

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

REZUMAT TEZA DE DOCTORAT

**Rolul noxelor industriale în etiologia cancerului de căi aero-digestive
superioare**

Conducător științific:

Prof. Dr. Cristian Radu POPESCU

Doctorand:

Dr. Cătălin DANEȘ

București

2011

Rezumat

Teza de față abordează un subiect de interes general pentru domenii multiple ale sferei medicinei: asocierea dintre noxele industriale și apariția cancerului în sfera ORL. Chirurgia oncologică ORL este unul dintre beneficiarii principali ai informațiilor și rezultatelor cercetării abordate în cadrul acestei lucrări, dar subiectul abordat este în egală măsură important pentru domenii precum: oncologie generală, epidemiologie, medicina muncii sau sănătate publică și management sanitar.

Primordialitatea, complexitatea și multi-sectorialitatea topicului abordat constituie principalele argumente pentru care abordarea de față este focalizată pe prezentarea subiectului sub mai multe aspecte.

În context general, cancerul de căi aerodigestive superioare (CCADS) reprezintă o categorie de boli care, cel puțin la nivel național, nu a beneficiat de spații ample în literatură și documente științifice bazate pe dovezi, și din acest motiv, abordarea de față este limitată la prezentarea unor evidențe privind morbiditatea și povara financiară determinată de CCADS (prin analiza studiului de caz reprezentat de CCADS dintr-o zonă caracterizată printr-un istoric și profil industrial bine dezvoltat - zona Râmnicu Vâlcea) și reprezintă un punct de plecare pentru dezvoltări viitoare ale subiectului.

Conceptul de management al bolii este prezent doar la nivel teoretic, în România, puținele încercări de copiere și adaptare a experiențelor din țările vest europene eșuând lamentabil, și finalizându-se prin draft-uri de propuneri privind managementul eficient al cazului, pentru diferitele afecțiuni oncologice.

Scopul cercetării de față este de a furniza evidențe privind nivelul morbidității prin CCADS și povara financiară determinată de CCADS, prin desfășurarea unei analize realizate pe baza unor date secundare, valide, colectate la nivel de pacient, în ultimul deceniu (studiu de caz la nivelul județului Vâlcea)

Obiectivul principal al cercetării abordată în lucrarea de față a fost de a identifica cazurile cu CCADS, prin controale periodice efectuate în rândul populației expuse la noxele industriale eminate în urma activității de pe platforma industrială

Oltchim (cunoscute la nivel mondial pentru potențialul oncogen) și de a le analiza sub aspectele relevante.

SC Oltchim SA este cel mai mare producător de pe piața internă de produse clorosodice, solvenți clorurați și unicul producător de PVC, polioli-polieteri, oxo-alcooli, anhidridă ftalică și plastifianți, produse de bază pentru alte industrii ale economiei românești. Reprezintă principalul producător și principalul angajator al forței de muncă din județul Vâlcea.

Controalele medicale periodice efectuate în cabinetul ORL al Dispensarului Policlinic Oltchim în cei 10 ani de cercetare au însumat peste 30.000 de consultații care, împreună cu investigațiile efectuate în secția ORL a Spitalului Județean de Urgență Vâlcea, au decelat un număr de 31 de cazuri de CCADS în rândurile salariaților (sau foștilor salariați) de la Oltchim.

Descoperirea lor tardivă, în stadii avansate ale bolii (majoritatea în T3, T4), de obicei cu comorbidități agravante, a impus îndrumarea lor către Clinica ORL Colțea București, în vederea tratamentului chirurgical și oncologic.

Imposibilitatea de a dovedi, cu mijloacele disponibile la momentul efectuării studiului, etiologia profesională a cancerelor descoperite în cursul studiului efectuat (în ciuda expunerii certe la noxe clasificate de IARC în grupa 1– substanțe carcinogene pentru om) ne-a obligat la o reconfigurare a parametrilor cercetării noastre și la o abordare mai largă.

În consecință, cercetarea a avut alte două obiective reprezentate de identificarea zonelor sau tendințelor de agregare a cazurilor și identificarea caracteristicilor specifice pacienților cu CCADS dintr-o zonă cu potențial mai mare de poluare industrială (platforma industrială Oltchim Râmnicu Vâlcea) și în cuantificarea sau estimarea poverii globale financiare determinată de CCADS, la nivel național și la nivelul județului Vâlcea.

Metodologie

În acest scop, a fost derulat un **studiu descriptiv, transversal**, pe date secundare extrase din Registrul Național de Cancer, pentru perioada 2000-2010, respectiv un studiu privind estimarea poverii financiare a bolii, pe date secundare extrase din Baza de date DRGNațional, pentru perioada 2005-2010, care cuprinde toate episoadele de spitalizare din acea perioadă.

Ipoteza de cercetare a constatat în presupunerea că, prin studierea pacienților cu CCADS, va fi identificat un model de boală specific zonelor cu potențial crescut de poluare industrială, pattern ce ar putea argumenta și susține rolul noxelor industriale în apariția CCADS.

Sursele de date: au fost utilizate date secundare obținute prin prelucrarea datelor clinice la nivel de pacient, existente în Registrul Național de Cancer, precum și date secundare raportate de către spitale, conform cadrului legal, către baza de date națională DRGNațional, gestionată de către Școala Națională de Sănătate Publică, Management și Perfecționare în Domeniul Sanitar (SNSPMPDSB).

Prelucrarea datelor: datele primare au fost prelucrate la nivelul SNSPMPDSB și puse la dispoziție sub forma unor indicatori agregați sau a unor seturi de date statistice sintetice. Pentru datele din RNC s-a recurs la agregarea datelor la nivel de localitate și după localizarea cancerului, corespunzător codurilor de boală din clasificarea internațională a bolilor ICD 10.

