

## Rekomendacja nr 85/2015

z dnia 29 października 2015 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego**

**Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku”, we wskazaniach obejmujących:

- 1) Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrzęstniakomięsak, kod ICD-10: C41 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) oraz mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej).
- 2) Nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).
- 3) Nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej, kody ICD-10: C-71 (nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płynu mózgowo-rdzeniowego, rak splotu naczyniówkowego).
- 4) Wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2) ICD: C71 (przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej).

jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii poniżej poziomu wskazanego w Karcie Problemu Zdrowotnego, stanowiącej załącznik do zlecenia Ministra Zdrowia.

**Prezes Agencji nie rekomenduje** zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku”, we wskazaniach obejmujących:

- 1) Oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3), kody ICD-10: C70 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).

- 2) Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki, kody ICD-10: C07, C08 (stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).

jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych radioterapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w wyżej wymienionych wskazaniach.

Wyniki odnalezionych badań (głównie opisy serii przypadków) porównane z danymi dot. przeżycia pacjentów dostępnymi w piśmiennictwie wskazują, że radioterapia protonowa wpływa na uzyskanie większego odsetka przeżyć pięcioletnich u pacjentów z mięsakami i nowotworami zatok obocznych nosa.

W odniesieniu do: nowotworów podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego (struniak i chrzęstniakomięsak), nowotworów zatok obocznych nosa (czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowaty, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany), nowotworów wieku dziecięcego wymagających napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej (rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płyny mózgowo-rdzeniowej, rak splotu naczyniówkowego) oraz wysoko zróżnicowanych glejaków (WHO G1 i G2) wyniki odnalezionych badań dla radioterapii protonowej są obiecujące i wskazują na wysokie odsetki dla przeżycia całkowitego.

Należy zaznaczyć, że w odnalezionych badaniach nie raportowano danych dot. przeżycia całkowitego dla wskazań: oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3), rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki. Wobec braku potwierdzenia, że radioterapia protonowa wpływa na wydłużenie życia pacjentów, finansowanie jej ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia, do czasu przeprowadzenia badań klinicznych w tej populacji chorych.

Eksperci kliniczni, którzy przekazali Agencji swoją opinię, uznają za zasadne finansowanie tej terapii i wskazują na korzyści kliniczne z niej wynikające. Jeden z ekspertów wskazuje również na główne zastrzeżenia co do terapii protonowej, tj. brak publikacji wskazujących na istotną poprawę w zakresie lokalnej kontroli guza i/lub późnych powikłań w obrębie zdrowych tkanek, niepewność co do dokładności i powtarzalności określenia położenia piku Bragga dla danej wiązki oraz wciąż nieadekwatną wiedzę co do relatywnego efektu biologicznego (ze wskazaniem na współczynnik RBE określający efektywność stosowanego promieniowania w porównaniu do promieniowania elektromagnetycznego). Inny ekspert wskazuje także na konieczność wyjaśnienia przyczyn występowania martwicy popromiennej u pacjentów leczonych wiązką protonów.

Należy mieć na uwadze, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii wiązką protonów są skąpe - brak jest randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości porównujących wnioskowaną technologię z technologiami alternatywnymi, co jest związane z nielekowym charakterem terapii. W takich przypadkach dopuszczalne jest wnioskowanie oparte na dowodach o niższej jakości, uwzględniając niepewność raportowanych wyników.

W związku z tym, konieczne jest prowadzenie ścisłych rejestrów i raportowanie efektów terapii.

Istnieje także niepewność co do rzeczywistego kosztu terapii oraz liczby pacjentów ze wskazaniami kwalifikującymi do jej przeprowadzenia. W ramach analizy wpływu na budżet rozpatrywano kilka wariantów, różniących się kosztem radioterapii protonowej i populacją docelową, wskazujących na duży rozrzut wyników w zależności od przyjętych danych wejściowych. Realna ocena kosztów powinna być przeprowadzona w ramach procesu taryfikacji świadczenia gwarantowanego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

### **Problem zdrowotny**

Mianem nowotworu określa się niekontrolowany rozrost nieprawidłowych, genetycznie zmienionych komórek wywodzących się z prawidłowych tkanek organizmu. Przyczyny powstania nowotworów nie są dotychczas poznane, ale są wynikiem wielu mutacji genetycznych. Mogą mieć na nie wpływ różne czynniki fizyczne, chemiczne, infekcje wirusowe, rodzaj diety, używki.

Wyróżnia się dwa typy nowotworów:

- Nowotwory łagodne- rozwijają się powoli, miejscowo, nie dając przerzutów, chociaż mogą ulec zezłośliwieniu
- Nowotwory złośliwe – będące przedmiotem oceny - stanowią różnorodną grupę pod względem morfologicznym (typ komórek) i klinicznym (przebieg choroby). Ich nieodłączną cechą jest tworzenie przerzutów miejscowych i odległych oraz nierzadko mikroprzerzutów niewykrywalnych już w czasie pierwszej diagnozy, ale będących źródłem rozsiewu i niepowodzenia po leczeniu. Czas i rozległość ich ujawnienia jest jednym z czynników określających stopień złośliwości. Im wcześniej się ujawniają tym większa jest złośliwość nowotworu.

Ocena dotyczy następujących wskazań:

1. Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrząstniakomięsak, kod ICD-10: C41 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) oraz mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej).
2. Oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3), kody ICD-10: C70 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).
3. Nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).
4. Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki, kody ICD-10: C07, C08 (stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).

5. Nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej, kody ICD-10: C71 (nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płyny mózgowo-rdzeniowego, rak spłotu naczyniówkowego).
6. Wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2) ICD: C71 (przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej).

**Struniaki** (*chordoma*) są rzadkimi, histologicznie łagodnymi, lecz klinicznie złośliwymi nowotworami szkieletu osiowego. Struniaki są rzadko występującymi nowotworami, reprezentującymi 0,1–0,2 proc. wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych, 6,16 proc. nowotworów podstawy czaszki, 1–4 proc. pierwotnie złośliwych guzów kości. Mogą powstać gdziekolwiek w linii środkowej ciała, gdzie istniała struna grzbietowa (np. stoku, nosogardziel, siodło i okolica okołosiodłowa, otwór wielki, kręgi i okolica krzyżowo-ogonowa), ale mają predylekcje do stoku i okolicy krzyżowej. U dorosłych 50 proc. struniaków powstaje w okolicy krzyżowej, 35–40 proc. w stoku, 10–15 w kręgach. Gdy struniaki znajdują się w kręgosłupie, więcej niż połowa występuje w okolicy lędźwiowej, 25–30 proc. W kręgosłupie szyjnym, 10–15 w kr. piersiowym. U dzieci struniaki najczęściej pojawiają się w podstawie czaszki. W rzadkich przypadkach struniaki występują pozakostnie i poza linią środkową ciała, np. w wyrostkach poprzecznych kręgów, skórze, zatokach przynosowych, siodle tureckim podwzgórze lub foramen magnum. Struniaki mogą ujawniać się w każdym wieku, ale najczęściej między 4. a 6. dekadą życia. Pomimo że mogą występować u dzieci, mniej niż 5 proc. przypadków pojawia się przed 20. rokiem życia. Istnieje dominacja mężczyzn w pewnych umiejscowieniach nowotworu, zwłaszcza dla okolicy krzyżowej stosunek liczby mężczyzn do kobiet jest jak 2:1 do 3:1. W innych okolicach, zwłaszcza w struniaku podstawy czaszki stosunek płci męskiej do żeńskiej jest równy.

**Chrzęstniakomięsak** to nowotwór złośliwy, drugi pod względem częstości występowania nowotwór złośliwy kośćca. Najczęściej zajmuje kości miednicy, trzon i przynasady kości udowej i ramiennej oraz żebra. W obrębie głowy i szyi rozwija się 1% wszystkich chrzęstniakomięsaków. W tej lokalizacji najczęściej dotyczy krtani, części krtaniowej gardła, tchawicy, szczęki i żuchwy. Mężczyźni są częściej narażeni na zachorowanie (2:1). Szczyt zapadalności przypada na 3–6 dekadę życia. Wyróżnia się 3 stopnie złośliwości, przy czym w najbardziej złośliwym często występują przerzuty odległe. Rokowanie zależy od stopnia złośliwości histologicznej.

Dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują, że wśród pacjentów, u których zdiagnozowano:

- nowotwory kości i chrząstek stawowych (C40-C41) w latach 2000-2002 wskaźniki przeżyć 1-roczych wynosiły: 65,7% u mężczyzn i 68,0% u kobiet, zaś wśród zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 68,2% u mężczyzn i 68,6% u kobiet; przeżycia 5-letnie (względne) wśród pacjentów z nowotworami kości i chrząstek stawowych w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 41,5% do 45,6%, natomiast u kobiet z 45,9% do 52,1%.
- nowotwory tkanek miękkich (C48-C49) w latach 2000-2002 1-roczne wskaźniki przeżyć wynosiły 64,7% u mężczyzn i 63,6% u kobiet, natomiast wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 70,3%, a wśród kobiet 70,7%; przeżycia 5-letnie (względne) wśród pacjentów z nowotworami tkanek miękkich w ciągu pierwszej dekady XXI znacząco wzrosły: u mężczyzn z 41,9% do 46,0%, natomiast u kobiet z 43,8% do 50,5%.

**Czerniak złośliwy** to nowotwór wywodzący się neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko — standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 6,5/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2400 zachorowaniom rocznie (ok. 1200 u mężczyzn i ok. 1400 u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice

wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982–2002 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości około 3,5/100 000 u mężczyzn i 3/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach około 600 i 550 zgonom z powodu czerniaka. W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 15% i 5% chorych.

Z danych KRN wynika, że wśród pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka skóry w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 80,0% u mężczyzn i 86,8% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-rocznych uległ nieznacznej poprawie wśród mężczyzn do 82,5%, natomiast wśród kobiet zmniejszył się o 2 punkty procentowe. Przeżycia 5-letnie (względne) wśród pacjentów z czerniakiem skóry w ciągu pierwszej dekady XXI wzrosły: u mężczyzn o 2 punkty procentowe, natomiast u kobiet poprawa wskaźnika wynosiła 5,6 punktu procentowego.

**Nerwiak węchowy zarodkowy** (*esthesioneuroblastoma*, EBN) jest rzadkim nowotworem złośliwym masywu szczękowo-sitowego. Wywodzi się on z nabłonka węchowego i lokalizuje się najczęściej jednostronnie w szczytowej części jamy nosowej oraz w zatokach przynosowych, nierzadko penetrując do jamy czaszki i oczodołu. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: pomiędzy 11. i 20. r.ż. oraz 51. i 60. r.ż. Szacuje się, że ENB stanowi 2–3% wszystkich nowotworów jamy nosowej. Wskaźnik przeżyć 5-letnich od rozpoznania choroby wynosi około 83% dla dzieci, 55% dzieci w wieku 1-5 lat, a 40% dla dzieci w wieku powyżej 5 lat<sup>1</sup>. Natomiast według danych American Cancer Society wskaźnik przeżycia (OS) 5 lat w zależności od grupy ryzyka wynosi:

- Grupa niskiego ryzyka: wyższy niż 95%.
- Grupa pośredniego ryzyka: około 90% do 95%.
- Grupy wysokiego ryzyka: około 40% do 50%.<sup>2</sup>

**Rak gruczołowo-torbielowaty** (*adenoid cystic carcinoma*, ACC) jest to naciekający, powoli rosnący, ale wysoce złośliwy nowotwór, rzadko występujący w obrębie głowy i szyi (około 1%). Stanowi od 6% do 10% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych, z czego 15%–30% jest zlokalizowanych w śliniance podżuchwowej, około 30% w małych gruczołach ślinowych (podniebienie, język, jama ustna, nos, zatoki przynosowe, błona śluzowa policzków) i około 6% w śliniance przyusznej. Jest to guz występujący zwykle w 5 – 6 dekadzie życia. Zazwyczaj jest rozpoznawany w zaawansowanym stadium, szerzy się wzdłuż nerwów, posiada dużą skłonność do nawrotów, daje często odległe przerzuty, przeżycia 10-letnie są bardzo małe.

**Rak śluzowo-naskórkowy** (*carcinoma mucoepidermale*) jest to nowotwór złośliwy, najczęściej pojawiający się w śliniance przyusznej, rzadziej w mniejszych gruczołach ślinowych podniebienia. Może pojawić się także w innych narządach, jest jednak głównie nowotworem głowy i szyi. Zachorowania przypadają zwykle na 5 dekadę życia a przebieg nowotworu jest zwykle wieloletni. Rak ten składa się z komórek nabłonkowych i komórek wytwarzających śluz. Niekiedy nacieka on okoliczne tkanki, takie jak nerw twarzowy czy węzły chłonne. Trzy stopnie złośliwości guza: niski, pośredni i wysoki, histologicznie ocenia się na podstawie obecności komponentu torbielowatego, martwicy, nacieku nerwów, proporcji komórek epidermoidnych do komórek śluzowych, anaplazji i liczby mitoz. Lepszymi rokowaniami cechują się te z przewagą komórek śluzowych.

Rokowanie w większości podtypów raka gruczołów ślinowych jest dobre pod warunkiem wykonania zabiegu operacyjnego całkowicie usuwającego komórki nowotworu. Wieloletnie wyleczenia

<sup>1</sup> <http://emedicine.medscape.com/article/988284-overview#a6>, data odczytu 23.10.2015

<sup>2</sup> <http://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detailedguide/neuroblastoma-survival-rates>, data odczytu 23.10.2015

kształtują się wówczas na poziomie 60-80%. Należy zaznaczyć, że w wielu przypadkach uzyskanie wieloletniego przeżycia nie oznacza trwałego wyleczenia, ponieważ nawroty mogą występować po kilku, a nawet kilkunastu latach, szczególnie w przebiegu raka gruczołowo-torbielowatego.<sup>3</sup> Zgodnie z danymi Katedry Onkologii Akademii Medycznej (Wrocław 2008):

- 80-90% 5-letnich przeżyć notuje się dla raków śluzowo-naskórkowych wysoko dojrzałych;
- 50% -5 letnich przeżyć notuje się dla: raków śluzowo-naskórkowych nisko dojrzałych i raka gruczołowato-torbielowatego.

**Raki niskozróżnicowane** razem z gruczolakorakami stanowią 29% nowotworów o nieznanym punkcie wyjścia. Występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Zwykle rozpoznawane w 6. dekadzie życia, ale często dotyczą też pacjentów młodszych. Cechuje je agresywny przebieg. W rakach niskozróżnicowanych komórki są słabo rozwinięte co mówi o ich dużej ekspansywności. Takie komórki nowotworowe bardzo szybko się namnażają i łatwo dają przerzuty. Najczęstsze miejsca rozsiewu to obwodowe węzły chłonne, śródpiersie, przestrzeń zaotrzewnowa.

