

Lek. med. Andrzej Kmieć

**Udział czynników demograficznych w kształtowaniu  
wyników leczenia raka jajnika na podstawie materiału  
Gdyńskiego Centrum Onkologii**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Zakład Propedeutyki Onkologii

Wydział Nauk o Zdrowiu z Odziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny  
Morskiej i Tropikalnej

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

**Promotor:**

**Prof. dr hab. med. Wiesław Janusz Kruszewski**

**GDAŃSK, 2015**

## **Podziękowania**

**Pragnę serdecznie podziękować mojemu Promotorowi**

**Panu Profesorowi dr hab. med. Wiesławowi Januszowi Kruszewskiemu**

**za motywację, życzliwość i wszechstronną pomoc przy przygotowaniu pracy**

**oraz Rodzinie, za moc wsparcia.**

## SPIS TREŚCI

<b>1. Wstęp</b>	5
1.1. Wprowadzenie	5
1.2. Klasyfikacja kliniczna raka jajnika	9
1.3. Rozpoznanie raka jajnika, objawy, screening	11
1.4. Leczenie raka jajnika	12
1.5. Czynniki ryzyka raka jajnika	13
1.5.1. Wpływ czynników genetycznych dziedzicznych	13
1.5.2. Czynniki hormonalne i wpływ ciąży	14
1.5.3. Historia przebytych zabiegów ginekologicznych	15
1.5.4. Czynniki antropometryczne i używki	15
<b>2. Założenia pracy</b>	17
<b>3. Cel pracy</b>	29
<b>4. Materiał i metodyka</b>	20
<b>5. Wyniki</b>	22
5.1. Struktura wieku	22
5.2. Miejsce zamieszkania chorych i odległość do oddziału ginekologii onkologicznej	23
5.3. Ogólna charakterystyka chorych i przeprowadzonego zabiegu	24
5.4. Charakterystyka patokliniczna chorych	26
5.5. Analiza zależności statystycznych między miejscem zamieszkania chorych na raka jajnika a parametrami patoklinicznymi	29
5.6. Analiza zależności między odległością od miejsca zamieszkania chorych na raka jajnika do specjalistycznych ośrodków ginekologicznych a wybranymi parametrami patoklinicznymi raka jajnika	33
5.7. Analiza zależności między długością przeżycia chorych na raka jajnika a wybranymi parametrami demograficznymi i patoklinicznymi	39
<b>6. Dyskusja</b>	44
6.1. Czynniki demograficzne w leczeniu raka jajnika w województwie pomorskim	45

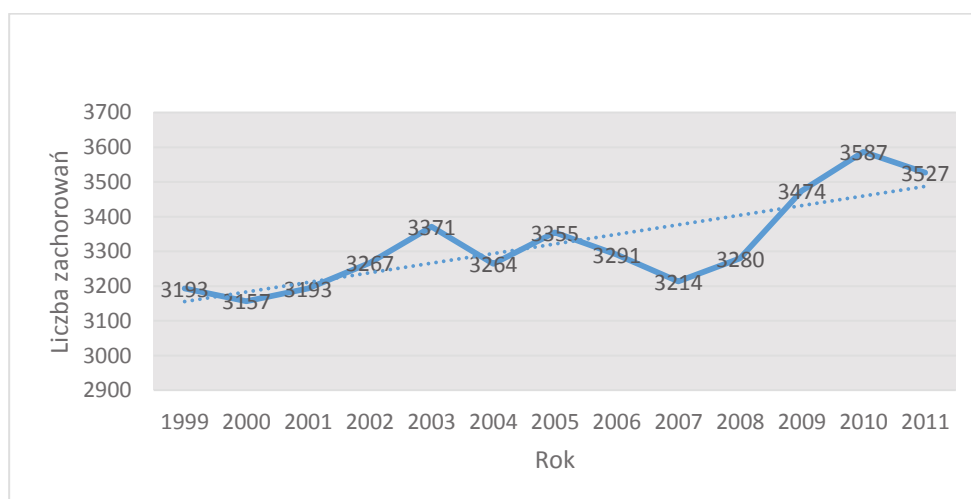
6.2.	Inne aspekty związane z leczeniem raka jajnika w Polsce i w świecie	50
6.2.1.	Problemy w diagnostyce raka jajnika	50
6.2.2.	Leczenie raka jajnika	51
6.2.3.	Kosztoefektywność leczenia raka jajnika	54
6.2.4.	Problemy polskiej służby zdrowia	56
6.3.	Uwagi końcowe	59
<b>7.</b>	<b>Podsumowanie wyników i wnioski</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Streszczenie</b>	<b>64</b>
<b>9.</b>	<b>Abstract</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>Bibliografia</b>	<b>69</b>

## 1. WSTĘP

### 1.1. Wprowadzenie

Rak jajnika jest jednym z najgroźniejszych nowotworów występujących na świecie. Jest szóstym co do częstości występowania nowotworem złośliwym i siódmym co do przyczyny zgonów pośród kobiet na świecie. W Polsce jest piątym co do częstości występowania nowotworem złośliwym i czwartym co do przyczyny zgonów pośród kobiet [1]. Pomimo, że rak jajnika pośród innych chorób nowotworowych jest chorobą statystycznie stosunkowo rzadką, stanowi w Polsce 5%, a na świecie 4% nowotworów złośliwych pośród kobiet [2], to charakteryzuje się najwyższym współczynnikiem śmiertelności pośród chorób nowotworowych narządu rodnego. W samym 2008 roku na świecie choroba ta była zdiagnozowana u 225500 kobiet, natomiast odpowiedzialna była za 140200 zgonów. W Polsce w roku 2011 zostało zgłoszonych 3527 nowych zachorowań na raka jajnika, natomiast liczba zgonów z jego powodu wynosiła 2558.

W Polsce obserwuje się stały powolny wzrost (Ryc. 1) liczby zachorowań [3].

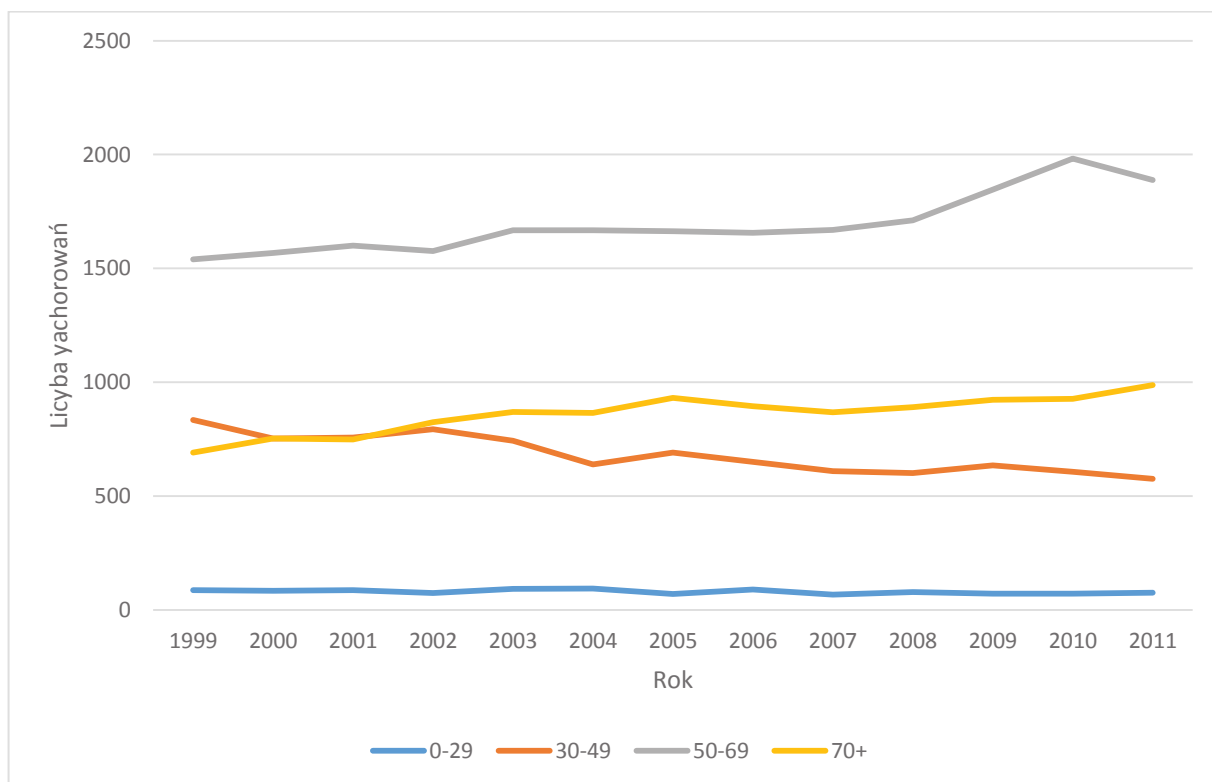


**Ryc. 1. Liczba zachorowań na raka jajnika w Polsce w latach 1999-2011 [3].**

Rak jajnika dotyczy najczęściej kobiet w wieku po 50 roku życia. Rozpoznanie tej choroby u pacjentek w tym przedziale wiekowym stanowi ok 80% wszystkich przypadków. Szczyt zachorowań przypada na 50-69 rok życia (Ryc. 2). Rak jajnika jest chorobą rzadką u

dzieci i młodych kobiet: w wieku 0-19 lat stanowi 4% nowotworów złośliwych, a dla kobiet w wieku 20-44 lat ponad 6% [2].

Liczba zachorowań w odniesieniu do poszczególnych grup wiekowych w ciągu ostatnich 16 lat zachowuje dość wyrównany poziom.



**Ryc. 2. Liczba zachorowań na raka jajnika w Polsce w podziale na grupy wiekowe w latach 1999-2011.**

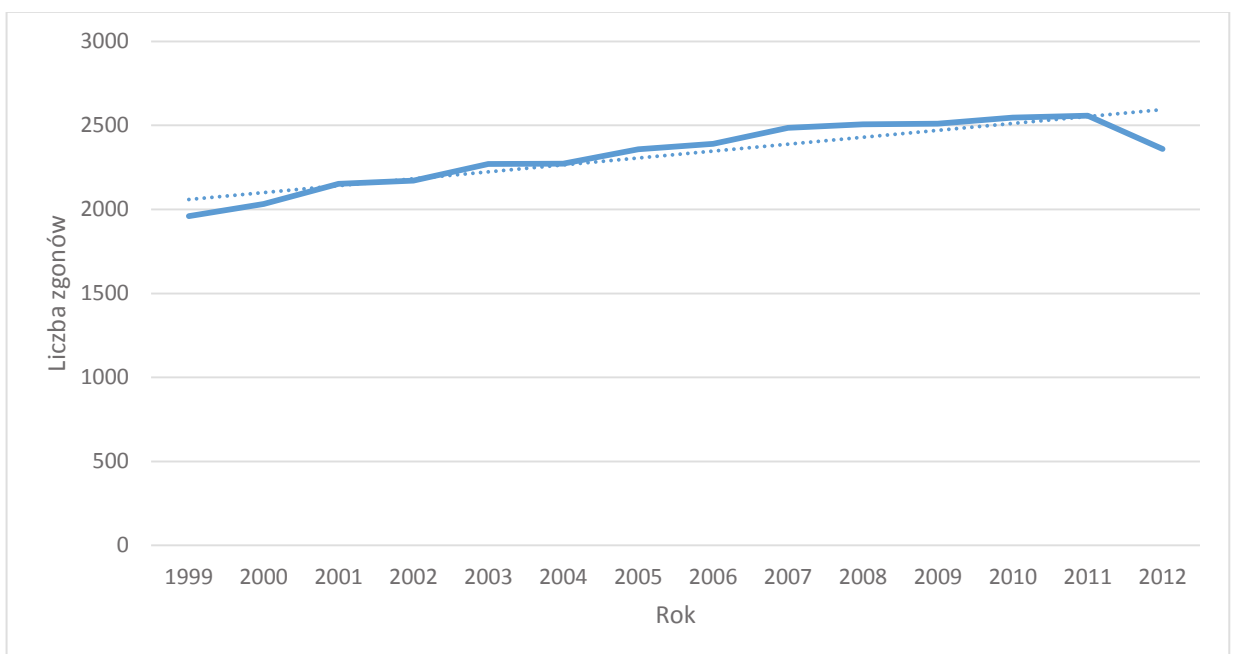
Pomimo względnie częstego występowania oraz pojawiających się coraz liczniejszych badań poświęconych sposobom leczenia raka jajnika, średnie pięcioletnie przeżycie wynosi w Polsce 33% (wskaźnik standaryzowany) [4], a na świecie 44% [5].

Podobnie jak w przypadku większości chorób nowotworowych, śmiertelność z powodu raka jajnika rośnie wraz ze stopniem klinicznego zaawansowania choroby (Tabela 1). Diagnoza raka jajnika w kolejnych stadiach wg FIGO wiąże się z znacząco niższym pięcioletnim czasem przeżycia dla kolejnych stopni, wynosząc kolejno 86,4%, 69,2%, 40,2% i 18,6% dla stopni od I do IV [6].

**Tabela 1. Stopień zaawansowania klinicznego raka jajnika wg klasyfikacji FIGO a przeżycie pacjentów [7].**

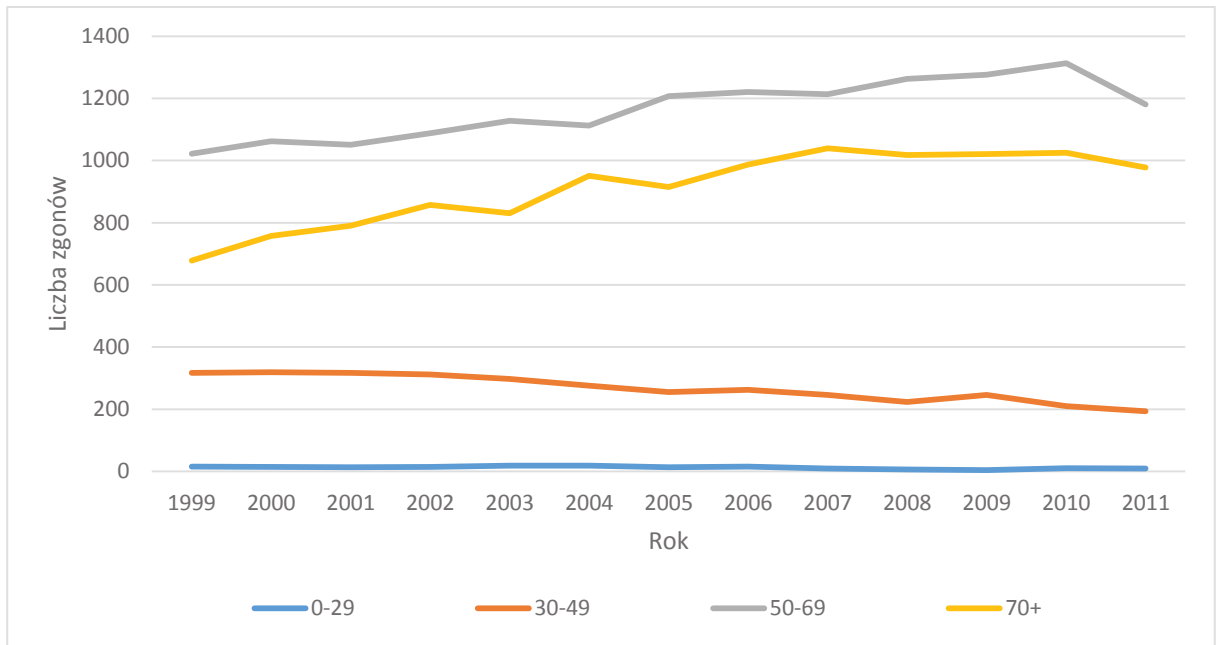
Stopień zaawansowania w skali FIGO	Liczba pacjentów	Przeżycie [ % ]		
		Jedno-letnie	Dwu-letnie	Pięcio-letnie
IA	632	98.4	96.2	89.6
IB	69	100	93.9	86.1
IC	663	96.3	91.4	83.4
IIA	72	93.0	87.2	70.7
IIB	93	93.4	84.5	65.5
IIC	241	93.6	85.6	71.4
IIIA	128	88.1	72.6	46.7
IIIB	271	85.7	70.6	41.5
IIIC	2030	84.8	64.5	32.5
IV	626	72.4	48.4	18.6

Wzrostowi liczby zachorowań w Polsce towarzyszy rosnąca liczbę zgonów. W Polsce od roku 1999 liczba zgonów miała tendencję wzrastania do roku 2011. Od roku 2012 zaobserwowano tendencję spadkową (Ryc. 3).



**Ryc. 3. Liczba zgonów z powodu raka jajnika w Polsce w latach 1999-2011 [3].**

Trend w umieralności w poszczególnych grupach wiekowych z powodu raka jajnika w latach 1999-2011 w Polsce był stosunkowo stały (Ryc. 4). Współczynnik standaryzowany jest na poziomie  $6,4/10^5$  [1].

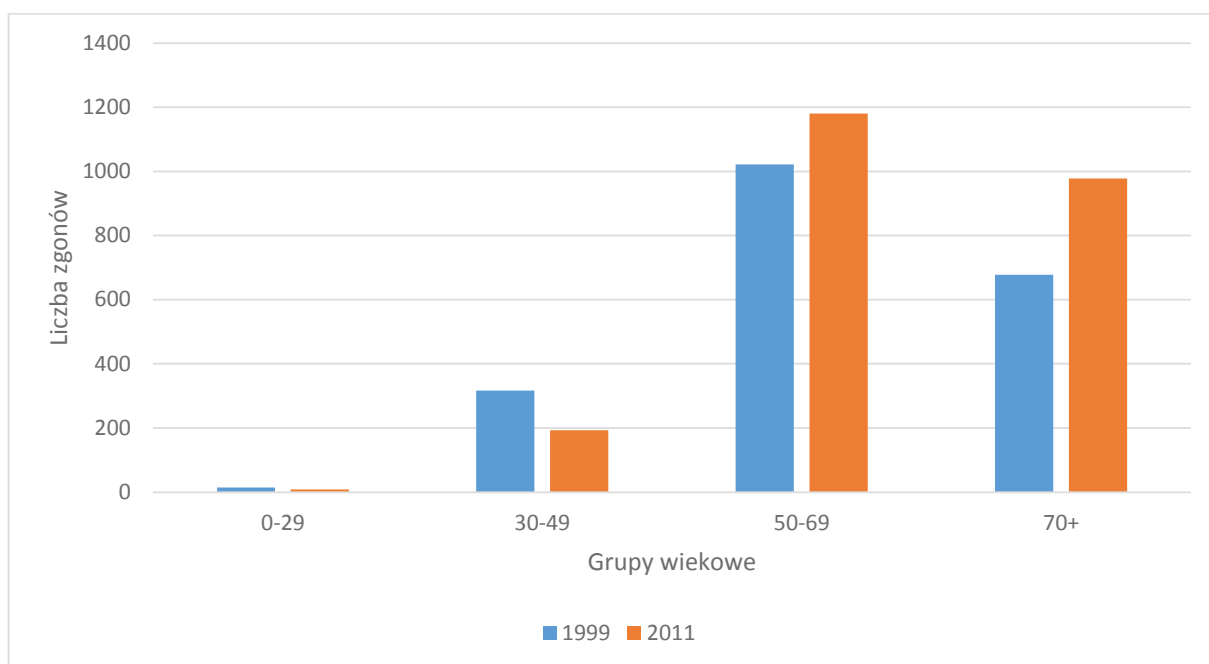


**Ryc. 4. Trendy w umieralności z powodu raka jajnika w Polsce w latach 1999-2011 w podziale na grupy wiekowe [3].**

Przedstawione dane nie wskazują więc na poprawę przeżywalności z powodu raka jajnika w Polsce.

Porównując liczbę zgonów z powodu raka jajnika w roku 1999 i po 12 latach, czyli w roku 2011 poprawę obserwujemy jedynie w przedziale wiekowym 30-49 lat. Natomiast w pozostałych grupach wiekowych nastąpił wzrost liczby zgonów (Ryc. 5).





**Ryc. 5. Porównanie liczby zgonów z powodu raka jajnika w Polsce w roku 1999 oraz 2011 w podziale na grupy wiekowe [3].**

### 1.2. Klasyfikacja kliniczna raka jajnika.

Obecnie obowiązującą na całym świecie skalą określającą zaawansowanie kliniczne raka jajnika jest skala FIGO. Została ona wprowadzona przez Międzynarodową Federację Ginekologii i Położnictwa (FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics). Jej celem są międzynarodowe działania w kierunku poprawy stanu zdrowia i zmniejszeniu różnic w standardzie opieki zdrowotnej nad kobietami i noworodkami w poszczególnych krajach. Dodatkowo, Federacja dąży do rozwijania działalności naukowej i polepszenia praktycznych umiejętności w dziedzinie ginekologii i położnictwa. Co 3 lata FIGO organizuje Międzynarodowe Kongresy Ginekologii i Położnictwa, gdzie przedstawiane są najnowsze doniesienia naukowe.

Skala FIGO w odniesieniu do raka jajnika została przedstawiona po raz pierwszy w 1988 r. na kongresie FIGO w Rio de Janeiro. Od tego czasu jest powszechnie używanym narzędziem do oceny zaawansowania klinicznego raka jajnika. Sama klasyfikacja jest podobna do skali TNM (Classification of Malignant Tumours), która określa zaawansowanie nowotworów złośliwych biorąc pod uwagę 3 cechy: T-tumor - opisującą wielkość guza pierwotnego oraz jego ewentualną inwazję na otaczające tkanki, N – nodes - opisuje

regionalne węzły chłonne, M – metastasis – ocena przerzutów odległych. Pomimo, iż skala FIGO posiada odpowiedniki w skali TNM, ze względu na bardziej precyzyjny opis kolejnych stadiów zaawansowania raka jajnika lekarze na całym świecie przyjęli do użycia skalę FIGO.

