

Rafał Zysk¹, Piotr Wysocki², Lucjan Wyrwicz³

¹Health Economics Consulting

²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

³Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rak jelita grubego — społeczne znaczenie zmian w zakresie epidemiologii i możliwości leczenia w Polsce

Colorectal cancer — the social significance of changes in the epidemiology and treatment options in Poland

Adres do korespondencji:

Lek. Rafał Zysk
Health Economics Consulting
ul. Słomińskiego 19 lok. 132
00–195 Warszawa
e-mail: rafal_zysk@tlen.pl

STRESZCZENIE

W Polsce w 2011 roku do rejestrów nowotworów złośliwych wpłynęły informacje o ponad 144,3 tys. nowych zachorowań i stwierdzono ponad 92,5 tys. zgonów z tego powodu. W 2011 roku nastąpił przyrost zachorowań (o ok. 3,7 tys. nowych przypadków), natomiast liczba zgonów ponownie zmniejszyła się w stosunku do poprzedniego roku. Szacuje się (biorąc pod uwagę kompletność rejestracji), że w Polsce w 2011 roku u około 154 tys. osób rozpoznano chorobę nowotworową i ponad 320 tys. osób żyło z diagnozą nowotworową postawioną w ciągu poprzedzających 5 lat. Drugim co do częstości występowania jest nowotwór jelita grubego (okreźnica i odbytnica). Nowotwory jelita grubego charakteryzują się wzrostową tendencją zarówno zachorowalności oraz umieralności. Wstępne dane NFZ za rok 2013 wskazują na chorobowość przekraczającą 91 tys. chorych z tymi rozpoznaniem (C18–C21) oraz sumaryczne wydatki na świadczenia zdrowotne (diagnostyczne i terapeutyczne) udzielone tym chorym na poziomie 1083 mln zł. Jak wynika z analiz przeprowadzonych przez NFZ, nowotwory jelita grubego są obecnie drugim (po raku piersi) najbardziej kosztochłonnym rozpoznaniem onkologicznym dla publicznego systemu ochrony zdrowia. Według analizy wydatków Zakładu Ubezpieczeń Społecznych związanych z tymi rozpoznaniem (138,3 mln zł w 2010 r.) nowotwory jelita grubego stanowią drugą w kolejności (po raku piersi) najbardziej kosztochłonną dla ZUS przyczyną absencji chorobowej i rent wśród chorób onkologicznych. Leczenie celowane (ukierunkowane molekularnie) ma od kilku lat korzystny wpływ na rokowanie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach randomizowanych badań klinicznych II i III fazy oraz analiz retrospektywnych wskazują, że ten rodzaj leczenia może przyczynić się do poprawy wyników leczenia między innymi w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby oraz wskaźnika odpowiedzi obiektywnych. Zastosowanie leczenia celowanego anty-EGFR w pierwszej linii terapii zaawansowanego raka jelita grubego pozwala na poprawę mediany czasu przeżycia u części chorych nawet o 6–8 miesięcy względem klasycznych schematów chemioterapii. Jednak fakt uzyskiwania korzyści klinicznych jedynie u części chorych determinuje konieczność selektywnej kwalifikacji pacjentów oraz identyfikację czynników predykcyjnych, których poznanie stało się podstawą do wprowadzenia do praktyki klinicznej standardu oznaczania obecności określonych mutacji genowych. Między innymi dzięki znajomości tych czynników jesteśmy w stanie zapobiec podaniu leku choremu, u którego terapia celowana nie zadziała lub pogorszy rokowanie. Zasadniczym warunkiem poprawy wyników leczenia chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego będzie zatem nie tylko udostępnienie leczenia celowanego w pierwszej linii terapii, ale również szeroki dostęp pacjentów do oznaczeń molekularnych i genetycznych, optymalnie finansowanych przez płatnika publicznego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, epidemiologia, leczenie ukierunkowane molekularnie, finansowanie świadczeń zdrowotnych, dostępność do leczenia celowanego, koszty leczenia nowotworów, obciążenie ekonomiczne, Polska, Narodowy Fundusz Zdrowia

ABSTRACT

The cancer registries in 2011 received information on more than 144.3 thousand of new cases and more than 92.5 thousand of deaths in Poland. There was an increase in incidence (approximately 3.7 thousand of new cases), while the number of deaths decreased again compared to the previous year. It is estimated (taking into account the completeness of registration) that in Poland in 2011, approximately 154 thousand people were diagnosed with cancer and were more than 320 thousand persons lived with diagnosis of cancer made during the previous five years. The second most common type of cancer is colorectal cancer (colon and rectum). Tumors of the colon are characterized an increasing trend of morbidity and mortality. Preliminary data of National Health Fund in 2013 indicates a prevalence exceeding 91 thousand patients with this diagnosis (C18–C21) and the sum of expenditures on health care services (diagnostic and therapeutic) provided to the sick at the level of 1.083 mln PLN. According to the analysis carried out by the National Health Fund, colorectal cancer is now the second (after breast cancer) most cost-consuming cancer for the public health care system regarding the total costs of diagnostic and therapeutic services. Analyzing Social Security Institution expenses on social welfare benefits associated with this cancer (138.3 mln PLN in 2010), colorectal cancer is the second most cost-consuming for Social Security Institution (after breast cancer) due to sickness absence and incapacity to work among patients with oncological diseases. For the last few years molecularly targeted treatment has brought beneficial effects on prognosis of patients with advanced colorectal cancer. The results of the last years of randomized trials II and III phase and retrospective analyzes indicate that this type of treatment may contribute to the improvement of results, among others, overall survival, progression-free survival and objective response rate. The use of targeted therapies anti-EGFR in the first line treatment of advanced colorectal cancer allows for improvement in median of overall survival in some patients up to 6–8 months compared to classical chemotherapy regimens. However, the fact of obtaining clinical benefits in some patients only, determines the need for selective enrollment of patients and the identification of predictive factors. Thus the knowledge of predictive factors became the basis for the introduction into clinical practice standard for determining the presence of a specific gene mutations. Moreover, we are knowledgeable to prevent the administration of the drug to the patient, in whom targeted therapy does not work or deteriorates prognosis. An essential condition for further improving the results of treatment of patients with advanced colorectal cancer will therefore not only enables patients to undergo targeted therapies in first-line therapy but also allow them to obtain molecular and genetic diagnostics optimally financed by the public payer.