Analiza datelor: pe lângă informațiile brute selectate pentru județul Vâlcea, au fost calculați indicatori de măsurare a morbidității (prevalența de perioadă, prevalența de moment, rata de incidență) prin cancer, respectiv prin CCADS, precum și indicatori (număr episoade de spitalizare, durate medii de spitalizare, indici și ponderi în funcție de anumite caracteristici, costuri decontate sau estimate) ce măsoară, indirect, povara financiară a bolii.

S-a procedat la analiza de frecvență a cazurilor, analiza de corelație și testarea asociațiilor cu ajutorul testelor neparametrice precum testul chi pătrat.

Pentru identificarea unor zone, sau modele de agregare a pacienților în profil teritorial s-a apelat la configurarea unor diagrame, cartograme sau cartodiagrame.

Prelucrarea și analiza datelor au fost realizate cu ajutorul software-urilor de management ale bazelor de date și de analiză statistică precum: Microsoft Office Excel 2003 și SPSS versiunea 16.0. Tehnoredactarea a fost realizată folosind Microsoft Word 2010. Pentru analiza grafică am folosit EPI Map și Microsoft Office Excel 2003.

Rezultate

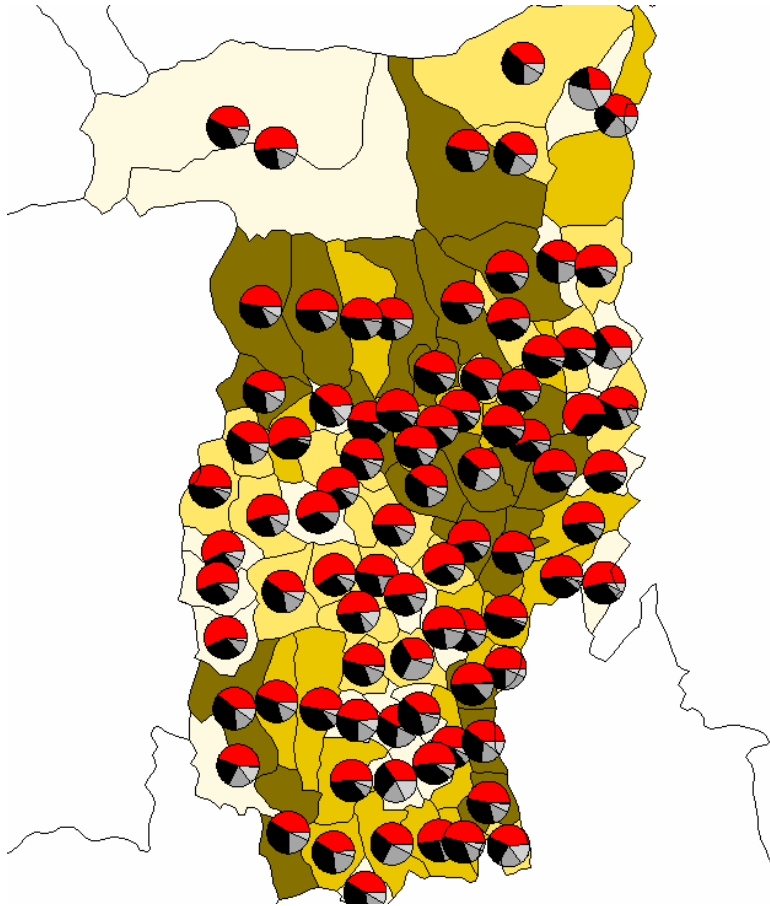
Morbiditatea prin cancer la nivelul județului Vâlcea

Din punct de vedere al morbidității prin cancer, județul Vâlcea prezintă indicatori cu valori peste media la nivel național (rată de incidență = 14,75 cancere/1000 loc.; rata de prevalență a cancerului, 2000-2010 = 2975 cancere/100.000 loc).

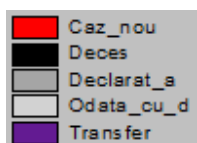
În perioada analizată, 2000-2010, în evidențele Registrului Național de Cancer existau 12.493 cazuri de cancer la nivelul județului Vâlcea. Astfel, în fiecare an, doar la nivelul județului Vâlcea, volumul RNC crește cu încă 1.135 de pacienți care au cel puțin o localizare a bolii canceroase, respectiv 563 cazuri noi de cancer.

În profil teritorial, cazurile de CCADS se agregă în zone circumscrise orașului Râmnicu Vâlcea și zone apropiate de ariile depresionare din județ, această agregare teritorială susținând ipoteza implicării noxelor chimice în producerea CCADS. De altfel, numărul CCADS din localitatea Râmnicu Vâlcea este cu trei abateri standard mai mare decât media județeană (cartogramele 1 și 2).

