy (50–69 lat): $\geq 5\%$ w przypadku wstępnych badań przesiewowych; $\geq 6\%$ w przypadku kolejnych badań przesiewowych
	Czułość badań przesiewowych w ramach programu	Odsetek przypadków raka piersi inwazyjnego i przedinwazyjnego, które zostały prawidłowo rozpoznane jako rak piersi podczas badania przesiewowego Cel krajowy: Brak ustalonego celu
	Wskaźnik wykrytych przypadków raka inwazyjnego po przeprowadzonym badaniu przesiewowym	Częstość występowania raka inwazyjnego po badaniu mammograficznym to liczba przypadków inwazyjnego raka piersi stwierdzonych po prawidłowym wyniku badania przesiewowego lub po wykryciu łagodnych zmianach w badaniu w okresie od 0 do < 12 miesięcy i od 12 do 24 miesięcy od daty badania, na 10 000 osobolat obserwacji Cel krajowy (50 do 69 lat): < 6 na 10 000 osobolat w ciągu 0 do < 12 miesięcy od daty badania; < 12 na 10 000 osobolat w ciągu 12 do 24 miesięcy od daty badania
Wykrywalność	Wskaźnik wykrywalności raka <i>in situ</i>	Liczba przypadków DCIS (<i>ductal carcinoma in situ</i>) wykrytych na 1 000 badań przesiewowych Cel krajowy: Brak ustalonego celu
	Wskaźnik wykrywalności raka inwazyjnego	Liczba przypadków raka inwazyjnego wykrytych na 1 000 badań przesiewowych Cel krajowy (50–69 lat): > 5 na 1000 wstępnych badań przesiewowych; > 3 na 1000 kolejnych badań przesiewowych
	Procent przypadków raka przewodowego <i>in situ</i>	Procent wszystkich wykrytych przypadków raka, które są DCIS Cel krajowy: Brak ustalonego celu

→

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Rozległość choroby w momencie diagnozy	Rozmiar guza inwazyjnego wykrytego podczas badania przesiewowego	Odsetek wykrytych przesiewowo przypadków raka inwazyjnego o wielkości guza ≤ 15 mm w największej średnicy, określonego na podstawie najlepszych dostępnych badań: 1) patologicznych, 2) radiologicznych i 3) klinicznych Cel krajowy (50–69 lat): $>50\%$ wykrytych przesiewowo guzów inwazyjnych ≤ 15 mm
	Odsetek nowotworów inwazyjnych wykrytych podczas badań przesiewowych z ujemnym wynikiem węzłowym	Odsetek przypadków raka inwazyjnego wykrytych na podstawie badań przesiewowych, w których rak nie stwierdzono zajęcia pachowych węzłów chłonnych, co zostało stwierdzone na podstawie wyników badań patomorfologicznych Cel krajowy (50–69 lat): $>70\%$ przypadków raka inwazyjnego wykrytych na podstawie badań przesiewowych

Opracowanie własne na podstawie *Canadian Partnership Against Cancer. Breast Cancer Screening in Canada: Monitoring and Evaluation of Quality Indicators — Results Report*, January 2011 to December 2012. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer; 2017 [28]

Japonia

Na podstawie *Basic Cancer Control Act* z 2006 roku wzmocniono działania na rzecz zapewnienia jakości opieki onkologicznej w wielu sektorach, w tym zwiększono rolę rządu na rzecz zapewnienia odpowiedniej jakości opieki onkologicznej. Na tej podstawie zainicjowano również finansowany przez rząd projekt badawczy mający na celu opracowanie wskaźników jakości w pięciu głównych obszarach (piersi, płuca, żołądka, jelita grubego i wątroby). Proces prowadzący do uzyskania gotowego zestawu wskaźników wiązał się z powołaniem zespołu badawczego pod kierownictwem epidemiologa oraz specjalisty w zakresie ochrony zdrowia (część metodyczna badań) we współpracy z klinicystami z bardzo szerokiego zakresu dziedzinowego (część dotycząca pomiaru jakości w onkologii).

Projekt miał przede wszystkim na celu ocenę jakości pod względem sposobu stosowania obecnych najlepszych praktyk, a nie ogólnej przydatności usług (takich jak czas oczekiwania) natomiast w ramach badania podniesiono również szereg kwestii dotyczących koncepcji i metodyki stosowanej w celu pomiaru jakości.

W ramach projektu zastosowano metodykę opracowaną przez naukowców z *University of California, Los Angeles* i *Research AND Development (RAND) Corporation*. Tym samym zgodnie z przyjętą metodyką utworzono zestaw potencjalnych wskaźników jakości wraz z zebraniem dowodów na poparcie tych wskaźników oraz przeprowadzeniem dyskusji przez panel wielodyscyplinarnych ekspertów tj. analizy pod

kątem istotności w dwóch rundach oceny. W ramach panelu korzystano z prostej gradacyjnej skali punktowej od 1 do 9. Pierwszą ocenę dokonywano przed spotkaniem grupy roboczej, natomiast kolejna ocena odbywała się po dyskusji w ramach panelu eksperckiego. W ramach ostatecznej listy uzyskano zestaw 206 wskaźników, z których wszystkie opisywały standardy opieki wraz grupą docelową [29].

Obecnie w nowych badaniach podejmuje się próby tworzenia i odnajdywania mierników wykorzystując dotychczasowe metodyczne doświadczenie w kilkusetowym podejściu obejmującym kolejno: wybór potencjalnych wskaźników na bazie literatury, tworzenie wielodyscyplinarnego panelu eksperckiego oraz dwurundowa weryfikacja wyników badania ankietowego [30]. Przykłady japońskich wskaźników jakości przedstawiono w tabeli 6.

