

Podjęcie wielospecjalistyczne i wybór metody postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego

Ayal A. Aizer, MD, MHS, Jonathan J. Paly, BS, Jason A. Efsthathiou, MD, DPhil

Semin Radiat Oncol 2013, 23: 157-164.

Dr Aizer, Harvard Radiation Oncology Program, Boston, MA, Stany Zjednoczone.

Dr Paly, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, Stany Zjednoczone.

Dr Efsthathiou, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Jason Efsthathiou, MD, DPhil,
Department of Radiation Oncology,
Massachusetts General Hospital,
100 Blossom Street, Cox 3, Boston,
MA 02114, USA;
e-mail: jefsthathiou@partners.org

Wybór leczenia chorych na raka gruczołu krokowego jest trudny, ponieważ istnieje wiele metod postępowania i nie udowodniono jednoznacznej wyższości którejkolwiek z nich. W takiej sytuacji decyzja lekarza może być stronnicza. Chorzy powinni być leczeni w ośrodkach wielospecjalistycznych, ponieważ w trakcie tej samej wizyty można im zaoferować konsultacje lekarzy różnych specjalności. Chory uczestniczy w otwartej dyskusji, podczas której poznaje zagrożenia i korzyści wynikające z zastosowania dostępnych metod postępowania. Przestrzeganie tej zasady minimalizuje ryzyko błędu lekarza wynikającego ze stronniczości i budzi zaufanie chorego. Dostępne dane świadczą, że większość chorych na raka gruczołu krokowego obciążonych małym ryzykiem, którzy zgłaszają się do ośrodków wielospecjalistycznych, wybiera postępowanie polegające na prowadzeniu aktywnej obserwacji. W stosunkowo nielicznych badaniach oceniano natomiast inne zalety leczenia w ośrodkach wielospecjalistycznych, a także korzyści odnoszone zarówno przez chorych, jak i przez system opieki zdrowotnej. Konieczne jest zatem przeprowadzenie dodatkowych analiz poświęconych temu zagadnieniu.

WPROWADZENIE

Rak gruczołu krokowego zajmuje drugie miejsce wśród nowotworów umiejscowionych poza skórą pod względem częstości występowania u mężczyzn w Stanach Zjednoczonych. W 2012 r. rozpoznano go u 241 740 Amerykanów.¹ Mimo tak wysokich wskaźników zachorowalności swoista dla raka gruczołu krokowego umieralność jest stosunkowo niewielka. Wyniki badań populacyjnych wskazują, że rak gruczołu krokowego jest przyczyną zgonu około 14% mężczyzn, u których ustalono takie rozpoznanie.² Wśród chorych obciążonych małym ryzykiem (punktacja w skali Gleasona ≤ 6 , stężenie swoistego antygenu sterczowego [prostate-specific antigen, PSA] przed rozpoczęciem leczenia < 10 ng/ml i stopień klinicznego zaawansowania nowotworu T1c lub T2a)³ rokowanie jest jeszcze korzystniejsze. Wybór postępowania u obciążonych małym ryzykiem chorych na raka gruczołu krokowego utrudnia praktyczny brak danych świadczących o poprawie przeżycia swoistego dla nowotworu po leczeniu radykalnym w porównaniu do uzyskiwanego w następstwie aktywnej obserwacji. Obserwacja polega na oznaczaniu stężeń PSA, badaniu palcem przez odbytnicę oraz okresowym wykonywaniu biopsji stercza w celu monitorowania progresji nowotworu. Stwierdzenie progresji jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia z intencją uzyskania trwałego wyleczenia.³⁻⁶ W badaniach porównujących wyniki leczenia

radikalnego i ścisłej obserwacji ocena w poszukiwaniu progresji nie była rygorystyczna lub w chwili rozpoznania najwcześniejszych cech progresji nie podejmowano natychmiastowego leczenia.⁷⁻⁹ Z tego powodu, w porównaniu do współczesnych metod postępowania zachowawczego, rzeczywisty wpływ leczenia radykalnego u chorych obciążonych małym ryzykiem jest nieznan. Niezależnie od przynależności do grupy ryzyka ani w Stanach Zjednoczonych ani w Europie nie przeprowadzono powszechnie zaakceptowanych prospektywnych badań porównujących wyniki prostatektomii radykalnej i radioterapii. Dotychczas opublikowano wyniki jednego prospektywnego randomizowanego badania, w którym porównywano skuteczność obu metod.¹⁰ Przeżycie wolne od progresji nowotworu okazało się lepsze w ramieniu prostatektomii, ale wpływ wyników tego badania na praktykę kliniczną był znikomy z uwagi na niewłaściwą technikę randomizacji, stronniczość doboru chorych oraz niejednorodny rozkład czynników ryzyka w obu ocenianych grupach.^{11,12} Badanie to przeprowadzono zresztą przed ponad 30 laty, a w międzyczasie nastąpiły znaczące modyfikacje zarówno w leczeniu chirurgicznym, jak i radioterapii.¹³⁻¹⁹ Optymalne postępowanie u chorych na raka gruczołu krokowego pozostaje zatem w dużej mierze nieznan.

Chociaż działania niepożądane i jakość życia chorych leczonych operacyjnie lub napromienianiem z powodu raka gruczołu krokowego są odmienne, nie można jednoznacznie stwierdzić, że jakość życia po zastosowaniu jednej z tych metod jest lepsza lub gorsza niż po zastosowaniu drugiej. Wydaje się raczej, że każdą ze strategii terapeutycznych (prostatektomia radykalna, napromienianie wiązkami zewnętrznymi, brachyterapia) cechuje swoisty profil działań niepożądanych, mogący wpływać na jakość życia chorych. Sanda i wsp.²⁰ prospektywnie gromadzili dane odnośnie do działań niepożądanych zależnych od prostatektomii radykalnej, napromieniania wiązkami zewnętrznymi i brachyterapii zgłaszane przez chorych i ich żony, które następnie przedstawili opisowo. W przeprowadzonym przez nich badaniu uczestniczyło 1201 chorych i żony 625 z nich, a pytania dotyczyły jakości życia przed i po leczeniu z powodu raka gruczołu krokowego. Po prostatektomii radykalnej nie stwierdzano znaczącego pogorszenia czynności jelit, natomiast obserwowano przypadki nietrzymania moczu. Głównie u chorych z wyjściowo dużą masą gruczołu krokowego stwierdzano złagodzenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych i poprawę w oddawaniu moczu. Chorzy poddani napromienianiu wiązkami zewnętrznymi lub brachyterapii zgłaszali objawy podrażnienia dolnych dróg moczowych i trudności w oddawaniu moczu, choć z czasem nasilenie tych dolegliwości zmniejszało się. We wszystkich trzech grupach odnotowano pogorszenie jakości życia chorych powodowane zaburzeniami