**Oponiak (meningioma)** to najczęstszy nowotwór OUN pochodzenia innego niż neuroektodermalne. wywodzi się z komórek opony twardej, pajęczej, z ziarnistości pajęczynówki, rzadziej z opony miękkiej lub okołonaczyniowej tkanki łącznej. Etiologia oponiaka pozostaje nieznaną. Większość to postaci sporadyczne, ale możliwe jest też występowanie rodzinne. Szczyt występowania to 4-5 dekada życia, przy czym kobiety chorują 2-krotnie częściej. U dzieci oponiaki stanowią od 1,5% do 4,3% nowotworów OUN. W części przypadków rozwój oponiaka może być związany z terapeutycznym napromienianiem głowy. Oponiaki indukowane napromienianiem cechuje: niska średnia wieku chorych, brak typowej dla oponiaków sporadycznych typowej przewagi płci żeńskiej oraz większa niż przeciętna dla całej grupy tych guzów częstość postaci histologicznych o II i III stopniu złośliwości. Oponiak wedle różnych statystyk stanowi 10-24% nowotworów śródczaszkowych i około 25% nowotworów wewnątrzrdzeniowych, przy czym oponiaki wewnątrzczaszkowe są 10 razy częstsze niż wewnątrzrdzeniowe. Ogółem złośliwych jest około 5% oponiaków, aczkolwiek linia podziału między oponiakami określanymi jako łagodne i złośliwe nie jest ostra. Za złośliwością silnie przemawia naciekanie otaczającej guz tkanki nerwowej oraz przerzutowanie, jednakże to drugie występuje rzadko.

**Glejaki (glioma)** to grupa nowotworów centralnego układu nerwowego wywodzących się z komórek glejowych, stanowiących zrąb tkanki nerwowej i pełniących wobec neuronów funkcje podporowe, odżywcze oraz naprawcze. Glejaki zostały sklasyfikowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wg ich złośliwości (grading), która determinuje patologiczny rozwój guza:

- niski stopień złośliwości to komórki wysoko dojrzałe, zróżnicowane, o małym stopniu proliferacji, dobrze rokujące
- wysoki stopień złośliwości to komórki niezróżnicowane lub anaplastyczne, szybko rosnące, mogące naciekać sąsiadujące tkanki, występują liczne ogniska martwicy, nadmierna proliferacja naczyń krwionośnych. Ich rokowanie jest gorsze.

Klasyfikacja złośliwości glejaków według WHO składa się z 4 stopni, od łagodnych (I) do najbardziej złośliwych (IV). Rokowanie chorych na glejaki mózgu w znacznym stopniu zależy od możliwości radykalnego wycięcia tych guzów. Brak radykalności operacji prowadzi do stopniowego nawrotu miejscowego nowotworu, a ostatecznie do odróżnicowania w kierunku nowotworu o większym stopniu złośliwości. Dotyczy to zarówno nowotworów III i IV stopnia według WHO, jak i – w szczególności – glejaków wysokozróżnicowanych (low grade glioma) I i II stopnia. **Wysokozróżnicowane glejaki** to nowotwory o niskim stopniu złośliwości, zbudowane z komórki

<sup>3</sup> <http://onkologia.org.pl/rak-duzych-gruczolow-slinowych/>, data odczytu 23.10.2015

wysoko dojrzałych, zróżnicowanych, o małym stopniu proliferacji. Rokowanie w tej grupie jest stosunkowo dobre. Glejaki stanowią ok. 70% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych i główną przyczynę zgonów w tej grupie guzów. U dzieci guzy mózgu stanowią po białaczkach jedną z częstszych chorób nowotworowych (ok. 20% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego). Przeżycie 5-letnie napromienianych chorych na glejaki WHO G III wynosi 20-45%.<sup>4</sup>

**Rdzeniak płodowy** (*medulloblastoma*) to złośliwy nowotwór inwazyjny mózdzku, który należy do grupy guzów zarodkowych OUN (PNET). Występuje zazwyczaj u dzieci; może wykazywać różnicowanie neuronalne i mieć tendencje do rozsiewu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego. Rdzeniak jest najczęściej zlokalizowany w robaku mózdzku i stropie komory IV, rzadziej w półkulach mózdzku. Wszystkim podtypom tego guza mózgu nadano IV stopień złośliwości wg skali WHO. Pomimo, że w naukowym piśmiennictwie sugeruje się pewne czynniki etiologiczne, nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających inicjujący wpływ wirusów JC oraz SV 40 na powstawanie tego guza mózgu. Medulloblastoma – rdzeniak może rozwijać się u chorych w kilku zespołach rodzinnych, z których najlepiej poznano związek z mutacjami wrodzonymi genów PTCH1 (zespół Gorlina), APC (zespół Turcota), TP53 (zespół Li-Fraumeni), CBS czy SUFU. Analizy materiału nowotworowego przy użyciu mikromacierzy genowych pozwoliły na określenie genów związanych z niekorzystnym rokowaniem w Medulloblastoma (MYBL2, HMG1, LDH) oraz genów, których ekspresję stwierdzono u chorych z łagodniejszym przebiegiem choroby nowotworowej (NSCL1 i TRKC). Kolejnym czynnikiem, którego wpływ na rozwój i progresję guza mózgu podkreśla się, jest obecność w jego utkaniu nowotworowych komórek macierzystych (ang. tumor stem cells).

**Szysziniak zarodkowy** (*pineoblastoma*) jest rzadkim, złośliwym rodzajem nadnamiotowego, pierwotnego, neuroektodermalnego nowotworu (sPNET), występującym głównie u dzieci (mniej niż 10% przypadków dotyczy dorosłych), zlokalizowanym w okolicy szyszynki, dającym przerzuty wzdłuż osi mózgowo-rdzeniowej. Należy do najbardziej agresywnych nowotworów szyszynki, zwykle wiąże się ze złym rokowaniem.

**Wyściółczak** (*ependymoma*) to wolno rosnący nowotwór wieku dziecięcego i wczesnomłodzieńczego, który wywodzi się ze ścian komór mózgu lub kanału rdzenia. Jego złośliwość określono na II stopień w skali WHO. **Wyściółczak anaplastyczny** (anaplastic ependymoma) jest natomiast złośliwym glejakiem, który wykazuje różnicowanie ependymalne i cechuje się szybkim wzrostem oraz wysoką aktywnością mitotyczną. Zaliczany jest do nowotworów o III stopniu złośliwości według WHO. Różnicowane *ependymoma* od *anaplastic ependymoma* polega na stwierdzeniu kilku cech charakterystycznych dla wyściółczaka anaplastycznego III stopnia. Należą do nich: wzmożona komórkowość, wysoka aktywność mitotyczna, rozrosty mikronaczyniowe oraz rozległa martwica tkankowa. Obserwuje się ścisły związek pomiędzy wiekiem chorych a lokalizacją nowotworu. Guzy podnamiotowe pojawiają się u dzieci i młodych dorosłych, guzy wewnątrzrdzeniowe dominują u chorych w średnim wieku (30-40 lat), nadnamiotowe zaś występują równie często w populacji dziecięcej i dorosłej. Etiologia tych guzów nie jest znana. Opisano rzadkie przypadki wyściółczaka u chorych z konstytutywną mutacją genu APC (zespół Turcota).

**Inne prymitywne nowotwory ektodermalne** (*peripheral primitive neuroectodermal tumor*, PNET) tkanek miękkich występują przede wszystkim w młodym wieku, najczęściej do 20 roku życia. Guzy te charakteryzuje szybki wzrost i towarzyszące dolegliwości bólowe. U około połowy chorych w momencie diagnozy stwierdza się obecność przerzutów, najczęściej do węzłów chłonnych, kości, płuc i wątroby.

**Rak splotu naczyniówkowego** (*choroid plexus carcinoma*) rozwija się z komórek nabłonka splotu naczyniówkowego układu komorowego mózgu. Nowotwory splotu naczyniówkowego występują

<sup>4</sup> dr n. med. Janusz Meder, AKTUALNE ZASADY POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNOTERAPEUTYCZNEGO W ONKOLOGII, Warszawa 2011

znacznie częściej u dzieci niż u osób dorosłych, co powoduje, że powszechnie uznaje się je za charakterystyczne dla wieku dziecięcego. Guzy te stanowią około 2,3-3% wszystkich nowotworów stwierdzanych u chorych w wieku rozwojowym. Zdecydowana większość z nich to brodawczaki, występujące od dwóch do czterech razy częściej niż raki.