W przedstawionym zestawieniu można zauważyć, że proces opracowywania wskaźników jakości we wszystkich analizowanych systemach opieki prowadzony jest w niemal analogiczny sposób. Istotnym elementem opracowywania wskaźników jakości są ich walidacja oraz ewaluacja, które pozwalają na tworzenie najbardziej optymalnych zestawów wskaźników. Z czasem, gdy wartość danego wskaźnika osiąga docelowy target, jest on wycofywany z procesu pomiarowego, gdyż jego znaczenie dla oceny jakości opieki przestaje być istotne. Wykorzystanie doświadczeń zagranicznych w polskim systemie opieki zdrowotnej wydaje się być rozwiązaniem najbardziej optymalnym, biorąc pod uwagę fakt, że większość prowadzonych

Tabela 6. Przykłady japońskich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Diagnostyka	Badanie receptorów hormonalnych	Licznik: Chorzy z rozpoznaniem ER-dodatnim lub ujemnym Mianownik: Wszystkie przypadki raka piersi (z wyłączeniem nieznanego ER)
	Badanie HER2	Licznik: Chorzy, u których wykonano badanie HER2 (w przypadku HER2 2+, wynik dodatni lub ujemny określono metodą FISH) Mianownik: Wszystkie przypadki leczenia raka piersi
Leczenie	Przestrzeganie zaleceń konsensusu St. Gallen	Licznik: Chorzy, u których zastosowano terapię pooperacyjną zgodną z zaleceniami konsensusu St. Gallen Mianownik: Chorzy z rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi poddani zabiegowi operacyjnemu
	Właściwie dobrana terapia hormonalna	Licznik: Pooperacyjna terapia hormonalna (tamoksyfen, toremifen, anastrozol, eksemestan i letrozol) Mianownik: Chorzy z rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi poddani zabiegowi operacyjnemu
	Właściwie dobrany schemat chemioterapii pooperacyjnej	Licznik: Chorzy, którzy otrzymali którykolwiek ze schematów zawierających antracykliny, taksany lub CMF Mianownik: Chorzy z rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi z wdrożoną pooperacyjną chemioterapią adiuwantową
	Radioterapia po operacji oszczędzającej piersi	Licznik: Chorzy, którzy otrzymali pooperacyjną radioterapię Mianownik: Chorzy w wieku 70 lat lub młodszy poddani operacji oszczędzającej piersi z powodu raka piersi w stadium I–III
	Wycięcie węzłów chłonnych u chorych z \geq N1	Licznik: Chorzy, u których wykonano wycięcie węzłów chłonnych z przerzutami na poziomie I lub wyższym Mianownik: Chorzy z przerzutami w węzłach na poziomie N1–3, którzy przeszli operację z powodu raka piersi

Źródło: Mukai H, Higashi T, Sasaki M. Quality evaluation of medical care for breast cancer in Japan, International Journal for Quality in Health Care, 2016, 28(1), 110–113 doi: 10.1093/intqhc/mzv109 [31]

Tabela 7. Zestawienie wyników przeglądu

Cecha porównawcza	Polska	Australia	Niemcy	Szkocja	USA	Kanada	Japonia
Określono wytyczne w zakresie opracowania wskaźników	–	+	+	+	+	+	+
Wykorzystano wytyczne praktyki klinicznej jako główne źródło opracowania QI	–	+	+	+	+	+	+
Zrealizowano przegląd funkcjonujących wskaźników jakości	–	+	+	+	+	+	+
Powołano wielodyscyplinarny panel ekspercki	–	+	+	+	+	+	+
Przeprowadzono szerokie konsultacje społeczne	–	+	–	+	+	+	+
Wyniki wskaźników publikowane do wiadomości publicznej	–	+	+	+	+	+	+
Prowadzona jest cykliczna ocena i dostosowanie wskaźników do zmieniających się warunków	–	+	+	+	+	+	+

programów oceny jakości opieki onkologicznej bazuje na doświadczeniach Amerykanów, którzy są prekursorami prowadzenia oceny jakości w systemie opieki zdrowotnej. Podsumowanie wyników przeglądu przedstawiono w tabeli 7.

DYSKUSJA

W polskim systemie opieki zdrowotnej w ramach opieki onkologicznej podejmuje się działania związane z pomiarem jakości z wykorzystaniem wskaźników jakości.

Obecnie, ocena jakości opieki onkologicznej jest prowadzona w ramach pakietu onkologicznego w przypadku świadczeń udzielanych pacjentom z nowotworem piersi oraz w programie pilotażowym opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej.

Są to dwie najbardziej zaawansowane inicjatywy podejmujące próbę pomiaru jakości w onkologii. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 maja 2019 roku zmieniającym rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2019 r. Poz. 1062), określone zostały szczegółowe warunki, które powinni spełniać świadczeniodawcy realizujący kompleksową opiekę onkologiczną nad chorymi z nowotworem piersi (BCU). W warunkach jakościowych realizacji świadczenia odniesiono się do zapisu ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285) (dalej: ustawa o świadczeniach): „Świadczeniodawca oblicza wskaźniki efektywności diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego zgodnie z art. 32c ustawy i spełnia lub dąży do spełnienia wyznaczonych wartości progowych wskaźników, jeśli zostały określone. Stosowanie ustandaryzowanego pisemnego protokołu dotyczącego diagnostyki i postępowania terapeutycznego we wszystkich stadiach zaawansowania” [32]. Zanim przedmiotowe rozporządzenie weszło w życie Minister Zdrowia w drodze obwieszczenia opublikował mierniki oceny prowadzenia diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego dla nowotworów piersi. W obwieszczeniu określonych zostało 14 mierników, które mogą być wykorzystane do obliczenia wskaźników efektywności diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego. Dla każdego miernika określony został licznik i mianownik oraz zasady jego wyliczenia [33]. Zgodnie z przepisami określonymi w art. 32c ust. 1 ustawy o świadczeniach: „1. Świadczeniodawcy udzielający świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego obliczają corocznie wskaźniki efektywności diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego za poprzedni rok kalendarzowy na podstawie danych z raportów statystycznych,

o których mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 137 ust. 2. Świadczeniodawcy przekazują do Funduszu wskaźniki efektywności diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego nie później niż do końca drugiego kwartału roku kalendarzowego następującego po roku, za który obliczono te wskaźniki” [34].