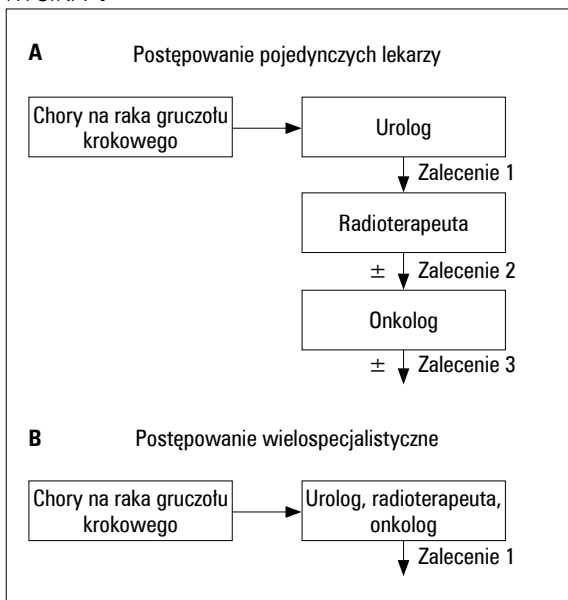
sprawności seksualnej. Gorsze wskaźniki jakości życia odnotowano w przypadku stosowania hormonoterapii wraz z radioterapią. Zarówno Sanda i wsp., jak i autorzy innych przeprowadzonych niedawno badań wykazali zatem, że każdą z metod radykalnego leczenia chorych na raka gruczołu krokowego cechuje swoisty profil toksyczności.^{21,22}

Wydaje się, że prowadzenie aktywnej obserwacji przyczynia się do ograniczenia działań niepożądanych powodowanych przez leczenie radykalne. Na podstawie wyników analizy decyzji Hayes i wsp.²³ stwierdzili, że po aktywnej obserwacji chorzy oczekują zachowania lepszej jakości życia w porównaniu do spodziewanej po leczeniu radykalnym. W przeprowadzonej analizie danych pochodzących z Physicians Health Study Kasperzyk i wsp.²⁴ wykazali, że – w porównaniu z natychmiastowym rozpoczęciem leczenia – przyjęcie strategii wyczekującej rzadziej przyczynia się do nietrzymania moczu i zaburzeń wzrodu prącia, częściej natomiast powoduje zaburzenia w oddawaniu moczu wynikające z utrudnienia opróżniania pęcherza moczowego. Trzeba dodać, że w omawianym badaniu nie potraktowano odrębnie stopni aktywności obserwacji.

Możliwości leczenia chorych na raka gruczołu krokowego, zwłaszcza obciążonych małym ryzykiem, jest wiele. Poza prostatektomią radykalną wykonywaną metodą otwartą, laparoskopowo lub z użyciem robota chirurgicznego, można zastosować napromienianie wiązkami zewnętrznymi, brachyterapię oraz aktywną obserwację. Niektórym chorym proponuje się pierwotne leczenie hormonalne zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z napromienianiem. Metodami, których skuteczności dotychczas w pełni nie potwierdzono, są krioterapia, leczenie skupioną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (high-intensity focused ultrasound, HIFU), a także ograniczone wycięcie lub ablacja nowotworu.²⁵⁻²⁷ Wybierając wyłączone napromienianie wiązkami zewnętrznymi można zastosować różne techniki radioterapii i schematy frakcjonowania.²⁸⁻³² Co ciekawe, dostępność aparatury do radioterapii w danym ośrodku sprawia, że zatrudnieni tam lekarze częściej kierują chorych do leczenia napromienianiem. Mitchell i wsp.³³ wykazali, że onkolodzy innych specjalności niż radioterapia, będący właścicielami ośrodków radioterapii, częściej kierują chorych do leczenia napromienianiem co sprawia, że w tych ośrodkach wykonywanych jest o 58% więcej procedur radioterapeutycznych, których koszty są o 48% większe niż w ośrodkach, w których nie dochodzi do takiego konfliktu interesów. Wprowadzono zatem przepisy prawne regulujące zasady kierowania chorych do ośrodków radioterapii, z których lekarze kierujący czerpią korzyści finansowe.

Udowodniono, że poza korzyściami finansowymi wynikającymi z kierowania chorych do określonych

RYCINA 1



Schemat postępowania pojedynczych praktykujących lekarzy (A) w porównaniu z postępowaniem wielospecjalistycznej kliniki leczenia chorych na raka gruczołu krokowego (B).

ośrodków ważną rolę w wyborze metody leczenia odgrywa stronnicze nastawienie lekarza, chętniej doradzającego postępowanie, które może przeprowadzić sam. Informacja o innych metodach leczenia z powodu raka gruczołu krokowego jest zatem nieobiektywna, co utrudnia choremu podjęcie decyzji. Moore i wsp.³⁵ stwierdzili, że wśród lekarzy w Stanach Zjednoczonych zapytanych, jak chcieliby być leczeni, gdyby rozpoznano u nich raka gruczołu krokowego, 79% urologów opowiedziało się za prostatektomią radykalną, a 92% radioterapeutów za napromienianiem. Fowler i wsp.³⁶ przeprowadzili badanie ankietowe, którego wyniki świadczą, że znakomita większość zarówno urologów, jak i radioterapeutów, najczęściej zaleca leczenie, które mogliby przeprowadzić sami. Z uwagi na mnogość dostępnych opcji terapeutycznych należałoby wyraźnie i obiektywnie przedstawić każdą z nich, po czym wspólnie z chorym wybrać strategię postępowania.

