2023
WARSZAWA



# AKTUALNA SYTUACJA PACJENTÓW **Z NOWOTWORAMI UKŁADU POKARMOWEGO** W POLSCE

Wyzwania w zakresie działań profilaktycznych oraz postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

**HTA Consulting**
ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Raport zakończono w marcu 2023 roku

**Autorzy:**
Patrycja Niemczyk-Szechowska
Anita Karpińska
Marta Wilk
Przemysław Ryś

**Konsultacja merytoryczna:**
Paweł Potocki

**Opracowanie graficzne:**
Katarzyna Kapcia
Arkadiusz Galiński

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

**Cytowanie raportu:** Niemczyk-Szechowska P., Karpińska A., Wilk M., Ryś P. Aktualna sytuacja pacjentów z nowotworami układu pokarmowego w Polsce. Wyzwania w zakresie działań profilaktycznych oraz postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Warszawa 2023

Analiza została zlecona przez Fundację Onkologiczną Nadzieja i Fundację EuropaColon oraz przeprowadzona przez HTA Consulting









# SPIS TREŚCI


**INDEKS SKRÓTÓW** ..... 4

**SŁOWO WSTĘPNE** ..... 6

**KOMENTARZE** ..... 8

**CEL I ZAŁOŻENIA RAPORTU** ..... 13

**01. CHARAKTERYSTYKA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO** ..... 14

Epidemiologia ..... 15

Czynniki ryzyka, objawy i przebieg choroby ..... 21

Rokowanie ..... 24

Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne ..... 26

**02. ZAPOBIEGANIE WYSTĄPIENIU I WCZESNE WYKRYCIE CHOROBY** ..... 33

Profilaktyka pierwotna ..... 34

Profilaktyka wtórna ..... 36

**03. POTENCJAŁ NOWOCZESNEGO LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO** ..... 49

Rak przełyku ..... 50

Rak żołądka ..... 52

Rak jelita grubego ..... 58

**04. ORGANIZACJA I REALIZACJA OPIEKI ONKOLOGICZNEJ W POLSCE** ..... 67

Pakiet Onkologiczny ..... 69

Koordynacja opieki onkologicznej ..... 75

Narodowa Strategia Onkologiczna ..... 78

Systemowe leczenie onkologiczne w Polsce ..... 79

**05. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE** ..... 87

**06. PODSUMOWANIE** ..... 96

**BIBLIOGRAFIA** ..... 102

# INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|---|---|
| **AOS** | Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna |
| **AOTMIT** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| **BRAF** | gen kodujący białko B-raf<br>(ang. *type B rapid accelerated fibrosarcoma*) |
| **CPS** | Łączny wynik pozytywny ekspresji PD-L1<br>(ang. *combined positive score*) |
| **CTLA-4** | Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T<br>(*Cytotoxic T cell antigen 4*) |
| **DALY** | Wskaźnik utraconych lat życia skorygowanych o niepełnosprawność<br>(ang. *disability adjusted life years*) |
| **DILO** | Karta diagnostyki i leczenia onkologicznego |
| **DMMR** | Zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów<br>(*Mismatch repair deficient*) |
| **EGFR** | Receptor naskórkowego czynnika wzrostu<br>(*Epidermal growth factor receptor*) |
| **FIT** | Badanie kału na obecność krwi utajonej metodą immunochemiczną<br>(ang. *fecal immunochemical test*) |
| **FS** | Elastyczna sigmoidoskopia<br>(ang. *lexible sigmoidoscopy*) |
| **GFOBT** | Badanie kału na obecność krwi utajonej metodą klasyczną/test gwajakowy<br>(ang. *guaiac fecal occult blood test*) |
| **HER2** | Receptor typu 2 dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka<br>(ang. *human epidermal growth factor receptor 2*) |
| **ICD-10** | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – Rewizja 10<br>(ang. *International Classification of Diseases – 10th Revision*) |
| **KON-JG** | Kompleksowa opieka onkologiczna nad pacjentem z nowotworem jelita grubego |
| **KRAS** | Gen z rodziny RAS<br>(*Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog*) |
| **KRN** | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| **MSI-H** | Wysoka niestabilność mikrosatelitarna<br>(*Microsatelite instability-high*) |

| | |
|---|---|
| **NFZ** | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| **NRAS** | Gen z rodziny RAS<br>(*Neuroblastoma rat sarkoma viral oncogene homolog*) |
| **NSO** | Narodowa Strategia Onkologiczna |
| **OC** | Optyczna kolonoskopia<br>(ang. *optical colonscopy*) |
| **ORR** | Ogólna odpowiedź na leczenie<br>(ang. *overall response rate*) |
| **OS** | Przeżycie całkowite<br>(ang. overall survival) |
| **PBP** | Program Badań Przesiewowych raka jelita grubego |
| **PD-1** | Receptor programowanej śmierci komórki 1<br>(ang. *programmed death receptor 1*) |
| **PD-L1** | Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1<br>(ang. *programmed death receptor ligand 1*) |
| **PFS** | Przeżycie wolne od progresji choroby<br>(*Progression-free survival*) |
| **POZ** | Podstawowa Opieka Zdrowotna |
| **PPZ** | Programy polityki zdrowotnej |
| **SEER** | Amerykański program zbierania informacji statystycznych o chorobach nowotworowych<br>(ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) |
| **VEGF** | Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego<br>(*Vascular endothelilal growth factor*) |
| **ZUS** | Zakład Ubezpieczeń Społecznych |

# SŁOWO WSTĘPNE



PROF. DR HAB. N. MED. JAROSŁAW REGUŁA

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy;
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej CMKP, Warszawa

*Niniejszy Raport trafia do wszystkich zainteresowanych sprawami onkologii w Polsce w bardzo ważnym momencie. Realizowane jest bowiem nowe otwarcie w onkologii poprzez stopniowe wprowadzanie Narodowej Strategii Onkologicznej oraz lada moment ruszy Krajowa Sieć Onkologiczna z SOLO I-III (Specjalistyczne Ośrodki Leczenia Onkologicznego) wraz z WOM-ami i KOM-em (Wojewódzkimi i Krajowym Ośrodkiem Monitorującym).*

*Raport omawia aktualną sytuację w epidemiologii, diagnostyce i leczeniu trzech wybranych nowotworów układu pokarmowego: raka przełyku, raka żołądka i raka jelita grubego. Wybór tych trzech nowotworów nie jest przypadkowy; są one bardzo istotne z powodów epidemiologicznych. Jak słusznie Autorzy Raportu zauważają – liczba nowych zachorowań na te nowotwory stanowi około 15% wszystkich nowotworów oraz 20% zgonów. Dodałbym od siebie, że w ogóle nowotwory układu trawiennego (wliczając te trzy wymienione) stanowią prawie jedna trzecią wszystkich zgonów nowotworowych w Polsce (dokładniej 28%). Ten ostatni fakt podkreśla znaczenie onkologów klinicznych, chirurgów onkologicznych i radioterapeutów zajmującymi się nowotworami układu trawiennego a także specjalności pokrewnych, w tym przede wszystkim gastroenterologów. Są oni odpowiedzialni za różnicowanie, diagnostykę endoskopową wraz z pobieraniem materiału tkankowego, staging, badania przesiewowe, leczenie najwcześniejszych postaci raka endoskopowo oraz częstokroć postępowanie paliatywne. Piszę o tym oczywiście dlatego, ze gastroenterologia jest mi bardzo bliska. Nie należy jednak zapominać o ważności perfekcyjnej jakości działań histopatologicznych, radiologicznych i innych bez których proces diagnostyczno-leczniczy najwyższej jakości nie byłby możliwy.*

*Raport ma wiele zalet, oprócz tego, że ukazuje się w idealnym momencie. Jest on bardzo aktualny; dane dotyczące wielu aspektów pochodzą z marca 2023 roku, w tym informacje o programach lekowych, które jak wiemy zmieniają się bardzo często. Autorzy zastosowali bardzo ważną, ciekawą i godną polecenia w przyszłości metodykę oznakowania aktualnej sytuacji w programach lekowych, nadając poszczególnym preparatom w odniesieniu do konkretnych nowotworów znaczniki takie jak: „oceniane przez AOTMiT / w toku oceny przez AOTMiT", „ocenione przez AOTMiT", „refundacja", „rejestracja w EMA", „brak rejestracji w EMA". Te określenia pozwalają ocenić czytelnikowi na jakim etapie znajduje się ewentualny proces refundacyjny – schematu leczniczego znanego tylko z literatury.*

*Ponadto bardzo ułatwia czytanie i analizę Raportu- zastosowanie wielu bardzo udanych projektów graficznych. Są one nie tylko ładne i udane pomysłowe, ale także profesjonalnie opisane i oznakowane, co stanowi wyjątkową w polskiej literaturze medycznej cechę. I bardzo pożądaną.*

*Raport omawia wszystkie ważne aspekty opisywanych nowotworów. Ważne i precyzyjnie opisane jest na przykład aktualne i potencjalne zastosowanie nowoczesnych terapii w tym immunoterapii. Pokazano także w formie skrótowej, ale z zaznaczeniem znamienności statystycznej – wyniki najważniejszych badań z randomizacją w odniesieniu właśnie do immunoterapii oraz terapii celowanych w zaawansowanych nowotworach. Wgląd w opisane aspekty "z lotu ptaka" jest bardzo wygodny dla czytelników nie zajmujących się bezpośrednio wymienionymi formami leczenia.*

*Z innych aspektów omówiono także obciążenie populacyjne, ekonomiczne i społeczne jakie stanowią omawiane trzy nowotwory. Pokazano absencje chorobową, koszty bezpośrednie i pośrednie, świadczenia rentowe, rehabilitacyjne a także najważniejszy ogólny wskaźnik utraconych lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (DALY, disablity adjusted life years); wynosi on dla wszystkich nowotworów układu pokarmowego liczbę 547 tysięcy utraconych lat życia.*

*Na koniec chciałbym wspomnieć o omówionych w Raporcie także badaniach przesiewowych raka jelita grubego (jest to jedyny nowotwór układu pokarmowego, w którym zalecane są i stosowane na całym świecie badania przesiewowe). Autorzy dobrze opisali sytuację w Polsce w wymienionym aspekcie; program przesiewowy za pomocą kolonoskopii prowadzony był od roku 2000 i był koordynowany przez Centrum Onkologii w Warszawie (aktualnie Narodowy Instytut Onkologii-Państwowy Instytut Badawczy). Podkreślenia wymaga fakt, że dostępny przez wiele lat program przyczynił się do rozwoju bardzo wysokiej jakości kolonoskopii w Polsce w wielu ośrodkach, dzięki prowadzonym szkoleniom i monitorowaniu jakości. Niestety, rzeczywiście (co zauważyli Autorzy Raportu), zgłaszalność na to badanie nie była wystarczająca a pokrycie geograficzne wynosiło jedynie 40% powierzchni kraju. Mimo tego, udało się zahamować postępujący od wielu lat wzrost umieralności na raka jelita grubego. Program został wstrzymany w grudniu 2021. Przyszedł bowiem czas na zmiany, w tym przeniesienie finansowania z Ministerstwa Zdrowia do NFZ. Niestety nie odbyło się to płynnie. Podobnie jak w wielu krajach planuje się wprowadzenie nowoczesnego testu immunochemicznego na krew utajoną w stolcu (faecal immunochemical test). Prace nad ukonstytuowaniem testowania FIT jako programu z monitorowaniem jakości każdego etapu działań mają być prowadzone w ramach NSO/KSO. W międzyczasie, program kolonoskopowy jest przeniesiony do NFZ i zmienił się z populacyjnego na oportunistyczny, a namiastką programu FIT-owego jest pilotaż 40PLUS stosujący jakościowy FIT, który jednak nie zapewnia monitorowania jakości oraz wyników a jedynie monitorowanie liczby wykonanych testów. Miejmy nadzieję, że Program z prawdziwego zdarzenia z użyciem ilościowego testu FIT wraz monitorowaniem wyników oraz z finansowaniem i nadzorowaniem jakości kolonoskopii wykonywanej u osób z dodatnim wynikiem stanie się rzeczywistością w najbliższych miesiącach.*

*W podsumowaniu, chciałbym stwierdzić, że Raport przygotowany przez HTA Consulting jest dokumentem nowoczesnym, dobrze, obiektywnie w sposób wyważony opisującym polską rzeczywistość, oparty jest o źródła naukowe, zawiera super-aktualne dane, można na nim opierać swoją wiedzę na temat wybranych nowotworów przewodu pokarmowego oraz zauważać niedociągnięcia aktualnej sytuacji i poszukiwać rozwiązań na przyszłość.*

*Dziękuję Autorom i pomysłodawcom tego Dzieła.*

# KOMENTARZE



PROF. DR HAB. N. MED. ANDRZEJ RUTKOWSKI

Naczelny Specjalista Chirurg;
Kierownik Kliniki Chirurgii Nowotworów Układu Pokarmowego i Guzów Neuroendokrynnych
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie, Państwowy Instytut Badawczy
w Warszawie

Chociaż chirurgia pozostaje niezbędnym elementem radykalnego onkologicznie leczenia chorych na nowotwory złośliwe układu pokarmowego, to należy mieć na uwadze fakt, że w momencie stosowania tej metody terapii, status onkologiczny Chorego (rozumiany jako rozpoznanie rodzaju choroby nowotworowej; zaawansowanie nowotworu) jest już zazwyczaj ustalony. Rozwój technologiczny pomaga nam osiągnąć optymalne wyniki leczenia z zastosowaniem małoinwazyjnych technik chirurgicznych, ale nie przekłada się na ostateczne wyniki leczenia onkologicznego mierzone czasem przeżycia Chorych. Istotną sprawą w samym obszarze chirurgii są za to działania w kierunku centralizacji leczenia zabiegowego w ośrodkach dysponujących doświadczoną kadrą medyczną i możliwościami leczenia skojarzonego. Dane naukowe płynące ze świata już dawno wykazały, że doświadczenie chirurga w leczeniu chorych na nowotwory narządowe przekłada się na poprawę całkowitych wyników leczenia onkologicznego. Stąd za celowe należy uznać tworzenie „ośrodków wysokiej doskonałości" takich jak np. colorectal cancer unit (CCU). Jest to jednak tylko jeden z elementów, który może poprawić sytuacje w zwalczaniu nowotworów układu pokarmowego, takich jak rak przełyku, żołądka czy jelita grubego. Z całą mocą należy zaznaczyć, że przyniesie to zamierzony efekt tylko i wyłącznie wówczas, gdy pozostałe składowe systemu w postaci wczesnego wykrywania nowotworów oraz dostępność do nowoczesnych terapii systemowych będzie satysfakcjonująca.



DR HAB. N. MED. BARBARA RADECKA, PROF. UO

Klinika Onkologii, Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego
i Uniwersytet Opolski

W ręce czytelnika trafia raport nt. wybranych nowotworów przewodu pokarmowego – pozycja ważna, unikalna i niezwykle potrzebna. Autorzy podjęli próbę zdefiniowania oraz zidentyfikowania potrzeb chorych na najczęściej spotykane nowotwory złośliwe układu pokarmowego – raka przełyku, żołądka i jelita grubego oraz oceny organizacji i sprawności systemu opieki zdrowotnej w tym obszarze. Raport jest bardzo uporządkowany, co pozwala poruszać się nim swobodnie zarówno pracownikom medycznym różnych szczebli i obszarów, urzędnikom jak i organizacjom pacjenckim i wreszcie – last but not least – zainteresowanym chorym i ich bliskim.

Epidemiologia jest przedstawiona w przejrzysty sposób z wykorzystaniem najświeższych danych Krajowego Rejestru Nowotworów, a zróżnicowane formy graficzne – wykresy, tabele, rysunki anatomiczne – budzą zainteresowanie czytelnika.

W rozdziale dotyczącym profilaktyki pierwotnej i wtórnej dokładnie zdefiniowano te zagadnienia oraz opisano szeroko sposoby zapobiegania oraz wczesnego wykrywania raka przełyku, żołądka i jelita grubego. Bardzo ciekawym elementem jest przegląd programów badań profilaktycznych raka jelita grubego w różnych krajach Europy wraz z informacją o poziomie zgłaszalności na te badania. Autorzy przedstawiają także możliwe do wprowadzenie zmiany w podejściu do badań przesiewowych w Polsce, aby poprawić zgłaszalność.

Prezentując objawy i rokowanie odniesiono je do różnych stopni zaawansowania choroby, podkreślając jednocześnie znaczenie wczesnych rozpoznań. Szeroko przedstawiono możliwe do zastosowania sposoby leczenia, aczkolwiek skupiono się jedynie na leczeniu farmakologicznym. Nie uwzględniono metod miejscowych – chirurgii czy radioterapii – równie ważnych w leczeniu raka przełyku, żołądka i jelita grubego i, co warte podkreślenia – niejednokrotnie stosowanych w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym. Przestawiono głównie opcje terapeutyczne zalecane przez towarzystwa naukowe (NCCN, ESMO, PTOK) z uwzględnieniem ich aktualnego statusu rejestracyjnego w Europie oraz statusu refundacyjnego w Polsce łącznie z oceną ich skuteczności na podstawie wyników badań rejestracyjnych.

Najbardziej obszerny i dla mnie niezwykle ciekawy jest rozdział dotyczący organizacji opieki nad chorymi na raka przełyku, żołądka i jelita grubego. Autorzy podkreślili tutaj znaczenie skoordynowanej opieki, zdefiniowali niedostatki oraz oczekiwania i nadzieje związane z Narodową Strategią Onkologiczną, programem na lata 2020–2030, którego celem jest wprowadzenie kompleksowych zmian w polskiej onkologii.

Bardzo ważnym elementem graficznym jest spójna kolorystyka dla poszczególnych rozpoznań – raka przełyku, żołądka i jelita grubego, co daje czytelnikowi poczucie świeżości i uporządkowania. Przygotowując raport autorzy czerpali z licznych źródeł, tak rodzimych jak i zagranicznych, a lista piśmiennictwa liczy ponad 200 pozycji.



## IGA RAWICKA

Prezes Fundacji EuropaColon Polska, Prezes Fundacji im. Błażeja Rawickiego,
GI Cancers Alliance Board Member, World Pancreatic Cancer Day Committee Member,
Scientific Committee Member of CECOG Pancreas Cancer Academy

Raport „Aktualna sytuacja pacjentów z nowotworami układu pokarmowego w Polsce", który macie Państwo przed sobą, jest pierwszym opracowaniem pokazującym w sposób przekrojowy uwarunkowania polskiego systemu w zakresie działań profilaktycznych oraz postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w trzech wybranych nowotworach: raku jelita grubego, raku przełyku i raku żołądka.

Jak piszą autorzy: Celem niniejszego raportu była identyfikacja i analiza potrzeb zdrowotnych pacjentów oraz ocena organizacji opieki onkologicznej w Polsce, obejmującej chorych z nowotworami złośliwymi układu pokarmowego. Co ważne, w ostatniej części prezentowanego raportu, omówiono wnioski dotyczące wyzwań dla systemu zdrowotnego, a także przedstawiono rekomendacje odnoszące się do konkretnych możliwości poprawy aktualnej sytuacji opieki nad pacjentami z nowotworami układu pokarmowego w Polsce.

Pozostaje zasadnicze pytanie: kto i w jaki sposób skorzysta z raportu i jakie zmiany zostaną wprowadzone? Inicjatorom każdego raportu zależy, by wypracowane wnioski stały się przyczynkiem do zmian. Taka też była intencja obu organizacji pacjentów – Fundacji EuropaColon Polska i Fundacji Onkologicznej „Nadzieja". Dzięki raportowi HTA Consulting mamy szczegółowy obraz, w jaki sposób w Polsce leczy się chorych z rakiem jelita grubego, przełyku i żołądka. Ale nie tylko. Zaprezentowano w nim również możliwości, jakie daje profilaktyka zarówno pierwotna, jak i wtórna. Pokazano, jak ważne jest zapobieganie i jak istotne może być wczesne wykrycie, zwłaszcza raka jelita grubego, któremu dzięki badaniom przesiewowym możemy zapobiec i zminimalizować zapadalność, a co za tym idzie – śmiertelność tego nowotworu. Wszystkie trzy omawiane nowotwory układu pokarmowego mają podobne czynniki ryzyka, ale niestety charakteryzuje je również późna manifestacja objawów, gdy choroba jest już w zaawansowanym stadium rozwoju, i szanse na wyleczenie drastycznie maleją.

Rak jelita grubego to drugi u kobiet i trzeci u mężczyzn najczęściej występujący nowotwór w Europie. Każdego roku diagnozuje się go u około 500 000 Europejczyków, a blisko 250 000 z nich umiera. W Polsce diagnozę słyszy ponad 19 000 osób, z czego ponad 12 000 umiera. Wielu z tych zgonów można uniknąć, stosując profilaktykę pierwotną i badania przesiewowe. Wykrycie raka jelita grubego we wczesnym stadium choroby daje 90% 5-letnich przeżyć. Co więcej, różnica w kosztach leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby jest prawdopodobnie dziesięciokrotna – we wczesnym stadium wynoszą one ok. 4000, podczas gdy w późnym – nawet 40 000 euro.

W 2020 roku w Europie odnotowano 189 000 nowych zachorowań na raka przełyku i żołądka. Ponad 136 000 przypadków raka żołądka i blisko 53 000 nowotworów przełyku. Niestety 75% chorych zmarło, w tym blisko 97 000 na raka żołądka i ponad 45 500 na raka przełyku.

W przypadku każdego z omawianych nowotworów pomaga wczesna diagnoza, która zwiększa szanse na lepsze rokowania. W Polsce większość przypadków rozpoznajemy wciąż zbyt późno, dlatego nadal więcej osób umiera na nowotwory układu pokarmowego niż przeżywa 5 lat. Obecnie możemy naprawdę skutecznie zapobiec tylko rakowi jelita grubego, wykonując przesiewową kolonoskopię w ramach Programu Badań Przesiewowych. Jednak Polacy nie są skłonni do wykonywania tego badania. W krajach takich jak Słowenia i Holandia wskaźnik aktywnego uczestnictwa w badaniach przesiewowych wynosi 65%. W Polsce zgłaszalność do 2022 roku wynosiła zaledwie 17%. W 2019 roku wykonano 69 699 kolonoskopii, w 2020 r. – 82 378, a w 2021 r. 96 285 badań. W 2022 roku program został w ogóle wstrzymany. Od 2023 roku został przeniesiony do Narodowego Funduszu Zdrowia i jest prowadzony w ponad 600 ośrodkach. Mogą się do nich zgłaszać osoby między 50. a 65. rokiem życia oraz między 40. a 49. rokiem życia, u tych osób, u których w bliskiej rodzinie występował rak jelita grubego. Mamy nadzieję, że Ministerstwo Zdrowia jak najszybciej włączy badanie na krew utajoną w kale do badań przesiewowych, być może wówczas więcej osób będzie chciało z nich skorzystać.

Dla osób, które zmagają się z diagnozą raka jelita grubego, raka przełyku czy żołądka, kluczowa jest szybka diagnoza i wdrożenie właściwego leczenia. I znów ścigamy się z czasem. Choć dostępność nowych terapii w ostatnich latach bardzo się poprawiła, nadal mamy do czynienia z niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi, jeśli chodzi o dostęp do nowoczesnego leczenia w nowotworach układu pokarmowego. Niestety, z powodu późnej diagnozy tylko część pacjentów kwalifikuje się do radykalnego leczenia chirurgicznego. Większość z nich to pacjenci, którzy poddawani są leczeniu systemowemu. Włączenie immunoterapii do leczenia stosowanego w nowotworach jelita grubego, przełyku i żołądka z pewnością daje większe szanse i oby z takiej możliwości mogło skorzystać jak najwięcej pacjentów. Z pewnością funkcjonujące od połowy 2021 roku tzw. Colorectal Cancer Unity (aktualnie 36 ośrodków) pozwalają z optymizmem patrzeć na poprawę jakości i skuteczności leczenia chorych.

---

Fundacja EuropaColon Polska została powołana w marcu 2017 roku. Jest członkiem wielu międzynarodowych organizacji, w tym Digestive Cancers Europe. Celem działań Fundacji jest przede wszystkim zwiększenie świadomości ogółu społeczeństwa na temat nowotworów układu pokarmowego, ze szczególnym uwzględnieniem raka jelita grubego. Podstawowym celem Fundacji jest promowanie profilaktyki, wczesnego wykrywania i właściwego leczenia nowoczesnymi i skutecznymi metodami terapeutycznymi, w celu poprawy jakości życia pacjentów z nowotworami układu pokarmowego, oraz pomoc w powrocie do zdrowia.



## JOANNA KONARZEWSKA-KRÓL

Dyrektor Fundacji Onkologicznej Nadzieja

Raport „Aktualna sytuacja pacjentów z nowotworami układu pokarmowego w Polsce" powstał z myślą o ponad 25 tysiącach Polaków[1], którzy każdego roku dowiadują się o tym, że cierpią na jeden z nowotworów przewodu pokarmowego.

Pomimo stale rosnącej świadomości i wiedzy na temat chorób onkologicznych nowotwory przewodu pokarmowego to wciąż temat tabu. Jako organizacja pacjentów, która na co dzień – m.in. w ramach kampanii Immunoterapia ratuje życie, przybliżającej rolę immunoterapii w leczeniu nowotworów – edukuje i wspiera chorych onkologicznie widzimy, z jakim trudem przychodzi nam dzielenie się informacją o tych „wstydliwych" nowotworach. Często też słyszymy historie o lekceważeniu niepokojących objawów i odkładaniu wizyty u specjalisty na później, do której długo nie dochodzi. A przecież statystyki są alarmujące – w 2020 roku rak jelita grubego czyli najczęściej występujący nowotwór w tej grupie był drugą i trzecią najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych, odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Przypomnijmy, że jest to nowotwór, który rozwija się latami i rozwojowi którego możemy przecież zapobiec, wykonując dostępne badania przesiewowe. Aby sytuacja ta mogła ulec zmianie, potrzebna jest szeroka dyskusja o profilaktyce – zarówno pierwotnej, jak i wtórnej oraz edukacja dotycząca roli zdrowego stylu życia w prewencji tych chorób. Potrzebna jest kompleksowa diagnostyka u osób z podejrzeniem i wykrytą chorobą, która uwzględnia wykonywanie badań molekularnych, otwierających coraz częściej drzwi do nowoczesnego leczenia celowanego i immunoterapii. Wreszcie potrzebny jest dostęp do refundowanych opcji terapeutycznych rekomendowanych przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe, których stosowanie pozwoli na zmianę perspektywy życia pacjentów – w wielu przypadkach z miesięcy na lata.

To kompleksowe i bardzo potrzebne opracowanie pozwala dokładnie przyjrzeć się problematyce nowotworów przewodu pokarmowego w Polsce – ich rozpowszechnieniu, funkcjonującym w naszym kraju i na świecie programom przesiewowym, stosowanym metodom diagnostyki i leczenia. Płynące z niego wnioski i wskazane wyzwania to zaproszenie do dialogu o tym, jak jest teraz i jak powinno być jeśli chodzi o działania profilaktyczne i obowiązujące standardy diagnostyki i leczenia raka przełyku, żołądka i jelita grubego w Polsce.

Mam nadzieję, że publikacja tego opracowania będzie przyczynkiem do rozpoczęcia rozmów o poprawie opieki nad pacjentami chorującymi na nowotwory przewodu pokarmowego w Polsce. Wierzę, że lektura wpłynie na podejmowane przez nas każdego dnia decyzje wpływające na nasz stan zdrowia, ale też skłoni decydentów do podjęcia konkretnych i zdecydowanych działań w trosce o pacjentów onkologicznych.

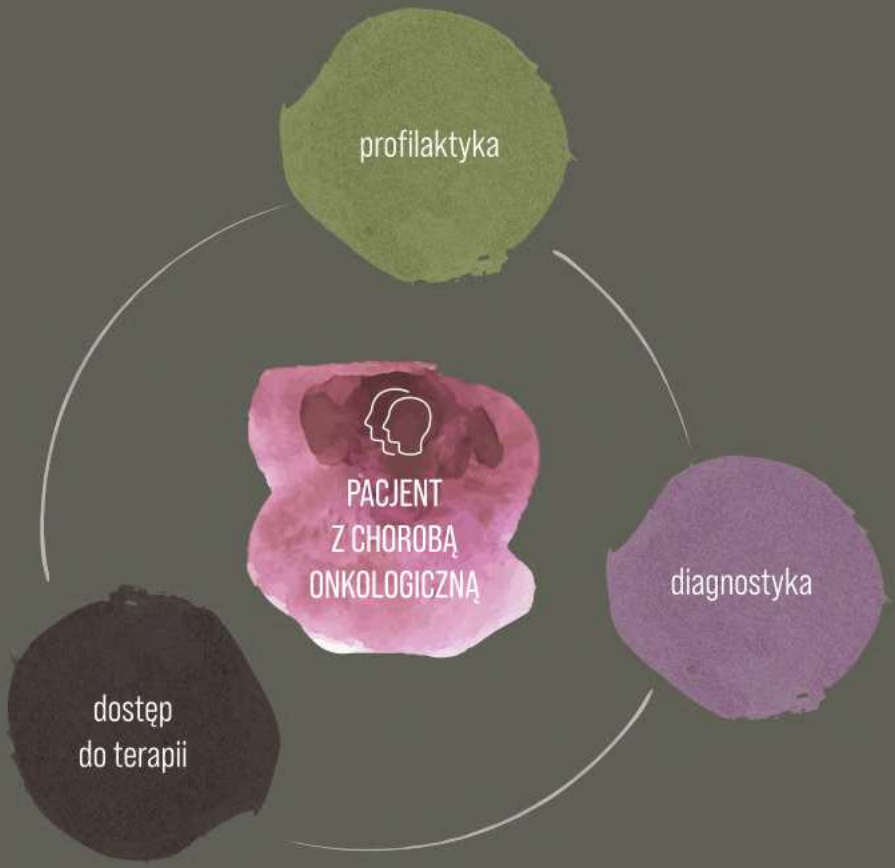
---

[1] Nowotwory_2020 (onkologia.org.pl) (C15-C21)

# CEL I ZAŁOŻENIA RAPORTU

Celem niniejszego raportu była identyfikacja i analiza potrzeb zdrowotnych pacjentów, a także ocena organizacji opieki onkologicznej w Polsce obejmującej chorych z nowotworami złośliwymi układu pokarmowego – rakiem przełyku, rakiem żołądka oraz rakiem jelita grubego.

W poszczególnych częściach opracowania przedstawiono sytuację epidemiologiczną, rokowanie i obciążenie pacjenta oraz społeczeństwa związane z ww. nowotworami złośliwymi. Analizie poddano także sposób organizacji opieki onkologicznej w Polsce, możliwe postępowanie profilaktyczne, wczesne diagnozowanie i programy skriningowe. Istotnym elementem raportu jest ocena aktualnego dostępu do terapii onkologicznych w Polsce oraz ocena potencjału nowoczesnego leczenia onkologicznego wraz z określeniem jego dostępności w kraju. W ostatniej części raportu omówiono wnioski dotyczące wyzwań dla systemu zdrowotnego, a także rekomendacje odnośnie do możliwości poprawy w ramach opieki onkologicznej w Polsce.



# 01

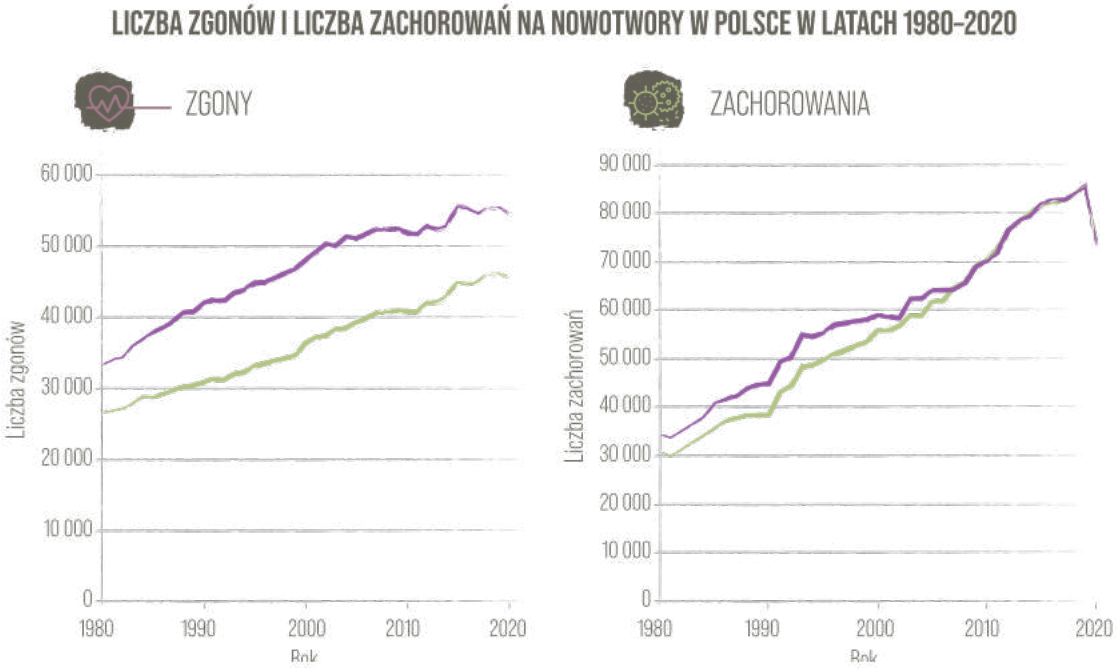
## CHARAKTERYSTYKA
## NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO

## Epidemiologia

Nowotwory złośliwe stanowią drugą po chorobach układu krążenia najczęstszą przyczynę zgonów w Polsce, odpowiadając za około 1/5 zgonów w 2020 roku (Wykres 1) [1]. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2020 roku na każde 100 tys. osób w polskiej populacji u 381 osób zdiagnozowano nowotwór, a zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów złośliwych systematycznie wzrasta (Wykres 2) [1].



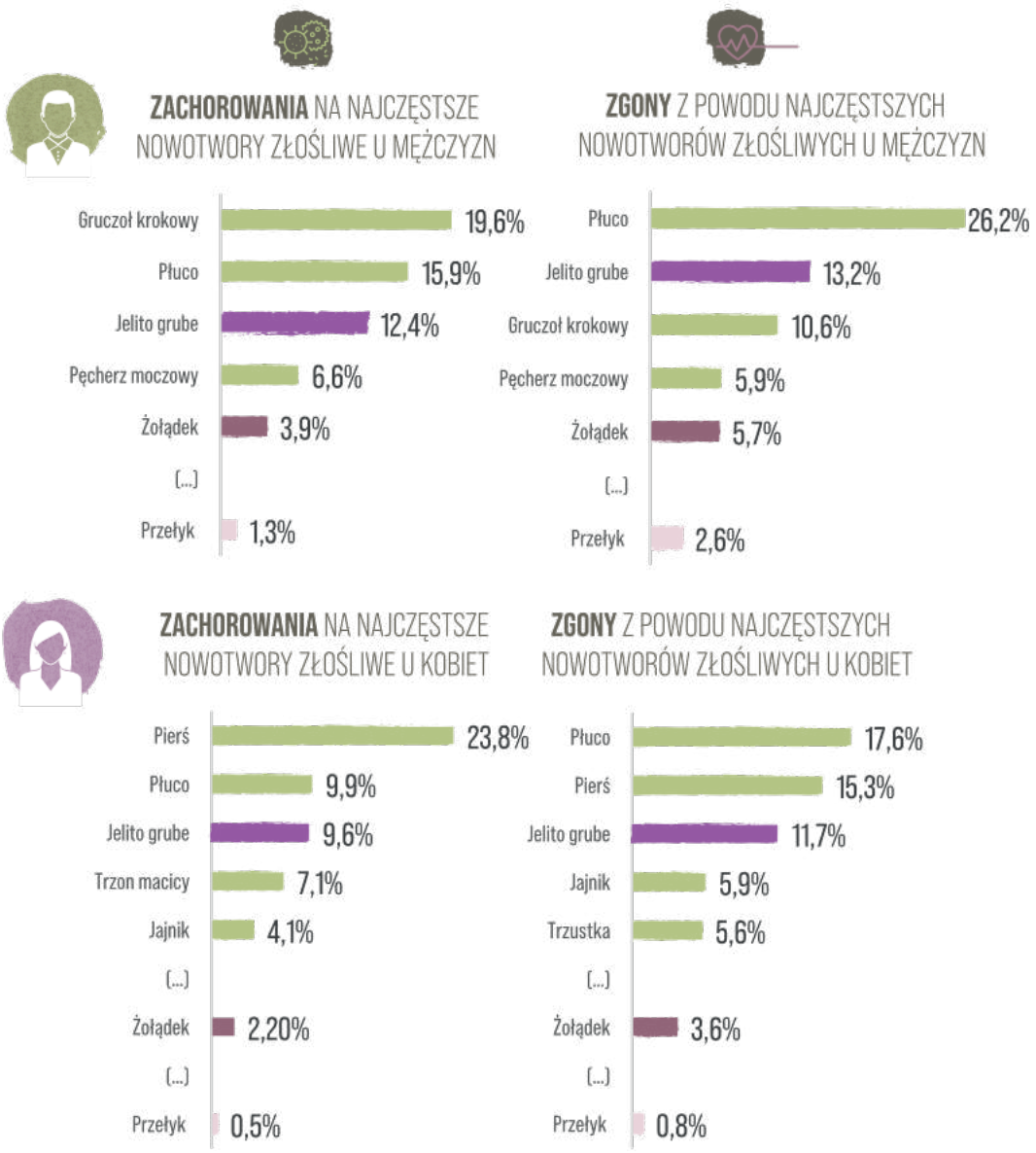

**WYKRES 1.** NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY ZGONÓW WŚRÓD KOBIET I MĘŻCZYZN W POLSCE W 2020 ROKU (KRN) [1]




**WYKRES 2.** LICZBA ZGONÓW I LICZBA ZACHOROWAŃ NA NOWOTWORY W POLSCE W LATACH 1980–2020 (KRN)

W Polsce w 2020 roku nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego stanowiły około 15% przypadków zachorowań oraz były przyczyną blisko 20% zgonów z powodu wszystkich nowotworów złośliwych. Rak przełyku stanowił prawie 1%, rak żołądka 3%, natomiast rak jelita grubego 11% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych (Wykres 3) [1].

W 2020 roku rak jelita grubego stanowił 3. najczęstszy nowotwór złośliwy pod względem zachorowalności zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn, z kolei rak żołądka był 5. najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn. Rak przełyku był jedną z częstszych przyczyn zgonów u mężczyzn i kobiet, zajmując odpowiednio 10. i 11. miejsce wśród nowotworów złośliwych (Wykres 3) [1].




**WYKRES 3.** STRUKTURA ZACHOROWAŃ ORAZ ZGONÓW NA NAJCZĘSTSZE NOWOTWORY ZŁOŚLIWE U KOBIET I U MĘŻCZYZN W POLSCE W 2020 ROKU WRAZ Z UWZGLĘDNIENIEM NOWOTWORÓW PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO (KRN) [1]

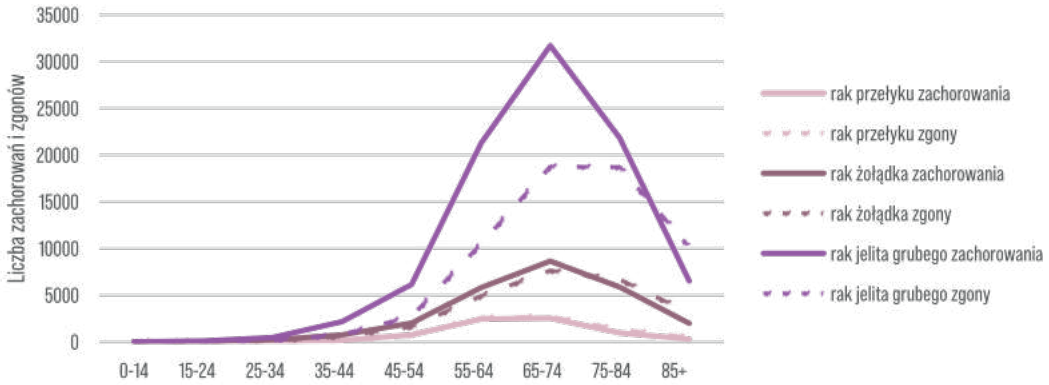
W 2020 roku odnotowano ponad 16 tys. przypadków zachorowań i około 12,5 tys. zgonów z powodu raka jelita grubego. W przypadku raka żołądka zachorowalność oraz śmiertelność oscylowała wokół 4,5–4, tys. przypadków, a w raku przełyku około 1,3–1,5 tys. przypadków (Wykres 4). Każda z omawianych grup nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego częściej dotyka mężczyzn niż kobiety (Wykres 4) [1].

Nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego dość rzadko występują u osób poniżej 40. roku życia. Najwięcej zachorowań na raka żołądka oraz jelita grubego przypada na 7. dekadę życia, a w przypadku raka przełyku szczyt zachorowań występuje w 6. i 7. dekadzie życia (Wykres 5) [1, 2].