Key words: colorectal cancer, epidemiology, molecularly targeted therapy, healthcare reimbursement, access to targeted therapies, cancer treatment costs, economic burden of cancer, Poland, National Health Fund

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 4: 212–223

Wprowadzenie

Przez wdrażanie innowacji w ochronie zdrowia rozumie się najczęściej proces odkrywania, oceniania pod względem skuteczności i bezpieczeństwa oraz udostępniania chorym udoskonalonej lub całkowicie nowej technologii medycznej. Proces ten powinien prowadzić do oferowania chorym dodatkowej, istotnej klinicznie korzyści zdrowotnej wynikającej z poprawy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oraz poprawy jakości życia. Obiektywizację większości badań nad nowymi metodami leczenia przeciwnowotworowego zapewnia obecnie ocena jakości życia i wskaźników przeżycia chorych, czyli czynników o szczególnym znaczeniu w przebiegu zaawansowanych nowotworów. Jednak złożoność oceny i mnogość metod, którymi jest prowadzona, często utrudnia przeprowadzenie prostego porównania wyników z dotychczas stosowanym standardem postępowania i podjęcie jednoznacznej decyzji, w szczególności w sytuacji braku badań porównujących bezpośrednio właściwe opcje terapeutyczne. Pogłębiający się dysonans między

postępem medycyny a możliwościami finansowymi płatnika publicznego spowodował zaostrzenie kryteriów administracyjnych dla oceny technologii medycznych i procesu ustalania ceny, po której nowa technologia mogłaby być refundowana. To z kolei, a także starzenie się społeczeństwa mogą przyczyniać się do wydłużenia czasu oczekiwania chorych na realną dostępność do nowej metody leczenia, co ma szczególne znaczenie w przypadku raka jelita grubego — nowotworu o największej dynamice wzrostu zachorowalności.

Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (660 tys. przypadków, 10%) i drugim u kobiet (570 tys. przypadków, 9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne

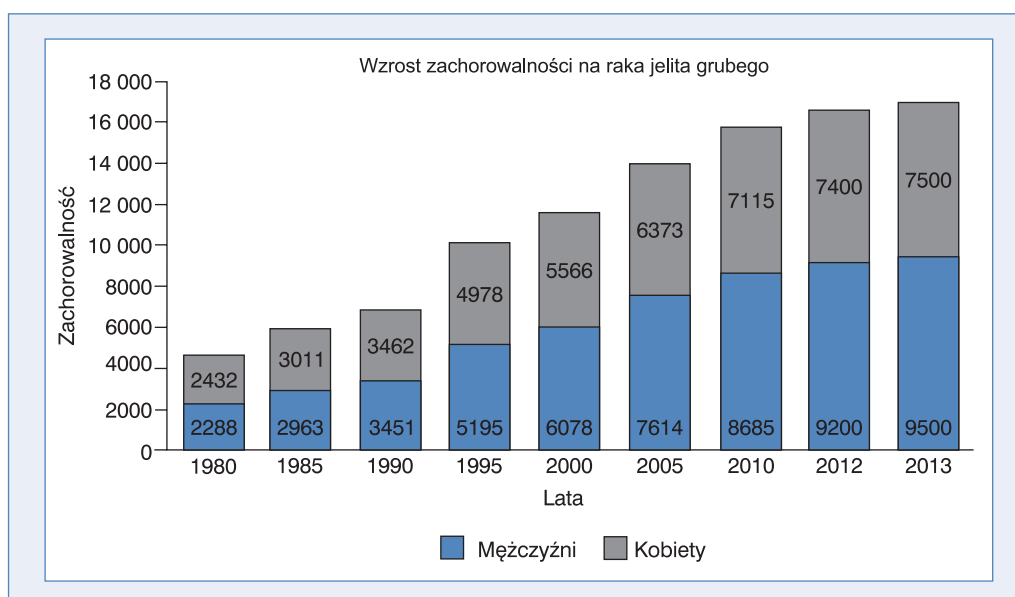
na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie, powodującą rocznie około 600 tys. zgonów (8%). Umieralność jest niższa u kobiet niż u mężczyzn.

Oszacowana przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego w Polsce wynosiła w 2013 roku 17 tys., z czego u mężczyzn 9500 i 7500 u kobiet (ryc. 1). Od 1980 roku nastąpił ponad 4-krotny wzrost liczby zachorowań u mężczyzn i 3-krotny u kobiet. Czynniki to raka jelita grubego nowotworem o największej dynamice wzrostu u mężczyzn. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. rz.). Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5–2-krotnie wyższe niż u kobiet. U mężczyzn częstość zachorowań osiąga szczyt na przełomie 8. i 9. dekady życia (ok. 300/105). Wśród kobiet ryzyko zachorowania najwyższe wartości osiąga podobnie jak u mężczyzn w 8.–9. dekadzie życia (150/105). Trendy zachorowalności na nowotwory złośliwe jelita grubego w grupach wiekowych powielają prawidłowości obserwowane w populacji generalnej. Zachorowalność na raka jelita grubego u mężczyzn w średnim wieku wzrastała do około 1995 roku, po czym ustabilizowała się na poziomie około 120–130/105. Wśród starszych mężczyzn (po 65. rz.) w ciągu ostatnich 30 lat utrzymywał się wzrost zachorowalności (do ok. 250/105 w 2010 r.). U kobiet w średnim wieku zachorowalność wzrastała do połowy ostatniej dekady ubiegłego wieku, kiedy to tempo wzrostu osłabło. Wśród najstarszych kobiet (po 65. rz.)

w omawianym okresie trwał wzrost zachorowalności na raka jelita grubego [1]. Analiza standaryzowanych współczynników zachorowalności na nowotwory złośliwe jelita grubego w poszczególnych województwach Polski wskazuje na istotne różnice pomiędzy regionami. Niezależnie od płci standaryzowane współczynniki zachorowalności osiągają najniższe wartości dla województwa mazowieckiego (tab. 1).

Rokowanie chorych z rozpoznaniem raka jelita grubego wolno, ale systematycznie poprawia się w ciągu ostatnich lat w wielu krajach. Względne 5-letnie przeżycie osiąga prawie 65% chorych w krajach o wysokich dochodach, takich jak Australia, Kanada, Stany Zjednoczone i kilku krajach europejskich, ale mniej niż 50% chorych osiąga je w krajach o niskich dochodach [2]. Względne przeżycie obniża się z wiekiem, w młodym wieku jest nieznacznie wyższe dla kobiet niż dla mężczyzn. Stopień zaawansowania choroby w chwili postawienia rozpoznania jest najistotniejszym czynnikiem prognostycznym. W Polsce wśród pacjentów, u których zdiagnozowano raka jelita grubego w latach 2000–2002, 1-roczne wskaźniki przeżyć wynosiły 70,1% u mężczyzn i 68,6% u kobiet. W latach 2003–2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie: wśród mężczyzn do 72,4%, wśród kobiet do 70,8%. Natomiast przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami jelita grubego w ciągu pierwszej dekady XXI wieku wzrosły: u mężczyzn z 43,3% do 47,6%, natomiast u kobiet z 44,1% do 49,1%.