PODEJŚCIE WIELOSPECJALISTYCZNE

Biorąc pod uwagę liczne opcje postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego, brak (w większości

przypadków) dowodów na korzystniejszy wpływ na przeżycie jednej z nich w porównaniu do innych, a także stronniczość lekarzy, należy podkreślić, że ośrodki wielospecjalistyczne oferują najbardziej wiarygodne podejście dzięki możliwości konsultacji z wieloma specjalistami w trakcie jednej wizyty. Chory może wówczas zapoznać się ze wszystkimi wariantami postępowania i omówić je z lekarzem prowadzącym podczas otwartej, interaktywnej dyskusji, dzięki czemu czynnie uczestniczy w podejmowaniu decyzji terapeutycznej, a stronniczość lekarza jest ograniczona.^{37,38}

Formuła wielospecjalistycznych klinik jest w poszczególnych ośrodkach różna, ale zwykle w zespole znajdują się urolodzy, radioterapeuci i onkolodzy, którzy często konsultują chorego w trakcie tej samej wizyty (ryc. 1). W niektórych jednostkach wyznacza się radiologów i patomorfologów, którzy uczestniczą w konsultacjach osobiście lub telefonicznie. W wielu ośrodkach są też pielęgniarki onkologiczne, koordynatorzy badań naukowych i pracownicy społeczni. Członkowie zespołu wielospecjalistycznego omawiają czasem dokumentację chorego przed jego zgłoszeniem się, co w niektórych przypadkach może optymalizować wybór najbardziej efektywnego postępowania.³⁹ W trakcie konsultacji chory ma jednak możliwość spotkać się ze specjalistami, poznać dostępne metody leczenia i uczestniczyć w dyskusji członków zespołu. Nie musi zatem kilkakrotnie zgłaszać się do ośrodka onkologicznego, aby osobno omówić każdą z propozycji.

Wielospecjalistyczne kliniki onkologiczne pozwalają na skrócenie czasu od ustalenia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia oraz czasu gromadzenia niezbędnych konsultacji poprzedzających leczenie. Możliwe jest także ograniczenie liczby wizyt chorych w gabinetach lekarskich przed podjęciem leczenia.⁴⁰ Dzięki wspólnemu omawianiu chorych przez członków zespołów wielospecjalistycznych opracowane zasady postępowania, których słuszność potwierdzono w piśmiennictwie, są przestrzegane starannie,⁴¹ przy czym należy dodać, że dotyczy to również nowotworów o innym umiejscowieniu niż gruczoł krokowy. Studenci medycyny, rezydenci i inni pracownicy wielospecjalistycznych klinik odnoszą korzyść z kontaktów z lekarzami różnych specjalności, a działalność tych ośrodków przynosi dużą satysfakcję.^{42,43} Wydaje się zatem, że popularność wielospecjalistycznych klinik zwiększa się, ale chociaż ich przybywa, liczba danych potwierdzających ich przydatność pozostaje ograniczona. Przeprowadzono też bardzo niewiele badań wykazujących wpływ oddziaływania ośrodków wielospecjalistycznych na postępowanie, a w piśmiennictwie dotyczącym raka gruczołu krokowego właściwie nie ma dowodów świadczących o korzystnym wpływie leczenia w tego typu szpitalach na przeżycie chorych.

TABELA 1

Opublikowane doświadczenie w działaniu wielospecjalistycznych ośrodków leczenia chorych na raka gruczołu krokowego			
Ośrodek	Rok publikacji	Rok utworzenia ośrodka wielospecjalistycznego	Specjaliści tworzący zespół
Jefferson Medical College ⁴⁴	2010	1996	Urolog, radioterapeuta, onkolog
Center for Prostate Disease Research ⁴⁵	2009	2000	Urolog, radioterapeuta, androlog
Duke ⁴⁶	2012	2005	Urolog, radioterapeuta, onkolog
Ośrodki Harvardu ³⁷	2012	1990	Urolog, radioterapeuta, onkolog
Instituto Nazionale dei Tumori, Mediolan ⁴⁷	2012	2005	Urolog, radioterapeuta, onkolog
William Beaumont Cancer Center ⁴⁸	2012	2010	Urolog, radioterapeuta, onkolog

DOTYCHCZASOWE DOŚWIADCZENIE W DZIAŁALNOŚCI WIELOSPECJALISTYCZNYCH OŚRODKÓW LECZENIA CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Doniesienia opisujące dotychczasowe doświadczenie w pracy wielospecjalistycznych klinik zajmujących się leczeniem chorych na raka gruczołu krokowego przedstawiono w tabeli 1 i omówiono bardziej szczegółowo w dalszej części niniejszego artykułu.

Zespół badaczy z Jefferson Medical College na Uniwersytecie Tomasza Jeffersona, w którym utworzono jedną z pierwszych w Stanach Zjednoczonych wielospecjalistycznych klinik zajmujących się kompleksowo chorymi na raka gruczołu krokowego, przedstawił wyniki oceniające stopień zadowolenia chorych z leczenia w takim ośrodku zgromadzone od 1996 r.⁴⁴ Wielospecjalistyczny zespół tej kliniki składa się z urologów, radioterapeutów, onkologów, patomorfologów, radiologów dyżurujących pod telefonem, przeszkolonych pielęgniarek onkologicznych, pracowników społecznych oraz asystentów naukowych. Członkowie zespołu spotykają się przed podjęciem działań w celu przeanalizowania dokumentacji medycznej danego chorego i omówienia możliwości postępowania, które byłoby najwłaściwsze. Odpowiedzi udzielone przez chorych świadczą o ich zadowoleniu z wielospecjalistycznej opieki w klinice Uniwersytetu Tomasza Jeffersona. Ponad 90% chorych oceniło dobrze lub bardzo dobrze wszystkie analizowane parametry uwzględniające czas oczekiwania na ustalenie terminu wizyty, czas spędzony w klinice w oczekiwaniu na wizytę, wyjaśnienie zasad postępowania wielospecjalistycznego, wybór leczenia z zachowaniem powagi i poszanowaniem godności chorego oraz wyjaśnienie zasad proponowanych opcji terapeutycznych. Ponadto 93-98% chorych mogłoby rekomendować innym leczenie w tej klinice. Znakomita większość chorych, u których raka gruczołu krokowego

rozpoznano w tym ośrodku, pragnęła tutaj kontynuować leczenia co najmniej w częściowym zakresie.³⁹ Spostrzeżenia autorów innych doniesień są podobne, co świadczy o korzystnej opinii chorych odnośnie do propozycji leczenia w ośrodku wielodyscyplinarnym.^{43,49}