Warto zauważyć, że ustawa o świadczeniach jasno definiuje na podstawie jakich danych oraz w jakich interwałach czasowych powinny być wyliczane i przekazywane informacje na temat osiągniętych przez świadczeniodawców wartości wskaźników, nie określa natomiast zasad udostępniania opinii publicznej informacji nt. wartości wskaźników osiągniętych przez świadczeniodawców realizujących świadczenia w zakresie opieki onkologicznej. W przeciwieństwie do innych krajów w polskim systemie dotychczas nie zostały również ustalone wartości docelowe (referencyjne) dla wskaźników jakości opieki onkologicznej [33]. Brak takich wartości co do zasady utrudnia proces oceny jakości opieki w poszczególnych podmiotach. Istotny problem stanowi również fakt, że obecnie do wyliczania wskaźników efektywności opieki onkologicznej zobligowane są jedynie te podmioty lecznicze, które udzielają świadczeń w ramach zakontraktowanego z płatnikiem publicznym pakietu onkologicznego. Zgodnie z informacjami publikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) na stronie ezdrowie.gov.pl, na której prezentowane są dane ilościowe nt. leczenia zabiegowego w trzynastu grupach nowotworów, w 2020 roku chirurgiczne leczenie nowotworów piersi realizowało 167 podmiotów z czego 21 znalazło się powyżej progu lub potencjalnie powyżej progu określonego na poziomie 250 zabiegów. Należy podkreślić, że próg realizacji 250 zabiegów odnosi się do tych świadczeń, które zostały rozliczone w ramach pakietu onkologicznego. Ośrodki znajdujące się w kategorii potencjalnie powyżej progu wykonały powyżej 250 zabiegów, natomiast w znaczącej części rozliczyły je poza pakietem onkologicznym [35]. Zatem, świadczeniodawcy, którzy z wyboru nie rozliczają świadczeń onkologicznych w ramach pakietu nie mają obowiązku wyliczania wskaźników efektywności opieki

onkologicznej. W konsekwencji prowadzi to do sytuacji, w której płatnik nie ma możliwości monitorowania jakości świadczeń onkologicznych udzielanych we wszystkich podmiotach w kraju ani możliwości całościowej oceny funkcjonowania opieki onkologicznej w Polsce.

Ocena jakości opieki onkologicznej prowadzona jest również w ramach realizowanego obecnie programu pilotażowego opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej, wprowadzonego rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 13 grudnia 2018 r. w sprawie programu pilotażowego opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej (Dz.U. 2018 poz. 2423, z późn. zm.). Celem pilotażu, którego zakończenie zaplanowano na 31 grudnia 2021 roku [36], jest ocena organizacji, jakości i efektów opieki onkologicznej w ramach sieci onkologicznej na terenie czterech województw objętych programem, tj.: dolnośląskiego, podlaskiego, pomorskiego i świętokrzyskiego. Program obejmuje 5 głównych nowotworów narządowych: jelita grubego, płuca, piersi, jajnika i gruczołu krokowego. Ocena opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej jest prowadzona w stosunku do chorych objętych pilotażem, w podziale na rozpoznania, z uwzględnieniem określonych w rozporządzeniu mierników. W §9 rozporządzenia określonych zostało 35 mierników, służących do oceny opieki onkologicznej, wśród nich można wyodrębnić 15 mierników o charakterze ogólnym, 3 dla nowotworów jelita grubego, 3 dla nowotworów gruczołu krokowego, 4 dla nowotworów płuca, 3 dla nowotworów jajnika, 7 dla nowotworów piersi. Ośrodkiem odpowiedzialnym za sporządzenie i przekazanie do oddziału wojewódzkiego NFZ sprawozdań z uwzględnieniem mierników, o których mowa powyżej jest Wojewódzki Ośrodek Koordynujący (WOK) [37].

Ocena wyników pilotażu zostanie przeprowadzona przez oddziały wojewódzkie Funduszu we współpracy z WOK na podstawie sprawozdania końcowego z realizacji pilotażu. Dokonanie całościowej oceny wyników programu pilotażowego może być utrudnione z uwagi na przyjęte w nim mierniki oceny jakości. W większości są

to mierniki kliniczne, których wyliczenie z danych historycznych z realizacji świadczeń, którymi dysponuje płatnik publiczny będzie znacząco ograniczone. Poznanie rzeczywistych korzyści osiągniętych przez program pilotażowy ułatwiłaby próba retrospektywnego wyliczenia mierników z zasobów danych szpitali włączonych do pilotażu. Jednak w tym przypadku uzyskany obraz opieki onkologicznej odnosi się wyłącznie do województw objętych pilotażem. Dokonanie całościowej oceny programu w odniesieniu do wyników osiąganych w skali całego kraju wydaje się niewykonalne z uwagi na brak możliwości wyliczenia mierników dla podmiotów nie uczestniczących w programie. Brak wiedzy na temat jakości opieki onkologicznej w Polsce przed rozpoczęciem pilotażu znacząco utrudnia udzielenie odpowiedzi na pytanie czy cel programu został osiągnięty. Niemniej jednak koordynacja opieki onkologicznej i współpraca w ramach sieci onkologicznej niewątpliwie pozytywnie wpłynęła między innymi na: zwiększenie satysfakcji pacjentów onkologicznych, skrócenie czasu oczekiwania na wizytę w poradni onkologicznej, standaryzację procesów leczenia, zwiększenie znaczenia monitorowania jakości w onkologii [38].

Jak już wcześniej wspomniano, wszelkie działania związane z opracowaniem wskaźników jakości wiążą się bezpośrednio z wytycznymi praktyki klinicznej. Przyjęty przez Radę Ministrów i opublikowany w lutym 2020 roku program wieloletni pod nazwą Narodowa Strategia Onkologiczna (NSO) na lata 2020–2030 zakłada, że do końca 2021 roku opracowane zostaną krajowe wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i standardy organizacyjne w kluczowych nowotworach złośliwych, opierające się na uznanych dowodach naukowych i uwzględniające bieżące warunki finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych [39]. Warto podkreślić, że za nadrzędny cel tego programu przyjęto wzrost odsetka osób przeżywiających 5 lat od zakończenia terapii onkologicznej [40]. Opublikowane w randze obwieszczenia Ministra Zdrowia wytyczne powinny stanowić punkt wyjścia dla opracowania z gronem interesariuszy systemu ochrony zdrowia takich wskaźników jakości

opieki onkologicznej, które będą łatwe do zaimplementowania w polskim systemie oraz przyczynią się do poprawy jakości w pierwszej kolejności w obszarach najbardziej tego wymagających. Czerpiąc z zagranicznych doświadczeń, w których proces opracowywania wskaźników jakości przeprowadzony był w zbliżony sposób, warto rozważyć zaimplementowanie analogicznych rozwiązań w polskim systemie opieki zdrowotnej.