LICZBA ZACHOROWAŃ ORAZ ZGONÓW NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO U KOBIET ORAZ MĘŻCZYZN W LATACH 2016–2020




**WYKRES 4.** LICZBA ZACHOROWAŃ ORAZ ZGONÓW NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO U KOBIET ORAZ MĘŻCZYZN W LATACH 2016–2020, POLSKA (KRN) [1, 2]



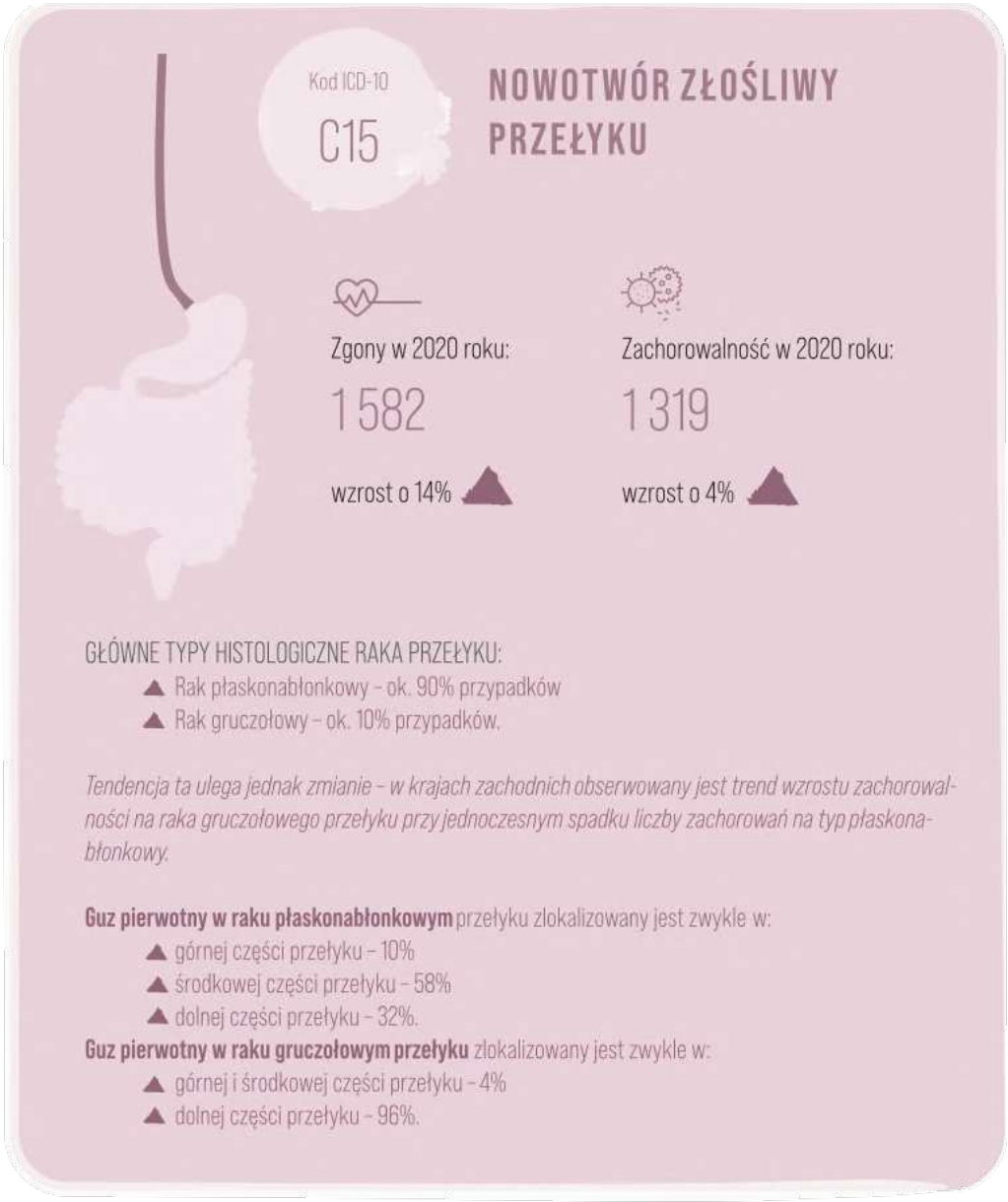

**WYKRES 5.** ŁĄCZNA LICZBA ZACHOROWAŃ I ZGONÓW NA RAKA PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO U KOBIET I MĘŻCZYZN W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH WIEKOWYCH W LATACH 2016–2020, POLSKA (KRN) [1, 2]

## WPŁYW PANDEMII COVID-19 NA EPIDEMIOLOGIĘ NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

Zgodnie z danymi KRN za lata 2016–2020 roczna liczba zgonów na nowotwory złośliwe przełyku oraz jelita grubego utrzymuje się na zbliżonym poziomie wśród zarówno kobiet jak i mężczyzn, natomiast w przypadku raka żołądka stopniowo maleje [1, 2].

Pomimo, że w zakresie zachorowań na omawiane nowotwory złośliwe układu pokarmowego w latach 2016–2019 również obserwowana była stabilizacja rocznej liczby nowych przypadków, w 2020 roku, a więc w pierwszym roku pandemii COVID-19 wywołanej wirusem SARS-CoV-2, dane KRN wskazują na widoczny i znaczny spadek zgłoszonych zachorowań względem lat ubiegłych. W stosunku do 2019 roku liczba odnotowanych zachorowań zmniejszyła się o około 10% w przypadku raka przełyku, niemal 12% dla raka żołądka i 13% dla raka jelita grubego [1, 2]. Spadek odnotowanych zachorowań nie oznacza jednak tak dużej poprawy epidemiologicznej w obszarze chorób onkologicznych. Najprawdopodobniej jest to natomiast niedoszacowanie i niepełne rejestrowanie spowodowane trudnościami w obszarze profilaktyki i wczesnej diagnostyki, a także zgłaszalności pacjentów z nowotworami w czasie pandemii COVID-19. Sytuacja ta powoduje, że w najbliższej przyszłości zmierzyć się trzeba będzie ze znacznym długiem zdrowotnym. Już w 2022 roku zaczęły pojawiać się doniesienia o widocznym wzroście liczby pacjentów chorujących na nowotwory, a także wzroście liczby pacjentów diagnozowanych w bardzo zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej [3].

## PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH DANYCH EPIDEMIOLOGICZNYCH

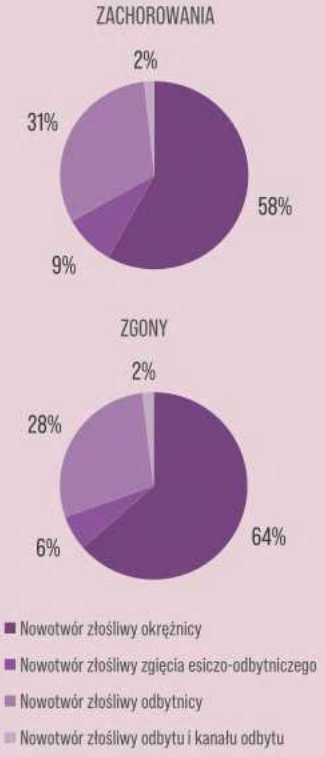



**RYSUNEK 1.** EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH PRZEŁYKU – DYNAMIKA ZMIAN POMIĘDZY ROKIEM 2000 A 2020, POLSKA (KRN) [1, 4–8]




**Guz pierwotny** zlokalizowany jest zwykle w:
- odbytnicy (30–50%),
- esicy (15–20%),
- wstępnicy (14%),
- poprzecznicy (9%)
- zstępnicy (6%)

**WYKRES 6.** STRUKTURA ZACHOROWAŃ I ZGONÓW W OBSZARZE GRUPY NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH JELITA GRUBEGO W 2020 R., POLSKA (KRN) [1]




Kod ICD-10 **C182**

## NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OKRĘŻNICY

Zgony w 2020 roku: **7 950** wzrost o 48%

Zachorowalność w 2020 roku: **9 344** wzrost o 50%

Kod ICD-10 **C192**

## NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO

Zgony w 2020 roku: **750** wzrost o 314%

Zachorowalność w 2020 roku: **1 415** wzrost o 179%

Kod ICD-10 **C202**

## NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICY

Zgony w 2020 roku: **3 558** wzrost o 68%

Zachorowalność w 2020 roku: **5 057** wzrost o 15%

Kod ICD-10 **C212**

## NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTU I KANAŁU ODBYTU

Zgony w 2020 roku: **244** spadek o 72%

Zachorowalność w 2020 roku: **275** spadek o 47%

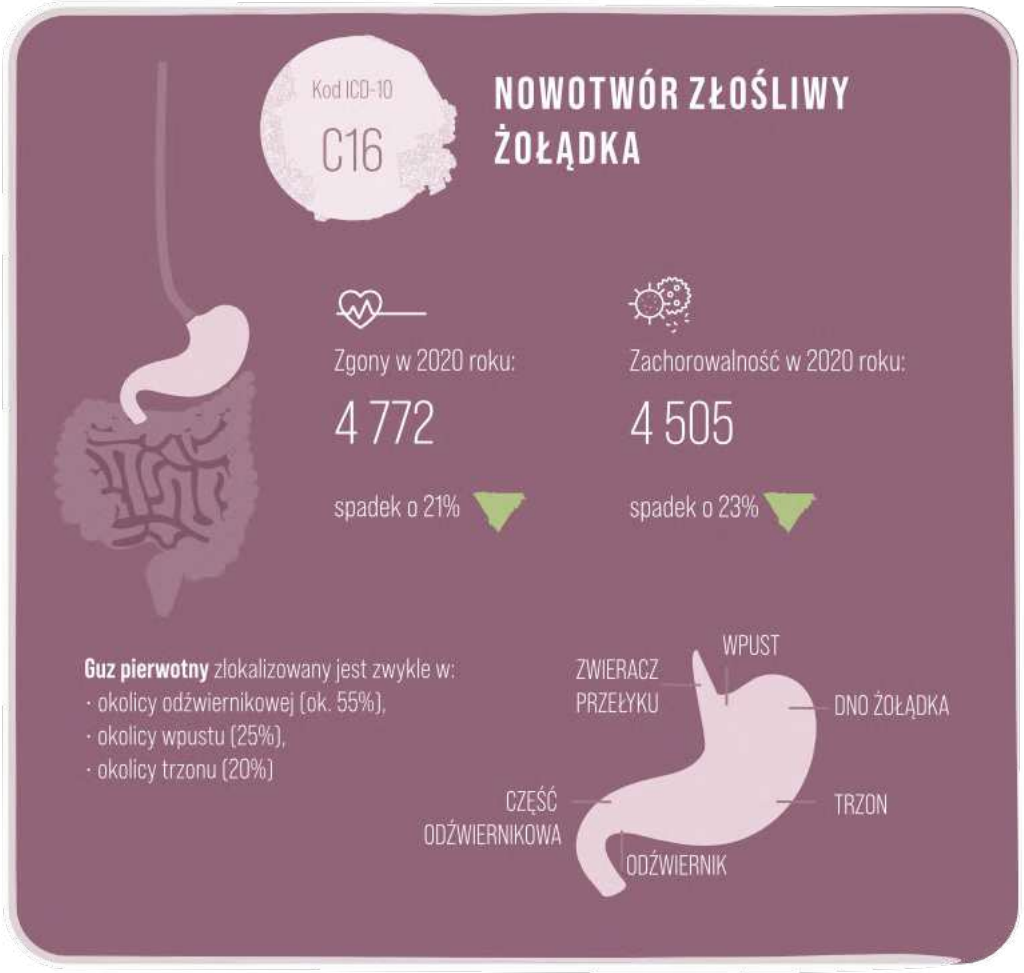
Kod ICD-10 **C18-**

## NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO

Zgony w 2020 roku: **12 502** wzrost o 47%

Zachorowalność w 2020 roku: **16 091** wzrost o 38%

**RYSUNEK 2.** EPIDEMIOLOGIA POSZCZEGÓLNYCH TYPÓW NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH JELITA GRUBEGO W 2020 R. ORAZ DYNAMIKA ZMIAN POMIĘDZY ROKIEM 2000 A 2020, POLSKA (KRN) [1, 4, 10, 11]




**RYSUNEK 3.** EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH ŻOŁĄDKA – DYNAMIKA ZMIAN POMIĘDZY ROKIEM 2000 A 2020, POLSKA (KRN) [1, 4, 9]

## Czynniki ryzyka, objawy i przebieg choroby

### CZYNNIKI RYZYKA

Mimo, że przyczyny rozwoju nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego nie są w pełni poznane, zidentyfikowano szereg czynników ryzyka zachorowania, wśród których wymienić można m.in. te związane ze stylem życia jak palenie tytoniu czy nieprawidłowe nawyki żywieniowe (Rysunek 4).

W przypadku **raka przełyku** ze względu na odmienną charakterystykę kliniczną jego dwóch głównych typów histologicznych (czyli raka typu płaskonabłonkowego i gruczołowego) obserwowane są również różne czynniki ryzyka związane z ich potencjalnym rozwojem – do powstania raka płaskonabłonkowego przyczyniają się głównie nadmierne spożycie alkoholu i palenie tytoniu, a raki gruczołowe są związane z występowaniem choroby refluksowej przełyku oraz otyłości. Tłumaczy to szybką tendencję w krajach zachodnich do wzrostu zachorowalności na raka gruczołowego przełyku przy jednoczesnym spadku liczby zachorowań na typ płaskonabłonkowy [5, 7, 8].

## CZYNNIKI RYZYKA



### RAK PRZEŁYKU

**Epidemiologiczne:**
- Palenie tytoniu / żucie produktów tytoniowych
- Płeć męska
- Wiek >55 lat

**Dietetyczne:**
- Częste spożywanie alkoholi wysokoprocentowych
- Dieta uboga w świeże produkty
- Niedobory witamin

**Medyczne (rak płaskonabłonkowy):**
- Achalazja przełyku
- Zespół Howela-Evansa
- Zespół Plummera-Vinsona
- Oparzenia przełyku (termiczne i chemiczne)
- Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi

**Medyczne (rak gruczołowy)**:
Przełyk Barretta (z powodu choroby refluksowej przełyku oraz otyłości)



### RAK ŻOŁĄDKA

**Epidemiologiczne:**
- Palenie tytoniu / żucie produktów tytoniowych
- Płeć męska
- Przynależność etniczna (mieszkańcy Japonii, Chin, Korei, Europy Południowej, Europy Wschodniej, Ameryki Środkowej)

**Dietetyczne:**
- Częste spożywanie alkoholi wysokoprocentowych
- Dieta uboga w świeże produkty
- Częste spożywanie produktów wędzonych i konserwowanych

**Medyczne:**
- Zakażenia, w tym bakteryjne
- Narażenie na czynniki chemiczne
- Zachorowania na nowotwory żołądka w rodzinie
- Zespół Lyncha
- Zespół Peutza-Jeghersa
- Zespół Gardnera
- Choroba Addisona-Biermera
- Choroba Menetriera
- Polipy błony śluzowej żołądka
- Grupa krwi A
- Częściowa resekcja żołądka



### RAK JELITA GRUBEGO

**Epidemiologiczne:**
- Palenie tytoniu / żucie produktów tytoniowych
- Wiek >50 lat
- Zespół metaboliczny (cukrzyca, nadciśnienie, hipertriglicerydemia, otyłość, niski HDL) – wzrost ryzyka dotyczy głównie mężczyzn
- Brak aktywności fizycznej
- Rasa i grupy etniczne (Afroamerykanie oraz Żydzi Aszkenazyjscy wykazują wyższe ryzyko zachorowania)
- Region geograficzny (częstsze występowanie w Europie, Ameryce Północnej, Australii i Japonii)

**Dietetyczne:**
- Częste spożywanie alkoholi wysokoprocentowych
- Dieta uboga w błonnik i wapń
- Wysokokaloryczna dieta bogatotłuszczowa

**Medyczne:**
- Ureterosigmoidostomia
- Przebyta cholcystektomia
- Przebyta radioterapia jamy brzusznej

**Inne:**
- RJG w rodzinie
- Genetyczne zespoły chorobowe (FAP/HNPCC)
- Polipy gruczolakowe lub wcześniejszy RJG w wywiadzie
- Przewlekłe choroby zapalne jelit (WZJG, choroba Leśniowskiego-Crohna)

**RYSUNEK 4.** CZYNNIKI RYZYKA ZACHOROWANIA NA RAKA PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [12–15])

*FAP – rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. familial adematous polyposis); HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości, inaczej dobry cholesterol (ang. high-density lipoprotein); HNPCC – dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością, in. zespół Lyncha (ang. hereditary non-polyposis colorectal cancer); RJG – rak jelita grubego; WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego*

## OBJAWY I PRZEBIEG CHOROBY

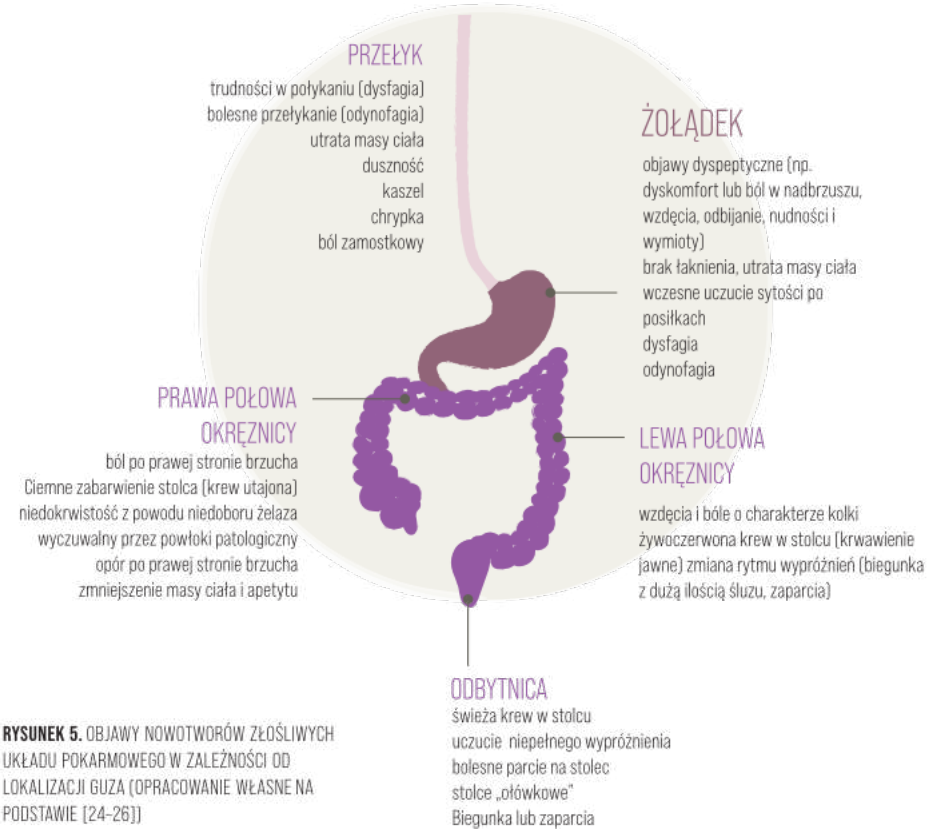
Wczesne objawy raka przełyku, raka żołądka oraz raka jelita grubego są niespecyficzne, a choroba przez długi czas może przebiegać bezobjawowo [16–18].

W przypadku **nowotworu przełyku** dolegliwości pojawiają się, gdy dojdzie do istotnego zwężenia lub usztywnienia przełyku, utrudniającego przełykanie [7]. W zaawansowanym stadium raka przełyku charakterystycznymi oznakami choroby są trudności w połykaniu (dysfagia), bolesne przełykanie (odynofagia), a także utrata masy ciała [19].

Rzadziej obserwowanymi objawami są duszność, kaszel, chrypka, ból zamostkowy, wymioty. W wyniku postępu choroby może dochodzić do niedożywienia i niedoborów witamin i pierwiastków śladowych, a także wyniszczenia organizmu [7].

W przypadku wczesnych postaci **raka żołądka** mogą występować objawy dyspeptyczne, takie jak dyskomfort lub ból w nadbrzuszu, wzdęcia, odbijanie, nudności [20]. W zaawansowanych stadiach obserwowane są m.in. brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała i niedożywienie, utrzymujący się ból w nadbrzuszu, wymioty i nudności [20, 21].

Większość pacjentów diagnozowana jest w zaawansowanych stadiach **raka jelita grubego** z uwagi na początkowo bezobjawowy przebieg lub niespecyficzne dolegliwości, sugerujące mniej groźne schorzenia [22]. Na późniejszych etapach choroby, objawy tego nowotworu związane są utrudnionym pasażem mas kałowych i gazów oraz krwawieniem do światła przewodu pokarmowego. Najczęstsze objawy obejmują m.in. naprzemienne biegunki i zaparcia, ból brzucha, krwawienia z odbytu i/lub obecność krwi w kale, niewyjaśniony spadek masy ciała, zmęczenie i osłabienie, nudności i wymioty, [23]. Występowanie poszczególnych objawów jest charakterystyczne w zależności od umiejscowienia guza (Rysunek 5) [24–26].



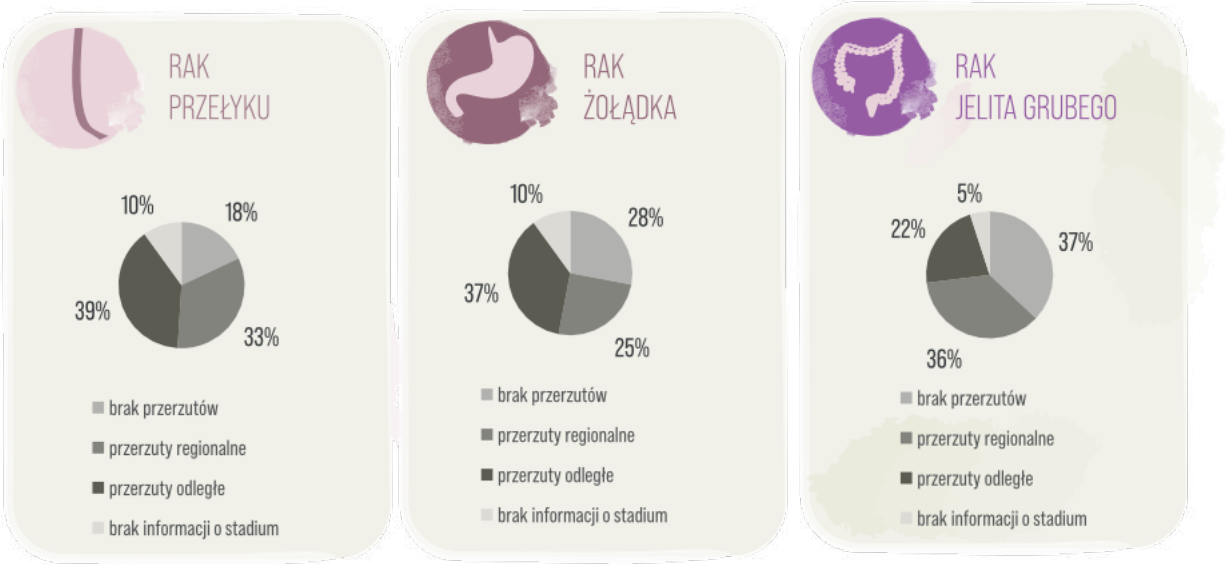

**RYSUNEK 5.** OBJAWY NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH UKŁADU POKARMOWEGO W ZALEŻNOŚCI OD LOKALIZACJI GUZA (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [24–26])

## Rokowanie

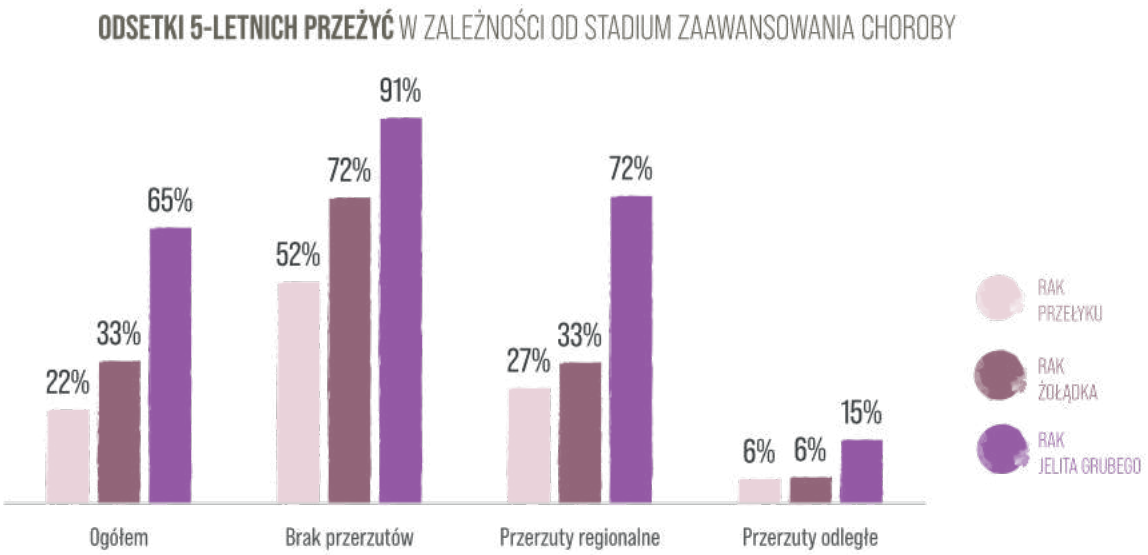
Rokowanie pacjentów uzależnione jest przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu i jego resekcyjności oraz obecności przerzutów odległych (choroba rozsiana). Niestety, większość przypadków zachorowania na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego diagnozowana jest w bardzo zaawansowanych stadiach z obecnością przerzutów regionalnych lub odległych, co niekorzystnie wpływa na rokowanie.

W fazie zaawansowania lokalnego najczęściej wykrywa się raka jelita grubego (36%), a rzadziej raka przełyku (33%) i żołądka (25%). Natomiast w fazie choroby z obecnością przerzutów odległych, czyli chorobie najbardziej zaawansowanej sytuacja jest odwrotna. W tej fazie diagnozuje się prawie 40% przypadków raka żołądka i przełyku oraz 22% przypadków raka jelita grubego. Przypadki miejscowe oraz lokoregionalne nowotworów stanowią blisko ¾ wśród raków jelita grubego oraz około połowę w rakach przełyku i żołądka (Wykres 7).

Dane pochodzące z amerykańskiego programu zbierania informacji statystycznych o chorobach nowotworowych (SEER, ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) z okresu lat 2011–2018 wskazują, że zagregowane wskaźniki 5-letniego przeżycia wynoszą 22% dla raka przełyku, 33% dla raka żołądka oraz 65% dla raka jelita grubego, przy czym widoczne są duże różnice w zależności od stadium zaawansowania choroby. W grupie pacjentów bez obecnych przerzutów 5-letnie przeżycia oszacowano na ponad 50% dla raka przełyku, 72% dla raka żołądka oraz ponad 90% dla raka jelita grubego. Obecność przerzutów regionalnych związana była z wyraźnym spadkiem wskaźników przeżycia (o 20–40 pp.), natomiast wystąpienie przerzutów odległych jeszcze bardziej redukowało odsetek 5-letnich przeżyć, które osiągnęły zaledwie 6% dla raka przełyku i żołądka oraz 15% dla raka jelita grubego (Wykres 8) [27–29].

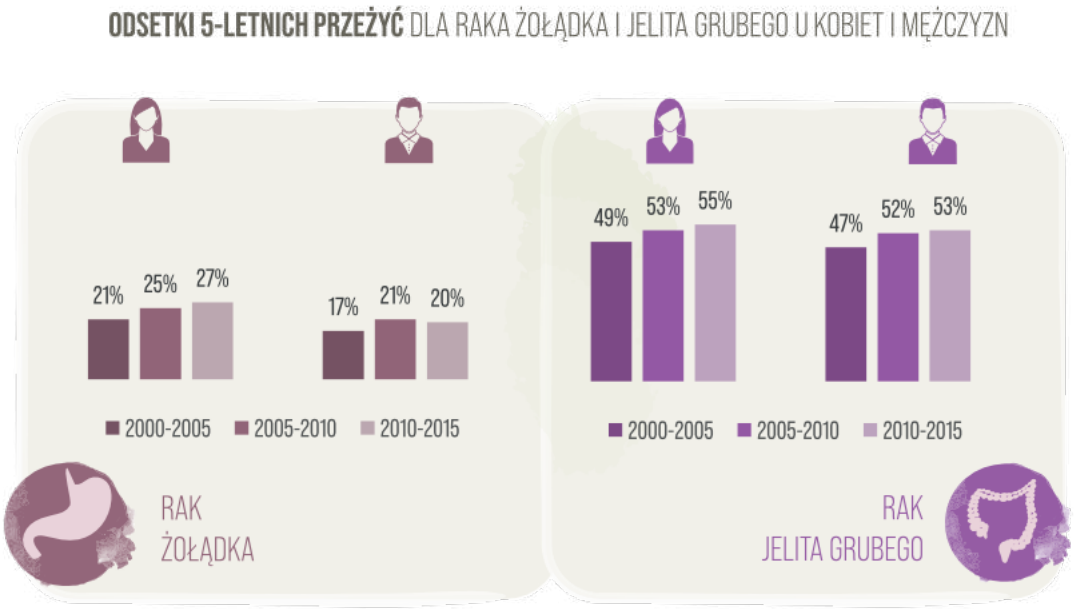



**WYKRES 7.** STADIUM ZAAWANSOWANIA RAKA PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO W MOMENCIE ZDIAGNOZOWANIA NA PODSTAWIE DANYCH SEER W LATACH 2012–2018, USA [27–29]




**WYKRES 8.** ODSETKI 5-LETNICH PRZEŻYĆ DLA RAKA ŻOŁĄDKA, PRZEŁYKU I JELITA GRUBEGO W ZALEŻNOŚCI OD STADIUM ZAAWANSOWANIA CHOROBY (DANE SEER Z LAT 2011-2018, USA) [27-29]

Zgodnie z danymi KRN w Polsce w przypadku raka żołądka i raka jelita grubego zarówno u kobiet jak i u mężczyzn obserwowany jest stopniowy wzrost wskaźników 5-letniego przeżycia na przestrzeni lat 2000–2015, przy czym należy zauważyć, że w obu rodzajach nowotworów złośliwych korzystniejsze rokowanie we wszystkich przedziałach czasowych odnotowano u kobiet (Wykres 9) [2].




**WYKRES 9.** ODSETKI 5-LETNICH PRZEŻYĆ DLA RAKA ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO U KOBIET I MĘŻCZYZN (DANE KRN Z LAT 2000–2015, POLSKA) [2]

*Brak danych KRN dla raka przełyku.*

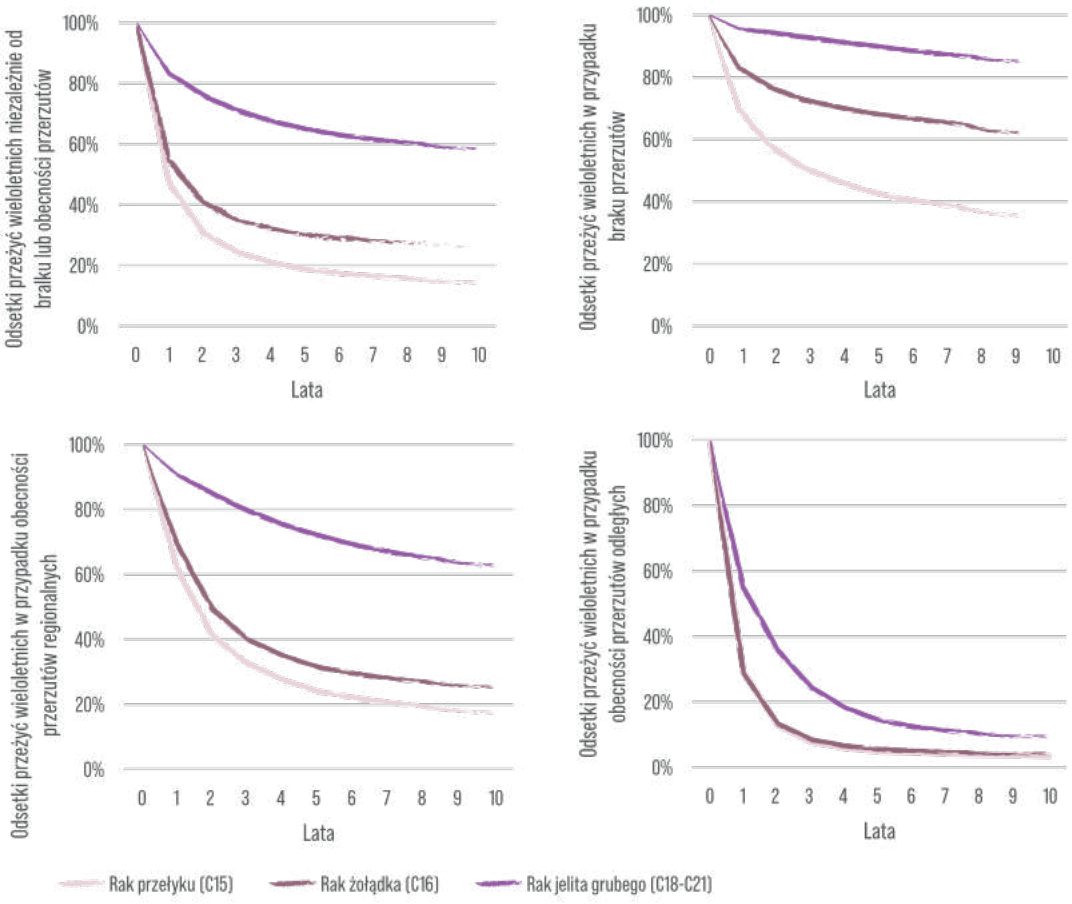
Stosunkowo wysokie prawdopodobieństwo wieloletniego przeżycia dotyczy pacjentów z rakiem żołądka i przełyku bez przerzutów regionalnych i odległych, a także pacjentów z rakiem jelita grubego bez przerzutów lub z obecnością przerzutów regionalnych. W pozostałych grupach odsetek pacjentów przeżywających 10 lat nie przekracza 25%. Ogólnie dość korzystnym rokowaniem cechują się pacjenci z rakiem jelita grubego, u których jednak pojawienie się choroby rozsianej (przerzuty odległe) przekłada się na pogorszenie rokowania [30].

## Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne

### PROCES DIAGNOSTYCZNY

Diagnostyka nowotworów przewodu pokarmowego obejmuje badanie podmiotowe oraz przedmiotowe, ocenę parametrów laboratoryjnych, ocenę obrazową i badanie patomorfologiczne pobranych wycinków zmian nowotworowych.

**ODSETKI PRZEŻYĆ WIELOLETNICH U PACJENTÓW**
W ZALEŻNOŚCI OD STADIUM ZAAWANSOWANIA CHOROBY




**WYKRES 10.** ODSETKI PRZEŻYĆ WIELOLETNICH U PACJENTÓW Z RAKIEM ŻOŁĄDKA, PRZEŁYKU I JELITA GRUBEGO W ZALEŻNOŚCI OD STADIUM ZAAWANSOWANIA CHOROBY (DANE SEER Z LAT 2000–2018, USA) [30]




**RYSUNEK 6.** ETAPY DIAGNOSTYKI NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

Bardzo ważnym etapem procesu diagnostycznego są też badania molekularne oraz immunohistochemiczne z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego, bądź też wolnego DNA obecnego w osoczu krwi (tzw. biopsja płynna). W związku z pojawianiem się coraz większej liczby nowoczesnych cząsteczek leczniczych ukierunkowanych na konkretne markery nowotworowe, przeprowadzenie wysokiej jakości badań staje się kluczowe przy planowaniu procesu terapeutycznego pacjenta umożliwiając personalizację terapii. Brak pełnej wiedzy o cechach nowotworu występującego u danego pacjenta już na etapie jego rozpoznania wiąże się opóźnieniem, a nawet i ograniczeniem możliwości nowoczesnego leczenia.




**RYSUNEK 7.** METODY DIAGNOSTYKI RAKA PRZEŁYKU (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [5, 31-35])

*PET-CT – pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (positron emission tomography-computed tomography); RTG – rentgenografia; TK – tomografia komputerowa; USG – ultrasonografia*




**RYSUNEK 8.** METODY DIAGNOSTYKI RAKA ŻOŁĄDKA (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [9, 16, 36-38])

*EUS - endosonografia; MRI - rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging); PET - pozytonowa tomografia emisyjna (positron emission tomography); RTG - rentgenografia; TK - tomografia komputerowa; USG - ultrasonografia*




**RYSUNEK 9.** METODY DIAGNOSTYKI RAKA JELITA GRUBEGO (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [24, 39-41])

*CEA - antygen karcynoembrionalny (carcinoembryonic antygen); MRI - rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging); TK - tomografia komputerowa; USG - ultrasonografia*

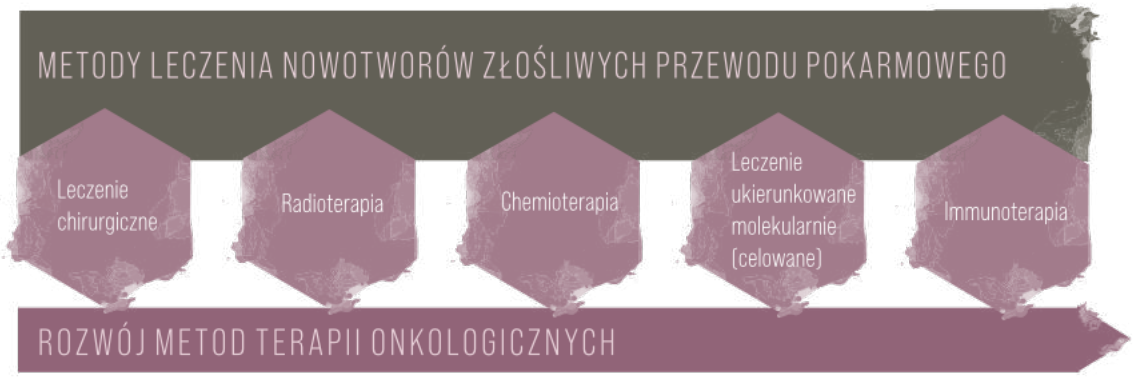
## PROCES TERAPEUTYCZNY

Sposób postępowania terapeutycznego w nowe tworach złośliwych układu pokarmowego zależy od stadium zaawansowania nowotworu, możliwości przeprowadzenia resekcji zmian, cech nowotworu (typ nowotworu, markery nowotworowe) i stanu ogólnego pacjenta. W leczeniu wykorzystuje się zabiegi chirurgiczne (wycięcie zmian nowotworowych), radioterapię, chemioterapię, a także leczenie z wykorzystaniem nowych leków, takich jak immunoterapia oraz leki ukierunkowane molekularnie (leczenie celowane). Wymienione wcześniej metody leczenia można ze sobą łączyć w zależności od sytuacji i potrzeb medycznych chorego.

Leczenie chirurgiczne, radioterapia i radiochemioterapia mają zastosowanie głównie w przypadkach, gdy nie doszło do rozsiewu nowotworu. Chemioterapia może być stosowana jako leczenie uzupełniające metodę chirurgiczną (zastosowana przed leczeniem operacyjnym nazywana jest chemioterapią neoadiuwantową, zastosowana po leczeniu operacyjnym nazywana jest chemioterapią adiuwantową). Chemioterapia jest także jedną z opcji leczenia choroby zaawansowanej. Jej miejsce coraz częściej zajmują jednak nowoczesne leki stosowane w monoterapii bądź stanowiące element leczenia skojarzonego z chemioterapią lub innym nowoczesnym lekiem. Nowe leki są kierowane najczęściej dla pacjentów z zaawansowanymi postaciami choroby tj. z nowotworami nieoperacyjnymi, miejscowo zaawansowanymi lub nowotworami z obecnością przerzutów odległych. Nowoczesne terapie zaczynają się też jednak stopniowo stawać dostępne dla chorych z nowotworami w niższych stadiach zaawansowania, bez obecnych przerzutów. Z powodu mnogości dostępnych metod leczenia niezbędnym i niezwykle ważnym aspektem w procesie terapeutycznym jest odpowiednia i sprawna komunikacja oraz koordynacja działań specjalistów z zakresu m.in. onkologii i chirurgii.

## PERSONALIZACJA TERAPII

Chemioterapia, stanowiąca do niedawna standardowe leczenie w chorobach onkologicznych, działa ogólnoustrojowo nie tylko na komórki nowotworowe, ale też i na szybko dzielące się zdrowe komórki w organizmie pacjenta. Jednak wraz z rozwojem metod farmakoterapii pojawiają się nowsze metody i bardziej skuteczne metody farmakoterapii, które




**RYSUNEK 10.** RODZAJE I ROZWÓJ METOD LECZENIA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH [42]

pozwalają na zastosowanie u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi zindywidualizowanego personalizowanego leczenia poprawiającego ich rokowanie.

Poza klasyczną chemioterapią przez najnowsze polskie (PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), europejskie (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) i amerykańskie (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) wytyczne praktyki klinicznej zalecane są terapie celowane skierowane np. przeciwko komórkom nowotworowym z obecnością lub brakiem konkretnej mutacji, zaburzonym szlakom komórkowym czy ekspresji konkretnego receptora.

W ramach leczenia nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego wykorzystywane są:

- **immunoterapia** z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (*immune checkpoint inhibitor*) polegająca na aktywacji układu immunologicznego w celu zwiększenia lub modyfikacji mechanizmów obronnych przeciw rozwijającemu się nowotworowi; najczęściej wykorzystywaną metodą immunoterapii jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenom nowotworowym obejmujących:
  - inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 (*programmed death receptor-1*), którego połączenie z ligandem (PD-L1) zmniejszające proliferację i wytwarzanie cytokin przez limfocyty T w tkankach obwodowych, niwolumab, pembrolizumab, dostarlimab;
  - inhibitory CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*), działające głównie w fazie aktywacji limfocytów T w obrębie węzłów chłonnych i zmniejszające ich aktywność: ipilimumab;
- **leczenie ukierunkowane molekularnie/celowane,** które jest stosowane wyłącznie u pacjentów z określonymi zaburzeniami lub ich brakiem na poziomie molekularnym:
  - przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu drugiego (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*): trastuzumab,
  - przeciwciała i inne leki skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego lub jego receptorowi (VEGF, *vascular endothelial growth factor*): bewacyzumab, aflibercept, ramucyrumab;
  - przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*): cetuksymab, panitumumab;
  - inhibitory kinaz: enkorafenib (zmutowana kinaza BRAF), regorafenib (inhibitor wielokinazowy);
- **leki łączące różne mechanizmy działania:** trifluridyna stosowana z typiracylem, trastuzumab derukstekan będący koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko receptorowi HER2 oraz cytostatyku [43–52] .