Brassell i wsp.⁴⁵ opublikowali ostatnio doświadczenie w działaniu wielospecjalistycznej kliniki leczącej chorych na raka gruczołu krokowego utworzonej w Center for Prostate Disease Research/Walter Reed Army Medical Center (CDPR/WRAMC).⁴⁵ W skład zespołu tej kliniki wchodzi urologi, radioterapeuci, androlodzy, psychologowie kliniczni, osoby odpowiedzialne za edukację chorych oraz koordynatorzy badań. W działalności kliniki dużą rolę odgrywają badania kliniczne. Obecnie jej pracownicy prowadzą około takich 15 badań dotyczących różnych aspektów profilaktyki i leczenia chorych na raka gruczołu krokowego. W ośrodku przechowywane są również surowica i tkanki, a także dokumentacja medyczna każdego z chorych, co pozwala na prowadzenie badań dotyczących charakterystyki genów swoistych dla raka gruczołu krokowego i powodowanych przez nie zmian molekularnych, androgenowej regulacji genomu i ekspresji genów, modeli doświadczalnych raka gruczołu krokowego oraz doświadczeń translacyjnych, mających na celu określenie diagnostycznych i rokowniczych markerów biologicznych. Badania prowadzone w CPDR/WRAMC stały się przedmiotem ponad 300 doniesień opublikowanych od 2009 r. Doświadczenie tego ośrodka wskazuje, że wielospecjalistyczne kliniki leczenia chorych na raka gruczołu krokowego mogą zapoczątkować integrację badań klinicznych i translacyjnych.

Stewart i wsp.⁴⁶ przedstawili niedawno wyniki uzyskane w wielospecjalistycznej klinice leczenia chorych na raka gruczołu krokowego utworzonej w Duke University Medical Center (a także innej towarzyszącej klinice wielospecjalistycznej). Stwierdzili, że chorzy

zgłaszający się do tych klinik, w porównaniu z chorymi zgłaszającymi się do klinik wyłącznie urologicznych, byli młodsi (63 vs 65 lat), należeli do wyższej klasy społeczno-ekonomicznej (roczny dochód 40 963 vs 39 013 USD) i mieszkali dalej od ośrodków onkologicznych. Wśród 407 chorych pozostających pod opieką wielospecjalistycznej kliniki Duke University 58,1% chciało kontynuować leczenie w tym ośrodku. W tej grupie byli chorzy młodsi, o mniejszych dochodach, często pochodzenia afrykańskiego, kierowani przez lekarza rodzinnego i mieszkający bliżej niż chorzy, którzy byli skłonni leczyć się gdzie indziej. Wśród leczonych w klinice Duke University 51,7% przebyło prostatektomię, 32,8% napromienianie, 9,3% poddano aktywnej obserwacji, 2,4% terapii ablacyjnej, np. krioterapii lub ablacji falami o częstotliwości fal radiowych, a 3,7% pierwotnemu leczeniu przeciwandrogeńnemu. Należy dodać, że 10,4% chorych włączono do udziału w badaniach klinicznych, przy czym częściej byli oni obciążeni dużym ryzykiem. Doniesienie z kliniki Duke University było jednym z pierwszych, w których charakterystyka chorych zgłaszających się do wielospecjalistycznej kliniki zajmującej się rakiem gruczołu krokowego była odmienna od obserwowanej wśród leczonych w innych ośrodkach.

Przed 2012 r. wyniki badań nie wskazywały, że konsultacje członków zespołów wielospecjalistycznych klinik wpływają na wybór metody leczenia chorych na raka gruczołu krokowego w porównaniu do decyzji będących następstwem konsultacji pojedynczych lekarzy. Aizer, Efstathiou i wsp. ocenili ostatnio retrospektywnie 701 kolejnych chorych na raka gruczołu krokowego obciążonych małym ryzykiem leczonych w 2009 r. w jednym z trzech ośrodków akademickich związanych z Harvard Medical School: Massachusetts General Hospital, Brigham and Women's Hospital oraz Beth Israel Deaconess Medical Center (wszystkie znajdują się w Bostonie, MA).³⁷ Chorzy zgłaszali się do kliniki wielospecjalistycznej lub do jednego bądź więcej pojedynczych praktykujących lekarzy. Mianem kliniki wielospecjalistycznej określano ośrodek, w którym jednocześnie odbywały się konsultacje co najmniej dwóch spośród lekarzy specjalizujących się w urologii, radioterapii lub onkologii. Niemal we wszystkich tego typu klinikach przyjmowali jednocześnie urolog i radioterapeuta, natomiast onkolog nie zawsze był obecny. Do grupy prowadzonej przez zespół wielospecjalistycznej kliniki zaliczono każdego z chorych, który zgłosił się do takiej kliniki, nawet jeśli niezależnie był konsultowany przez pojedynczego praktykującego lekarza.

Wszystkich chorych ostatecznie zakwalifikowano do grupy aktywnej obserwacji lub do grupy poddanej prostatektomii radykalnej, radioterapii wiązkami zewnętrznymi albo brachyterapii, stosowanymi w formie leczenia

wyłącznego. Żaden z chorych nie przebył leczenia skojarzonego ani leczenia metodami alternatywnymi, takimi jak krioterapia, HIFU lub terapia przeciwandrogeńowa w pierwszej linii postępowania. Co ważne, charakterystyka chorych należących do obu grup była zbliżona pod względem wieku, współistniejących schorzeń, obciążeń rodzinnych, rasy, dochodów oraz odsetka wycinków ze stercza, w których wykryto nowotwór. Wyjściowe stężenia PSA były nieznacznie większe wśród chorych aktywnie leczonych, choć różnica bezwzględna wyniosła tylko 0,4 ng/ml ($p=0,003$). Autorzy badania stwierdzili, że konsultacja w klinice wielospecjalistycznej niemal podwoiła odsetek chorych, którzy wybrali rozpoczęcie postępowania od aktywnej obserwacji, natomiast rzadziej wybierano prostatektomię radykalną, napromienianie wiązkami zewnętrznymi lub brachyterapię (odpowiednio 24, 41 i 30% chorych, $p < 0,001$) (ryc. 2 zaadaptowana za zgodą). W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej (przedstawionej za zgodą w tabeli 2) na wybór aktywnej obserwacji znamienne wpływały takie czynniki, jak starszy wiek chorego (iloraz szans [odds ratio, OR] 1,09, 95% przedział ufności [PU] 1,05-1,12, $p < 0,001$), stan wolny (OR 1,66, 95% PU 1,01-2,72, $p=0,04$), zwiększona wartość wskaźnika schorzeń współistniejących Charlsona (OR 1,37, 95% PU 1,06-1,77, $p=0,02$), mniejszy odsetek wycinków stercza, w których stwierdzono nowotwór (OR 0,92, 95% PU 0,90-0,94, $p < 0,001$), konsultacja przez bardziej doświadczonego lekarza (OR 1,04, 95% PU 1,01-1,07, $p=0,01$) oraz konsultacja w klinice wielospecjalistycznej (OR 2,15, 95% PU 1,13-4,10, $p=0,02$).