W przypadku zagranicznych rozwiązań większość danych klinicznych niezbędnych do wyliczenia wskaźników pobierana jest bezpośrednio z rejestrów klinicznych, natomiast w przypadku polskiego systemu opieki zdrowotnej, do czasu zbudowania niezbędnej bazy rejestrów klinicznych warto rozważyć możliwość przeniesienia obowiązku wyliczenia wskaźników jakości opieki onkologicznej ze świadczeniodawców na płatnika, co przełożyłoby się na uzyskanie pełnej informacji nt. jakości opieki z uwzględnieniem wszystkich świadczeniodawców, a nie tylko tych realizujących pakiet onkologiczny. W takim przypadku należałoby uszczelnić system sprawozdawczy oraz uzupełnić go o kluczowe parametry niezbędne do wyliczenia wskaźników. Powołanie wielodyscyplinarnych zespołów do opracowania wskaźników jakości pozwoliłoby na właściwe zidentyfikowanie problematycznych obszarów w polskiej opiece onkologicznej i stworzenie na początku kilku kluczowych wskaźników co mogłoby mieć istotny wpływ na poprawę jakości opieki. W skład takich zespołów powinni wejść w szczególności przedstawiciele towarzystw naukowych odpowiedzialni za opracowywanie wytycznych klinicznych, przedstawiciele Ministra Zdrowia, przedstawiciele płatnika, eksperci systemowi oraz osoby reprezentujące interesy pacjentów onkologicznych. Należy rozważyć wprowadzenie takich wskaźników jakości, które zapewnią maksymalne korzyści z punktu widzenia systemu przy minimalnym obciążeniu administracyjnym zarówno po stronie świadczeniodawców, jak i płatnika. Aktualnie na świadczeniodawcach spoczywają liczne obowiązki sprawozdawcze, a bardzo szeroki wachlarz sprawozdań i co za tym idzie również ich znaczne rozproszenie, rodzi komplikacje związane z ich wykorzystaniem

w procesie oceny jakości opieki. Wśród obowiązków sprawozdawczych wykazuje się sprawozdania o znacznej kompleksowości, zaspokajające potrzeby dużej grupy różnych interesariuszy, ale również sprawozdania wybiórcze, dotyczące niewielkich zakresów problemowych, zaspokajające potrzeby pojedynczych rodzajowo grup interesariuszy, na przykład w zakresie stopnia realizacji polityki zdrowotnej, nadzoru właścicielskiego, kontroli ze strony płatnika za świadczenia zdrowotne itp. Sprawozdawczość podmiotów leczniczych realizuje różne cele, wśród których można wymienić kontrolę wydatkowania środków publicznych (np. w ramach budżetu NFZ) [41].

Narodowy Fundusz Zdrowia jako państwowa jednostka organizacyjna zobowiązany jest do gromadzenia danych sprawozdawczych stosowanych do wymiany informacji niezbędnych do rozliczenia (refundacji) między świadczeniodawcami a NFZ. Tym samym w kontekście miar czy kontroli jakości jak również oceny sposobu organizacji udzielanych świadczeń, procesu diagnostyczno-terapeutycznego czy zasobów (np. kadrowych) jest obecnie największym dysponentem odpowiednich danych medycznych.

Chociaż perspektywa wykorzystywania danych sprawozdawczych w celach pomiarowych (szczególnie dotyczących pomiaru jakości) wydaje się być perspektywą bardzo łatwą do implementacji, tak w kwestii obliczeń czy realizacji pomiarów istnieje szereg ograniczeń, które mogą nieco utrudnić ten proces. Istotnym problemem systemu sprawozdawczego NFZ w kontekście monitorowania jakości jest zakres danych. Celem zbierania przez NFZ danych nie jest kontrola jakości. W związku z czym dane sprawozdawcze nie zawsze odpowiadają bezpośrednio zakresowi danych koniecznemu do wyliczenia wskaźników jakości z uwzględnieniem wykluczeń natury klinicznej. Dodatkowo bardzo poważny problem stanowi brak dostępu do danych, które oddawałyby wystarczająco precyzyjnie kwestie związane ze stanem zdrowia pacjentów. Powyższe jest ściśle powiązane z bardzo ważnym aspektem oscylującym wokół odpowiednich zbiorów danych (poddawanych nieustającej walida-

cji w czasie rzeczywistym) oraz specjalnie zaprojektowanych i stworzonych rejestrów. Na przykładzie systemu monitorowania jakości NHS Scotland można wskazać, że proces pomiarowy uwzględniał utworzenie odpowiednich baz danych oraz zakresu zmiennych koniecznych do sprawozdawania. Proces uwzględniał również walidację danych na poziomie świadczeniodawcy, a także okresową ocenę wskaźników w kontekście ich korelacji oraz zgodności z najnowszymi wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego [42, 43]. Ponadto bezpośrednia prezentacja wyników na poziomie świadczeniodawcy może być obciążona błędem z powodu braku możliwości wykluczenia pewnej losowości przedstawianych informacji [zbyt mała próbka pacjentów na poziomie poza PSZ (podstawowe szpitalne zabezpieczenie świadczeń opieki zdrowotnej), może powodować dużą wariancję] [44–47].

Co więcej wyniki wskaźników powinny być korygowane o charakterystykę kliniczną pacjentów, uwzględniającą istotne (mogące mieć wpływ na wynik) cechy kliniczne, na przykład: wiek, płeć, wielochorobowość (*case-mix*) [48, 49], a NFZ może nie dysponować odpowiednio szerokim zakresem danych o takim charakterze. Wartym uwagi jest również fakt, że na podstawie danych NFZ nie ma możliwości bezpośredniego porównywania ośrodków, a wykorzystanie mierników do oceny świadczeniodawców (*hospital performance*) w celu „opartego na dowodach” zdefiniowania ośrodków odbiegających od standardowego poziomu opieki, wymagałoby zastosowania metod statystycznych analogicznych do metaanaliz [50, 51]. Ponadto zastosowanie wskaźników jakości powinno zostać wyraźnie rozgraniczone pomiędzy stosowanymi na poziomie świadczeniodawcy (kontrola wewnętrznego procesu w obrębie jednego podmiotu) od wskaźników stosowanych w celu porównywania wielu różnych ośrodków (*benchmarking*) [50, 51]. Istotną kwestią w tej perspektywie wydaje się stworzenie narzędzia statystycznego do oceny wskaźników pod kątem możliwości wykorzystania ich do analizy porównawczej świadczeniodawców (*rankability*).