**Mięsaki** stanowią grupę nowotworów złośliwych wywodzących się z tkanki łącznej. Nowotwory te dzielą się na dwie duże podgrupy:

- **mięsaki tkanek miękkich** (powstają w obrębie tkanki tłuszczowej, mięśniowej, włóknistej) - to bardzo różnorodna grupa nowotworów złośliwych (ponad 100 podtypów mięsaków tkanek miękkich) jednak większość z nich charakteryzuje się bardzo agresywnym przebiegiem, nierzadko dające przerzuty odległe przede wszystkim do płuc. Mięsaki tkanek miękkich (MTM) mogą po wstawać w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego, głównie jednak pochodzą z mezodermy i ektodermy. Najczęściej spotyka się je na kończynach (50%), na tułowiu, w przestrzeni wewnątrz- i zaotrzewnowej (40%) oraz na głowie i szyi (10%). Rzadko powstają w przewodzie pokarmowym lub podścielisku przewodu pokarmowego.

Rokowanie dla chorych z MTM zależy od wielu czynników, między innymi od wieku pacjenta, ale przede wszystkim od zaawansowania nowotworu; średnie poresekcyjne przeżycia 5-letnie znacznie się wahają w zależności od czynników ryzyka (30–80%). Wskaźnik 5-letnich przeżyć całkowitych chorych na mięsaki tkanek miękkich zlokalizowane w obrębie kończyn wynosi obecnie 55–78%. W przypadku rozpoznania przerzutów długość okresu przeżycia jest jednak nadal zła i wynosi średnio około 1 roku.<sup>5</sup> W Polsce MTM stanowią 1% wszystkich złośliwych nowotworów u dorosłych i 10% u dzieci. Rocznie notuje się około 800–1000 nowych zachorowań na mięsaki tkanek miękkich i kości.

- **mięsaki kości** – to przede wszystkim: mięsak kościopochodny (*Osteosarcoma*), chrząstniakomięsak (*Chondrosarcoma*), mięsak Ewinga (*Sarcoma Ewing*). Rokowanie w mięsakiach kości jest różne; dobre rokowanie mają chorzy z rozpoznaniem wysokozróżnicowanych mięsaków chrząstnopochodnych, jeżeli zastosowano u nich radykalne leczenie chirurgicznie, rokowanie w przypadku mięsaka kościopochodnego lub mięsaka Ewinga jest zawsze poważne:
  - Mięsak kościopochodny - 5-letnie przeżycie wynosi 40% - 60%.
  - Chrząstniakomięsak - 5-letnie przeżycie uzyskuje się średnio u około 50% leczonych chorych.
  - Mięsak Ewinga - zastosowanie agresywnego leczenia wielolekowego, połączonego z resekcją chirurgiczną, napromienianiem daje 40% - 60% wyleczeń.<sup>6</sup>

Zlecenie Ministra Zdrowia obejmuje ww. nowotwory w lokalizacjach, w których niemożliwe jest przeprowadzenie leczenia chirurgicznego lub zmiany nie mogły zostać doszczętnie usunięte podczas zabiegu chirurgicznego, tj. w okolicach głowy i szyi, czasami kręgosłupa. Lokalizacje te cechuje bliskość struktur krytycznych, czyli mających kluczowe znaczenia dla prawidłowego funkcjonowania ludzkiego organizmu.

#### Epidemiologia

Ogólnie nowotwory złośliwe są drugą przyczyną zgonów w populacji polskiej. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2012 r. zarejestrowano 94,7 tys. zgonów z tego powodu

<sup>5</sup> Włodzimierz Ruka i wsp. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego Onkologia w Praktyce Klinicznej 2009, tom 5, nr 5, 198–210

<sup>6</sup> [http://www.onkonet.pl/dp\\_npkosci.html](http://www.onkonet.pl/dp_npkosci.html), data odczytu 23.10.2015



oraz ponad 152,9 tys. nowych przypadków zachorowań. Ponadto, w populacji polskiej ponad 574 tys. osób żyło z diagnozą nowotworową postawioną w ciągu poprzedzających 10 lat, z czego u ponad 364 tys. diagnozę postawiono w ciągu poprzedzających 5 lat.

Szczegółowe dane KRN dotyczące rozpoznai kwalifikowanych do kodów ICD-10 objętych zleceniem MZ przedstawia poniższa tabela. Należy mieć jednak na uwadze, iż jedynie niewielki odsetek chorych będzie spełniał kryteria dot. niemożności przeprowadzenia leczenia radykalnego.

ICD-10	Liczba zachorowań ogółem w 2012 r. (dane KRN)
C07	255
C08	99
C30	81
C31	125
C41	182
C49	706
C70	144
C71	2793
<b>SUMA</b>	<b>4385</b>

### Alternatywna technologia medyczna

Ankietowani eksperci kliniczni wskazywali, że alternatywnymi dla radioterapii protonowej technologiami są zaawansowane metody radioterapii fotonowej (stereotaktyczna, konformalna, stereoradiochirurgia) oraz świadczenia radioterapii protonowej wykonywane za granicą.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Cechą charakterystyczną radioterapii protonowej jest możliwość precyzyjnego podania dużej dawki (terapeutycznej) w ograniczonej objętości tarczowej (PTV - *Planning Target Volume*), z równoczesną ochroną zdrowych tkanek i narządów krytycznych (poprzez ograniczenie dawki i objętości otrzymującej niską dawkę). Jest to możliwe z uwagi na właściwości fizyczne wiązki protonowej związane ze specyficznym z rozkładem dawki promieniowania w tkankach, charakteryzującym się:

- brakiem efektu narastania dawki w momencie wejścia wiązki w teren napromieniany;
- homogenicznie niską dawką na całym, początkowym przebiegu wiązki;
- ostro ograniczonym, nagłym wzrostem, a następnie równie nagłym spadkiem dawki na głębokości terenu napromienianego, zależnym od energii wiązki protonowej (pik Bragga - szerokość tego pik może być regulowana);
- praktycznie brakiem wiązki wyjściowej;
- niższym, w porównaniu z fotonami, rozproszeniem bocznym (przynajmniej do głębokości 15-16 cm).

Dzięki nagłemu spadkowi dawki poza PTV, można uzyskać istotne ograniczenie dawki w obszarze zdrowych tkanek otaczających nowotwór oraz znajdujących się na drodze przebiegu wiązki, co wpływa na zmniejszenie częstości i stopnia nasilenia powikłań związanych z radioterapią. Ponadto, całkowita energia pochłonięta w ciele pacjenta (tzw. dawka integralna) jest 2-3 krotnie niższa w porównaniu z wiązką fotonową. To zmniejszenie dawki integralnej istotnie wpływa na ograniczenie ryzyka rozwoju późnych powikłań w tkankach zdrowych, w tym również wtórnych nowotworów, co jest szczególnie istotne w przypadku nowotworów wieku dziecięcego.

Całość postępowania medycznego związanego z radioterapią protonową nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku obejmuje następujące elementy:

- 1) konsyliarną kwalifikację pacjenta do radioterapii protonowej z uwzględnieniem protokołu terapeutycznego;
- 2) przygotowanie planu radioterapii protonowej (symulacja, wykonanie warstw tomografii komputerowej, przeniesienie danych z tomografu komputerowego do komputerowego systemu planowania leczenia, wykonanie planu leczenia z wykorzystaniem komputerowego systemu planowania leczenia, audyt i akceptacja planu leczenia);
- 3) resymulację (weryfikacja ułożenia pacjenta) i cyfrowy zapis obrazów rentgenowskich;
- 4) weryfikację planu leczenia (dozymetria, kontrola jakości) przed każdym seansem terapeutycznym w celu zapewnienia prawidłowego przebiegu teleradioterapii protonowej zgodnie z zaakceptowanym planem leczenia;
- 5) realizację teleradioterapii protonowej zgodnie z zaakceptowanym planem leczenia;
- 6) okresową kontrolę (ocena skuteczności i toksyczności) w czasie radioterapii protonowej oraz po jej zakończeniu;
- 7) opcjonalne wykonanie badań w razie potrzeby:
  - a) RM (rezonans magnetyczny),
  - b) TK (tomografia komputerowa),
  - c) RTG (rentgenografia),
  - d) USG (ultrasonografia),
  - e) PET (pozytonowa tomografia komputerowa),
  - f) badania laboratoryjne (biochemiczne i morfologiczne).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę kliniczną radioterapii protonowej (RTP) przeprowadzono dla poszczególnych wskazań i oparto na następujących dowodach naukowych (większość badań stanowiły serie przypadków bez grupy kontrolnej, dodatkowo odnaleziono 1 badanie prospektywne II fazy i 2 badania retrospektywne z grupą kontrolną):

1. Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrzęstniakomięsak, kod ICD-10: C41 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) – 7 badań (serie przypadków):
  - Grosshans et al. 2014 – RTP poddano 15 chorych (struniak n=10, chrzęstniakomięsak n=5), okres wykonywania RTP: czerwiec 2010 – sierpień 2011, follow-up: mediana 27 mies. (zakres: 13-42),

- Pehlivan 2012 - RTP poddano 62 chorych (struniak, n=40, chrzestniakomięsak, n=22), okres wykonywania RTP: 1998 – 2005, follow up: średnia 38 mies. (zakres:14-92),
  - Deraniyagala et al. 2014 - RTP poddano 33 chorych (struniaki w podstawie czaszki), okres obserwacji: mediana: 21 (zakres: 3-58) m-cy,
  - Kim 2014 – RTP poddano 20 chorych (struniaki w podstawie czaszki oraz w odcinku szyjnym i krzyżowym kręgosłupa), okres obserwacji: mediana: 43 (zakres: 9-53) m-cy,
  - Srivastava et al. 2013 – RTP poddano 17 chorych (struniaki i z chrzestniakomięsaki w podstawie czaszki, kości krzyżowej i okotordzeniowo), brak informacji o okresie obserwacji,
  - Weber 2005 - RTP poddano 29 chorych (struniaki i chrzestniakomięsaki w podstawie czaszki), okres obserwacji: mediana 29 (6-68) m-cy,
  - Tuan et al. 2013 - RTP poddano 21 chorych (struniaki i chrzestniakomięsaki), okres obserwacji: mediana 5 (1-12) m-cy.
2. Mięśaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej) - 1 badanie prospektywne II fazy:
- Ladra et al. 2014 - RTP poddano 57 chorych (mięsak prążkowanokomórkowy), follow-up: mediana: 47 mies. (zakres: 14-102).
3. Oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3), kody ICD-10: C70 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) – 1 badanie (seria przypadków):
- McDonald 2015 – RTP poddano 22 chorych (pacjenci z oponiakiem G2 WHO), okres obserwacji: mediana 39 (7-104) m-cy.
4. Nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) – 6 badań (serie przypadków):
- Zenda et al. 2011a – RTP poddano 14 chorych (czerniak błon śluzowych głowy i szyi: jama nosowa n=11; zatoki oboczne n=3), follow-up, mediana: 36,7 mies.,
  - Zenda et al. 2011b – RTP poddano 39 chorych (złośliwe nowotwory: zatoka szczękowa, n=4; zatokowo-nosowy, n=4; zatoka klinowa, n=4; jama nosowa, n=26; przewód nosowo-łzowy, n=1), follow-up, mediana: 45,4 mies. (zakres: 1,3-90,9),
  - Fuji et al. 2014 - RTP poddano 20 chorych (czerniak błony śluzowej w obrębie jamy nosowej i zatok przynosowych), okres obserwacji: mediana: 35 (zakres: 6-77) m-cy,
  - Nishimura et al. 2007 - RTP poddano 14 chorych (nerwiakiem węchowy), okres obserwacji: mediana: 36 (zakres: 11-74) m-cy,
  - Zenda et al. 2015 - RTP poddano 112 chorych (ostatecznie zbadano pacjentów z nowotworami zlokalizowanymi w jamie nosowej, zatokach przynosowych i podstawie czaszki, n=90 - typ: rak płaskonabłonkowy, n=22, rak gruczołowo-torbielowy, n=15, nerwiak węchowy, n=27, czerniak, n=14, pozostałe n=12), okres obserwacji: 57,5 (zakres: 12,4-162,7) m-cy,
  - Truong et al. 2009 - RTP poddano 20 chorych (złośliwe nowotwory zatoki klinowej (zatoka przynosowa)), follow-up: mediana 27 m-cy.

5. Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki, kody ICD-10: C07, C08 (stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) – 1 badanie retrospektywne z grupą kontrolną:
  - Grant et al. 2015 – RTP poddano 13 pacjentów, terapii fotonami/elektronami 11 pacjentów z nowotworem gruczołów ślinowych; okres obserwacji: mediana RTP: 92 (zakres: 2-218) m-cy, mediana terapii fotonami/elektronami: 8 (zakres: 2-48) m-cy.
6. Nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej, kody ICD-10: C71 (nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płyny mózgowo-rdzeniowej, rak splotu naczyńwkowego) – 7 badań (serie przypadków):
  - MacDonald et al. 2011 - RTP poddano 22 pacjentów (rozrodzaki OUN oraz nienasieniakowe nowotwory zarodkowe - lokalizacje: nadsiodłowa: n=10, szyszynka: n=4, wielokrotne guzy linii środkowej: n=6, różne lokalizacje: n=2), okres leczenia: 1998 – 2007, follow-up, mediana: 28 mies. (zakres: 13–97),
  - Jimenez et al. 2013 - RTP poddano 15 pacjentów (rdzeniaki zarodkowe i nadnamiotowe prymitywne guzy neuroektodermalne (SPNET)), follow-up: 39 mies. (zakres: 3-102) dla wszystkich pacjentów, 42 mies. (zakres: 26-102) dla pacjentów żyjących,
  - Kuhlthau et al. 2012 - RTP poddano 142 pacjentów (rdzeniak / PNET, wyściółczak / glejak złośliwy, glejak o niskim stopniu złośliwości, nowotwór zarodkowy, inne nowotwory), Okres obserwacji: 3 lata,
  - Lucas 2015 – RTP poddano 8 pacjentów (nerwiak węchowy zarodkowy), okres obserwacji: mediana: 4,6 (zakres: 0,8-9,4) lat,
  - Mac Donald 2013 - RTP poddano 79 pacjentów (pacjenci pediatryczni z wyściółczakiem), okres obserwacji: mediana: 46 m-cy (zakres: 1-11,7 lat),
  - Mizumoto et al. 2015a - RTP poddano 6 pacjentów (pacjenci pediatryczni z wyściółczakiem (G2 i G3)), okres obserwacji: mediana: 24,5 (zakres: 13-44) m-ca,
  - Moeller et al. 2011 – RTP poddano 19 pacjentów (pacjenci pediatryczni z rdzeniakiem), Okres obserwacji: podano czas do wykonania audiogramu: mediana: 11 (8-16).
7. Wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2) ICD: C71 (przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej) - 3 badania (serie przypadków):
  - Hug et al. 2002 – RTP poddano 27 pacjentów, 1 pacjent z grupy poddany był również fotonoterapii (pacjenci pediatryczni z gwiazdziakiem (low-grade), chorzy z chorobą pierwotną n=12 i po nawrocie n=15), okres obserwacji: średnia: 39, (zakres: 7-81),
  - Maquilan et al. 2014 – RTP poddano 23 pacjentów (gwiazdziak, n=9, skąpodrzewiak, n=2 skąpodrzewiakogwiazdziak, n=4, oponiak, n=6, glejak o niskim stopniu złośliwości, n=2), okres obserwacji: 1, 3, 6 i 9 miesięcy po zakończeniu leczenia,
  - Shih et al. 2015 - RTP poddano 20 pacjentów (glejak WHO G2), okres obserwacji: mediana: 5,1 lat.