Skalę FIGO dla raka jajnika określa się dla chorych poddanych operacji chirurgicznej. Jej konstrukcja odnosi się do kolejnych etapów zaawansowania choroby, czyli do rozprzestrzeniania się jej początkowo w obrębie narządu rodniego, następnie na pozostałe narządy miednicy mniejszej i jamy brzusznej, aż do wystąpienia przerzutów odległych.

Zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją FIGO z dnia 01.01.2014r. wyróżnia się 4 kliniczne stadia raka jajnika: [8]

**Stopień I:** Guz ograniczony do jajników

IA: Guz obejmujący jeden z jajników, torebka guza nietknięta, brak guzków na powierzchni jajnika, popłuczyny z jamy brzusznej bez cech komórek nowotworowych

IB: Guz obejmujący obydwaj jajniki

IC: Guz ograniczony do jednego bądź obu jajników, ale:

IC1: Wyciek treści z guza w trakcie zabiegu chirurgicznego

IC2: Pęknięcie torebki guza, lub obecność guzków na powierzchni torebki guza

IC3: Obecność komórek nowotworowych w płynie z jamy otrzewnej, lub w popłuczynach z jamy brzusznej

**Stopień II:** Guz obejmujący jeden lub obydwaj jajniki, przechodzący na ściany miednicy mniejszej (poniżej brzegów miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej

IIA: Przejście i/lub przerzut na macicę i/lub na jajowody

IIB: Przejście na inne wewnątrzotrzewnowe tkanki miednicy mniejszej

**Stopień III:** Guz obejmujący jeden lub oba jajniki oraz udokumentowany cytologiczny lub histologiczny rozsiew do otrzewnej poza ścianami miednicy mniejszej i/lub przerzuty do pozaotrzewnowych węzłów chłonnych.

IIIA zajęte przez nowotwór pozaotrzewnowych węzłów chłonnych i/lub mikroskopijne przerzuty poza miednicę mniejszą

IIIA1 zajęcie przez nowotwór pozaotrzewnowych węzłów chłonnych

IIIA1i Przerzuty mniejsze lub równe 10 mm

IIIA1ii Przerzuty większe niż 10 mm

IIIB Mikroskopijnie, pozamiednicowe, przerzuty otrzewnowe mniejsze równe 2 cm i/lub zajęcie przez nowotwór pozaotrzewnowych węzłów chłonnych, włącznie z naciekiem na śledzionę lub wątrobę.

IIIC Makroskopowe, pozamiednicowe, przerzuty otrzewnowe powyżej 2 cm i/lub zajęcie przez nowotwór pozaotrzewnowych węzłów chłonnych, włącznie z naciekiem na śledzionę lub wątrobę.

**Stopień IV:** Obecność odległych przerzutów nie uwzględniając przerzutów wewnątrzotrzewnowych

IVA: Wysięk opłucnowy z komórkami przerzutowymi

IVB: Wątrobowe bądź śledzionowe przerzuty mięszone, przerzuty do pozabrzusnych narządów (włączając pachwinowe węzły chłonne i węzły chłonne poza jamą brzuszną).

### **1.3. Rozpoznanie raka jajnika, objawy, badania przesiewowe**

We wczesnych stadiach raka jajnika brakuje objawów choroby, więc znaczna większość pacjentek pozostaje asymptomatyczna. Często nawet w zaawansowanych stadiach choroby jej przebieg jest nadal bezobjawowy [9, 10]. Objawy kliniczne raka jajnika nie odzwierciedlają stopnia zaawansowania choroby. Najczęściej występującym objawem choroby jest krwawienie po menopauzalne (87,4%) oraz uciążliwy ciągły ból podbrzusza i rejonu miednicy mniejszej (79%) [11, 12]. Mogą występować również nieswoiste objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak wzdęcia lub uczucie pełności (występujące u poniżej połowy pacjentek) [12], które wynikają ze zwiększonego ciśnienia w jamie otrzewnowej na skutek powstawania wodobrzusza oraz powiększania się mas nowotworowych w obrębie jamy brzusznej. W zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do powiększania się wodobrzusza, a co za tym idzie nasilają się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. To z kolei prowadzi do spadku podaży pokarmów. Płyn w jamie otrzewnowej jest bogatobiałkowy i przyczynia się do odciążenia organizmu. W następstwie powyższych mechanizmów wskutek zaburzeń homeostazy ogólnoustrojowej prowokowanych obecnością mas nowotworowych ingerujących negatywnie w procesy metaboliczne, choroba prowadzi

do stopniowego wyniszczenia organizmu [13]. Z powodu powiększania się guza lub naciekania raka na końcowy odcinek przewodu pokarmowego dochodzi początkowo do zmiany rytmu wypróżnień, zaparć, a nawet do niedrożności przewodu pokarmowego, do której mogą również doprowadzić nacieki na pętle jelita cienkiego. Dochodzi również do występowania nagłych parć na pęcherz moczowy i do częstomoczu [14].

Nie posiadamy obecnie rzetelnych metod badań przesiewowych (screeningu) w kierunku raka jajnika [15]. Próby zastosowania przesiewowych badań populacyjnych przy pomocy stężenia Ca 125 oraz zastosowania ultrasonografii przezpochwowej nie przyniosły zmniejszenia śmiertelności z powodu raka jajnika [16]. Co więcej, nawet pośród grup kobiet wysokiego ryzyka zastosowanie wyżej wymienionych badań nie umożliwia wykrycia raka jajnika we wczesnych stadiach [17]. Pewną nadzieję na wykrywanie raka jajnika niesie za sobą algorytm ROMA, czyli Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. Jest to metoda analizująca stężenie Ca 125 i HE4 (ludzkiego białka przyjądrza) pod kątem oceny ryzyka obecności raka jajnika. Ocenia się, że ten algorytm charakteryzuje się wysoką czułością (od 84% do 97%) i swoistością (75%) [18]. Jednakże, białko HE4 pojawia się w krwiobiegu chorej wcześniej niż Ca 125, co daje nadzieje na wykorzystanie go, jako potencjalnego markera wczesnego raka jajnika [19, 20].

#### **1.4. Leczenie raka jajnika**

Leczenie raka jajnika uzależnione jest od stopnia klinicznego zaawansowania choroby. Głównymi sposobami leczenia raka jajnika są [21]:

- a) leczenie operacyjne
- b) chemioterapia
- c) terapia hormonalna
- d) terapia celowana
- e) radioterapia

Standardem postępowania jest pierwotny zabieg operacyjny, w czasie którego usuwamy nowotwór oraz następową chemioterapię, lub chemioterapia neoadjuwantowa i następowo leczenie operacyjne [22, 23].

Planowanie schematu leczenia zależy od stopnia zaawansowania klinicznego choroby.

Według wytycznych NCCN [24] w przypadku rozpoznania raka jajnika we wczesnej fazie choroby zakres operacji, obejmuje: usunięcie macicy z przydatkami, węzłów chłonnych miednicznych i paraaortalnych, naczyń jajnikowych, sieci większej oraz wyrostka robaczkowego, pobranie popłuczyn lub płynu z jamy otrzewnowej oraz pobranie wycinków z otrzewnej ściennej [21].

Operacje przeprowadzane w II stopniu zaawansowania choroby wg FIGO i wyższych polegają na dążeniu do pełnej cytoredukcji, czyli usunięcia wszystkich widocznych makroskopowo zmian [25].

Konieczność podjęcia leczenia systemowego uwarunkowana jest stopniem zaawansowania w skali FIGO. Obecnie uważa się, że jedynie w przypadku IA i IB w raku dobrze i średnio zróżnicowanym dopuszcza się rezygnację z leczenia systemowego [24].

Standardowymi lekami używanymi w pierwszej linii leczenia systemowego to taksany (Paclitaxel) i karboplatyna stosowane w 3 - 6 kursach [24, 26, 27].

### **1.5. Czynniki ryzyka raka jajnika**

Najważniejszym z czynników ryzyka wystąpienia raka jajnika jest wiek pacjentki [28]. Szczyt zachorowań przypada na okres pomiędzy 50, a 70 rokiem życia [29].

#### **1.5.1. Wpływ czynników genetycznych**

Drugim najważniejszym czynnikiem ryzyka raka jajnika jest występowanie rodzinne. U ok. 7% chorujących kobiet w rodzinie występował rak jajnika. Obecność raka jajnika u członków rodziny pierwszego stopnia wiązała się z 3-7 krotnym zwiększeniem ryzyka występowania tego nowotworu, zwłaszcza, jeśli choroba występowała u wielu członków rodziny. Ocenia się, że 10-15% wszystkich raków jajnika ma podłoże dziedziczne. Przynajmniej 2 zespoły dziedziczonych chorób predysponują do raka jajnika: są nimi Dziedziczny Rak Piersi i Jajnika (HBOC, ang. *hereditary breast and ovarian cancer*) oraz zespół Lyncha. Uważa się, że mutacje w genach supresorowych BRCA1 i BRCA2 odpowiadają za 65-85% dziedzicznych raków jajnika. Ryzyko życiowe wystąpienia tej choroby w przypadku powyższych mutacji wynosi odpowiednio 40-60% oraz 10-25%. Mutacje w genach „mismatch” MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 i PSM2 występujące w zespole Lyncha odpowiadają

za 10-15% dziedzicznych raków jajnika. Ryzyko życiowe wystąpienia tego nowotworu w przypadku powyższych mutacji wynosi 8-10%. [30].

### **1.5.2. Czynniki hormonalne i wpływ ciąży**

Innym czynnikiem ryzyka jest wpływ hormonów. Uważa się, że hormony płciowe estrogeny i progesteron wpływają na promocję genów kancerogenezy. Jednak mechanizm ich wpływu nie został w pełni poznany. Obecnie dominują dwie hipotezy. Pierwsza z nich – teoria nieustających owulacji – zakłada, że wraz ze wzrostem ilość cykli owulacyjnych zwiększa się ilość podziałów komórkowych w powierzchniowym nabłonku jajnika, co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem powstania spontanicznych mutacji prowadzących do powstania nowotworu [31]. Druga z teorii, nazywana teorią gonadotropinową zakłada, że hormony gonadotropinowe, takie jak hormon luteinizujący LH i folikulotropowy FSH powodują hiperstymulację nabłonka powierzchni jajnika zwiększając jego proliferację, a tym samym ryzyko powstania transformacji nowotworowej [32].

Biorąc pod uwagę obydwa powyższe założenia, wpływ na powstawanie raka jajnika ma wiek wystąpienia pierwszej [33] oraz ostatniej miesiączki [34]. Jednak tylko część badań potwierdza taką zależność [35].

Innym czynnikiem ryzyka jest bezdzietność. Uważa się, że kobiety, które rodziły mają od 30 do 60% niższe ryzyko wystąpienia raka jajnika [33, 36]. Związane jest to z brakiem owulacji wynikającym z zablokowania uwalniania hormonów gonadotropowych przysadki mózgowej podczas ciąży. Wpływ wieku, w którym zachodzi się w pierwszą ciążę jest niepewnym czynnikiem ryzyka. Cięża zakończone niepowodzeniem według niektórych badaczy mogą wykazywać słaby czynnik protekcyjny [35].

Według większości przeprowadzonych badań bezpłodność wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka jajnika [35, 36].

Laktacja powoduje zahamowanie wydzielania hormonów przysadki mózgowej, prowadząc do braku owulacji, szczególnie w pierwszych miesiącach po porodzie. Uważa się, że karmienie piersią przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka jajnika [35, 37]. Również stosowanie doustnych hormonów antykoncepcyjnych zmniejsza ryzyko zachorowania na tę chorobę nawet do 30-60% [34, 36, 38]. Ocenia się, że zagrożenie zachorowaniem maleje o 5% z każdym kolejnym rokiem, aż do 50% po 10 latach stosowania

antykoncepcji hormonalnej. Korzystny wpływ doustnej antykoncepcji utrzymuje się także po zaprzestaniu jej stosowania [35].

Wpływ pomenopauzalnej hormonalnej terapii zastępczej na raka jajnika nie został jednoznacznie oceniony [35]. Jednakże najnowsza metaanaliza z 2015 roku sugeruje, że hormonalna terapia zastępcza zwiększa prawdopodobieństwo na powstawanie raka jajnika u kobiet stosujących ją w wieku 50 lat przez około pięć lat [39].

### **1.5.3. Historia przebytych zabiegów ginekologicznych**

Niektóre z operacje ginekologicznych mają istotny wpływ prewencyjny na raka jajnika. Obustronne usunięcie jajników obniża ryzyko wystąpienia tego nowotworu o ok. 90%. Wycięcie macicy lub podwiązanie jajowodów zmniejsza ryzyko od 30 do 40%. Mechanizm protekcyjny nie został w pełni poznany, ale uważa się, że tego typu operacje zmniejszają ryzyko powstania nowotworu wstępującego, pochodzącego z szyjki, lub trzonu macicy. Równocześnie mogą mieć wpływ na zahamowanie wstępujących chorób zapalnych oraz wpływu talku na wystąpienie zespołu bólowego miednicy mniejszej (PID, ang. *pelvic inflammatory disease*), które również są czynnikami ryzyka powstania raka jajnika. Operacje ginekologiczne zmniejszają również dopływ krwi do jajników, co może wywierać hamujący wpływ na kancerogenezę w tym nowotworze [35]. Dodatkowo, usunięcia jajowodów w trakcie operacji w obrębie narządu rodowego z powodów nowotworów niezłośliwych wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia raka jajnika [40].

### **1.5.4. Czynniki antropometryczne i używki**

Czynniki antropometryczne wykazują związek z ryzykiem zachorowania na raka jajnika. Jednym z nich jest Wskaźnik Masy Ciała - BMI (ang. *body mass index*), czyli wskaźnik powstały z podzielenia masy ciała wyrażonej w kilogramach przez wysokość ciała wyrażonej w metrach podniesioną do kwadratu. Dane dotyczące wpływu BMI na rozwój raka jajnika są niespójne: wg jednych ryzyko zachorowania rośnie wraz z BMI [41], wg innych dzieje się odwrotnie, zaś wielu autorów nie widzi zależności pomiędzy BMI a częstością zachorowania [35].

Palenie tytoniu dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia jednej z postaci histologicznych raka jajnika – raka typu śluzowego [35, 42].



## 2. ZAŁOŻENIA PRACY

System organizacji publicznej służby zdrowia w Polsce od lat zmierza w kierunku równego i powszechnego dostępu do świadczeń medycznych. W założeniach systemu każda kobieta ma równe szanse w dostępie do diagnostyki i terapii chorób. W praktyce, pomimo tych słuszych założeń, wydaje się, że w miastach, gdzie istnieje większa ilość przychodni, szpitali oraz gdzie jest wyższy odsetek lekarzy przypadających na liczbę mieszkańców, dostęp do opieki medycznej zapewne jest łatwiejszy i szybszy. Kluczem do skuteczniejszego leczenia chorób nowotworowych, w tym raka jajnika, jest ich jak najwcześniejsze rozpoznanie i leczenie. Dlatego powszechny dostęp do usług medycznych w leczeniu tych chorób jest bardzo istotny.

Organizacja leczenia chirurgicznego chorób nowotworowych narządu rodowego w Polsce nakierowana jest na centralizację i powstawanie wysokospecjalistycznych ośrodków diagnostyczno-leczniczych. Brakuje jednak ogólnego, ustawowego rozporządzenia wskazującego lokalizację takich ośrodków i podporządkowanych im ośrodków mniej specjalistycznych. Zaobserwowano, że operacje przeprowadzane nieradykalnie w oddziałach szpitalnych, w których nie leczy się na co dzień chorób nowotworowych dróg rodnych zmniejszają szanse przeżycia pacjentek. W województwie pomorskim istnieją dwa wiodące ośrodki w leczeniu nowotworów złośliwych żeńskiego narządu rodowego: są nimi Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Oddział Ginekologii Onkologicznej w Gdyńskim Centrum Onkologii. Od wielu lat konsultanci wojewódzcy w specjalności ginekologii onkologicznej stali na stanowisku skupienia leczenia chirurgicznego nowotworów złośliwych dróg rodnych w wyżej wymienionych ośrodkach. To działanie miało na celu zapewnienie możliwie najlepszej diagnostyki i terapii chorób nowotworowych wśród kobiet. Pacjentki z podejrzeniem chorób nowotworowych narządu rodowego kierowane były i są nadal kierowane z mniejszych miejscowości do tych dwóch ośrodków, w których zespoły doświadczonych ginekologów onkologów podejmują się leczenia chirurgicznego, a następnie kierują pacjentki do dalszego leczenia w oddziałach lub poradniach onkologicznych.

Pacjentka z podejrzeniem raka jajnika nie trafia bezpośrednio do oddziałów szpitalnych zajmujących się na co dzień tą jednostką chorobową. Najczęściej pierwszym lekarzem mającym kontakt z taką pacjentką jest albo lekarz pierwszego kontaktu albo

ginekolog w poradni chorób kobiecych, którzy stawiając właściwe podejrzenia kieruje ją do dalszej diagnostyki oraz do leczenia we właściwym ośrodku specjalistycznym. W przypadku braku poradni chorób kobiecych w miejscowości zamieszkania dotarcie do niej w innej miejscowości wymaga od pacjentki wysiłku logistycznego i nakładów finansowych, na przykład pod postacią konieczności dojazdu. Rodzi się więc uzasadnione pytanie, czy obecność szpitala, poradni chorób kobiecych lub też ich brak w miejscu zamieszkania chorej mogą mieć wpływ na wyniki leczenia raka jajnika?

Województwo pomorskie jest siódmym najludniejszym [43] i ósmym co do wielkości powierzchni województwem w Polsce. Zlokalizowanie obydwu ośrodków operacyjnych w zakresie ginekologii onkologicznej w Trójmieście jest dla pacjentek związane z koniecznością przybycia często z bardzo odległych miejscowości celem leczenia.

Dostęp do historii chorób pacjentek operowanych z powodu raka jajnika w Gdyńskim Centrum Onkologii w szpitalu im. PCK w Gdyni-Redłowie stwarza możliwość ustalenia szeregu zależności między wynikami leczenia tego nowotworu a odległością miejsca zamieszkania od szpitala oraz tego, które z czynników ryzyka pośród populacji Pomorza mają wpływ na wyniki leczenia raka jajnika.

### 3. CEL PRACY

Celem pracy było:

1. Zbadanie zależności pomiędzy miejscem zamieszkania pacjentek, a wybranymi parametrami patoklinicznymi występującego u nich raka jajnika.
2. Zbadanie zależności pomiędzy dostępnością Poradni Chorób Kobietych w miejscu zamieszkania pacjentki, a wybranymi parametrami patoklinicznymi raka jajnika.
3. Zbadanie zależności pomiędzy odległością do najbliższego oddziału ginekologicznego oraz odległością do Gdyńskiego Centrum Onkologii od miejsca zamieszkania pacjentki, a wybranymi parametrami patoklinicznymi raka jajnika.
4. Analiza zależności pomiędzy wybranymi czynnikami demograficznymi dotyczącymi pacjentek, a wybranymi parametrami patoklinicznymi występującego u nich raka jajnika.
5. Wartość rokownicza wybranych parametrów patoklinicznych u kobiet z rakiem jajnika z minimalnie dwuletnim okresem obserwacji.
6. Wartość rokownicza czynników demograficznych u kobiet z rakiem jajnika z minimalnie dwuletnim okresem obserwacji.

## 4. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Praca ma charakter badania retrospektywnego. Badaną grupę stanowiło 218 pacjentek z rakiem jajnika, operowanych w Oddziale Ginekologii Onkologicznej, Gdyńskiego Centrum Onkologii przy Szpitalu Morskim im. PCK w Gdyni w okresie od 08.08.2007 do 05.08.2013. Obserwację kliniczną i onkologiczne leczenie zachowawcze prowadzone było w przyszpitalnej Poradni Onkologicznej i w Oddziale Onkologii i Radioterapii. Pośród wszystkich pacjentek objętych badaniem wykonywany zabieg operacyjny miał charakter operacji pierwotnej. Zgoda Komisji Bioetycznej nie była wymagana do przeprowadzenia pracy.

Przedstawiane dane uzyskano na podstawie historii chorób pacjentek udostępnionych do celów naukowych przez Archiwum Szpitala za zgodą dyrekcji szpitala. Nazwiska chorych zostały zakodowane, przypisano im kolejne wartości numeryczne. Dane o czasie przeżycia pacjentek pozyskano z Wojewódzkiego Centrum Onkologii w Gdańsku prowadzącego rejestr zgonów w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów.

Na podstawie uzyskanych danych w programie Microsoft Excel utworzono bazę danych analizowanej grupy chorych, która posłużyła do porównania parametrów klinicznych, patomorfologicznych i demograficznych. Dane w procentach (%) wyrażano z dokładnością do jednego miejsca po przecinku.