**Większość z wymienionych powyżej nowoczesnych metod farmakoterapii wymaga przed ich zastosowaniem sprawdzenia i potwierdzenia obecności odpowiednich biomarkerów nowotworowych u każdego z pacjentów.**

Sposoby diagnostyki w kierunku oceny markerów nowotworowych są różne, obejmując m.in. metodę immunohistochemiczną (IHC, *immunohistochemistry*), fluorescencyjną hybrydyzację in situ (FISH,

*fluoroscence in situ hybridization*), PCR z detekcją w czasie rzeczywistym (*real-time polymerase chain reaction*) czy sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, *next-generation sequencing*).

Obecność lub brak pewnych klinicznych i molekularnych czynników predykcyjnych pozwala kwalifikować pacjentów do odpowiedniej terapii celowanej i immunoterapii. Stąd szybko, ale i poprawnie przeprowadzona diagnostyka molekularna odgrywa niezwykle ważną rolę w procesie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z pacjentem onkologicznym. Niezbędne zatem staje się umożliwienie w Polsce szerokiego i powszechnego dostępu do możliwości przeprowadzenia wysokiej jakości badań molekularnych już na etapie diagnozowania pacjenta onkologicznego poprzez m.in. odpowiednią wycenę kosztów i zapewnienie finansowania ze środków publicznych tego rodzaju badań.

Przykładowo, do immunoterapii raka jelita grubego konieczne jest potwierdzenie obecności niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H), spowodowanej nieprawidłowym funkcjonowaniem kompleksu białek uczestniczących w naprawie DNA (dMMR), a do immunoterapii stosowanej w leczeniu raka przełyku lub żołądka konieczna jest z kolei potwierdzona obecność oraz poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworu określona jako TPS lub CPS (Tabela 1). Z kolei do terapii celowanych wymagane jest m.in. potwierdzenie braku lub obecności nadekspresji HER2, potwierdzenie braku lub obecności mutacji BRAF lub potwierdzenie braku lub obecności mutacji genów RAS (KRAS, NRAS).

**TABELA 1.** WSKAŹNIKI EKSPRESJI PD-L1 [53]

| WSKAŹNIK EKSPRESJI PD-L1 | |
|---|---|
| TPS (*total positive score*) | CPS (*combined positive score*) |
| Liczba wybarwionych na PD-L1 komórek guza / Całkowita liczba żywych komórek nowotworowych) x 100 | Liczba wybarwionych na PD-L1 komórek (guza, limfocyty, makrofagi) / Całkowita liczba żywych komórek nowotworowych) x 100 |

*PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor ligand 1)*

## IMMUNOTERAPIA I LEKI CELOWANE ZALECANE PRZEZ WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ
W TERAPII RAKA PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO ORAZ ICH PUNKTY UCHWYTU

| | | |
|---|---|---|
| **INHIBITORY PUNKTÓW KONTROLNYCH (IMMUNOTERAPIA)** | Anty-PD-1: niwolumab, pembrolizumab, dostarlimab | W niektórych wskazaniach wymagane badanie i określenie poziomu ekspresji PD-L1 oraz obecności niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H/dMMr) |
| | Anty-CTLA-4: ipilimumab | |
| **LEKI ANTY-HER2** | Trastuzumab | Wymagane badanie i potwierdzenie obecności nadekspresji HER2/amplifikacji-neu |
| **LEKI ANTY-VEGF** | Bewacyzumab | W niektórych wskazaniach wymagane badanie i potwierdzenie obecności mutacji NRAS i KRAS |
| | Aflibercept | |
| | Ramucyrumab | |
| **LEKI ANTY-EGFR** | Cetuksymab | Wymagane badanie i potwierdzenie braku obecności mutacji RAS (NRAS, KRAS) i mutacji BRAF |
| | Panitumumab | |
| **INHIBITORY KINAZ** | Kinazy RAF, w tym BRAF: enkorafenib | Wymagane badanie i potwierdzenie obecności mutacji BRAF V600E |
| | Wielu kinaz: regorafenib | - |
| **POŁĄCZENIE RÓŻNYCH MECHANIZMÓW DZIAŁANIA** | Trastuzumab derukstekan | Wymagane badanie i potwierdzenie obecności nadekspresji HER2/amplifikacji-neu |
| | Trifluridyna + typiracyl | - |

**RYSUNEK 11.** IMMUNOTERAPIA I LEKI CELOWANE ZALECANE PRZEZ WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ W TERAPII RAKA PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO I ICH PUNKTY UCHWYTU

*PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death receptor 1); PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor ligand 1); CTLA-4 – antygen 4 cytotoksycznych limfocytów (ang. cytotoxic T cel antygen 4); HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2); VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor); EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor); BRAF – gen kodujący białko B-raf (ang. type B rapid accelerated fibrosarcoma); KRAS – gen z rodziny RAS (ang. kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog); NRAS – gen z rodziny RAS (ang. neuroblastoma rat sarkoma viral oncogene homolog); MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. (microsatelite instability-high); dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient)*

# 02

# ZAPOBIEGANIE WYSTĄPIENIU I WCZESNE WYKRYCIE CHOROBY

## Profilaktyka pierwotna

Profilaktyka pierwotna odnosi się do działań mających na celu uniknięcie chorób nowotworowych [54]. Podstawowe działania profilaktyczne w zakresie zapobiegania rozwojowi raka przełyku, żołądka i jelita grubego nie różnią się od ogólnie przyjętych metod prewencji kancerogenezie, które sprowadzają się przede wszystkim do prowadzenia zdrowego stylu życia na co dzień (Rysunek 12) [5, 55, 56].

### EUROPEJSKI KODEKS I PLAN WALKI Z RAKIEM

Europejski Kodeks walki z rakiem jest zbiorem 12 zaleceń dotyczących zapobiegania wystąpienia nowotworu, które każda osoba może podjąć, aby zminimalizować ryzyko kancerogenezy (Rysunek 13). Zgodnie z założeniami Kodeks ma na celu zmianę (poprawę) stylu życia poprzez kształtowanie wiedzy i motywacji ogółu społeczeństwa. Dokument pierwotnie został opracowany w 1987 roku z inicjatywy Komisji Europejskiej przy współudziale ekspertów i naukowców. Obecnie obowiązującą jest 4. edycja Kodeksu przygotowana w latach 2012–2013 przez ekspertów w dziedzinie nowotworów z całej Unii Europejskiej w ramach projektu koordynowanego przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem. W celu przedstawienia zaleceń w optymalnie przystępnej formie, ich ostateczna treść została stworzona przy współpracy ekspertów z dziedziny badań behawioralnych i komunikacji [59–61].




**RYSUNEK 12.** PROFILAKTYKA PIERWOTNA (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [5, 9, 55, 57, 58])




**RYSUNEK 13.** ZALECENIA EUROPEJSKIEGO KODEKSU WALKI Z RAKIEM

*HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus), HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human papillomavirus), HTZ – hormonalna terapia zastępcza, UV – promieniowanie ultrafioletowe (ang. ultraviolet)*

W lutym 2021 roku Komisja Europejska opublikowała natomiast Europejski plan walki z rakiem, który stanowi wyraz politycznego zobowiązania krajów członkowskich do skuteczniejszego zwalczania chorób nowotworowych – zagwarantowana kwota finansowania planu wynosi 4 mld EUR. Wśród priorytetów planu znalazły się m.in. poprawa profilaktyki nowotworów (tj. prowadzenie działań zmierzających do ograniczenia czynników mogących zwiększać ryzyko zachorowania na choroby nowotworów) oraz ich wczesnego wykrywania [62].

## DZIAŁANIA PODEJMOWANE W POLSCE

W ramach profilaktyki pierwotnej w Polsce prowadzone są różne **kampanie społeczne** mające na celu zwiększenie świadomości dotyczącej ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych. Jednym z przykładów jest kampania Ministerstwa Zdrowia „Planuję długie życie" (Rysunek 14) realizowana w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020–2030 w zakresie zadania „Obniżenie zachorowalności na choroby nowotworowe przez edukację zdrowotną, promocję zdrowia i profilaktykę, w tym kształtowanie świadomości prozdrowotnej i propagowanie zdrowego stylu życia" [63, 64]. Kampania obejmuje m.in. informacje o metodach zapobiegania, a także o badaniach zalecanych w profilaktyce raka jelita grubego [63, 64].

Znaczną rolę zarówno w ramach wspierania działań profilaktycznych jak i w ramach wsparcia samych chorych w postaci udzielania pomocy psychologicznej, a także pomocy w organizacji bądź finansowaniu




**RYSUNEK 14.** GŁÓWNE ZAŁOŻENIA KAMPANII MINISTERSTWA ZDROWIA „PLANUJĘ DŁUGIE ŻYCIE" [65]

procesu terapeutycznego i rehabilitacyjnego odgrywają **organizacje pacjenckie** [66]. Fundacje, stowarzyszenia pacjentów działają poprzez m.in. szerzenie wiedzy na temat chorób onkologicznych – ich czynników ryzyka, objawów, działań profilaktycznych, badań przesiewowych i wczesnej diagnostyki.

Jednym z przykładów szerokich działań w zakresie chorób przewodu pokarmowego jest kampania **„Nie miej tego gdzieś. Wszystko na temat raka jelita grubego."** realizowana przez powstałą w 2017 roku Fundację EuropaColon Polska. Kampania edukacyjna objęła już dwie edycje. Pierwsza z nich skupiała się głównie na profilaktyce. W ramach drugiej edycji w 2022 roku prowadzone były działania obejmujące obszary związane z profilaktyką, badaniami przesiewowymi, ale też wsparciem pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową jelita grubego na różnych etapach choroby, a także koordynacją opieki onkologicznej (*Colorectal Cancer Units*) [67].

## Profilaktyka wtórna

Profilaktyka wtórna ma za zadanie redukcję wpływu choroby, która już wystąpiła u pacjenta. W tym celu podejmowane są działania ukierunkowane na jej wczesne wykrywanie, co może przełożyć się na szybsze wdrożenie leczenia, a tym samym wstrzymanie lub spowolnienie rozwoju choroby [54].

W profilaktyce wtórnej raka jelita grubego wyróżnić można dwa funkcjonujące systemy badań przesiewowych:

- zapraszane (populacyjne) opierające się na rozsyłaniu zaproszeń na badania do całej odgórnie zdefiniowanej populacji oraz
- oportunistyczne, w których włączenie do badania odbywa się poprzez samodzielne zgłoszenie się zainteresowanego lub identyfikację konkretnych osób przez lekarzy [68, 69].

W przypadku raka przełyku nie stosuje się populacyjnych badań przesiewowych, jednakże w grupach zwiększonego ryzyka rekomendowane są badania profilaktyczne, przede wszystkim z wykorzystaniem endoskopii [5, 57, 58, 70]. Również w nowotworach złośliwych żołądka poza krajami o podwyższonej zachorowalności (np. Japonia, Korea, Chiny, Kazachstan, Kostaryka [71]) nie stosuje się populacyjnych badań przesiewowych [9] (Rysunek 15).

Inaczej wygląda sytuacja w zakresie profilaktyki wtórnej raka jelita grubego, która w postaci badań endoskopowych (szczególnie kolonoskopii) lub badań kału na obecność krwi utajonej jest zalecana dla wszystkich osób powyżej ok. 50 r.ż. (Rysunek 15, Tabela 2) [72–74].




**RYSUNEK 15.** PROFILAKTYKA WTÓRNA NOWOTWORÓW PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [5, 9, 55, 57, 58, 75])

**TABELA 2.** CHARAKTERYSTYKA GŁÓWNYCH METOD PROFILAKTYKI WTÓRNEJ RAKA JELITA GRUBEGO [50, 76]

| RODZAJ BADANIA PRZESIEWOWEGO | | WYMAGANE ZMIANY DIETETYCZNE PRZED BADANIEM | INWAZYJNY CHARAKTER BADANIA | WYMAGANE PRZYGOTOWANIE DO BADANIA (OCZYSZCZENIE JELITA) | WYMAGANA SEDACJA W TRAKCIE BADANIA | INFORMACJE DODATKOWE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Badanie kału na krew utajoną | gFOBT | Tak | Nie | Nie | Nie | W przypadku wyniku pozytywnego zalecane jest jego niezwłoczne potwierdzenie poprzez OC |
| | FIT | Nie | Nie | Nie | Nie | W przypadku wyniku pozytywnego zalecane jest jego niezwłoczne potwierdzenie poprzez OC |

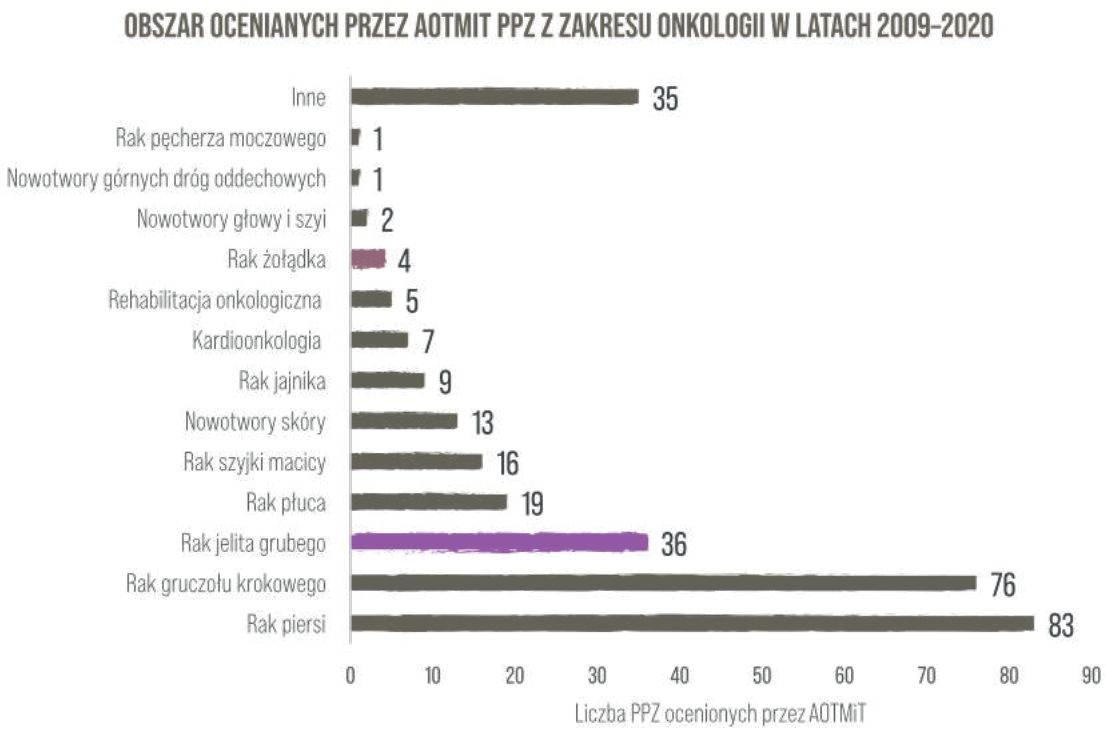
| RODZAJ BADANIA PRZESIEWOWEGO | | WYMAGANE ZMIANY DIETETYCZNE PRZED BADANIEM | INWAZYJNY CHARAKTER BADANIA | WYMAGANE PRZYGOTOWANIE DO BADANIA (OCZYSZCZENIE JELITA) | WYMAGANA SEDACJA W TRAKCIE BADANIA | INFORMACJE DODATKOWE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Badanie endoskopowe | FS | Tak | Tak | Tak (mniej rozległe niż w OC) | Nie (zazwyczaj) | » Możliwość usunięcia nieprawidłowej tkanki w trakcie badania<br>» Istnieje bardzo małe ryzyko perforacji jelita |
| | OC | Tak | Tak | Tak | Tak | » Możliwość usunięcia nieprawidłowej tkanki w trakcie badania<br>» Istnieje małe ryzyko perforacji jelita |
| Badanie obrazowe | Kolonografia | Nie | Nie | Tak | Nie | » W przypadku wyniku pozytywnego zwykle wymagane potwierdzenie OC<br>» Możliwość wykrycia nieprawidłowości poza jelitem<br>» Ekspozycja na małą dawkę promieniowania |

*gFOBT – badanie kału na obecność krwi utajonej metodą klasyczną/test gwajakowy (ang. guaiac fecal occult blood test); FIT – badanie kału na obecność krwi utajonej metodą immunochemiczną (ang. fecal immunochemical test), FS – elastyczna sigmoidoskopia (ang. lexible sigmoidoscopy), OC – optyczna kolonoskopia (ang. optical colonscopy)*



## RAK PRZEŁYKU I RAK ŻOŁĄDKA

W Polsce nie przeprowadza się populacyjnych badań przesiewowych w kierunku raka żołądka i raka przełyku. Elementem systemowych działań (m.in. profilaktycznych) w Polsce są programy polityki zdrowotnej (PPZ), które mogą być opracowywane, realizowane i finansowane przez ministrów oraz jednostki samorządu terytorialnego, a rozpoczęcie wdrożenia PPZ może nastąpić dopiero po uzyskaniu pozytywnej lub warunkowo pozytywnej opinii Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [77]. Warto zwrócić uwagę, że dla raka żołądka na przestrzeni lat 2009–2020 AOTMiT oceniła 4 PPZ z zakresu profilaktyki onkologicznej (Wykres 11) [78]. Wszystkie 4 oceny były negatywne ze względu na fakt, że „w populacjach o niskiej zachorowalności na raka żołądka, a do takiej zalicza się populację polską, nie zaleca się badań przesiewowych w kierunku raka żołądka i nie ma wyników badań naukowych pozwalających na ocenę opłacalności takiego postępowania" [79–82].




**WYKRES 11.** OBSZAR OCENIANYCH PRZEZ AOTMIT PPZ Z ZAKRESU ONKOLOGII W LATACH 2009–2020 (AOTMIT) [78]

## RAK JELITA GRUBEGO

### PODEJŚCIE DO PROFILAKTYKI WTÓRNEJ W EUROPIE

Zarówno na świecie jak i w samej Europie istnieją różne systemy podejścia do badań przesiewowych w kierunku wykrycia raka jelita grubego (Rysunek 16), a krajowe strategie obejmują m.in. odmienne badania jak i wiek osób do nich włączanych (Tabela 3) [72–74].

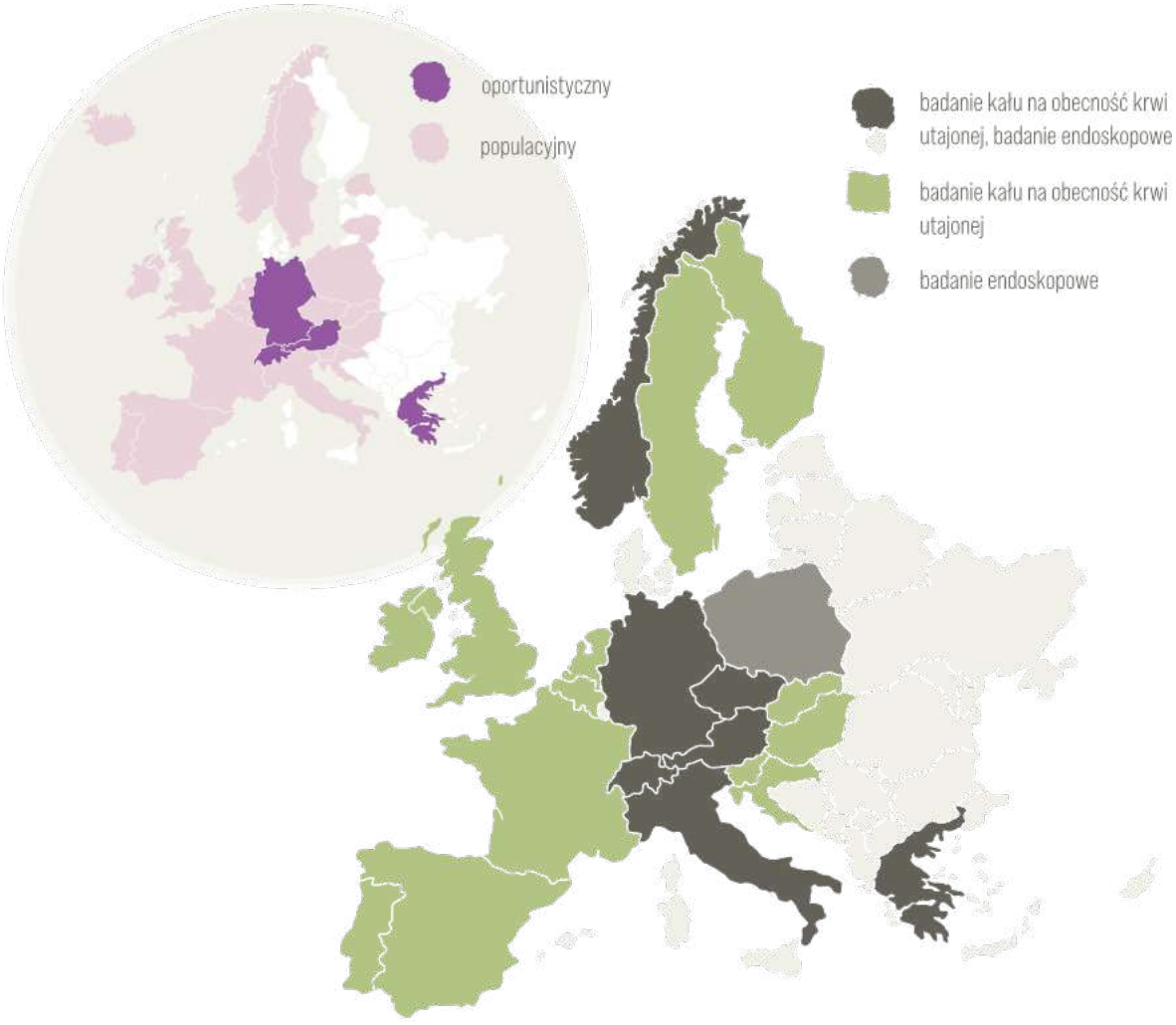
Poszczególne metody badania przesiewowego w raku jelita grubego różnią się między sobą m.in. inwazyjnością i potencjalną uciążliwością dla badanego (Tabela 2) [76], ale również wpływem na zmniejszenie śmiertelności w badanej populacji. Przeprowadzony w 2020 roku przegląd systematyczny wpływu różnych metod badań przesiewowych stosowanych w Europie wykazał 8–16% redukcji śmiertelności wprzypadku badania kału na obecność krwi utajonej testem gwajakowym (gFOBT, ang. *guaiac fecal occult blood test*) i 21–30% w przypadku badania z wykorzystaniem elastycznej sigmoidoskopii [83].

Istotne znaczenie dla skuteczności profilaktyki wtórnej ma zgłaszalność na badania. Dokonana w 2006 roku zmiana założeń programu wczesnego wykrywania raka jelita grubego w stanie Kalifornia (USA) z podejścia oportunistycznego bazującego na sigmoidoskopii i gFOBT na badania o charakterze populacyjnym z wykorzystaniem corocznego rozsyłanego listownie zestawu do badania kału na obecność krwi utajonej metodą immunochemiczną (FIT, ang. *fecal immunochemical test*) z oportunistyczną

kolonoskopią podwoiło zgłaszalność w ramach profilaktyki (z około 40% do ponad 80%) i przyczyniło się do spadku zarówno zapadalności jak i śmiertelności o odpowiednio 25% i 52% [84].

Co warte zaznaczenia, w odpowiedzi na sformułowany w 2021 roku Europejski plan walki z rakiem dotyczący m.in. poprawy profilaktyki nowotworów poprzez ich wczesne wykrywanie, w grudniu 2022 roku Rada Unii Europejskiej przyjęła nowe podejście do badań przesiewowych w kierunku raka, którego celem jest pomoc państwom członkowskim w zapewnieniu, aby do 2025 roku 90% populacji Unii Europejskiej kwalifikującej się do badań przesiewowych w kierunku raka sutka, raka szyjki macicy oraz raka jelita grubego uzyskało dostęp do tych badań. W ramach nowego podejścia jako preferowane badanie przesiewowe w kierunku raka jelita grubego zalecane jest przeprowadzanie u osób w wieku 50–74 lat badania FIT, na podstawie którego następować będzie ewentualne skierowanie na badania kontrolne w formie kolonoskopii [85].

## PROGRAMY BADAŃ PROFILAKTYCZNYCH RAKA JELITA GRUBEGO W EUROPIE




**RYSUNEK 16.** PROGRAMY BADAŃ PROFILAKTYCZNYCH RAKA JELITA GRUBEGO W EUROPIE (OPRACOWANIE NA PODSTAWIE DANYCH Z LAT 2012–2019) [74]

*Uwaga: w Polsce badanie kału na obecność krwi utajonej metodą FIT jest refundowane w ramach programu Profilaktyka 40 PLUS dla osób posiadających czynniki ryzyka raka jelita grubego [86].*

**TABELA 3.** CHARAKTERYSTYKA PROGRAMÓW BADAŃ PROFILAKTYCZNYCH RAKA JELITA GRUBEGO W KRAJACH EUROPY (OPRACOWANIE NA PODSTAWIE DANYCH Z LAT 2012–2019) [74]

| KRAJ | | TYP PROGRAMU PROFILAKTYCZNEGO | RODZAJ BADAŃ | WIEK OSÓB WŁĄCZANYCH DO BADANIA | ZGŁASZALNOŚĆ NA BADANIA |
|---|---|---|---|---|---|
| Austria | | Oportunistyczny (Burgenland – populacyjny) | FIT | 40–80 | bd |
| | | | OC | 50+ | |
| Belgia | Flandria | Populacyjny | FIT | 56–74 | 48% |
| | Walonia/Bruksela | Populacyjny | gFOBT | 50–74 | 7% |
| Bułgaria | | bd | bd | bd | bd |
| Chorwacja | | Populacyjny | gFOBT | 50–74 | 30% |
| Cypr | | Populacyjny | bd | 50–69 | bd |
| Czechy | | Populacyjny | FIT | 50+ | 32% |
| | | | OC | 55+ | |
| Dania | | Populacyjny | bd | 50–74 | bd |
| Estonia | | Populacyjny | bd | 60–69 | 36% |
| Finlandia | | Populacyjny randomizowany | gFOBT | 60–69 | 30% |
| Francja | | Populacyjny | FIT | 50–74 | 34% |
| Grecja | | Oportunistyczny | gFOBT, OC | 50–70 | bd |
| Hiszpania | Hiszpania | Populacyjny | FIT | 50–69 | 46% |
| | Barcelona | Populacyjny | FIT | 50–69 | 48% |
| | Kraj Basków | Populacyjny | FIT | 50–69 | 72% |
| Holandia | | Populacyjny | FIT | 55–75 | 73% |
| Islandia | | Populacyjny | bd | bd | bd |
| Irlandia | | Populacyjny | FIT | 60–69 | 12% |
| Litwa | | Oportunistyczny | gFOBT | 50–74 | 11% |
| Luksemburg | | Populacyjny | FIT, OC | 55–74 | bd |
| Łotwa | | Populacyjny | FIT | 50–74 | 53% |
| Malta | | Populacyjny | FIT | 60–64 | 45% |
| Niemcy | | Oportunistyczny | FIT, OC | 55–74 | 27% |
| Norwegia | | Populacyjny | OC, FS, FIT | 50–64 | bd |
| Polska | | Zapraszany (populacyjny)<br>Oportunistyczny | OC | 55–64<br>50–65 | 5%*<br>bd |
| Portugalia | | Populacyjny | FIT | 50–70 | 4%* |

| KRAJ | | TYP PROGRAMU PROFILAKTYCZNEGO | RODZAJ BADAŃ | WIEK OSÓB WŁĄCZANYCH DO BADANIA | ZGŁASZALNOŚĆ NA BADANIA |
|---|---|---|---|---|---|
| Rumunia | | bd | bd | bd | bd |
| Słowacja | | Populacyjny | gFOBT, FIT | 50-74 | 34% |
| Słowenia | | Populacyjny | FIT | 50-74 | 60% |
| Szwajcaria | | Oportunistyczny | gFOBT, OC | 50+ | bd |
| Szwecja – Sztokholm/Gotland | | Populacyjny | gFOBT | 60-69 | 63%* |
| Turcja | | Oportunistyczny | FIT, OC | 50-74 | bd |
| Węgry | | Populacyjny | FIT | 50-70 | 1% |
| Włochy | Regiony północne | Populacyjny | FIT, OC | 50-69 | 51% |
| | Regiony centralne | Populacyjny | FIT, OC | 50-69 | 36% |
| | Regiony południowe i wyspy | Populacyjny | FIT, OC | 50-69 | 24% |
| Wielka Brytania | Anglia | Populacyjny | gFOBT | 60-74 | 55% |
| | | | FS | 55-59 | |
| | Północna Irlandia | Populacyjny | gFOBT | 60-74 | 54% |
| | Szkocja | Populacyjny | gFOBT | 50-74 | 63% |
| | Walia | Populacyjny | gFOBT | 60-74 | 54% |

**dostosowane do rzeczywistych populacji docelowych ze względu na częściowe wdrożenie programu profilaktycznego. bd – brak danych, gFOBT – badanie kału na obecność krwi utajonej metodą klasyczną/test gwajakowy (ang. guaiac fecal occult blood test); FIT – badanie kału na obecność krwi utajonej metodą immunochemiczną (ang. fecal immunochemical test), FS – elastyczna sigmoidoskopia (ang. lexible sigmoidoscopy), OC – optyczna kolonoskopia (ang. optical colonscopy)*

## PODEJŚCIE DO PROFILAKTYKI WTÓRNEJ W POLSCE

### *Program finansowany ze środków Ministerstwa Zdrowia*

Od 2000 roku do końca 2021 roku w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej funkcjonował w Polsce Program Badań Przesiewowych raka jelita grubego (PBP) umożliwiający wykonanie bezpłatnej profilaktycznej kolonoskopii. Program do 2012 roku miał formę oportunistyczną, a następnie stopniowo wprowadzany był też program zapraszany (populacyjny; Rysunek 17) [87, 88].

Odnosząc się do obowiązującej do końca 2021 roku formuły programu PBP od początku funkcjonowania programu zauważalny był wzrost liczby włączonych ośrodków (Wykres 12). W 2021 roku w ramach PBP łącznie w formie oportunistycznej i zapraszanej (populacyjnej) brało udział 148 ośrodków w całej Polsce [89].

Rosnąca liczba ośrodków niewątpliwie przekładała się również na zwiększającą się liczbę przeprowadzonych badań w ramach PBP. Należy jednak zauważyć, że większość badań była wykonywana w systemie oportunistycznym (Wykres 13) [90].

## KRYTERIA KWALIFIKACJI DO PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH RAKA JELITA GRUBEGO (2021)

### PROGRAM ZAPRASZANY (POPULACYJNY)

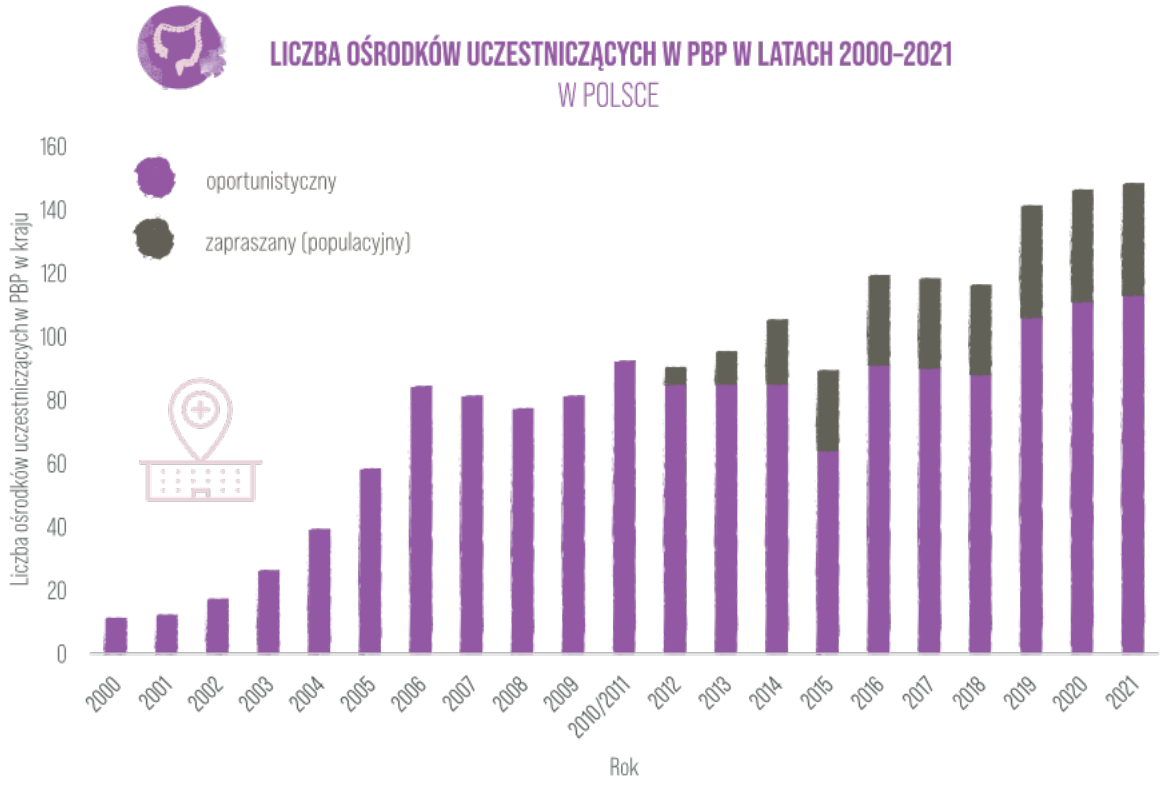
- Bez rozróżnienia na płeć
- Wiek: 55-64 lata
- Otrzymanie jednokrotnego imiennego zaproszenia



### PROGRAM OPORTUNISTYCZNY

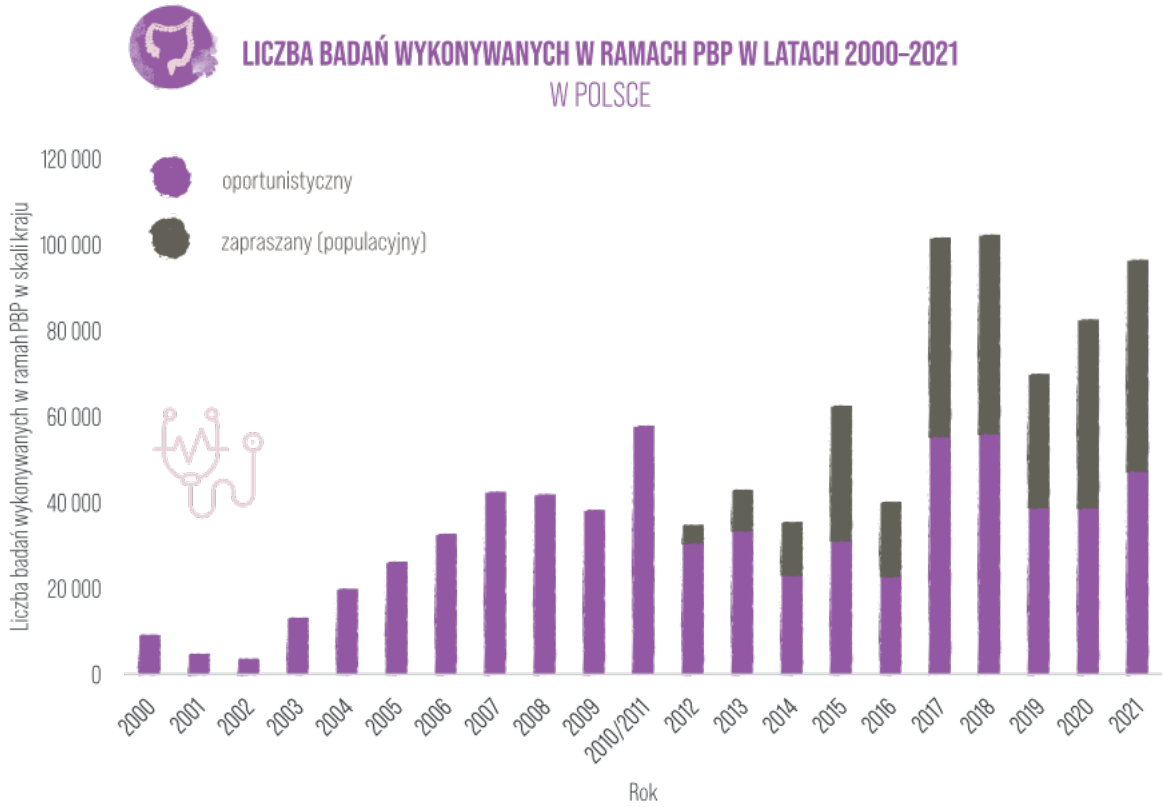
- Bez rozróżnienia na płeć
- **Wiek: 50-65 lat** bez objawów takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka lub zaparcie które pojawiło się w ciągu ostatnich kilku miesięcy, bez znanej przyczyny, a także chudnięcie lub anemia bez znanej przyczyny.
- **Wiek: 40-49 lat** bez objawów CRC, które miały w rodzinie przynajmniej jednego krewnego 1. stopnia z rakiem jelita grubego
- **Wiek: 25-49 lat** z obecnym w rodzinie zespołem Lyncha (potwierdzone w poradni genetycznej)
- **Wiek: 20-49 lat** z obecnym w rodzinie zespołem polipowatości rodzinnej gruczolakowatej (potwierdzone w poradni genetycznej)
- Wypełnienie ankiety zgłoszeniowej samodzielnie lub przez lekarza każdej specjalności
- Do badania nie są kwalifikowane osoby, które miały wykonaną kolonoskopię w ciągu ostatnich 10 lat

**RYSUNEK 16.** OBOWIĄZUJĄCE DO KOŃCA 2021 ROKU KRYTERIA KWALIFIKACJI DO PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH RAKA JELITA GRUBEGO (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [87])




**WYKRES 12.** LICZBA OŚRODKÓW UCZESTNICZĄCYCH W PBP W LATACH 2000–2021 W SYSTEMIE OPORTUNISTYCZNYM I ZAPRASZANYM (POPULACYJNYM), POLSKA (PBP) [89]

*PBP – Program Badań Przesiewowych raka jelita grubego*




**WYKRES 13.** LICZBA BADAŃ WYKONYWANYCH W RAMACH PBP W LATACH 2000–2021 W SYSTEMIE OPORTUNISTYCZNYM I ZAPRASZANYM (POPULACYJNYM), POLSKA (PBP) [90]

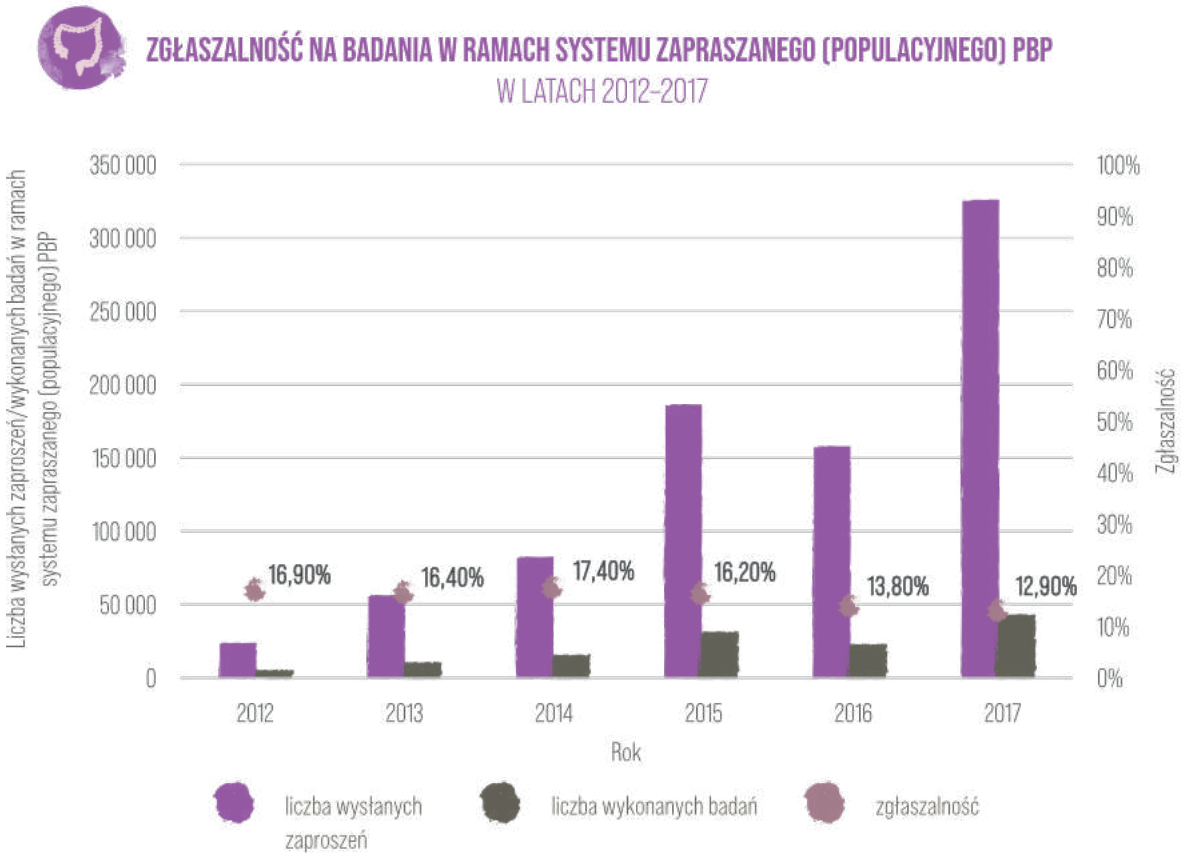
*PBP – Program Badań Przesiewowych raka jelita grubego*

Pomimo znaczącego wzrostu wysyłanych zaproszeń na kolonoskopię w ramach PBP zgłaszalność na badanie w latach 2012–2017 była dość niska wynosząc kilkanaście procent i wykazywała tendencję malejącą (Wykres 14) [91]. Wśród głównych przyczyn tego stanu wymienić można lęk przed bólem oraz niską świadomość społeczną odnośnie zalet tej formy profilaktyki raka jelita grubego [92]. Znaczny wpływ na okresowe obniżenie liczby wykonanych kolonoskopii w ramach PBP miał rozwój pandemii COVID-19 wywołanej wirusem SARS-CoV-2 – zgłaszalność na to badanie przesiewowe w okresie kwiecień–czerwiec 2020 roku wynosiła zaledwie 5%, a w lutym 2021 roku osiągnęła poziom 11,2% [93].