Ponadto, odnaleziono 4 badania z populacją obejmującą jednocześnie więcej niż jedną z wymienionych w zleceniu grup:

- McDonald et al. 2015 – seria przypadków, RTP poddano 20 pacjentów (struniaki podstawy czaszki, chrzęstniakomięsaki, rak gruczołowo-torbielowaty, nowotwory

zatokowo-nosowe), okres leczenia: 2004 – 2012, follow-up, mediana: 31 mies. (zakres: 6-96); dla pacjentów, którzy przeżyli – 34 mies.,

- Demizu 2009 – badanie retrospektywne z grupą kontrolną (uwzględniono dane tylko dla radioterapii protonowej), RTP poddano 62 pacjentów (pacjenci z nowotworami głowy i szyi o lokalizacji: jama nosowa i zatoki przynosowe, n=42 (68%), podstawa czaszki, n=10 (16%), dół skrzydłowo-podniebienny, n=3 (5%), nosogardła i przestrzeń przygardłowa, n= 5 (8%); o typie histologicznym: rak gruczołowo-torbielowy, n=18 (29%), czerniak złośliwy, n=13 (21%), rak płaskonabłonkowy, n=7 (11%), nerwiak węchowy, n=4 (6%), struniak, n=6 (10%), gruczolakorak, n=4 (6%), rak niezróżnicowany, n=3 (5%), oponiak, n=2 (3%), inne, n=5 (8%)), okres obserwacji: mediana: 25 m-cy,
- Morimoto et al. 2014 - badanie retrospektywne z grupą kontrolną (uwzględniono dane tylko dla radioterapii protonowej), RTP poddano 47pacjentów (pacjenci z nowotworami: zatok przynosowych, n=33, nosogardła, n=5, jamy nosowej, n=4, ślinianki przyusznej, n=2, ucho zewnętrzne/środkowe, n=2, przestrzeń przygardłowa, n=1), okres obserwacji: mediana 32,1 (zakres: 6,4-80,4) m-cy,
- Suneja 2013 - RTP poddano 48pacjentów (Złośliwe nowotwory mózgu: 33% glejak lub gwiaździak, 19% rdzeniak lub PNET, 13% nowotwór zarodkowy, 10% wyściółczak, < 10% inne nowotwory), follow-up: brak danych.

### Skuteczność

#### *1) Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego (struniak i chrzęstniakomięsak)*

W wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji, w przypadku nowotworów podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego (struniak i chrzęstniakomięsak):

- OS 5-letni wyniósł od 62% do 91%,
- OS 3-letni wyniósł od 82,2% do 93,8%,
- OS 2-letni wyniósł 92%.

Nie odnaleziono w piśmiennictwie danych dotyczących całkowitego przeżycia dla naturalnego przebiegu choroby czy pacjentów poddanych innej terapii.

#### *2) Oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3)*

Nie odnaleziono badań, w których oceniano by przeżycie całkowite pacjentów z oponiakami złośliwymi (WHO G2 i G3). Jedyne dane dla skuteczności radioterapii protonowej w tym wskazaniu dotyczą zgonów – w okresie obserwacji przyjętym w badaniu nie odnotowano zgonów.

#### *3) Mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego*

W wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji, w przypadku mięsaków tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego:

- OS 5-letni dla lokalizacji okołooonowych wyniósł 69% [95%CI:45-85],
- OS 5-letni dla lokalizacji głowa i szyja wyniósł 75% [95%CI:13-96]].

Raportowane w badaniu przeżycie całkowite jest równe lub wyższe od danych KRN dot. przeżycia pacjentów z mięsakami.

4) *Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki*

Nie odnaleziono badań, w których oceniano by przeżycie całkowite pacjentów z powyższym rozpoznaniem. Dane raportowane w badaniu wskazują, że dla mediany czasu obserwacji w badaniu nie obserwowano zgonów.

5) *Nowotwory zatok obocznych nosa (czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowaty, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany)*

W wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji, w przypadku nowotworów zatok obocznych nosa:

- OS 5-letni wyniósł od 54% do 93%,
- OS 3-letni wyniósł od 58% do 68%,
- OS 2-letni wyniósł 53%.

Dane KRN wskazują, że rokowanie u chorych na raka zatok obocznych nosa nie jest korzystne. Przeprowadzenie leczenia leczonego z nowotworu, złożonego z chirurgii i uzupełniającej radioterapii, skutkuje 5-letnimi przeżyciami u 40-60% chorych. W pozostałych przypadkach odsetek wieloletnich przeżyć nie przekracza 10%. W związku z tym wyniki badań wskazują na wyższy odsetek przeżyć pięcioletnich u chorych poddanych radioterapii protonowej.

6) *Nowotwory wieku dziecięcego wymagających napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej (nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płyny mózgowo-rdzeniowego, rak splotu naczyniówkowego)*

W wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji, w przypadku nowotworów wieku dziecięcego wymagających napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej:

- OS 5-letni wyniósł 87%,
- OS 3-letni wyniósł od 85,6% do 95%.

Piśmiennictwo nie przedstawia rokowania dla tak zdefiniowanej populacji chorych.

7) *Wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2)*

W wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji, w przypadku wysoko zróżnicowanych glejaków (WHO G1 i G2):

- OS 3-letni wyniósł 84%,
- OS 2-letni wyniósł 95%,
- OS 1-roczny wyniósł 100%.

Nie odnaleziono piśmiennictwa określającego przeżycie u pacjentów z glejakami w stopniu G1 i G2 WHO.

*Łączne wyniki z badań dla różnych nowotworów uwzględnionych w zleceniu*

W wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji, w przypadku analizowanych wskazań łącznie (różne nowotwory z poszczególnych wskazań w zleceniu), OS 3-letni wyniósł od 61% do 84,9%.

Bezpieczeństwo

Sumarycznie raportowane epizody toksyczności  $\geq 3$  stopnia występowały sporadycznie. W jednym badaniu u 1 pacjenta doszło do zgonu w wyniku wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego – był to jedyny przypadek wystąpienia toksyczności w stopniu 5 we włączonych badaniach. Wydaje się iż, ustalenie odpowiedniej dawki mogłoby skutkować zmniejszeniem przypadków toksyczności.

### Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Wyniki odnoszą się jedynie do grupy pacjentów, gdzie stosowane radioterapię protonową, brak wyników dla komparatorów oraz brak odpowiednich badań uniemożliwia porównawczą ocenę skuteczności interwencji.
- Brak badań RCT porównujących radioterapię protonową z radioterapią fotonową (komparator)
- W części badań nie raportowano wyników dotyczących przeżycia całkowitego (oponiaki, rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych)
- Heterogeniczna populacja pomiędzy badaniami uniemożliwiająca przeprowadzenie agregacji wyników (analizy ilościowej wyników).
- Dla części wskazań nie odnaleziono danych dotyczących rokowania dla przeżycia przy naturalnym biegu choroby, wobec czego nie jest możliwa realna ocena skuteczności terapii.
- Badania nie pokrywają całej populacji docelowej (np. oponiaków G3, mięsaków kości).

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Większość badań była przeprowadzana w ramach jednego ośrodka, natomiast dla skuteczności terapii może mieć znaczenie doświadczenie ośrodka prowadzącego.
- W przypadku badań obejmujących osoby z różnymi typami histologicznymi nowotworów wyniki prezentowano łącznie w publikacji źródłowej, natomiast w praktyce skuteczność między poszczególnymi typami może się różnić.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Z uwagi na charakter zlecenia oceny radioterapii protonowej (zlecenie z urzędu, bez podmiotu wnioskującego) nie przedstawiono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną terapii jednego pacjenta przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dotyczące kosztów leczenia poza granicami Polski (wariant średni, minimalny i maksymalny) oraz w oparciu o wycenę świadczeń radioterapii fotonowej realizowanych w Polsce. Oszacowane w powyższy sposób koszty wyglądają następująco:

- 140 202 zł - przy założeniu średnich rozliczonych wydatków na jednego pacjenta leczonego za granicą (po wykluczeniu wskazań nieobjętych niniejszym wnioskiem i obserwacji odstających),
- 21 854 zł - przy założeniu minimalnych rozliczonych wydatków na jednego pacjenta leczonego za granicą (po wykluczeniu wskazań nieobjętych niniejszym wnioskiem i obserwacji odstających),
- 581 894 zł - radioterapia protonowa wykonywana za granicą, maksymalnych rozliczonych wydatków na jednego pacjenta leczonego za granicą (po wykluczeniu wskazań nieobjętych niniejszym wnioskiem i obserwacji odstających),
- 24 900 zł - przy założeniu finansowania na poziomie średniej ceny radioterapii kontraktowanej odrębnie (fotonowa) (kod świadczenia 5.10.00.0000055),
- 17 680 zł - przy założeniu finansowania na poziomie radioterapii szpitalnej (fotonowa) (kod produktu 5.07.01.0000011).