### **Analiza statystyczna**

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem pakietu narzędzi programu STATISTICA, wersja 10 (StatSoft, Inc., 2011, [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)). Wykorzystano testy  $\chi^2$  Pearsona do oznaczenia zależności pomiędzy miejscem zamieszkania operowanych pacjentek, a wybranymi parametrami patoklinicznymi raka jajnika oraz do oznaczenia zależności pomiędzy parametrami patoklinicznymi raka jajnika, a dostępnością do Poradni K w miejscu zamieszkania, a także analizę korelacji Pearsona. Wykorzystano testy U Manna-Whitneya, do oceny zależności pomiędzy odległością do najbliższego oddziału ginekologicznego oraz do Oddziału Ginekologii Onkologicznej Szpitala im. PCK w Gdyni a wybranymi parametrami patoklinicznymi raka jajnika, oceny zależności pomiędzy wybranymi czynnikami demograficznymi a wybranymi parametrami patoklinicznymi w badanej grupie

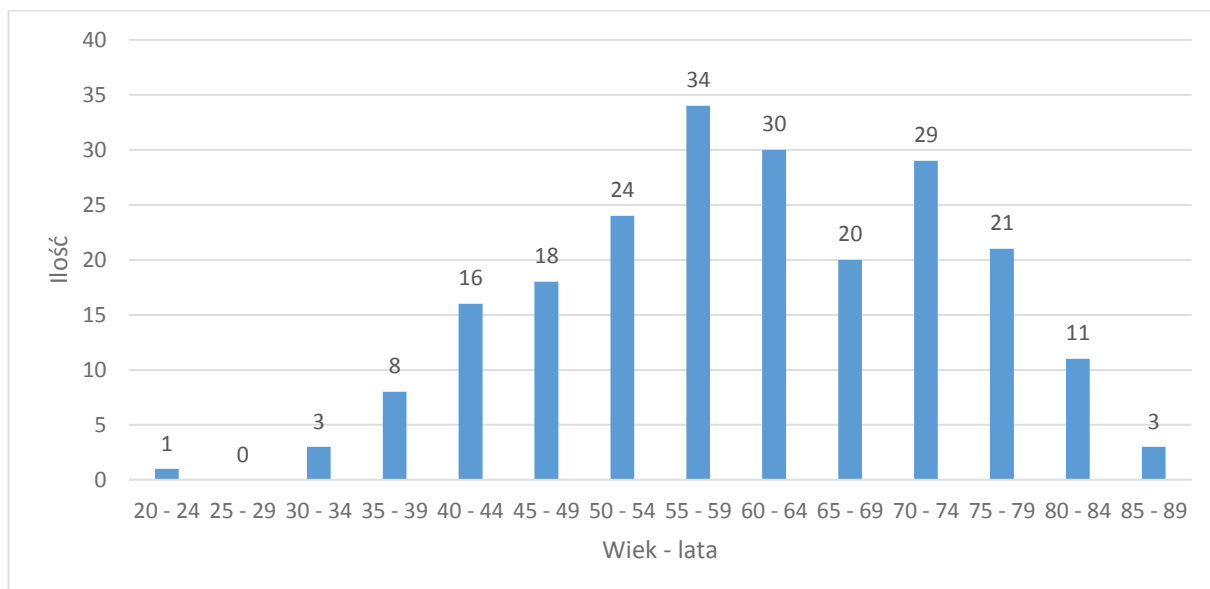
chorych na raka jajnika. Wykorzystano test ANOVA Kruskala-Wallisa do oceny zależności pomiędzy odległością od najbliższego szpitala z oddziałem ginekologicznym oraz odległością do Szpitala im. PCK w Gdyni od miejsca zamieszkania pacjentek a obecnością i wielkością zmian resztkowych po operacji.

W analizie przeżycia wykorzystano metodę Kaplana-Meiera, różnicę pomiędzy grupami weryfikowano testem log-rank. Dla wszystkich obliczeń przyjęto poziom istotności 0,05.

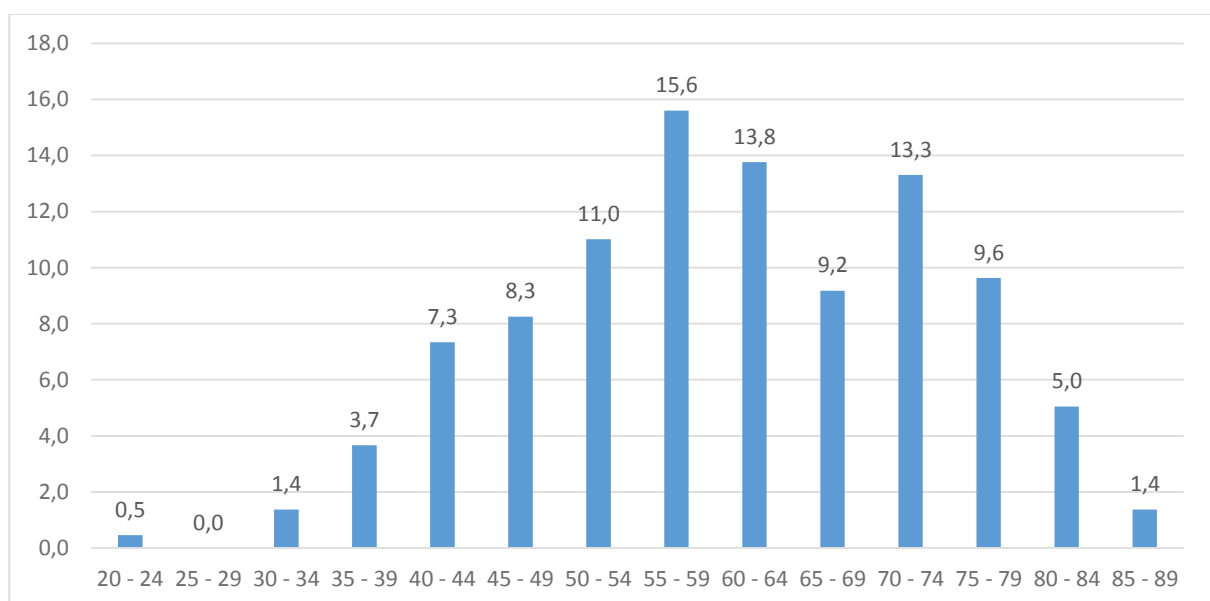
## 5. WYNIKI

### 5.1. Struktura wieku

Struktura wieku operowanych kobiet przedstawiona jest na Ryc. 6. Przyjęto przedziały od 20 roku życia co 5 lat. Procentowy udział poszczególnych grup chorych przedstawia Ryc. 7.



Ryc. 6. Struktura wieku w momencie operacji



Ryc. 7. Procentowy udział poszczególnych grup wiekowych chorych na raka jajnika w momencie operacji

W zgodzie z danymi epidemiologicznymi występowania raka jajnika, większość chorych była w przedziałach wiekowych od 50 do 69 roku życia – stanowiły aż 49,5% pacjentek objętych badaniem. Rak jajnika rzadko dotyczy kobiet w wieku poniżej 35 roku życia, ich odsetek w badaniu wynosił 1,9%.

## 5.2. Miejsce zamieszkania chorych i odległość do oddziału ginekologii onkologicznej

Większość operowanych chorych to mieszkanki miast, które zamieszkiwało powyżej 5000 mieszkańców - 76% (n=165), z czego miasta powyżej 100 tyś. mieszkańców zamieszkiwało 43,6% (n=95) pacjentek (tabela 2). Na podstawie uzyskanych danych można założyć, że na wsi i w miastach liczących poniżej 5000 mieszkańców (nieliczonych na Pomorzu) mieszkało blisko 25% chorych z analizowanej grupy. Poszczególne ilości chorych zamieszkujące miejscowości według ich wielkości przedstawia tabela 2.

Z uzyskanych danych wynika, że blisko połowę spośród operowanych chorych stanowiły mieszkanki Gdańska i Gdyni, a więc osoby zamieszkałe blisko Oddziału Ginekologii Onkologicznej Szpitala im. PCK. Pochodną takiego zamieszkania chorych było to, że większość z nich miała dostępność do poradni chorób kobiecych (poradni K) w miejscu zamieszkania – 75% (n=164).

**Tabela 2. Wielkość miejscowości zamieszkania chorych**

<b>Liczba mieszkańców</b>	<b>1- 5000</b>	<b>5001 – 20000</b>	<b>20001 – 50000</b>	<b>50001 - 100000</b>	<b>100001 – 200000</b>	<b>200001 - 500000</b>
<b>Liczba chorych</b>	53	14	53	3	1	94
<b>Odsetek</b>	24,3%	6,4%	24,3%	1,4%	0,5%	43,1%

Poszczególne parametry dotyczące odległości zamieszkania do najbliższego oddziału ginekologii oraz do Szpitala im. PCK przedstawia tabela 3. Liczba pacjentek zamieszkujących Trójmiasto wynosi 101, czyli stanowi 46,3% chorych z badanej grupy. Liczba pacjentek oraz ich udział procentowy w odniesieniu do odległości zamieszkania od szpitala PCK w kilometrach przedstawia tabela 4.

Z przedstawionych danych wynika, że blisko jedna trzecia (31,2%) pacjentek analizowanej grupy zamieszkiwała w znacznej odległości (od 40 do powyżej 100 km) od najbliższego oddziału ginekologicznego lub od Gdyńskiego Centrum Onkologii.

**Tabela 3. Wybrane parametry statystyczne dotyczące odległości zamieszkania pacjentek od najbliższego oddziału ginekologicznego oraz do Szpitala im. PCK w Gdyni.**

Parametr	mediana	średnia	zakres	odchylenie standardowe
Odległość od najbliższego oddziału ginekologii [km]	16,7	35,6	0,16-29,83	45,7
Odległość do szpitala im. PCK [km]	4,5	6,6	0,16-397,35	6,3

**Tabela 4. Odległość od miejsca zamieszkania pacjentek od Szpitala im. PCK w Gdyni.**

Odległość w kilometrach od szpitala PCK	Liczba pacjentek	Odsetek
0-19	119	54,6%
20-39	31	14,2%
40-100	48	22,0%
100+	20	9,2%

### 5.3. Ogólna charakterystyka chorych i przeprowadzonego zabiegu.

W tabeli 5 przedstawiono średni wiek chorych, wskaźnik masy ciała (BMI), liczbę porodów i stężenie Ca125 przed zabiegiem oraz charakterystykę przebiegu operacji. Pod względem wieku analizowana grupa chorych na raka jajnika wykazywała cechy rozkładu normalnego, zaś średni wiek pacjentek wynosił 60,5 roku życia.



**Tabela 5. Ogólne dane chorych i charakterystyka zabiegu.**

Parametr	mediana	średnia	zakres	odchylenie standardowe
<b>Wiek (lata)</b>	60,5	60,5	21-86	13
<b>BMI</b>	26	26	15-41	4,5
<b>Liczba porodów</b>	2	2	0-7	1,3
<b>Stężenie CA-125 w</b>				
<b>surowicy przed zabiegiem</b>	788,5	1298	7-25000	2409
U/ml				
<b>Charakterystyka zabiegu</b>				
<b>Czas trwania operacji</b>				
(minuty)	155	168	75-385	58
<b>Przetoczenia koncentratu</b>				
<b>krwinek czerwonych</b>	2	1,5	0-12	1,8
(liczba jednostek)				
<b>Przetoczenia osocza</b>				
<b>świeżo mrożonego (liczba</b>	0	0,3	0-6	0,8
jednostek)				

W zakresie badanych parametrów ogólnych zaobserwowano znaczne różnice pomiędzy chorymi, co wyraźnie pokazują zakresy badanych cech. Mimo, że średni wskaźnik masy ciała był zbliżony do prawidłowego, rak jajnika wystąpił zarówno u chorych wyniszczonych (BMI = 15) jak i u pacjentek ze skrajną otyłością (BMI = 41). Podobny, znaczny zakres rozrzutów wartości zaobserwowano dla liczby porodów oraz stężenia antygenu Ca 125 w surowicy krwi.

Chociaż średni czas trwania zabiegu operacyjnego wynosił prawie 3 godziny, to jednak w niektórych przypadkach wynosił on ponad 6 godzin. Niewątpliwie, stopień złożoności zabiegu i powstające w trakcie niego powikłania wpłynęły na znaczne różnice w ilości przetoczonej krwi lub osocza (tabela 5).

#### 5.4. Charakterystyka patokliniczna chorych

W tabelach 6 i 7 zestawiono najważniejsze dane histopatologiczne i kliniczne chorych operowanych z powodu raka jajnika.

Najczęstszym typem histologicznym był rak brodawkowato-surowiczny. Stanowił prawie połowę przypadków (49%). Drugim, co do częstości występowania typem histologicznym był typ endometrialny (24,3%). Wszystkie rozpoznania histologiczne obejmuje tabela 6.

**Tabela 6. Rozpoznania histologiczne**

Typ histologiczny nowotworu	Ilość	Odsetek
papillare serosum	108	49,5%
endometriale	53	24,3%
mucinosum	20	9,2%
serosum	13	6,0%
clarocellulare	4	1,8%
mucocellulare	2	0,9%
Mixt Malignant Milerian Tumor Ovari	2	0,9%

Pozostałe typy – pojedyncze rozpoznania:

Granuloma Cell Tumor GTC

Large diffuse B cell lymphoma

carcinoma transitonale

adenocarcinoma planoepitheliale

rak neuroendokryny

adenocarcinoma clarocellulare G3 80% endometriale G2 20%

adenocarcinoma endometrioides cum metaplasia plana

adenocarcinoma endometrioides partim clarocellulare

chłoniak drobnogrudkowy FL (follicular lymphoma)

cystadenocarcinoma partim endometrioides 60% partim mucinosum 40%

adenocarcinoma endometriale (20% papillare serosum)

adenocarcinoma endometriale et focali clarocellulare

adenocarcinoma endometriale, 20% papillare serosum

adenocarcinoma partim serosum 50% partim endometrioides 50%

adenocarcinoma partim serosum partim endometriale

carcinoma microcellulare (hypercalcemic type) ovari

**Tabela 7. Dane patokliniczne chorych.**

Parametr		Liczba chorych	Udział procentowy
Stopień zaawansowania wg FIGO	IA	32	15
	IB	3	1
	IC	17	8
	IIA	5	2
	IIB	5	2
	III	6	3
	IIIA	15	7
	IIIB	3	1
	IIIC	104	48
Stopień zróżnicowania histologicznego (G)	IV	28	13
	1	33	15
	2	65	30
Typ rozsiewu	3	120	55
	bez rozsiewu	48	22
	wewnątrztrzewnowy	145	67
	wyłącznie węzłowy	1	0
Wodobrzusze	mieszany	24	11
	nie	92	42
Wycięcie macicy	tak	126	58
	nie	15	7
Usunięcie przydatków jednostronne lub obustronne	tak	203	93
	nie	6	3
Usunięcie sieci większej	tak	212	97
	nie	13	6
Usunięcie wyrostka robaczkowego	tak	205	94
	nie	124	57
Usunięcie węzłów chłonnych	tak	94	43
	nie	188	86
Operacja na przewodzie pokarmowym	tak	30	14
	nie	196	90
Wycięcie otrzewnej	tak	22	10
	nie	184	84
Usunięcie naczyń jajnikowych	tak	34	16
	nie	206	94
Choroba resztkowa	tak	12	6
	brak	30	19
	<1 cm	62	39
Grupa krwi	>1 cm	69	43
	0	71	33
	A	90	41
	B	41	19
	AB	16	7

Dane przedstawione w tabeli 7 wskazują na to, że u blisko połowy pacjentek rozpoznano późne stadium zaawansowania choroby – stopień III i wyższy wg klasyfikacji FIGO. Łącznie w grupach najmniej zaawansowanych (I i II) było 20% chorych, a w grupach najbardziej zaawansowanych, czyli III i IV – aż 80% pacjentek.

U przeszło połowy pacjentek występował nowotwór w niskim stopniu zróżnicowania (skala G).

Wykładnikiem rozpoznania zaawansowanego stadium rozwoju raka jajnika w analizowanej grupie chorych był też stwierdzany w trakcie zabiegu proces rozsiewu nowotworu (tabela 7). Sposób rozsiewu nowotworowego był w większości przypadków wyłącznie wewnątrztrzewnowy (67%), tylko w jednym przypadku stwierdzono rozsiew wyłącznie węzłowy, natomiast u 24% chorych miał charakter mieszany. Łącznie, aż u 78% chorych stwierdzono obecność rozsiewu nowotworowego. Brak obecności przerzutów stwierdzono zaledwie u 22% pacjentek.

Obecność wodobrzusza, świadcząca także o zaawansowaniu procesu nowotworowego, obserwowano u 58% chorych (tabela 7).

Analiza przeprowadzanych operacji (tabela 7) wskazuje na to, że prawie u wszystkich chorych przeprowadzono zabieg radykalny obejmujący wycięcie macicy z przydatkami wraz z usunięciem sieci większej. Ponadto, u wszystkich operowanych chorych rutynowo pobrano wycinki z otrzewnej dla potrzeb ustalenia właściwego stopnia zaawansowania choroby.

Zabieg usunięcia węzłów chłonnych przeprowadzono w 14% przypadków raka jajnika, czyli u wszystkich chorych, u których stwierdzono mieszany i wyłącznie węzłowy typ rozsiewu nowotworowego.

Usuwanie zmian nowotworowych w obrębie odcinka przewodu pokarmowego odbyło się u 10% pacjentek.

Wycięcie naczyń jajnikowych przeprowadzono u 6% chorych.

Ocena ilości pozostawionej choroby resztkowej po leczeniu operacyjnym dotyczy chorych w stopniu FIGO IIA i wyższym. Pośród badanej grupy chorych u 19% operowanych nie pozostawiono choroby resztkowej, u 39% pozostawione ogniska były mniejsze od 1cm i u 43% większe od 1cm (tabela 7).

77% pacjentek poddano chemioterapii po operacji, odpowiednio do zaleceń National Comprehensive Cancer Network.

Występowanie grup krwi w głównym układzie ABO było typowe dla populacji polskiej (tabela 7).

### 5.5. Analiza zależności statystycznych między miejscem zamieszkania chorych na raka jajnika a parametrami patoklinicznymi.

W tabelach 8 i 9 przedstawiono zależności pomiędzy miejscem zamieszkania operowanych pacjentek, a wybranymi parametrami patoklinicznymi raka jajnika (test  $\chi^2$  Pearsona). Tabela 10 zawiera ocenę zależności pomiędzy parametrami patoklinicznymi raka jajnika a dostępnością do Poradni K w miejscu zamieszkania (test  $\chi^2$  Pearsona).

**Tabela 8. Zależność pomiędzy miejscem zamieszkania pacjentek: miasto vs wieś, a wybranymi parametrami patoklinicznymi raka jajnika (n=218).**

Parametr		M (miasto) % chorych	W (wieś) % chorych	Wartość p
Stopień zaawansowania wg. FIGO	I+II	30,3	22,6	ns
	vs	69,7	77,4	
	III+ IV			
Stopień zróżnicowania histologicznego	1+2	45,5	43	ns
	vs	54,5	57	
	3			
Typ histologiczny raka	brodawkowato- surowiczny	52	40	ns
	inny	48	60	
Obecność rozsiewu	bez rozsiewu	22	21	ns
	obecny rozsiew	78	79	
Wodobrzusze	nie	45	32	0,08
	tak	55	68	
Wycięcie macicy	nie	7	6	ns
	tak	93	94	
Usunięcie przydatków jednostronne lub obustronne	nie	3	2	ns
	tak	97	98	
Usunięcie sieci większej	nie	7	4	ns
	tak	93	96	
Usunięcie wyrostka robaczkowego	nie	56	58	ns
	tak	44	42	
Usunięcie węzłów chłonnych	nie	85	91	ns
	tak	15	9	

Parametr		M (miasto) % chorych	W (wieś) % chorych	Wartość p
<b>Operacja na przewodzie pokarmowym</b>	nie	92	83	0,05
	tak	8	17	
<b>Wycięcie otrzewnej</b>	nie	87	77	ns
	tak	13	23	
<b>Usunięcie naczyń jajnikowych</b>	nie	95	92	ns
	tak	5	8	
<b>Choroba resztkowa</b>	Nie	40	36	ns
	<1 cm	28,5	28	
	>1 cm	31,5	36	
<b>Grupa krwi</b>	0	30,3	39,6	ns
	A	39,4	47,2	
	B	21,2	11,3	
	AB	9,1	1,9	
<b>Objawy choroby</b>	nie	49	43	ns
	tak	51	57	

ns – nieznamienne statystycznie

Na podstawie wyników przedstawionych w tabeli 8 można stwierdzić, że miejsce zamieszkania chorych na raka jajnika w mieście w stosunku do wsi nie miało istotnego wpływu na zaawansowanie i obraz choroby. Należy jednak zauważyć, iż wodobrzusze występowało o 13% częściej ( $p=0,08$ ), zaś operacje na przewodzie pokarmowym przeprowadzono u 9% więcej mieszkanek wsi ( $p=0,05$ ), w stosunku do chorych zamieszkujących w miastach (tabela 8).

Porównując grupy chorych zamieszkujących w miastach o wielkości poniżej i powyżej 100 tys. mieszkańców (tabela 9), nie stwierdza się statystycznie istotnych różnic w parametrach patoklinicznych.

Obecność poradni chorób kobiecych w miejscu zamieszkania (tabela 10) w miejscu zamieszkania chorych na raka jajnika powiązana była z mniejszą liczbą wykonanych zabiegów rozległego usuwania otrzewnej w porównaniu do pacjentek bez dostępu do poradni K. Obecność poradni K nie była natomiast powiązana z wystąpieniem innych badanych parametrów patoklinicznych.

**Tabela 9. Zależności między miejscem zamieszkania pacjentek z uwzględnieniem wielkości aglomeracji miejskiej, a wybranymi parametrami raka jajnika (n=165).**

Parametr		miasto <100 tys. % chorych	miasto ≥100 tys. % chorych	Wartość p
Stopień zaawansowania wg. FIGO	I+II	31	29	ns
	vs	69	71	
	III+ IV			
Stopień zróżnicowania histologicznego	1+2	51	41	ns
	vs	49	59	
	3			
Typ histologiczny raka	brodawkowato- surowiczny	56	49	ns
	inny	44	51	
Obecność rozsiewu	bez rozsiewu	23	22	ns
	obecny rozsiew	77	78	
Wodobrzusze	nie	53	40	ns
	tak	47	60	
Wycięcie macicy	nie	7	7	ns
	tak	93	93	
Usunięcie przydatków jednostronne lub obustronne	nie	3	3	ns
	tak	97	97	
Usunięcie sieci większej	nie	4	8	ns
	tak	96	92	
Usunięcie wyrostka robaczkowego	nie	54	58	ns
	tak	46	42	
Usunięcie węzłów chłonnych	nie	87	83	ns
	tak	13	17	
Operacja na przewodzie pokarmowym	nie	93	92	ns
	tak	7	8	
Wycięcie otrzewnej	nie	86	87	ns
	tak	14	13	
Usunięcie naczyń jajnikowych	nie	93	96	ns
	tak	7	4	
Choroba resztkowa	Nie	47	35	ns
	<1 cm	26	30	
	>1 cm	27	35	
Grupa krwi	0	29	32	ns
	A	41	38	
	B	23	20	
	AB	7	10	
Objawy choroby	nie	47	51	ns
	tak	53	49	

s – nieznamiennie statystyczne

Tabela 10. Analiza statystyczna zależności pomiędzy dostępnością poradni K miejscu zamieszkania a wybranymi parametrami patoklinicznymi raka jajnika (n=218).