Cartograma 1. Distribuția geografică a cazurilor prevalente cu cancer aflate în evidența RNC, județul Vâlcea, 2000-2010 (localitățile sunt hașurate în funcție de quartila în care se află) și a structurii procentuale după natura comunicării (graficele pie-type)

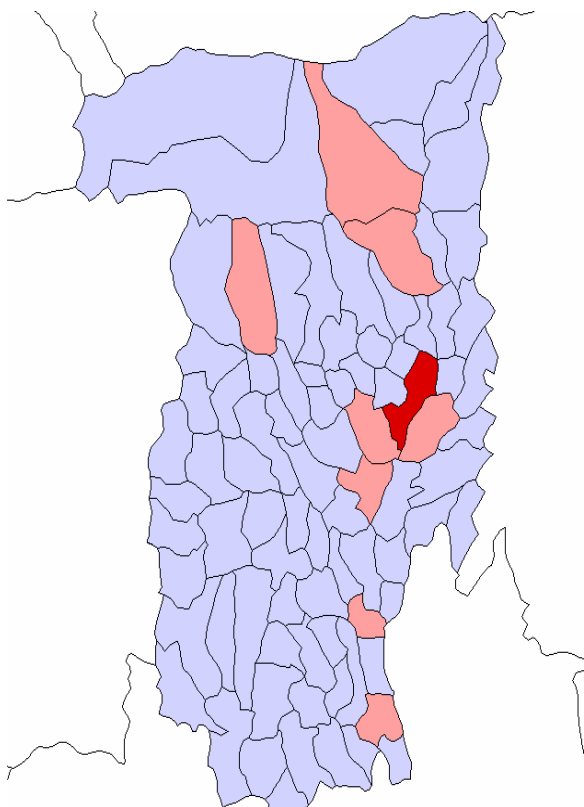


Legendă. Natura



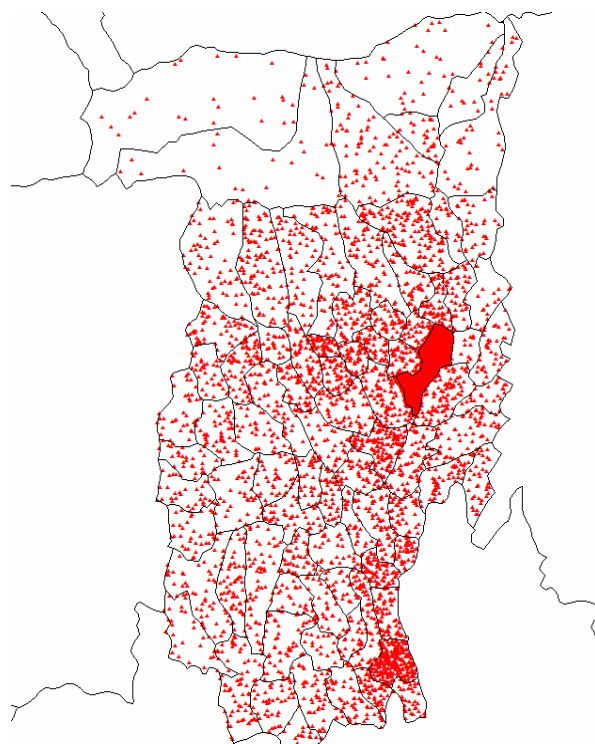
Cartograma 1

Dispersia cazurilor noi de CCADS (distribuție eritorială)



Cartograma 2

Cazuri noi (nr. abateri standard față de media județeană de CCADS)