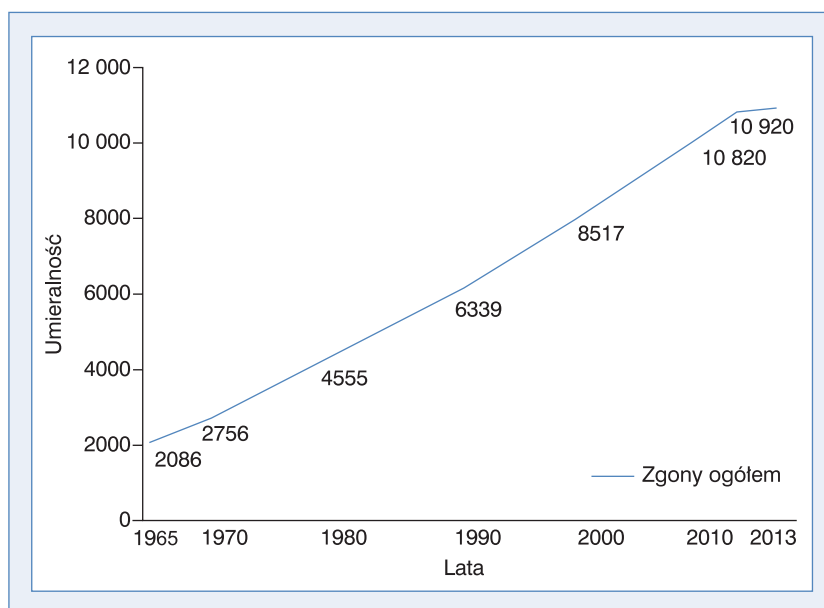
W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory jelita grubego była niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 r.) u obu płci: u mężczyzn



Rycina 1. Zachorowalność na nowotwory jelita grubego w latach 1980–2013 (dane z lat 2012–2013 są szacunkami Krajowego Rejestru Nowotworów)

Tabela 1. Lista kolejności województw według wielkości standaryzowanych współczynników zachorowalności na nowotwory złośliwe jelita grubego (ICD-10 C18–C21) w Polsce w 2011 roku [3]. Standaryzowany według wieku współczynnik zachorowalności określa, ile zachorowań wystąpiłoby w badanej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku „standardowej populacji świata”

| Mężczyźni | | | Kobiety | | |
|---------------|---------------------|-------------|---------------|---------------------|-------------|
| 1 | Kujawsko-pomorskie | 37,2 | 1 | Lubuskie | 21,2 |
| 2 | Dolnośląskie | 35,5 | 2 | Pomorskie | 21,1 |
| 3 | Wielkopolskie | 35,1 | 3 | Wielkopolskie | 20,7 |
| 4 | Świętokrzyskie | 34,5 | 4 | Dolnośląskie | 20,3 |
| 5 | Lubuskie | 34,2 | 5 | Warmińsko-mazurskie | 20,1 |
| 6 | Opolskie | 33,2 | 6 | Świętokrzyskie | 19,6 |
| 7 | Pomorskie | 33,0 | 7 | Kujawsko-pomorskie | 19,1 |
| 8 | Warmińsko-mazurskie | 31,0 | 8 | Opolskie | 18,6 |
| 9 | Lubelskie | 29,1 | 9 | Zachodniopomorskie | 18,2 |
| 10 | Śląskie | 29,0 | 10 | Małopolskie | 17,6 |
| 11 | Podkarpackie | 28,8 | 11 | Śląskie | 17,1 |
| 12 | Łódzkie | 28,4 | 12 | Podkarpackie | 16,8 |
| 13 | Zachodniopomorskie | 28,3 | 13 | Lubelskie | 16,8 |
| 14 | Małopolskie | 26,8 | 14 | Podlaskie | 16,4 |
| 15 | Podlaskie | 25,1 | 15 | Łódzkie | 15,0 |
| 16 | Mazowieckie | 25,0 | 16 | Mazowieckie | 14,9 |
| Polska | | 30,2 | Polska | | 17,9 |



Rycina 2. Umieralność na nowotwory jelita grubego (C18–C21) w Polsce w latach 1965–2013 [3]

30/105 w Polsce wobec 40/105 w Unii Europejskiej; u kobiet odpowiednio 18/105 i 25/105.

Nowotwory złośliwe jelita grubego powodują około 12% zgonów nowotworowych. Oszacowana przez KRN

liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego wynosiła w 2013 roku prawie 11 tys., z czego prawie 6 tys. u mężczyzn i niemal 5 tys. u kobiet (ryc. 2). Czyni to ten rodzaj nowotworu drugą co do częstości

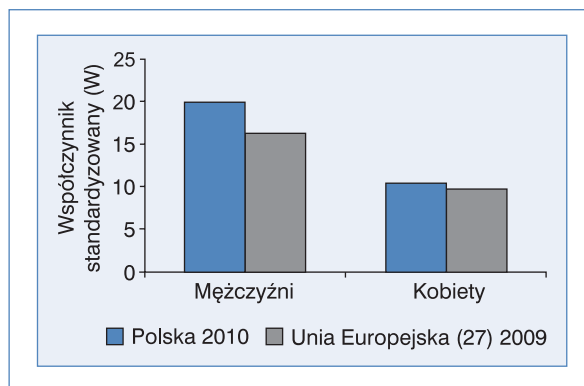
Tabela 2. Lista kolejności województw według wielkości standaryzowanych współczynników umieralności na nowotwory złośliwe jelita grubego (ICD-10 C18–C21) w Polsce w 2011 roku

| Mężczyźni | | | Kobiety | | |
|---------------|---------------------|-------------|---------------|---------------------|-------------|
| 1 | Opolskie | 24,2 | 1 | Lubuskie | 12,5 |
| 2 | Lubuskie | 23,7 | 2 | Wielkopolskie | 11,3 |
| 3 | Wielkopolskie | 22,5 | 3 | Dolnośląskie | 11,2 |
| 4 | Kujawsko-pomorskie | 20,1 | 4 | Śląskie | 11,0 |
| 5 | Śląskie | 20,1 | 5 | Zachodniopomorskie | 11,0 |
| 6 | Warmińsko-mazurskie | 19,7 | 6 | Łódzkie | 10,6 |
| 7 | Łódzkie | 19,6 | 7 | Warmińsko-mazurskie | 10,6 |
| 8 | Świętokrzyskie | 19,3 | 8 | Kujawsko-pomorskie | 10,6 |
| 9 | Pomorskie | 19,3 | 9 | Pomorskie | 10,4 |
| 10 | Zachodniopomorskie | 19,2 | 10 | Opolskie | 10,3 |
| 11 | Dolnośląskie | 19,0 | 11 | Świętokrzyskie | 9,6 |
| 12 | Małopolskie | 18,5 | 12 | Małopolskie | 9,4 |
| 13 | Lubelskie | 18,4 | 13 | Mazowieckie | 9,2 |
| 14 | Mazowieckie | 17,3 | 14 | Podlaskie | 9,1 |
| 15 | Podlaskie | 17,2 | 15 | Lubelskie | 8,5 |
| 16 | Podkarpackie | 13,6 | 16 | Podkarpackie | 7,8 |
| Polska | | 19,2 | Polska | | 10,2 |

przyczyną zgonów u mężczyzn oraz trzecią u kobiet, z powodu choroby nowotworowej.

Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych jelita grubego występuje po 60. roku życia (ponad 80%). Najwięcej zgonów u mężczyzn notuje się w 8. dekadzie życia, u kobiet w 9. dekadzie życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od 6. dekady życia i najwyższe wartości osiąga po 80. roku życia. W ciągu ostatnich 3 dekad w populacji mężczyzn w Polsce utrzymuje się stały wzrost umieralności (prawie 3-krotny). W populacji kobiet wzrost umieralności został zahamowany około 1995 roku i od tego czasu umieralność pozostaje na stałym poziomie (ok. 10/105). Poddając analizie standaryzowane współczynniki umieralności na nowotwory złośliwe jelita grubego w poszczególnych województwach Polski, uwagę zwracają istotne różnice pomiędzy regionami. Współczynniki te najwyższe wartości osiągają dla województw: opolskiego i lubuskiego, a najniższe dla województwa podkarpackiego (tab. 2).