Koszt oszacowany w Karcie Problemu Zdrowotnego wynosi natomiast 130 219,53 zł.

Świadczenie radioterapii protonowej realizowane w Polsce nie powinno być droższe niż to samo świadczenie realizowane w ośrodkach zagranicznych, w związku z czym kwotę 140 202 zł można traktować jako maksymalny koszt planowanego świadczenia.

Na wiarygodność oszacowań mają wpływ wymienione poniżej czynniki:

- Nie odnaleziono dowodów naukowych, na podstawie których można jednoznacznie stwierdzić porównywalność radioterapii protonowej i radioterapii fotonowej aktualnie finansowanej w Polsce.
- Koszty przedstawione w Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ) przez Centrum Onkologii – Instytut w Krakowie w pierwotnej wersji zlecenia MZ stanowią uśrednienie kosztów leczenia pacjenta z uwzględnieniem wszystkich lokalizacji nowotworu, a zatem dotyczą innej, szerszej populacji niż wskazana w ostatecznym brzmieniu zlecenia MZ (zawężony zakres wskazań).
- Składowe ww. kosztów obejmują całość opieki nad pacjentem, poza diagnostyką konieczną do zaplanowania leczenia i naświetlaniami uwzględniono także inne składowe kosztowe, w tym m.in. hospitalizację, badania diagnostyczne do monitorowania terapii, których koszt może być pokrywany w ramach innego produktu rozliczeniowego.
- Koszty przedstawione w KPZ zostały przedstawione dla populacji 250 chorych. Wobec powyższego można domniemywać, iż obliczone zostały w taki sposób, aby zapewnić rentowność działania ośrodka przy założeniu przyjęcia jedynie 250 pacjentów rocznie.
- Dane przedstawione w KPZ dotyczą tylko jednego ośrodka w Polsce, który miałby realizować radioterapię protonową, wobec czego trudno je zweryfikować.



- Dane NFZ dotyczące kosztów realizacji świadczeń poza granicami Polski pochodzą z wielu ośrodków zagranicznych funkcjonujących w różnych systemach organizacyjnych ochrony zdrowia. W przekazanych danych brak jest szczegółowych informacji o składowych udzielonych świadczeń (takich jak: badania diagnostyczne, badania do planowania terapii, liczba zabiegów/frakcji, hospitalizacja, transport) oraz standardach przeprowadzenia radioterapii protonowej w poszczególnych ośrodkach. Należy mieć też na uwadze, że ośrodki przyjmujące polskich pacjentów są to instytucje publiczne jak też prywatne co może mieć wpływ na standard opieki.
- Dane przekazane w opinii prezesa NFZ oraz dane NFZ o pacjentach leczonych za granicą i kosztach tego leczenia otrzymane w zestawieniu tabelarycznym są rozbieżne w zakresie liczby wydanych zgód na leczenie (40/47) oraz łącznej kwoty zapłaconej za leczenie (ponad 7 mln/niecałe 600 tys.).

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy z uwagi na charakter ocenianego świadczenia.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika przedstawiono w rocznym horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego. Z uwagi na brak danych dotyczących liczebności populacji uwzględnionej w ostatecznym brzmieniu zlecenia MZ (po zawężeniu wskazań) oszacowania przeprowadzono w dwóch wariantach uwzględniających liczebność populacji:

- na poziomie wskazanym w Karcie Problemu Zdrowotnego w pierwotnej wersji zlecenia MZ, czyli w odniesieniu do większej liczby wskazań, tj. 250 osób (min. 100, max. 1000)
- na poziomie 20% populacji wskazanej w pierwotnej wersji zlecenia MZ w Karcie Problemu Zdrowotnego, tj. 50 osób (min. 10, max. 200)

Ponieważ świadczenie nie było dotychczas wykonywane w Polsce i nie jest znany jego realny koszt, analizę przedstawiono w 4 wariantach, z czego trzy różnią się przyjętą ceną radioterapii protonowej wykonywanej w Polsce (w zależności od źródła danych), natomiast wariant czwarty zakłada stały koszt utrzymania jednostki wykonującej świadczenie.

Analiza przeprowadzona dla populacji oszacowanej w Karcie Problemu Zdrowotnego wykazała, że:

1. W wariantcie zakładającym koszt radioterapii protonowej w Polsce równy średniemu kosztowi radioterapii za granicą (140 202 zł), roczne wydatki inkrementalne wynoszą 29,25 mln zł w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oraz 11,65 mln zł w scenariuszu minimalnym i 118,08 mln zł w scenariuszu maksymalnym.
2. W wariantcie zakładającym koszt radioterapii protonowej na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (130 219,53 zł), roczne wydatki inkrementalne wynoszą 26,76 mln zł w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oraz 10,66 mln zł w scenariuszu minimalnym i 108,10 mln zł w scenariuszu maksymalnym.
3. W wariantcie zakładającym minimalny koszt radioterapii protonowej (21 853,93 zł), roczne inkrementalne oszczędności wynoszą 0,33 mln zł w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oraz 0,18 mln zł w scenariuszu minimalnym i 0,27 mln zł w scenariuszu maksymalnym.
4. W wariantcie zakładającym stały koszt utrzymania ośrodka radioterapii protonowej (26,85 mln zł), roczne wydatki inkrementalne wynoszą 21,05 mln zł w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oraz 24,48 mln zł w scenariuszu minimalnym i 4,73 mln zł w scenariuszu maksymalnym.

Analiza przeprowadzona dla populacji stanowiącej 20% ze wskazanej w Karcie Problemu Zdrowotnego wykazała, że:

1. W wariantcie zakładającym koszt radioterapii protonowej w Polsce równy średniemu kosztowi radioterapii za granicą (140 202 zł), roczne wydatki inkrementalne wynoszą 5,47 mln zł w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oraz 2,14 mln zł w scenariuszu minimalnym i 22,95 mln zł w scenariuszu maksymalnym.
2. W wariantcie zakładającym koszt radioterapii protonowej na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (130 219,53 zł), roczne wydatki inkrementalne wynoszą 4,97 mln zł w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oraz 1,94 mln zł w scenariuszu minimalnym i 20,95 mln zł w scenariuszu maksymalnym.
3. W wariantcie zakładającym minimalny koszt radioterapii protonowej (21 853,93 zł), roczne inkrementalne oszczędności wynoszą 0,45 mln zł w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oraz 0,23 mln zł w scenariuszu minimalnym i 0,72 mln zł w scenariuszu maksymalnym.
4. W wariantcie zakładającym stały koszt utrzymania ośrodka radioterapii protonowej (26,85 mln zł), roczne wydatki inkrementalne wynoszą 25,31 mln zł w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oraz 26,19 mln zł w scenariuszu minimalnym i 21,76 mln zł w scenariuszu maksymalnym.

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim następujące założenia:

- Nie odnaleziono dowodów naukowych, na podstawie których można jednoznacznie stwierdzić porównywalność radioterapii protonowej i radioterapii fotonowej aktualnie finansowanej w Polsce.
- Koszty przedstawione w Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ) przez Centrum Onkologii – Instytut w Krakowie w pierwotnej wersji zlecenia MZ stanowią uśrednienie kosztów leczenia

pacjenta z uwzględnieniem wszystkich lokalizacji nowotworu, a zatem dotyczą innej, szerszej populacji niż wskazana w ostatecznym brzmieniu zlecenia MZ (zawężony zakres wskazań).