Parametr		Brak poradni K % chorych	Obecność poradni K % chorych	Wartość p
Stopień zaawansowania wg. FIGO	I+II	24	30	ns
	vs III+ IV	76	70	
Stopień zróżnicowania histologicznego	1+2	39	47	ns
	vs 3	61	53	
Typ histologiczny raka	brodawkowato- surowiczny	43	51	ns
	inny	57	49	
Obecność rozsiewu	bez rozsiewu	22	22	ns
	obecny rozsiew	78	78	
Wodobrzusze	nie	33	45	ns
	tak	67	55	
Wycięcie macicy	nie	6	7	ns
	tak	94	93	
Usunięcie przydatków jednostronne lub obustronne	nie	4	2	ns
	tak	96	98	
Usunięcie sieci większej	nie	4	7	ns
	tak	96	93	
Usunięcie wyrostka robaczkowego	nie	56	57	ns
	tak	44	43	
Usunięcie węzłów chłonnych	nie	89	85	ns
	tak	11	15	
Operacja na przewodzie pokarmowym	nie	85	91	ns
	tak	15	9	
Wycięcie otrzewnej	nie	74	88	<b>0,01</b>
	tak	26	12	
Usunięcie naczyń jajnikowych	nie	91	95	ns
	tak	9	5	
Choroba resztkowa	Nie	37	40	ns
	<1 cm	31,5	27	
	>1 cm	31,5	33	
Grupa krwi	0	41	30	ns
	A	46	40	
	B	11	21	
	AB	2	9	
Objawy choroby	nie	46	48	ns
	tak	54	52	

ns – nieznamienne statystyczne



**5.6. Analiza zależności między odległością od miejsca zamieszkania chorych na raka jajnika do specjalistycznych ośrodków ginekologicznych a wybranymi parametrami patoklinicznymi raka jajnika.**

Dane zawarte w tabeli 11 wskazują na rozpoznawanie wcześniejszych stadiów choroby u pacjentek (stopień FIGO), które mieszkają w bliskości szpitala z oddziałem ginekologii. Pomimo, że zależność między odległością oddziału ginekologii, a obecnością wodobrzusza nie osiągnęła mocy statystycznej ( $p=0,07$ ), można stwierdzić częstsze występowanie wodobrzusza u pacjentek bardziej oddalonych od szpitala.

Wyniki zawarte w tabeli 12 przedstawiają brak zależności między odległością od miejsca zamieszkania do Szpitala im. PCK w Gdyni na wybrane parametry patokliniczne raka jajnika.

W teście ANOVA Kruskala-Wallisa nie wykazano znamiennej zależności pomiędzy odległością od najbliższego szpitala z oddziałem ginekologicznym oraz odległością do Szpitala im. PCK w Gdyni, a obecnością i wielkością zmian resztkowych po operacji ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 11. Wpływ odległości do najbliższego oddziału ginekologicznego na wybrane parametry patokliniczne raka jajnika (n=218).**

Parametr		Odległość od oddziału ginekologicznego wartość p
<b>Stopień zaawansowania wg. FIGO</b>	I+II vs III+ IV	<b>0,03</b>
<b>Stopień zróżnicowania histologicznego</b>	1+2 vs 3	ns
<b>Typ histologiczny raka</b>	brodawkowato- surowiczny inny	ns
<b>Obecność rozsiewu</b>	bez rozsiewu obecny rozsiew	ns
<b>Wodobrzusze</b>	nie tak	0,07
<b>Objawy choroby</b>	nie tak	ns

ns – nieznamienne statystycznie, test U Manna-Whitneya

Tabela 12. Analiza zależności między odległością od Oddziału Ginekologii Onkologicznej Gdyńskiego Centrum Onkologii (GCO) a wybranymi parametrami patoklinicznymi raka jajnika (n=218).

Parametr		Odległość od Oddziału Ginekologii Onkologicznej GCO wartość p
Stopień zaawansowania wg. FIGO	I+II vs III+ IV	ns
Stopień zróżnicowania histologicznego	1+2 vs 3	ns
Typ histologiczny raka	brodawkowato- surowiczy inny	ns
Obecność rozsiewu	bez rozsiewu obecny rozsiew	ns
Wodobrzusze	nie tak	ns
Objawy choroby	nie tak	ns

ns – nieznamiennie statystycznie, test U Manna-Whitneya.

Tabela 13. Zależności pomiędzy wybranymi czynnikami demograficznymi a wybranymi parametrami patoklinicznymi w badanej grupie chorych na raka jajnika

Parametr	Miejsce zamieszkania: miasto vs wieś wartość p	Miasto: <100 tyś. vs ≥100 tyś. Wartość p	Poradnia K: tak vs nie wartość p
Wyższy wiek (lata)	ns	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>
BMI	ns	ns	ns
Czas trwania operacji	ns	ns	ns
Wyższy poziom CA-125 przed operacją	<b>0,06</b>	ns	<b>0,02</b>
Większa liczba porodów	<b>0,002</b>	<b>0,05</b>	<b>0,02</b>
Większa liczba ciąż	<b>0,02</b>	ns	<b>0,05</b>
Większa liczba przetoczonych jednostek koncentratów krwinek czerwonych	<b>0,07</b>	ns	<b>0,05</b>
Większa Liczba przetoczonych jednostek osocza świeżo mrożonego	ns	ns	ns
Czas hospitalizacji	ns	ns	ns

ns – nieznamiennie statystycznie, test U Manna-Whitneya.

W tabeli 13 przedstawiono zależności pomiędzy analizowanymi czynnikami demograficznymi a wybranymi parametrami patoklinicznymi w grupie chorych na raka jajnika.

Istotnym parametrem wyróżniającym pacjentki zamieszkałe w miejscowościach powyżej 100 tyś. mieszkańców był ich wyższy wiek (mediana 64 vs 59 lat). Podobnie, obecność poradni chorób kobiecych w miejscu zamieszkania wiązała się z kierowaniem do leczenia operacyjnego chorych z wyższym wiekiem (mediana 61,5 vs 59 lat).

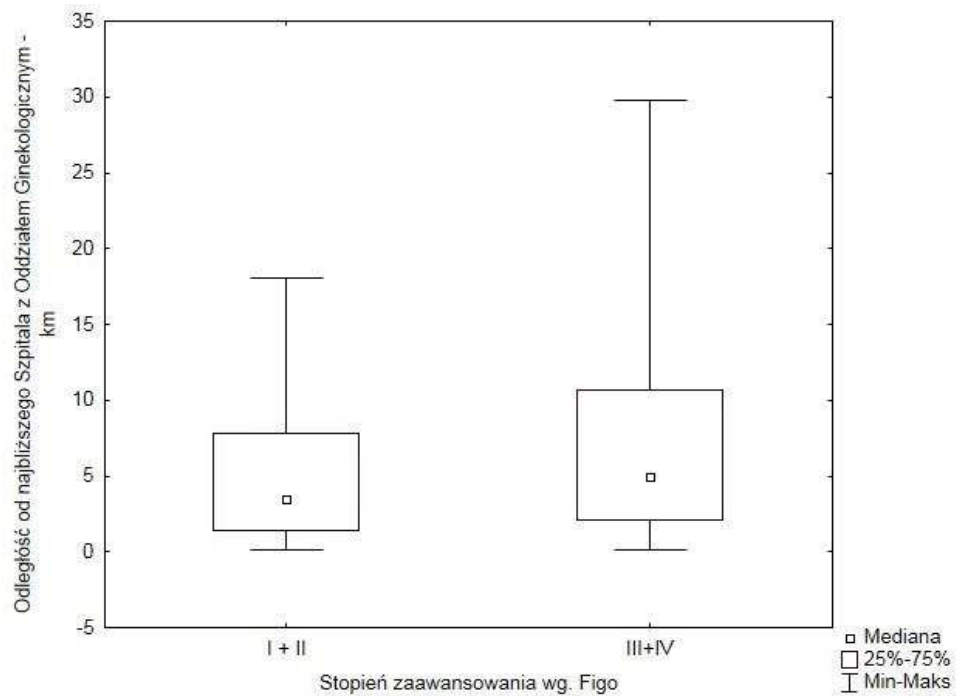
Pomimo, że znamienność statystyczna nie została osiągnięta ( $p=0,06$ ) stężenie Ca 125 u pacjentek zamieszkałych na wsi było wyższe. Brak obecności poradni chorób kobiecych w miejscu zamieszkania również był powiązany z wyższymi wartościami stężenia Ca 125 przed leczeniem operacyjnym.

Liczba porodów oraz ciąż pośród pacjentek zamieszkujących wsie była znamienne wyższa. Podobnie, brak poradni chorób kobiecych w miejscu zamieszkania wiązał się z wyższą liczbą porodów.

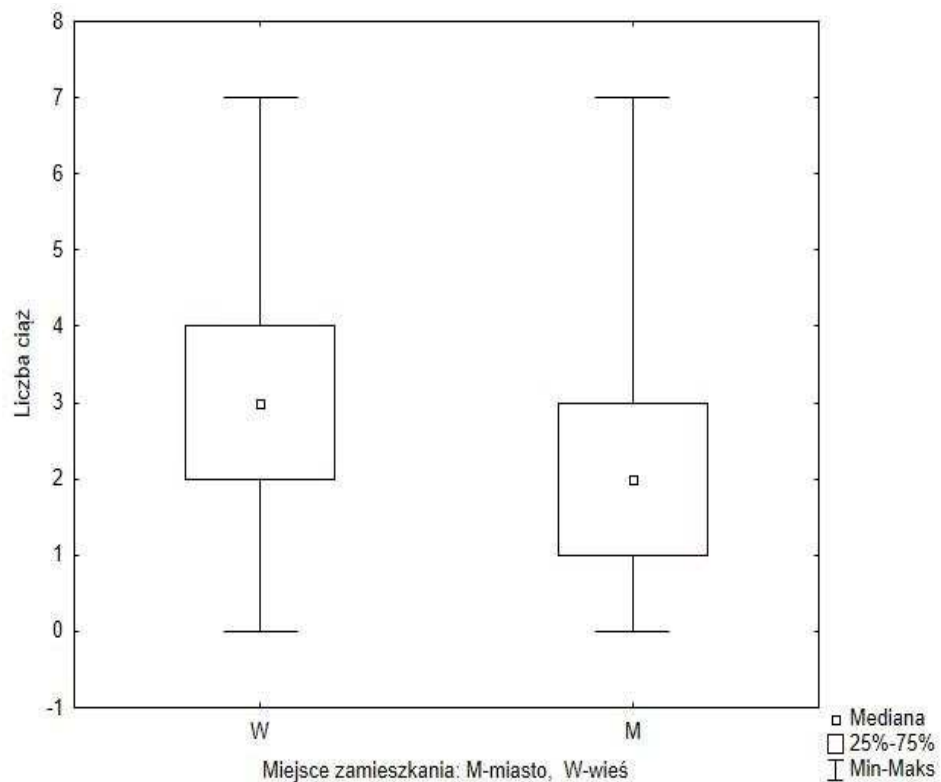
Liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych podczas lub po leczeniu operacyjnym pomimo nie osiągnięcia poziomu znamienności statystycznej była wyższa u kobiet pochodzących ze wsi ( $p=0,07$ ) oraz u kobiet nieposiadających w miejscu zamieszkania poradni chorób kobiecych ( $p=0,05$ ), co może świadczyć o bardziej skomplikowanym zabiegu operacyjnym. Na czas hospitalizacji nie miało wpływu miejsce zamieszkania pacjentki.

Nie wykazano korelacji pomiędzy odległością od ośrodków ginekologicznych a wyjściowym poziomem CA-125 i d-dimerów w surowicy ( $p > 0,05$ ).

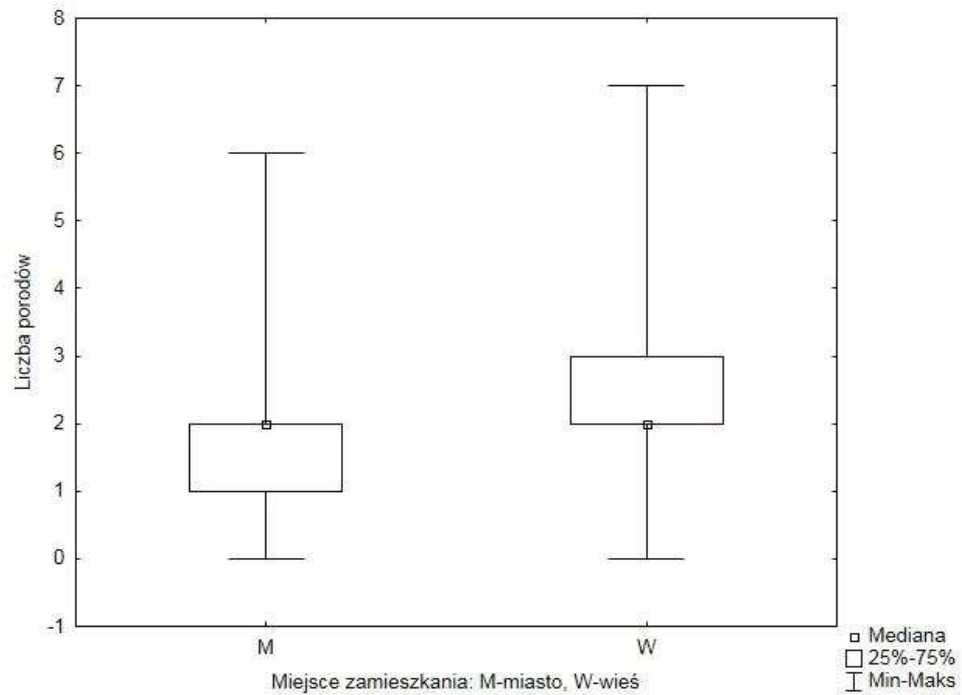
Najważniejsze zależności między danymi demograficznymi chorych a parametrami patoklinicznymi przedstawiono na rycinach 8 – 14.



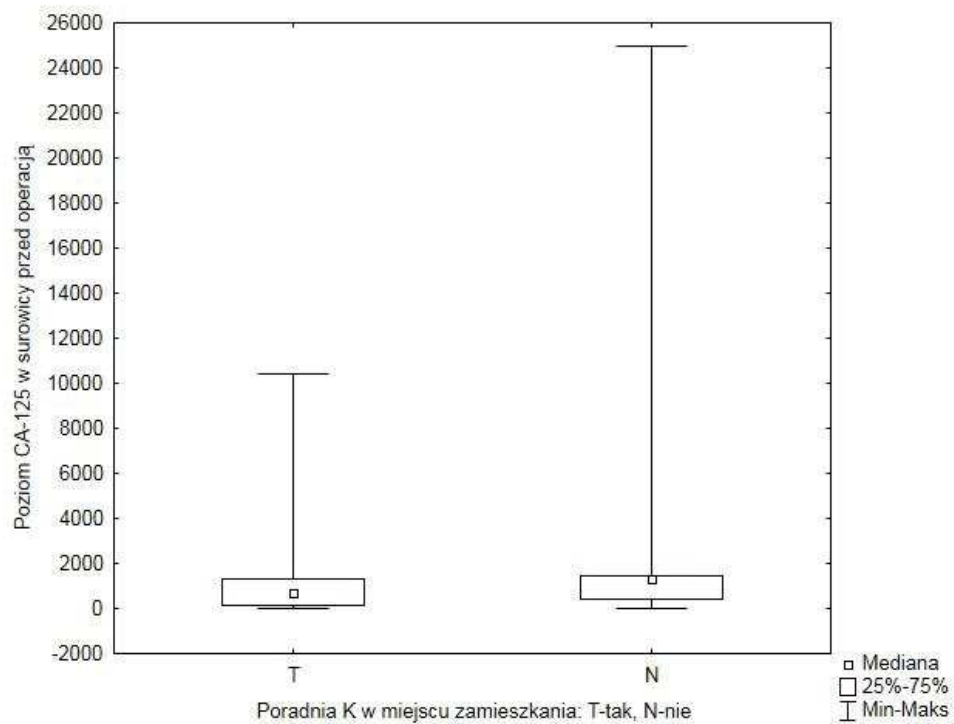
**Rycina 8. Zależność pomiędzy odległością od najbliższego oddziału ginekologicznego a zaawansowaniem raka jajnika wg FIGO ( $p=0,03$ ).**



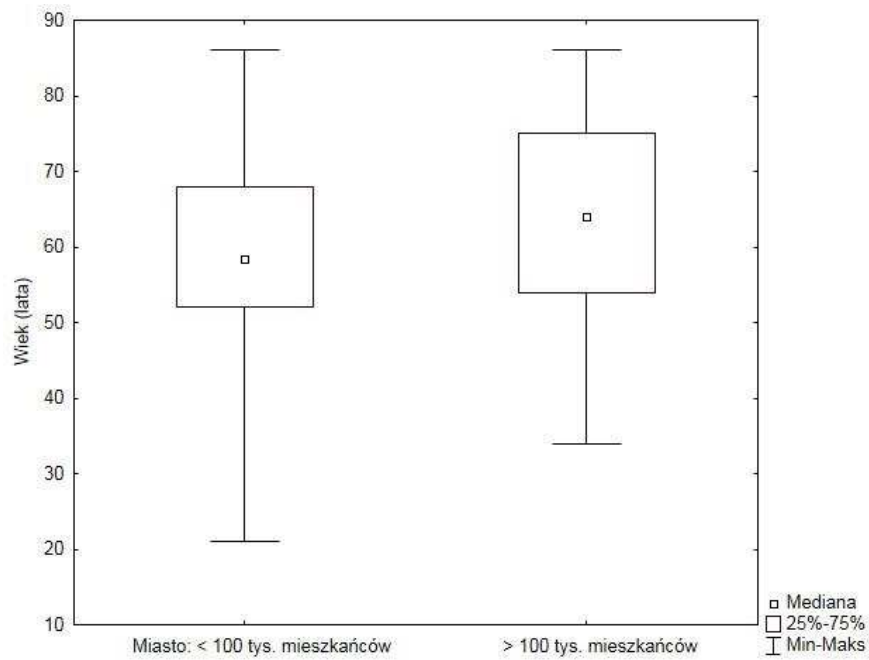
**Rycina 9. Zależność pomiędzy miejscem zamieszkania a liczbą ciąż pacjentek z rakiem jajnika ( $p=0,02$ ).**



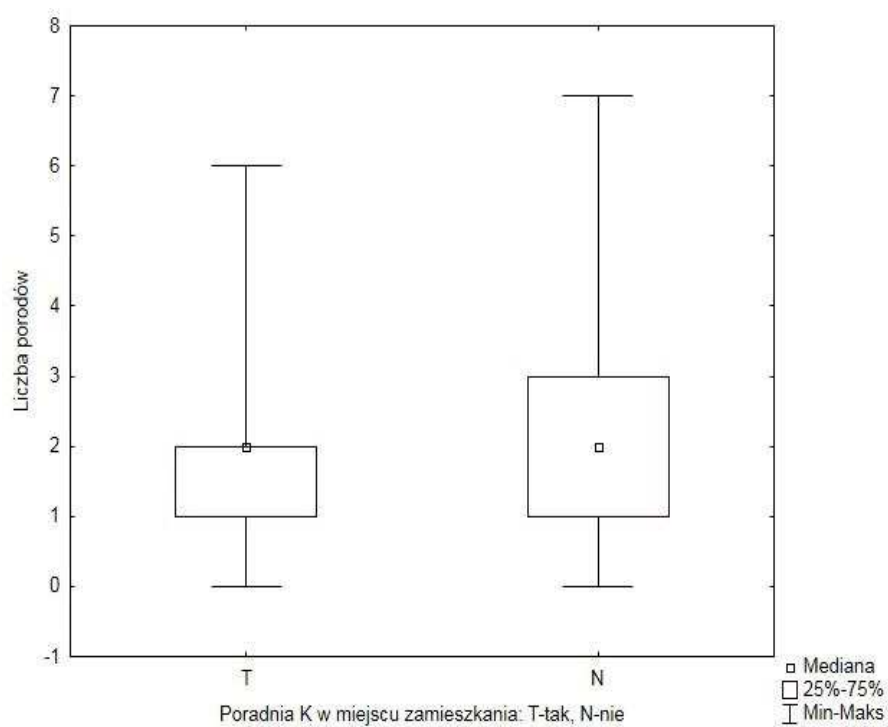
Rycina 10. Zależność pomiędzy miejscem zamieszkania a liczbą porodów pacjentek z rakiem jajnika ( $p=0,002$ ).



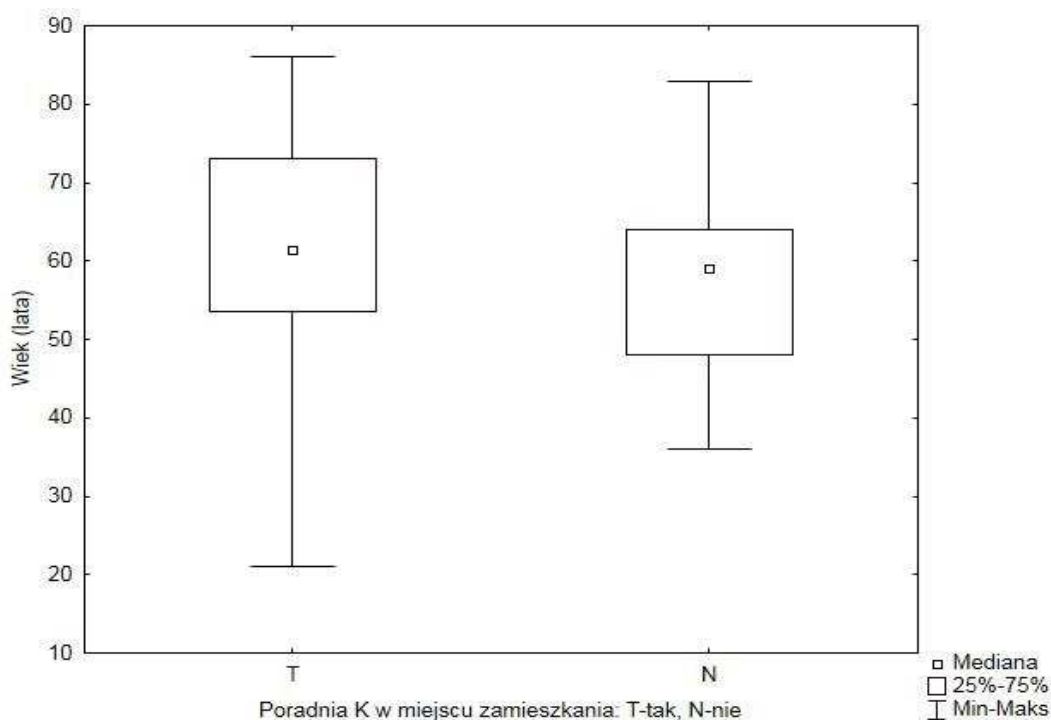
Rycina 11. Zależność pomiędzy dostępnością do Poradni K w miejscu zamieszkania a wyjściowym poziomem CA-125 w surowicy ( $p=0,02$ ).