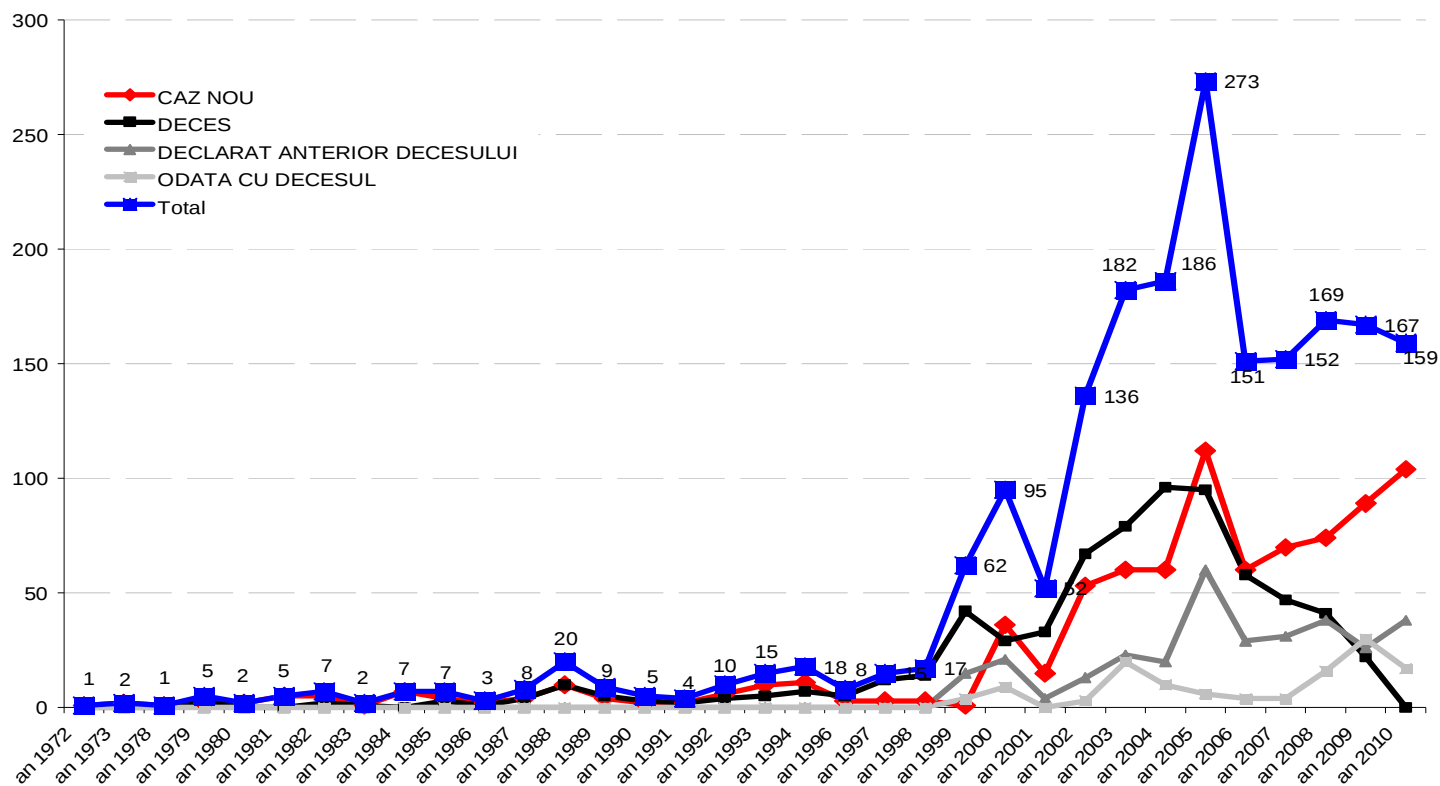


Morbiditatea specifică prin cancer aer digestive superioare la nivelul județului Vâlcea

Mai mult de 10% dintre cancerelor înregistrate în RNC au fost CCADS (1995 cazuri prevalente de CCADS), în fiecare an fiind înregistrate, la nivelul județului Vâlcea, 75 cazuri noi de CCADS. În dinamică, evoluția înregistrărilor în RNC cunoaște fluctuații mari, cel mai mare nivel înregistrându-se în anul 2005 (273 cazuri prevalente, din care 123 cazuri noi de CCADS) – grafic 1, observându-se o tendință de creștere ușoară a numărului total de cazuri, tendința evidențiindu-se și pentru cazurile noi de boală, în timp

ce decese prin CCADS descresc aproape în același ritm. Această evoluție din ultimii cinci ani, se datorează în primul rând scăderii numărului de decese (curba de culoare neagră din graficul 1), în ciuda faptului că numărul de cazuri noi de îmbolnăvire a crescut liniar în ultimii cinci ani, ajungând în anul 2010 la valoarea înregistrată în anul de vârf al curbei, respectiv anul 2005.

Grafic 1 Evoluția numărului de persoane cu CCADS, înregistrate în Registrul Național de Cancere, Județul Vâlcea, 2000-2010, în funcție de anul depistării și natura comunicării (potrivit documentelor ce atestă diagnosticul de cancer, sau declarațiilor persoanei)



Sursa datelor: Registrul Național de Cancer

Analiza cazurilor înregistrate în RNC, în funcție de caracteristici socio-demografice și profesionale

Domiciliul pacientului se corelează cu frecvența CCADS, cele mai multe cazuri întâlnindu-se în zone dispuse în apropierea sediului de maximă poluare industrială (platforma chimică Oltchim Rm. Vâlcea).

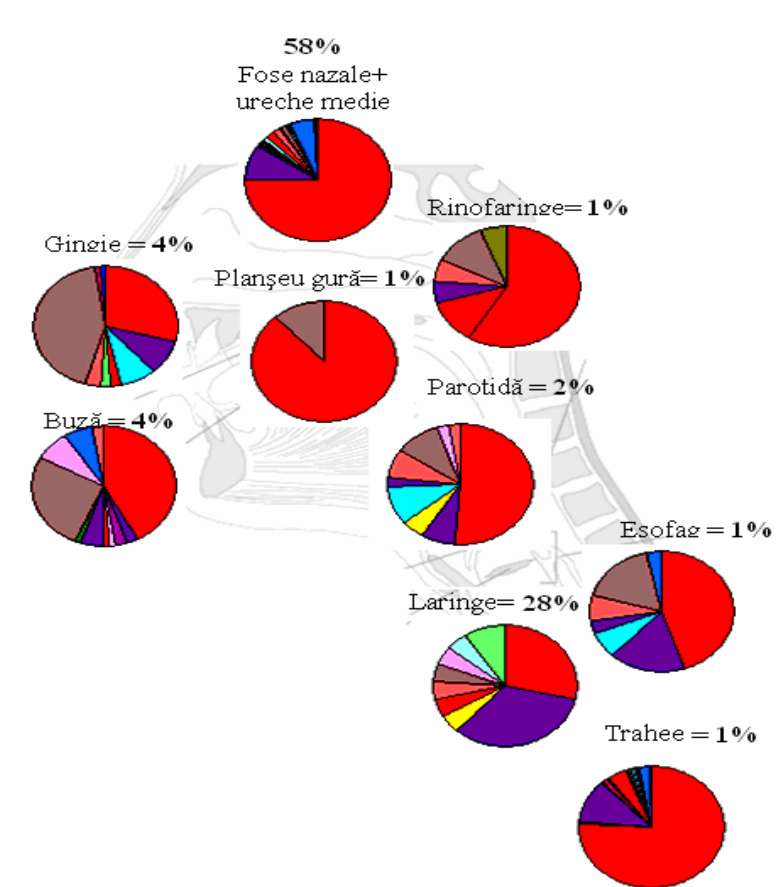
Localitățile care prezintă rate de prevalență mai mari decât rata județeană (568 persoane cu CCADS la 100.000 locuitori din județul Vâlcea) sunt: Băile Govora (cu 3.522 CCADS la 100.000 loc), Lădești (cu 2.533 CCADS la 100.000 loc) și Brezoi (cu 1.494 CCADS la 100.000 loc) în care prevalența CCADS, potrivit datelor din RNC, este cu 3 deviații standard mai mare decât media județeană.

Cele mai afectate grupuri profesionale sunt pensionarii, persoanele casnice și lucrătorii din agricultură, aceste categorii profesionale având cel mai ridicat nivel de expunere la noxele industriale propagate în mediu pe calea curenților de aer.