*Program finansowany ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*

Od 2022 roku finansowanie profilaktycznych badań kolonoskopowych zostało przeniesione ze środków Ministerstwa Zdrowia na Narodowy Fundusz Zdrowia. Zgodnie z obowiązującymi regulacjami zmieniły się także warunki realizacji badania (Tabela 4) [88, 94].

Proces przesunięcia realizacji programu z Ministerstwa Zdrowia do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wiązał się jednak z pewnymi ograniczeniami w jego dostępności – pomimo początkowo planowanej na 2022 rok realizacji programu w nowej formu-




**WYKRES 14.** ZGŁASZALNOŚĆ NA BADANIA W RAMACH SYSTEMU ZAPRASZANEGO (POPULACYJNEGO) PBP W LATACH 2012–2017, POLSKA (PBP) [91]

*PBP – Program Badań Przesiewowych raka jelita grubego*

**TABELA 4.** SKRÓCONY OPIS WARUNKÓW REALIZACJI ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO DLA BADANIA PRZESIEWOWEGO RAKA JELITA GRUBEGO [94]

| SKRÓCONY ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | KRYTERIA KWALIFIKACJI | KRYTERIA WYŁĄCZENIA |
|---|---|---|
| **Wykonanie badania przesiewowego polegającego na realizacji pełnej kolonoskopii z uwidocznieniem dna kątnicy i proksymalnego fałdu zastawki Bauhina** | Osoby w wieku:<br>» 50–65 lat;<br>» 40–49 lat, które posiadają krewnego pierwszego stopnia, u którego rozpoznano nowotwór jelita grubego. | Osoby, u których:<br>» występują objawy kliniczne sugerujące nowotwór jelita grubego;<br>» kolonoskopia została wykonana w okresie ostatnich 10 lat. |

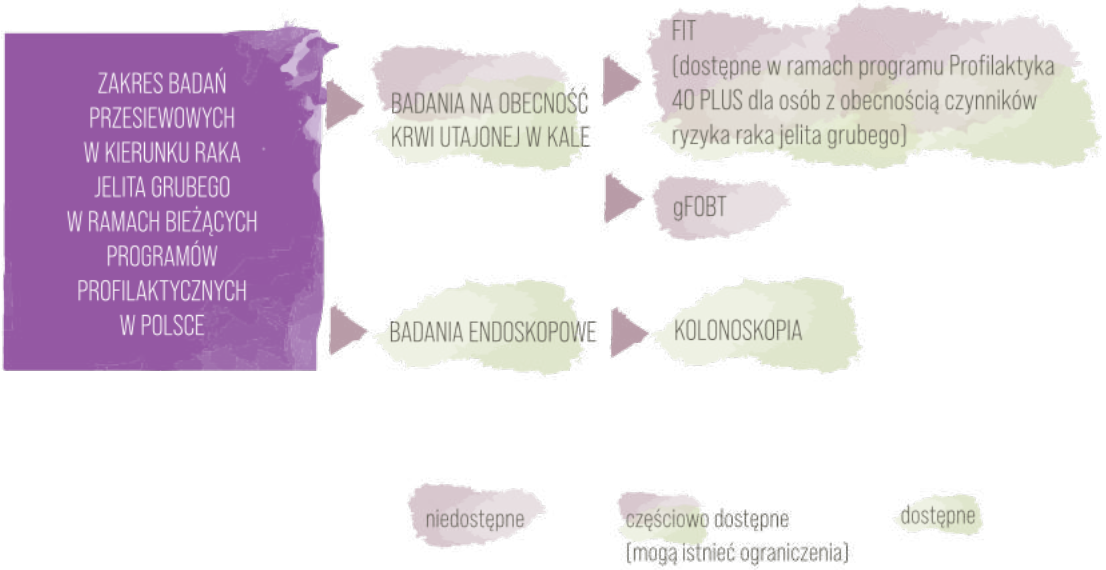
le w ponad 650 ośrodkach na terenie całego kraju, według stanu na dzień 16 lutego 2023 roku (data weryfikacji dostępnych informacji o świadczeniodawcach, faktyczne daty aktualizacji danych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ są różne i obejmują okres od 18 listopada 2022 roku do 16 stycznia 2023 roku) zakontraktowanych zostało 217 świadczeniodawców [95–111].

### *Programy polityki zdrowotnej*

Uzupełnieniem dla programu badań przesiewowych są PPZ – w latach 2009–2020 AOTMiT oceniła 36 PPZ z zakresu profilaktyki onkologicznej raka jelita grubego, co stanowiło niemal 12% z wszystkich przeprowadzonych ocen – w konsekwencji rak jelita grubego był 3. najczęstszą jednostką chorobową poddawaną ocenie w ww. procedurze (Wykres 11) [78].

### *Możliwe zmiany w podejściu do badań przesiewowych w Polsce*

Poza kolonoskopią oferowaną w ramach PBP, rosnące znaczenie w kontekście testu pierwszego wyboru w profilaktyce wtórnej raka jelita grubego wykazuje badanie na obecność krwi utajonej w kale, w tym szczególnie metodą FIT [85, 112]. Test ten jest aktualnie dostępny w Polsce w ramach programu Profilaktyka 40 PLUS dla osób z obecnymi czynnikami ryzyka raka jelita grubego (Rysunek 18) [86].

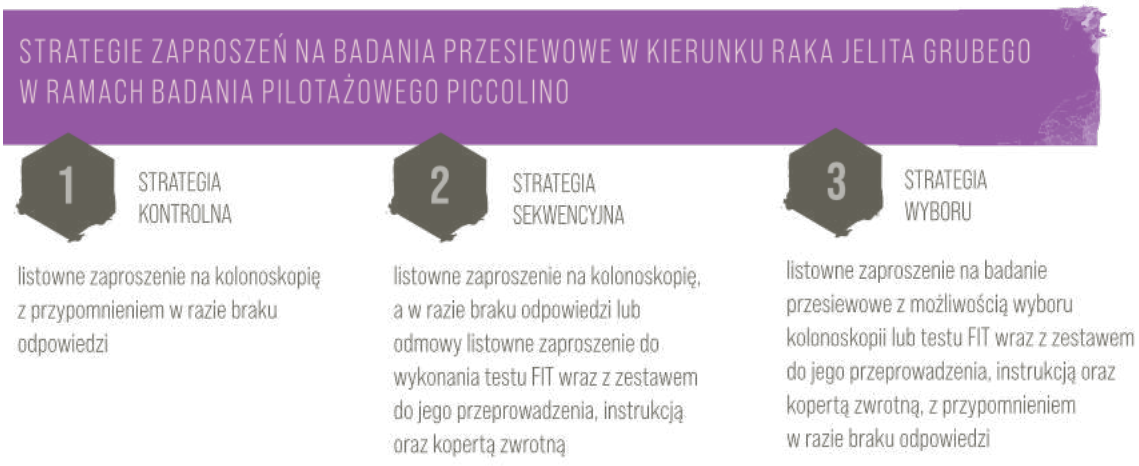



**RYSUNEK 18.** ZAKRES BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU RAKA JELITA GRUBEGO W RAMACH BIEŻĄCYCH PROGRAMÓW PROFILAKTYCZNYCH W POLSCE (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [86, 92])

*gFOBT – badanie kału na obecność krwi utajonej metodą klasyczną/test gwajakowy (ang. guaiac fecal occult blood test); FIT – badanie kału na obecność krwi utajonej metodą immunochemiczną (ang. fecal immunochemical test).*

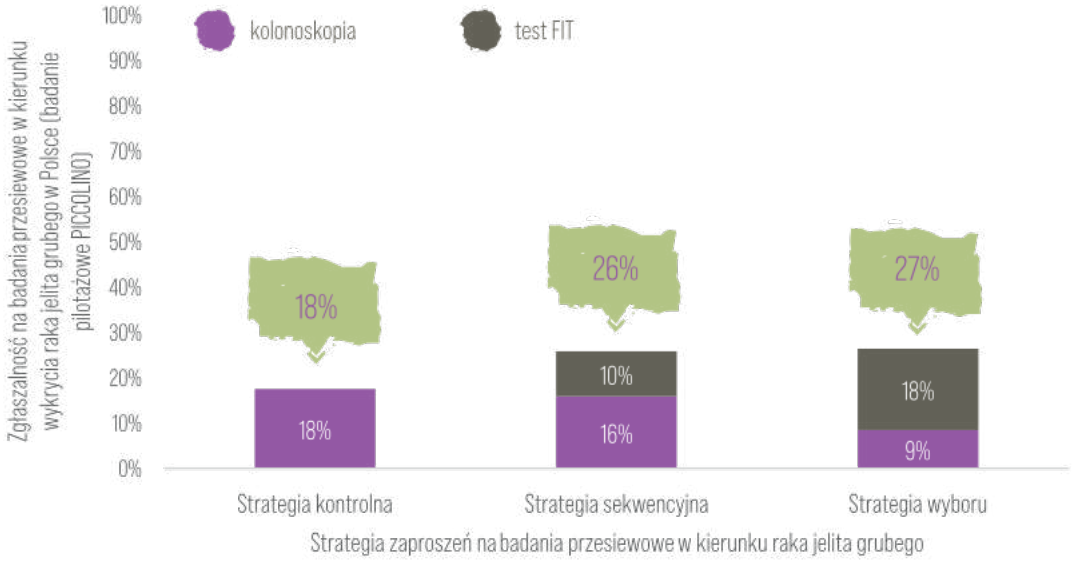
W tym miejscu warto zauważyć, że w Polsce w okresie styczeń 2019–marzec 2020 roku na próbie 12 485 osób w wieku 55–64 lat niepoddanych wcześniej badaniom przesiewowym w kierunku raka jelita grubego przeprowadzony został **pilotaż PICCOLINO** mający na celu analizę zgłaszalności przy potencjalnym wprowadzeniu badania FIT jako alternatywy dla obecnej profilaktycznej kolonoskopii [112, 113]. Osoby badane przydzielono losowo w stosunku 1:1:1: do jednej z trzech strategii zaproszeń (kontrolnej, sekwencyjnej lub wyboru, Rysunek 19) [112, 113].

W przypadku pozytywnego wyniku testu FIT w strategiach sekwencyjnej i wyboru osobom badanym zalecana była kolonoskopia. Zgłaszalność w strategii kontrolnej wynosiła około 18%, a w grupach sekwencyjnej i wyboru odpowiednio 26% i 27% (Wykres 15). Przeprowadzona analiza z modelem wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazała, że prawdopodobieństwo zgłoszenia na badania przesiewowe w strategiach umożliwiających przeprowadzenie testu FIT było o 64–70% wyższe aniżeli w konwencjonalnej strategii opartej wyłącznie na kolonoskopii. Co istotne, udział badanych w kolonoskopii oferowanej w ramach grupy kontrolnej i sekwencyjnej był zbliżony i wynosił odpowiednio około 18% i niemal 16%. Zauważalna jest natomiast różnica w przypadku strategii wyboru, w której odsetek przeprowadzonych kolonoskopii wynosił jedynie około 9%, przy 18-procentowym udziale w badaniu FIT [113].




**RYSUNEK 19.** STRATEGIE ZAPROSZEŃ NA BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU RAKA JELITA GRUBEGO W PILOTAŻU PICCOLINO [112, 113]

## ZGŁASZALNOŚĆ W RAMACH ANALIZOWANYCH W PILOTAŻU PICCOLINO RÓŻNYCH STRATEGII ZAPROSZEŃ NA BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU RAKA JELITA GRUBEGO




**WYKRES 15.** ZGŁASZALNOŚĆ W RAMACH ANALIZOWANYCH W PILOTAŻU PICCOLINO RÓŻNYCH STRATEGII ZAPROSZEŃ NA BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU RAKA JELITA GRUBEGO [113]

*FIT- badanie kału na obecność krwi utajonej metodą immunochemiczną (ang. fecal immunochemical test);*

*Strategia kontrolna: listowne zaproszenie na kolonoskopię z przypomnieniem w razie braku odpowiedzi;*

*Strategia sekwencyjna: listowne zaproszenie na kolonoskopię, a w razie braku odpowiedzi lub odmowy listowne zaproszenie do wykonania testu FIT wraz z zestawem do jego przeprowadzenia, instrukcją oraz kopertą zwrotną;*

*Strategia wyboru: listowne zaproszenie na badanie przesiewowe z możliwością wyboru kolonoskopii lub testu FIT wraz z zestawem do jego przeprowadzenia, instrukcją oraz kopertą zwrotną, z przypomnieniem w razie braku odpowiedzi.*

# 03

## POTENCJAŁ NOWOCZESNEGO LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO

Obszar dotyczący procesu leczenia nowotworów złośliwych przełyku, żołądka i jelita grubego dynamicznie rozwija się pod względem badania i wprowadzania nowoczesnych cząsteczek terapeutycznych. Najwięcej nowoczesnych leków lub schematów leczenia jest ujętych w amerykańskich zaleceniach i wytycznych praktyki klinicznej NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), które są aktualizowane kilka razy w roku. Jednakże część z tych terapii została zarejestrowana wyłącznie przez amerykańską agencję regulatorową FDA (*Food and Drug Agency*), natomiast preparaty te nie posiadają rejestracji Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*). Zalecenia publikowane na obszarze Europy przez ESMO (*European Society for Medical Oncology*), a także w Polsce (PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) są rzadziej aktualizowane, stanowią jednak też odpowiednie źródło informacji o rekomendowanym postępowaniu terapeutycznym.

W niniejszym rozdziale analizowano leki zarejestrowane przez EMA, czyli dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej jako opcje, które najszybciej mogą być objęte refundacją w Polsce. W raporcie w pierwszej kolejności przedstawiono nowoczesne opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej (NCCN, ESMO, PTOK) z uwzględnieniem ich aktualnego statusu rejestracyjnego EMA oraz statusu refundacyjnego w Polsce. W kolejnym kroku przeanalizowano skuteczność terapii, które uzyskały rejestrację w EMA na podstawie wyników badań rejestracyjnych (danych przedłożonych do EMA w toku procedury rejestracyjnej).

*Od 1 marca 2023 roku w Polsce refundowana jest terapia larotrektynibem w leczeniu pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase), u których wyczerpano możliwości terapeutyczne lub brak jest innych terapii, dla których potwierdzono korzyści kliniczne w danym wskazaniu. Leczenie to jest zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej (NCCN) u chorych z rakiem przełyku, żołądka i jelita grubego, jednak w przypadku tych nowotworów fuzja genu NTRK występuje niezwykle rzadko (<1%), a badania rejestracyjne obejmowały pojedynczych pacjentów z ww. nowotworami złośliwymi, stąd w kolejnych rozdziałach odstąpiono od szczegółowych analiz dla ww. substancji.*

## Rak przełyku

Spośród terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej do leczenia raka przełyku EMA zarejestrowała immunoterapię z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1 – niwolumabu, ipilimumabu oraz pembrolizumabu (Rysunek 20). Zalecane przez wytyczne, jednak do tej pory niezarejestrowane w raku przełyku są natomiast terapie celowane takie jak trastuzumab i ramucyrumab (Rysunek 20).

Spośród terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej do leczenia raka przełyku EMA zarejestrowała immunoterapię z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1 – niwolumabu, ipilimumabu oraz pembrolizumabu (Rysunek 20). Zalecane przez wytyczne, jednak do tej pory niezarejestrowane w raku przełyku są natomiast terapie celowane takie jak trastuzumab i ramucyrumab (Rysunek 20).




**RYSUNEK 20.** TERAPIE ZALECANE PRZEZ WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (NCCN, ESMO, PTOK) W LECZENIU RAKA PRZEŁYKU Z UWZGLĘDNIENIEM ICH STATUSU REJESTRACYJNEGO REFUNDACYJNEGO [43, 48, 114–121]

*CPS – łączny pozytywny wynik (ang. combined positive score), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1 ligand)*

*Wskazania do stosowania ww. terapii przedstawiono w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, a w przypadku terapii zarejestrowanych w EMA lub refundowanych w Polsce informacje doprecyzowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lub refundacyjnym.*

*Wytyczne praktyki klinicznej: N – NCCN, E – ESMO, P – PTOK*

## IMMUNOTERAPIA

Najszerszy zakres wskazań u pacjentów z rakiem przełyku posiada niwolumab, który dotychczas został dopuszczony przez EMA do stosowania w:

- monoterapii w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej,
- I linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku PD L1 ≥1% w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapią,
- I linii leczenia zaawansowanego gruczolakoraka przełyku HER2 PD-L1 CPS ≥5 w skojarzeniu z chemioterapią,
- monoterapii płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii.

Niwolumab aktualnie refundowany jest w monoterapii płaskonabłonkowego raka przełyku w II linii leczenia [114, 119]. Obecnie toczy się natomiast proces refundacyjny dla niwolumabu dodanego do chemioterapii, stosowanych w I linii leczenia gruczolakoraka przełyku [121]. W marcu 2023 roku pozytywnie ocenione przez AOTMiT zostały: monoterapia niwolumabem w leczeniu uzupełniającym raka przełyku u pacjentów z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (rekomendacja pozytywna), a także terapia skojarzona niwolumabem z chemioterapią w I linii leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku PD-L1 ≥1%. Z kolei stosowana w I linii leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku PD-L1 ≥1% terapia skojarzona niwolumabem z ipilimumabem otrzymała rekomendację negatywną warunkowaną finansowo [120].

Drugie przeciwciało anty-PD-1, pembrolizumab, od 1 marca 2023 roku finansowane jest ze środków publicznych w I linii leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku lub gruczolakoraka przełyku w skojarzeniu z chemioterapią pacjentów z wynikiem CPS≥10 [119].

Ze względu na specyfikę badań klinicznych przeprowadzanych w obszarze górnego odcinka przewodu pokarmowego, ich wyniki dla raka przełyku, żołądka oraz połączenia żołądkowo przełykowego przedstawiono łącznie w rozdziale poświęconym rakowi żołądka (rozdział 3.2.).

## Rak żołądka

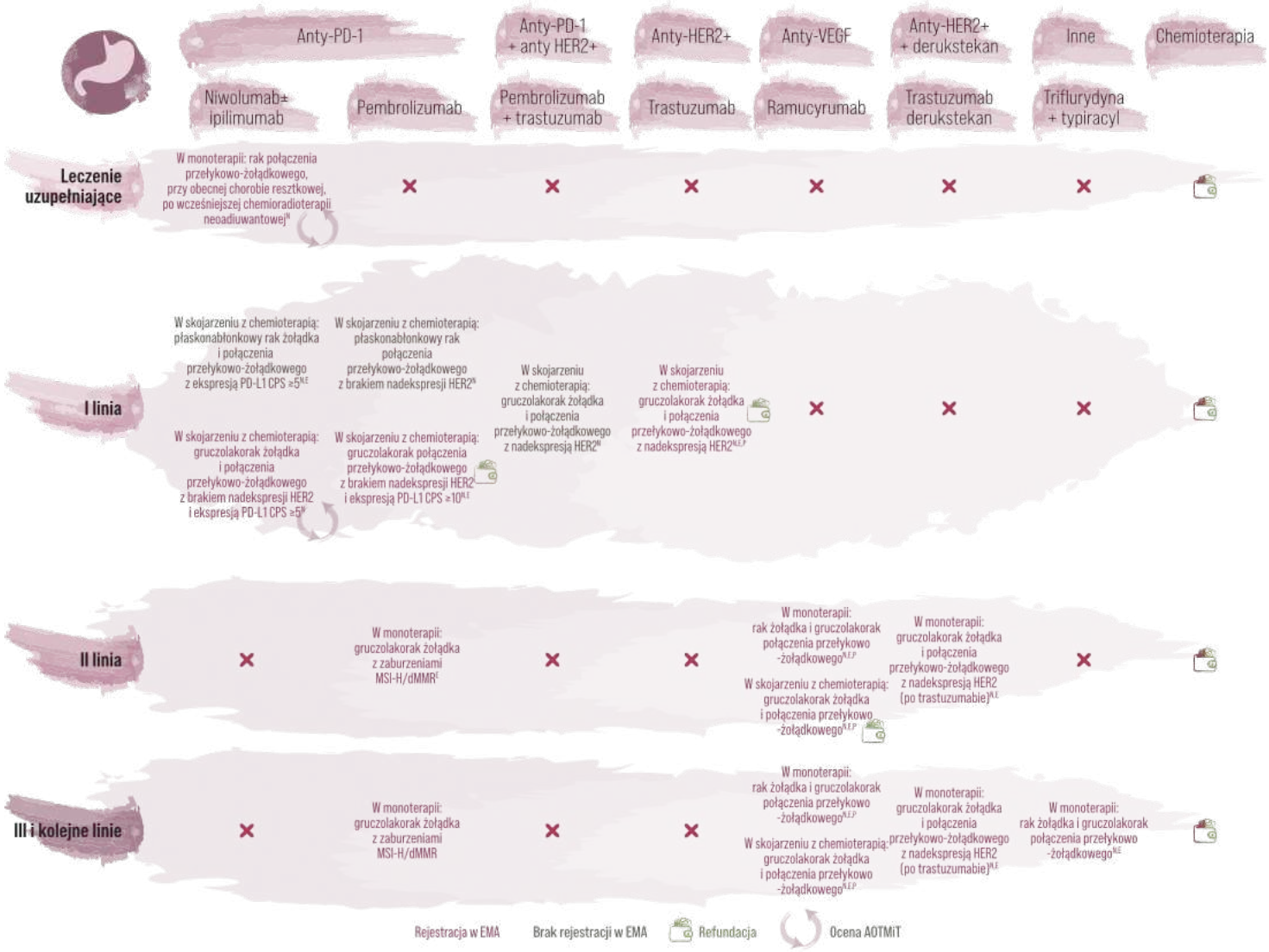
W terapii raka żołądka, w tym raka połączenia żołądkowo-przełykowego rejestrację w EMA posiada 6 rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej terapii: niwolumab, pembrolizumab, trastuzumab, ramucyrumab, trastuzumab derukstekan (koniguat trastuzumabu i derukstekanu) oraz leczenie skojarzone triflurydyną i typiracylem (Rysunek 21). Wskazania rejestracyjne dla tych substancji różnią się pod względem m.in. linii leczenia, stadium zaawansowania choroby czy określonych cech molekularnych nowotworu (obecność określonych receptorów i/lub mutacji).

### IMMUNOTERAPIA

Leki z grupy immunoterapeutyków wykazują bardzo dobrą skuteczność w terapii uzupełniającej jak i systemowej nowotworów przełyku i żołądka w porównaniu z dotychczasowym postępowaniem terapeutycznym.

Jedyną immunoterapią posiadającą wskazanie rejestracyjne w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego jest niwolumab, wskazany do stosowania u chorych po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (tj. przedoperacyjnej). W badaniu klinicznym CheckMate 577 wykazano, że monoterapia niwolumabem w porównaniu z placebo przyczyniała się do 33% redukcji ryzyka nawrotu raka przełyku lub połączenia żołądkowo przełykowego (Wykres 16, Wykres 17) [123, 124]. Aktualnie toczy się proces refundacyjny dla tej terapii w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego [120].

W terapii I linii leczenia zaawansowanego raka żołądka wytyczne praktyki klinicznej zalecają immunoterapię z wykorzystaniem zarejestrowanych przez EMA nowoczesnych substancji czynnych, tj. niwolumabu i pembrolizumabu. W leczeniu systemowym zaawansowanego raka przełyku, żołądka oraz połączenia żołądkowo przełykowego terapie te prowadziły do znamiennego wydłużenia przeżycia całkowitego oraz redukcji ryzyka zgonu o 31–41% w porównaniu ze standardową chemioterapią.




**RYSUNEK 21.** TERAPIE ZALECANE PRZEZ WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (NCCN, ESMO, PTOK) W LECZENIU RAKA ŻOŁĄDKA (W TYM RAKA POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO) Z UWZGLĘDNIENIEM ICH STATUSU REJESTRACYJNEGO I REFUNDACYJNEGO [43, 44, 49, 114–120, 122]

*CPS – łączny pozytywny wynik (ang. combined positive score), dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient), MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1 ligand)*

*Wskazania do stosowania ww. terapii przedstawiono w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, a w przypadku terapii zarejestrowanych w EMA lub refundowanych w Polsce informacje doprecyzowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lub refundacyjnym.*

*Wytyczne praktyki klinicznej: N – NCCN, E – ESMO, P – PTOK*

Nowoczesne immunoterapie przyczyniły się także do istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby o 42–49% względem grup kontrolnych [125–135].

Od 1 marca 2023 roku w Polsce refundowana jest terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia gruczolakoraka połączenia żołądkowo przełykowego (HER2-, PD-L1 CPS ≥10) [119]. Obecnie trwa też proces refundacyjny dla niwolumabu dodanego do chemioterapii, w I linii gruczolakoraka przełyku, połączenia żołądkowego i żołądka [121].

## LECZENIE UKIERUNKOWANE MOLEKULARNIE / CELOWANE

### *Leki anty-HER-2*

Spośród zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej leków celowanych anty-HER2 rejestrację EMA w leczeniu raka żołądka posiada stosowana w I linii leczenia terapia trastuzumabem dodanym do chemioterapii. W ramach badania rejestracyjnego trastuzumab pozwolił uzyskać odpowiednio 26 procentową oraz 29-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zgonu oraz redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną. Ta opcja leczenia jest już w Polsce objęta refundacją dla pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo żołądkowego z obecnością nadekspresji HER2. Przez długi okres była ona dostępna w ramach programu lekowego B.58, natomiast aktualnie refundowana jest w ramach katalogu chemioterapii [119, 136–138].

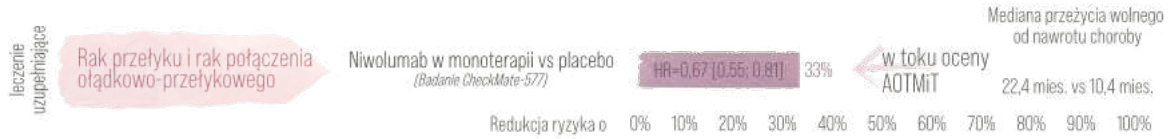
### *Leki anty-VEGF*

Lekiem anty-VEGF zalecanym i zarejestrowanym do stosowania w II, a także III i kolejnych liniach leczenia raka żołądka jest monoterapia ramucyrumabem oraz terapia skojarzona ramucyrumabem i chemioterapią [119, 139]. Leczenie z zastosowaniem anty-VEGF prowadziło do wydłużenia przeżycia całkowitego oraz redukcji ryzyka zgonu o 19–22% w porównaniu ze standardową chemioterapią lub placebo. Schematy leczenia z ramucyrumabem przyczyniły się także do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz redukcji ryzyka wystąpienia zgonu lub progresji choroby o 36–52% względem grup kontrolnych [139–142]. Aktualnie w Polsce finansowana ze środków publicznych jest II linia leczenia ramucyrumabem w skojarzeniu z chemioterapią dla pacjentów z gruczolakorakiem żołądka oraz połączenia żołądkowo przełykowego [119].

## POZOSTAŁE TERAPIE

Zalecane i zarejestrowane do stosowania w raku żołądka jest leczenie III i kolejnych linii złożone z dwóch substancji – triflurydyny i typiracylu. W leczeniu systemowym zaawansowanego raka przełyku, żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego leczenie to pozwoliło na wydłużenie przeżycia całkowitego oraz redukcję ryzyka zgonu o 31% oraz redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby o 4% w porównaniu z placebo [143–145]. Leczenie triflurydyną i typiracylem w raku żołądka nie jest jednak objęte refundacją w Polsce [119].

Innym zalecanym schematem leczenia łączącym leki o różnym mechanizmie działania jest terapia trastuzumabem derukstekanem, który stanowi koniugat przeciwciała przeciwko receptorowi HER2 (trastuzumab) oraz cytostatyk (derukstekan). Trastuzumab derukstekan zarejestrowany jest w monoterapii u chorych z gruczolakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego z obecnością nadekspresji HER2, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie. W badaniach klinicznych dla trastuzumabu derukstekanu odnotowano wysokie odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, które wynosiły 38% wśród chorych w II linii leczenia i 42% wśród chorych w III i kolejnych liniach leczenia. Ponadto, terapia ta wiązała się z 40 procentową redukcją ryzyka wystąpienia zgonu oraz 53-procentową redukcją ryzyka progresji choroby w porównaniu ze standardową chemioterapią w III i kolejnych liniach leczenia [118, 119, 146, 147]. Aktualnie ten schemat leczenia nie jest objęty refundacją w Polsce [119].

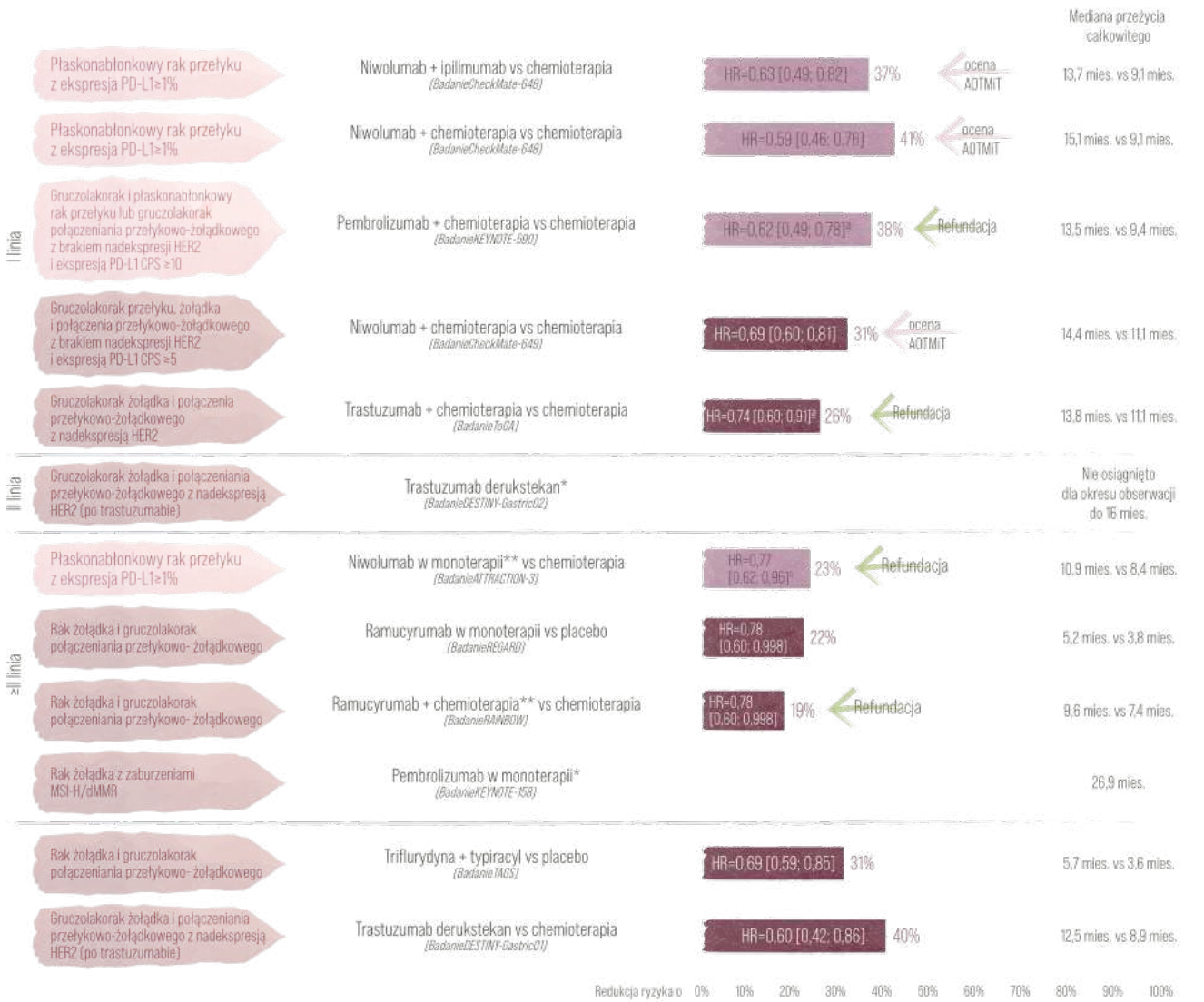



**WYKRES 16.** REDUKCJA RYZYKA NAWROTU CHOROBY W BADANIU KLINICZNYM DLA TERAPII CELOWANEJ I IMMUNOTERAPII W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PACJENTÓW Z RAKIEM PRZEŁYKU I RAKIEM POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO [119, 120, 123, 124]

*Wartość HR podano wraz z 95% przedziałem ufności.*




**WYKRES 17.** ODSETKI PACJENTÓW Z NAWROTEM ODLEGŁYM I REGIONALNYM W BADANIU KLINICZNYM DLA TERAPII CELOWANEJ I IMMUNOTERAPII W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PACJENTÓW Z RAKIEM PRZEŁYKU I RAKIEM POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO [119, 120, 123, 124]




**WYKRES 18.** REDUKCJA RYZYKA ZGONU (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH DLA TERAPII CELOWANYCH I IMMUNOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z RAKIEM PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I GEJC [120, 121, 125–144, 146–148]

*Wartości HR podano wraz z 95% przedziałem ufności. Słupki dla redukcji ryzyka prezentowano wyłącznie w przypadku wyników istotnych statystycznie.*

*CPS – łączny pozytywny wynik (ang. combined positive score), dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient), MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1 ligand)*

** Badanie bez grupy kontrolnej. ** Refundacja wyłącznie w II linii leczenia.*

*a) Te same dane zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej.*

*b) Dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej pochodziły z dłuższego okresu obserwacji, dla którego HR wynosił 0,79 [0,64; 0,97].*

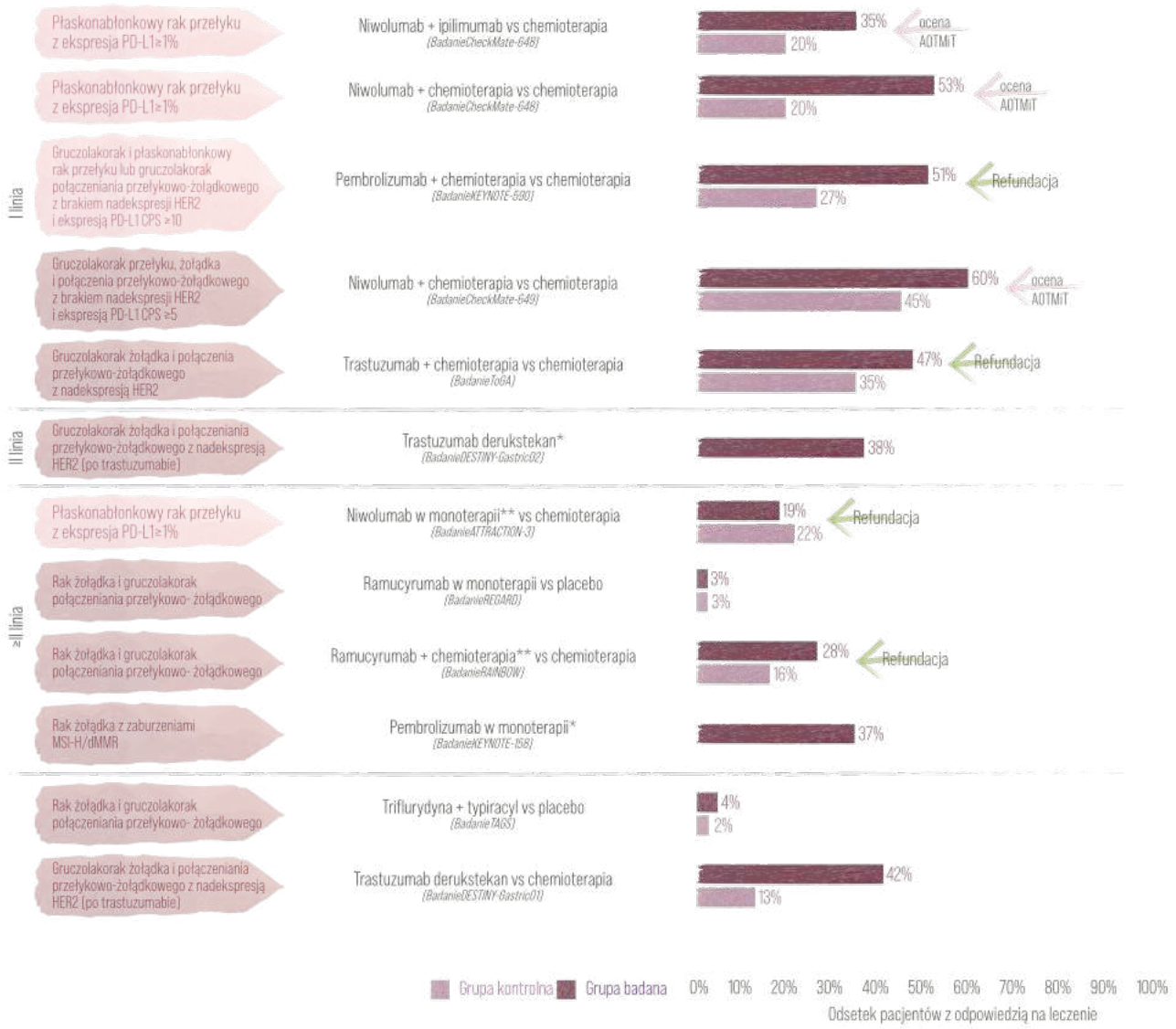



**WYKRES 19.** REDUKCJA RYZYKA ZGONU LUB PROGRESJI CHOROBY (PFS) W BADANIACH KLINICZNYCH DLA TERAPII CELOWANYCH I IMMUNOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z RAKIEM PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I GEJC [120, 121, 125–144, 146–148]

*Wartości HR podano wraz z 95% przedziałem ufności. Słupki dla redukcji ryzyka prezentowano wyłącznie w przypadku wyników istotnych statystycznie.*

*CPS – łączny pozytywny wynik (ang. combined positive score), dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient), MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1 ligand)*

**Badanie bez grupy kontrolnej. ** Refundacja wyłącznie w II linii leczenia.*



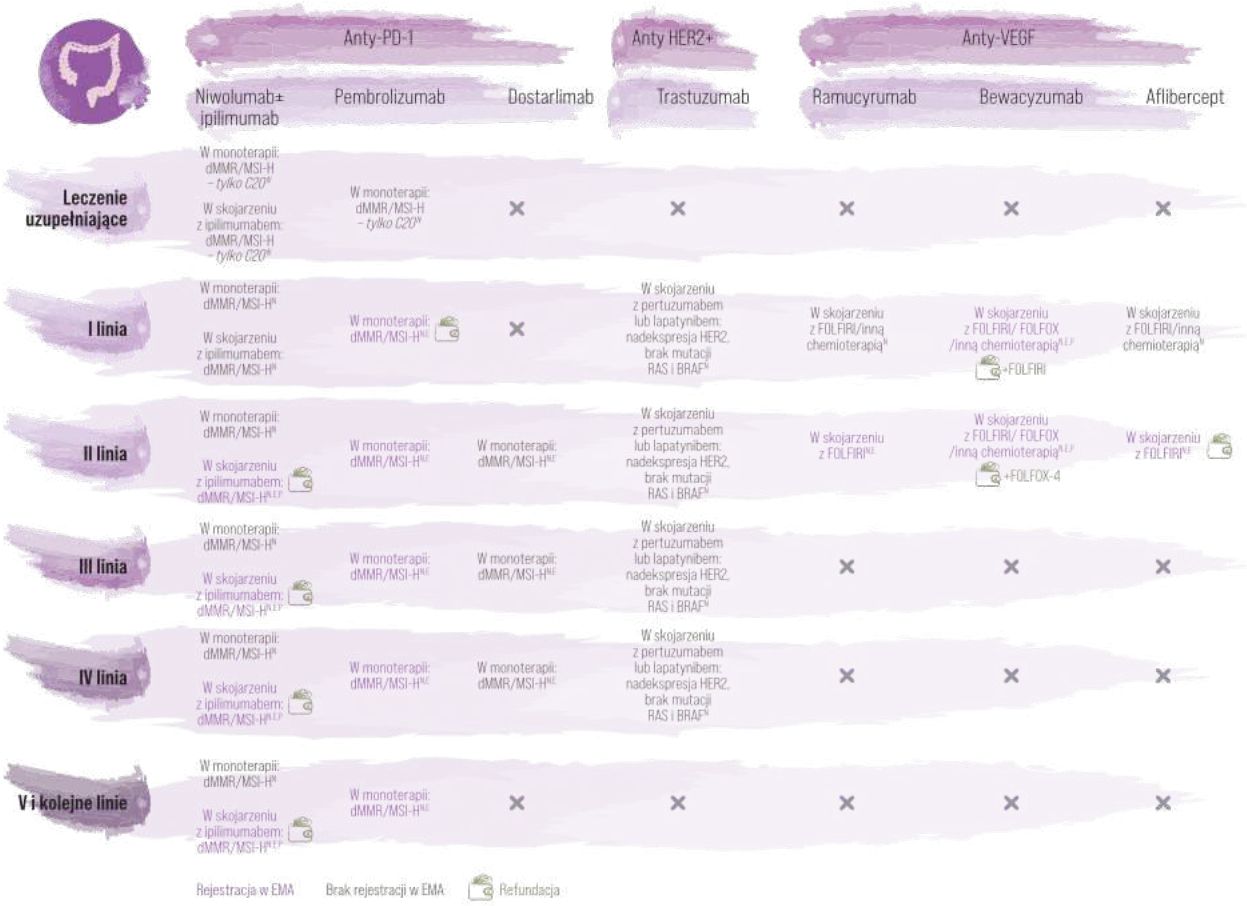

**WYKRES 20.** ODSETKI PACJENTÓW Z ODPOWIEDZIĄ NA LECZENIE (ORR) W BADANIACH KLINICZNYCH DLA TERAPII CELOWANYCH I IMMUNOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z RAKIEM PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I GEJC [120, 121, 125–144, 146–148]

*CPS – łączny pozytywny wynik (ang. combined positive score), dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient), MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1 ligand)*

** Badanie bez grupy kontrolnej. ** Refundacja wyłącznie w II linii leczenia*

## Rak jelita grubego

W leczeniu raka jelita grubego EMA zarejestrowała 12 nowoczesnych cząsteczek terapeutycznych: niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab, ramucyrumab, bewacyzumab, aflibercept, panitumumab, cetuksymab, enkorafenib, regorafenib oraz triflurydynę z typiracylem (Rysunek 22, Rysunek 23). Poszczególne substancje lecznicze posiadają różne wskazania do stosowania w zakresie stadium zaawansowania choroby czy wymaganej obecności wybranych cech molekularnych, a także odnośnie do linii leczenia.