Należy zwrócić uwagę na fakt, że umieralność z powodu nowotworów jelita grubego w Polsce jest wśród mężczyzn wyższa niż średnia umieralność w krajach Unii Europejskiej. W 2010 roku współczynnik umieralności był istotnie wyższy niż średni dla krajów Unii Europejskiej. Wśród kobiet umieralność na raka jelita grubego była nieznacznie wyższa niż średnia dla Europy (ryc. 3). W porównaniu standaryzowanych wskaźników 5-letnich przeżyć względnych na nowotwory złośliwe jelita grubego u dorosłych zdiagnozowanych w okresie



Rycina 3. Porównanie umieralności na nowotwory jelita grubego (C18–C21) w Polsce i w krajach Unii Europejskiej (27) [4]

2000–2007, w ramach badania EURO CARE-5, Polska zajmuje jedno z ostatnich miejsc w Europie (tab. 3). Wskaźniki te sugerują pilną konieczność poprawy działań profilaktycznych i wdrażających diagnostykę na wczesnym etapie choroby.

Profilaktyka i czynniki ryzyka

Profilaktyka chorób nowotworowych ma fundamentalne znaczenie w ochronie zdrowia. Zapobieganie

Tabela 3. Porównanie standaryzowanych wskaźników 5-letnich przeżyć względnych na nowotwory złośliwe jelita grubego u dorosłych zdiagnozowanych w okresie 2000–2007. Dane stanowią odsetek względnego przeżycia (95% CI)

| Kraj | Rak okrężnicy | Rak odbytnicy |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Niemcy* | 62,2 (61,7–62,8) | 60,2 (59,5–60,9) |
| Islandia | 62,0 (56,8–66,8) | 73,2 (65,2–79,6) |
| Belgia* | 61,7 (60,8–62,6) | 62,9 (61,8–64,1) |
| Szwajcaria* | 61,4 (59,8–63,1) | 62,5 (60,2–64,6) |
| Austria | 61,2 (60,3–62,0) | 61,1 (60,0–62,2) |
| Finlandia | 61,2 (59,9–62,4) | 60,1 (58,6–61,6) |
| Szwecja | 61,1 (60,3–62,0) | 60,8 (59,7–61,8) |
| Włochy* | 60,8 (60,4–61,3) | 58,3 (57,6–59,0) |
| Francja* | 59,7 (58,7–60,5) | 57,9 (56,8–59,0) |
| Norwegia | 59,2 (58,1–60,2) | 62,5 (61,1–63,8) |
| Portugalia* | 58,3 (57,3–59,2) | 56,0 (54,8–57,3) |
| Holandia | 58,1 (57,6–58,7) | 59,0 (58,2–59,7) |
| Malta | 58,1 (53,4–62,4) | 52,8 (46,5–58,7) |
| Hiszpania* | 57,1 (56,1–58,1) | 56,4 (55,0–57,7) |
| Europa (średnia) | 57,0 (56,8–57,3) | 55,8 (55,5–56,1) |
| Słowenia | 54,0 (52,2–55,8) | 49,7 (47,7–51,6) |
| Dania | 53,6 (52,6–54,6) | 54,6 (53,3–55,8) |
| Czechy | 52,5 (51,8–53,2) | 48,7 (47,9–49,6) |
| Wielka Brytania i Irlandia | 51,8 (51,5–52,1) | 53,7 (53,3–54,1) |
| Estonia | 51,7 (49,2–54,2) | 47,9 (45,0–50,8) |
| Słowacja | 51,4 (50,2–52,7) | 44,7 (43,3–46,1) |
| Chorwacja | 49,6 (48,3–50,8) | 48,5 (47,1–49,8) |
| Litwa | 47,1 (45,3–48,9) | 43,0 (41,1–44,9) |
| Polska* | 46,7 (45,3–48,1) | 44,3 (42,6–45,9) |
| Bułgaria | 45,2 (44,1–46,3) | 38,4 (37,1–39,6) |
| Łotwa | 42,9 (40,8–45,0) | 36,1 (33,7–38,4) |

*Kraje, w których rejestracja nowotworów nie obejmowała całości populacji. Źródło: De Angelis R. i wsp. (EUROCORE-5 Working Group). Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE-5 — a population-based study. *Lancet Oncology* 2014; 15: 23–34

nowotworom złośliwym obejmuje wszystkie działania, które mają na celu zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka. Jest to zarówno styl życia społeczeństwa, jak i prozdrowotna modyfikacja dnia codziennego. Poprawa świadomości ludzi na temat wpływu ich stylu życia na ryzyko rozwoju raka to główne zadanie profilaktyki pierwotnej. Profilaktyka wtórna polega na wczesnym wykrywaniu nowotworu. Chorobę diagnozuje się stadium, w którym nowotwór nie daje jeszcze objawów i jest w znacznym stopniu wyleczalny.

W przypadku raka jelita grubego nie istnieje pojedynczy czynnik ryzyka odpowiadający za większość przypadków raka jelita grubego. Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego wzrasta z wiekiem. Nawet 90% diagnozowanych zachorowań odnotowuje się u pacjentów powyżej 50. roku życia, a szczyt zachorowań przypada na okres po 60. roku życia. Grupę szczególnego ryzyka stanowią osoby, w rodzinie których rozpoznano wcześniej raka okrężnicy lub odbytnicy, z rodzinnym zespołem polipowatości lub dziedziczną gruczolakowatością niepolipowatą oraz z przewlekłą zapalną chorobą jelita grubego. Do pozostałych czynników ryzyka zalicza się: palenie tytoniu, nadwagę lub otyłość, spożywanie w nadmiernych ilościach tłuszczów i alkoholu, brak regularnej aktywności fizycznej, dietę bogatą w czerwone i przetworzone mięso (wysoka zawartość związków N-nitrozowych) oraz ubogą w błonnik, cukrzycę. Istnieją dowody naukowe wskazujące na wpływ infekcji *Helicobacter pylori* oraz *Fusobacterium spp.*, na wzrost ryzyka zachorowania na raka jelita grubego [2].

Polska jest krajem, w którym na poziom umieralności z powodu nowotworów złośliwych wpływają głównie dwa zjawiska: wielkość ekspozycji na czynniki ryzyka oraz opóźnienie w stosunku do innych krajów europejskich we wprowadzaniu populacyjnych programów wczesnej diagnostyki i leczenia nowotworów, a także ich niska skuteczność populacyjna, wynikająca z ograniczonego uczestnictwa grup, do których są skierowane [1].