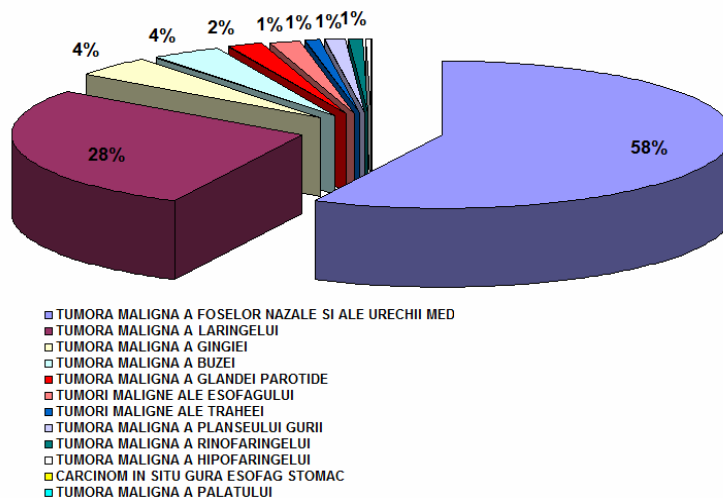
În cadrul grupului de boli clasificate drept CCADS, grupele „tumorile maligne ale foselor nazale și urechii medii” (cod C30-ICD 10) și „tumorile maligne ale laringelui” (cod C32) au fost cele mai frecvent întâlnite la nivelul județului Vâlcea (grafic 2).

Între frecvența încadrării pacientului în categoria „tumorilor maligne ale foselor nazale și urechii medii” (cod de boală conform ICD 10 = C30 = tumoră malignă a foselor nazale și ale urechii medii) și/sau în categoria „tumorilor maligne ale laringelui” (cod de boală conform ICD 10 = C32 = tumoră malignă a laringelui) și domiciliul pacientului (apreciat ca distanța față de zona industrială, reprezentată în acest caz de Platforma Oltchim Râmnicu Vâlcea) există o asociere semnificativă statistic (*chi pătrat* 28,53, *p-value*=0,05). Adenocarcinomul este cea mai frecventă formă anatomo-patologică depistată (fig.1)

Fig. 1 Diagramă schematică privind localizarea CCADS și tipul histo-patologic al tumorii.

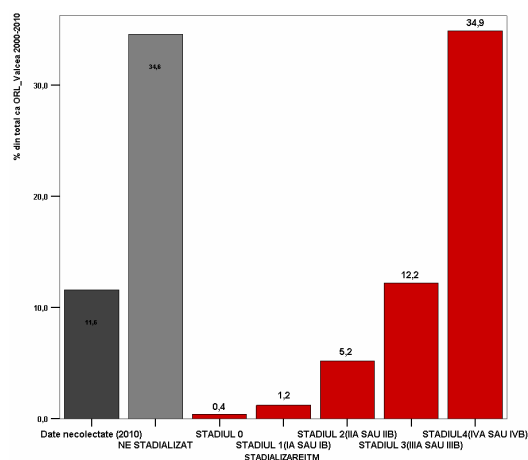


Gratic 2 Structura procentuală a cazurilor de CCADS, după localizare, Vâlcea, RNC, 2000-2010



CCADS din județul Vâlcea sunt depistate în stadii tardive, constatându-se o regresie liniară, exponențială în ceea ce privește proporția cazurilor depistate în diferite stadii ale bolii, majoritatea CCADS fiind înregistrate în RNC în momentul în care se aflau în stadiile finale ale bolii (stadiul III sau IV) – grafic 3. Acest rezultat se poate asocia cu probleme ce țin, în parte, de educația medicală a populației, precum și de nivelul și calitatea serviciilor de depistare și diagnosticare a cancerului din județul Valcea. În acest sens, analiza făcută în cadrul obiectivului primar al acestui studiu vine în sprijinul acestei ipoteze, prin analiza apartenenței pacientului cu CCADS care apelează la servicii spitalicești la județul spitalului unde este tratat. Anticipând puțin rezultatele acestei analize, putem evoca ponderea mare a spitalizării pacienților din județul Vâlcea în spitale din alte județe, ceea ce denotă o slabă capacitate și expertiză în domeniul oncologic privind tratarea pacienților cu CCADS.

Grafic 3 Stadiul CCADS din județul Vâlcea, RNC, 2000-2010



Doar jumătate dintre diagnosticile de CCADS au fost puse pe baza examenului histopatologic, care reprezintă “*gold standard*”-ul pentru diagnosticul acestei patologii, în timp ce aproape o treime dintre cazurile cu tumori susceptibile de CCADS au fost înregistrate combinând informațiile oferite de examenul clinic și imagistic.

Acest model de boală înregistrat în zona Vâlcea, este caracteristic unui model de boli ce pot fi induse de viețuirea în mediul profesional sau localități circumscrise ariilor în care există potențial de poluare industrială.