Pomimo istotnych ograniczeń zasobów danych zbieranych przez NFZ istnieją

również pewne możliwości, które w sposób dostatecznie łatwy i zarazem precyzyjny pozwalają na pomiar jakości opieki zdrowotnej. Naturalnie tworzenie wskaźników jakości na bazie dostępnych danych sprawozdawczych obciążone jest ograniczeniami metodycznymi i będzie wymagało odpowiedniej walidacji, tak sama perspektywa jawi się obiecująco. O ile niemożliwa wydaje się bieżąca (w czasie rzeczywistym) kontrola jakości z uwagi na przekazywanie danych w okresach sprawozdawczych (zazwyczaj miesięcznych), tak przy pewnych założeniach realne jest obserwowanie procesów lub grup pacjentów *post factum* i reagowanie na zidentyfikowane problemy. Jako przykład może posłużyć jeden z dość powszechnych wskaźników, tj. wskaźnik ponownych hospitalizacji (*readmission rate*). W przypadku takiego pomiaru należy przede wszystkim jednoznacznie zdefiniować populację pacjentów (np. pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, z migotaniem przedsionków, itp.) kwalifikowanych do pomiaru jakości z wykorzystaniem interesującego z punktu widzenia problemów jakości wskaźnika. Przy takim założeniu na podstawie danych NFZ istnieje możliwość zdefiniowania populacji pacjentów (np. przyjętych do szpitala) z powodu określonego problemu zdrowotnego oraz pacjentów przyjętych ponownie z określeniem powodu ponownej hospitalizacji (np. na podstawie rozpoznania zasadniczego). Możliwe jest również określenie czasu, który upłynął od poprzedniej hospitalizacji oraz wykluczenia faktu, że ponowna hospitalizacja nie wynika z innych przyczyn klinicznych oraz nie była zaplanowana (np. z powodu wykonania zabiegu w niedługim odstępie czasu od poprzedniej wizyty) [52–54].

Powyższe ma również bezpośredni związek z wykorzystaniem danych sprawozdawczych między innymi kodów *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* — ICD-10 czy ICD-9 jako metody wyrażającej w sposób ilościowych pewnych zjawisk w procesie. Ma to duże znaczenie w przypadku np. określenia podmiotów nadużywających wybranych procedur medycznych czy świadczeń lub unikających niektórych grup pacjentów z uwagi na niskie wartości punktowe taryf

(*upcoding*). Ponadto zbierane przez NFZ informacje umożliwiają wskazanie choroby będącej bezpośrednią przyczyną hospitalizacji, wizyty pacjenta, wykonania badania czy zabiegu przy wykorzystaniu kodów zgodnych z aktualnie funkcjonującą klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych (wskazaną w rozporządzeniu MZ). Sprawozdawaniu podlegają również kody nie więcej niż trzech przyczyn współistniejących według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych Rewizja Dziesiąta, z wyłączeniem świadczeń w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej [55]. Przekazywane dane zawierają również informacje na temat wykonanych istotnych procedur medycznych według Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych Rewizja Dziesiąta CM, w polskiej wersji uznanej przez płatnika za obowiązującą w związku z rozliczaniem świadczeń, a ich odpowiednie łączenie przy generowaniu danych lub analizie daje możliwość uzyskania informacji, które nie są przekazywane bezpośrednio przez świadczeniodawców (np. informacja na temat kolejnej linii leczenia nowotworowego lub prawdopodobnego stadium zaawansowania choroby).

Niekiedy możliwe jest (dzięki śledzeniu całej ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej) przy wykorzystaniu odpowiedniego algorytmu (np. flagowania) doprecyzowanie niektórych procedur i stanów klinicznych. Zasób danych NFZ umożliwia określenie między innymi płci i wieku pacjenta, a także miejsca udzielanego świadczenia oraz określenia miejsca zamieszkania pacjenta. Możliwe jest również wykorzystanie danych dotyczących chorób współistniejących. Wymaga to jednak standaryzacji sposobu generowania danych oraz określenia odpowiedniego wskaźnika wyrażającego wielochorobowość. Ponadto w kontekście analiz porównawczych możliwe jest bezpośrednie porównanie ośrodków, które może służyć na przykład określeniu podmiotów „odstających” (takie podejście nie powinno natomiast służyć wyciąganiu wniosków na temat jakości opieki!). Sposób ten powinien służyć jedynie wskazaniu podmiotów, które wymagają obserwacji, identyfikowania przyczyn odbiegania od pozostałych podmiotów oraz definiowaniu

problemów w całym procesie i tym samym odpowiedniej reakcji na zaistniały problem.