Badania eksperymentalne oraz obserwacje retrospektywne wskazują na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jelita grubego dzięki stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Popularny kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) regularnie stosowany po rozpoznaniu raka jelita grubego zmniejsza umieralność całkowitą oraz spowodowaną tym nowotworem. Wykrycie mutacji PIK3CA w tkankach raka może w przyszłości posłużyć jako czynnik ułatwiający kwalifikację chorych do profilaktycznego lub uzupełniającego stosowania ASA. Jednak przewlekłe przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) wiąże się z ryzykiem krwawień z przewodu pokarmowego, a w przypadku koksytów — również poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Na podstawie dostępnej wiedzy nie można obecnie zalecać rutynowego stosowania NLPZ w profilaktyce raka jelita grubego. Rozwój biologii molekularnej stwarza jednak nadzieję na wyselekcjonowanie w przyszłości grupy pacjentów, która dzięki takiej profilaktyce będzie osiągała znaczące korzyści zdrowotne [5, 6].

Diagnostyka

Badaniem, które powinno być elementem wstępnej diagnostyki nowotworów dolnego odcinka przewodu pokarmowego, jest badanie proktologiczne (*per rectum*).

W przypadku dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta obowiązek przeprowadzenia takiego badania należy również do lekarza rodzinnego. Badanie *per rectum* nie jest badaniem przesiewowym, ale powinno być wykonane przez każdego lekarza, w sytuacji gdy występują objawy mogące wiązać się z rakiem jelita grubego. Zbyt rzadkie przeprowadzanie badania proktologicznego w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej może istotnie opóźnić prawidłowe postawienie diagnozy.

Dla raka jelita grubego uznany standardem postępowania diagnostycznego jest badanie kolonoskopowe z pobraniem wycinków błony śluzowej jelita grubego. Wycinki poddane są następnie badaniu histopatologicznemu, na podstawie którego możliwe jest postawienie ostatecznego rozpoznania. Brak przekonujących dowodów na skuteczność testu na krew utajoną w rozpoznawaniu raka jelita grubego. Test taki może być przeprowadzany jako pierwszy test przesiewowy, ale nie decyduje o rozpoznaniu choroby. W przypadku dwóch dodatnich testów na krew utajoną pacjent powinien zostać poddany kolonoskopii wraz z dodatkowymi badaniami diagnostycznymi.

Rak jelita grubego rozwija się ze zmian łagodnych, tak zwanych polipów. Taka przemiana trwa najczęściej kilkanaście lat. Dlatego też chory poddany badaniu i usunięciu polipów odpowiednio wcześniej może zapobiec rozwojowi raka. Badania przesiewowe stanowią zasadniczą metodę profilaktyki pierwotnej i wtórnej raka jelita grubego — ich celem jest wykrywanie i leczenie gruczolaków oraz wykrycie raka we wczesnych stadiach poddających się leczeniu. Wskazania do badania przesiewowego stanowią wiek > 50. roku życia u osoby bez obciążającego wywiadu rodzinnego oraz obciążający wywiad rodzinny. W związku z faktem, że ani polipy, ani rak we wczesnym stadium zazwyczaj nie wywołują objawów, wykonanie profilaktycznej kolonoskopii i odnalezienie oraz usunięcie bezobjawowych jeszcze zmian jest dla chorego kluczowe. Takie postępowanie pozwala zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka jelita grubego nawet o 60–90%.

Potrzeba upowszechnienia wczesnej diagnostyki raka jelita grubego w Polsce wymaga również podkreślenia istotnej roli dostępności chorego do onkologicznej diagnostyki genetycznej, w ramach której możliwe jest oznaczanie biomarkerów odpowiedzi na leczenie. Ich znajomość ma kluczowe znaczenie w procesie podejmowania decyzji terapeutycznych, uwzględniających dopasowanie leku celowanego do profilu genetycznego chorego. Wszelkie bariery w dostępności do tego rodzaju świadczeń obniżają efektywność terapii i generują dodatkowe koszty dla systemu ochrony zdrowia.

Leczenie

Zasadniczą rolę w terapii raka okrężnicy odgrywa leczenie chirurgiczne — uznaje się je również za metodę

radykałną u wybranych chorych z obecnością przerzutów odległych. Uzupełniająca chemioterapia zwiększa odsetek wyleczeń u chorych charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu, a chemioterapia paliatywna istotnie wydłuża czas życia chorych. Rak jelita grubego lokalizuje się: w odbytnicy (30–50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), poprzecznicy (9%) i zstępnicy (6%). W przeciwieństwie do raka odbytnicy, rola radioterapii w leczeniu chorych na raka okrężnicy ma znaczenie marginalne. Technologiami nowej generacji, na które w ostatnich latach położono w badaniach największy nacisk, są leki ukierunkowane molekularnie. Większość z nich jest nastawiona na hamowanie przebiegu szlaków regulujących przekazywanie sygnałów inicjujących proces proliferacji lub migracji komórek nowotworowych. Mogą również prowadzić do upośledzenia powstawania nowych naczyń krwionośnych w obrębie nowotworu. Wśród leków nowej generacji obecnie wykorzystywane u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego są przeciwciała monoklonalne: bewacyzumab [antagonista czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*)], cetuksymab i panitumumab [antagoniści receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*)] oraz aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafenib (inhibitor wielokinazowy) [7]. W przypadku większości z tych leków (bewacyzumab, aflibercept i regorafenib) nie poznano dotychczas czynników predykcyjnych, co znacznie utrudnia precyzyjną kwalifikację chorych do leczenia. Jednak w przypadku kwalifikacji chorych do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem konieczne jest wykazanie w materiale histopatologicznym nowotworu prawidłowych genów z rodziny *RAS* (ok. 50% chorych posiada mutację aktywującą tych genów i terapia jest u nich nieskuteczna), co ma znaczenie predykcyjne, oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu). Mutacje w genach *RAS* to mutacje występujące w eks-onach 2., 3. i 4. genów *KRAS* i *NRAS*.

W opublikowanej w 2013 roku w czasopiśmie „New England Journal of Medicine” analizie wykazano, że mutacje genów *RAS*, poza znanymi wcześniej mutacjami eksonu 2. genu *KRAS*, pozwalają przewidzieć brak korzyści klinicznych na panitumumab skojarzony ze schematem chemioterapii FOLFOX-4. U chorych z genami *RAS* bez mutacji mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosiła odpowiednio 26,0 miesiący i 20,2 miesiąca [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,78; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,62–0,99], a mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wynosiła odpowiednio 10,1 miesiąca i 7,9 miesiąca (HR = 0,72; 95% CI: 0,58–0,90) w grupie otrzymującej panitumumab plus FOLFOX-4 w porównaniu z grupą otrzymującą tylko FOLFOX-4 [8].