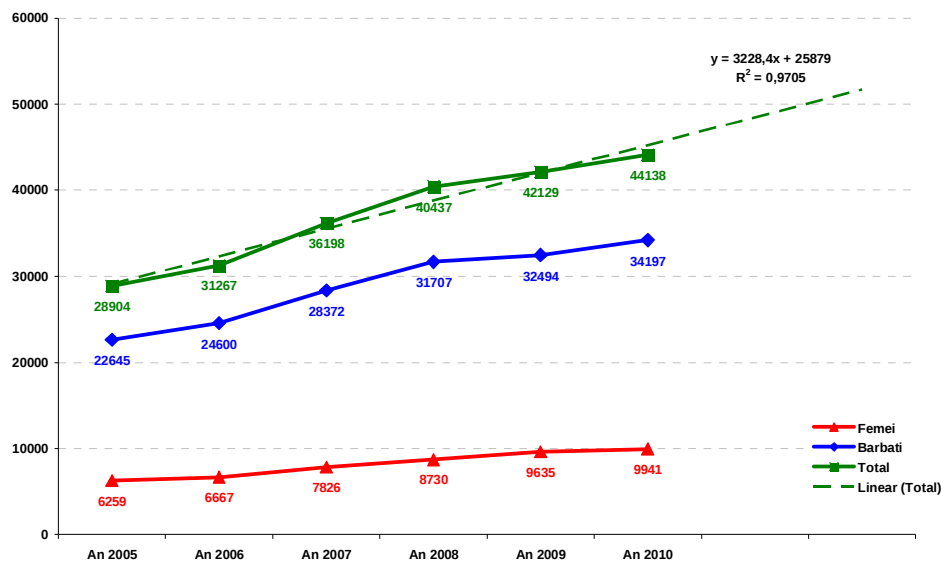
Lucrarea prezintă elocvent, în cadrul Părții Speciale, o serie de cazuri clinice selectate, reprezentative pentru studiul de față (angajați ai Oltchim SA), cu întregul parcurs clinic, de la momentul diagnosticării și până în faza de tratament chirurgical și oncologic. Astfel, au fost selectate pentru a fi prezentate în cadrul lucrării de față cinci cazuri relevante din punct de vedere al tipului de CCADS și al expunerii la diferite noxe industriale (cele cinci substanțe clasificate de către IARC în clasa 1 – substanțe sigure carcinogene pentru om: benzenul, benzidina, clorura de vinil, formaldehida, oxidul de etilenă). Toate cele cinci cazuri selectate și prezentate au fost stadializate în T₃-T₄, beneficiind în mod unitar de tratament chirurgical și oncologic la standardele moderne actuale.

Povara financiară determinată de CCADS poate fi sintetizată în cifre astfel:

La nivel național:

- 223.073 episoade de spitalizare (2005-2010)
 - o 5 episoade spitalizare/an/caz CCADS
 - o Există o tendință liniară în utilizarea serviciilor spitalicești de către pacienții cu CCADS (cu câte 3.228 episoade/an), cu tendință de păstrare a ritmului de creștere
 - o Estimativ, în 2015, numărul episoadelor de spitalizare va ajunge la 60.000 (dublul din anul 2005)- grafic 4.

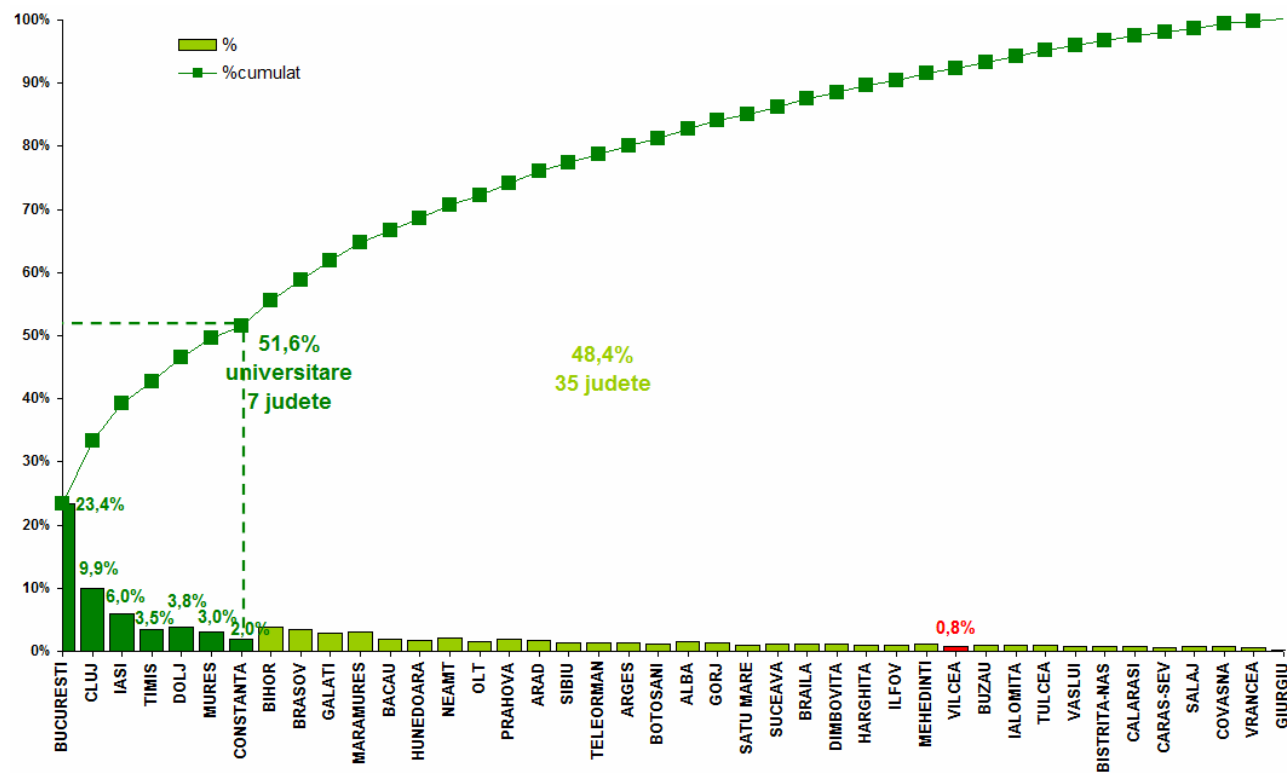
Grafic 4. Evoluția numărului episoadelor de spitalizare la pacienții cu CCADS, România, 2005-2010



Sursa datelor: Baza de date DRGNațional 2005-2010

- o Bărbații utilizează serviciile spitalicești de 3 ori mai mult (75% vs 25%)
- o Vârsta medie a pacientului a fost de 59 ani
- o Spitalizările sunt concentrate (50% dintre internări) în centrele universitare, care au capacitate și resurse adecvate și suficiente, precum și tehnologii de vârf – grafic 5.