**RYSUNEK 22.** TERAPIE ZALECANE PRZEZ WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (NCCN, ESMO, PTOK) W LECZENIU RAKA JELITA GRUBEGO Z UWZGLĘDNIENIEM ICH STATUSU REJESTRACYJNEGO I REFUNDACYJNEGO [22, 44-46, 50-52, 114-119, 122, 145, 149-169]

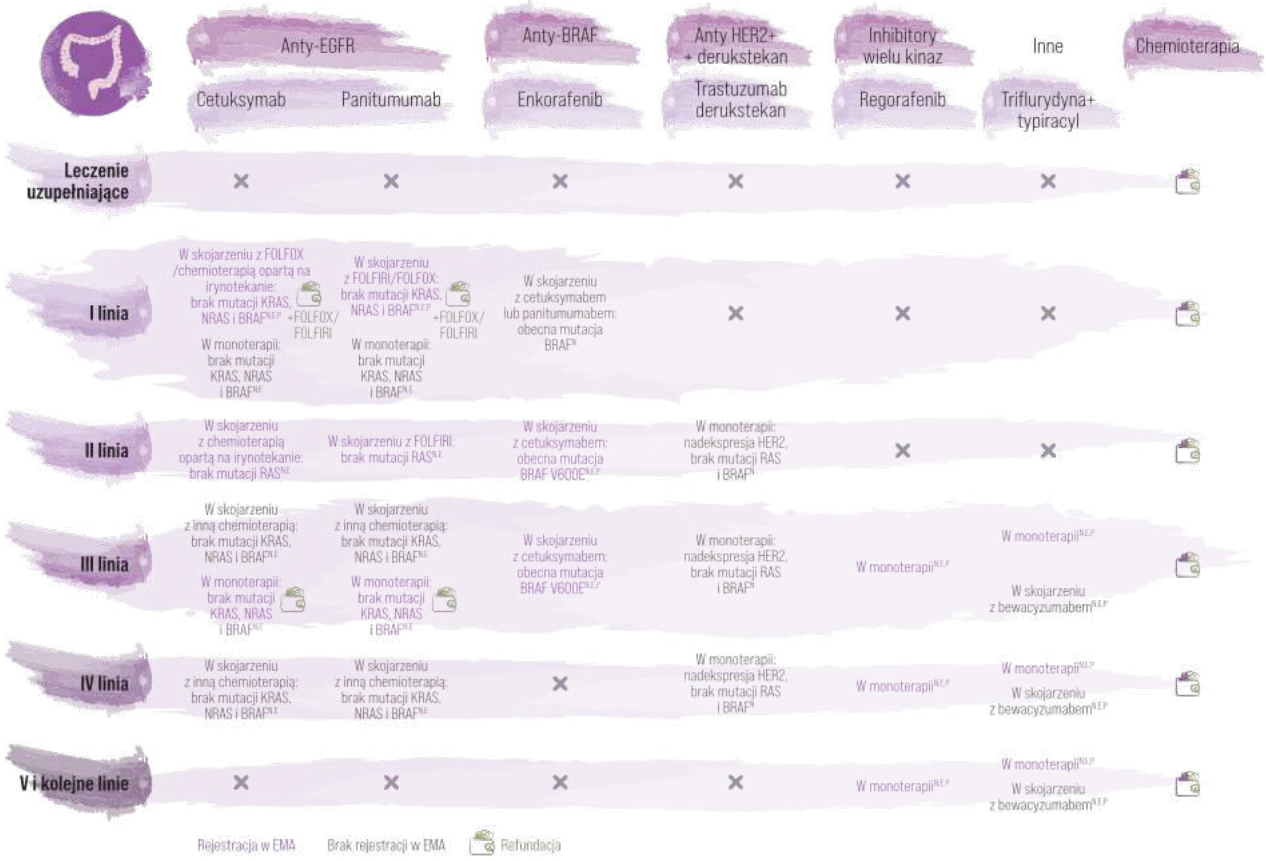
*C20 – kod ICD-10: rak odbytnicy, dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient), MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high).*

*Wskazania do stosowania ww. terapii przedstawiono w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, a w przypadku terapii zarejestrowanych w EMA lub refundowanych w Polsce informacje doprecyzowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lub refundacyjnym.*

*Wytyczne praktyki klinicznej: N – NCCN, E – ESMO, P – PTOK*

*Jako inną chemioterapię przyjęto chemioterapię wg schematu innego niż FOLFOX lub FOLFIRI.*

*Refundacją niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem objęto pacjentów od II do V linii leczenia (włącznie).*




**RYSUNEK 23.** TERAPIE ZALECANE PRZEZ WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (NCCN, ESMO, PTOK) W LECZENIU RAKA JELITA GRUBEGO Z UWZGLĘDNIENIEM ICH STATUSU REJESTRACYJNEGO I REFUNDACYJNEGO – CD. [22, 44–46, 50–52, 114–119, 122, 145, 149–169]

*Wskazania do stosowania ww. terapii przedstawiono w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, a w przypadku terapii zarejestrowanych w EMA lub refundowanych w Polsce informacje doprecyzowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lub refundacyjnym.*

*Wytyczne praktyki klinicznej: N – NCCN, E – ESMO, P – PTOK*

*Jako inną chemioterapię przyjęto chemioterapię wg schematu innego niż FOLFOX lub FOLFIRI.*

## IMMUNOTERAPIA

Dla pacjentów z rakiem jelita grubego z obecnością tzw. niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H), spowodowanej nieprawidłowym funkcjonowaniem kompleksu białek uczestniczących w naprawie DNA (dMMR) zalecana przez wytyczne i zarejestrowana przez EMA jest terapia skojarzona złożona z niwolumabu i ipilimumabu dla chorych po wcześniejszej chemioterapii oraz monoterapia pembrolizumabem w I linii leczenia lub po wcześniejszej chemioterapii. Zaburzenia dMMR/MSI-H w tej populacji chorych są negatywnym czynnikiem rokowniczym i skracają przeżycie pacjentów. Od 1 marca 2023 roku obie immunoterapie są w Polsce refundowane z zawężeniem do I linii leczenia w przypadku pembrolizumabu oraz II-V linii leczenia dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem [114, 115, 119].

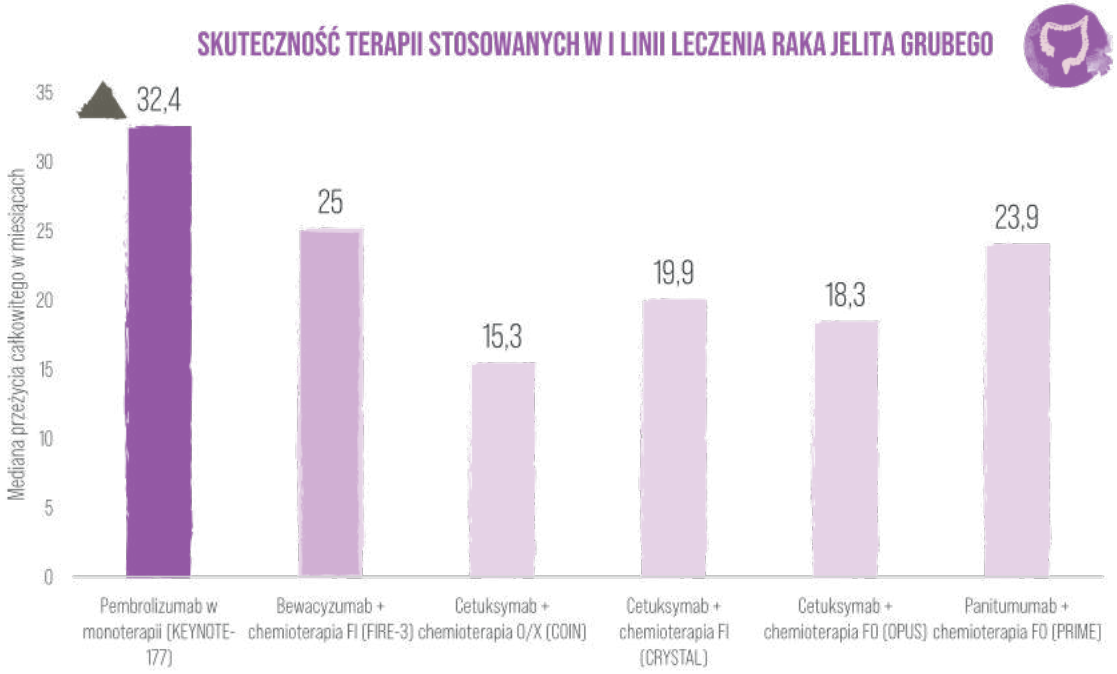
Immunoterapia wykazuje bardzo dobrą skuteczność w terapii zaawansowanego raka jelita grubego w porównaniu z dotychczas stosowanym leczeniem,

w tym również celowanym. Różnice obserwowano zarówno w I linii leczenia systemowego, jak również po wcześniejszej chemioterapii (Wykres 21, Wykres 22). Szczególną uwagę zwracają wyniki kliniczne wśród pacjentów z rozsianym rakiem jelita grubego z obecnością dMMR/MSI-H leczonych niwolumabem i ipilimumabem w II i kolejnych liniach terapii. W badaniu klinicznym odnotowano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie (ok. 60%), a sama odpowiedź miała długotrwały charakter. Ponadto w 5-letnim okresie obserwacji mediany przeżycia całkowitego i wolnego od progresji nie zostały osiągnięte. Wskazuje to na bardzo wysoki potencjał terapeutyczny tej dwulekowej terapii, zwłaszcza gdy spojrzy się na wyniki leczenia uzyskiwane w ramach dotychczasowych form terapii, dla których mediany przeżycia całkowitego nie przekraczają 15 miesięcy (Wykres 22) [170–172].

## LECZENIE UKIERUNKOWANE MOLEKULARNIE / CELOWANE

### *Leki anty-VEGF*

Spośród przeciwciał anty-VEGF wskazanie rejestracyjne w leczeniu raka jelita grubego posiadają ramucyrumab (po wcześniejszej chemioterapii), bewacyzumab w I i II linii leczenia oraz aflibercept (po uprzedniej chemioterapii), stosowane w skojarzeniu z odpowiednimi schematami chemioterapii [117, 154, 155]. Badania kliniczne wskazały, że terapie celowane anty-VEGF[2] (bewacyzumab, aflibercept, ramucyrumab) stosowane w leczeniu raka jelita grubego przyczyniły się do redukcji ryzyka zgonu lub progresji choroby o 21–48% w porównaniu z grupami kontrolnymi [139, 160, 161, 167, 173–183].



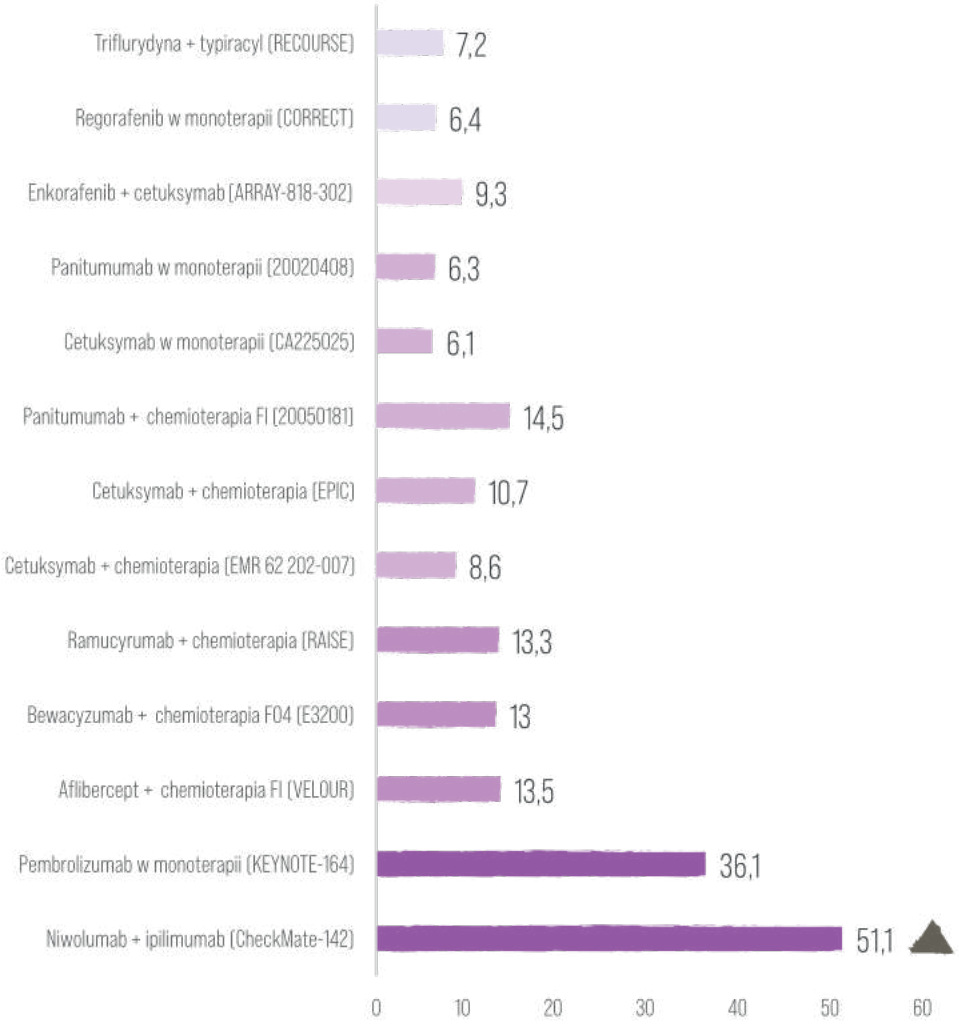

**WYKRES 21.** MEDIANA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO W I LINII LECZENIA SYSTEMOWEGO DLA PORÓWNANIA IMMUNOTERAPII WZGLĘDEM FORM LECZENIA CELOWANEGO

*FI – FOLFIRI, FO – FOLFOX, FO4 – FOLFOX4, O/X - OxMdG/XELOX.*

*Dla terapii pembrolizumabem nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, na wykresie przedstawiono medianę okresu obserwacji.*

[2] *Badania rejestracyjne dla bewacyzumabu są liczne, jednak przeprowadzone były stosunkowo dawno i w skojarzeniach, które nie są refundowane w Polsce i nie były przedmiotem oceny AOTMiT. W związku z powyższym w raporcie nie skupiono się na badaniach rejestracyjnych dla terapii bewacyzumabem. Przedstawiono natomiast wyniki badań będące podstawą do uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej.*

## SKUTECZNOŚĆ TERAPII STOSOWANYCH W II I KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA RAKA JELITA GRUBEGO




**WYKRES 22.** MEDIANA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO W ZALEŻNOŚCI W II I KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA SYSTEMOWEGO DLA PORÓWNANIA IMMUNOTERAPII WZGLĘDEM FORM LECZENIA CELOWANEGO

*FI - FOLFIRI; FOA - FOLFOX4*

*Dla terapii niwolumabem nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, na wykresie przedstawiono medianę okresu obserwacji.*

Aktualnie w Polsce refundowana jest terapia I i II linii bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią odpowiednio wg schematów FOLFIRI i FOLFOX-4 oraz aflibercepteм w II linii w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI. Bewacyzumab aktualnie refundowany jest w Polsce we wskazaniach zawężonych względem wskazania rejestracyjnego, mimo przeniesienia go z programu lekowego B.4 do katalogu chemioterapii [119].

*Leki anty-EGFR*

Wskazanie rejestracyjne cetuksymabu oraz panitumumabu obejmuje leczenie skojarzone z chemioterapią w I i II linii leczenia oraz monoterapię w III linii leczenia (po przedniej chemioterapii opartej na oksaliplatynie oraz irynotekanie) dla pacjentów z brakiem mutacji w genach RAS i BRAF [156, 157]. Badania kliniczne wskazały, że terapie anty-EGFR (panitumumab, cetuksymab) stosowane w leczeniu raka jelita grubego redukują ryzyko zgonu lub progresji choroby o 15–21% względem grup kontrolnych [162–166, 184–201]. Cetuksymab oraz panitumumab są aktualnie w Polsce finansowane ze środków publicznych w I linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX i FOLFIRI oraz w III linii leczenia w monoterapii (nie jest jednak możliwe stosowanie ww. leków zarówno w I, jak i III linii terapii, stąd w ramach leczenia III linii terapie te otrzymuje prawdopodobnie dość niska liczba pacjentów) [119].

*Leki anty-BRAF*

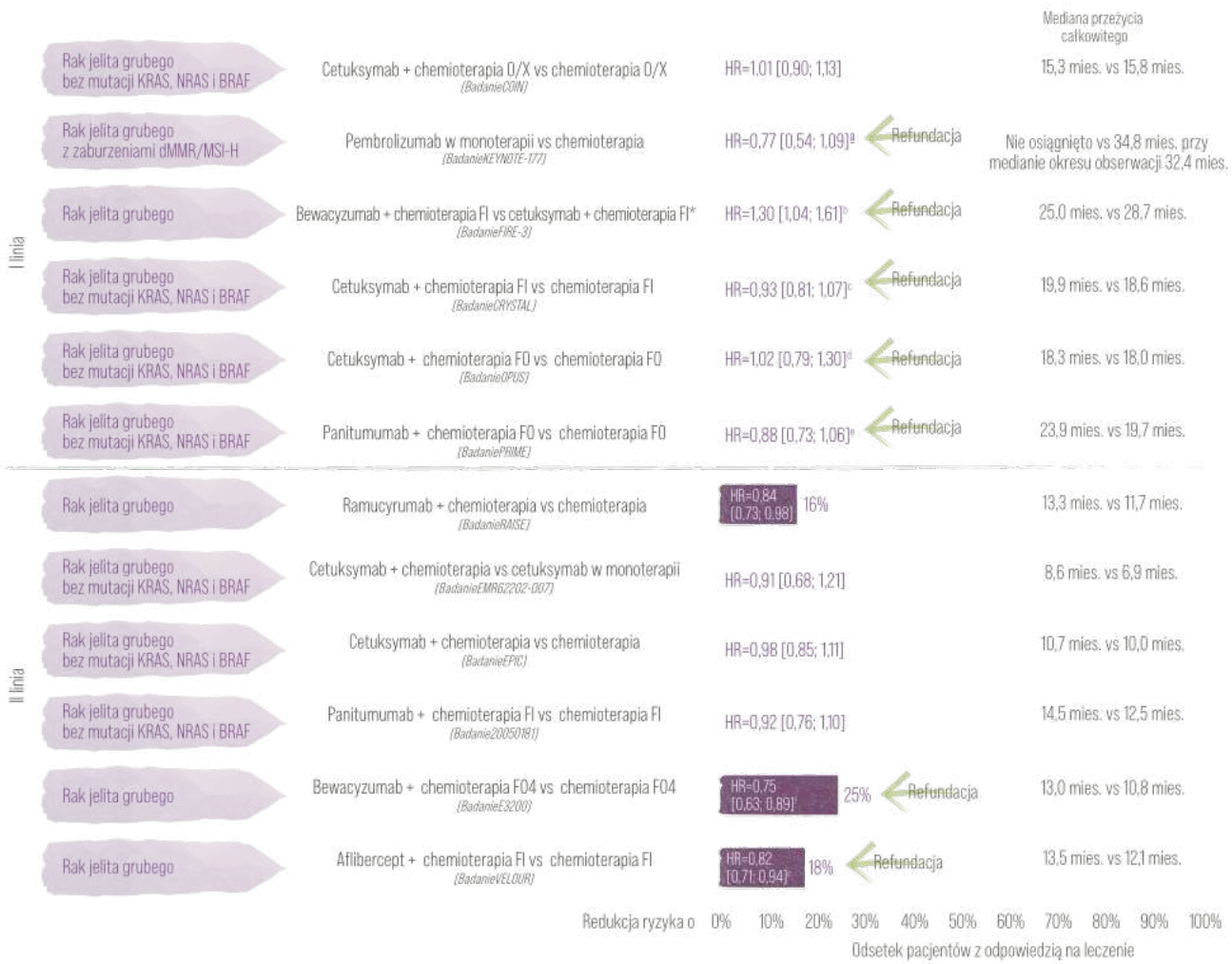
Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem wskazany jest wleczeniu pacjentów cechujących się bardzo złym rokowaniem, tj. z obecną mutacją BRAF V600E, u których stosowano wcześniej leczenie systemowe [158]. Wykazano, że leczenie enkorafenibem stosowane w leczeniu raka jelita grubego prowadzi do wydłużenia przeżycia całkowitego w porównaniu z cetuksymabem i chemioterapią. Nowoczesne leczenie wiązało się także z redukcją ryzyka zgonu o 39% oraz 10-krotnie wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie względem grupy kontrolnej (20% vs 2%) [202, 203, 203, 204]. Terapia enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem w 2022 roku znalazła się na liście technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) finansowanych z budżetu państwa w ramach Funduszu Medycznego [205]. Wskazanie obejmuje pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, uprzednio leczonych systemowo. Do chwili obecnej terapia ta jednak nie stanowiła przedmiotu oceny przez AOTMiT w ramach procesu refundacyjnego i nie jest objęta refundacją w Polsce [119].

*Inhibitory wielu kinaz*

W III i kolejnych liniach leczenia, u pacjentów uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia zarejestrowany jest regorafenib w monoterapii [159]. Leczenie regorafenibem stosowane w leczeniu raka jelita grubego prowadziło do wydłużenia przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo, pozwalając na 23-procentowa redukcję ryzyka zgonu [206, 207]. Terapia regorafenibem nie jest jednak objęta refundacją w Polsce [119].

## POZOSTAŁE TERAPIE

W III i kolejnych liniach leczenia, u pacjentów uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia zarejestrowana jest także terapia złożona z triflurydyny i typiracylu [122]. Leczenie to w ramach badania klinicznego wiązało się z 31 procentową redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z placebo [143–145, 208]. Aktualnie w Polsce jako leczenie możliwe po wykorzystaniu innych opcji terapii, jednak tylko w III lub IV linii leczenia refundowana jest terapia łączona triflurydyną i typiracylem [119].




**WYKRES 23.** REDUKCJA RYZYKA ZGONU (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH DLA TERAPII CELOWANYCH I IMMUNOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z RAKIEM JELITA GRUBEGO (I I II LINIA LECZENIA) [145, 160–204, 206–211]

*Wartości HR podano wraz z 95% przedziałem ufności. Słupki dla redukcji ryzyka prezentowano wyłącznie w przypadku wyników istotnych statystycznie.*

*dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient), MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high). Schematy leczenia: FI – FOLFIRI, FO – FOLFOX, FOI – FOLFOX4, O/X – OxMdG/XELOX.*

** Badanie zaprojektowano dla porównania cetuksymab + chemioterapiaFI vs bewacyzumab + chemioterapiaFI.*

*a) Dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej pochodziły z dłuższego okresu obserwacji, dla którego HR wynosił 0,74 (0,53; 1,04).*

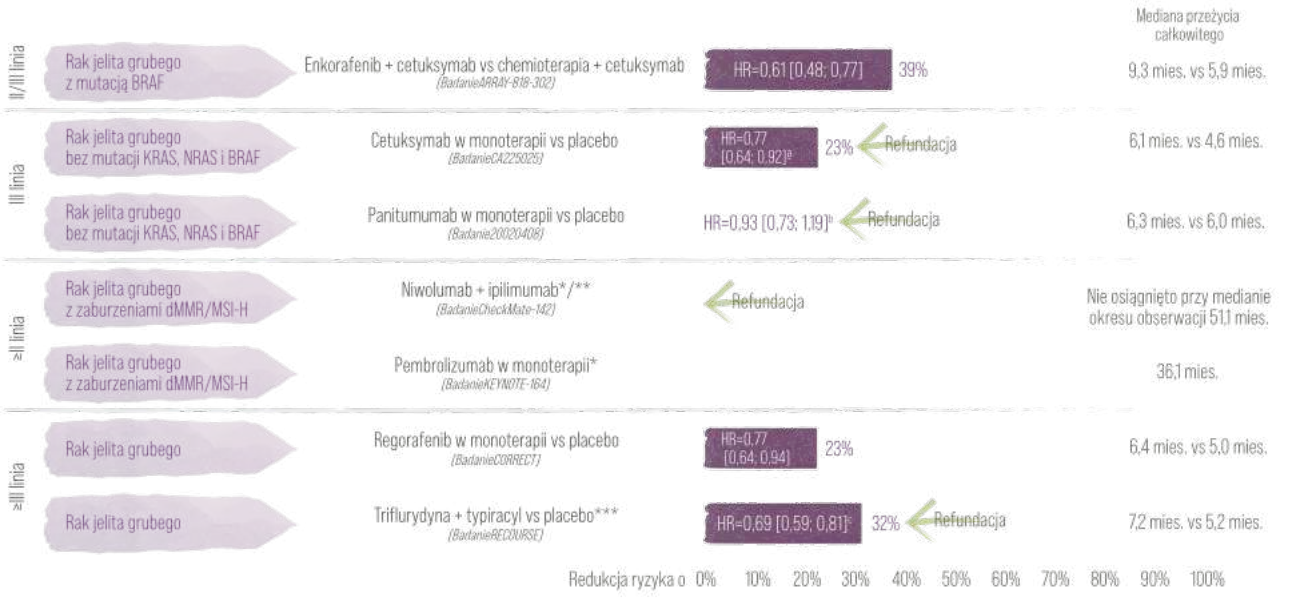
*b) Dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej pochodziły z dłuższego okresu obserwacji, dla którego HR wynosił 1,43 (1,11; 1,85).*

*c) Dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej są zaczernione.*

*d) Dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej pochodziły z dłuższego okresu obserwacji, dla którego HR wynosił 0,94 (0,56; 1,56) (przedstawiono wynik wyłącznie dla podgrupy RAS-).*

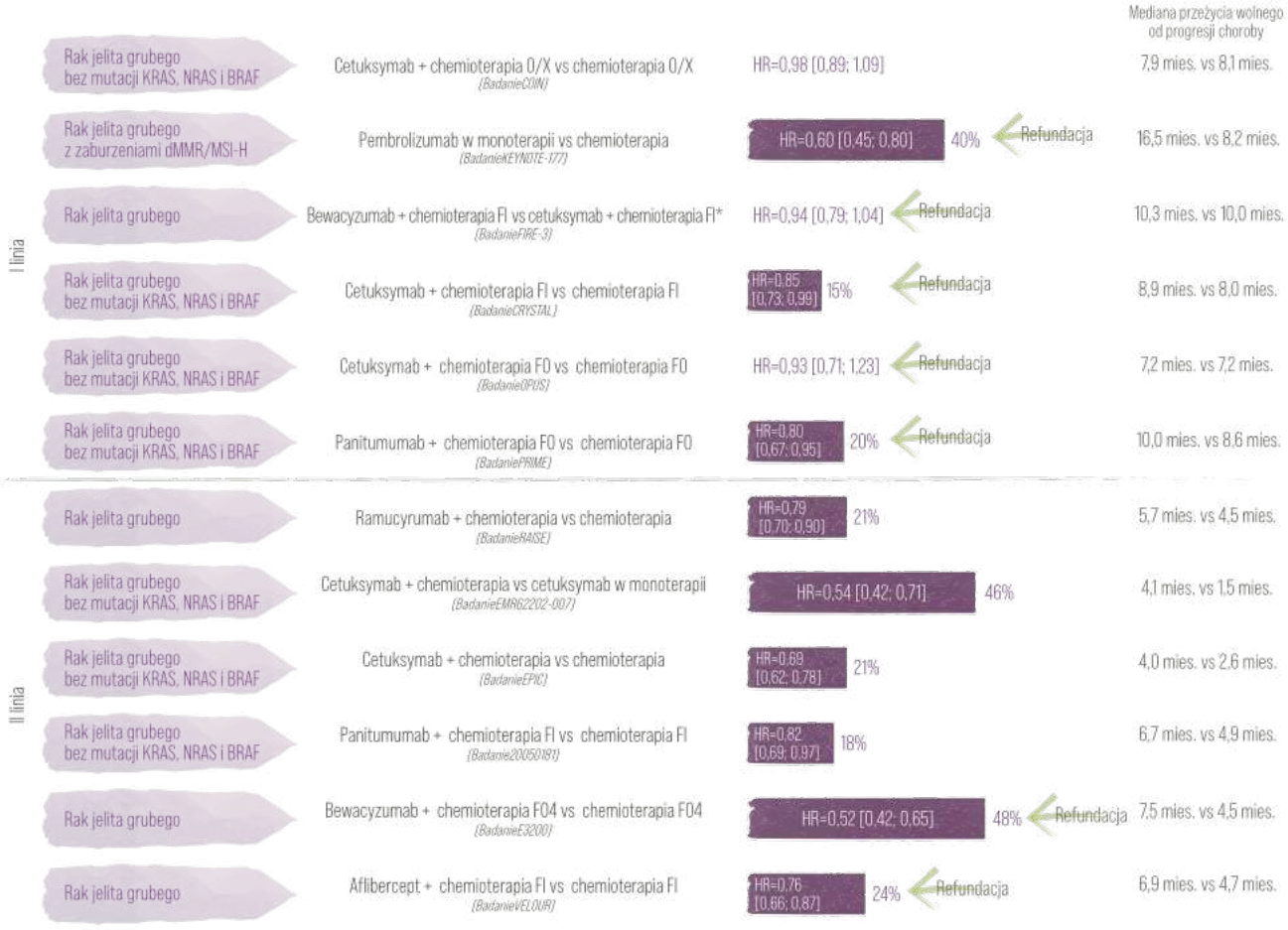
*e) Dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej pochodziły z dłuższego okresu obserwacji, dla którego HR wynosił 0,83 (0,70; 0,98).*

*f) Te same dane zostały przedstawione w rekomendacji Prezesa AOTMiT (brak dostępnej analizy weryfikacyjnej).*




**WYKRES 24.** REDUKCJA RYZYKA ZGONU (OS)W BADANIACH KLINICZNYCH DLA TERAPII CELOWANYCH I IMMUNOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z RAKIEM JELITA GRUBEGO (KOLEJNE LINIE LECZENIA) [145, 160–204, 206–211]

*Wartości HR podano wraz z 95% przedziałem ufności. Słupki dla redukcji ryzyka prezentowano wyłącznie w przypadku wyników istotnych statystycznie.*
*dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient), MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high).*
** Badanie bez grupy kontrolnej. ** Refundacja wyłącznie w II-V linii leczenia. *** Refundacja wyłącznie w III i IV linii leczenia.*
*a) Dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej pochodziły z dłuższego okresu obserwacji, dla którego HR wynosił 0,55 [0,41; 0,74] (przedstawiono wynik wyłącznie dla podgrupy KRAS-).*
*b) Dane przedstawione w rekomendacji Prezesa AOTMiT (brak dostępnej analizy weryfikacyjnej) pochodziły z dłuższego okresu obserwacji, dla którego HR wynosił 0,70 [0,47;1,05].*
*c) Te same dane zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej.*



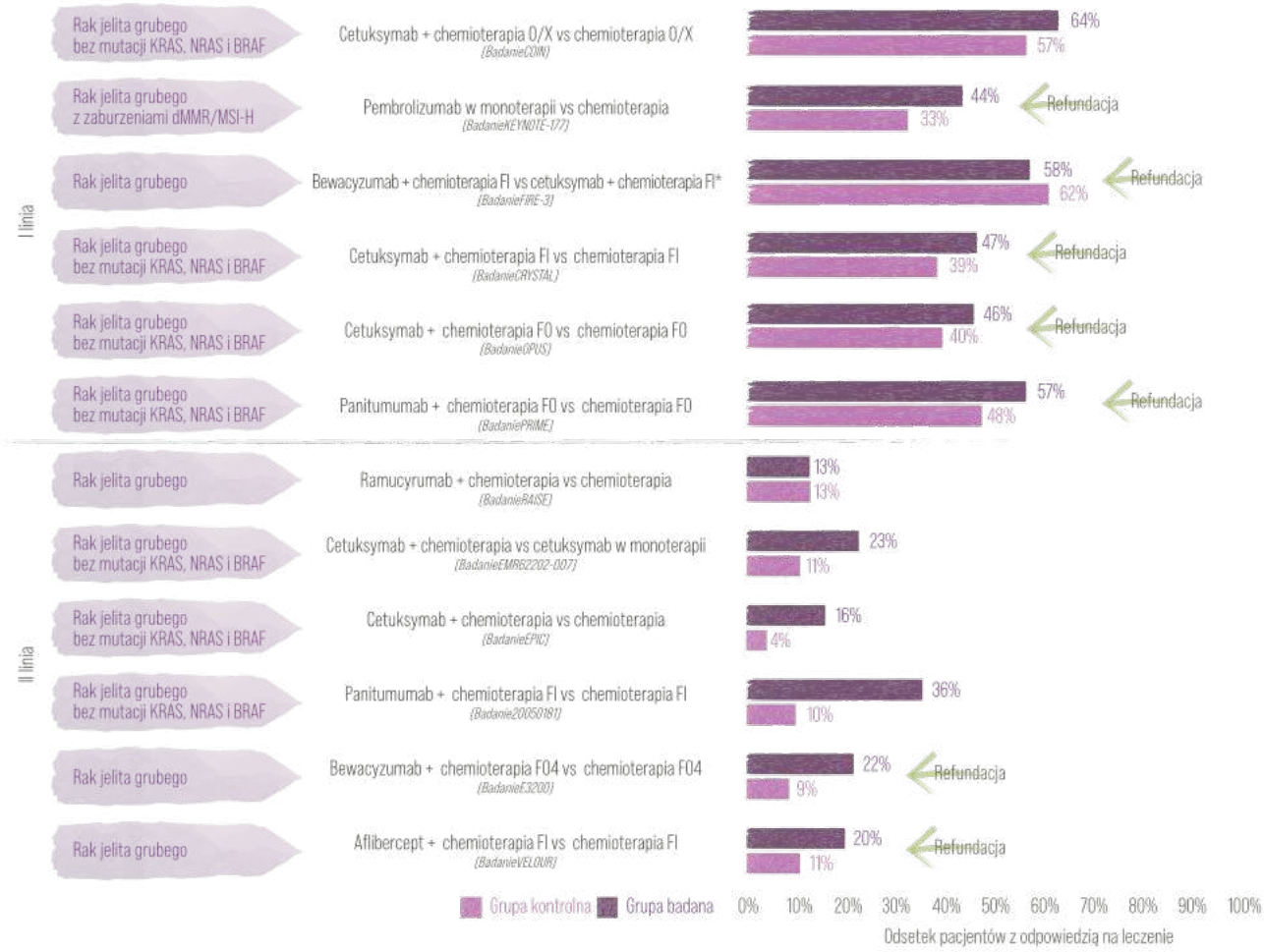

**WYKRES 25.** REDUKCJA RYZYKA ZGONU LUB PROGRESJI CHOROBY (PFS) W BADANIACH KLINICZNYCH DLA TERAPII CELOWANYCH I IMMUNOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z RAKIEM JELITA GRUBEGO (I I II LINIA LECZENIA) [145, 160–204, 206–211]

*Wartości HR podano wraz z 95% przedziałem ufności. Słupki dla redukcji ryzyka prezentowano wyłącznie w przypadku wyników istotnych statystycznie.*
*dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient), MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high).*
** Badanie zaprojektowano dla porównania cetuksymab + chemioterapiaFI vs bewacyzumab + chemioterapiaFI. Schematy leczenia: FI – FOLFIRI, FO – FOLFOX, FO4 – FOLFOX4, O/X - OxMdG/XELOX.*



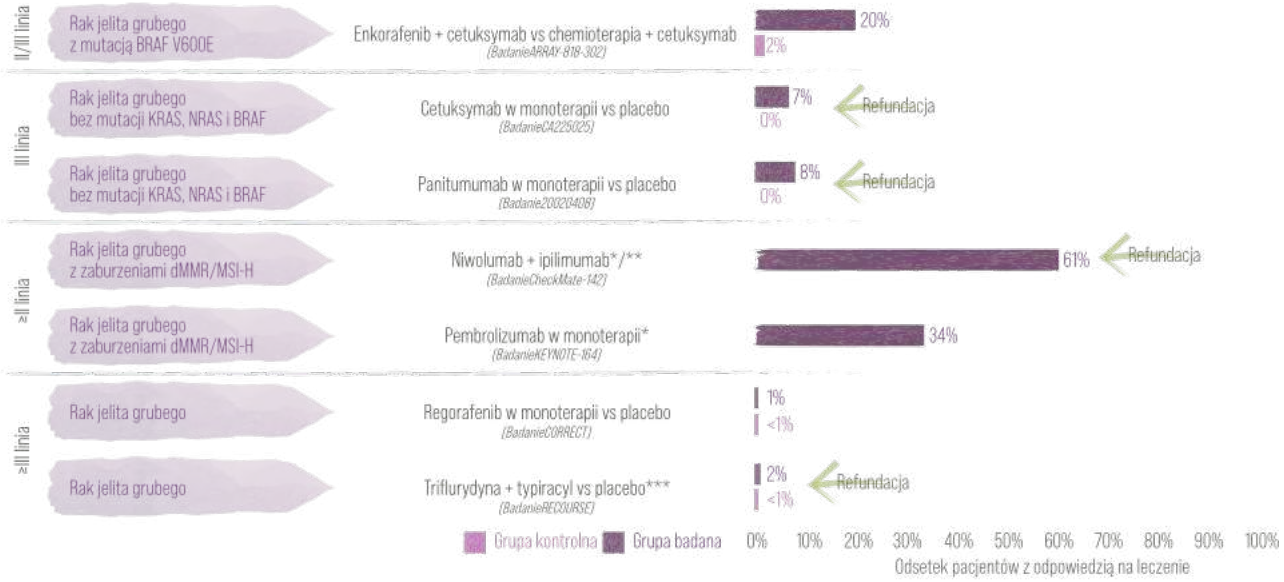

**WYKRES 26.** REDUKCJA RYZYKA ZGONU LUB PROGRESJI CHOROBY (PFS) W BADANIACH KLINICZNYCH DLA TERAPII CELOWANYCH I IMMUNOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z RAKIEM JELITA GRUBEGO [KOLEJNE LINIE LECZENIA] [145, 160–204, 206–211]

*Wartości HR podano wraz z 95% przedziałem ufności. Słupki dla redukcji ryzyka prezentowano wyłącznie w przypadku wyników istotnych statystycznie.*
*dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient), MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high).*
** Badanie bez grupy kontrolnej. ** Refundacja wyłącznie w II-V linii leczenia. *** Refundacja wyłącznie w III i IV linii leczenia.*




**WYKRES 27.** ODSETKI PACJENTÓW Z ODPOWIEDZIĄ NA LECZENIE W BADANIACH KLINICZNYCH DLA TERAPII CELOWANYCH I IMMUNOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z RAKIEM JELITA GRUBEGO (I I II LINIA LECZENIA) [145, 160–204, 206–211]

*dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient), MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high).*
** Badanie zaprojektowano dla porównania cetuksymab + chemioterapiaFI vs bewacyzumab + chemioterapiaFI. Schematy leczenia: FI – FOLFIRI, FO – FOLFOX, FOX – FOLFOX4, O/X – OxMdG/XELOX.*




**WYKRES 28.** ODSETKI PACJENTÓW Z ODPOWIEDZIĄ NA LECZENIE W BADANIACH KLINICZNYCH DLA TERAPII CELOWANYCH I IMMUNOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z RAKIEM JELITA GRUBEGO (KOLEJNE LINIE LECZENIA) [145, 160–204, 206–211]

*dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient), MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high).*
** Badanie bez grupy kontrolnej. ** Refundacja wyłącznie w III i IV linii leczenia.*

# 04

# ORGANIZACJA I REALIZACJA OPIEKI ONKOLOGICZNEJ W POLSCE

Optymalny proces diagnostyki i leczenia nowotworów złośliwych w Polsce wymaga kompleksowego podejścia i skoordynowania działań wielu specjalistów, m.in. z obszaru gastrologii, chirurgii i onkologii, ale też dostępu do wysokiej jakości badań diagnostycznych zarówno podstawowych, jak i tych bardziej zaawansowanych, w tym m.in. badań patomorfologicznych czy molekularnych.