W 2014 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania II fazy (PEAK Study), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pierwszej linii panitumumabem skojarzonym ze schematem chemioterapii mFOLFOX-6 względem leczenia bewacyzumabem skojarzonym ze schematem chemioterapii mFOLFOX-6 u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego z potwierdzonym prawidłowym genem (WT) *KRAS* [wild type — typ dziki genu *KRAS* w eksonie 2. (kodony 12. i 13.)] [9]. Zaplanowanym pierwszorzędowym punktem końcowym badania było PFS, zaś drugorzędowym punktem końcowym była ocena PFS i OS u chorych z dzikim typem genów *KRAS* i *NRAS* w eksonach 2., 3. i 4. Do badania PEAK randomizowano 285 chorych, z czego 142 do ramienia panitumumabu i 143 do ramienia bewacyzumabu. W analizie zgodnej z intencją leczenia (ITT, *intention to treat*), uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, mediana PFS była podobna pomiędzy ramionami (HR = 0,87; 95% CI: 0,65–1,17; p = 0,353). Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 34,2 i 24,3 miesiąca kolejno w ramieniu panitumumabu i bewacyzumabu (HR = 0,62; 95% CI: 0,44–0,89; p = 0,009). Natomiast w podgrupie chorych z dzikim typem genów *RAS* (ekson 2., 3. i 4. genów *KRAS* i *NRAS*) korzyści zdrowotne w ramieniu panitumumabu były znacząco większe, zarówno w zakresie mediany PFS (HR = 0,65; 95% CI: 0,44–0,96; p = 0,029), jak i mediany OS: 41,3 i 28,9 miesiąca kolejno w ramieniu panitumumabu i bewacyzumabu (HR = 0,63; 95% CI: 0,39–1,02; p = 0,058). Odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu powikłań, był podobny w obu ramionach. Wyniki badania PEAK potwierdziły, że podczas kwalifikacji chorych do leczenia terapiami anty-EGFR kluczowe jest oznaczanie mutacji wszystkich genów z rodziny *RAS* ze względu na ich wartość predykcyjną. Wykluczenie nosicieli mutacji w genach *RAS* pozwala na uniknięcie nieskutecznego w tej grupie chorych kosztownego leczenia.

W 2013 roku opublikowano doniesienie (FIRE-3 Study), w którym zaprezentowano wyniki bezpośredniego porównania leczenia pierwszej linii cetuksymabem skojarzonym ze schematem chemioterapii FOLFIRI względem bewacyzumabu skojarzonego ze schematem FOLFIRI u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego z potwierdzonym dzikim typem genu *KRAS* [10]. Dane z badania FIRE-3 również wykazały przewagę terapii anty-EGFR nad bewacyzumabem w zakresie poprawy przeżycia całkowitego. Opublikowana analiza dotyczyła 75% uczestników badania (444/592). Analizie poddano również wyniki leczenia chorych z dzikim typem genów *RAS* w eksonach 2., 3. i 4. Jakkolwiek nie wykazano przewagi cetuksymabu nad bewacyzumabem w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) ani przewagi w zakresie

PFS, to w odniesieniu do OS wykazano znaczącą różnicę: 33,1 i 25,6 miesiąca kolejno w ramieniu cetuksymabu i bewacyzumabu (HR = 0,69; 95% CI: 0,52–0,92; p = 0,01). Ponadto analiza krzywych przeżycia sugeruje dodatkowo, późne korzyści zdrowotne leczenia cetuksymabem względem bewacyzumabu.

W 2014 roku podczas corocznego kongresu *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ogłoszono wyniki retrospektywnej analizy badania CRYSTAL, które porównywało skuteczność cetuksymabu skojarzonego ze schematem chemioterapii FOLFIRI względem samego FOLFIRI u chorych na przerzutowego raka jelita grubego. Analiza obejmowała podgrupę chorych z genem *KRAS* typu dzikiego (ekson 2.). Wyniki pozwoliły zdefiniować grupę chorych odnoszącą największą korzyść kliniczną w pierwszej linii leczenia. Wykazano, że w ramieniu cetuksymabu nastąpił wzrost odsetka odpowiedzi (RR, *response rate*) o 27,7%, poprawa mediany PFS o 3 miesiące oraz poprawa mediany OS o 8,2 miesiąca u chorych z genami *RAS* typu dzikiego (RR: 66,3% vs. 38,6%, OR: 3,11; 95% CI: 2,03–4,78, p < 0,0001; mPFS: 11,4 miesiąca vs. 8,4 miesiąca; HR: 0,56; 95% CI: 0,41–0,76, p = 0,0002; mOS: 28,4 miesiąca vs. 20,2 miesiąca, HR: 0,69; 95% CI: 0,54–0,88, p = 0,0024) [11].

Wyniki retrospektywnej analizy badania CRYSTAL były zgodne z wcześniejszymi wnioskami płynącymi z badań nad panitumumabem. Wnioski te stanowiły kolejny krok w kierunku personalizacji leczenia raka jelita grubego oraz potwierdziły kluczowe znaczenie oznaczania biomarkerów *RAS* w opiece zorientowanej na indywidualne potrzeby pacjenta.

Wśród leków celowanych zarejestrowanych do stosowania w dalszych liniach leczenia należy wymienić również aflibercept (leczenie drugiej linii) oraz regorafenib (leczenie trzeciej lub czwartej linii). Skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu (VELOUR Study), prowadzonym z udziałem pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię na bazie oksaliplatyny z uprzednim leczeniem bewacyzumabem lub bez niego. Głównym punktem końcowym badania było OS. W badaniu VELOUR wykazano, że u chorych leczonych wcześniej chemioterapią zawierającą oksaliplatynę nieskojarzoną z bewacyzumabem dodanie afliberceptu do schematu chemioterapii FOLFIRI prowadzi do istotnej statystycznie poprawy mediany czasu przeżycia całkowitego z 12,4 miesiąca do 13,9 miesiąca (HR = 0,788; 95% CI: 0,671–0,925; p = 0,0032), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego o 21%. Obserwowano również istotną poprawę przeżycia bez progresji choroby, która w przypadku chorych nieleczonych uprzednio bewacyzumabem wynosiła 1,5 miesiąca (5,4 miesiąca vs. 6,9 miesiąca) (HR = 0,797; 95% CI: 0,679–0,936),

co odpowiadało zmniejszeniu ryzyka względnego o 24%. Ogólny wskaźnik odpowiedzi terapeutycznych w grupie otrzymującej aflibercept w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI wynosił 19,8% wobec 11,1% w grupie otrzymującej jedynie schemat FOLFIRI ($p = 0,0001$) [12].

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo regorafenibu oceniono w wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (CORRECT) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z progresją choroby po niepowodzeniu standardowego leczenia. Większość uczestników badania (52%) otrzymała uprzednio 3 lub mniej linii leczenia (fluoropirymidyny, anty-VEGF, anty-EGFR) z powodu choroby przerzutowej. Dodanie regorafenibu do najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC, *best supportive care*) spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia chorych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, przy czym HR wyniósł 0,774 ($p = 0,005178$ stratyfikowany test log-rank), a mediana OS wyniosła 6,4 miesiąca w porównaniu z 5,0 miesiącami (95% CI: 0,636; 0,942). Mediana PFS była podobna w obu ramionach (1,9 miesiąca w ramieniu regorafenibu i 1,7 miesiąca w ramieniu placebo). Odsetek odpowiedzi (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa) wynosił odpowiednio 1% dla pacjentów leczonych regorafenibem i 0,4% dla pacjentów otrzymujących placebo. Wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa, lub stabilizacja choroby) był znacząco wyższy u pacjentów leczonych regorafenibem (41,0% w porównaniu z 14,9%, $p < 0,000001$).