Grafic 5. Situația numărului episoadelor de spitalizare după județul spitalului, România, 2005-2010



- o 80% dintre pacienții cu CCADS au prezentat cel puțin o stare comorbidă care a complicat cazul spitalizat,
 - o Există o asocieră semnificativă între complexitatea cazului (dată de grupa de diagnostic în care s-a făcut încadrarea) și nivelul spitalului (universitar, clinic, institut, județean, monospecialitate, etc), măsurată prin testarea cu ajutorul testului statistic $\chi^2 = 38.65$; $p\text{-value} < 0.05$.
- peste 1.500.000 zile de spitalizare și peste 130.000 zile spitalizare/an de studiu
- o 8-9 zile spitalizare/episode caz cu CCADS
 - o DMS mai mare cu 50% fata de DMS pentru toate tipurile de boli
- peste 95% dintre pacienți au avut stare favorabilă la externare (vindecat/ameliorat/staționar)
- o Pacienții sunt externați într-o stare mult mai bună decât starea la internare.
 - o Mortalitatea spitalicească prin CCADS este de doar 2%
 - o Agravarea stării pacientului este direct proporțională cu capacitatea și expertiza în rezolvarea acestor cazuri grave, existentă la nivelul județului (peste limita superioară a intervalului de încredere se află în special județele centre universitare)

La nivel național, în unități monetare, cifrele¹ arată astfel:

- 312.200.000 RON (echivalent a 71.804.779.32 Euro)² decontați de către CNASS pentru serviciile spitalicești ale pacienților cu CCADS

¹ Pentru estimarea poverii financiare determinată doar de spitalizarea cazurilor internate de CCADS, vom folosi Tariful mediu pe Caz Ponderat (TCP), un indicator calculat ca medie a costurilor serviciilor spitalicești la nivelul tuturor spitalizărilor, indicatorul stând la baza decontării serviciilor spitalicești de către CNASS.

Pe baza acestui tarif, putem estima costul global aplicând următoarele formule de calcul:

Cost global al spitalizării estimat pentru cazurile cu CCADS ale pacienților cu domiciliul în județul Vâlcea = Nr. episoade spitalizare cu CCADS x Tarif mediu pe caz ponderat* x K **

Unde:

- *Tarif mediu pe caz ponderat = tariful calculate, agreat și publicat în normele de aplicare ale Contractului Cadru pe anul 2010

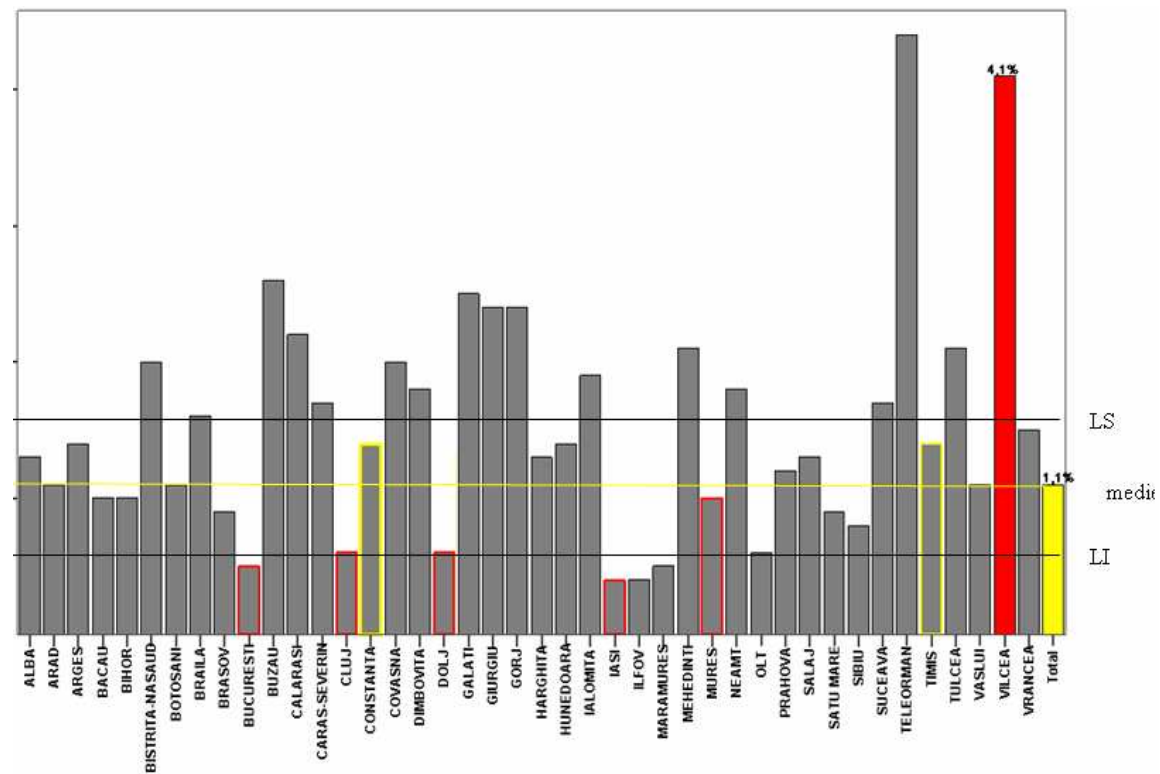
- **K este coeficientul de ajustare în funcție de gravitatea și complexitatea cazului. Pentru CCADS, pentru care durata medie de spitalizare a fost de 8-9 zile, ceea ce reprezintă cu peste 50% mai mult decât durata medie de spitalizare, coeficientul K ia valoarea de 1,5.