Opieka onkologiczna nad pacjentem będącym w toku diagnozowania bądź z już zdiagnozowaną chorobą nowotworową jest realizowana poprzez świadczenia kontraktowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Działania te obejmują m.in. świadczenia z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, lecznictwa szpitalnego, rehabilitacji leczniczej oraz opieki paliatywnej i hospicyjnej. W ramach ww. świadczeń realizowane jest leczenie o charakterze radykalnym raków przełyku, żołądka i jelita grubego (leczenie operacyjne/chirurgiczne) czy radioterapia onkologiczna. Pacjenci onkologiczni mają też dostęp do leków refundowanych, ujętych w publikowanym co 2 miesiące obwieszczeniu Ministra Zdrowia [119] w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Większość leków dostępnych w terapii nowotworów złośliwych przełyku, żołądka i jelita grubego jest finansowana ze środków publicznych w Polsce przez NFZ w ramach programów lekowych oraz katalogu chemioterapii, przy czym te najnowocześniejsze ich rodzaje są refundowane najczęściej w ramach programów lekowych.

Znaczną zmianą dla wybranych pacjentów onkologicznych stało się wprowadzenie w latach 2020–2021 możliwości stosowania leczenia w warunkach domowych. Wśród chorych z rakiem jelita grubego początkowo najpierw pacjenci leczeni wyłącznie chemioterapią, a obecnie także i pacjenci leczeni w ramach programu lekowego mogą stosować chemioterapię domową przy użyciu jednorazowych pomp elastomerowych do terapii infuzyjnej stale podających lek. Celem tych zmian była poprawa jakości życia i komfortu pacjentów onkologicznych dzięki skróceniu czasu hospitalizacji, zmniejszeniu stresu związanego z pobytem w szpitalu, umożliwieniu bycia aktywnym zawodowo i zapobieganiu wykluczeniu społecznemu [212, 213].

Pacjenci, u których wyczerpano możliwości leczenia refundowanego mogą ubiegać się o dostęp do leczenia w procedurze Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) w ramach Funduszu Medycznego. Dostęp do terapii w ramach RDTL i związane z nim pewne ograniczenia stanowią jednak obecnie przedmiot wielu dyskusji [214].

Na przestrzeni ostatnich kilku lat prowadzone były w Polsce działania, których celem była poprawa koordynacji w procesie diagnostyczno-terapeutycznym, w tym poprawa dostępności do świadczeń, skrócenie czasu oczekiwania na nie czy poszerzenie wachlarza dostępnych możliwości terapeutycznych. Działania te objęły m.in. wprowadzenie Pakietu Onkologicznego czy Narodowej Strategii Onkologicznej (Rysunek 24).

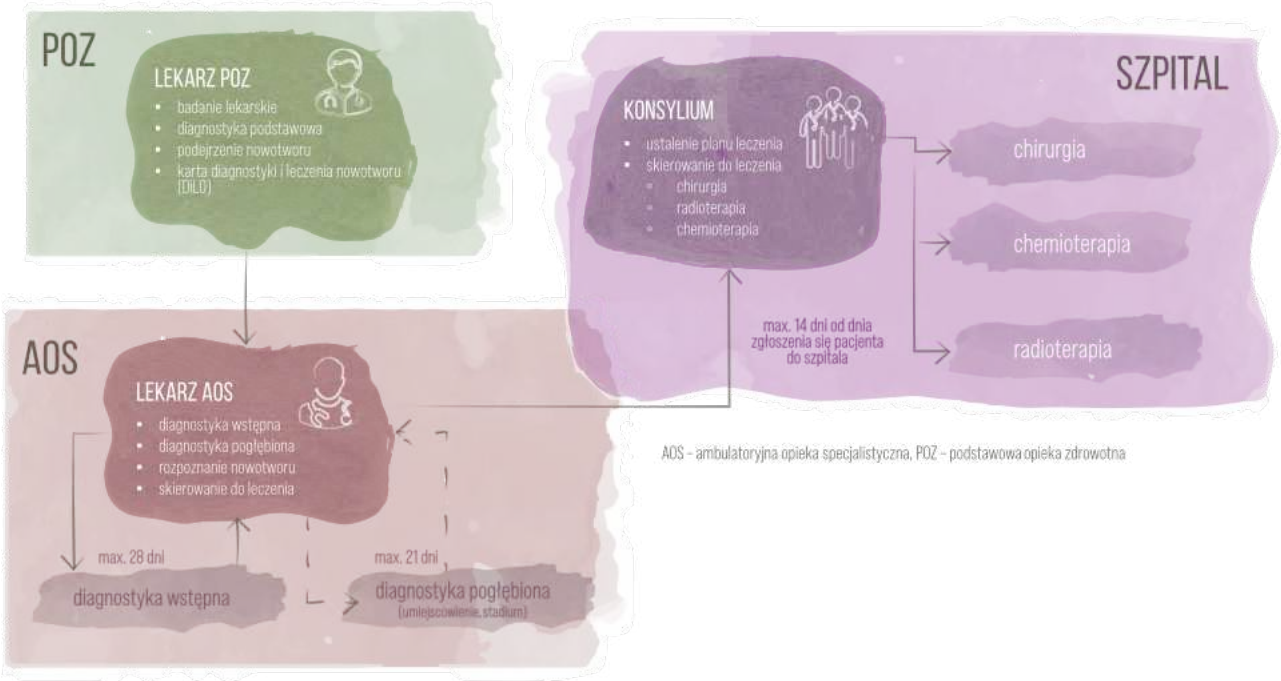



**RYSUNEK 24.** WYBRANE INICJATYWY I DZIAŁANIA MAJĄCE NA CELU POPRAWĘ KOORDYNACJI OPIEKI ONKOLOGICZNEJ W POLSCE

## Pakiet Onkologiczny

### KARTA DILO

W 2015 roku wprowadzono w Polsce tzw. pakiet onkologiczny. Zgodnie z jego założeniami, w sytuacji podejrzenia nowotworu złośliwego, lekarz podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) kieruje pacjenta do onkologa lub innego specjalisty właściwego względem lokalizacji nowotworu. W tym celu pacjentowi wydawana jest karta diagnostyki i leczenia onkologicznego (Karta DiLO), która nadaje uprawnienia do uzyskania świadczeń w ramach tzw. szybkiej ścieżki onkologicznej (Rysunek 25).




**RYSUNEK 25.** SCHEMAT DIAGNOSTYKI I LECZENIA W RAMACH TZW. PAKIETU ONKOLOGICZNEGO W POLSCE [216, 217]

*AOS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna, POZ – podstawowa opieka zdrowotna*

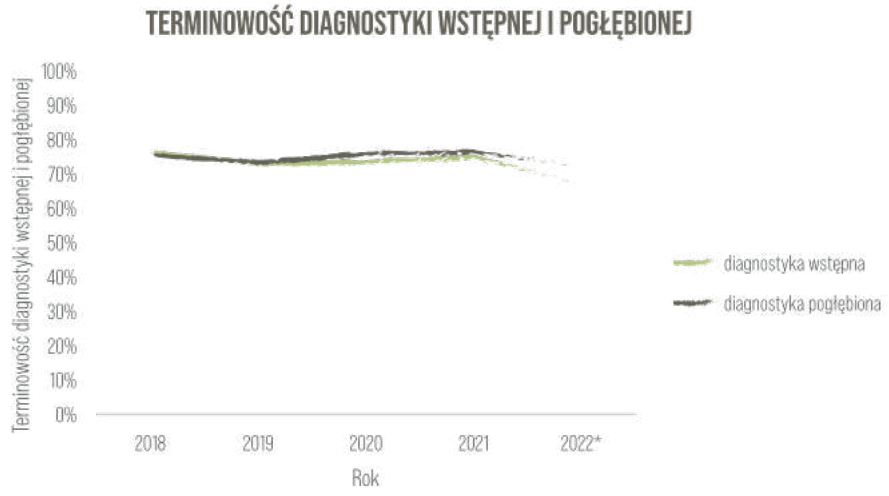
Karta DiLO pełni funkcję skierowania, umożliwia zapisanie pacjenta na odrębną listę oczekujących na diagnostykę onkologiczną, a także dokumentuje proces diagnostyki oraz leczenia pacjenta, aż do momentu ponownego przekazania jej do lekarza POZ po zakończeniu terapii [215]. Karta nie przysługuje pacjentom z nowotworami skóry z wyjątkiem czerniaka (wyłączone są kody ICD-10: C44 – inne nowotwory złośliwe skóry oraz D04 – rak in situ skóry [216]).

## REALIZACJA PROCESU DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO U PACJENTA ONKOLOGICZNEGO W POLSCE

Zgodnie z założeniami pakietu onkologicznego pacjent z podejrzeniem kancerogenezy nowotworu zostaje skierowany do lekarza specjalisty, który podejmuje decyzję o przeprowadzeniu diagnostyki wstępnej której celem jest potwierdzenie (lub wykluczenie) obecności nowotworu. Czas na wykonanie wstępnej diagnostyki onkologicznej nie powinien przekroczyć 28 dni. W przypadku wykrycia nowotworu lekarz specjalista kieruje pacjenta na diagnostykę pogłębioną, aby określić typ zmiany, stopień jej zaawansowania, a także liczbę i miejsca potencjalnych przerzutów. Czas na wykonanie pogłębionej diagnostyki onkologicznej nie powinien przekroczyć 21 dni [218].

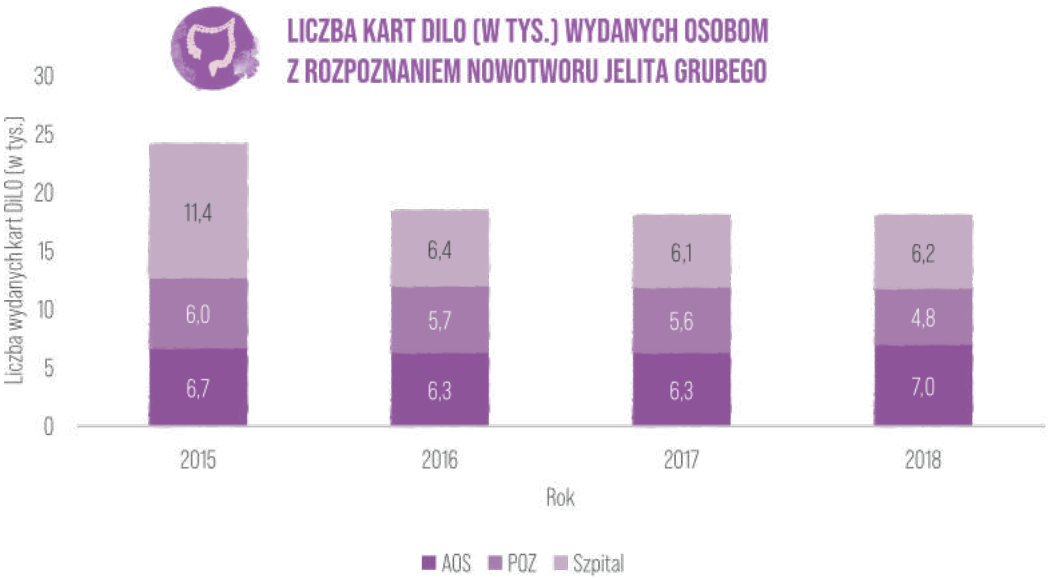
Pomimo przyjętych zakładanych maksymalnych terminów na poszczególne etapy diagnostyki tylko 66% diagnostyki wstępnej i 72% diagnostyki pogłębionej była wykonywana w terminie w okresie styczeń–listopad 2022 roku (Wykres 29) [219]. Mimo opóźnień w dotrzymywaniu założonych terminów posiadanie karty DiLO przyspiesza czas do rozpoczęcia terapii o średnio 2 tygodnie [220].

Wśród pacjentów z rozpoznaniem **nowotworów złośliwych z grupy jelita grubego i odbytu** (ICD-10: C18, C19, C20, C21 wraz z rozszerzeniami oraz D37.4 i D37.5) wydano łącznie prawie 80 tys. kart DiLO w latach 2015–2018. Najwięcej kart w ww. okresie wystawiono w 2015 roku, czyli w pierwszym roku funkcjonowania pakietu onkologicznego, co spowodowane było wejściem na ścieżkę szybkiej terapii onkologicznej pacjentów już wcześniej zdiagnozowanych i leczonych (Wykres 30) [88].




**WYKRES 29.** TERMINOWOŚĆ DIAGNOSTYKI WSTĘPNEJ I POGŁĘBIONEJ OFEROWANEJ W RAMACH PAKIETU ONKOLOGICZNEGO DLA WSZYSTKICH WŁĄCZONYCH DO PROGRAMU NOWOTWORÓW W LATACH 2019–2022 W POLSCE OBLICZONA JAKO ŚREDNIA DLA DANEGO ROKU, NA PODSTAWIE DANYCH CENTRALI NFZ WEDŁUG STANU NA DZIEŃ 06.12.2022 [219]

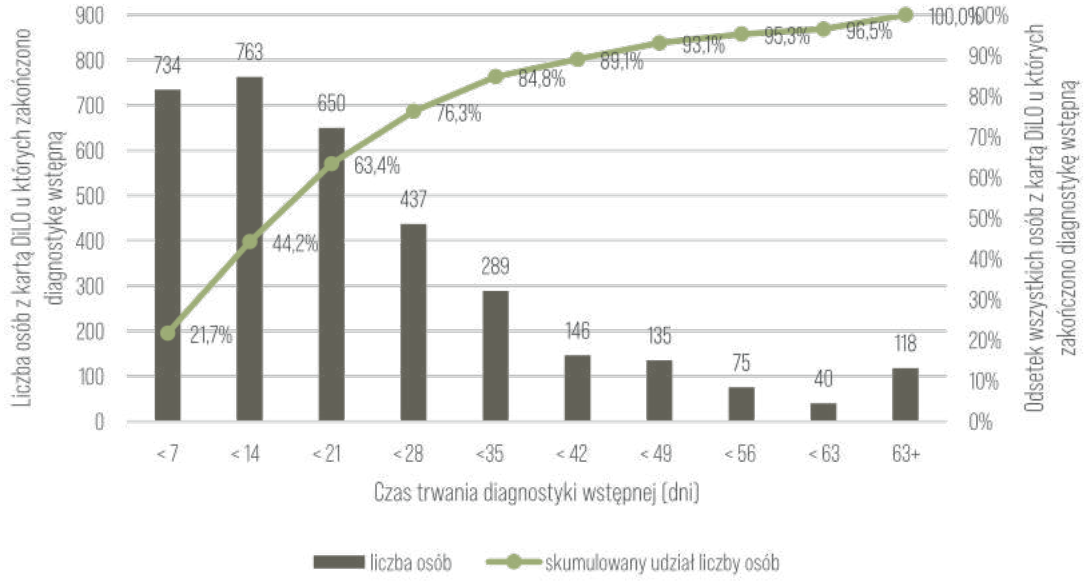
** Dane dla 2022 roku dotyczą wyłącznie okresu styczeń–listopad*



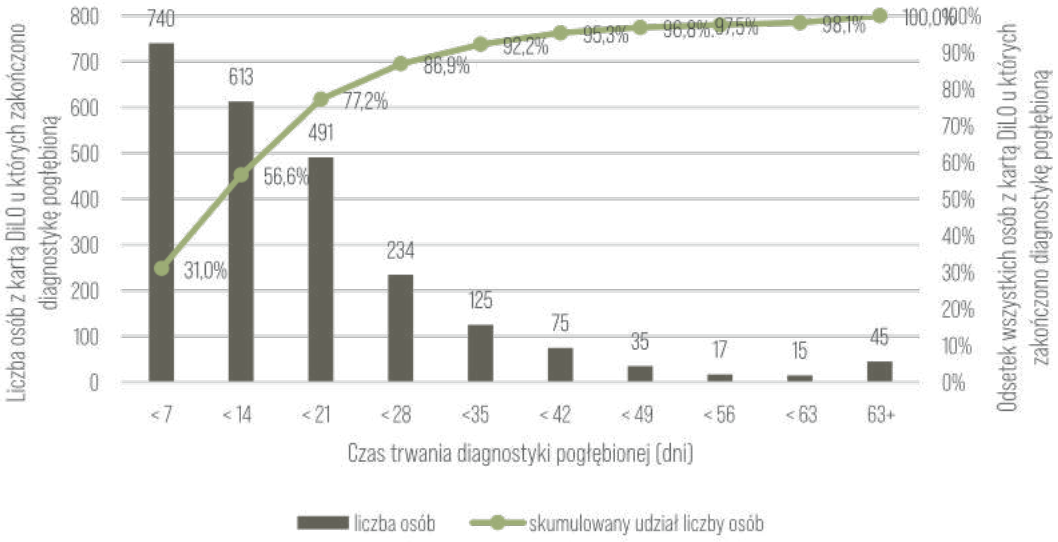

**WYKRES 30.** LICZBA KART DILO (W TYS.) WYDANYCH OSOBOM Z ROZPOZNANIEM NOWOTWORU JELITA GRUBEGO (ICD-10: C18, C19, C20, C21, D37.4, D37.5) W LATACH 2015-2018 Z WYSZCZEGÓLNIENIEM MIEJSCA WYSTAWIENIA KARTY, POLSKA (NFZ) [88]

*AOS - ambulatoryjna opieka specjalistyczna, D37.4 - nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze jamy ustnej i narządów układu pokarmowego - okrężnica, D37.5 - nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze jamy ustnej i narządów układu pokarmowego - odbytnica, POZ - podstawowa opieka zdrowotna*

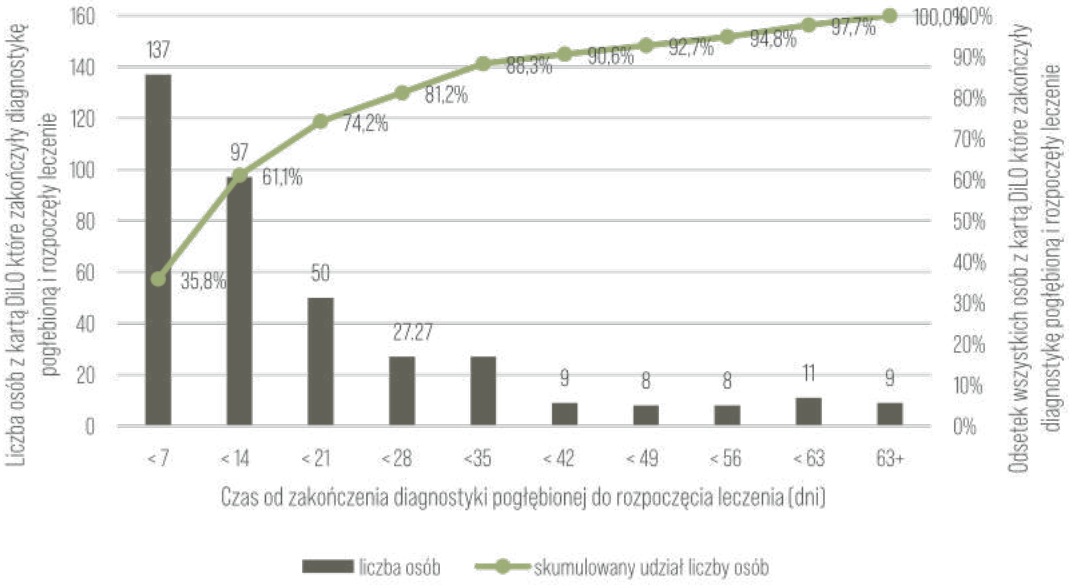
W 2018 roku zgodnie z wymogami pakietu onkologicznego w ciągu 28 dni zrealizowano diagnostykę wstępną u 76% pacjentów, diagnostykę pogłębioną zakończono u 77% osób w ciągu 21 dni, a leczenie rozpoczęto w ciągu 14 dni u 61% pacjentów (Wykres 31, Wykres 32, Wykres 33) [88].




**WYKRES 31.** ROZKŁAD LICZBY OSÓB Z KARTĄ DILO ZE WZGLĘDU NA LICZBĘ DNI DO UKOŃCZENIA ETAPU DIAGNOSTYKI WSTĘPNEJ W 2018 ROKU, POLSKA (NFZ) [88]




**WYKRES 32.** ROZKŁAD LICZBY OSÓB Z KARTĄ DILO ZE WZGLĘDU NA LICZBĘ DNI OD UKOŃCZENIA ETAPU DIAGNOSTYKI WSTĘPNEJ DO UKOŃCZENIA ETAPU DIAGNOSTYKI POGŁĘBIONEJ W 2018 ROKU, POLSKA (NFZ) [88]




**WYKRES 33.** ROZKŁAD LICZBY OSÓB Z KARTĄ DILO ZE WZGLĘDU NA LICZBĘ DNI OD UKOŃCZENIA ETAPU DIAGNOSTYKI POGŁĘBIONEJ DO ETAPU ROZPOCZĘCIA LECZENIA* W 2018 ROKU, POLSKA (NFZ) [88]

** Źródło danych zawiera niespójność - informacje w tekście odnoszą się do liczby dni pomiędzy datą porady kończącej diagnostykę pogłębioną a datą rozpoczęcia leczenia natomiast opis wykresu odnosi się do liczby dni od daty porady kończącej diagnostykę wstępną - przyjęto diagnostykę pogłębioną zamiast wstępnej [88]*

## REALIZACJA PROCESU DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO W POLSCE A PANDEMIA COVID-19 WYWOŁANA WIRUSEM SARS-COV-2

Należy zauważyć, że omówione powyżej dane odnoszą się do okresu sprzed pandemii COViD-19, która niewątpliwie utrudniła dostęp do ochrony zdrowia wielu grupom chorych. Z powodu pandemii ograniczone zostały badania diagnostyczne, przekładano lub zawieszano wykonywanie części świadczeń, znacznie wydłużyły się kolejki pacjentów, nastąpiło wyłączenie czy przejściowe zamknięcie wielu ośrodków i oddziałów onkologicznych z powodu szerzą cych się zakażeń lub konieczności wsparcia systemu w obliczu pandemii (np. tworzenie jednoimiennych szpitali zakaźnych). Nie bez znaczenia był również lęk pacjentów przed zakażeniem [221, 222].

Przedłużająca się pandemia COViD-19 wymusiła na ośrodkach wprowadzenie nowych zasad organizacji swoich struktur (pracownie diagnostyczne, oddziały) w celu podwyższenia bezpieczeństwa pacjentów i personelu medycznego, a tym samym zachowania ciągłości pracy (Rysunek 26) [223].



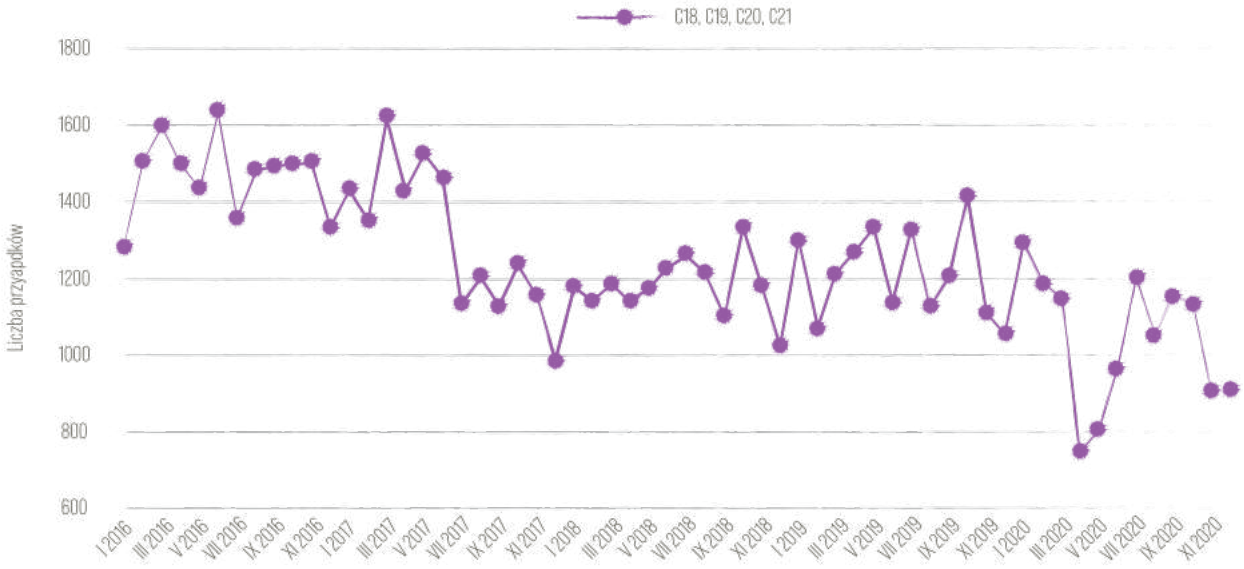

**RYSUNEK 26.** WYPRACOWANE W CZASIE PANDEMII COVID-19 ZASADY ORGANIZACJI W CELU POPRAWY BEZPIECZEŃSTWA (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [223])

W związku z rozwijającą się w 2020 roku pandemią COViD-19 obserwowany jest wyraźny spadek wystawionych kart DiLO w ramach rozpoznania raka jelita grubego (C18-C21) w 2. kwartale 2020 roku, sukcesywny wzrost w 3. kwartale, a następnie ponowny spadek na koniec roku (Wykres 34) [223, 224].

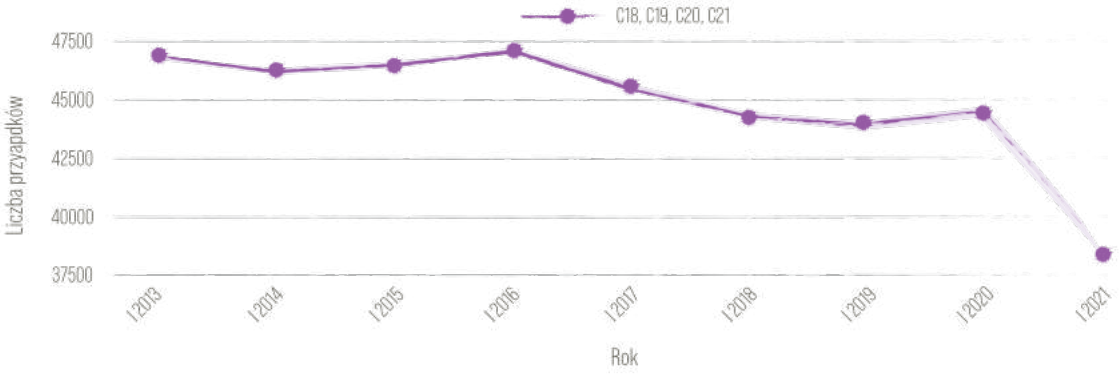
Spadek liczby wystawionych kart DiLO, czyli również rozpoznanych przypadków raka jelita grubego, prawdopodobnie miał swoje uzasadnienie m.in. w zmniejszeniu liczby wykonanych kolonoskopii przesiewowych w czasie szczytu pandemii COViD-19 w 2020 roku. Zgodnie z dostępnymi danymi z 23 września 2022 roku już od 2021 roku do połowy 2022 roku obserwowany był systematyczny i stopniowy wzrost liczby wystawianych kart DiLO (dane dla rozpoznania C18-C21 oraz D01: Rak in situ innych i nieokreślonych części narządów układu pokarmowego, D37: Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze jamy ustnej i narządów układu pokarmowego) [93].

W okresie pandemii widoczny był również znaczny spadek pierwszorazowych świadczeń udzielonych dla osób z rozpoznaniem ICD-10: C18-C21 (Wykres 35), a także ogółu kontaktów z ośrodkami systemu ochrony zdrowia osób z rozpoznaniem ICD-10: C18-C20 (Wykres 36) [224].

Niezaprzeczalnie wszystkie utrudnienia związane pandemią COViD-19 znalazły odzwierciedlenie w zmianie liczby wykonywanych procedur medycznych – w pierwszych 3 kwartałach 2020 roku nastąpił spadek liczby wykonywanych kolonoskopii o 42% względem analogicznego okresu w 2019 roku (Wykres 37) [221].



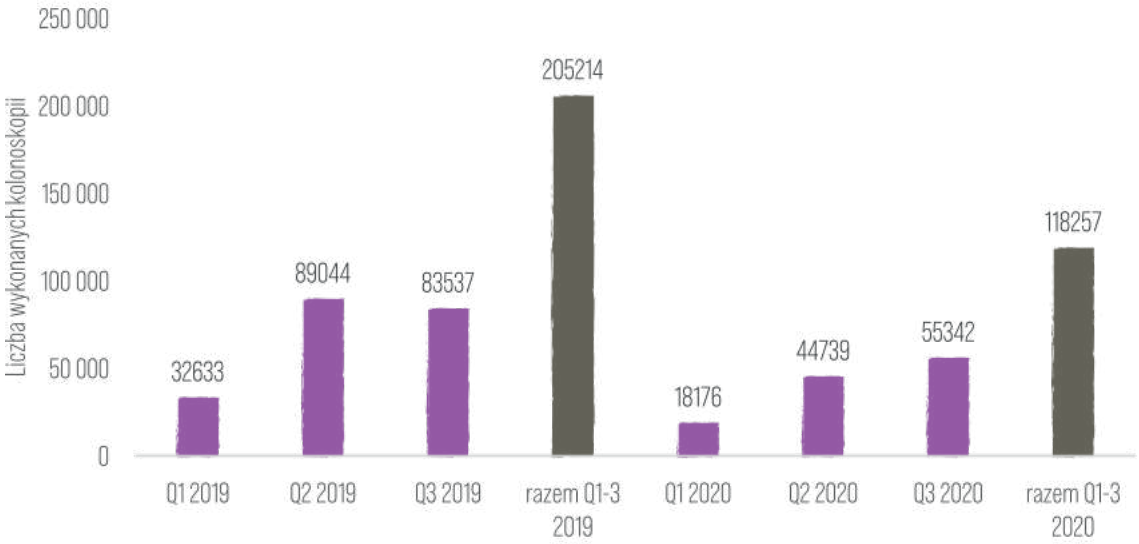

**WYKRES 34.** LICZBA KART DILO WYSTAWIONYCH W RAMACH ROZPOZNANIA RAKA JELITA GRUBEGO (C18-C21) W LATACH 2016–2020, POLSKA [224]




**WYKRES 35.** LICZBA PIERWSZORAZOWYCH ŚWIADCZEŃ UDZIELONYCH W RAMACH ROZPOZNANIA RAKA JELITA GRUBEGO (C18-C21) W LATACH 2013–2021, POLSKA [224]




**WYKRES 36.** LICZBA WSZYSTKICH ŚWIADCZEŃ UDZIELONYCH W RAMACH ROZPOZNANIA RAKA JELITA GRUBEGO (C18-C20) W LATACH 2018–2020, POLSKA [224]




**WYKRES 36.** LICZBA KOLONOSKOPII OGÓŁEM WYKONANYCH W TRZECH PIERWSZYCH KWARTAŁACH 2019 I 2020 ROKU, POLSKA (NFZ) [221]

## Koordynacja opieki onkologicznej

### WIELODYSCYPLINARNE ZESPOŁY TERAPEUTYCZNE

Wraz z wprowadzeniem pakietu onkologicznego powstały **wielodyscyplinarne zespoły terapeutyczne** (MDT, ang. *Multi Disciplinary Team*, konsylium onkologiczne). Rolą zespołu jest określenie sposobu oraz planu i harmoogramu leczenia pacjenta z chorobą onkologiczną. W skład zespołu wchodzą różni specjaliści – chirurg, onkolog kliniczny, radioterapeuta i radiolog, ale może być to też pielęgniarka, psycholog lub inny specjalista. W chorobach nowotworowych kluczową rolę odgrywa czas, stąd zgodnie z założeniami okres potrzebny na zebranie się takiego konsylium nie powinien przekraczać 2 tygodni [216, 217]. Tego rodzaju podejście poprzez uwzględnienie specjalistów z różnych dziedzin pozwala na zbudowanie optymalnego sposobu postępowania terapeutycznego w chorobach onkologicznych.

### SKOORDYNOWANY MODEL OPIEKI ONKOLOGICZNEJ

Od 2019 roku stopniowo wprowadzany jest w Polsce **skoordynowany model opieki onkologicznej**, który początkowo obejmował chorych z rakiem piersi (Kompleksowa opieka onkologiczną nad pacjentem z nowotworem piersi – KON-Pierś, *Breast Cancer Unit*), w swoim założeniu zapewniając im kompleksową diagnostykę, leczenie, rehabilitację oraz wsparcie psychologiczne.

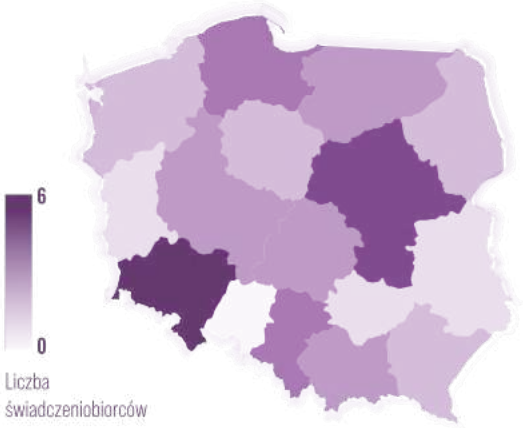
W 2021 roku do katalogu onkologicznych świadczeń kompleksowych dodana została opieka nad pacjentem z rakiem jelita grubego, a obecnie trwają prace nad rozwiązaniami dla nowotworów złośliwych płuca, nowotworów ginekologicznych i urologicznych [225, 226].

## CENTRUM KOMPETENCJI DLA RAKA JELITA GRUBEGO

W2021 roku wdrożony został wPolsce model Centrum Kompetencji dla raka jelita grubego, który uwzględnia aspekty diagnostyczno-terapeutyczne jak i monitorowanie w ramach kompleksowej opieki onkologicznej nad pacjentem z nowotworem jelita grubego (**KON-JG**, *Colorectal Cancer Unit*). Założeniem modelu jest eliminacja niekorzystnych zjawisk, do których zaliczono: fragmentację opieki oraz rozproszenie świadczeń i świadczeniodawców. Cały proces leczenia pacjenta onkologicznego (diagnostyka, terapia, wsparcie psychologiczne i monitorowanie po leczeniu) ma się odbywać w ramach jednego wyspecjalizowanego ośrodka oferującego dostęp do interdyscyplinarnego zespołu lekarzy specjalistów w dziedzinie m.in. chirurgii ogólnej lub onkologicznej, patomorfologii, gastroenterologii lub chorób wewnętrznych (Rysunek 27). Kompleksowe podejście w opiece nad pacjentem z rakiem jelita grubego ma pozwolić na poprawę dostępności i skuteczności leczenia, a także komfortu pacjenta [226, 227].

Świadczeniodawcy którzy zamierzają realizować świadczenia w ramach KON-JG muszą spełnić szereg wymogów formalnych (posiadać odpowiednie komórki organizacyjne), personalnych (zapewniać dostęp do wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów) oraz jakościowych (np. wykazać odpowiednie doświadczenie zabiegowe czy mieć wdrożone wystandaryzowane pisemne protokoły postępowania diagnostyczno-terapeutycznego; Rysunek 28, str. 77) [228].

Świadczenia KON-JG w 2021 i 2022 roku zakontraktowało w Polsce odpowiednio 35 i 36 świadczeniodawców, a według stanu na 24 lutego 2023 roku umowę na realizację świadczenia w 2023 roku posiadały 42 ośrodki (Rysunek 29, Wykres 38, str. 78) [229].




**RYSUNEK 29.** ROZKŁAD OŚRODKÓW POSIADAJĄCYCH ZAKONTRAKTOWANE ŚWIADCZENIE KON-JG W 2023 ROKU, POLSKA (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [229])

*Na podstawie danych Centrali NFZ wg. stanu na dzień 24.02.2023 r.*




**RYSUNEK 27.** ZAŁOŻENIA MODELU KON-JG (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [226])

### WYMAGANIA FORMALNE

- Posiadanie w lokalizacji komórek organizacyjnych:
  - oddział o profilu chirurgia ogólna lub chirurgia onkologiczna;
  - oddział o profilu onkologia kliniczna lub onkologia kliniczna/chemioterapia;
  - blok operacyjny;
  - oddział anestezjologii i intensywnej terapii;
  - poradnia chirurgii ogólnej lub chirurgii onkologicznej;
  - poradnia onkologiczna lub chemioterapii;
  - zakład patomorfologii;
  - pracownia endoskopii;
  - pracownia diagnostyki obrazowej: TK, RTG, USG.
- Zapewnienie realizacji świadczeń w zakresie:
  - radioterapii;
  - brachyterapii;
  - medycyny nuklearnej, PET, MRI;
  - diagnostyki genetycznej i molekularnej;
  - poradni gastroenterologii;
  - poradni, w której jest realizowana opieka stomijna (chirurgii ogólnej, onkologicznej lub proktologicznej).

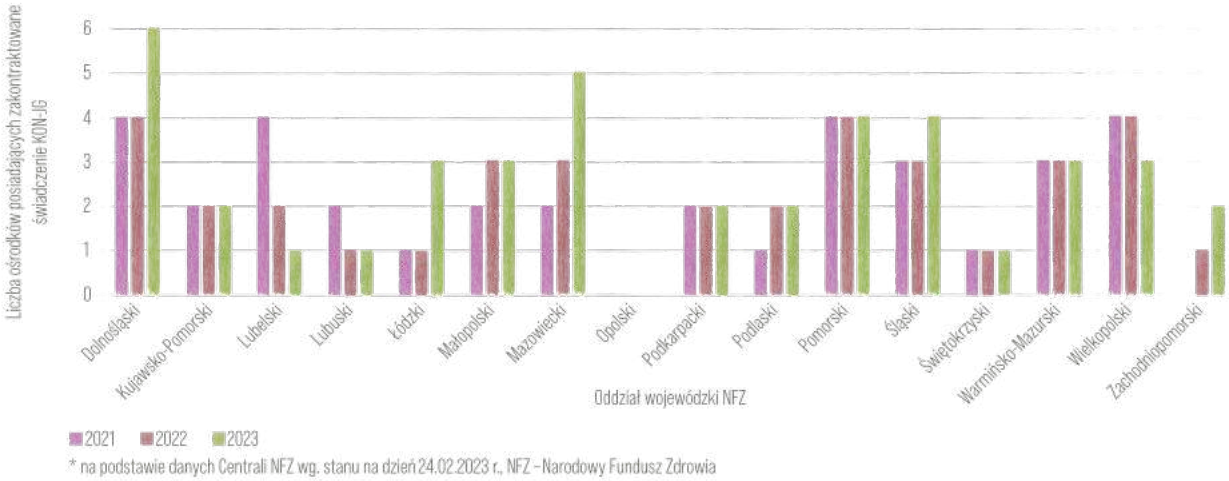
### WYMAGANIA PERSONALNE

- Zapewnienie personelu:
  - w oddziale o profilu chirurgia ogólna lub chirurgia onkologiczna – co najmniej dwóch lekarzy specjalistów w dziedzinie chirurgia ogólna lub chirurgia onkologiczna (udokumentowane doświadczenie obejmujące wykonanie w ostatnim roku kalendarzowym w roli operatora co najmniej 15 zabiegów usunięcia pierwotnego nowotworu jelita grubego oraz doświadczenie w zakresie zastosowania technik laparoskopowych lub transrektalnych);
  - w zakładzie patomorfologii – co najmniej dwóch lekarzy specjalistów w dziedzinie patomorfologii (udokumentowane doświadczenie obejmujące postawienie w ostatnim roku kalendarzowym co najmniej 30 rozpoznań pierwotnego nowotworu jelita grubego);
  - co najmniej dwóch lekarzy specjalistów w dziedzinie gastroenterologii lub chorób wewnętrznych lub chirurgii (udokumentowane doświadczenie obejmujące wykonanie w ostatnim roku kalendarzowym co najmniej 200 kolonoskopii, w tym co najmniej 40 zabiegów polipektomii endoskopowej);
  - co najmniej jeden lekarz specjalista w dziedzinie radioterapii onkologicznej (udokumentowane doświadczenie w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego);
  - co najmniej trzech lekarzy specjalistów onkologii klinicznej lub chemioterapii nowotworów (udokumentowane doświadczenie w leczeniu przeciwciałami monoklonalnymi i leczeniu skojarzonym);
  - pielęgniarki;
  - fizjoterapeuci;
  - psycholodzy lub psychoonkolodzy;
  - osoba planująca dietę;
  - koordynatorzy organizacyjni.

### WYMAGANIA JAKOŚCIOWE

- Spełnianie kryteriów jakościowych:
  - realizacja w ostatnim roku kalendarzowym co najmniej 75 zabiegów usunięcia pierwotnego nowotworu jelita grubego;
  - realizacja w ostatnim roku kalendarzowym co najmniej 200 kolonoskopii, w tym co najmniej 20 zabiegów polipektomii endoskopowej;
  - stosowanie technik laparoskopowych lub transrektalnych;
  - pracownia endoskopii zabiegowej z możliwością wykonywania pełnego zakresu procedur zabiegowych: endoskopowej mukozektomii, endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej, polipektomii, ablacji, udrożniania, protezowania, co najmniej dwóch metod hemostazy endoskopowej;
  - realizacja predykcyjnych badań genetycznych i molekularnych przez laboratorium genetyczne posiadające certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla biomarkera oznaczanego wskazaną metodą laboratoryjną;
  - realizacja predykcyjnych badań immunohistochemicznych przez zakład patomorfologii posiadający certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla biomarkera oznaczanego wskazaną metodą laboratoryjną;
  - wdrożone wystandaryzowane pisemne protokoły dotyczące diagnostyki i postępowania terapeutycznego we wszystkich stadiach zaawansowania.

**RYSUNEK 28.** UPROSZCZONE WYMAGANIA KWALIFIKUJĄCE DO UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ W RAMACH KON-JG [228]




* na podstawie danych Centrali NFZ wg. stanu na dzień 24.02.2023 r., NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

**WYKRES 38.** LICZBA OŚRODKÓW POSIADAJĄCYCH ZAKONTRAKTOWANE ŚWIADCZENIE KON-JG W LATACH 2021-2023*, POLSKA (OPRACOWANIE WŁASNE NA PODSTAWIE [229])

## Narodowa Strategia Onkologiczna

W związku ze wzrostem zachorowań na choroby nowotworowe w Polsce w 2020 roku przyjęty został Program pn. Narodowa Strategia Onkologiczna (NSO). NSO jest programem wieloletnim na lata 2020–2030, wprowadzającym kompleksowe zmiany w polskiej onkologii. NSO wytycza kierunki rozwoju systemu opieki zdrowotnej w zakresie onkologii, wskazując na 5 obszarów strategicznych, kluczowych dla poprawy skuteczności terapii onkologicznych i dostosowania rozwiązań systemowych do potrzeb pacjentów z chorobą nowotworową (Rysunek 30) [230].