Co więcej wykorzystanie danych zbieranych w celach sprawozdawczych na poziomie świadczeniodawcy (jak i płatnika) wiąże się z mniejszym kosztem niż tworzenie nowego rejestru. Istotnym ograniczeniem takiego podejścia jest zjawisko sprawozdawania lepiej płatnych procedur (*upcoding*) lub „fragmentaryczne” kodowanie świadczeń tzn. dzielenie świadczeń, które mogłyby być rozliczone jako jedno na kilka odrębnych (*unbundling*) [56] natomiast ekstrakcja odpowiednich danych klinicznych może wiązać się z dodatkowymi kosztami. Przy takim podejściu należy również zachować odpowiedni reżim sprawozdawczy narzucony przez instytucję nadrzędną np. przez płatnika publicznego. Przekierowanie na płatnika obowiązku wyliczania wskaźników jakości otwiera również możliwość zmiany podejścia do sposobu finansowania świadczeń w kierunku płacenia za wyniki bądź stworzenia systemu zachęt finansowych dla podmiotów osiągających najlepsze wyniki. Programy płatności za wyniki zostały opracowane z powodu obaw związanych z tradycyjnym systemem opłat *fee for service*, który nagradza dostawców za ilość i złożoność świadczonych usług. System opłat za usługę zachęca do wyższej intensywności opieki, ale nie do wyższej jakości opieki i przyczynił się do wzrostu kosztów ochrony zdrowia. Aby rozwiązać ten problem, opracowano programy płatności za wyniki, aby zachęcić do wyższej jakości opieki zdrowotnej przy jednoczesnym obniżeniu kosztów. Typowe wynagrodzenie za programy wydajności zapewniają premię finansową świadczeniodawcom opieki zdrowotnej, jeśli spełniają one kryteria wydajności dla wskaźników jakości opieki zdrowotnej [57]. W Stanach Zjednoczonych wprowadzenie *alternative payment models* (APMs) dla finansowania świadczeń zdrowotnych nawet pomimo braku zgłaszania wielu ważnych stanów zdrowia pokazuje zauważalny postęp w kierunku poprawy jakości opieki onkologicznej przy jednoczesnym obniżeniu kosztów. Skuteczne połączenie inicjatyw jakościowych ze strukturą refundacji opieki zdrowotnej będzie prawdopodobnie kluczem do długoterminowego sukcesu APM w opiece onkologicznej [58].

WNIOSKI

Prowadzone obecnie w polskim systemie opieki zdrowotnej działania ukierunkowane na poprawę jakości powinny prowadzić do wypracowania przejrzystej metodyki opracowywania, mierzenia, publikowania wyników oraz ewaluacji wskaźników jakości opieki onkologicznej. Pod warunkiem zapewnienia odpowiednich zasobów sprzyjącemu temu może zaplanowane przez Ministerstwo Zdrowia rozszerzenie uprawnień i zadań NFZ w ramach Krajowej Sieci Onkologicznej. Fundusz będzie odpowiedzialny między innymi za administrowanie i obsługę zintegrowanego systemu informatycznego sieci onkologicznej oraz analizę parametrów ilościowych i jakościowych opieki onkologicznej, osiąganych przez poszczególne ośrodki zakwalifikowane do sieci [36]. Istotne jest, aby proces opracowania wskaźników jakości opieki dla poszczególnych jednostek chorobowych zaprojektowany został w sposób dostosowany do potrzeb polskiego systemu ochrony zdrowia, a doświadczenia zagraniczne mogły stanowić podwaliny do wypracowania optymalnych rozwiązań. Mając na uwadze zmiany, które zostaną wprowadzone do systemu wraz z wejściem w życie ustawy o jakości w ochronie zdrowia czy też zapowiadanej przez Ministerstwo Zdrowia ustawy o Krajowej Sieci Onkologicznej [59] należy rozważyć możliwości pomiaru jakości z wykorzystaniem wskaźników jakości opieki onkologicznej, opracowanych w sposób systematyczny i mających wysoką użyteczność dla systemu opieki zdrowotnej. System oceny jakości w opiece onkologicznej oparty o wskaźniki daje pacjentom możliwość świadomego wyboru podmiotu, w którym prowadzone będzie ich leczenie zaś w przypadku płatnika publicznego otwiera nowe możliwości finansowania świadczeń.

Przy obecnym kształcie systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego, w którym NFZ gromadzi znaczne ilości informacji koniecznych do realizacji nałożonych ustawowo zadań, niewielkie modyfikacje w sposobie i zakresie przekazywanych danych mogą przyczynić się do stworzenia środowiska sprzyjającego pomiarom jakości z wykorzystaniem wskaźników. Co więcej są to rozwiązania

możliwe do implementacji „od zaraz”, niewymagające ponoszenia znacznych nakładów finansowych a zarazem mogące przynieść potencjalnie duże korzyści w optymalizacji obecnych rozwiązań systemowych. W przypadku każdego z przedstawionych w ramach przeglądu zestawu wskaźników jakości można wybrać kilka takich, które byłyby mierzalne w ramach polskiego systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego zaś pozostałe wymagałyby wprowadzenia kilku dodatkowych zmiennych. Zgodnie z teorią agregacji marginalnych zysków wprowadzanie nawet niewielkich modyfikacji (ulepszeń) w zakresie informacji gromadzonych i przekazywanych płatnikowi przez świadczeniodawców, które z punktu widzenia podmiotu leczniczego mogą wydawać się mało istotne zaś z perspektywy całego systemu opieki zdrowotnej mogą one być niezwykle użyteczne w procesie oceny jakości opieki onkologicznej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Hlávka JP, Lin PJ, Neumann PJ. Outcome measures for oncology alternative payment models: practical considerations and recommendations. *Am J Manag Care*. 2019; 25(12): e403–e409, indexed in Pubmed: [31860235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860235/).
2. Rządowe Centrum Legislacji, Rządowy Proces Legislacyjny. <https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12349305> (04.08.2021).
3. Bembnowska M, Joško-Ochojska J. Zarządzanie jakością w ochronie zdrowia. *Hygeia Public Health*. 2015; 50(3): 457–462.
4. Kautsch M. Zarządzanie w opiece zdrowotnej. *Nowe Wyzwania*. Wolters Kluwer, Warszawa 2010: 324–325.
5. Jarosiński M, Winch S. Zarządzanie podmiotami leczniczymi przekształcanymi w spółki prawa handlowego, Oleszczyk K. Zarządzanie przez jakość w podmiocie leczniczym. Oficyna Wydawnicza Szkoła Główna Handlowa w Warszawie, Warszawa 2014: 131–146.
6. Donabedian A. The Quality of Care. *JAMA*. 1988; 260(12): 1743, doi: [10.1001/jama.1988.03410120089033](https://doi.org/10.1001/jama.1988.03410120089033).
7. Segelov E, Carrington C, Aranda S, et al. Developing clinical indicators for oncology: the inaugural cancer care indicator set for the Australian Council on Healthcare Standards. *Med J Aust*. 2021; 214(11):