Wyniki analizy jednoczynnikowej, lecz nie wieloczynnikowej, wskazują, że wielu zapytanych lekarzy i specjalistów wybiera aktywną obserwację, co sugeruje, że sama klinika wielospecjalistyczna, a nie jedynie liczba lub specjalizacja lekarzy, odgrywa rolę w decydowaniu o doborze chorych do takiego postępowania.³⁷ Należy dodać, że zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej, wartość OR dla ośrodka leczącego nie uzyskała znamienności statystycznej. Chociaż w analizie jednoczynnikowej w Massachusetts General Hospital stwierdzono tendencję do częstszego wybierania aktywnej obserwacji (OR w porównaniu z Beth Israel Deaconess Medical Center 1,41, $p=0,16$), wyniki analizy wieloczynnikowej były nieznamienne (OR 1,02, $p=0,95$), prawdopodobnie z powodu dużej liczby chorych prowadzonych przez zespół tego ośrodka wielospecjalistycznego.

Mocne strony omówionych badań to przeprowadzenie oceny dużej grupy chorych leczonych wspólnie w wielu ośrodkach, zgromadzenie wielu cennych informacji demograficznych, klinicznych i dotyczących dochodów, a także zastosowanie analizy wieloczynnikowej. Ponadto zarówno do klinik wielospecjalistycznych,

RYCINA 2

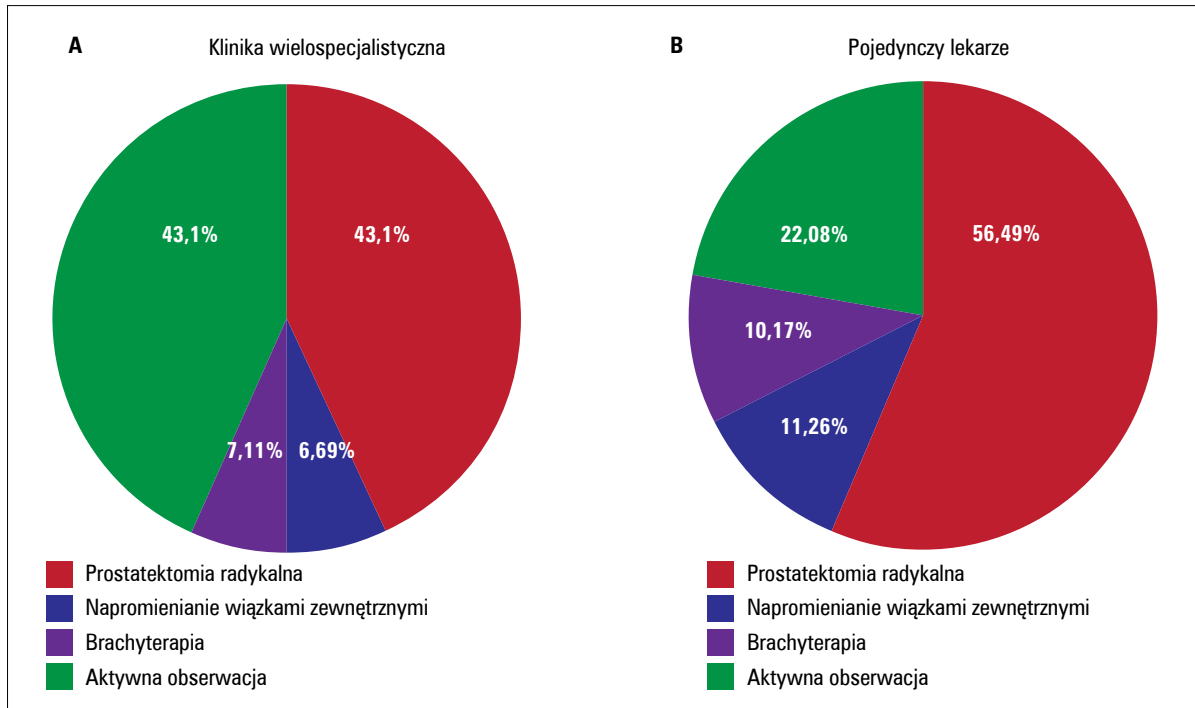


Diagram kołowy (z <http://nces.ed.gov>) przedstawiający odsetki chorych, którzy wybrali prostatektomię radykalną, napromienianie wiązkami zewnętrznymi, brachyterapię lub aktywną obserwację po konsultacji w klinice wielospecjalistycznej (A) lub konsultacji pojedynczych praktykujących lekarzy (B) ($p < 0,001$ na podstawie dokładnego testu Fishera porównującego 2 karty). Są to wyniki badania porównującego postępowanie wielospecjalistyczne z postępowaniem prowadzonym przez pojedynczych praktykujących lekarzy, zastosowanym u chorych na raka gruczołu krokowego obciążonych małym ryzykiem. Reprodukowano za zgodą z: Aizer i wsp.³⁷

jak i do pojedynczych praktykujących lekarzy, chorzy na raka gruczołu krokowego zgłaszali się w tym samym roku kalendarzowym. Badanie cechuje się jednak pewnymi ograniczeniami, takimi jak jego retrospektywny charakter, a także fakt, że chorzy zgłaszający się do klinik wielospecjalistycznych znacząco różnili się od chorych zgłaszających się do pojedynczych praktykujących specjalistów. Szczególnie wyraźnie przemawiały za tym dane pochodzące z Duke University wskazujące, że do kliniki wielospecjalistycznej częściej zgłaszali się chorzy młodszy, należący do wyższej klasy społeczno-ekonomicznej i mieszkający w większej odległości od ośrodka onkologicznego.⁴⁶ Różnice te były mniej zaznaczone w badaniu z Harvard University, którego uczestnicy z grupy opieki wielodyscyplinarnej i z grupy opieki pojedynczych lekarzy wykazywali podobne cechy wpływające na wybór aktywnej obserwacji (takie jak wiek, schorzenia współistniejące, roczny dochód, obciążenia rodzinne i odsetek wycinków gruczołu krokowego zawierających raka).