Celem nadrzędnym NSO jest wzrost odsetka osób przeżywających 5 lat od zakończenia terapii onkologicznej, a także zwiększenie wykrywalności




**RYSUNEK 30.** OBSZARY NARODOWEJ STRATEGII ONKOLOGICZNEJ [230]

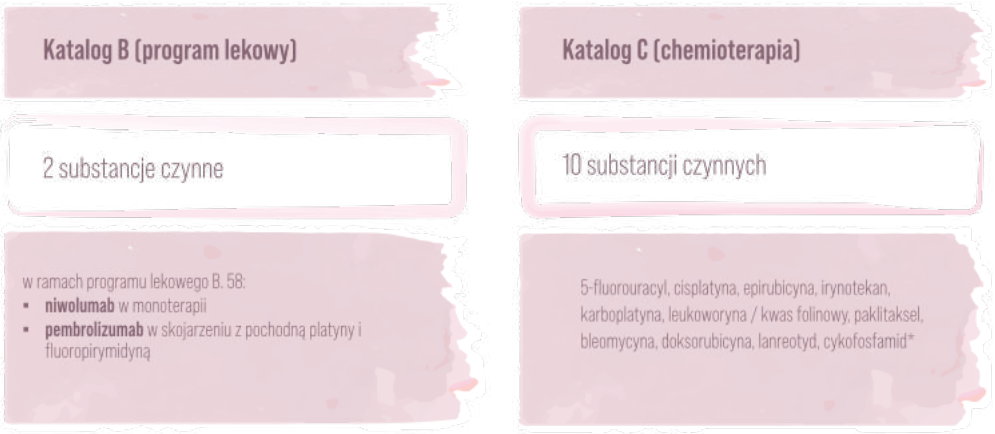
nowotworów we wczesnych stadiach oraz poprawa jakości życia pacjentów w trakcie i po ukończonym leczeniu. Realizacja programu ma umożliwić odwrócenie niekorzystnych trendów takich jak fragmentacja opieki, rozproszenie świadczeń i ośrodków onkologicznych, które dotychczas wpływały na jakość leczenia onkologicznego, a co za tym idzie ma zwiększyć szanse pacjentów na wyjście z choroby nowotworowej [230].

## Systemowe leczenie onkologiczne w Polsce

Rokowanie pacjentów z rakiem przełyku, żołądka i jelita grubego z zależy w głównej mierze od stopnia zaawansowania nowotworu i jego resekcyjności, a także od obecności przerzutów odległych. Obecnie dużo przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego diagnozowanych jest w bardzo zaawansowanych stadiach, tj. z obecnością przerzutów regionalnych lub odległych. Pacjenci tacy najczęściej nie kwalifikują się do leczenia radykalnego, mogą być natomiast leczeni terapiami systemowymi obejmującymi różne substancje czynne (chemioterapia, immunoterapia, leki celowane molekularnie). W poniższym rozdziale skupiono się na sytuacji najgorzej rokujących pacjentów, analizując obecnie refundowane w Polsce dla tej grupy chorych opcje leczenia farmakologicznego.

### RAK PRZEŁYKU

Pacjenci z zaawansowanym rakiem przełyku (ICD-10: C15) mają obecnie w Polsce dostęp do terapii finansowanej ze środków publicznych w ramach katalogu B (program lekowy) i C (chemioterapia, Rysunek 31) obwieszczenia refundacyjnego.




**RYSUNEK 31.** PODSUMOWANIE STATUSU REFUNDACYJNEGO W LECZENIU RAKA PRZEŁYKU [119]

** Cyklofosfamid dostępny jest w ramach wykazu otwartego (katalog A).*

Dla pacjentów z rakiem przełyku dostępnych w leczeniu chemioterapeutycznym jest 10 substancji, których skuteczność jest jednak ograniczona. Z kolei możliwość stosowania nowoczesnych form terapii w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10 C15-C16)" pojawiła się niedawno.

- Od 1 listopada 2022 roku pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym o zaawansowaniu lokoregionalnym, będący po niepowodzeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnej platyny i fluoropirymidynie mogą skorzystać z nowoczesnej monoimmunoterapii niwolumabem [119].
- Natomiast od 1 marca 2023 roku program lekowy został poszerzony o terapię pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę stosowaną w ramach I linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem przełyku lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego bez obecnej nadekspresji HER2. Pembrolizumab dostępny jest tylko dla chorych z łącznym pozytywnym wynikiem ekspresji PD-L1 ≥10 [119].

Ze względu na fakt, że leczenie niwolumabem i pembrolizumabem jest możliwe od niedawna, NFZ nie raportował jeszcze informacji o liczbie pacjentów leczonych w programie tymi lekami ani o kwocie refundacji. Natomiast w całym programie B.58 obejmującym raka przełyku i raka żołądka w pierwszej połowie 2022 roku leczonych było 175 pacjentów [231].

## PROGRAM LEKOWY B. 58 „LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PRZEŁYKU I ŻOŁĄDKA (ICD-10: C15-C16)"

**Pembrolizumab w skojarzeniu z pochodną platyny i fluoropirymidyną**

W ramach programu lekowego finansowana jest jedna linia leczenia (**I linia leczenia**)

**Najważniejsze kryteria włączenia**

- Potwierdzony rak płaskonabłonkowy lub gruczołowy przełyku miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub z przerzutami lub gruczołowy HER2- zaawansowany lub z przerzutami rak połączenia przełykowo-żołądkowego
- Potwierdzona ekspresja PD-L1 CPS ≥10
- Brak wcześniejszego leczenia systemowego
- Sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG
- Wiek ≥18 lat

**Niwolumab w monoterapii**

W ramach programu lekowego finansowana jest jedna linia leczenia (**II linia leczenia**)

**Najważniejsze kryteria włączenia**

- Potwierdzony rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym o zaawansowaniu lokoregionalnym
- Niepowodzenie chemioterapii I linii opartej na pochodnej platyny i fluoropirymidynie
- Sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG
- Wiek ≥18 lat

**RYSUNEK 32.** NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE DOTYCZĄCE REFUNDACJI LECZENIA RAKA PRZEŁYKU W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO B.58 „LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA PRZEŁYKU I ŻOŁĄDKA (ICD-10 C15-C16)" [119]

*CPS - łączny pozytywny wynik (ang. combined positive score); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1 ligand)*




**RYSUNEK 33.** PODSUMOWANIE REFUNDOWANYCH W POLSCE FARMAKOTERAPII ZAAWANSOWANEGO RAKA PRZEŁYKU W ZALEŻNOŚCI OD LINII [119]

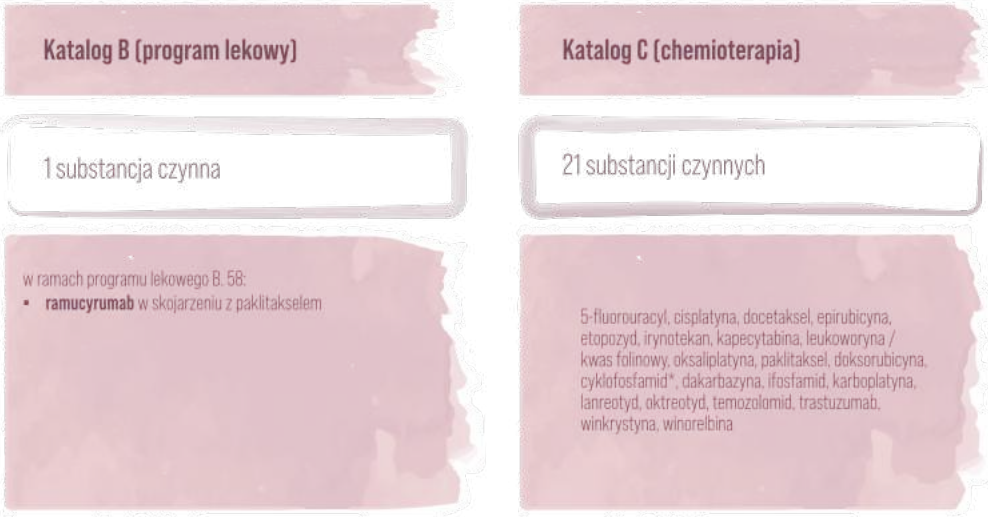
** Dotyczy płaskonabłonkowego raka przełyku, gruczolakoraka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego; z CPS PD-L1 ≥10.*

*** Dotyczy wyłącznie płaskonabłonkowego raka przełyku; brak refundacji w gruczolakoraku przełyku.*

## RAK ŻOŁĄDKA

Pacjenci z rakiem żołądka (ICD-10: C16) mają w Polsce obecnie możliwość stosowania terapii finansowanych ze środków publicznych w ramach katalogu B (program lekowy) lub katalogu C (chemioterapia, Rysunek 34).

Dla pacjentów z rakiem żołądka dostępnych jest 21 substancji w ramach katalogu chemioterapii oraz tylko 1 cząsteczka w ramach programu lekowego B. 58 „Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10 C15-C16)", którą stanowi ramucyrumab stosowny w skojarzeniu z paklitakselem w II linii leczenia. Terapia ta dostępna jest w ramach programu lekowego od 1 listopada 2022 roku (Rysunek 35) [119].




**RYSUNEK 34.** PODSUMOWANIE STATUSU REFUNDACYJNEGO W LECZENIU RAKA ŻOŁĄDKA [119]

** Cyklofosfamid dostępny jest także w ramach wykazu otwartego (katalog A).*

## PROGRAM LEKOWY B. 58 „LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PRZEŁYKU I ŻOŁĄDKA (ICD-10: C15-C16)"

**Ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem**

W ramach programu lekowego finansowana jest jedna linia leczenia (**II linia leczenia**)

**Najważniejsze kryteria włączenia**

- Histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego
- Sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG
- Udokumentowana obiektywna radiologiczna lub kliniczna progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną
- Wiek ≥18 lat

**RYSUNEK 35.** NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE DOTYCZĄCE REFUNDACJI LECZENIA RAKA ŻOŁĄDKA W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO B.58 „LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA PRZEŁYKU I ŻOŁĄDKA (ICD-10 C15-C16)" [119]

Od 1 marca 2014 roku do 28 lutego 2023 roku w programie lekowym B.58 dostępne było także leczenie trastuzumabem. Aktualnie terapia ta jest dostępna w ramach katalogu chemioterapii w skojarzeniu z cisplatyną (albo oksaliplatyną) i fluorouracylem lub cisplatyną (albo oksaliplatyną) i kapecytabiną dla chorych z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego z zaawansowaniem w stadium uogólnienia z wskazaniami do leczenia paliatywnego zgodnymi z charakterystyką produktu leczniczego lub polskimi wytycznymi praktyki klinicznej. Refundacja trastuzumabu dotyczy pacjentów, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną przez wynik IHC3+ lub amplifikację genu HER2 w badaniu FISH [119]. Rocznie leczonych trastuzumabem w ramach programu B.58 było średnio około 170–220 pacjentów.

Z kolei ze względu na fakt, że leczenie ramucyrumabem jest możliwe od niedawna, NFZ nie raportował jeszcze informacji o liczbie pacjentów leczonych w programie tym lekiem czy kwocie refundacji. Natomiast w całym programie B.58 obejmującym raka przełyku i raka żołądka w pierwszej połowie 2022 roku leczonych było 175 pacjentów [231].

| | Leczenie celowane Anty-HER2 | Leczenie celowane Anty-VEGF | Chemioterapia, w tym trastuzumab |
|---|---|---|---|
| **Leczenie uzupełniające** | × | × | ✓ |
| **I linia** | **Trastuzumab** w skojarzeniu z **cisplatyną** (oksaliplatyną) i **fluorouracylem** lub **cisplatyną** (oksaliplatyną) i **kapecytabiną*** | × | ✓ |
| **II linia** | × | **Ramucyrumab** w skojarzeniu z **paklitakselem**** | ✓ |
| **III i kolejne linie** | × | × | ✓ |

**RYSUNEK 36.** PODSUMOWANIE REFUNDOWANYCH W POLSCE FARMAKOTERAPII ZAAWANSOWANEGO RAKA ŻOŁĄDKA W ZALEŻNOŚCI OD LINII [119]

** Dotyczy gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją receptora HER2.*

*** Dotyczy gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego.*

*W 2023 roku trastuzumab został przeniesiony z programu lekowego B.58 do katalogu chemioterapii.*

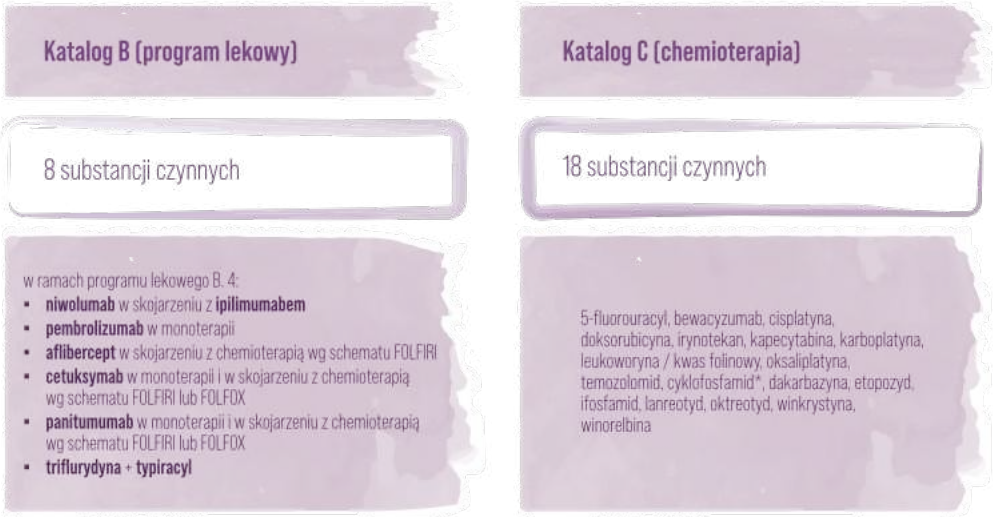
## RAK JELITA GRUBEGO

Terapia raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) w Polsce finansowana jest ze środków publicznych w ramach katalogu B (program lekowy) lub C (chemioterapia, Rysunek 37).

Dla pacjentów z rakiem jelita grubego dostępnych w leczeniu chemioterapeutycznym jest 18 substancji. Pacjenci z rakiem jelita grubego mają również dostęp do terapii w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)":

- niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem od 1 marca 2023 roku,
- pembrolizumabem w monoterapii od 1 marca 2023 roku,
- aflibercептem w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI od 1 lipca 2017 roku,
- cetuksymabem
  - » w monoterapii od 1 maja 2012 roku,
  - » w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI od 1 lipca 2017 roku,
  - » w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX od 1 marca 2021 roku,
- panitumumabem
  - » w monoterapii od 1 maja 2012 roku,
  - » w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI od 1 listopada 2020 roku,
  - » w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX od 1 stycznia 2018 roku,
- terapią skojarzoną trifluridyną i typiracylem od 1 listopada 2019 roku (Rysunek 38) [119].

Dostępna od niedawna w programie lekowym terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem dotyczy leczenia II-V linii, a monoterapia pembrolizumabem dotyczy I linii. Oba leki są dopuszczone dla pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, ang. *mismatch repair deficient*) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w tkance nowotworowej (MSI-H, ang. *microsatelite instability-high*) [119].

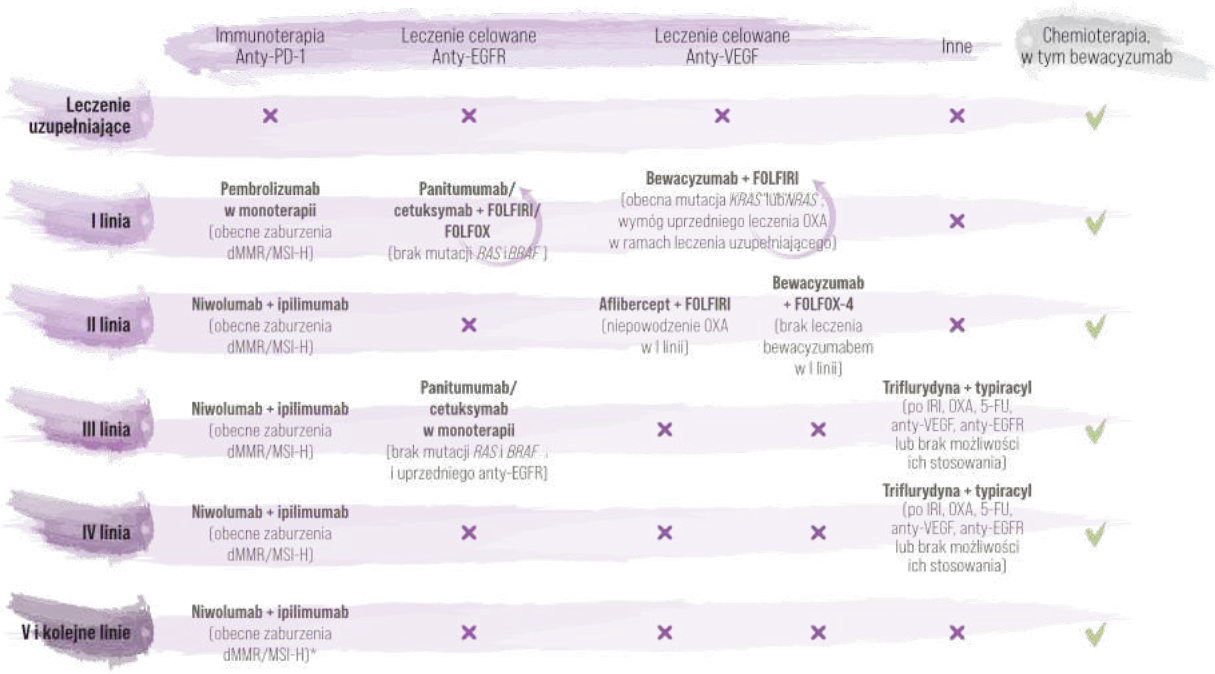



**RYSUNEK 37.** PODSUMOWANIE STATUSU REFUNDACYJNEGO W LECZENIU RAKA JELITA GRUBEGO [119]

** Cyklofosfamid dostępny jest także w ramach wykazu otwartego (katalog A).*

Finansowanie cetuksymabu i panitumumabu w ramach programu lekowego zawężone jest do dwóch linii leczenia – I linii leczenia w przypadku skojarzenia i III linii leczenia w przypadku monoterapii. Wskazanie rejestracyjne terapii skojarzonej trifluorydyną i typiracylem dotyczy pacjentów uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami, jednakże ze środków publicznych finansowana jest tylko terapia III oraz IV linii [119]. Do 28 lutego 2022 roku w ramach programu lekowego B.4 refundowana była także terapia bewacyzumabem, natomiast aktualnie jest ona dostępna w ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniach węższych niż zarejestrowane – w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: FOLFIRI w I linii leczenia lub FOLFOX-4 w II linii leczenia [119].

W pierwszej połowie 2022 roku w ramach programu B.4 było leczonych ponad 4300 pacjentów (Rysunek 40) [231].




**RYSUNEK 39.** PODSUMOWANIE REFUNDOWANYCH W POLSCE FARMAKOTERAPII ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO W ZALEŻNOŚCI OD LINII [119]

*5-FU – 5-fluorouracyl; dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient); IRI – irynotekan; MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatelite instability-high); OXA – oksaliplatyna*

*Okrągła strzałka oznacza możliwość powtórzenia schematu terapeutycznego w przypadku progresji, o ile wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie / stabilizację nowotworu.*

*W 2022 roku bewacyzumab został przeniesiony z programu lekowego B.4 do katalogu chemioterapii.*

** Refundacja do V linii leczenia włącznie.*

# PROGRAM LEKOWY B. 4 „LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10: C18-C20)"

## Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

W ramach programu lekowego finansowane są cztery linie leczenia (**II-V linia leczenia**)

### Najważniejsze kryteria włączenia

- Histologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym
- Brak możliwości wykonania radykalnego leczenia operacyjnego
- Stwierdzone zaburzenia mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna w tkance nowotworowej
- Nieskuteczność lub nieakceptowalna toksyczność wcześniejszego leczenia systemowego co najmniej dwulekowego zawierającego fluoropirymidynę w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekanem
- Stan sprawności w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO

## Pembrolizumab w monoterapii

W ramach programu lekowego finansowana jest jedna linia leczenia (**I linia leczenia**)

### Najważniejsze kryteria włączenia

- Histologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium uogólnienia
- Potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR)
- Brak możliwości wykonania radykalnego leczenia operacyjnego
- Brak wcześniejszego leczenia z powodu choroby przerzutowej
- Stan sprawności w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHOa
- Wiek ≥18 lat

## Aflibercept w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI

W ramach programu lekowego finansowana jest jedna linia leczenia (**II linia leczenia**)

### Najważniejsze kryteria włączenia

- Histologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium uogólnienia
- Brak możliwości wykonania radykalnej metastazektomii
- Udokumentowana nieskuteczność chemioterapii I linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny
- Brak wcześniejszego stosowania irynotekanu lub afliberceptu
- Stan sprawności w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHOa
- Wiek ≥18 lat

## Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI lub FOLFOX Cetuksymab w monoterapii

W ramach programu lekowego finansowana są dwie linie leczenia (cetuksymab w skojarzeniu – **I linia leczenia**, cetuksymab w monoterapii – **III linia leczenia**)

### Najważniejsze kryteria włączenia

- Histologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium uogólnienia
- Brak możliwości wykonania radykalnego leczenia operacyjnego
- Nieobecne mutacje KRAS, NRAS, BRAF
- Brak wcześniejszego leczenia systemowego (cetuksymab w skojrzeniu)
- Stan sprawności w stopniu 0-1 (cetuksymab w skojarzeniu) lub 0-2 (cetuksymab w monoterapii) według kryteriów Zubroda-WHO
- Wiek ≥18 lat

## Panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI lub FOLFOX Panitumumab w monoterapii

W ramach programu lekowego finansowana są dwie linie leczenia (panitumumab w skojarzeniu – **I linia leczenia**, panitumumab w monoterapii – **III linia leczenia**)

### Najważniejsze kryteria włączenia

- Histologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium uogólnienia
- Brak możliwości wykonania radykalnego leczenia operacyjnego
- Nieobecne mutacje KRAS, NRAS, BRAF
- Brak wcześniejszego leczenia systemowego (panitumumab w skojrzeniu)
- Stan sprawności w stopniu 0-1 (panitumumab w skojarzeniu) lub 0-2 (panitumumab w monoterapii) według kryteriów Zubroda-WHO
- Wiek ≥18 lat

## Trifluridyna + typiracyl

W ramach programu lekowego finansowane są dwie linie leczenia (**III i IV linia leczenia**)

### Najważniejsze kryteria włączenia

- Histologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium uogólnienia
- Nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR lub brak możliwości zastosowania ww. metod
- Stan sprawności w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO
- Wiek ≥18 lat

WHO=0 dla dowolnej liczby przerzutów odległych; WHO=1 tylko dla jednego przerzutu odległego

**RYSUNEK 38.** NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE DOTYCZĄCE REFUNDACJI LECZENIA RAKA JELITA GRUBEGO W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO B.4 „LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10 C18-C20)" [119]




**RYSUNEK 40.** LICZBA PACJENTÓW LECZONYCH POSZCZEGÓLNYMI SUBSTANCJAMI W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO B.4 „LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10 C18-C20)" W LATACH 206-2021 ORAZ W PIERWSZEJ POŁOWIE 2022 ROKU [231]



# 05

## OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE

Choroby nowotworowe stanowią obciążenie na wielu płaszczyznach i obszarach – dotykając samego pacjenta jak i jego otoczenie, a także generując koszty związane z procedurami diagnostyki i leczenia oraz koszty pośrednie, spowodowane m.in. ograniczeniem aktywności zawodowej chorego.

## CHOROBA NOWOTWOROWA OBCIĄŻA NIE TYLKO PACJENTA, ALE I JEGO NAJBLIŻSZE OTOCZENIE

Nowotwory przełyku i żołądka, a także jelita grubego należą do grona chorób stanowiących istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego, czego powodem jest wysoka śmiertelność, jak również negatywny wpływ objawów choroby i działań niepożądanych związanych z leczeniem na jakość życia pacjentów. Na podstawie przeglądu systematycznego literatury stwierdzono, że zwiększone obciążenie chorobą u pacjentów z rakiem żołądka wynika z objawów nowotworu, takich jak ból brzucha, niestrawność, zmęczenie, zaparcia, nudności i wymioty. Niekorzystny wpływ u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby nowotworowej mają również działania niepożądane chemioterapii, w tym przede wszystkim ból brzucha, zmęczenie, wymioty i nudności czy biegunki [232]. Dolegliwości fizyczne przekładają się z kolei na obciążenie psychiczne chorego, mogą też wykluczać go z życia społecznego. Choroba nowotworowa zazwyczaj powoduje też konieczność zmniejszenia bądź całkowitej rezygnacji z aktywności zawodowej, co z kolei przekłada się na ryzyko pogorszenia sytuacji ekonomicznej pacjenta.

Wystąpienie choroby nowotworowej w rodzinie ma również znaczący wpływ na jakość życia rodzin i najbliższego otoczenia społecznego pacjenta. Sytuacja ta może wywoływać u nich szereg konsekwencji zdrowotnych, w tym m.in. depresje, zaburzenia lękowe i bezsenność, co również może prowadzić do ograniczenia aktywności zawodowej.

## OBCIĄŻENIE POPULACYJNE (DALY)

W Polsce największą utratę zdrowia wyrażoną w jednostkach wskaźnika utraconych lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (DALY, ang. *disability adjusted life years*) stanowią choroby sercowo-naczyniowe (niemal 23%), a na drugim miejscu nowotwory (ponad 21%). Warto zwrócić uwagę, że wartości DALY dla chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów są zbliżone, podczas gdy liczba chorych z nowotworami złośliwymi jest ponad 2-krotnie



mniejsza niż liczba pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (1,9 mln vs 4,2 mln osób) [233].

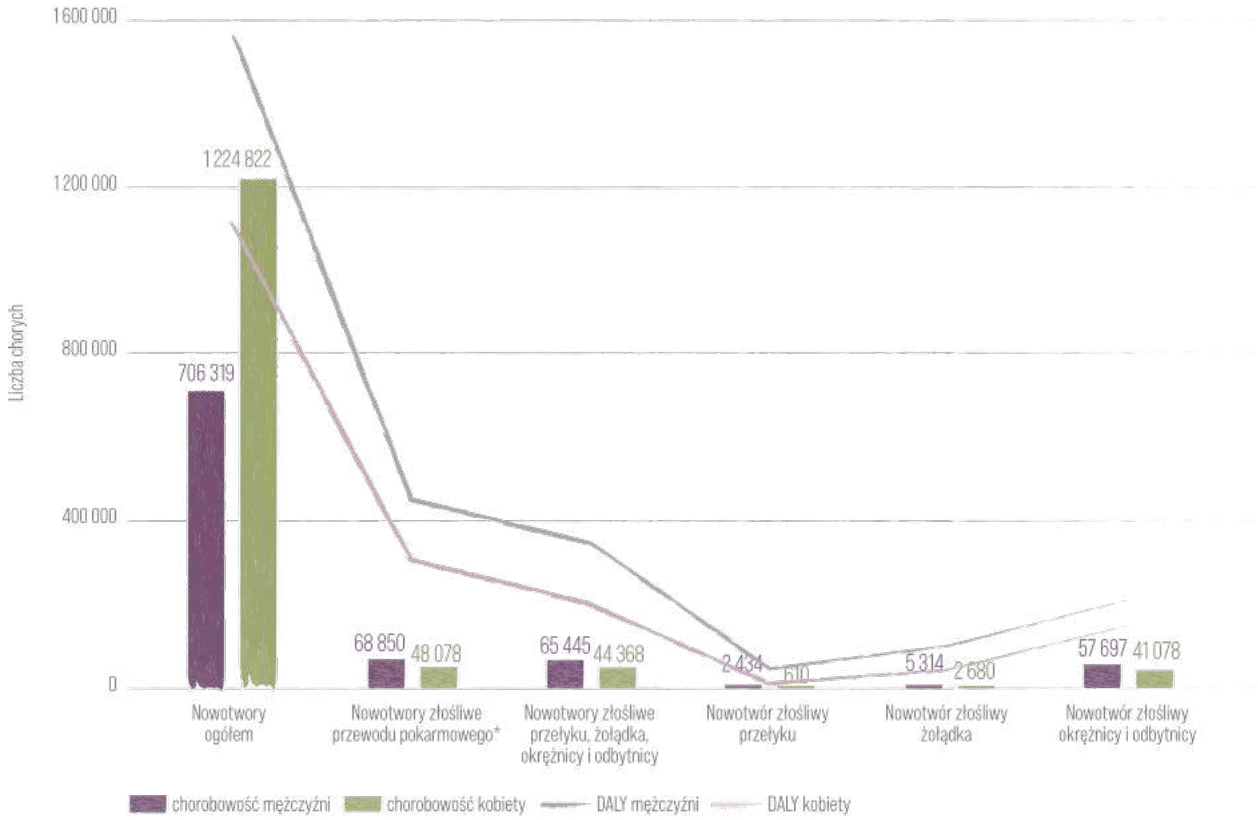
Omawiane nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego (tj. rak przełyku, żołądka i jelita grubego) przyczyniają się łącznie do utraty 4,33% DALY, co oznacza stratę ponad 547 tys. lat życia skorygowanych niesprawnością w populacji polskiej w 2019 roku (Wykres 39) [233].

Dla raka jelita grubego, a także – choć w nieco mniejszym stopniu dla raka przełyku, rok do roku obserwuje się rosnące wartości utraty zdrowia. W przypadku raka żołądka obserwowana jest natomiast nieznaczna poprawa tych wartości [233].

## OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE – KOSZTY BEZPOŚREDNIE

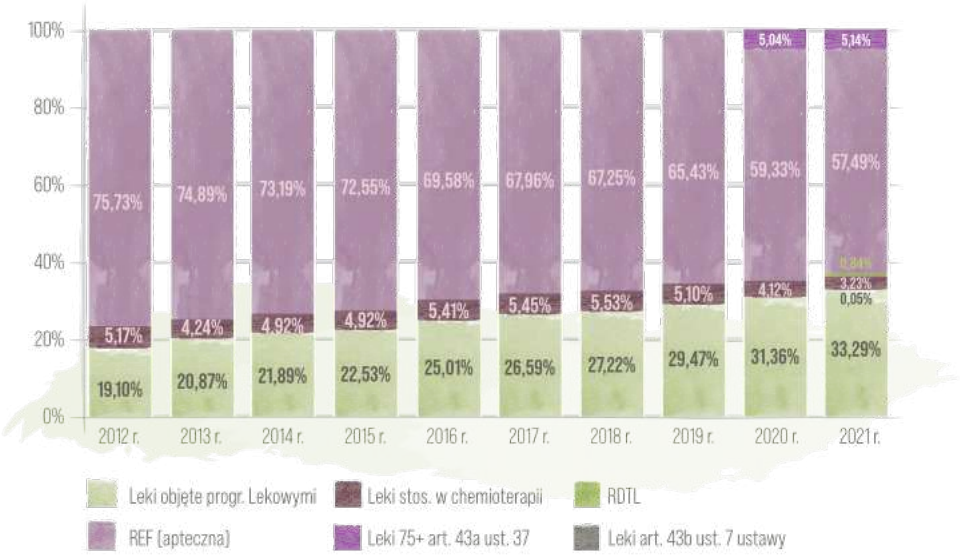
Wydatki na leki i świadczenia zdrowotne w Polsce systematycznie rosną. Zgodnie z danymi NFZ, od roku 2015 wydatki na onkologię wzrosły niemal dwukrotnie, wynosząc w 2022 roku około 12 mld zł [234].

Większość terapii nowotworów układu pokarmowego jest finansowana w ramach chemioterapii i programów lekowych. Wydatki na programy lekowe rosną, obejmując w 2021 roku już około 1/3 wydatków całkowitego budżetu na refundację (Wykres 40) [235].




**WYKRES 39.** UTRATA ZDROWIA WYRAŻONA W DALY A MIEJSCE RAKA PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO WŚRÓD NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH W POLSCE W 2019 ROKU (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION) [233]

** dane dotyczące DALY odnoszą się do raka przełyku, żołądka, okrężnicy i odbytnicy, trzustki, dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego.*
*DALY - utracone lata życia skorygowane o niepełnosprawność (ang. disability adjusted life years)*




**WYKRES 40.** STRUKTURA ORAZ DYNAMIKA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW W POLSCE W LATACH 2012–2021 (DANE NFZ) [235]

Zgodnie z danymi raportowanymi w ramach Map Potrzeb Zdrowotnych, spośród 36 programów lekowych obejmujących wskazania onkologiczne, największe wydatki w 2021 roku generował program obejmujący leczenie raka piersi (B.9). Wydatki na leczenie w ramach programu lekowego dla raka jelita grubego (B.4) były na 5. miejscu, natomiast wydatki w ramach programu leczenia raka przełyku i żołądka (B.58) zajęły dopiero 29. miejsce [236].

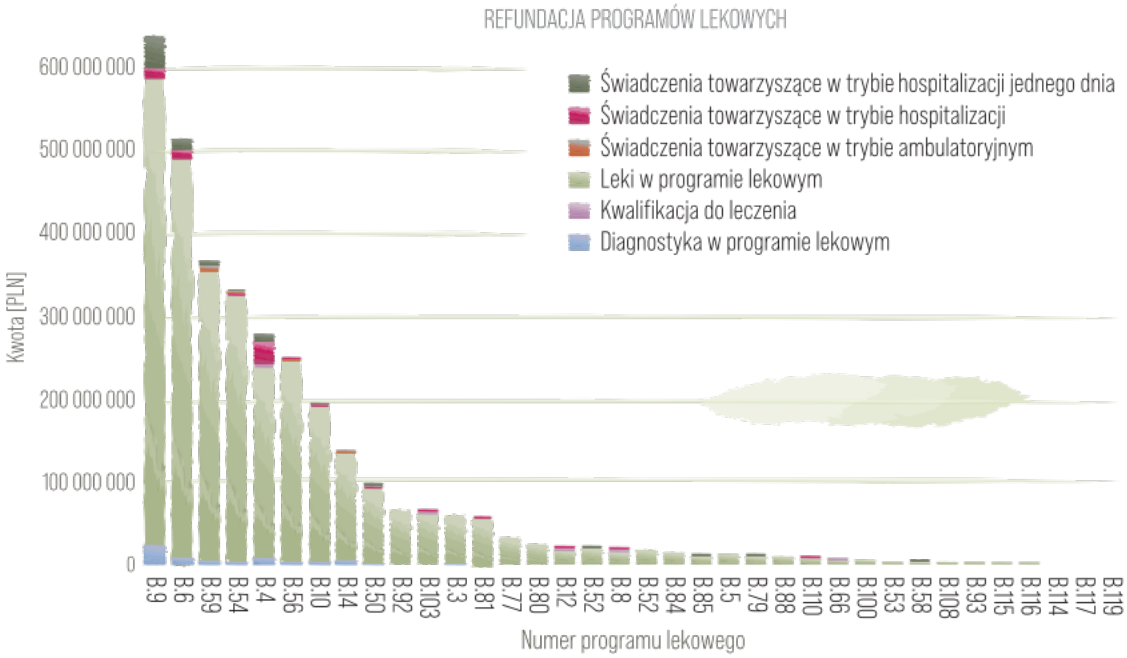
Średni koszt terapii na pacjenta w programie B.4 (rak jelita grubego) wynosił w 2021 roku ok. 50 tys. zł, podczas gdy dla programu B.58 (rak przełyku i żołądka) był ponad 3-krotnie niższy (ok. 16 tys. zł) [236].

## KOSZTY POŚREDNIE

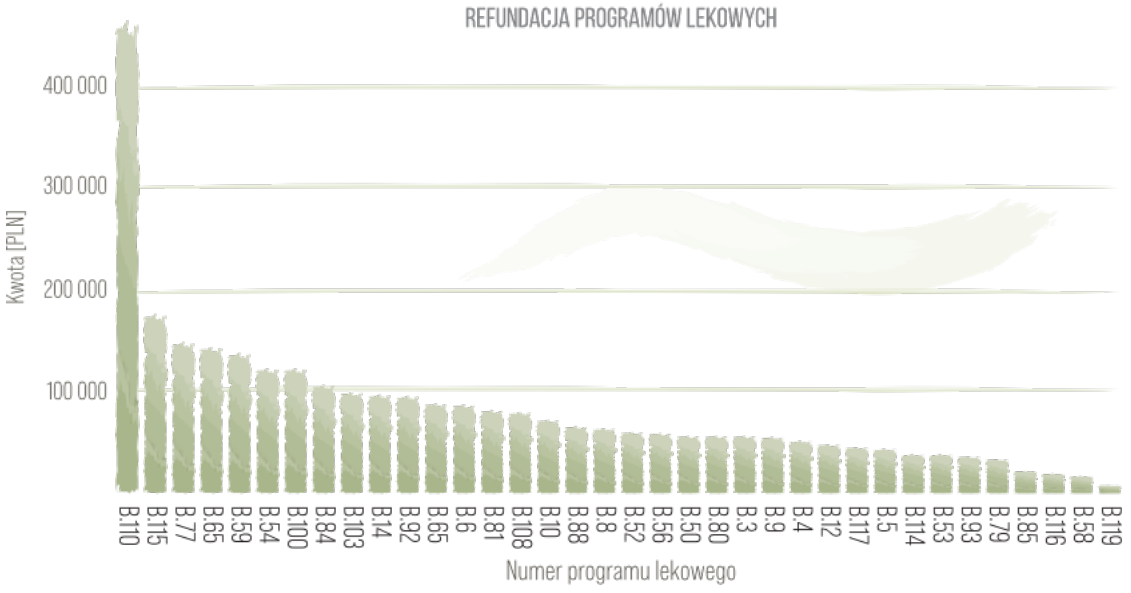
Oprócz kosztów bezpośrednich związanych z finansowaniem procedur diagnostycznych i terapeutycznych, ponoszone są także koszty bezpośrednie związane z brakiem możliwości świadczenia pracy czy koniecznością zmniejszenia wymiaru czasu pracy przez pacjentów czy członków ich rodzin.

Całkowite koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnego zgonu związanego zrakiem jelita grubego w 2008 r. w Europie wynosiły 6 bilionów EUR, co czyniło tego raka trzecim najbardziej kosztownym nowotworem złośliwym, po raku płuca i piersi [237].

Absencja w pracy związana z chorobą przyczynia się do obniżenia potencjalnego do wytworzenia produktu krajowego brutto, a tym samym spadku dobrobytu zarówno jednostek jak i społeczeństwa. W krajach Europy Zachodniej koszty pośrednie mogą stanowić ponad połowę wydatków związanych z wystąpieniem choroby i leczeniem. W 2013 roku całkowite koszty chorób nowotworowych w Unii Europejskiej wyniosły ok. 126–133 mld EUR, a 60% z nich stanowiły koszty pośrednie. Najbardziej kosztochłonnym nowotworem był rak płuca, a następnie rak jelita grubego, który pochłonął 10% całkowitych kosztów chorób nowotworowych [238].




**WYKRES 41.** CAŁKOWITA KWOTA REFUNDACJI W RAMACH ONKOLOGICZNYCH PROGRAMÓW LEKOWYCH (2021 ROK, MAPY POTRZEB ZDROWOTNYCH) [236]

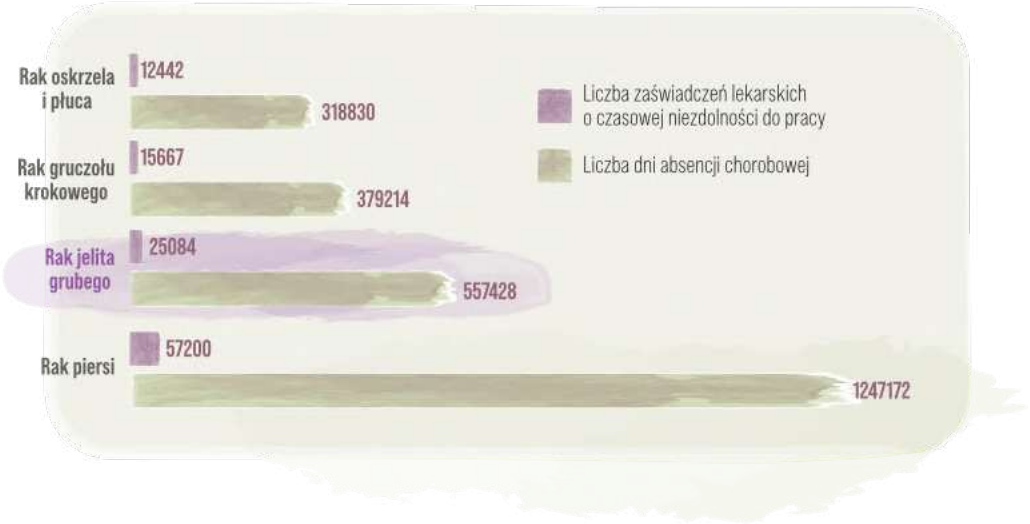



**WYKRES 42.** KWOTA REFUNDACJI PRZYPADAJĄCA NA PACJENTA W RAMACH ONKOLOGICZNYCH PROGRAMÓW LEKOWYCH (2021 ROK, MAPY POTRZEB ZDROWOTNYCH) [236]

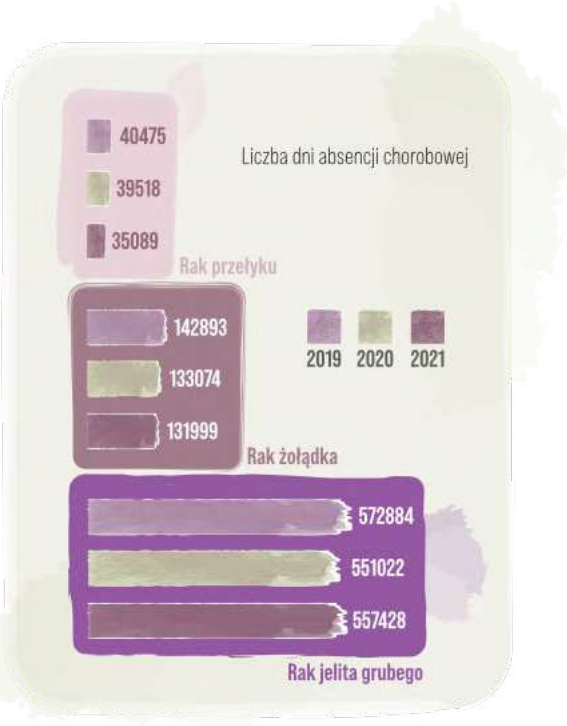
Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych za 2021 rok w obszarze chorób onkologicznych rak jelita grubego był drugim po raku piersi nowotworem złośliwym z największą liczbą wystawionych zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy (Wykres 48), jak i dni absencji chorobowej [239].