Rycina 12. Zależność pomiędzy wielkością aglomeracji miejskiej a wiekiem pacjentek chorych na raka jajnika ( $p=0,01$ ).



Rycina 13. Zależność pomiędzy dostępnością do Poradni K w miejscu zamieszkania a liczbą porodów w grupie pacjentek chorujących na raka jajnika ( $p=0,02$ ).

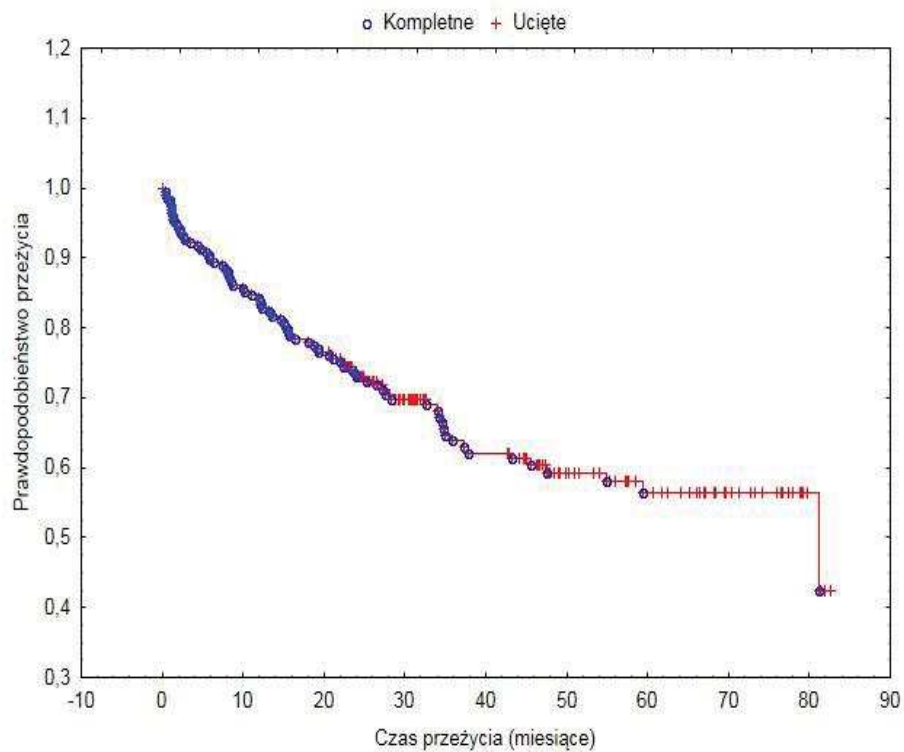


**Rycina 14. Zależność pomiędzy dostępnością do Poradni K a wiekiem pacjentek chorych na raka jajnika ( $p=0,02$ ).**

### **5.7. Analiza zależności między długością przeżycia chorych na raka jajnika a wybranymi parametrami demograficznymi i patoklinicznymi**

W analizowanej grupie chorych na raka jajnika minimalny czas obserwacji pacjentek, liczony od daty operacji wynosił 13 miesięcy. Średni czas przeżycia chorych żyjących ( $n=139$ ) to 43 miesiące (mediana 32). Średni czas przeżycia chorych zmarłych ( $n=79$ ) to 17 miesięcy (mediana 13,5).

Z danych przedstawionych na rycinie 15 wynika, że mediana czasu przeżycia wyznaczona przy pomocy krzywej Kaplana-Meiera wyniosła w badanej grupie 218 chorych 28 miesięcy, zaś prawdopodobieństwo przeżycia pięcioletniego wyniosło 0,56.



**Rycina 15. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera chorych na raka jajnika w analizowanej grupie (n=218).**

W tabelach 14, 15 i 16 przedstawiono wyniki analizy czasu przeżycia w badanej grupie chorych na raka jajnika dla wybranych parametrów klinicznych i demograficznych.

**Tabela 14. Wpływ na przeżycia dwuletnie wybranych parametrów patoklinicznych w badanej grupie.**

Parametr		Prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia	Log-rank p =
Stopień zaawansowania wg. FIGO	I+II vs III+ IV	0,95 vs 0,64	< 0,00001
Stopień zróżnicowania histologicznego (G)	1+2 vs 3	0,82 vs 0,66	0,005
Typ histologiczny raka	brodawkowato-surowiczny vs inny	0,75 vs 0,72	ns
Obecność rozsiewu	nie vs tak	0,98 vs 0,67	< 0,00001
Wodobrzusze	nie vs tak	0,86 vs 0,64	0,00002

ns – nieznamienne statystycznie



Tabela 15. Wpływ choroby resztkowej z rakiem jajnika na przeżycia dwuletnie.

Parametr	Prawdopodobieństwo		p =
	2 letnie przeżycie		
Choroba resztkowa	Nie	0,79	ns
	<1 cm	0,68	
	>1 cm	0,58	

ns – nieznamiennie statystycznie

Tabela 16. Wpływ czynników demograficznych na przeżycia dwuletnie chorych z rakiem jajnika w badanej grupie.

Parametr		Prawdopodo-	Log-rank
		bieństwo	p=
		2-letniego	
		przeżycie	
Miejsce zamieszkania:	M (miasto) vs W (wieś)	0,75 vs 0,64	ns
Miasto:	<100 tys. vs ≥ 100 tys.	0,86 vs 0,68	<b>0,008</b>
Poradnia K:	tak vs nie	0,73 vs 0,71	ns
<b>Najbliższy Oddział</b>			
Ginekologiczny – odległość	< mediany vs ≥ mediany	0,76 vs 0,69	ns
		km (mediana 4,5)	
<b>Oddział Ginekologii</b>			
Onkologicznej GCO –	< mediany vs ≥ mediany	0,67 vs 0,79	<b>0,04</b>
		odległość km (mediana 17)	

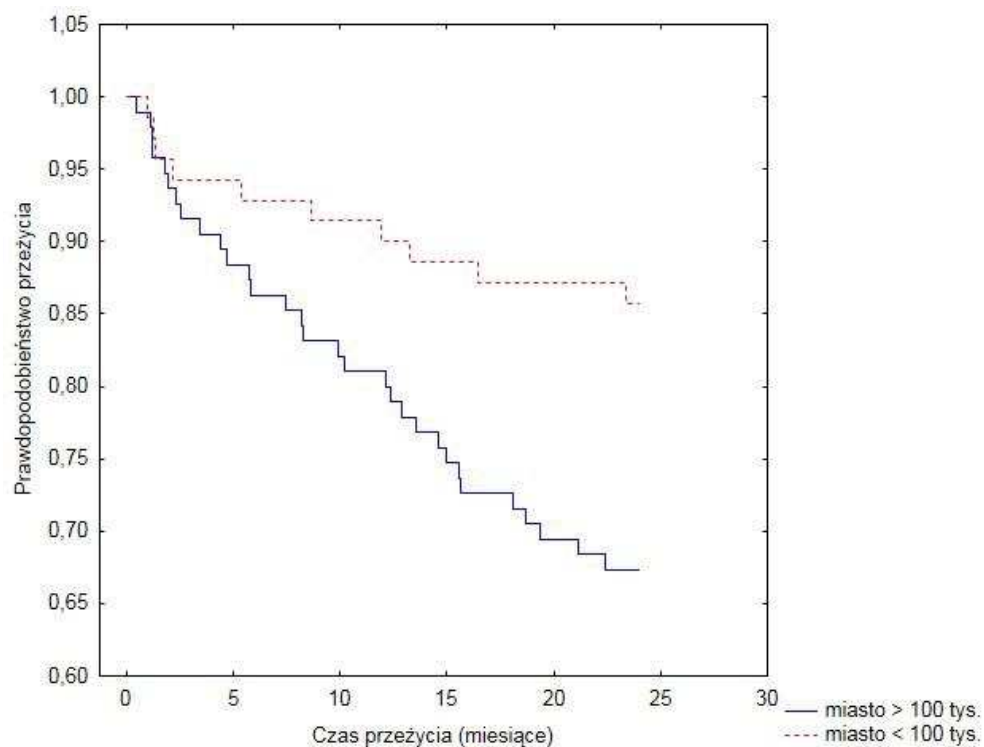
ns – nieznamiennie statystycznie

Dwuletnie przeżycie chorych zależało w znaczącym stopniu od stopnia zaawansowania w skali FIGO. Również wyższy stopień dojrzałości nowotworu (G, czyli grading) wiązał się z wyższą szansą na dwuletnie przeżycie (Tabela 14). Dodatkowo inne parametry świadczące o wyższym zaawansowaniu klinicznym, takie jak obecność wodobrzusza i rozsiewu nowotworowego, wiązały się z niższym prawdopodobieństwem dwuletniego przeżycia.

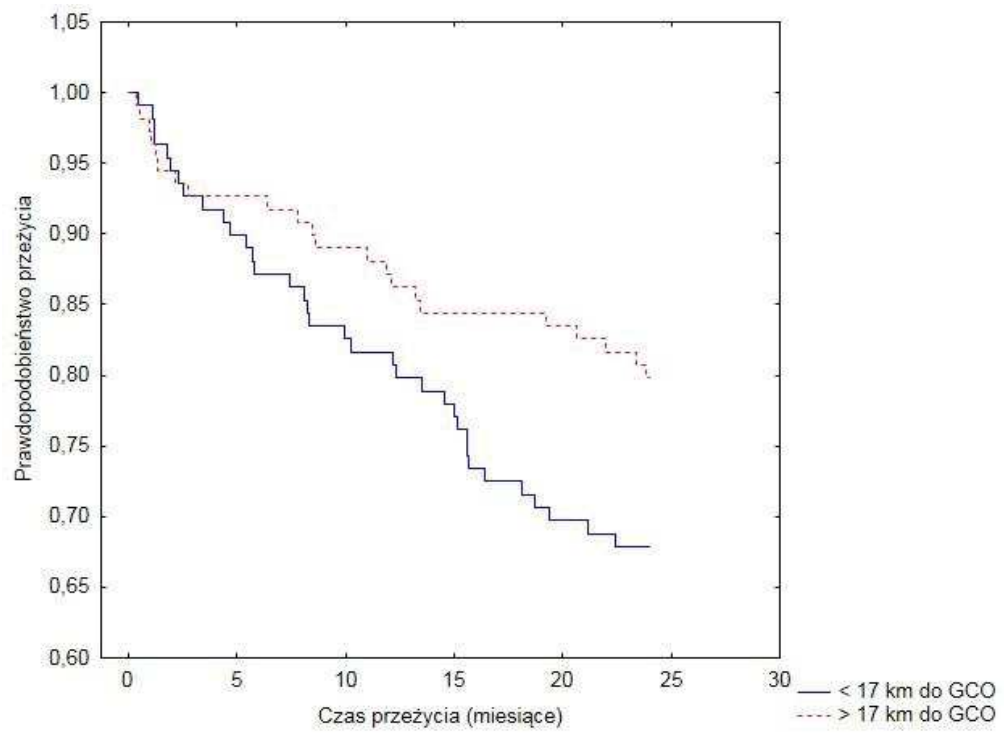
Wyższa radykalność przeprowadzonej operacji wiązała się ze wyższym prawdopodobieństwem dwuletniego przeżycia, jednak nie osiągnęła znamiennej statystycznej (Tabela 15).

Zamieszkanie na wsi w porównaniu z zamieszkaniem w mieście nie wiązało się z statystyczną różnicą w długości czasu przeżycia (Tabela 16). Natomiast zamieszkanie w miejscowości poniżej 100 tys. mieszkańców związane było z wyższą szansą na dwuletnie przeżycie (Tabela 16). Obecność poradni chorób kobiecych oraz bliskość szpitala z oddziałem ginekologii nie wpływała na dwuletnie przeżycia. Bliska odległość od miejsca zamieszkania do Szpitala im. PCK w Gdyni wiązała się z niższą szansą na dwuletnie przeżycie (Tabela 16).

Zależności zawarte w Tabeli 16 obrazują ryciny 16 i 17.



**Rycina 16. Zależność pomiędzy wielkością aglomeracji miejskiej a przeżyciem 2 letnim chorych na raka jajnika w analizowanej grupie (p=0,008).**



**Rycina 17. Zależność pomiędzy odległością od GCO a przeżyciami 2-letnimi chorych na raka jajnika w analizowanej grupie ( $p=0,04$ ).**

## 6. DYSKUSJA

Obecnie w Polsce opublikowano niewiele prac naukowych opisujących wpływ czynników demograficznych na wyniki leczenia raka jajnika. Na całym świecie badacze skupiają się na biologicznych, biochemicznych, patoklinicznych aspektach chorób często pomijając inne czynniki, w tym socjodemograficzne, które mogą wywierać wpływ na czas postawienia właściwej diagnozy, dostępu do wyspecjalizowanej placówki leczniczej, a tym samym na ostateczny efekt leczenia. Dlatego celem niniejszej pracy było przeprowadzenie analizy wpływu czynników demograficznych na przebieg i skuteczność leczenia raka jajnika w wyspecjalizowanym ośrodku, czyli w Gdyńskim Centrum Onkologii. Istotnym powodem do zajęcia się tą tematyką stanowi świadomość tego, że wyniki leczenia raka jajnika w Polsce odbiegają w znacznym stopniu od wyników w Stanach Zjednoczonych i w Europie Zachodniej. Średnie przeżycia pięcioletnie w USA w roku 2010 wynosiły 44,2% [44], w latach 2009-2012 w Finlandii i Szwecji 52% [45], 38% w Danii w latach 2009-2012 [45], w Wielkiej Brytanii w roku 2005 wynosił 43,6% [46], a w Niemczech w latach 2009 40% [47].

W Polsce brak jest nowych doniesień na temat pięcioletnich przeżyć w raku jajnika. Jedną z instytucji zajmujących się badaniem nowotworów w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów. W raporcie na temat pięcioletnich przeżyć z powodu chorób nowotworowych opublikowanym w 2010 roku przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Krajowego Rejestru Nowotworów podano, że przeżycia pięcioletnie w latach 2000-2002 z powodu raka jajnika wynosiły 33% (wskaźnik standaryzowany) [4]. W latach 1995-1999 przeżycia pięcioletnie z powodu raka jajnika w Polsce osiągały zaledwie 31% [48]. W innym badaniu opublikowanym w 2015 roku w renomowanym czasopiśmie „Lancet” zamieszczono informacje na temat pięcioletnich przeżyć z powodu raka jajnika od roku 1995 do 2009 między innymi z Polski, które w latach 1995-1999, 2000-2004 i 2005-2009 wynosiły odpowiednio 30,9%, 32,8% oraz 34,3% [49].

W województwie pomorskim w samym roku 2012 na raka jajnika zachorowały 243 kobiety, liczba zgonów z powodu tej choroby wynosiła 146 [1]. Pośród 17 województw województwo pomorskie zajmuje siódme miejsce, jeśli chodzi o zachorowalność z powodu raka jajnika oraz ósme miejsce z powodu umieralności na ten nowotwór [3].

## **6.1. Czynniki demograficzne w leczeniu raka jajnika w województwie pomorskim**

W przeprowadzonym badaniu oceniłem udział takich czynników demograficznych jak wielkość miejscowości zamieszkania chorych na raka jajnika z terenu województwa pomorskiego, odległość od najbliższego szpitala z oddziałem ginekologii, odległość od Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni oraz obecność poradni chorób kobiecych w miejscu zamieszkania jak też oceniłem ich ewentualny związek z niektórymi patoklinicznymi parametrami raka jajnika oraz wynikami leczenia tego nowotworu. Według dostępnych danych jak dotąd, ani w Polsce, ani w innym kraju europejskim nie poszukiwano jeszcze zależności pomiędzy takimi aspektami demograficznymi, a wynikami leczenia raka jajnika. Co więcej, niewiele jest tego typu publikacji w odniesieniu do innych chorób nowotworowych.

Na Pomorzu leczenie operacyjne chorób nowotworowych narządu rodnego skupia się w dwóch placówkach: w Oddziale Ginekologii Onkologicznej Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni oraz w Oddziale Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku. W obydwu szpitalach istnieją również oddziały i poradnie onkologiczne. W przeprowadzonych badaniach skoncentrowałem się na udostępnionych danych z archiwum Szpitala im. PCK w Gdyni-Redłowie. Założony w 2007 roku oddział ginekologii onkologicznej znacznie zwiększył ilość zabiegów w dziedzinie onkologii ginekologicznej wykonywanych w tym szpitalu, a tym samym przyczynił się do zwiększenia ilości przeprowadzanego leczenia dodatkowego, w tym z powodu raka jajnika. Pozwoliło to na opracowanie stosunkowo licznej grupy analizowanych chorych, która w latach 2007 - 2013 wyniosła 218 chorych.

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono nieliczne prace dotyczące problematyki wpływu czynników demograficznych na leczenie raka jajnika. Połocka Molińska i Jurczyk (2011) oceniały jakość życia kobiet z nieoperacyjnym rakiem jajnika, które mieszkały w Wielkopolsce. Spośród 40 chorych (średni wiek 54 lata) hospitalizowanych w Wielkopolskim Centrum Onkologii od marca 2009 do lipca 2010 w miastach powyżej 100 tys. osób mieszkało 30%, w miastach poniżej 100 tys. – 52,5%, zaś 17,5% pacjentek mieszkało na wsi [50]. We własnych badaniach w miastach powyżej 100 tys. mieszkało aż blisko 50% analizowanych pacjentek, co niewątpliwie ma związek z wielkością aglomeracji trójmiejskiej, w której dominują dwa duże miasta – Gdańsk i Gdynia. Lope i wsp. (2008) analizowali

zachorowania i umieralność z powodu raka jajnika w prowincjach hiszpańskich w latach 1989–1998. Zaobserwowano wyższe ryzyko zgonu w stolicach poszczególnych prowincji, czyli z reguły w największych miastach w danym regionie. Wyniki własnych badań potwierdzają doniesienia z Hiszpanii, ponieważ zamieszkanie w miastach liczących powyżej 100 tyś. mieszkańców wiązało się ze statystycznie krótszym czasem przeżycia [51]. Wydaje się więc, że warto jest przeprowadzać analizę demograficzną w odniesieniu do chorych na raka jajnika (a prawdopodobnie także wobec chorych na inne nowotwory złośliwe), ponieważ może ona ujawnić pewne interesujące zależności między badanymi parametrami a miejscem zamieszkania pacjentów.

W przeprowadzonych badaniach własnych wykazano interesujące zależności dotyczące wpływu czynników demograficznych na obraz patokliniczny choroby. Podobnie do innych autorów analizujących sytuację demograficzną w Polsce, także we własnym materiale zaobserwowałem większą ilość ciąż i porodów u kobiet ze wsi w porównaniu do chorych zamieszkujących w miastach. Analiza miejsca zamieszkania (wieś/miasto) nie wykazała różnic w zakresie rozpoznań w klasyfikacji FIGO, czy innych parametrów zakresu przeprowadzonego zabiegu operacyjnego. Co więcej, chociaż chore na raka jajnika mieszkające w miejscowościach poniżej 100 tyś. mieszkańców (a więc i na wsi) były znamienne młodsze (średnia wieku kobiet zamieszkujących w miejscowościach poniżej 100 tyś. mieszkańców to 58 lat, mieszkających w miastach powyżej 100 tyś. mieszkańców - 63 lata), jednak pomimo to nie wykazano statystycznych różnic w skali zaawansowania klinicznego FIGO. Nieoczekiwanym stwierdzeniem było zaobserwowanie, że stosunkowo częściej dokonywano zabiegów w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentek pochodzących ze wsi ( $p=0,04$ ). Być może jest to przypadkowa zmienna, ale może też sugerować większy zakres zmian w obrębie jamy brzusznej u chorych mieszkających na wsi z powodu być może późniejszego wykrycia nowotworu. Przypuszczenie to wydaje się potwierdzać analiza wpływu innego czynnika, który stanowiła obecność, a więc i łatwiejszy dostęp, do poradni chorób kobiecych w miejscu zamieszkania. U chorych na raka jajnika niemających dostępu do poradni K w miejscu zamieszkania częściej dochodziło do zabiegów rozległego usuwania otrzewnej ściennej, a przedoperacyjny poziom antygenu Ca 125 był wyższy. Ponieważ poradnie chorób kobiecych są zlokalizowane w miastach, zgodnie z oczekiwaniami chore z dostępem do poradni K były znamienne statystycznie młodsze i rzadziej rodziły, niż pacjentki bez dostępu do poradni K.

Przeprowadzona analiza nie potwierdziła nasuwającego się wcześniej przypuszczenia, że utrudniony dostęp pacjentek mieszkających na wsi do poradni K lub szpitala z oddziałem ginekologii, a tym samym do specjalistycznej opieki, mógłby prowadzić do występowania bardziej zaawansowanych postaci raka jajnika. Okazało się, bowiem, że pod tym względem zaobserwowano znaczne podobieństwo między chorymi mieszkającymi na wsi i w miastach. Najprawdopodobniej wynika to z opisanych w dalszej części tego rozdziału problemów z brakiem klinicznych objawów wczesnej choroby, a tym samym z brakiem skutecznej diagnostyki wczesnych postaci raka jajnika. Własne obserwacje są pod tym względem pionierskie w skali kraju.