Cost global al spitalizării/an = Cost global al spitalizării 2005-2010 / 6 ani studiu

- o 468.300.000 RON (echivalent a 107.707.168.98 Euro) cost estimat al spitalizărilor, ajustat după gravitate (coeficient de ajustare $k = 1,5$)
- o 2.100 RON (echivalent a 483 Euro) cost estimat al unui episod de spitalizare cu diagnostic de CCADS

² Curs BNR în data de 12.11.2011: paritate EURO:RON = 1: 4,35

Grafic 1 Ponderea cazurilor exterminate în stare agravată, la nivel de județ, România, 2005-2010



Unde: LS (limita superioară a intervalului de încredere), LI (limita inferioară a intervalului de încredere)

La nivelul județului Vâlcea, în unități monetare, cifrele arată astfel:

- 2.800.000 RON (echivalent a 643.989 Euro) decontați de către CNASS pentru serviciile spitalicești ale pacienților cu CCADS

- o 4.200.000 RON (echivalent a 965.983 Euro) cost estimat al spitalizărilor
- o 2.100 RON (echivalent a 483 Euro) cost estimat al unui episod de spitalizare cu diagnostic de CCADS.

Creșterea anuală cu o medie de 3.228 a numărului de episoade de spitalizare pentru bolnavii cu CCADS va duce la un total de peste 60.000 de episoade în anul 2015. Având în vedere costul mediu per episod de spitalizare, se poate estima, pentru anul 2015, un cost total al spitalizărilor de peste 29.000.000 Euro (sumă de 2 ori mai mare față de bugetul pe 2011 al Spitalului Județean Vâlcea sau de 5 ori mai mare decât bugetul pe 2011 al Spitalului Clinic Colțea)

Limitele studiului

Studiul de față s-a limitat la analiza unui singur caz, respectiv zona industrială reprezentată de Platforma Oltchim Rm. Vâlcea. Pentru a putea extrapola rezultatele obținute, analiza ar trebui să se extindă la compararea, la nivel național, în funcție de caracteristicile abordate în această lucrare, a modelului CCADS pentru diferite niveluri de expunere la noxe industriale.

Studiul de față, prin abordarea științifică aplicată doar la nivelul unei zone cu potențial mai mare de poluare cu noxe industriale, poate susține ipoteza de cercetare, dar nu poate susține generalizarea rezultatelor la nivel național.

Din punct de vedere al costurilor, cuantificarea reală a costurilor la nivel de pacient este foarte dificil de realizat, datorită impedimentelor în colectarea datelor la nivel de pacient (reticență din partea sistemului de sănătate în a furniza date de cost, neuniformitate în colectarea și evidențierea datelor de cost etc). Chiar și în aceste condiții, estimarea costurilor prin indicatori medii de cost, calculați, ajustați și agreeți de către unitățile medicale, poate furniza un ordin de mărime a costurilor în comparație cu un nivel mediu al costurilor, precum și în dinamică.

Sugestii. Recomandări.

Lucrarea de față nu și-a propus a fi una exhaustivă în ceea ce privește topicul abordat, iar din încercările de a maximiza beneficiile științifice obținute din această cercetare au fost evidențiate câteva abordări potențiale pentru cercetări viitoare:

- A. În primul rând, sugerez extinderea cercetării prin efectuarea unor studii similare în alte zone cu potențial cancerigen indus de noxele industriale, sau chiar efectuarea unui studiu la nivel național, care să cuprindă atât zone cu potențial cancerigen ridicat cât și zone cu potențial cancerigen scăzut, astfel încât abordarea să permită inferența rezultatelor și dovedirea asocierii între noxele industriale și inducerea CCADS.
- B. De asemenea, este imperios necesar a fi depuse eforturi susținute pentru obținerea finanțării în vederea susținerii din punct de vedere financiar a derulării acestor cercetări ambițioase, fie prin încercarea de a cointeresa și implica mai mulți *stakeholderi* de la nivel loco-regional sau chiar național, fie prin încercarea de a obține finanțare externă (exemplu: accesarea unor fonduri europene nerambursabile).
- C. În ceea ce privește încercarea de a minimiza impactul noxelor industriale asupra mediului și îmbunătățirea managementului de caz al bolnavului cu CCADS, două aspecte importante ar trebui să fie considerate:
 - o autorizarea tuturor poluatorilor industriali trebuie să se facă conform unor standarde similare cu cele ale Uniunii Europene (în termeni de reglementare, sisteme de autorizare, monitorizare, standarde pentru emisii etc.)
 - o rolul chirurgului ORL în managementul de caz al pacientului cu CCADS este major, dar, în singularitate, nu poate fi determinant; este nevoie de o echipă multidisciplinară care să conlucreze eficient pe tot traseul urmat de pacientul cu CCADS în cadrul sistemului de îngrijiri medico-sociale (de la prevenție și depistare la tratare-control-supraveghere și re-insertia individului în comunitate). Una dintre soluții poate fi adoptarea modelului european de rețele de sănătate, centrate în jurul pacientului cu o anumită afecțiune.