- 528–531, doi: [10.5694/mja2.51087](https://doi.org/10.5694/mja2.51087), indexed in Pubmed: [34053081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34053081/).
8. ACHS 2020 Clinical Indicator Program Information. https://www.achs.org.au/media/153524/achs_2020_clinical_indicator_program_information.pdf (04.08.2021).
 9. Hernandez-Boussard T, Blayney DW, Brooks JD. Leveraging Digital Data to Inform and Improve Quality Cancer Care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020; 29(4): 816–822, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-19-0873](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0873), indexed in Pubmed: [32066619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066619/).
 10. National Cancer Control Indicators. <https://www.cancer australia.gov.au/> (13.08.2021).
 11. German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, Association of the Scientific Medical Societies). Development of guidelinebased quality indicators: methodology for the German Guideline Program in Oncology, version 2.0. 2017. <http://www.leitlinienprogramm onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>.
 12. Reiter A, Fischer B, Kötting J, et al. QUALIFY: Ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen - German Journal for Quality in Health Care.* 2008; 101(10): 683–688, doi: [10.1016/j.zgesun.2007.11.003](https://doi.org/10.1016/j.zgesun.2007.11.003).
 13. German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF) - Standing Guidelines Commission. AWMF Guidance Manual and Rules for Guideline Development, 1st Edition 2012. English version. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (04.08.2021).
 14. Wolff KD, Rau A, Ferencz J, et al. Effect of an evidence-based guideline on the treatment of maxillo-facial cancer: A prospective analysis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017; 45(3): 427–431, doi: [10.1016/j.jcms.2016.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.12.013), indexed in Pubmed: [28108238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108238/).
 15. Kowalski C, Ferencz J, Brucker SY, et al. Quality of care in breast cancer centers: results of benchmarking by the German Cancer Society and German Society for Breast Diseases. *Breast.* 2015; 24(2): 118–123, doi: [10.1016/j.breast.2014.11.014](https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.11.014), indexed in Pubmed: [25515645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25515645/).
 16. Wesselmann S, Winter A, Ferencz J, et al. Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013. *Int J Colorectal Dis.* 2014; 29(4): 511–518, doi: [10.1007/s00384-014-1842-x](https://doi.org/10.1007/s00384-014-1842-x), indexed in Pubmed: [24584335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24584335/).
 17. Kowalski C, et al. Quality assessment in prostate cancer centers certified by the German Cancer Society. *World J Urol.* 2016; 34(5): 665–672.
 18. Annual Report 2020 of the Certified Breast Cancer Centres (BCCs) Audit year 2019 / indicator year 2018 Qualitätsindikatoren Brustkrebs 2020. <http://ecc-cert.org/> (18.08.2021).
 19. Healthcare Improvement Scotland. https://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis.aspx (04.08.2021).
 20. NHS Scottish Cancer Taskforce National Cancer Quality Steering Group Breast Cancer Clinical Quality Performance Indicators, updated August 2019 (v4.0). Published by: Healthcare Improvement Scotland.
 21. Ensuring Quality Cancer Care. 1999, doi: [10.17226/6467](https://doi.org/10.17226/6467).
 22. McNiff K. The quality oncology practice initiative: assessing and improving care within the medical oncology practice. *J Oncol Pract.* 2006; 2(1): 26–30, doi: [10.1200/JOP2006.2.1.26](https://doi.org/10.1200/JOP2006.2.1.26), indexed in Pubmed: [20871730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20871730/).
 23. McNiff KK, Bonelli KR, Jacobson JO. Quality oncology practice initiative certification program: overview, measure scoring methodology, and site assessment standards. *J Oncol Pract.* 2009; 5(6): 270–276, doi: [10.1200/JOP091045](https://doi.org/10.1200/JOP091045), indexed in Pubmed: [21479069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21479069/).
 24. Neuss MN, Desch CE, McNiff KK, et al. A process for measuring the quality of cancer care: the Quality Oncology Practice Initiative. *J Clin Oncol.* 2005; 23(25): 6233–6239, doi: [10.1200/JCO.2005.05.948](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.948), indexed in Pubmed: [16087948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16087948/).
 25. ASCO QOPI® Certification Track 2021 Measures Summary. <https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures> (13.08.2021).
 26. https://www.hqontario.ca/Portals/0/documents/evidence/Quality_Standards_Process_and_Methods_Guide--Oct_2017.pdf (10.08.2021).
 27. https://criticalcarecanada.com/presentations/2013/how_to_develop_quality_indicators.pdf (10.08.2021).
 28. Canadian Partnership Against Cancer. Breast Cancer Screening in Canada: Monitoring and Evaluation of Quality Indicators - Results Report, January 2011 to December 2012. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer; 2017.
 29. Higashi T. Lessons learned in the development of process quality indicators for cancer care in Japan. *Biopsychosoc Med.* 2010; 4: 14, doi: [10.1186/1751-0759-4-14](https://doi.org/10.1186/1751-0759-4-14), indexed in Pubmed: [21054836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054836/).
 30. Matsumura S, Ozaki M, Iwamoto M, et al. Development and Pilot Testing of Quality Indicators for Primary Care in Japan. *JMA J.* 2019; 2(2): 131–138, doi: [10.31662/jmaj.2018-0053](https://doi.org/10.31662/jmaj.2018-0053), indexed in Pubmed: [33615023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33615023/).
 31. Mukai H, Higashi T, Sasaki M, et al. Quality evaluation of medical care for breast cancer in Japan. *Int J Qual Health Care.* 2016; 28(1): 110–113, doi: [10.1093/intqhc/mzv109](https://doi.org/10.1093/intqhc/mzv109), indexed in Pubmed: [26668106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26668106/).
 32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 maja 2019 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2019 r. poz.1062).
 33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie mierników oceny prowadzenia diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.52 Ogłoszony: 03.07.2018).
 34. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285).

35. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/monitorowanie/nowotwory-zlosliwe-koncentracja-leczenia-zabiegowego> (05.08.2021).
36. <https://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/ATTC2FHM8/%24FILE/i22133-o1.pdf> (22.08.2021).
37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 9 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie programu pilotażowego opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej (Dz.U. 2021 poz. 639).
38. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. http://pto.med.pl/sites/default/files/aktualnosci/PILOTA%C5%BB_Komisja%20Zdrowia%20Senat_03.03.2021-skompresowany.pdf (04.08.2021).
39. Uchwała Nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 (DZ.URZ. RP 2020.189).
40. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna> (16.08.2021).
41. Szewieczek A, Strojek-Filus M. Względności informacji prezentowanych w sprawozdaniach statystycznych sporządzanych przez szpitale publiczne w Polsce. *Studia Oeconomica Posnaniensia*. 2016; 4(11): 254–270, doi: [10.18559/soep.2016.11.19](https://doi.org/10.18559/soep.2016.11.19).
42. The Healthcare Quality Strategy for NHS Scotland. The Scottish Government 2010. <https://www.gov.scot/publications/healthcare-quality-strategy-nhs-scotland/>.
43. http://www.healthcareimprovementscotland.org/our-work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/cancer_qpi_assurance_programme.aspx (05.08.2021).
44. Berg M, Meijerink Y, Gras M, et al. Feasibility first: developing public performance indicators on patient safety and clinical effectiveness for Dutch hospitals. *Health Policy*. 2005; 75(1): 59–73, doi: [10.1016/j.healthpol.2005.02.007](https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2005.02.007), indexed in Pubmed: [16298229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16298229/).
45. Powell AE, Davies HTO, Thomson RG. Using routine comparative data to assess the quality of health care: understanding and avoiding common pitfalls. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12(2): 122–128, doi: [10.1136/qhc.12.2.122](https://doi.org/10.1136/qhc.12.2.122), indexed in Pubmed: [12679509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12679509/).
46. Freeman T. Using performance indicators to improve health care quality in the public sector: a review of the literature. *Health Serv Manage Res*. 2002; 15(2): 126–137, doi: [10.1258/0951484021912897](https://doi.org/10.1258/0951484021912897), indexed in Pubmed: [12028801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12028801/).
47. Gibberd R, Hancock S, Howley P, et al. Using indicators to quantify the potential to improve the quality of health care. *Int J Qual Health Care*. 2004; 16 Suppl 1: i37–i43, doi: [10.1093/intqhc/mzh019](https://doi.org/10.1093/intqhc/mzh019), indexed in Pubmed: [15059985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15059985/).
48. van Dishoeck, AM. Indicators for quality of hospital care: Beyond the numbers. *Rozprawa doktorska* 2015; 9–23. <https://www.semanticscholar.org>.
49. van Dishoeck AM, Koek MBG, Steyerberg EW, et al. Use of surgical-site infection rates to rank hospital performance across several types of surgery. *Br J Surg*. 2013; 100(5): 628–36; discussion 637, doi: [10.1002/bjs.9039](https://doi.org/10.1002/bjs.9039), indexed in Pubmed: [23338243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23338243/).
50. Carini E, Gabutti I, Frisicale EM, et al. Assessing hospital performance indicators. What dimensions? Evidence from an umbrella review. *BMC Health Serv Res*. 2020; 20(1): 1038, doi: [10.1186/s12913-020-05879-y](https://doi.org/10.1186/s12913-020-05879-y), indexed in Pubmed: [33183304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33183304/).
51. van Dishoeck AM, Looman CWN, van der Wilden-van Lier ECM, et al. Displaying random variation in comparing hospital performance. *BMJ Qual Saf*. 2011; 20(8): 651–657, doi: [10.1136/bmjqs.2009.035881](https://doi.org/10.1136/bmjqs.2009.035881), indexed in Pubmed: [21228432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21228432/).
52. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *Int J Qual Health Care*. 2003; 15(6): 523–530, doi: [10.1093/intqhc/mzg081](https://doi.org/10.1093/intqhc/mzg081), indexed in Pubmed: [14660535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14660535/).
53. Fischer C, Lingsma HF, Marang-van de Mheen PJ, et al. Is the readmission rate a valid quality indicator? A review of the evidence. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112282, doi: [10.1371/journal.pone.0112282](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112282), indexed in Pubmed: [25379675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25379675/).
54. Benbassat J, Taragin M. Hospital readmissions as a measure of quality of health care: advantages and limitations. *Arch Intern Med*. 2000; 160(8): 1074–1081, doi: [10.1001/archinte.160.8.1074](https://doi.org/10.1001/archinte.160.8.1074), indexed in Pubmed: [10789599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10789599/).
55. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2019 r. w sprawie zakresu niezbędnych informacji przetwarzanych przez świadczeniodawców, szczególnego sposobu rejestrowania tych informacji oraz ich przekazywania podmiotom zobowiązanym do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1207 z późn.zm.).
56. <https://www.phillipsandcohen.com/upcoding-unbundling-fragmentation/> (05.08.2021).
57. Lee JS, Nathan H. Quality Measurement and Pay for Performance. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018; 27(4): 621–632, doi: [10.1016/j.soc.2018.05.003](https://doi.org/10.1016/j.soc.2018.05.003), indexed in Pubmed: [30213407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213407/).
58. Wen L, Divers Ch., et al. Improving Quality of Care in Oncology Through Healthcare Payment Reform. *Am J Manag Care*. 2018; 24(3): e93–e98.
59. <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Ustawa-o-Krajowej-Sieci-Onkologicznej-od-1-stycznia-2022-roku-Niedzielski-o-szczegolach,218537,1013.html> (06.08.2021).

Suplement diety

Vivomixx®

probiotyków wielkiej pomocy

Vivomixx® to silnie skoncentrowana mieszanka probiotyczna.
Zawiera Oryginalną Formułę profesora De Simone – **De Simone Formulation**.



De Simone Formulation jako nieliczny z probiotyków **znajduje się w wytycznych stosowania** m.in.: **WGO** – Światowa Organizacja Gastroenterologii, **ECCO** – Europejska Organizacja Choroby Crohna i Zapalenia Jelita Grubego, **ESPEN** – Europejskie Stowarzyszenie Żywienia Klinicznego i Metabolizmu, **ESPGHAN** – Europejskie Stowarzyszenie Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, **PTG** – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii





dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl

OD 30 LAT
AKTYWNI UCZESTNICZYMY
W ROZWOJU NAUKI
I EDUKACJI MEDYCZNEJ.



W ciągu roku wydajemy
ponad 800 publikacji



Publikujemy
blisko 50 czasopism



Organizujemy
ponad 300 konferencji
i webinarów rocznie



Udostępniamy
około 3000 godzin filmów
edukacyjnych



Prowadzimy
księgarnię medyczną
Ikamed



Obsługujemy
40 serwisów internetowych,
oferujemy aplikacje mobilne