Praca wykazała również bardzo ciekawe zależności między odległością miejsca zamieszkania pacjentek od najbliższej położonego oddziału ginekologii. Obecność szpitala w bliskości miejsca zamieszkania pacjentek wiązała się z rozpoznaniem raka jajnika we wcześniejszych stadiach zaawansowania klinicznego (tabela 11). Przyczyny takiej sytuacji, bardzo istotnej dla wszczęcia wcześniejszego, tym samym, leczenia specjalistycznego są wielorakie. Być może dzieje się tak, ponieważ szpitale zapewniają możliwość wykonania specjalistycznych badań diagnostycznych, takich jak badania tomokomputerowe lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy mniejszej, które bywają pomocne w diagnozowaniu zaawansowanych stadiów choroby. Dodatkowo, wpływ na taki wynik może mieć większe doświadczenie lekarzy pracujących w szpitalach, w porównaniu do posiadanego przez lekarzy z przychodni. Oprócz przeprowadzania diagnostyki u chorej z podejrzeniem raka jajnika przez szpitale ościenne, lekarze z tych jednostek często telefonicznie ustalają termin przekazania pacjentki do ośrodka o wyższej referencyjności, czyli do szpitala UCK w Gdańsku lub Szpitala im. PCK w Gdyni. Często, z uwagi na konieczność pokonania przez chorą znaczących odległości od niektórych miejscowości z rejonu Pomorza do szpitala w Gdyni, przyjęcia takich pacjentek są przyspieszane z pominięciem wizyty celem zakwalifikowania się do operacji z wyznaczeniem terminu operacji. Docelowo skraca to czas oczekiwania na operację i sprzyja szybszemu rozpoczęciu leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zamieszkanie chorej w miejscowości ze szpitalem z oddziałem ginekologii (w województwie pomorskim jest 20 takich szpitali) nie wpływało na czas przeżycia. Powodem takiego stanu jest prawdopodobnie to, że w analizowanej grupie chorych specjalistyczne leczenie operacyjne przeprowadzane było w

Gdyńskim Centrum Onkologii a nie w szpitalach o niższym stopniu referencyjności. Natomiast obecność szpitala z oddziałem ginekologii najwyraźniej nie wpływa na dalsze etapy leczenia, w tym leczenia systemowego oraz wtórnych operacji cytoredukcyjnych, ponieważ ich przeprowadzanie nie jest uwarunkowane obecnością chorej na oddziale ginekologicznym, lecz zależy od lekarzy z poradni onkologicznych. Nie ma publikacji, do których można porównać uzyskane wyniki.

Odległość miejsca zamieszkania pacjentek od Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni nie korelowała z zaawansowaniem klinicznym choroby. Oddział Ginekologii Onkologicznej znajdujący się w tej placówce zajmuje się głównie leczeniem chorób narządu rodne u pacjentek pochodzących z rejonu Pomorza. W Szpitalu im. PCK w Gdyni nie ma poradni ginekologii onkologicznej, w której można byłoby prowadzić ambulatoryjne przyjęcia pacjentek i wyszukiwać w ten sposób chore z rakiem jajnika. Najczęściej chore z podejrzeniem raka jajnika lub guza miednicy mniejszej kierowane są z gabinetów specjalistycznych, czy z innych szpitali do Gdyńskiego Centrum Onkologii lub do Oddziału Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku celem leczenia operacyjnego. Obydwie pomorskie placówki referencyjne w zakresie leczenia operacyjnego raka jajnika pełnią rolę wykonawczą, a nie diagnostyczną, w stosunku do chorych na nowotwory narządu rodne. A więc inne placówki medyczne decydują o skierowaniu pacjentki na zabieg operacyjny. Z tego względu brak różnic w obrazie klinicznym raka jajnika w zależności od odległości od Szpitala Morskiego im. PCK wydaje się zrozumiały. Nie istnieją obecnie publikacje, do których można byłoby się odnieść w przypadku takich danych.

Najistotniejszymi parametrami mającymi wpływ na długość przeżycia w raku jajnika są: stopień zaawansowania klinicznego w skali FIGO, stopień zróżnicowania histologicznego, obecność rozsiewu choroby i obecność wodobrzusza [52]. Analiza materiału własnego potwierdza te spostrzeżenia. Natomiast analiza wpływu choroby resztkowej na przeżycia dwuletnie nie dostarczyła wyników o znamienności statystycznej, inaczej niż w doniesieniach [25, 53-56]. Być może, taka rozbieżność wynika z długości czasu obserwacji chorych, który u innych autorów wynosił pięć lat [53-55], natomiast w przeprowadzonym badaniu osiągnął jedynie dwa lata.



W zakresie badanych czynników demograficznych wykazano istotny wpływ na przeżycia dwuletnie faktu zamieszkania w mieście o liczbie ludności powyżej vs poniżej 100 tyś. oraz w miejscu mniej lub bardziej odległym od Gdyńskiego Centrum Onkologii. Wbrew wyjściowym przypuszczeniom przeżycia w miastach liczących poniżej 100 tyś. mieszkańców były znamienne dłuższe. Również odległość większa niż 17 kilometrów od szpitala PCK w Gdyni wiązała się z dłuższym czasem dwuletniego przeżycia pacjentek (0,79 vs 0,67). Dane te po części się pokrywają. Dotyczą osób spoza Trójmiasta i potocznego Małego Trójmiasta (czyli Rumii, Wejherowa i Redy). Te pozornie zaskakujące obserwacje można wytłumaczyć tym, że chore pochodzące z miejscowości poniżej 100 tyś. mieszkańców były młodsze, co według doniesień z literatury medycznej współgra z mniejszym zaawansowaniem choroby u młodszych kobiet i tym samym lepszym rokowaniem wyrażonym dłuższym czasem przeżycia [57-60]. Czy dłuższy czas przeżycia kobiet mieszkających z dala od Gdyni może mieć związek z ewentualnie wolniejszym i spokojniejszym trybem życia prowadzonym w mniejszych miejscowościach, pozostaje w sferze domniemań. Potwierdzeniem uzyskanych wyników jest przytaczana już publikacja hiszpańska, w której również zaobserwowano zwiększoną umieralność z powodu raka jajnika w miastach będących stolicą danej prowincji, które z reguły są największymi miastami danego regionu [51]. Z drugiej strony w innej pracy Bristow i inni zauważyli, że pacjentki zamieszkałe w odległości powyżej 32 kilometrów od szpitala, w którym leczy się co najmniej 20 przypadków raka jajnika rocznie, mają wyższe szanse na otrzymanie leczenia niezgodnego z wytycznymi NCCN [61], a tym samym niższe szanse na przeżycie. Jest to doniesienie zupełnie różniące się od zaprezentowanych w niniejszej pracy wyników własnych badań. Najprawdopodobniej przyczyną takiej sprzeczności są znaczne różnice w modelach organizacji służby zdrowia w Polsce i Stanach Zjednoczonych. W USA jednym z kryteriów klasyfikowania ośrodków opieki stacjonarnej jest ilość pacjentów leczonych rocznie. W przypadku raka jajnika określa się leczenie pacjentów w ilości powyżej (*ang.* High Volume Hospital - HVH) i poniżej (*ang.* Low Volume Hospital-LVH) 20 rocznie. Leczenie w ośrodkach HVH jest skuteczniejsze [62], jednakże dostęp do nich jest ograniczony, zależy głównie od statusu socjoekonomicznego pacjentki i rodzaju jej ubezpieczenia zdrowotnego. W województwie pomorskim leczenie chorób nowotworowych narządu rodowego, w tym raka jajnika, odbywa się we wspomnianych dwóch ośrodkach, gdzie leczy się co najmniej 50 przypadków rocznie. Leczenie obejmuje wszystkie pacjentki, każda osoba ubezpieczona ma równy dostęp do ośrodków publicznej opieki zdrowotnej,

niezależnie od statusu socjoekonomicznego. Natomiast w innych szpitalach na terenie Pomorza sporadycznie dochodzi do leczenia pacjentek z rakiem jajnika.

## **6.2. Inne aspekty związane z leczeniem raka jajnika w Polsce i w świecie**

### **6.2.1. Problemy w diagnostyce raka jajnika**

Najczęściej rak jajnika jest rozpoznawany dopiero w zaawansowanym stopniu klinicznym FIGO III i IV, stanowiąc ok 75% wszystkich rozpoznań [63]. Podobnie, w grupie pacjentek objętych niniejszym badaniem najczęstszy III stopień FIGO obejmował 59%, a najwyższy czwarty stopień dotyczył 13% chorych. Leczenie wcześniejszych stadiów raka jajnika wiąże się ze znacząco lepszym rokowaniem [6], dlatego poszukuje się optymalnych metod wczesnego wykrywania tej choroby. W badaniu z 2013 roku [64] pośród rodzin, w których występował rak jajnika, poszukiwano skutecznej metody nadzoru nad pozostałymi kobietami w rodzinie celem wczesnego wykrycia ewentualnego nowotworu. W tym celu przez 5,5 lat wykonywano co 4 miesiące oznaczenie poziomu stężenia Ca 125 w surowicy krwi oraz ultrasonograficzne badanie przezpochwowe. Pomimo tak intensywnych kontroli odsetek wykrytych raków jajnika w niskim stopniu zaawansowania (I i II) był niezadowalający i nie przewyższał ilości zdiagnozowanych raków jajnika pośród kobiet badanych standardowo raz do roku [64]. Inne badania poszukiwały najskuteczniejszej metody badań przesiewowych pacjentek. Porównywano skuteczność łączonych metod: badania USG dopochowowego wraz z poziomem Ca 125, samego stężenia tego białka lub nie podjęciu screeningu. Wykazano przewagę metody łączonej, jeśli chodzi o czułość i swoistość [65].

Obecnie nie dysponujemy żadnymi w pełni skutecznymi metodami diagnostyki obrazowej wykrywania wczesnych stadiów raka jajnika. W przypadku wykrycia zmiany na jajniku, bądź w miednicy mniejszej, poszukiwano metod precyzyjnego przedoperacyjnego rozróżnienia, czy wykryta zmiana jest łagodna czy złośliwa. Jednym z osiągnięć ostatnich lat jest zastosowanie algorytmu ROMA (risk ovarian malignancy algorithm), czyli formuły pozwalającej ocenić na podstawie wieku pacjentki, stężenia białka Ca 125 oraz białka HE4 (czwartej frakcji ludzkiego białka najądrza) potencjalną złośliwość guza nowotworowego. Co najważniejsze, metoda ta cechuje się wysoką czułością nawet do 90% i swoistością do 82,1% [66]. Metoda ta jest w Polsce coraz szerzej dostępna. W Polsce większość laboratoriów oferuje oznaczenie algorytmu ROMA, a jego cena nie wydaje się wygórowana, ponieważ

wynosi około 100 zł. Dzięki temu jest coraz częściej stosowana i przydatna w przedoperacyjnej ocenie zmiany. Białko HE4 pojawia się w krwiobiegu chorej wcześniej niż Ca 125, co daje nadzieje na użycie go, jako potencjalnego markera wczesnego raka jajnika, jednak konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań przed wprowadzeniem go do użytku klinicznego [19, 20].

W przypadku raka jajnika ważne jest rozpoznanie pierwszych, często zupełnie nie swoistych objawów choroby takich jak wzdęcia, uczucie pełności po posiłku, bóle jamy brzusznej i miednicy mniejszej, częstomocz lub nagląca potrzeba oddania moczu [67, 68], które przede wszystkim powinny być zauważane przez lekarzy ginekologów. Innym kluczowym elementem jest przeprowadzenie dokładnego badania podmiotowego, w szczególności wywiadu rodzinnego w kierunku chorób nowotworowych, ponieważ aż 10-15% wszystkich raków jajnika występuje dziedzicznie [30]. Diagnoza raka jajnika w kolejnych stadiach FIGO wiąże się z znacząco niższym pięcioletnim czasem przeżycia dla kolejnych stopni wynosząc 86,4%, 69,2%, 40,2% i 18,6% [6]. Wystąpienie niektórych objawów choroby, jak wodobrzusze, związane jest z krótszym czasem przeżycia [6], co również potwierdziło się w niniejszym badaniu. Prawie połowa pacjentek objętych badaniem chorych nie miała żadnych objawów choroby.

W przeprowadzonej pracy wykazano, że zamieszkanie w miejscowościach poniżej 100 tyś. mieszkańców wiązało się z dłuższym czasem przeżycia, a chore, które mieszkały w bliskości oddziału Ginekologii rozpoznawano w niższym stopniu zaawansowania klinicznego. Póki co, jest to pierwsze tego typu spostrzeżenie na skalę światową, nie ma publikacji, do których można porównać osiągnięte wyniki. Tak istotne zależności rozpoznania choroby oraz wpływu miejsca zamieszkania na wyniki leczenia raka jajnika świadczą o dużych dysproporcjach w wykrywaniu i leczeniu chorych z rakiem jajnika województwie pomorskim. Konieczne jest dalsze przeprowadzenie poszukiwania podobnych zależności w odniesieniu do innych chorób nowotworowych.

### **6.2.2. Leczenie raka jajnika**

Leczenie raka jajnika odbywa się zgodnie ze światowymi standardami ustalonymi przez towarzystwa onkologiczne oraz organizacje, jak NCCN (National Comprehensive Cancer Network). W większości przypadków jest leczeniem skojarzonym, polegającym na leczeniu operacyjnym i chemioterapii.

Chirurgiczne radykalne leczenie tego nowotworu obarczone jest ryzykiem śmiertelności w okresie okołoperacyjnym. W badaniu z 2007 roku na grupie 112 pacjentek chorujących na raka jajnika, spośród których w trakcie zabiegu doszło do konieczności usunięcia śledziony, zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu okołoperacyjnego. Autorzy pracy proponują, aby w każdym przypadku raka jajnika zawsze rozważać potencjalne korzyści i ocenić ryzyko groźnych powikłań związanych ze znaczną rozległością zabiegu operacyjnego [22, 69]. Pomimo takich doniesień, obecne zalecenia FIGO w leczeniu raka jajnika nakazują jak największą radykalność zabiegu, tym bardziej, że wykazano, iż ilość pozostawionego nowotworu po operacji jest czynnikiem predykcyjnym. W metaanalizie przeżycia dużej grupy (6885) chorych na raka jajnika wykazano, że jednym z najsilniejszych determinantów przeżycia chorych w stadium III i IV FIGO była maksymalna cytoredukcja [25, 70].

Kolejnym aspektem współczesnej terapii chorób nowotworowych jest dążenie do centralizacji leczenia w multidyscyplinarnych ośrodkach wielospecjalistycznych. Jednym z najbardziej znanych ośrodków onkologicznych na świecie jest Mayo Clinic w Stanach Zjednoczonych, które zatrudnia ponad 4000 lekarzy i przyjmuje rocznie około 131000 pacjentów. Żaden z polskich centrów onkologii nie działa w takiej skali. W województwie pomorskim leczenie operacyjne chorób nowotworowych narządu rodowego skupia się w dwóch placówkach: Oddziale Ginekologii Onkologicznej Szpitala im. PCK w Gdyni oraz Klinice Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku. W obydwu szpitalach istnieją również oddziały i poradnie onkologii i chemioterapii. Niestety, istnieją istotne ograniczenia w możliwościach leczenia raka jajnika, które wynikają między innymi z niedostatecznej infrastruktury oddziałów: ilości łóżek szpitalnych, dostępu do sal operacyjnych, jak i liczebności wykwalifikowanego personelu medycznego. W województwie pomorskim jest 9 specjalistów ginekologii onkologicznej, w tym jeden w wieku emerytalnym, co powoduje, że oczekiwanie na termin operacji raka jajnika w szpitalu Morskim w Gdyni wynosi do 4 tygodni. Jak wspomniano, skuteczność leczenia operacyjnego raka jajnika uwarunkowana jest radykalnością operacji, która zależy zarówno od umiejętności chirurga ginekologa, jego doświadczenia zabiegowego, używanego sprzętu operacyjnego, jak i zaplecza opieki pooperacyjnej. W badaniach amerykańskich wykazano, że pacjentki operowane przez ginekologa onkologa, w porównaniu z operowanymi przez ginekologa lub chirurga, częściej poddawane są optymalnej operacji, a tym samym osiągają wyższą przeżywalność [71, 72].

Korzyści wynikające z centralizacji leczenia raka jajnika znalazły potwierdzenie w badaniu przeprowadzonym w Uniwersytecie Kalifornijskim. Wykazano w nim, że leczenie raka jajnika w ośrodkach mających poniżej 20 przypadków rocznie oraz przez lekarzy operujących poniżej 10 przypadków raka jajnika rocznie wiąże się ze znacznie krótszym czasem przeżycia (25,1 vs 40,2 miesiąca) [62]. W świetle tych, oraz innych danych, wyodrębnienie dwóch wiodących ośrodków onkologii ginekologicznej w województwie pomorskim, które skupiają leczenie nowotworów narządu rodowego, wydaje mieć istotne znaczenie dla skuteczności leczenia. Niestety, nie wszystkie dostępne światowe sposoby leczenia raka jajnika są dostępne we wszystkich ośrodkach w Polsce. Metoda HIPEC (*ang.* hyperthermic intraperitoneal chemotherapy), czyli, dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii jest jedną z nowych metodą w leczeniu tej choroby [73] pomimo wprowadzenia jej do chirurgii innych nowotworów przed 30 laty [74]. Polega ona na użyciu cystostatyku w perfuzyjnym przepływie w obrębie otrzewnej, podgrzany do temperatury od 37°C do 42°C, po przeprowadzeniu operacji cytoredukcyjnej. Zastosowanie miejscowe chemioterapeutyków pozwala na użycie ich znacznie wyższych stężeń, 20- do 100-krotnie wyższych niż w przypadku leczenia systemowego. Jak dotąd, rola terapii HIPEC w leczeniu raka jajnika nie została jednak w pełni ustalona. Część autorów sugeruje, że jest to metoda stosunkowo bezpieczna [75]. Natomiast wstępne wyniki innych badań sugerują brak korzyści klinicznych ze stosowania tego sposobu leczenia, ponieważ nie wydłuża on czasu przeżycia pacjentek [76]. Oczekujemy na wyniki badań randomizowanych oceniających przydatność HIPEC w leczeniu raka jajnika [77]. W województwie pomorskim leczenie chorób nowotworowych przy użyciu metody HIPEC prowadzone jest w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku, jednak do tej pory nie opublikowano wyników leczenia raka jajnika w tym ośrodku w sposób jednoznacznie oceniający wartość HIPEC w terapii.

Schematy przeprowadzania leczenia dodatkowego, czyli głównie chemioterapii, są na całym świecie podobne i bazują na wytycznych opracowywanych przez towarzystwa onkologiczne. Rozpoczęcie chemioterapii po leczeniu operacyjnym powinno być jak najszybsze [78, 79], np. w Szpitalu im. PCK w Gdyni wszczęcie chemioterapii w raku jajnika następuje po ok. 21 dniach od zabiegu. Należy jednak podkreślić, że warunkiem otrzymania przez pacjenta leczenia chemioterapeutykami jest odpowiedni ogólny stan zdrowia chorej, oceniany przez onkologa najczęściej w skali ECOG Performance Status (*ang.* Eastern Cooperative Oncology Group), w skrócie PF. Jest to pięciostopniowa skala oceniająca

sprawność fizyczną i jakość życia chorej. Aby pacjentka mogła być zakwalifikowana do otrzymywania chemioterapii jej wskaźnik PF nie może przekraczać 2, co oznacza, że przebywanie w łóżku nie może zajmować choremu powyżej połowy dnia, musi być zdolny do wykonywania czynności osobistych, natomiast może być niezdolny do wykonywania czynności zawodowych. Stopień trzeci oznacza przebywanie w łóżku powyżej połowy dnia i ograniczoną zdolność wykonywania czynności osobistych [80]. Pamiętając, że najbardziej optymalnym czasem na otrzymanie leczenia dodatkowego jest krótki, nieprzekraczający trzech tygodni okres po operacji, z reguły rozległej, można wnioskować, że część pacjentek nie zdąży osiągnąć wystarczającej sprawności ogólnej pozwalającej na wdrożenie leczenia dodatkowego, czyli chemioterapii. Inna część chorych wyjściowo jest operowana w stanie wyższym niż PF 2, co również prowadzi do dyskwalifikacji z leczenia dodatkowego. Dlatego warunkiem udanej terapii skojarzonej, czyli chirurgii oraz chemioterapii jest jak najwcześniejsze podjęcie leczenia raka jajnika, zanim dojdzie do wyniszczenia organizmu na skutek choroby nowotworowej oraz osiągnięcie najwyższej radykalności operacyjnej, z uwzględnieniem wydolności fizycznej organizmu pacjentki, aby możliwe było przeprowadzenie leczenia dodatkowego.

W przypadku pacjentek analizowanych w niniejszej pracy, rozpoczęcie chemioterapii w Gdyńskim Centrum Onkologii po pierwotnym zabiegu operacyjnym następowało po około trzech tygodniach. Dane te świadczą o tym, że w GCO leczenie raka jajnika przeprowadzane jest zgodnie ze światowymi standardami oraz o tym, że osiągnane wyniki są wiarygodne i mogą być porównywane z rezultatami osiąganymi przez inne ośrodki. Za wiarygodny należy zatem uznać wykazany w niniejszej pracy wpływ czynników demograficznych na kliniczno-patologiczną charakterystykę raka jajnika oraz na wyniki leczenia tego nowotworu na terenie województwa pomorskiego.