Autorzy oceniali również zależność między leczeniem w ośrodku wielospecjalistycznym a wyborem aktywnej obserwacji u mężczyzn na raka gruczołu krokowego obciążonych bardzo małym ryzykiem, zwłaszcza jeśli spodziewane przeżycie było stosunkowo krótkie. U chorych obciążonych bardzo małym ryzykiem, których spodziewane przeżycie jest krótsze niż 20 lat, National Comprehensive Cancer Network zaleca w pierwszej linii postępowania aktywną obserwację.³ Wstępne wyniki sugerują, że w tej grupie chorych aktywna obserwacja jest wybierana częściej, jeśli zgłaszają się oni do wielospecjalistycznych klinik, co sugeruje, że zespoły tych ośrodków wykazują skłonność do minimalizowania niepotrzebnego leczenia w przypadku raka gruczołu krokowego.⁵⁰

Wybór leczenia przez chorych zgłaszających się do klinik wielospecjalistycznych oceniano również w innych badaniach. Korman i wsp.⁴⁸ z William Beaumont Cancer Institute analizowali chorych zgłaszających się w latach 2010-2011 do nowo utworzonej w tym

TABELA 2

Zmienna	Wieloczynnikowy OR	95% PU	p
Wiek (na rok)	1,09	1,05-1,12	<0,001
Pochodzenie etniczne (AA vs rasa biała, ref=AA)	1,1	0,37-3,34	0,86
Stan cywilny (żonaty vs wolny, ref=żonaty)	1,66	1,01-2,72	0,04
Obciążający wywiad rodzinny (tak vs nie, ref=tak)	0,69	0,43-1,12	0,13
Dochód (wzrost o 1000 USD/rok)	1	0,99-1,01	0,31
Wskaźnik chorób współistniejących Charlsona (na jednostkę)	1,37	1,06-1,77	0,02
PSA (na ng/ml)	0,97	0,87-1,07	0,05
% wycinków z naciekiem raka (na 1% zwiększenia)	0,92	0,90-0,94	<0,001
Liczba konsultujących lekarzy (na zwiększenie o 1)	1,28	0,87-1,87	0,21
Liczba konsultujących specjalistów (na zwiększenie o 1)	1,09	0,65-1,83	0,74
Średnie doświadczenie lekarzy (na zwiększenie na rok)	1,04	1,01-1,07	0,01
Najwyższy stopień naukowy lekarza (stopniowo: asystent/instruktor, adiunkt, profesor)	1,16	0,85-1,60	0,35
Klinika wielospecjalistyczna (nie vs tak, ref=nie)	2,15	1,13-4,10	0,02
Ośrodek*			
BIDMC	1,0 (ref)		
MGH	1,02	0,54-1,93	0,95
BWH	1,42	0,76-2,65	0,27

Skróty: AA – Afroamerykanin, BIDMC – Beth Israel Deaconess Medical Center, BWH – Brigham and Women’s Hospital, MGH – Massachusetts General Hospital, OR – iloraz szans, PSA – swoisty antygen sterczowy, PU – przedział ufności, ref – rozstrzygające.

*Jeśli wartości dla MGH uznano za rozstrzygające, BWH vs MGH ujawnia HR 1,39 (95% PU 0,81-2,37), $p=0,23$.
Reprodukowano za zgodą z: Aizer i wsp.³⁷

ośrodka kliniki wielospecjalistycznej i porównali ich z historyczną grupą kontrolną leczoną wcześniej. Lekarz kierujący mógł wyjątkowo wskazać specjalistę (urologa, radioterapeutę lub onkologa), który powinien chorego skonsultować. Każdy przypadek omawiano wstępnie w gronie specjalistów, w tym patomorfologów i radiologów. Korman i wsp. stwierdzili, że wśród obciążonych małym ryzykiem chorych zgłaszających się do wielospecjalistycznej kliniki prawdopodobieństwo wyboru prostatektomii radykalnej było znacznie mniejsze w porównaniu z obserwowanym w grupie kontrolnej przed utworzeniem takiej kliniki (30,4 vs 44,0%, $p=0,03$), natomiast częściej wybierali oni napromienianie wiązkami zewnętrznymi (41,1 vs 26,6%, $p=0,02$) lub aktywną obserwację (14,3 vs 6,1%, $p=0,02$). Zgłaszający się do kliniki wielospecjalistycznej chorzy obciążeni umiarkowanym ryzykiem częściej wybierali napromienianie wiązkami zewnętrznymi (59,3 vs 40,3%, $p=0,006$), rzadziej natomiast aktywną obserwację (0 vs 6,6%), $p=0,04$). W przypadku dużego ryzyka

znamiennie więcej chorych zgłaszających się do kliniki wielospecjalistycznej otrzymało napromienianie wiązkami zewnętrznymi (95,2 vs 68,6%, $p=0,01$), uzupełniające leczenie przeciwoandrogenowe (76,2 vs 51,1%, $p=0,03$) i uzupełniające leczenie systemowe (14,3 vs 2,3%, $p < 0,001$), mniej natomiast poddano prostatektomii radykalnej (4,8 vs 25,6%, $p=0,03$). Odnotowano też, że jeśli opiekę nad chorym sprawował zespół wielospecjalistyczny, w grupie umiarkowanego ryzyka staranniej przestrzegano wytycznych National Comprehensive Cancer Network (89,8 vs 75,9%, $p=0,001$), natomiast w przypadku małego lub dużego ryzyka różnice między badanymi grupami w przestrzeganiu tych wytycznych nie były znaczące statystycznie.⁴⁸

Magnani i wsp.⁴⁷ opublikowali niedawno doświadczenie z pracy wielospecjalistycznej kliniki leczenia chorych na raka gruczołu krokowego działającej w Istituto Nazionale dei Tumori w Mediolanie w latach 2005-2011. Chorzy zgłaszający się do tej kliniki byli konsultowani przez urologa, radioterapeutę i onkologa.