Dostępność do terapii celowanych w Polsce

Dynamicznie rosnące w ostatnich latach koszty postępu w onkologii spowodowały, że wdrażaniu nowych terapii w Polsce towarzyszyły działania administracyjne wzmacniające rolę programów lekowych. Działania te umożliwiły udostępnianie innowacyjnych terapii chorym pod warunkiem spełnienia szeregu restrykcyjnych kryteriów klinicznych.

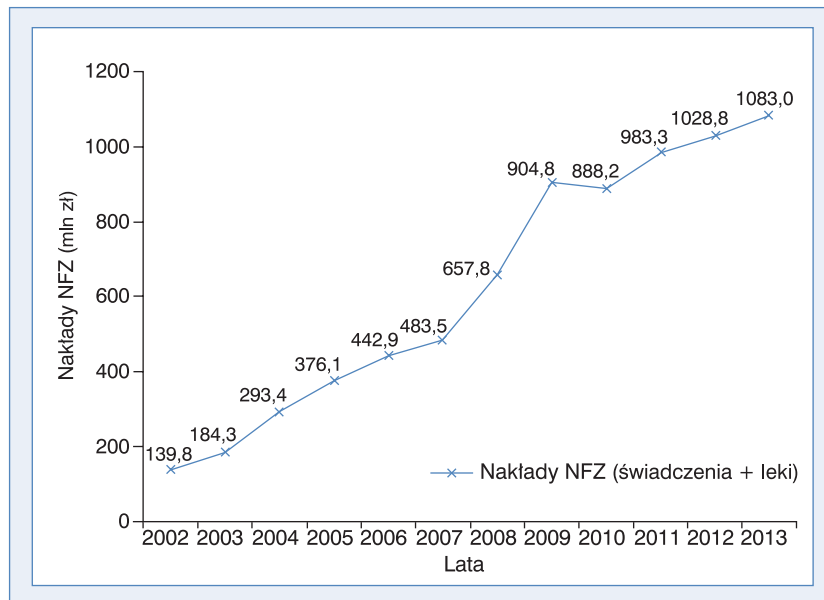
Cetuksymab i panitumumab to przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko EGFR. Oba leki uzyskały niedawno rejestrację w leczeniu I linii rozsianego raka jelita grubego, co oznacza możliwość zastosowania ich u chorych na znacznie wcześniejszym etapie zaawansowania choroby niż dotychczas. Obecnie Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) finansuje oba leki wyłącznie dla chorych w zaawansowanym stadium raka chemoopornego (po niepowodzeniu leczenia pierwszej i drugiej linii z udziałem fluoropirymidyn, oksaliplatyny oraz irynotekanu).

Leczenie raka jelita grubego bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOL-

FOX w II linii po niepowodzeniu leczenia opartego na fluorouracylu i irynotekanie jest finansowane obecnie przez NFZ. Płatnik publiczny nie finansuje leczenia pierwszej linii z zastosowaniem bewacyzumabu. Polskie zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych wskazują na kontrowersje odnośnie do wartości bewacyzumabu w I linii leczenia, podkreślając częste istotne objawy niepożądane (np. zwiększone ryzyko krwawień, zwężki ciśnienia tętniczego, białkomocz, udary mózgu) [7]. Jednocześnie liczne zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych uwzględniają stosowanie bewacyzumabu w I linii leczenia [13–16]. Aflibercept został warunkowo zarekomendowany w 2014 roku przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) do finansowania ze środków publicznych w leczeniu II linii rozsianego raka jelita, ale nie jest obecnie finansowany przez NFZ [17]. Refundacja regorafenibu została uznana przez AOTM za niezasadną w związku z oferowanym przez lek nieznacznym wydłużeniem przeżycia chorych, u których standardowe metody leczenia się nie powiodły, oraz wysokim ryzykiem występowania działań niepożądanych mogących obniżyć jakość życia [18].

Koszty leczenia

Rosnące koszty leczenia są szczególnie wysokie w onkologii, przez co wdrażanie innowacyjnych metod terapii w tym obszarze ochrony zdrowia jest procesem wymagającym szczególnego podejścia, uwzględniającego kliniczne, ekonomiczne, a także społeczne aspekty. Leki przeciwnowotworowe stanowią stale rosnącą część budżetów przeznaczanych na publiczną ochronę zdrowia [19]. Trwający w ostatnich kilku latach kryzys ekonomiczny istotnie ograniczył możliwości finansowe płatnika publicznego, co — w obliczu rosnącego trendu w zakresie liczby rejestrowanych nowych technologii medycznych oraz niepokojących prognoz epidemiologicznych — zmusza do usprawnienia funkcjonujących mechanizmów systemowych i poszukiwania nowych rozwiązań optymalizujących alokację środków w publicznym systemie ochrony zdrowia. Wprowadzone ustawą z 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych rozwiązania prawne umożliwiły poprawę efektywności kosztowej wielu innowacyjnych produktów leczniczych dzięki zastosowaniu różnych instrumentów dzielenia ryzyka. Jednak nie wszystkie wprowadzone ustawą rozwiązania są wykorzystywane przez płatnika publicznego. Instrumenty dzielenia ryzyka uwzględniające ocenę efektów leczenia w praktyce nie są w ogóle stosowane. Wykorzystanie takich mechanizmów wsparte utworzeniem przez płatnika rejestru „monitorującego” istotne dane kliniczne umożliwiłoby



Rycina 4. Nakłady Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych z nowotworami jelita grubego w latach 2002–2013 [20]

ocenę rzeczywistej skuteczności leków w populacji polskiej i poprawę dostępności chorych do innowacyjnych terapii z jednoczesną kontrolą wydatków płatnika.

Warto zaznaczyć, że według danych NFZ w roku 2011, w związku z rozpoznaniem rakiem jelita grubego (C18–C21) NFZ sfinansował świadczenia zdrowotne (diagnostyczne i terapeutyczne) udzielone 84 362 chorym z potwierdzonym rozpoznaniem. Sumaryczne nakłady NFZ związane z nowotworami jelita grubego w skali kraju wyniosły 983,3 mln zł [20]. Wstępne dane NFZ za rok 2013 wskazują na wzrost chorobowości do 91 251 chorych z tymi rozpoznaniem oraz wzrost sumarycznych wydatków NFZ do poziomu 1083 mln zł. Jak wynika z analiz przeprowadzonych przez NFZ, nowotwory jelita grubego są obecnie drugim (po raku piersi) najbardziej kosztownym rozpoznaniem onkologicznym dla publicznego systemu ochrony zdrowia (ryc. 4).

Dokonując oceny obciążenia społecznego nowotworami jelita grubego, należy uwzględnić również wydatki Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) związane z absencją chorobową i rentami spowodowanymi chorobą nowotworową tego narządu. W roku 2010 wydatki ZUS (C18–C21) wyniosły 138,3 mln zł, co czyni ten rodzaj nowotworów drugą w kolejności (po raku piersi) najbardziej kosztowną dla ZUS przyczyną absencji chorobowej i rent wśród chorób onkologicznych.

Według porównania wysokości kosztów świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem nowotworów jelita grubego na osobę w poszczególnych krajach Unii Europejskiej Polska plasuje się wśród krajów o najniższych wydatkach (tab. 4). Biorąc pod uwagę dane skorygowane o różnice cen w krajach Unii Europejskiej

metodą parytetu siły nabywczej (PPP, *purchasing power parity*), nakłady te kształtują się nieco poniżej średniej europejskiej [21].