### **6.2.3. Kosztoefektywność leczenia raka jajnika**

Koszty leczenia raka jajnika są wysokie, składają się na nie przeprowadzanie diagnostyki, hospitalizację pacjentki związaną z operacją, koszty leczenia operacyjnego, rekonwalescencji, leczenia dodatkowego i ich potencjalnych powikłań oraz rehabilitacji. Innymi kosztami związanymi z leczeniem chorób rozrostowych są nakłady finansowe na leki, takie jak chemioterapeutyki, antybiotyki, leki przeciwwkrzepliwie, przeciwbólowe i przeciwwymiotne. Obecnie linie terapii w chorobie nowotworowej w znacznej mierze

uwzględniają analizy kosztowej efektywności leczenia, czyli oceny efektywności leczenia w oparciu o poniesione koszty. Analizy takie rozpoczęto w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej już w latach osiemdziesiątych XX wieku, zaś ich wpływ na zalecane strategie leczenia chorób z roku na rok staje się coraz istotniejszy.

Według protokołów leczenia raka jajnika pochodzących z amerykańskich wytycznych NCCN kolejnym etapem leczenia po zabiegu operacyjnym zaawansowanych stadiów raka jajnika jest chemioterapia. Leczenie w podstawowym schemacie wiąże się z otrzymaniem sześciu cykli chemioterapii bazującej na Paclitaxelu oraz karboplatynie. Nie są to leki, które wybiórczo niszczą komórki nowotworowe, ponieważ wywierają wpływ na cały organizm. Ich najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: neutropenia, leukopenia, zakażenia, małopłytkowość, łysienie, ból stawów, reakcje nadwrażliwości, uderzenia krwi do głowy, brak łaknienia, parestezja, senność, niedociśnienie, bóle mięśni i stawów, obrzęk, osłabienie.

Podobnie jak w terapii innych rodzajów chorób nowotworowych, także w raku jajnika wprowadzane są modyfikacje podstawowej terapii, które oceniane są następnie pod kątem ich kosztowej efektywności. Jako przykład można podać próby wprowadzenia do terapii raka jajnika tzw. leków biologicznych, opartych m.in. na ich działaniu antyangiogennym. W raku jajnika pierwszym takim lekiem był bewacyzumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi angiogennej cytokiny VEGF (naczyniowo-naskórkowemu czynnikowi wzrostu). W Polsce wskazaniem do stosowania bewacyzumabu w raku jajnika jest leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO) raka jajnika, jednak dostęp do tego leku (podobnie jak do większości innych leków biologicznych) bywa utrudniony z uwagi na jego wysoką cenę. Dowodem na to jest fakt, że w prezentowanych w tej rozprawie badaniach własnych jedynie jedna pacjentka z pośród 218 otrzymała terapię tym lekiem. Na świecie korzyści z wdrożenia tego preparatu w leczeniu raka jajnika zostały szczegółowo ocenione podczas jego prób klinicznych. Niewątpliwym jest wydłużenie PFS (Progression Free Survival), czyli czasu do wznowy choroby, u chorych, którym dodano ten lek do standardowej terapii. W badaniu ICON 7 PFS uległ wydłużeniu o 1,5 miesiąca do 21,8 miesięcy, a w próbie klinicznej GOG-0218 o 0,9 miesiąca do 11,2 miesięcy [81, 82]. Mimo wydłużenia PFS analiza kosztowej efektywności bewacyzumabu w leczeniu raka jajnika stawia pod znakiem zapytania sens jego stosowania. W 2011 roku w Stanach Zjednoczonych wykonano analizę kosztów w grupie 600 pacjentek objętych próbą kliniczną GOG-0218. Koszt podstawowego schematu leczenia karboplatyną i paklitakselem wyniósł 2,5 mln dolarów



skutkując PFS wynoszącym 10,3 miesiąca, koszt terapii w schemacie podstawowym poszerzonym o bewacyzumab wyniósł 21,4 mln USD, przy czym osiągnięto przedłużenie PFS o 0,9 miesiąca, natomiast koszt podstawowego schematu terapii uzupełnionego o przedłużone podawanie bewacuzymabu wynosił aż 78,3 mln USD skutkując wydłużeniem PFS o 3,8 miesiąca [83]. Wyniki te wskazują dość jednoznacznie na to, że koszt podstawowej terapii raka jajnika uzupełnionej podawaniem bewacyzumabu nie przekłada się na istotne wydłużenie przeżycia chorych [84]. Ponadto, w najnowszym badaniu z 2015 roku wykazano stosunkowo niewielkie polepszenie jakości życia chorych na raka jajnika otrzymujących dodatkowo bewacyzumab w porównaniu do tych, które otrzymywały standardową terapię, w odniesieniu do ponoszonych kosztów [85]. Autorzy analizy przeprowadzonej w kraju wysokorozwiniętym (Stany Zjednoczone), znacznie bardziej zamożnym od Polski, wskazują na niewspółmiernie wysoki koszt podstawowej terapii raka jajnika uzupełnionej o lek antyangiogeny w porównaniu do uzyskanych korzyści. W świetle tych doniesień, należy przyjąć, że grupa chorych na raka jajnika będąca przedmiotem niniejszej rozprawy, otrzymywała właściwe leczenie (zabieg operacyjny oraz podstawowy schemat chemioterapii), mimo to jednak mediana czasu przeżycia pacjentek objętych badaniem wynosiła 28 miesięcy, czyli przeżycia dwuletnie wynosiły 63,7%. W wysokorozwiniętych krajach świata dwuletnie przeżycia wynoszą średnio 66% [86], tak więc niewiele więcej niż pacjentek leczonych w Szpitalu im. PCK w Gdyni.

Wyniki dwuletnich przeżyć chorych na raka jajnika opisane w przeprowadzanej pracy nie odbiegają znacząco od wyników osiągniętych w krajach Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych. Świadczy to o prawidłowym sposobie leczenia chorych w gdyńskim ośrodku, pomimo, że przeżycia pięcioletnie w Polsce z powodu raka jajnika różnią się o ok. 10% od krajów wysokorozwiniętych. Biorąc pod uwagę fakt, że leczenie chorych na raka jajnika w gdyńskim szpitalu jest zgodne ze światowymi rekomendacjami, można założyć, że także przedstawiona w niniejszej pracy pionierska analiza wpływu czynników demograficznych na charakterystykę i wyniki leczenia raka jajnika dostarczyła oryginalnych i wiarygodnych danych.

#### **6.2.4. Problemy polskiej służby zdrowia**

Przeżywalność z powodu raka jajnika w Polsce jest jedną z najniższych spośród krajów europejskich, wynosząc w latach 2000-2002 zaledwie 33% pięcioletnich przeżyć [4].



Parametr ten w krajach Europy Zachodniej, Północnej oraz w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej wynosi średnio około 42%. Tak duża dysproporcja świadczy o znaczących różnicach w diagnozowaniu oraz leczeniu tej choroby w Polsce. W przeprowadzonych badaniach własnych, za względu na ograniczoną długość czasu obserwacji chorych, można było jedynie określić przeżycia dwuletnie pacjentek, które wynosiły 63,3%. W skali świata przeżycia dwuletnie wynoszą między 42 a 75 procent [87]. Różnica między Polską a krajami wysokorozwiniętymi w przeżyciach pięcioletnich raka jajnika może być spowodowana innymi warunkami opieki medycznej, które wypadają na niekorzyść Polski w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej. Różnice istnieją między innymi w liczbie lekarzy przypadających na 100 tys. mieszkańców, w Polsce w 2012 roku taki stosunek wynosił zaledwie 2,2, podczas gdy średnia w Unii Europejskiej wynosiła 3,4, czyli była o 50% wyższa [88]. Finansowanie polskiej służby zdrowia jest również dalekie od średniej unijnej: w Polsce w 2012 roku wydatki na służbę zdrowia na jednego mieszkańca wynosiły 1156 euro, podczas gdy średnia unijna wynosiła 2193 euro, czyli prawie dwa razy więcej [88]. Dzięki stale rosnącym nakładom finansowym na opiekę zdrowia w Polsce, wyniki leczenia szeregu nowotworów ulegają powolnej poprawie, zaś wydłużenie czasu życia Polaków wskazuje na stopniowy wzrost stanu zdrowotnego społeczeństwa (mimo zagrożeń otyłością i innymi chorobami metabolicznymi). Jednak postęp w tym zakresie wydaje się ciągle niewystarczający. W najnowszym raporcie Komisji Europejskiej ujęto problemy organizacyjne służby zdrowia w Polsce i oceniono ją negatywnie [89]. Stwierdzono jeden z najniższych wskaźników liczby lekarzy na 100 tys. mieszkańców, zbyt dużą liczbę niepotrzebnych hospitalizacji, zbyt małą liczbę lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Dodatkowym utrudnieniem jest słaba komunikacja między lekarzami w podstawowej opiece zdrowotnej, przychodniach specjalistycznych i szpitalach.

Narastający problem stanowi również brak informatyzacji i cyfryzacji polskiej służby zdrowia. W większości placówek medycznych nadal obowiązuje dokumentacja papierowa, a najbliższe lata nie przynoszą perspektyw zmian, ponieważ granica obowiązkowego wprowadzenia systemu dokumentacji elektronicznej jest stale przesuwana, obecnie na rok 2017 (57 posiedzenie senatu RP). Na pewno diagnozowanie i leczenie chorób byłoby ułatwione, gdyby, tak jak w krajach skandynawskich, każdy lekarz za pomocą Internetu miał dostęp do pełnej historii choroby pacjenta oraz wykonanych u niego badań dodatkowych.

W ostatnich latach następują w Polsce zmiany mające na celu polepszenie opieki nad osobami cierpiącymi na choroby nowotworowe. Obecnie trwają prace nad stworzeniem

kolejnej „Strategii Walki z Rakiem w Polsce”, który istnieje w innych krajach i stanowi program stworzony do obniżenia ilości zgonów i zachorowań na choroby nowotworowe [90]. Tego typu dokumenty istnieją w takich krajach jak Belgia, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Irlandia, Włochy, Malta, Węgry, Holandia, Norwegia, Portugalia, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, a więc nie tylko w krajach wysokorozwiniętych Europy Zachodniej. Co ważne, powstający plan jest tworzony nie tylko przez teoretyków i parlamentarzystów, ale lekarzy onkologów i praktyków organizacji ochrony zdrowia. Czynny udział lekarzy, mających na co dzień do czynienia z ludźmi chorymi na nowotwory złośliwe, daje nadzieje na uzyskanie wielu praktycznych udogodnień w diagnozowaniu i leczeniu tych chorób. Strategia Walki z Rakiem w Polsce tworzona jest na lata 2015-2024. Można mieć nadzieje, że jej wejście w życie doprowadzi również do polepszenia rokowania kobiet chorujących na raka jajnika.

Światowe publikacje skupiają się głównie na wpływie rasy, pochodzenia etnicznego oraz czynników socjoekonomicznych na wyniki leczenia raka jajnika. Istnieje wiele doniesień mówiących o udzielaniu nierównej jakości świadczeń medycznych dla różnych grup społecznych w Stanach Zjednoczonych [91, 92]. W szczególności gorszą opiekę medyczną, a tym samym krótsze przeżycia, otrzymują ludzie rasy czarnej [92, 93], osoby z rządowym ubezpieczeniem zdrowotnym „medicare”, osoby nieubezpieczone i z rodzin z rocznym przychodem poniżej 35,000 dolarów. Dodatkowo w stosunku do osób rasy hiszpańskiej, pochodzenia azjatyckiego, z rządowym ubezpieczeniem zdrowotnym „medicare” oraz niskim statusem socjoekonomicznym istnieje większe prawdopodobieństwo, że będą leczone w ośrodku, gdzie leczy się poniżej 20 przypadków raka jajnika rocznie oraz przez chirurga operującego poniżej 10 przypadków raka jajnika rocznie, co wiąże się z znacznie krótszym czasem przeżycia [62]. Polskie społeczeństwo jest jednorodne pod względem etnicznym, ponieważ mniejszości narodowe w Polsce wynoszą zaledwie 1,4% [94], dlatego porównywanie doniesień z krajów Europy zachodniej, czy też ze Stanów Zjednoczonych, z sytuacją w Polsce nie znajduje zastosowania. Nie mniej jednak, ze względu na ogólnie niezadowolające wyniki leczenia raka jajnika – brakuje w naszym kraju publikacji, które podobnie do osiągniętych wyników w mojej pracy – poszukiwałyby ewentualnych przyczyn stanu rzeczy nie tylko w niedoinwestowaniu krajowego systemu ochrony zdrowotnej, czy w

złej organizacji pracy personelu medycznego, ale także w ścisłej z tym wszystkim związanymi czynnikami demograficznymi polskiej populacji pacjentek dotkniętych rakiem jajnika.

### **6.3. Uwagi końcowe**

Polski system opieki zdrowotnej, pomimo posiadania wielu wad, zapewnia jednolitą opiekę medyczną. Szpital Morski im. PCK w Gdyni, jako szpital publiczny zapewnia równe traktowanie pacjentów uzależnione jedynie od stopnia ciężkości choroby. Wyniki przedstawione w niniejszej pracy wskazują na to, że przyjęcia chorych na raka jajnika do Oddziału Ginekologii Onkologicznej w Szpitalu Morskim, nie zależały ani od miejsca zamieszkania, ani od stopnia zamożności pacjentek. Na przykład, nie wykazano różnic w sposobach, ani czasie operacji, ilości użytych jednostek koncentratów krwinek czerwonych, czy osocza świeżo mrożonego wobec kobiet zamieszkałych w mieście lub we wsi, lub między chorymi kobietami zamieszkującymi miejscowości powyżej lub poniżej 100 tys. mieszkańców. Co więcej, skuteczność przeprowadzanych operacji była porównywalna: ilość choroby resztkowej w badanych grupach była podobna. Tak więc uzyskane dane demograficzne wskazują na praktyczną realizację zasady równości chorych w odniesieniu do sposobu ich leczenia na raka jajnika, a prawdopodobnie także i na inne nowotwory, w Szpitalu im. PCK w Gdyni. Nie przeprowadzono porównania opieki nad chorymi w zależności od ich statusu materialnego, natomiast, jako kilkuletni pracownik Oddziału Ginekologii Onkologicznej nie zauważyłem żadnych różnic w opiece na niekorzyść uboższych chorych. Wręcz przeciwnie, chore pochodzące z oddalonych miejscowości i te, których sytuacja domowa i materialna mogłaby sprawić problem w dalszej rekonwalescencji, mają zazwyczaj możliwość dłuższego pobytu w oddziale, póki właściwa opieka nie zostanie zorganizowana. Obecnie nie ma publikacji, którymi można by poprzeć lub zanegować takie spostrzeżenie.

Brak zagranicznych publikacji na temat wpływu badanych czynników demograficznych na wyniki leczenia raka jajnika i innych chorób nowotworowych wynikają prawdopodobnie z centralizacji oraz specjalizacji ośrodków w leczeniu chorób nowotworowych w krajach wysokorozwiniętych oraz braku problemów z dostępem do poradni specjalistycznych pomimo zamieszkiwania chorych w mniejszych miejscowościach. Niewątpliwie, może również wynikać to z faktu, że społeczeństwa Zachodniej Europy oraz

Stanów Zjednoczonych są bogatsze, więc koszty ewentualnego dojazdu, czy też zakwaterowania po dotarciu do ośrodka medycznego nie stanowią tak dużego obciążenia finansowego. Najlepiej przedstawiają to liczby: pośród wszystkich krajów Unii Europejskiej w 2013 roku Polska znajdowała się na szóstym miejscu od końca w kwestii średniej wysokości zarobków, a zarobki w krajach Europy Zachodniej nawet kilkukrotnie przewyższały polskie [95]. Kolejnym aspektem jest edukacja zdrowotna oraz programy profilaktyki zdrowotnej, które z Europy Zachodniej oraz Stanach Zjednoczonych zostały wdrażane już w latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia. Zrozumienie sensu prowadzenia profilaktyki zdrowotnej przez społeczeństwo przekłada się na znacznie wyższe szanse wyleczenia choroby nowotworowej. Dla przykładu w Wielkiej Brytanii w latach 1989-2008 trzykrotnie spadł współczynnik śmiertelności na raka szyjki macicy po wprowadzeniu programu profilaktyki tego nowotworu polegającym na pobieraniu wymazu cytologicznego raz na trzy lata pośród kobiet w wieku od 25 do 50 roku życia oraz raz na pięć lat u kobiet powyżej 50 roku życia [96]. Obecnie w Polsce obowiązują dwa programy dotyczące profilaktyki chorób nowotworowych: raka szyjki macicy i raka piersi. Pomimo potwierdzonej w doświadczeniach innych państw skuteczności takich programów, jego realizacja w Polsce nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Przez 3 lata trwania programu profilaktyki raka piersi przebadano 44,23% kobiet [97], w przypadku raka szyjki macicy zaledwie 22,3% kobiet [98]. Zapewne muszą minąć kolejne dekady i pokoleniowe zmiany w mentalności społeczeństwa, aby Polki w dbaniu o własne zdrowie mogły dorównać kobietom z krajów Europy Zachodniej, czy Stanów Zjednoczonych, a edukacja na temat zasad profilaktyki prozdrowotnej musi zostać wprowadzana już na poziomie wczesnej edukacji.

Na tle grupy chorób nowotworowych narządu rodnego rak jajnika jest chorobą szczególnie wyróżniającą się. W porównaniu do raka szyjki macicy oraz raka trzonu macicy, których wykrycie jest możliwe na wczesnym etapie choroby lub nawet w stadiach przednowotworowych przy użyciu odpowiednich badań obrazowych, czy cytologicznych, rozpoznanie raka jajnika we wczesnym stadium jest sporadyczne. W wydanym w 2009 roku artykule pod tytułem „Prognozy zachorowalności i umieralności na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku” [99] szacuje się, że trend ilości zachorowań na raka jajnika będzie różnić się dla poszczególnych grup wiekowych. „Dla kobiet w wieku 22-40 lat szacowany jest spadek ilości zachorowań o około 2% rocznie, pośród kobiet w średnim wieku 45-64 lat spadek będzie nieco niższy (około 1,2% rocznie), natomiast dla kobiet po 65 roku

życia zachorowalność będzie wzrastać o około 1% rocznie [99]. Wzrost umieralności z powodu raka jajnika będzie dotyczyć całej populacji o ok 0,7% rocznie, natomiast w grupie kobiet po 65 roku życia wzrost będzie najwyższy i wynosić będzie nawet 2,3% rocznie. Z pewnością rosnąca ilość zachorowań przy wysokiej śmiertelności z powodu tego nowotworu skutkować będzie wzmożonymi wysiłkami ku poprawie wyników leczenia tego nowotworu. Przeprowadzona praca ukazuje zupełnie nowe spojrzenie na dotychczas nierozpoznaną grupę czynników mających znaczący wpływ na przebieg i wynik leczenia tej choroby.

## 7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKI

1. Zamieszkanie na wsi wiązało się z wyższą liczbą porodów. Chore pochodzące z miast poniżej 100 tyś. mieszkańców były młodsze od zamieszkujących miasta liczące powyżej 100 tyś. mieszkańców. Chore pochodzące ze wsi były w podobnym wieku w porównaniu do mieszkanki miast.
2. Brak dostępności poradni chorób kobiecych w miejscu zamieszkania wiązał się z częstszymi operacjami, w czasie których operowano również w obrębie przewodu pokarmowego, niższym wiekiem chorych, wyższym stężeniem przedoperacyjnie Ca 125 w surowicy krwi oraz z wyższą liczbą przebytych porodów.
3. Mniejsza odległość miejsca zamieszkania do najbliższego oddziału ginekologicznego wiązała się z rozpoznaniem choroby we wcześniejszym stadium wg FIGO.
4. Odległość miejsca zamieszkania chorej od Gdynskiego Centrum Onkologii nie korelowała z czynnikami patoklinicznymi opisującymi chorobę i chorobę.
5. Zamieszkanie w mieście liczącym poniżej 100 tyś. mieszkańców pozytywnie korelowało z dłuższym dwuletnim czasem przeżycia. Zamieszkanie na wsi w porównaniu do zamieszkania w miastach nie wykazywało związku z długością czasu przeżycia.
6. Zamieszkanie w miejscowości położonej do 17 kilometrów od Szpitala Morskiego im. PCK negatywnie korelowało z dwuletnim czasem przeżycia.
7. Pośród parametrów patoklinicznych dwuletni czas przeżycia korelował w sposób znamieny statystycznie ze stopniem zaawansowania w skali FIGO, stopniem zróżnicowania histologicznego nowotworu (G) z obecnością rozsiewu nowotworowego i obecnością wodobrzusza.

Jak wspomniano, w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac dotyczących aspektów demograficznych leczenia raka jajnika. Polski system służby zdrowia gwarantuje wszystkim osobom ubezpieczonym równy i powszechny dostęp do otrzymywania świadczeń medycznych bez względu na status socjoekonomiczny, czy miejsce zamieszkania. Jednak przeprowadzone badania wskazują na to, że zamieszkanie na wsi, które powiązane jest z brakiem dostępu do poradni chorób kobiecych oraz dalsza odległość od oddziału ginekologii

wiążą się z rozpoznawaniem bardziej zaawansowanych postaci raka jajnika niż u kobiet mieszkających w miastach. Ze względu na biologię tego raka i ogólnie późne rozpoznawanie choroby w polskiej populacji – nie przełożyło się to na różnice w czasie dość krótkiego, bo tylko dwuletniego okresu obserwacji w materiale własnym. Stopniowy postęp w leczeniu raka jajnika może sprawić, że zamieszkanie na wsi może okazać się czynnikiem ograniczającym skuteczność terapii z przełożeniem na odległe wyniki leczenia. Przedstawione wyniki własnych badań wydają się wskazywać na celowość intensyfikowania wysiłków w zakresie lepszej dostępności mieszkanki wsi do opieki ginekologicznej i onkologicznej.

## **8. STRESZCZENIE**

### **Założenia i cel pracy**

Rak jajnika jest częstą chorobą nowotworową u kobiet oraz towarzyszy mu stosunkowo wysoka umieralność. Wyniki leczenia raka jajnika w Polsce są niezadowolające, a przeżycia pięcioletnie są o około 10% niższe niż w krajach wysokorozwiniętych. Dotychczas nie analizowano wpływu czynników demograficznych na wyniki leczenia raka jajnika w Polsce.