W ciągu 8 godzin konsultowano zwykle 10 chorych. Następnie, przypadek każdego z chorych omawiano przez 2 godziny z udziałem dodatkowych lekarzy specjalistów i personelu pomocniczego, poruszając wszystkie aspekty. Stopień zadowolenia chorych z takiego postępowania był wysoki. Był on oceniany w siedmiopunktowej skali, w której uzyskanie 1 punktu odpowiadało bardzo złej jakości, a 7 punktów bardzo dobrej jakości. Chorzy przyznali od 5 do 7 punktów w zakresie wszystkich ocenianych parametrów, wśród których wyszczególniono przestrzeganie zasad prywatności, opiekę sprawowaną przez personel techniczny i pielęgniarski, opiekę personelu klinicznego, udzielanie informacji o stanie zdrowia i działaniach medycznych, przestrzeganie zasad postępowania oraz czas oczekiwania. Uzyskane wskaźniki ogólnego zadowolenia wahały się od 6 do 7 punktów. W ocenie wyboru metody postępowania przez chorych zgłaszających się do kliniki wielospecjalistycznej cechą najbardziej godną uwagi było to, że na aktywną obserwację w 2006 r. zdecydowało się 44% chorych, po czym z każdym rokiem odsetek ten zwiększał się i w 2009 r. osiągnął 81%. Podsumowując, dane pochodzące z Istituto Nazionale dei Tumori w Mediolanie, William Beaumont Cancer Institute i szpitali Harvardu przemawiają za istotną zależnością między sprawowaniem opieki przez kliniki wielospecjalistyczne a wyborem aktywnej obserwacji przez chorych na raka gruczołu krokowego obciążonych małym ryzykiem.

Biorąc pod uwagę rozpoznawanie co roku około 240 000 nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego, obserwowany ostatnio gwałtowny wzrost wydatków ponoszonych na opiekę zdrowotną oraz dążenie do znalezienia metod ograniczania tych kosztów, nie można wyolbrzymiać oszczędności i lepszego gospodarowania dostępnymi środkami dzięki stosowaniu aktywnej obserwacji. Eldefrawy i wsp.⁵¹ stwierdzili, że łączny 10-letni koszt prowadzenia aktywnej obserwacji jest mniejszy od kosztów prostatektomii radykalnej, napromieniania wiązkami zewnętrznymi i brachyterapii. Corcoran i wsp.⁵² wykorzystali wskaźniki zwrotu kosztów przez Medicare do zobrazowania efektywności kosztowej aktywnej obserwacji w porównaniu do prostatektomii radykalnej. Zaczęto domniemywać, że obecne zasady refundacji mogłyby skutkować znacznymi ograniczeniami finansowymi i czasowymi zarówno dla lekarzy, jak i ośrodków prowadzących kliniki wielospecjalistyczne, krytykowane za powolność, czasochłonność i małą skuteczność działań. Z uwagi jednak na oszczędności generowane w wielu klinikach wielospecjalistycznych (dążących do zminimalizowania oddzielnych konsultacji lekarskich w innych ośrodkach),³⁹ a także znaczny odsetek chorych poddawanych aktywnej obserwacji,^{37,47,48} po uwzględnieniu wszystkich czynników, może się okazać, że ogólnie działalność

klinik wielospecjalistycznych pozwala na ograniczenie wydatków, choć ostateczne wyjaśnienie tego zagadnienia wymaga przeprowadzenia formalnych analiz.

Mimo potencjalnych korzyści odnoszonych przez chorych, lekarzy i system opieki zdrowotnej należy zwrócić uwagę na kilka ograniczeń działań wielospecjalistycznych. Po pierwsze, kliniki wielospecjalistyczne łatwiej zorganizować w ośrodkach referencyjnych w dużych miastach, zaś ich działalność może być niepraktyczna np. w miejscach, w których poszczególni specjaliści są od siebie znacznie oddaleni. Po drugie, lekarz pracujący w klinice wielospecjalistycznej konsultuje dziennie mniej chorych, choć nie jest to w pełni udowodnione. Wreszcie prawdopodobne jest również, że w gronie starszych i bardziej doświadczonych kolegów młodszy lekarze mogą mieć trudności w wyrażaniu własnego zdania odnośnie do postępowania u chorego na raka gruczołu krokowego.³⁷

Co mają zrobić chorzy i lekarze, gdy konsultacja w klinice wielospecjalistycznej jest niemożliwa, po uwzględnieniu wymienionych ograniczeń? Autorzy przypuszczają, że uzyskanie przez chorych lepszego dostępu do informacji na temat raka gruczołu krokowego powinno im ułatwić podjęcie bardziej świadomej decyzji. Gray, Efstathiou i wsp. rozpoczęli otwarte, prospektywne badanie obserwacyjne (<http://clinicaltrials.gov/NCT01673581>), oceniające przydatność strony internetowej opracowanej w celu informowania chorych na raka gruczołu krokowego o metodach rozpoznawania i potencjalnych opcjach terapeutycznych. Głównym punktem końcowym tego badania jest stopień zrozumienia przez chorego założeń dostępnych strategii postępowania, oceniony na podstawie analizy wyników ankiety. Gray i Efstathiou założyli, że korzystanie przez chorych z takiej strony internetowej pozwoli na lepsze poznanie dostępnych możliwości leczenia i ułatwi im wybór postępowania zgodnego z tym, czego oczekują.