- Składowe ww. kosztów obejmują całość opieki nad pacjentem, poza diagnostyką konieczną do zaplanowania leczenia i naświetlaniami uwzględniono także inne składowe kosztowe, w tym m.in. hospitalizację, badania diagnostyczne do monitorowania terapii, których koszt może być pokrywany w ramach innego produktu rozliczeniowego.
- Koszty przedstawione w KPZ zostały przedstawione dla populacji 250 chorych. Wobec powyższego można domniemywać, iż obliczone zostały w taki sposób, aby zapewnić rentowność działania ośrodka przy założeniu przyjęcia jedynie 250 pacjentów rocznie.
- Dane przedstawione w KPZ dotyczą tylko jednego ośrodka w Polsce, który miałby realizować radioterapię protonową, wobec czego trudno je zweryfikować.
- Dane NFZ dotyczące kosztów realizacji świadczeń poza granicami Polski pochodzą z wielu ośrodków zagranicznych funkcjonujących w różnych systemach organizacyjnych ochrony zdrowia. W przekazanych danych brak jest szczegółowych informacji o składowych udzielonych świadczeniach (takich jak: badania diagnostyczne, badania do planowania terapii, liczba zabiegów/frakcji, hospitalizacja, transport) oraz standardach przeprowadzenia radioterapii protonowej w poszczególnych ośrodkach. Należy mieć też na uwadze, że ośrodki przyjmujące polskich pacjentów są to instytucje publiczne jak też prywatne co może mieć wpływ na standard opieki.
- Dane przekazane w opinii prezesa NFZ oraz dane NFZ o pacjentach leczonych za granicą i kosztach tego leczenia otrzymane w zestawieniu tabelarycznym są rozbieżne w zakresie liczby wydanych zgód na leczenie (40/47) oraz łącznej kwoty zapłaconej za leczenie (ponad 7 mln/niecałe 600 tys.).

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy z uwagi na brak propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy z uwagi na charakter ocenianego świadczenia.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy z uwagi na fakt, iż świadczenie nie odnosi się do budżetu na refundację leków.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych, wydanych przez: National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2015, American Society of Radiation Oncology - ASTRO 2012 (Allen 2012), European Society for Medical Oncology - ESMO 2014, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2013 (Rutkowski 2013).

NCCN w przypadku mięsaków tkanek miękkich kończyn, tułowia, głowy i szyi, uznało, iż RTP można zastosować w celu zwiększenia efektu terapeutycznego. W terapii chrzęstniakomięsaków, leczenie pooperacyjne z RTP (lub fotonoterapią) może być skuteczne w przypadku guzów w trudno dostępnej lokalizacji, szczególnie w podstawie czaszki czy kościach kręgosłupa i żeber. W terapii wyściółczaka wewnątrzczaszkowego i wyściółczaka rdzenia, zastosowanie RTP można rozważyć, gdy toksyczność terapii ma istotne znaczenie. W przypadku rdzeniaka zarodkowego i nadnamiotowych PNET uzasadnione jest zastosowanie RTP

ASTRO uznało, że w przypadku raka głowy i szyi oraz nowotworów pediatrycznych spoza OUN, można stosować RTP wyłącznie w ramach badań klinicznych. W grupie nowotworów wieku dziecięcego wymagających napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej, zdaniem ASTRO, RTP wykazuje przewagę nad fotonoterapią pod kątem dozymetrii, jednakże niezbędne są dalsze dowody naukowe. Zdaniem ASTRO w terapii struniaków istnieją dowody świadczące o przewadze RTP nad terapią fotonową.

ESMO zaleca stosowanie RTP w mięsakach kości w ramach badań klinicznych w przypadku, gdy leczenie chirurgiczne jest niemożliwe.

PTOK uznaje, iż w terapii mięsaków kości, postępowaniem z wyboru jest radykalna resekcja chirurgiczna (rzadko możliwa), a obecnie lepsze wyniki wiążą się z zastosowaniem RTP lub radioterapii jonami węgla.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących ocenianego świadczenia.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.07.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: OZG.7100.36.2015.JG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581), zmienionego pismem z dnia 22.09.2015 r. (znak: OZG.7100.36.2015.JG(2)), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 138/2015 z dnia 26 października 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” – jako świadczenia gwarantowanego

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2015 z dnia 26 października 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” – jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr Raport Nr: AOTMiT-OT-430-7/2015. Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Przemysław Nowacki, Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 1, 7–12
4. Krzysztof Zakrzewski, Rozdział 10. Nowotwory splotu naczyniówkowego, Nowotwory mózgu wieku dziecięcego
5. Nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia, prezentacja wykonana w ramach narodowego grantu: „MODYFIKACJA I WDROŻENIE PROGRAMU NAUCZANIA ONKOLOGII W POLSKICH UCZELNIACH MEDYCZNYCH” w Katedrze Onkologii Akademii Medycznej, Wrocław 2008 r.
6. NOWOTWORY GŁOWY I SZYI, prezentacja wykonana w ramach narodowego grantu: „MODYFIKACJA I WDROŻENIE PROGRAMU NAUCZANIA ONKOLOGII W POLSKICH UCZELNIACH MEDYCZNYCH” w Katedrze Onkologii Akademii Medycznej, Wrocław 2008 r.
7. Robert Bilewicz, Andrzej Marszałek, Paweł Burduk, Chrzęstniakomięsak szczęki – opis przypadku, Otorinolaryngologia 2010, 9(2): 98-102
8. Włodzimierz Ruka, Piotr Rutkowski, Maciej Krzakowski, Urszula Grzesiakowska, Konrad Ptaszyński, Arkadiusz Jeziorski, Wojciech Polkowski, Janusz Ryś, Janusz Słusznik, Wirginusz Dziewirski, Tadeusz Morysiński, Tomasz Świtaj, Marek Bębenek, Janusz A. Siedlecki, Janusz Limon, Zbigniew I. Nowecki, Mięsaaki tkanek miękkich u dorosłych — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2009, tom 5, nr 5, 198–210

9. Jacek Fijuth, Rafał Dziadziuszko, Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
10. Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki, Czerniaki skóry, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
11. Maria Litwiniuk, Maciej Krzakowski, Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
12. Ewa Majchrzak, Anna Wegner, Wojciech Golusiński, Trudności diagnostyczne chorego z guzem masywu szczękowo-sitowego; dylematy terapeutyczne – opis przypadku, abstrakt
13. Piotr Kłosiński, Janusz Lisiecki, Jacek Goździewicz, Berta Kowalska, Chordoma – leczenie i rokowanie, Współczesna Onkologia (2003) vol. 7; 2 (107–114)
14. Raport Nr: AOTM-OT-387. Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabectedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej (Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej). Warszawa, marzec 2011
15. <http://www.io.gliwice.pl/dla-pacjenta/podzial-nowotworow>, data odczytu 16.10.2015r.
16. <http://www.eurocytology.eu>, data odczytu 19.10.2015r.
17. <http://leczenie-objawy.pl/oponiak.htm>, data odczytu 19.10.2015r.
18. <http://glejak.com/oponiak-mozgu-objawy-leczenie-guza/>, data odczytu 19.10.2015r.
19. <http://glejak.com/medulloblastoma-rdzeniak/>, data odczytu 19.10.2015r.
20. <http://glejak.com/wysiolczak-ependymoma/>, data odczytu 19.10.2015r.
21. <http://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/show.html?id=60937>, data odczytu 23.10.2015r.
22. [http://onkologia-online.pl/cancer/show/413,guzy\\_neuroektodermalne](http://onkologia-online.pl/cancer/show/413,guzy_neuroektodermalne), data odczytu 23.10.2015r.