Podsumowanie

Nowotwory jelita grubego w Polsce charakteryzują się bardzo dużym wzrostem zachorowalności. Jakkolwiek wzrost wartości wskaźników zachorowalności może wynikać poniekąd z systematycznej poprawy wykrywalności i wzrostu świadomości społecznej w zakresie potrzeby wykonywania badań endoskopowych w przypadku istnienia czynników ryzyka, o tyle starzenie się społeczeństwa, cywilizacyjne nawyki żywieniowe i coraz bardziej przetworzona i schematyzowana żywność odgrywają rosnącą rolę w epidemiologii tego rodzaju nowotworów. Kluczowe znaczenie dla obniżenia zachorowalności i poprawy wskaźników przeżycia u chorych z nowotworami jelita grubego w najbliższej przyszłości będą miały: rozwój profilaktyki pierwotnej i wtórnej, rozpoznawanie nowotworu na wczesnym etapie choroby oraz dostępność chorych do nowych, skutecznych metod leczenia.

Technologie medyczne wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego charakteryzują się dynamicznym postępem technicznym. Jednym ze wskaźników tego postępu może być rosnąca liczba innowacyjnych produktów leczniczych rejestrowanych w tym wskazaniu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*). Niektóre z nich (regorafenib, aflibercept) w związku

Tabela 4. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem choroby nowotworowej na osobę w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2009 roku; dane skorygowane o różnice cenowe z uwzględnieniem metody parytetu siły nabywczej (na podstawie [21])

| Kraj | Wszystkie nowotwory | | Nowotwory jelita grubego | |
|-----------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | Koszt na osobę (€) | Skorygowany koszt na osobę (€) | Koszt na osobę (€) | Skorygowany koszt na osobę (€) |
| Austria | 144 | 119 | 16 | 13 |
| Belgia | 94 | 71 | 12 | 9 |
| Bułgaria | 16 | 54 | 1 | 5 |
| Cypr | 45 | 47 | 4 | 4 |
| Czechy | 57 | 104 | 7 | 13 |
| Dania | 104 | 69 | 12 | 8 |
| Estonia | 45 | 82 | 6 | 11 |
| Finlandia | 151 | 127 | 15 | 13 |
| Francja | 110 | 97 | 10 | 9 |
| Niemcy | 182 | 171 | 21 | 20 |
| Grecja | 111 | 128 | 8 | 10 |
| Węgry | 39 | 80 | 4 | 8 |
| Irlandia | 139 | 88 | 15 | 10 |
| Włochy | 114 | 96 | 13 | 11 |
| Łotwa | 26 | 53 | 3 | 6 |
| Litwa | 18 | 33 | 2 | 4 |
| Luksemburg | 184 | 141 | 22 | 17 |
| Malta | 39 | 59 | 4 | 7 |
| Holandia | 130 | 123 | 17 | 16 |
| Polska | 37 | 78 | 4 | 9 |
| Portugalia | 53 | 61 | 5 | 6 |
| Rumunia | 20 | 52 | 2 | 5 |
| Słowacja | 57 | 103 | 6 | 11 |
| Słowenia | 72 | 90 | 7 | 9 |
| Hiszpania | 90 | 96 | 9 | 10 |
| Szwecja | 105 | 92 | 7 | 6 |
| Wielka Brytania | 85 | 92 | 10 | 10 |
| Ogółem dla EU | 102 | 102 | 11 | 11 |

z obiecującymi wynikami badań rejestrowane były w trybie przyspieszonym (*fast track procedure, priority review*) [22]. Jednak największy postęp dokonał się w zakresie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko EGFR, dla których zidentyfikowano genetyczne czynniki predykcyjne, umożliwiając jednocześnie wyselekcjonowanie chorych, którzy uzyskują największe korzyści z leczenia. Nowe dowody naukowe wskazują na zasadność stosowania takiego leczenia u części chorych już w pierwszej linii terapii (chorzy z przerzutowym rakiem jelita grubego wcześniej nieleczeni systemowo), w której średnia poprawa OS wynosiła 6–10 miesięcy (w zależności od stosowanego w badaniu klinicznym schematu leczenia).

Obserwacja dynamiki rozwoju leków ukierunkowanych na cele molekularne w ostatniej dekadzie pozwala przypuszczać, że na poprawę dostępu do innowacyjnych leków przeciwnowotworowych w najbliższej przyszłości kluczowy wpływ będzie miało również zidentyfikowanie nowych czynników predykcyjnych i upowszechnienie się badań genetycznych stosowanych podczas kwalifikacji do leczenia. Zasadniczym warunkiem będzie jednak finansowanie przez płatnika oznaczeń molekularnych i genetycznych, które pokryje realny koszt ponoszony przez świadczeniodawcę. Precyzyjna selekcja chorych do wysokokosztowych terapii będzie stanowiła istotną determinantę ich efektywności klinicznej i kosztowej. Pod wpływem nowych odkryć w zakresie farmakologii,

farmakogenetyki i biologii molekularnej zmieniają się standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, a wraz z nimi oczekiwania i wymagania chorych oraz ich rodzin. Prawdopodobnie już w najbliższych kilku latach nowe informacje uzyskane dzięki toczącym się dziś badaniom klinicznym pozwolą na dalszą poprawę wyników leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/> /dostęp z dnia 20/05/2014.
2. Brenner H., Kloor M., Pox C.P. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1490–1502.
3. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf.
4. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/>.
5. Algra A., Rothwell P.M. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncology* 2012; 13: 518–527.
6. Rothwell P.M., Price J.F., Fowkes F.G. i wsp. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1602–1612.
7. Krzakowski M., Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Praca zbiorowa. Via Medica, Gdańsk 2013.
8. Douillard J.-Y., Oliner K.S., Siena S. i wsp. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (11): 1023–1034.
9. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. i wsp. PEAK: A randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (21): 2240–2247.
10. Heinemann V., Fischer von Weikersthal L., Decker T. i wsp. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl): abstr. LBA3506.
11. Ciardiello F. i wsp. Poster presentation at the 2014 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, June 2, 2014. Abstract No: 3506.
12. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002532/WC500139484.pdf.
13. <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Advanced-Colorectal-Cancer>.
14. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
15. Nordlinger B., Van Cutsem E., Gruenberger T. i wsp. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann. Oncology* 2009; 20: 985–992.
16. Papamichael D., Audisio R., Horiot J.C. i wsp. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann. Oncology* 2009; 20: 5–16.
17. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/068/REK/RP_131_2014_Zaltrap.pdf.
18. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/109/REK/RP_122%20stivarga.pdf.
19. Zambrowski J. Cost of cancer in France: pharmaceutical expenditure as part of global patients' care. *Bulletin du Cancer* 2008; 95: 535.
20. Śliwczyński A., Rzeźnicki A., Czeleko T. i wsp. Chorobowość oraz finansowanie terapii nowotworów w Polsce w latach 2002–2011 według danych NFZ. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014; 64: 109–118.
21. Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncology* 2013; 14: 1165–1174.
22. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/default.htm>.