Postępowanie w raku gruczołu krokowego utrudnia duża liczba możliwości terapeutycznych, z których żadna nie cechuje się udowodnioną wyższością, a także ryzyko stronniczości doboru metody przez lekarza. Dostępne dane wskazują, że wprowadzenie wielospecjalistycznych modeli postępowania, gdy tylko to możliwe, pozwala na częstsze uzyskiwanie zadowolenia chorych i ograniczenie stronniczości w podejmowaniu decyzji przez lekarzy. Jeśli tylko można, powinno się zatem rozważyć wykorzystanie takiego modelu. Specjaliści opowiadają się za wielospecjalistyczną opieką u większości chorych na raka gruczołu krokowego.⁵³ Ponieważ jednak brakuje badań określających wpływ leczenia w klinice wielospecjalistycznej na chorych i system opieki zdrowotnej, a także danych świadczących o poprawie wyników leczenia dzięki sprawowaniu opieki przez takie ośrodki, konieczne jest przeprowadzenie dalszych

badań oceniających kliniczne i ekonomiczne następstwa postępowania wielospecjalistycznego u chorych na raka gruczołu krokowego.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

©2013 Elsevier Inc. This article from Seminars in Radiation Oncology 2013;23:157-164 Multidisciplinary Care and Management Selection in Prostate Cancer by Ayal A. Aizer, Jonathan J. Paly, Jason A. Efstathiou is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENICTWO

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 62:10-29, 2012
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al: Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 61:212-236, 2011
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed November 26, 2011
4. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al: Active surveillance program for prostate cancer: An update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 29:2185-2190, 2011
5. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al: Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:126-131, 2010
6. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al: Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 55:1-8, 2009
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al: Radical prostatectomy *versus* watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1708-1717, 2011
8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al: Radical prostatectomy *versus* observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 367:203-213, 2012
9. Widmark A: Prospective randomized trial comparing external beam radiotherapy *versus* watchful waiting in early prostate cancer. Annual Meeting of the American Society of Radiation Oncology, Miami, FL, Abstract, 2011
10. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, et al: Radical surgery *versus* radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 128:502-504, 1982
11. Hanks GE: More on the Uro-Oncology Research Group report of radical surgery *vs* radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:1053-1054, 1988
12. Byhardt RW, Greenlaw RH, Jensen R, et al: Re: Radical surgery *versus* radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 130:1205-1206, 1983
13. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al: Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1124-1129, 2008
14. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al: 6-month androgen suppression plus radiation therapy *vs* radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 292:821-827, 2004
15. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer

- treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 337:295-300, 1997
16. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al: Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: Long-term results from proton radiation oncology group/American College of Radiology 95-09. *J Clin Oncol* 28:1106-1111, 2010
17. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al: Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:67-74, 2008
18. Kane CJ: Robotic prostatectomy improves outcomes—After the potentially risky adoption phase. *Oncology (Williston Park)* 26:626, 628, 630, 2012
19. Gillitzer R, Thüroff JW: Technical advances in radical retropubic prostatectomy techniques for avoiding complications. part II: Vesico-urethral anastomosis and nerve-sparing prostatectomy. *BJU Int* 92:178-184, 2003
20. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al: Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 358: 1250-1261, 2008
21. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al: Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 368:425-536, 2013
22. Gray PJ, Paly JJ, Yeap BY: Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* Feb 22. doi: 10.1002/cncr.27956. [Epub ahead of print]
23. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, et al: Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: A decision analysis. *JAMA* 304:2373-2380, 2010
24. Kasprzyk JL, Shappley WV, 3rd, Kenfield SA, et al: Watchful waiting and quality of life among prostate cancer survivors in the physicians' health study. *J Urol* 186:1862-1867, 2011
25. Ward JF, Jones JS: Focal cryotherapy for localized prostate cancer: A report from the national Cryo on-line database (COLD) registry. *BJU Int* 109:1648-1654, 2012
26. Pfeiffer D, Berger J, Gross AJ: Single application of high-intensity focused ultrasound as a first-line therapy for clinically localized prostate cancer: 5-year outcomes. *BJU Int* 110:1702-1707, 2012
27. Colin P, Mordon S, Nevoux P, et al: Focal laser ablation of prostate cancer: Definition, needs, and future. *Adv Urol* 2012:589160, 2012
28. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al: Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 307:1611-1620, 2012
29. Spratt DE, Pei X, Yamada J, et al: Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated Radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:686-692, 2013

30. McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ, et al: Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: Preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. *Cancer* 118: 3681-3690, 2012
31. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al: Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:1172-1178, 2012
32. Wilbert J, Baier K, Hermann C, et al: Accuracy of real-time couch tracking during 3-dimensional conformal Radiation therapy, intensity modulated radiation therapy, and volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:237-242, 2013
33. Mitchell JM, Sunshine JH: Consequences of physicians' ownership of health care facilities—Joint ventures in radiation therapy. *N Engl J Med* 327:1497-1501, 1992
34. Falit B, Gross CP, Roberts KB: Integrated prostate cancer centers and over-utilization of IMRT: A close look at fee-for-service medicine in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:1285-1288, 2010
35. Moore MJ, O'Sullivan B, Tannock IF: How expert physicians would wish to be treated if they had genitourinary cancer. *J Clin Oncol* 6:1736-1745, 1988
36. Fowler FJ Jr, McNaughton Collins M, Albertsen PC, et al: Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 283:3217-3222, 2000
37. Aizer AA, Paly JJ, Zietman AL, et al: Multidisciplinary care and pursuit of active surveillance in low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 30:3071-6, 2012
38. Bellardita L, Donegani S, Spatuzzi AL, et al: Multidisciplinary *versus* one-on-one setting: A qualitative study of clinicians' perceptions of their relationship with patients with prostate cancer. *J Oncol Pract* 7:e1-e5, 2011
39. Gomella LG, Lin J, Hoffman-Censits J, et al: Enhancing prostate cancer care through the multidisciplinary clinic approach: A 15-year experience. *J Oncol Pract* 6:e5-e10, 2010
40. Gardner TB, Barth RJ, Zaki BI, et al: Effect of initiating a multidisciplinary care clinic on access and time to treatment in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Oncol Pract* 6:288-292, 2010
41. Vinod SK, Sidhom MA, Delaney GP: Do multidisciplinary meetings follow guideline-based care? *J Oncol Pract* 6:276-281, 2010
42. Litton G, Kane D, Clay G, et al: Multidisciplinary cancer care with a patient and physician satisfaction focus. *J Oncol Pract* 6:e35-e37, 2010
43. Hudak JL, McLeod DG, Brassell SA, et al: The design and implementation of a multidisciplinary prostate cancer clinic. *Urol Nurs* 27:491-498, 2007
44. Valicenti RK, Gomella LG, El-Gabry EA, et al: The multidisciplinary clinic approach to prostate cancer counseling and treatment. *Semin Urol Oncol* 18:188-191, 2000

Ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 24