Celem pracy była analiza ewentualnych zależności pomiędzy takimi czynnikami jak wielkość miejscowości zamieszkania, odległość od najbliższego szpitala z oddziałem ginekologii, odległość od Gdyńskiego Centrum Onkologii w Szpitalu im. PCK w Gdyni, obecność poradni chorób kobiecych w miejscu zamieszkania a parametrami patoklinicznymi chorych z rakiem jajnika i wynikami leczenia. W pracy podjęto również interpretację zaobserwowanych zależności.

### **Materiał i metody**

Retrospektywnie poddano analizie dane dotyczące 218 kobiet z rakiem jajnika operowanych i leczonych zachowawczo onkologicznie w Gdyńskim Centrum Onkologii. Operacje przeprowadzono w Oddziale Ginekologii Onkologicznej, natomiast obserwację kliniczną i onkologiczne leczenie zachowawcze w przyszpitalnej Poradni Onkologicznej i w Oddziale Onkologii i Radioterapii w okresie od 08.08.2007 do 05.08.2013. Dane do analizy zaczerpnięto z historii chorób archiwizowanych w Szpitalu Morskim im PCK oraz z rejestru zgonów Wojewódzkiego Centrum Onkologii w Gdańsku. Dla potrzeb analizy statystycznej wykorzystano program Statistica, wersja 10.

### **Wyniki**

24,3% chorych z analizowanej grupy 218 kobiet mieszkało na wsi lub w miejscowości poniżej 5000 mieszkańców, 32,6% w mieście od 5000 do 100 tyś. mieszkańców i 43,1% pacjentek w mieście powyżej 100 tyś. zamieszkałych. Średni wiek pacjentek wyniósł 60,5 lat, przy czym do grupy wiekowej 50-69 lat należało 49,5 % chorych, a do grup poniżej 50 r.ż. oraz powyżej 69 r.ż. należało odpowiednio 21,2% i 29,3% analizowanych chorych.



Spośród badanych parametrów demograficznych zamieszkanie na wsi korelowało pozytywnie z częstszym poszerzaniem operacji o interwencję chirurgiczną w zakresie przewodu pokarmowego, częstszym występowaniem wodobrzusza oraz wyższym poziomem Ca 125 przedoperacyjnie w surowicy krwi (w przypadku tego ostatniego parametru nie osiągnięto znamienności statystycznej różnicy). Zamieszkanie na wsi nie wpływało na przeżycia dwuletnie, które w tej grupie chorych na raka jajnika wynosiło 63,7%.

Zamieszkanie w miastach poniżej 100 tyś. mieszkańców wiązało się z niższym wiekiem pacjentek (średnia wieku 59 lat vs. 64 lat), co nie wykazywało związku ze stopniem zaawansowania klinicznego choroby. Zamieszkanie w mieście poniżej 100 tyś. mieszkańców wiązało się z większą szansą na dwuletnie przeżycie niż w większym mieście (mediana dwuletniego przeżycia 29,4 mieś. vs. 26,1 mieś.).

Obecność poradni chorób kobiecych w miejscu zamieszkania korelowała z mniejszą częstością wykonywania operacji z bardziej rozległym usuwaniem otrzewnej, natomiast nie zaobserwowano związku z czasem przeżycia chorych.

Bliskość szpitala z oddziałem ginekologicznym wiązała się z rozpoznawaniem raka jajnika we wcześniejszych stadiach klinicznych, natomiast nie korelowała z czasem przeżycia.

Odległość od Oddziału Ginekologii Onkologicznej Gdyńskiego Centrum Onkologii nie wpływała na parametry patokliniczne choroby, ale bliższa odległość od szpitala w Gdyni wiązała się z krótszym czasem przeżycia w badanej grupie chorych na raka jajnika.

## **Wnioski**

Badane czynniki demograficzne okazały się mieć istotny związek z niektórymi parametrami patoklinicznymi chorych na raka jajnika oraz z czasem 2-letniego przeżycia pacjentek. Zamieszkanie na wsi wiązało się ze starszym wiekiem pacjentek, częstszymi interwencjami w obrębie przewodu pokarmowego oraz częstszym występowaniem wodobrzusza. Bliskość szpitala z oddziałem ginekologicznym wiązała się z rozpoznawaniem raka jajnika we wcześniejszych stadiach klinicznych. Negatywny wpływ na przeżycia dwuletnie miała bliższa odległość od szpitala im PCK w Gdyni oraz zamieszkanie w miejscowości liczącej powyżej 100 tyś. mieszkańców. Osiągnięte wyniki sugerują potrzebę dalszych analiz zaobserwowanych zjawisk oraz przeprowadzenia podobnych badań w odniesieniu do innych nowotworów złośliwych w naszym kraju.

## **9. Abstract**

### **Background to the study and its aims**

Ovarian cancer is one of the most frequent malignant neoplasms among women; it is characterized by high mortality. Treatment outcomes of ovarian cancer in Poland are disappointing: the five-year survival is 10% lower than in highly-developed countries. So far, there has been no study in Poland that analyzed relationships between demographic factors and the clinicopathological characteristics of ovarian cancer or therapy results.

The aim of the study was to analyze possible relationships between the following factors: population size of patients' place of residence, distance to the nearest hospital with a gynecology department, distance to the Gdynia PCK Maritime Hospital, availability of a gynecological outpatients' clinic in the place of residence, and the clinical as well as pathological characteristics of ovarian cancer patients and their treatment outcomes.

### **Material and methods**

In this retrospective project medical records of 218 patients operated between August 8 2007 and May 8 2013 in the Department of Gynecological Oncology of the Gdynia PCK Maritime Hospital were analyzed. Also, data from the Oncology Outpatients' Clinic were analyzed, where additional treatment and monitoring of the health status of the majority of patients was conducted. A database was created based on the medical records and used to perform statistical analyses (using Statistica software, version 10) of the relationships between patients' demographic data and clinicopathological characteristics.

### **Results**

In the study group of 218 patients with ovarian cancer 24.3% lived in villages and towns inhabited by less than 5,000, 32.6% in cities with population between 5,000 and 100,000, while 43.1% lived in cities with more than 100,000 inhabitants. Patients' average age was 60.5 years, 49.5% of patients were between 50 and 69; 21,2% of study's patients were women younger than 50, and 29,3% were women over 69. Patients' average two-year survival rate was 63.7%.

It was found that, in the context of ovarian cancer treatment, women living in rural areas required performing surgery on the digestive tract more frequently, had higher

incidence of ascites and higher preoperative Ca125 levels (although in this last parameter statistical significance was not reached,  $p=0.07$ ) than their town counterparts. However, living in the countryside did not affect the two-year survival rate.

Women living in cities with less than 100,000 inhabitants were younger (mean 59 vs 64 years for patients living in cities with more than 100,000 inhabitants). However, this fact had no impact on the clinicopathological characteristics of the studied group of ovarian cancer patients. Living in cities with less than 100,000 inhabitants was associated with a higher median two-year survival. Median survival among patients who lived in cities with over 100,000 inhabitants was 26.1 month compared to 29.4 for women who lived in cities below 100,000 inhabitants.

Availability of a gynecological outpatients' clinic in the place of residence was associated with a lower probability of extensive removal of peritoneum, however, it did not affect treatment outcomes.

The proximity of the place of residence to a hospital with a gynecological department was associated with an ovarian cancer diagnosis at earlier clinical stages, but not with a favorable survival outcome.

Distance from the Department of Gynecological Oncology of the Gdynia PCK Maritime Hospital was not associated with any clinical and pathological characteristics of the disease, however, a smaller distance (less than 17 km) from this hospital was associated with a shorter survival.

## **Conclusions**

Demographic factors analyzed were significantly associated with certain clinical and pathological characteristics of ovarian cancer patients, and significantly affected median survival. Living in rural areas was associated with higher age, more frequent need to perform surgeries on the digestive tract, higher incidence of ascites. The proximity between the place of residence to the hospital with gynecological department was associated with detection of ovarian cancer in earlier clinical stages. The smaller was the distance to Department of Gynecological Oncology of the Gdynia PCK Maritime Hospital, the lower was two-year survival rate. Living in cities above 100,000 inhabitants was associated with lower two-year survival rate. The presented study, the first of this type in Poland, suggests that the analysis of demographic factors in regard to the clinicopathological characteristic of patients

and treatment outcomes should also be performed for other cancer types. Studies like this may broaden our knowledge about the demographic context of various neoplastic diseases, and possibly result in an improvement of cancer therapy in Poland.

## 10. PIŚMIENICTWO

1. Wojciechowska, U.D., J.; Zatoński, W.;, *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku*. Publikacja wydana w ramach zadania „Rejestracja nowotworów złośliwych” Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych, 2014.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Epidemiologia, dane statystyczne na temat raka jajnika*. strona internetowa, 2015.
3. *Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii*. 1999-2012.
4. Wojciechowska, U.D., J.; Zatoński, W.;, *Wskaźnik przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002*. Publikacja wydana w ramach zadania „Rejestracja nowotworów złośliwych” Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych, 2009.
5. Baldwin, L.A., et al., *Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(3): p. 612-8.
6. Lee-may Chen, M. and M. Jonathan S Berek, MMS, *Overview of epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. strona internetowa, 2015.
7. Heintz, A.P., et al., *Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006. 95 Suppl 1: p. S161-92.
8. Zeppernick, F. and I. Meinhold-Heerlein, *The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer*. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. 290(5): p. 839-42.
9. Low, E.L., et al., *Ovarian cancer symptom awareness and anticipated time to help-seeking for symptoms among UK women*. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2013. 39(3): p. 163-71.
10. Kirwan, J.M., et al., *Effect of delays in primary care referral on survival of women with epithelial ovarian cancer: retrospective audit*. *BMJ*, 2002. 324(7330): p. 148-51.
11. Brain, K.E., et al., *Ovarian cancer symptom awareness and anticipated delayed presentation in a population sample*. *BMC Cancer*, 2014. 14:171
12. Pitts, M.K., et al., *High prevalence of symptoms associated with ovarian cancer among Australian women*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2011. 51(1): p. 71-8.
13. Gadducci, A., et al., *Malnutrition and cachexia in ovarian cancer patients: pathophysiology and management*. *Anticancer Res*, 2001. 21(4b): p. 2941-7.
14. Webb, P.M., et al., *Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2004. 92(1): p. 232-9.
15. Clarke-Pearson, D.L., *Clinical practice. Screening for ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2009. 361(2): p. 170-7.
16. Buys, S.S., et al., *Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial*. *JAMA*, 2011. 305(22): p. 2295-303.
17. Woodward, E.R., et al., *Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective*. *BJOG*, 2007. 114(12): p. 1500-9.
18. Fujiwara, H., et al., *Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women*. *Tumor Biol*, 2014: p. 1-9.

19. Yang, Z., et al., *Clinical value of serum human epididymis protein 4 assay in the diagnosis of ovarian cancer: a meta-analysis*. *OncoTargets Therapy*, 2013. 6: p. 957-966.
20. Wu, L., et al., *Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Gynecol Cancer*, 2012. 22(7): p. 1106-12.
21. (NCI), N.C.I., *Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®) 2015*: Strona Internetowa.
22. Vergote, I., et al., *Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer*. *Eur J Cancer*, 2011. 47 Suppl 3: p. S88-92.
23. Wright, J.D., et al., *Comparative effectiveness of upfront treatment strategies in elderly women with ovarian cancer*. *Cancer*, 2014. 120(8): p. 1246-54.
24. Network, N.C.C., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 3.2014)*. 2014.
25. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 2002. 20(5): p. 1248-59.
26. Stuart, G.C., et al., *2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference*. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. 21(4): p. 750-5.
27. du Bois, A., et al., *2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIg OCCC 2004)*. *Ann Oncol*, 2005. 16 Suppl 8: p. viii7-viii12.
28. Oliver, A. and C. Overton, *Detecting ovarian disorders in primary care*. *Practitioner*, 2014. 258(1769): p. 15-9, 2.
29. Yancik, R., *Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality*. *Cancer*, 1993. 71(2 Suppl): p. 517-23.
30. van Altena, A., et al., *Adequacy of family history taking in ovarian cancer patients: a population-based study*. *Familial Cancer*, 2012. 11(3): p. 343-349.
31. Casagrande, J.T., et al., *"Incessant ovulation" and ovarian cancer*. *Lancet*, 1979. 2(8135): p. 170-3.
32. Cramer, D.W. and W.R. Welch, *Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis*. *J Natl Cancer Inst*, 1983. 71(4): p. 717-21.
33. Moorman, P.G., et al., *Ovarian Cancer Risk Factors in African-American and White Women*. *Am J Epidemiol*, 2009. 170(5): p. 598-606.
34. Franceschi, S., et al., *Pooled analysis of 3 european case-control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use*. *Int J Cancer*, 1991. 49(1): p. 61-65.
35. Permuth-Wey, J. and T.A. Sellers, *Epidemiology of ovarian cancer*. *Methods Mol Biol*, 2009. 472: p. 413-37.
36. Parazzini, F., et al., *Population attributable risk for ovarian cancer*. *Eur J Cancer*, 2000. 36(4): p. 520-4.
37. Luan, N.N., et al., *Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies*. *Am J Clin Nutr*, 2013. 98(4): p. 1020-31.

38. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, C., *Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls*. *Lancet*. 371(9609): p. 303-314.
39. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, C., *Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies*. *Lancet*. 385(9980): p. 1835-1842.
40. Falconer, H., et al., *Ovarian Cancer Risk After Salpingectomy: A Nationwide Population-Based Study*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2015. 107(2).
41. Leitzmann, M.F., et al., *Body mass index and risk of ovarian cancer*. *Cancer*, 2009. 115(4): p. 812-22.
42. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, C., *Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28 114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies*. *Lancet Oncology*, 2012. 13(9): p. 936-945.
43. Główny Urząd Statystyczny, *Narodowy spis powszechny*. 2011.
44. Marcus, C.S., et al., *Current Approaches and Challenges in Managing and Monitoring Treatment Response in Ovarian Cancer*. *J Cancer*, 2014. 5(1): p. 25-30.
45. Engholm G, F.J., Christensen N, Kejs AMT, Johannesen TB, Khan S, Milter MC, Ólafsdóttir E, Petersen T, Pukkala E, Stenz F, Storm HH, *NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.0 (17.12.2014)*. . Strona internetowa, 2010.
46. UK, O.C.R., *Ovarian cancer statistics*. Strona internetowa, 2013.
47. Waldmann, A., N. Eisemann, and A. Katalinic, *Epidemiology of Malignant Cervical, Corpus Uteri and Ovarian Tumours – Current Data and Epidemiological Trends*. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2013. 73(2): p. 123-129.
48. *American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition*. Atlanta: American Cancer Society, 2011.
49. Allemani, C., et al., *Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)*. *Lancet*, 2015. 385(9972): p. 977-1010.
50. Maria Połocka-Molińska, M.J., *Jakość życia kobiet z rozpoznanyim nieoperacyjnym nowotworem jajnika*. *Curr. Gynecol. Oncol*. 2011, 2011. 9: p. 82-94.
51. Lope, V., et al., *Municipal distribution of ovarian cancer mortality in Spain*. *BMC Cancer*, 2008. 8: p. 258-258.
52. Ezzati, M., et al., *Recent Advancements in Prognostic Factors of Epithelial Ovarian Carcinoma*. *International Scholarly Research Notices*, 2014. 2014: p. 10.
53. Chang, S.-J. and R.E. Bristow, *Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining 'optimal' residual disease*. *Gynecol Oncol*, 2012. 125(2): p. 483-492.
54. Kommoss, S., et al., *Prognostic Impact of Additional Extended Surgical Procedures in Advanced-Stage Primary Ovarian Cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(1): p. 279-286.
55. Chang, S.-J., R. Bristow, and H.-S. Ryu, *Impact of Complete Cytoreduction Leaving No Gross Residual Disease Associated with Radical Cytoreductive Surgical Procedures on Survival in Advanced Ovarian Cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19(13): p. 4059-4067.
56. Peiretti, M., et al., *Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience*. *Gynecol Oncol*. 119(2): p. 259-264.



57. Winter, W.E., 3rd, et al., *Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2007. 25(24): p. 3621-7.
58. Hainsworth, J.D., et al., *Advanced ovarian cancer: long-term results of treatment with intensive cisplatin-based chemotherapy of brief duration*. Ann Intern Med, 1988. 108(2): p. 165-70.
59. Neijt, J.P., et al., *Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer*. Eur J Cancer, 1991. 27(11): p. 1367-72.
60. Oberaigner, W., et al., *Survival for ovarian cancer in Europe: the across-country variation did not shrink in the past decade*. Acta Oncol, 2012. 51(4): p. 441-53.
61. Bristow, R.E., et al., *Spatial Analysis of Adherence to Treatment Guidelines for Advanced-Stage Ovarian Cancer and the Impact of Race and Socioeconomic Status*. Gynecol Oncol, 2014. 134(1): p. 60-67.
62. Bristow, R.E., et al., *High-volume ovarian cancer care: Survival impact and disparities in access for advanced-stage disease*. Gynecol Oncol, 2014. 132(2): p. 403-410.
63. Memarzadeh, S. and J.S. Berek, *Advances in the management of epithelial ovarian cancer*. J Reprod Med, 2001. 46(7): p. 621-9; discussion 629-30.
64. Rosenthal, A.N., et al., *Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule*. J Clin Oncol, 2013. 31(1): p. 49-57.
65. Menon, U., et al., *Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. Lancet Oncol, 2009. 10(4): p. 327-40.
66. Molina, R., et al., *HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases*. Tumor Biology, 2011. 32(6): p. 1087-1095.
67. Devlin, S.M., et al., *Identification of ovarian cancer symptoms in health insurance claims data*. J Womens Health (Larchmt), 2010. 19(3): p. 381-9.
68. Goff, B.A., et al., *Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics*. JAMA, 2004. 291(22): p. 2705-2712.
69. Magtibay, P.M., et al., *Splenectomy as part of cytoreductive surgery in ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2006. 102(2): p. 369-374.
70. Elattar, A., et al., *Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(8): p. CD007565.
71. Giede, K.C., et al., *Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review*. Gynecol Oncol, 2005. 99(2): p. 447-61.
72. Earle, C.C., et al., *Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients*. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(3): p. 172-80.
73. Deraco, M., et al., *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: Multi-institutional phase-II trial*. Gynecol Oncol, 2011. 122(2): p. 215-220.
74. Canbay, E., et al., *Intraperitoneal chemotherapy and its evolving role in management of gastric cancer with peritoneal metastases*. Chin J Cancer Res, 2014. 26(1): p. 1-3.
75. Desantis, M., et al., *Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)*. Langenbecks Arch Surg, 2015. 400(1): p. 37-48.



76. Chiva, L.M. and A. Gonzalez-Martin, *A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2015. 136(1): p. 130-5.
77. Ansaloni, L., et al., *Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2012. 22(5): p. 778-85.
78. Mahner, S., et al., *Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials*. *Eur J Cancer*, 2013. 49(1): p. 142-9.
79. Hofstetter, G., et al., *The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma - analysis of patient data in the prospective OVCAD study*. *Gynecol Oncol*, 2013. 131(1): p. 15-20.
80. Sorensen, J.B., et al., *Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study*. *Br J Cancer*, 1993. 67(4): p. 773-5.
81. Institute, N.C., *GOG-0218 Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer*. 2005.
82. Stark, D., et al., *Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial*. *Lancet Oncol*, 2013. 14(3): p. 236-43.
83. Burger, R.A., et al., *Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer*. *New Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2473-2483.
84. Cohn, D.E., et al., *At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(10): p. 1247-51.
85. Cohn, D.E., et al., *A cost-utility analysis of NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Protocol 218: Incorporating prospectively collected quality-of-life scores in an economic model of treatment of ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2015. 136(2): p. 293-299.
86. Cancer Treatment Centers of America, *Ovarian cancer survival statistics & results*. 2001.
87. Chiang, Y.C., et al., *Trends in incidence and survival outcome of epithelial ovarian cancer: 30-year national population-based registry in Taiwan*. *J Gynecol Oncol*, 2013. 24(4): p. 342-51.
88. OECD/European Union, *Health at a Glance: Europe 2014*. 2014: OECD Publishing.
89. Komisja Europejska, *Sprawozdanie krajowe – Polska 2015 r*. Dokument roboczy służb Komisji Europejskiej, 2015.
90. Biuro Projektu Strategii PRIMUM PR, *Strategia Walki z Rakiem w Polsce*. Dokument, 2014.
91. Bristow, R.E., et al., *Disparities in Ovarian Cancer Care Quality and Survival According to Race and Socioeconomic Status*. *J Nat Cancer Inst*, 2013. 105(11): p. 823-832.
92. Collins, Y., et al., *Gynecologic cancer disparities: a report from the Health Disparities Taskforce of the Society of Gynecologic Oncology*. *Gynecol Oncol*, 2014. 133(2): p. 353-61.

93. Terplan, M., et al., *Have racial disparities in ovarian cancer increased over time? An analysis of SEER data*. Gynecol Oncol, 2012. 125(1): p. 19-24.
94. Ministerstwo Administracji i Cyfryzacji, Departament Wyznań Religijnych oraz Mniejszości Narodowych i Etnicznych, *Charakterystyka mniejszości narodowych i etnicznych w Polsce*. Strona internetowa, 2011.
95. Sedlak, O.W.S., *Wzrost płacy minimalnej w 2015 roku w Unii Europejskiej i na Świecie*. opracowanie własne Sedla k & Sedlak dostępne na stronie internetowej, 2015.
96. Albrow, R., et al., *Cervical screening in England: The past, present, and future*. Cancer Cytopathology, 2012. 120(2): p. 87-96.
97. Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach , *Objęcie populacji programem profilaktyki raka piersi - podział na województwa*. Raport, dostępny na stronie internetowej, 2015.
98. Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach , *Objęcie populacji programem profilaktyki raka szyjki macicy - podział na województwa*. Raport, dostępny na stronie internetowej, 2015.
99. Didkowska, J.W., U.; Zatoński, W.,; *Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku*. Publikacja wydana w ramach zadania „Rejestracja nowotworów złośliwych” Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych, 2009.