W 2015 roku roczne koszty pośrednie związane z absenteizmem z powodu raka jelita grubego wyniosły 290–442 mln zł, natomiast koszty związane z przedwczesnymi zgonami ponad 1,9 mld zł (kobiety 752 mln zł, mężczyźni 1,1 mld zł). Całkowite roczne koszty utraconej produktywności związanej z tym nowotworem określono na poziomie około 2,2–2,3 mld zł, jednakże wynik ten nie uwzględnia strat dla gospodarki wynikających z prezenteizmu chorych oraz kosztów pośrednich generowanych przez opiekunów nieformalnych [238].

W Polsce w 2020 r. z powodu raka jelita grubego łącznie wydano ponad 3 tys. orzeczeń rentowych z tytułu niezdolności do pracy oraz 23,3 tys. zwolnień lekarskich na łączną liczbę ponad 0,5 mln dni absencji chorobowej, co było drugą (po raku piersi) najczęstszą przyczyną absencji chorobowej z powodu nowotworów (Wykres 43).



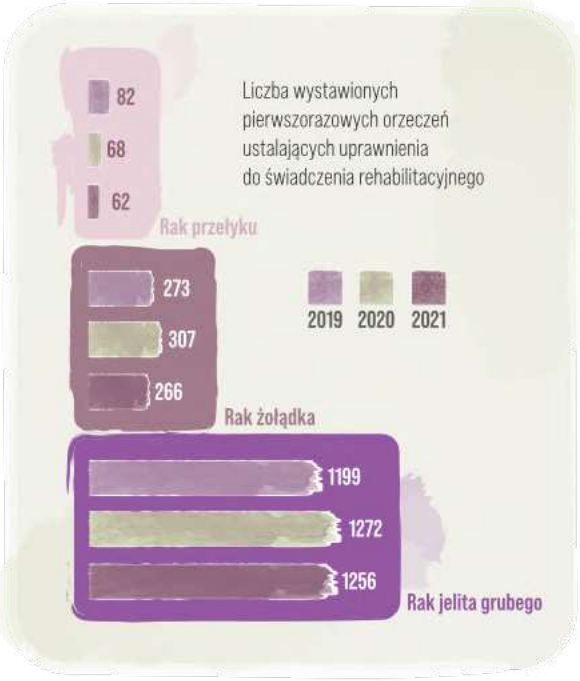

**WYKRES 43.** ABSENCJA CHOROBOWA W POLSCE W 2021 ROKU Z POWODU NAJCZĘSTSZYCH NOWOTWORÓW (DANE ZUS) [239]



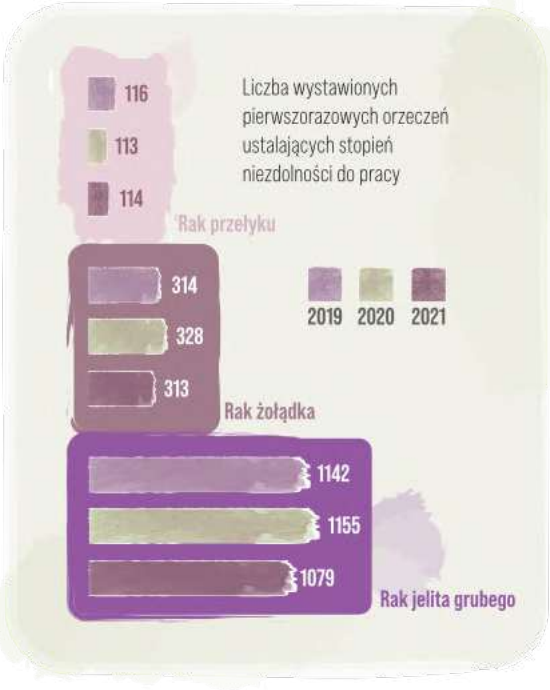

**WYKRES 44.** DANE STATYSTYCZNE ZUS ODNOSZĄCE SIĘ DO DNI ABSENCJI CHOROBOWEJ W LATACH 2019–2021 ZWIĄZANEJ Z RAKIEM PRZEŁYKU (ICD-10: C15), ŻOŁĄDKA (C16) I JELITA GRUBEGO (C18-C21), POLSKA [239]



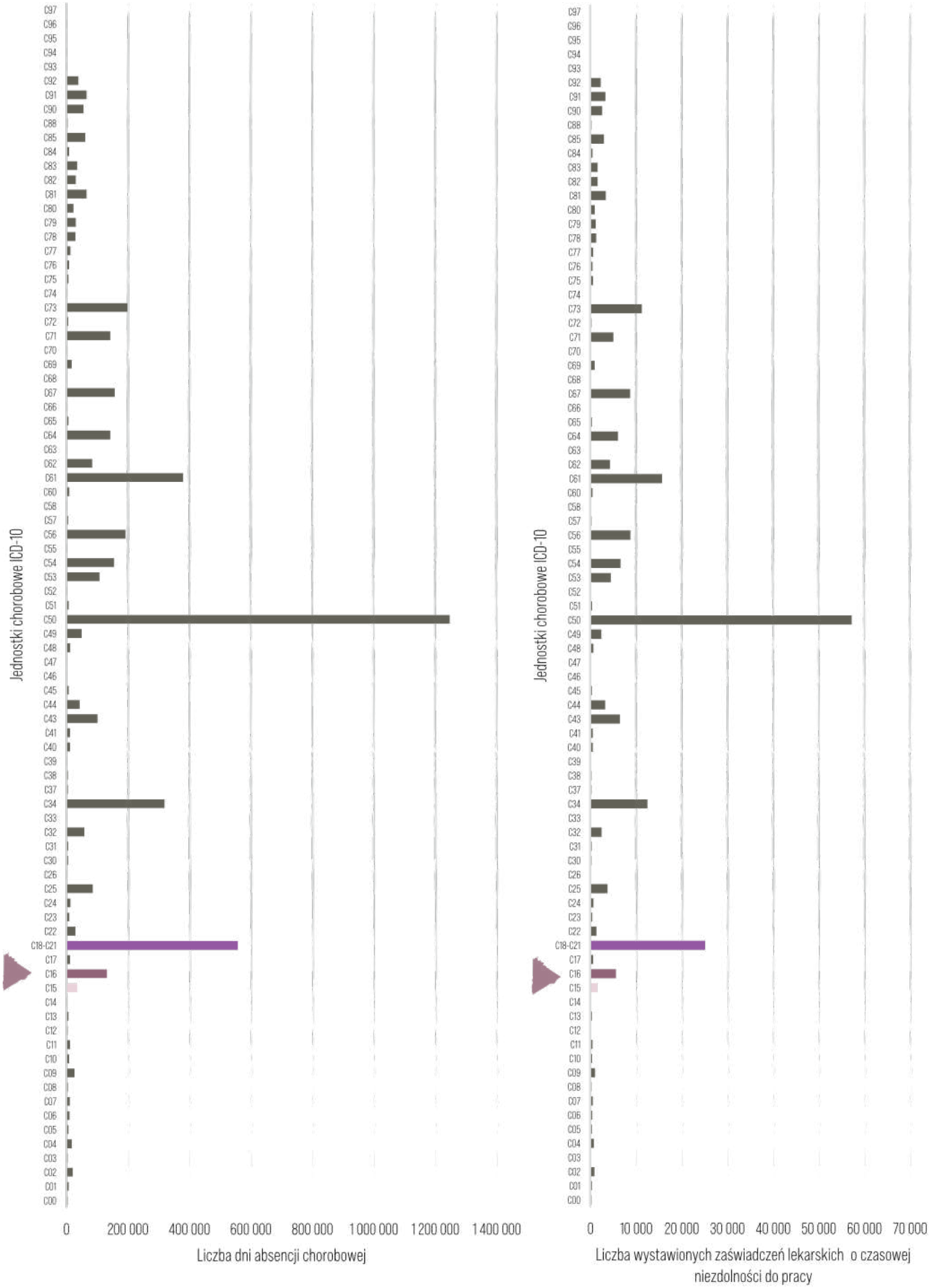

**WYKRES 45.** DANE STATYSTYCZNE ZUS ODNOSZĄCE SIĘ DO LICZBY WYSTAWIONYCH ZAŚWIADCZEŃ LEKARSKICH O CZASOWEJ NIEZDOLNOŚCI DO PRACY W LATACH 2019–2021 ZWIĄZANYCH Z RAKIEM PRZEŁYKU (ICD-10: C15), ŻOŁĄDKA (C16) I JELITA GRUBEGO (C18-C21), POLSKA [239]




**WYKRES 46.** DANE STATYSTYCZNE ZUS ODNOSZĄCE SIĘ DO LICZBY WYSTAWIONYCH PIERWSZORAZOWYCH ORZECZEŃ USTALAJĄCYCH UPRAWNIENIA DO ŚWIADCZENIA REHABILITACYJNEGO W LATACH 2019–2021 ZWIĄZANYCH Z RAKIEM PRZEŁYKU (ICD-10: C15), ŻOŁĄDKA (C16) I JELITA GRUBEGO (C18-C21), POLSKA [239]




**WYKRES 47.** DANE STATYSTYCZNE ZUS ODNOSZĄCE SIĘ DO LICZBY WYSTAWIONYCH PIERWSZORAZOWYCH ORZECZEŃ USTALAJĄCYCH STOPIEŃ NIEZDOLNOŚCI DO PRACY W LATACH 2019–2021 ZWIĄZANYCH Z RAKIEM PRZEŁYKU (ICD-10: C15), ŻOŁĄDKA (C16) I JELITA GRUBEGO (C18-C21), POLSKA [239]




**WYKRES 48.** DANE STATYSTYCZNE ZUS ODNOSZĄCE SIĘ DO DNI ABSENCJI CHOROBOWEJ ORAZ LICZBY WYSTAWIONYCH ZAŚWIADCZEŃ LEKARSKICH O CZASOWEJ NIEZDOLNOŚCI DO PRACY W 2021 ROKU W OBSZARZE NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH ICD-10 COD-C97, POLSKA [239]

**TABELA 5.** ŚWIADCZENIA ZUS WYDANE 2021 ROKU Z POWODU RAKA PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO, POLSKA [239]

| RODZAJ ŚWIADCZENIA ZUS | | | NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY (ICD-10) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | RAK PRZEŁYKU (C15) | RAK ŻOŁĄDKA (C16) | RAK JELITA GRUBEGO (C18-C21) |
| **Absencja chorobowa** | Liczba zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy | | 1 442 | 5 587 | 25 084 |
| | Liczba dni absencji chorobowej | | 35 089 | 131 999 | 557 428 |
| **Orzeczenia rentowe** | Pierwszorazowe | Niezdolność do samodzielnej egzystencji | 39 | 98 | 260 |
| | | Całkowita niezdolność do pracy | 73 | 198 | 708 |
| | | Częściowa niezdolność do pracy | 2 | 17 | 111 |
| | | Łącznie | 114 | 313 | 1 079 |
| | Ponowne | Niezdolność do samodzielnej egzystencji | 50 | 122 | 510 |
| | | Całkowita niezdolność do pracy | 42 | 186 | 739 |
| | | Częściowa niezdolność do pracy | 18 | 122 | 472 |
| | | Łącznie | 110 | 430 | 1 721 |
| **Świadczenia rehabilitacyjne** | Pierwszorazowe | | 62 | 266 | 1 256 |
| | Ponowne | | 16 | 86 | 445 |

# 06

# PODSUMOWANIE



## Wyzwania w opiece onkologicznej nad pacjentami z nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego

### EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓWI PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO

- W Polsce w 2020 roku nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego stanowiły 15% przypadków zachorowań oraz były przyczyną blisko 20% zgonów z powodu wszystkich nowotworów złośliwych.
- Rak jelita grubego stanowi jeden z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce (trzeci najczęstszy), będąc w czołówce nowotworów stanowiących główne przyczyny zgonów.
- Rak żołądka był 5. najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn, będąc także 5. i 7. przyczyną zgonów z powodu nowotworów u odpowiednio mężczyzn i u kobiet.
- Rak przełyku także stanowi jedną z częstszych przyczyn zgonów u mężczyzn i kobiet, zajmując odpowiednio 10. i 11. miejsce wśród nowotworów złośliwych.

### ROKOWANIE PACJENTÓW Z NOWOTWORAMI PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO

- Z uwagi na niespecyficzne objawy choroby we wczesnych etapach rozwoju, większość nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego diagnozowana jest w bardzo zaawansowanych stadiach, tj. gdy obecne są przerzuty odległe.
- U około 20–25% pacjentów choroba rozpoznawana jest w postaci przerzutowej (stadium IV), a u około 50% spośród chorych zdiagnozowanych na wcześniejszych stadiach, nowotwór ten ulega progresji do choroby uogólnionej, tj. z przerzutami odległymi.
- Rokowanie pacjentów z chorobą rozsianą (przerzutową) jest bardzo niekorzystne – 5-letnie wskaźniki przeżycia nie przekraczają zwykle 15%.
- Rokowanie pacjentów jest zależne między innymi od dostępności terapii. Widoczne jest lepsze rokowanie w raku jelita grubego, w którym od pewnego czasu są dostępne nowocześniejsze terapie w porównaniu z rakiem przełyku i żołądka, gdzie nowoczesnych terapii jest znacznie mniej lub są one refundowane w bardziej ograniczonym zakresie. Jednak w każdym z tych wskazań jedna z bardziej obiecujących terapii – immunoterapia – dopiero staje się bardziej dostępna i refundowana w Polsce.

### ZAPOBIEGANIE ROZWOJOWI CHOROBY NOWOTWOROWEJ

- Podstawowe działania profilaktyczne w zakresie zapobiegania rozwojowi raka przełyku, żołądka i jelita grubego nie różnią się od ogólnie przyjętych metod prewencji kancerogenezie, tj. prowadzenie zdrowego stylu życia na co dzień obejmujące takie obszary jak – prawidłowa dieta, aktywność fizyczna czy ograniczenie spożycia alkoholu i rezygnacja z użytkowania wyrobów tytoniowych.
- W Polsce nie są aktualnie prowadzone badania przesiewowe dla raka przełyku i raka żołądka. Prowadzony jest natomiast program badań przesiewowych dla raka jelita grubego.
- Program przesiewowy dla raka jelita grubego dotychczas obejmował przeprowadzenie budzącego strach i niechęć, kojarzonego z dużym dyskomfortem badania kolonoskopowego, co

przekładało się na dość niski odsetek osób zgłaszających.

- W Polsce jest obecnie ponad 600 ośrodków, w których można wykonać badanie endoskopowe – kolonoskopię.
- Doświadczenia z innych krajów Unii Europejskiej wskazują na potencjał i szansę zwiększenia zgłaszalności na badania przesiewowe, w których pierwszym rutynowym oznaczeniem jest badanie kału (np. test FIT) na obecność krwi utajonej, od którego wyniku uzależnione jest wykonanie kolejnego badania – kolonoskopii.
- Test FIT należy przeprowadzać raz na rok lub na dwa lata, z kolei kolonoskopię znacznie rzadziej – raz na około 10 lat.

## KOMPLEKSOWA I SKOORDYNOWANA OPIEKA NAD PACJENTEM ONKOLOGICZNYM

- Wprowadzony od 2015 roku pakiet onkologiczny zakładał poprawę koordynacji opieki nad pacjentem onkologicznym i objął wprowadzenie m.in.:
  - » karty diagnostyki i leczenia onkologicznego (Karta DiLO), która nadaje uprawnienia do uzyskania świadczeń w ramach tzw. szybkiej ścieżki onkologicznej oraz
  - » wielodyscyplinarnych zespołów terapeutycznych, w ramach których specjaliści m.in. chirurg, onkolog i radiolog ustalają optymalny plan leczenia pacjenta z chorobą nowotworową.
- W 2021 roku wdrożony został w Polsce model Centrum Kompetencji dla raka jelita grubego, który uwzględnia aspekty diagnostyczno-terapeutyczne jak i monitorowanie w ramach kompleksowej opieki onkologicznej nad pacjentem z nowotworem jelita grubego (KON-JG). Założeniem wdrożenia modelu jest eliminacja niekorzystnych zjawisk takich jak fragmentacja opieki oraz rozproszenie świadczeń i świadczeniodawców.
- W lutym 2023 roku w Polsce były 42 ośrodki realizujące opiekę kompleksową nad pacjentem z nowotworem jelita grubego.

## DIAGNOSTYKA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

- Diagnostyka nowotworów przewodu pokarmowego obejmuje badanie podmiotowe oraz przedmiotowe, ocenę parametrów laboratoryjnych, ocenę obrazową i badanie patomorfologiczne pobranych wycinków zmian nowotworowych
- Istotnym elementem w procesie diagnostycznym jest dostęp do wysokiej jakości badań immunohistochemicznych i molekularnych z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego, bądź też wolnego DNA obecnego w osoczu krwi (tzw. biopsja płynna).
- Potwierdzenie obecności lub braku pewnych zaburzeń cytogenetycznych (np. poziom ekspresji PD-L1, obecność lub brak ekspresji HER2, obecność lub brak mutacji BRAF i RAS) pozwala kwalifikować pacjentów do nowoczesnego leczenia farmakologicznego, w tym do tzw. terapii celowanych molekularnie oraz do immunoterapii.

## POTENCJAŁ NOWOCZESNEJ FARMAKOTERAPII

- Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do terapii nowotworów przewodu pokarmowego obok klasycznej chemioterapii wskazują także na możliwość zastosowania nowoczesnych terapii molekularnych i immunoterapii.
- Do nowoczesnej immunoterapii i terapii celowanych zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej należą: inhibitory punktów kontrolnych

(anty-PD-1, anty-CTLA-4), anty-HER2, anty-VEGF, anty-EGFR, inhibitory kinaz oraz leki łączące różne mechanizmy działania (np. koniugaty).

- Obserwowane są bardzo dobre efekty terapeutyczne nowoczesnych leków, jednocześnie leczenie to jest bezpieczne, a odczuwana przez pacjentów jakość ich życia jest dobra.
- Wyniki badań klinicznych wskazują, że w leczeniu systemowym terapie celowane i immunoterapie prowadziły do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz redukcji ryzyka zgonu lub progresji choroby o 29–53% w porównaniu ze standardową chemioterapią lub placebo w przypadku raka przełyku, żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego oraz o 15–54% w przypadku raka jelita grubego.
- Szczególnie korzystne efekty terapeutyczne uzyskiwano u pacjentów poddanych immunoterapii, obserwując znaczne wydłużenie mediany przeżycia nie tylko względem standardowej chemioterapii, ale również względem dotychczas stosowanego leczenia celowanego.
- Na znaczeniu zyskuje też leczenie uzupełniające po terapii chirurgicznej. W badaniach klinicznych widoczna jest bardzo dobra skuteczność immunoterapii stosowanej w ramach leczenia uzupełniającego wśród pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo przełykowego, a także wśród chorych z rakiem jelita grubego.

## DOSTĘP DO TERAPII FINANSOWANYCH ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W POLSCE

- Mimo, że w ostatnich latach pojawiły się nowoczesne terapie rejestrowane przez Europejską Agencję Leków do stosowania w obszarze nowotworów przewodu pokarmowego, zmiany w programach lekowych w Polsce były nieliczne.
- Stawia pacjentów z tymi rodzajami nowotworów w gorszej sytuacji niż pacjentów z innymi nowotworami, również bardzo często występującymi w Polsce. Przykładowo leczenie raka płuca w Polsce uległo bardzo dużemu poszerzeniu na przestrzeni ostatnich kilku lat, podobnie farmakoterapia raka piersi.
- Pacjentom diagnozowanym w bardziej zaawansowanych stadiach choroby można zaoferować wyłącznie terapię bez intencji wyleczenia, stąd niezwykle ważne jest zwiększanie świadomości społeczeństwa dotycząca roli badań przesiewowych i wczesnej, wysokiej jakości diagnostyki.
- Pacjenci z zaawansowanymi postaciami raka przełyku, żołądka lub jelita grubego mają możliwość refundacji farmakoterapii w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapii.
- Obecnie istnieją 2 programy lekowe przypisane pacjentom z omawianymi nowotworami przewodu pokarmowego:
  - B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16),
  - B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)".
- W ramach programów lekowych refundowane są terapie:
  - dla pacjentów z rakiem przełyku – niwolumab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią,
  - dla pacjentów z rakiem żołądka – ramucyrumab w skojarzeniu z chemioterapią,
  - dla pacjentów z rakiem jelita grubego – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, pembrolizumab w monoterapii, aflibercept w skojarzeniu z chemioterapią, cetuksymab/panitumumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią oraz triflurydyna + typiracyl.

- Część z ww. terapii dostępna jest w zawężonych wskazaniach względem wskazań określonych w toku rejestracji EMA.
- Nowoczesne leki dla raka przełyku i żołądka są dostępne w programie B.58 dopiero od niedawna (ramucyrumab i niwolumab w monoterapii od 1 listopada 2022 roku, pembrolizumab od 1 marca 2023 roku).
- Od 1 marca 2023 dla wybranych chorych z rakiem jelita grubego rozpoczęto refundację immunoterapii (niwolumab, pembrolizumab). Przed tą zmianą ostatnia nowa terapia została włączona do programu B.4 aż 3 lata temu. Była to dodana do programu w listopadzie 2019 roku terapia dostępna po wyczerpaniu innych opcji leczenia – triflyrudyna + typiracyl.
- Konieczne staje się upraszczanie oraz ujednolicanie zapisów programów lekowych, a także ich scalanie z użyciem podobnych zapisów dla poszczególnych terapii.



# Proponowane kierunki dalszych działań w Polsce

Mając na uwadze opisane w niniejszym raporcie obszary profilaktyki, diagnostyki, leczenia oraz koordynacji opieki, rekomendowanymi działaniami odnośnie do możliwości poprawy w ramach opieki onkologicznej w Polsce są:

Zwiększenie dostępu do najnowszych danych epidemiologicznych w obszarze onkologii oraz udoskonalenie prowadzenia rejestru zachorowań na nowotwory.

Zwiększenie działań w ramach profilaktyki pierwotnej poprzez prowadzenie kampanii edukacyjnych i informacyjnych przez Ministerstwo Zdrowia oraz organizacje pacjenckie.

Zwiększenie działań w ramach profilaktyki wtórnej poprzez realizowanie działań Narodowej Strategii Onkologicznej, działania informacyjne dla społeczeństwa oraz szeroką realizację w obszarze dostępnych programów badań przesiewowych.

Usprawnienie procesu diagnostycznego poprzez poszerzenie dostępu do zaawansowanej diagnostyki molekularnej i genetycznej oraz certyfikowanie laboratoriów diagnostycznych.

Kompleksowe leczenie pacjentów onkologicznych zapewniające wysoką jakość opieki i skuteczność terapii poprzez współpracę między specjalistami zwłaszcza z dziedziny chirurgii, gastroenterologii, radiologii, radioterapii, onkologii i patomorfologii.

Umożliwienie pacjentom onkologicznym dostępu do nowoczesnego leczenia zalecanego w wytycznych praktyki klinicznej poprzez sprawne wprowadzanie do programów lekowych immunoterapii (np. niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab), terapii celowanych i leków łączących różne mechanizmy działania (np. koniugaty), zarówno w leczeniu uzupełniającym po operacji chirurgicznej oraz w bardziej zaawansowanych stadiach choroby.

# ANEKS

## DOSTĘP DO REFUNDOWANYCH W POLSCE NOWOCZESNYCH TERAPII ONKOLOGICZNYCH DLA PACJENTÓW Z RAKIEM PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I JELITA GRUBEGO

| | Rak przełyku płaskonabłonkowy i gruczolakorak | | | | Rak żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego (PPŻ) | | | | Rak jelita grubego | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Substancja czynna | Terapia uzupełniająca | I linia | II linia | ≥III linia | Terapia uzupełniająca | I linia | II linia | ≥III linia | Terapia uzupełniająca | I linia | II linia | III linia | IV linia | ≥V linia |
| Niwolumab | | | | | tylko PPŻ | | | | M | | M | M | M | |
| Niwolumab + ipilimumab | | PD-L1≥1% | | | | | | | M | M | M | M | M | |
| Niwolumab + chemioterapia[a] | | PD-L1≥1%/ CPS ≥5 | | | | PD-L1 CPS ≥5 | | | | | | | | |
| Pembrolizumab | | | PD-L1 CPS ≥10 | | | | M | M | M | M | M | M | | M |
| Pembrolizumab + chemioterapia | | PD-L1 CPS ≥10 | | | | tylko PPŻ: HER2- PD-L1 CPS ≥10 | | | | | | | | |
| Pembrolizumab + trastuzumab | | HER2+ | | | | HER2+ | | | | | | | | |
| Dostarlimab | | | | | | | | | | | M | M | | |
| Trastuzumab | | HER2+ | | | | HER2+ | | | | HER2+, R-B- | HER2+, R-B- | HER2+, R-B- | HER2+, R-B- | |
| Trastuzumab derukstekan | | | HER2+ (po T) | HER2+ (po T) | | | HER2+ | | | | HER2+, R-B- | HER2+, R-B- | HER2+, R-B- | |
| Ramucyrumab | | | | | | | | | | | | | | |
| Ramucyrumab + chemioterapia | | | | | | | | | | | | | | |
| Bewacyzumab + chemioterapia | | | | | | | | | | | | | | |
| Aflibercept + chemioterapia | | | | | | | | | | | | | | |
| Cetuksymab | | | | | | | | | | K-N-B- | | K-N-B- | | |
| Cetuksymab + chemioterapia | | | | | | | | | | K-N-B- | R- | K-N-B- | K-N-B- | |
| Panitumumab | | | | | | | | | | K-N-B- | | K-N-B- | | |
| Panitumumab + chemioterapia | | | | | | | | | | K-N-B- | R- | K-N-B- | K-N-B- | |
| Enkorafenib | | | | | | | | | | B+ | B+ | | | |
| Regorafenib | | | | | | | | | | | | | | |
| Trifluridyna + typiracyl | | | | | | | | | | | | | | |

[a] Dla płaskonabłonkowego raka przełyku: PD-L1 ≥1%, dla gruczolakoraka przełyku: HER2-, PD-L1 CPS≥5.

CPS – łączny pozytywny wynik (ang. *combined positive score* ), T – trastuzumab;

PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1 ligand* ); PD-L1 ≥1%: ekspresja PD-L1 wynosząca ≥1%;

HER2+: obecna nadekspresja receptora HER2; HER2-: brak obecnej nadekspresji receptora HER2;

B+: obecna mutacja BRAF;

K-, N-, R-, B- -: brak obecnej mutacji: KRAS, NRAS, RAS, BRAF;

M – obecne zaburzenia MSI-H / dMMR;

PPŻ – oznacza rejestrację i/lub refundację dla raka połączenia przełykowo-żołądkowego;

**Refundacja w Polsce;2Brak refundacji w Polsce, ale terapia zarejestrowana przez EMA;**

**Terapia niezarejestrowana przez EMA, ale zalecana w wytycznych praktyki klinicznej;**

X – lek nie jest ujęty w wytycznych NCCN, ESMO i/lub PTOK, nie jest też zarejestrowany ani refundowany w danym wskazaniu.

# B

# BIBLIOGRAFIA

1. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. (2023) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf.

2. KRN. Raporty. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (14.12.2022).

3. Profilaktyka, rehabilitacja i diagnostyka: te obszary w onkologii najbardziej ucierpiały w pandemii. Dostęp: https://www.cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/ktore-obszary-onkologii-ucierpialy-w-pandemii (6.3.2023).

4. Didkowska JA, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. (2000) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2000.pdf.

5. KRN. Przełyk. Dostęp: http://onkologia.org.pl/rak-przelyku-2/.

6. Rice TW, Ishwaran H, Blackstone EH. (2015) Oesophageal cancer: location, location, location. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 48(2):194–195.

7. Mokrowiecka A., Małecka-Wojciesko E., „Rak przełyku" w Szczeklik A., Gajewski P., Interna Szczeklika 2021. Medycyna Praktyczna, 2021, str. 1012-1015, ISBN 978-83-7430-653-9.

8. ESMO/AnticancerFund. (2012) Rak przełyku: poradnik dla pacjentów. Dostęp: https://www.esmo.org/content/download/88029/1615142/file/ESMO-ACF-Rak-Prze%C5%82yku-Poradnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf.

9. KRN. Żołądek. Dostęp: http://onkologia.org.pl/rak-zoladka/.

10. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. (2019) Colorectal cancer. The Lancet 394(10207):1467–1480.

11. Potemski P, Polkowski W, Pałucki J, Polkowski W, Potemski P. Wytyczne PTOK tom 1. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok (aktualizacja 2015 rok). Rak okrężnicy [w:] Nowotwory układu pokarmowego, str. 180-197. Via Medica Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf.

12. KRN. Nowotwór jelita grubego - czynniki ryzyka. Dostęp: http://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-jelita-grubego-czynniki-ryzyka (15.2.2023).

13. KRN. Nowotwór przełyku - czynniki ryzyka. Dostęp: http://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-przelyku-czynniki-ryzyka (15.2.2023).

14. KRN. Nowotwór żołądka - czynniki ryzyka. Dostęp: http://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-zoladka-czynniki-ryzyka (15.2.2023).

15. Rak przełyku. Dostęp: http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.4.3.

16. Rak żołądka - dla pacjentów. Dostęp: https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakzoladka.php.

17. Rak przełyku- przyczyny, objawy i leczenie. Dostęp: https://www.zwrotnikraka.pl/rak-przelyku-przyczyny-objawy-leczenie/.

18. Rak jelita grubego - dla pacjentów. Dostęp: https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakokreznicy.php.

19. Potemski P, Polkowski W, Reguła J, Pałucki J, Łacko A, Potemski P. (2015) Wytyczne PTOK tom 1. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok (aktualizacja 2015 rok). Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego [w:] Nowotwory układu pokarmowego, str. 114-123. Via Medica Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf.

20. Starzyńska T., Januszewicz W., Wysocki W.M., „Rak żołądka" w Szczeklik A., Gajewski P., Interna Szczeklika 2021. Medycyna Praktyczna, 2021, str. 1041-1046, ISBN 978-83-7430-653-9.

21. Potemski P, Polkowski W, Guzel Z, Reguła J, Pałucki J, Potemski P. (2015) Wytyczne PTOK tom 1. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego nowotworach złośliwych 2013 rok (aktualizacja 2015 rok). Nowotwory żołądka [w:] Nowotwory układu pokarmowego, str. 125-134. Via Medica Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf.

22. Cutsem EV, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. (2014) Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25:iii1–iii9.

23. Fletcher RH. (2009) The diagnosis of colorectal cancer in patients with symptoms: finding a needle in a haystack. BMC Medicine 7(1):18.

24. Rak jelita grubego. Dostęp: http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.4.22.

25. Kułakowski A., Skowrońska-Gardas A., Onkologia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2014, ISBN 978-83-200-2737-2.

26. Jeziorski A., Onkologia. Podręcznik dla pielęgniarek. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2005, ISBN 9788320049213.

27. Cancer of the Colon and Rectum - Cancer Stat Facts. Dostęp: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html.

28. Cancer of the Esophagus - Cancer Stat Facts. Dostęp: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html.

29. Cancer of the Stomach - Cancer Stat Facts. Dostęp: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html.

30. SEER Relative Survival Rates 2000-2018. Dostęp: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html.

31. Rak płaskonabłonkowy przełyku, rak gruczołowy przełyku - dla pacjentów. Dostęp: https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakprzelyku.php.

32. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. (2016) ESMO - Oesophageal Cancer Guideline. Dostęp: http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=41.

33. Rak przełyku. Dostęp: http://www.mp.pl/social/article/102098.

34. How Is Esophageal Cancer Diagnosed? Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html (4.1.2023).

35. Diagnosis of esophageal cancer. Dostęp: https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/esophageal/diagnosis (4.1.2023).

36. Smyth EC, Verheij, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. (2016) ESMO - Gastric Cancer Guideline. Dostęp: http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=42.

37. Rak żołądka. Dostęp: http://www.mp.pl/social/article/50796.

38. CT scan for stomach cancer. Dostęp: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/stomach-cancer/getting-diagnosed/tests/ct-scan (4.1.2023).

39. Leczenie raka jelita grubego - informacje dla Pacjentów. Dostęp: https://www.zwrotnikraka.pl/leczenie-raka-jelita-grubego-informacje-dla-pacjentow/.

40. Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. (2020) Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. Oncology in Clinical Practice 16(4):183–193.

41. Argiles G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taieb J, Martinelli E, Arnold D. (2020) ESMO - Localised Colon Cancer Guideline. Dostęp: http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=74.

42. Falzone L, Salomone S, Libra M. (2018) Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. Frontiers in Pharmacology 9:Article 1300.

43. NCCN. (2022) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 5.2022 —December 5, 2022. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.

44. NCCN. (2022) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) Gastric Cancer Version 2.2022 — January 11, 2022. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.

45. NCCN. (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer Version 3.2022 — January 25, 2023. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.

46. NCCN. (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Anal Carcinoma Version 1.2023— January 9, 2023. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf.

47. Van CutsemE, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. (2014) Metastatic colorectal cancer: ESMOClinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25(Supplement 3):iii1–iii9.

48. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, Grieken NCT van, Vogel A, Smyth EC. (2022) Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 33(10):992–1004.

49. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC. (2022) Gastric cancer: ESMOClinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 33(10):1005–1020.

50. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taieb J, Martinelli E, Arnold D. (2020) Localised colon cancer: ESMOClinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 31(10):1291–1305.

51. RaoS, GurenMG, KhanK, BrownG, RenehanAG, SteigenSE, DeutschE, MartinelliE, ArnoldD. (2021) Analcancer: ESMOClinicalPracticeGuidelines fordiagnosis, treatmentandfollow-up. AnnalsofOncology32(9):1087–1100.

52. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, Baere TD, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E. (2023) Metastatic colorectal cancer: ESMOClinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 34(1):10–32.

53. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, Guerrero L, Waldroup S, Jaiswal D, Ms MJ, Shah S, Hanks D, Wang J, Lunceford J, Savage MJ, Juco J, Emancipator K. (2019) Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. Archives of Pathology & LaboratoryMedicine143(3):330–337.

54. WHO. Health promotion and disease prevention through population-based interventions, including action to address social determinants and health inequity. Dostęp: http://www.emro.who.int/about-who/public-health-functions/health-promotion-disease-prevention.html (9.1.2023).

55. Colorectal Cancer Prevention | How to Prevent Colorectal Cancer. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/prevention.html.

56. Profilaktyka raka jelita grubego. Dostęp: https://www.onkonet.pl/dp_prof_rjelitag.php.

57. Finding Esophageal Cancer Early | Can Esophageal Cancer Be Found Early?Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html.

58. Rola endoskopii w badaniach przesiewowych w kierunku nowotworów przewodu pokarmowego i trzustki w Europie. Omówienie stanowiska European Society of Gastrointestinal Endoscopy 2020. Dostęp: http://www.mp.pl/social/article/260810.

59. European Code Against Cancer - About the code. Dostęp: https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/about-code.

60. Europejski kodeks walki z rakiem | Pacjent. Dostęp: https://pacjent.gov.pl/aktualnosc/europejski-kodeks-walki-z-rakiem.

61. Dyzmann-Sroka A, Nowak A. (2015) European Code Against Cancer in practical aspects. Psychoonkologia 19(3):110–115.

62. Komisja Europejska. Europejski plan walki z rakiem. Dostęp: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe_pl (13.12.2022).

63. Profilaktyka chorób nowotworowych - jak uniknąć raka. Dostęp: https://planujedlugiezycie.pl/ (19.12.2022).

64. Profilaktyka raka jelita grubego- badania przesiewowe, kolonoskopia. Dostęp: https://planujedlugiezycie.pl/index.php/rak-jelita-grubego/ (19.12.2022).

65. MZ. Planuję długie życie - promocja zdrowia i profilaktyka nowotworowa. Dostęp: https://planujedlugiezycie.pl/index.php/promocja-zdrowia-i-profilaktyka-nowotworowa/ (9.1.2023).

66. Władysiuk M, Libura M, Rolska-Wójcik P, Plisko R. Rola organizacji pacjentów w systemach opieki zdrowotnej w Polsce i na świecie. Warszawa 2021. https://www.pacjenci.pro/wp-content/uploads/2021/02/PACJENCI.PRO_Rola-organizacji-pacjent%C3%B3w-w-systemie-ochrony-zdrowia-w-Polsce-i-na-%C5%9Bwiecie.pdf.

67. Nie miej tego gdzieś - EuropaColon Polska. Dostęp: https://europacolonpolska.pl/kampania-nie-miej-tego-gdzies/ (2.2.2023).

68. Shaukat A, Levin TR. (2022) Current and future colorectal cancer screeningstrategies. NatureReviewsGastroenterology&Hepatology 19(8):521-531.

69. National Screning Unit. Organised and opportunistic screening | National Screening Unit. Dostęp: https://www.nsu.govt.nz/about-us-national-screening-unit/what-screening/organised-and-opportunistic-screening(11.1.2023).

70. Esophageal Cancer Screening (Physician Data Query)-Patient Version - National Cancer Institute. Dostęp: https://www.cancer.gov/types/esophageal/patient/esophageal-screening-pdq.

71. Leja M, You W, Camargo MC, Saito H. (2014) Implementation of gastric cancer screening - the global experience. Best Pract Res Clin Gastroenterol 28(6):1093-1106.

72. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanas A. (2017) Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. World J Gastroenterol 23(20):3632-3642.

73. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJY, Young GP, Kuipers EJ. (2015) Colorectal cancer screening: a global overview of existingprogrammes. Gut 64:1637-1649.

74. UnitedEuropeanGastroenterology. (2019) Colorectal screeningacross europe. Dostęp: https://ueg.eu/files/779/67d96d458abdef21792e-6d8e590244e7.pdf (4.1.2023).

75. Dyspepsja (niestrawność) - objawy, leki i dieta. Dostęp: http://www.mp.pl/social/article/50640(14.2.2023).

76. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Screening Tests to Detect Colorectal Cancer and Polyps. Dostęp: https://www.cancer.gov/types/colorectal/screening-fact-sheet(9.1.2023).

77. AOTMiT. ProgramyPolityki Zdrowotnej. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/polityka-zdrowotna/.

78. Zakres tematyczny ocenianych przez AOTMiT PPZ z zakresu onkologii w latach 2009-2020. AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/PPZ_onkologia_2009-2020.pdf.

79. AOTMiT. (2017) Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 25/2017z dnia 16lutego 2017r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Profilaktykachoróbnowotworowychwe wczesnych fazach rozwoju z uwzględnieniemnowotworów żołądka i przełyku- badania przesiewowedla mieszkańców PowiatuPajęczańskiego na rok 2017". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/oopz/2017/OP-0025-2017.pdf.

80. AOTMiT. (2018) Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 49/2018z dnia 21 marca 2018r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Programprewencji raka żołądka związanego z infekcją H.pylori wśród osób w wieku 55-59lat ze współistniejącymi czynnikami ryzykazamieszkałychnatereniemiastaChorzów na lata 2018-2020" realizowany przez Miasto Chorzów. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/oopz/2018/OP-0049-2018.pdf.

81. AOTMiT. (2015) Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 68/2015 z dnia 30marca 2015 r. o projekcie programu „Profilaktykai wczesnewykrywanienowotworów rakażołądkadla mieszkaoców powyżej 40roku życia z terenu gminy miejskiej Legionowo". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/opz/2015/OP-068-2015.pdf.

82. AOTMiT. (2016) Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 162/2016z dnia 2 września 2016r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Profilaktykachoróbnowotworowychwe wczesnych fazach rozwoju z uwzględnieniemnowotworów żołądka i przełyku –badania przesiewowe". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/opz/2016/OP-162-2016.pdf.

83. Gini A, Jansen EEL, Zielonke N, Meester RGS, Senore C, Anttila A, Segnan N, Mlakar DN, Koning HJ de, Lansdorp-Vogelaar I. (2020) Impact of colorectal cancer screeningoncancer-specificmortalityinEurope: Asystematic review. European Journal of Cancer 127:224-235.

84. Levin TR, Corley DA, Jensen ChD, Schottinger JE, Quinn VP, Zauber AG, Lee JK, Zhao WK, Udaltsova N, Ghai NR, Lee AT, Quesenberry ChP, Fireman BH, Doubeni ChA. (2018) Effects of Organized Colorectal Cancer Screening on Cancer Incidence and Mortality in a Large Community-BasedPopulation. Gastroenterology155(5):1383-1391.e5.

85. Komisja Europejska. European Health Union: new approach on cancer screening. Dostęp: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_22_7548(13.12.2022).

86. MZ. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14czerwca 2021 r. w sprawie programu pilotażowego „Profilaktyka 40PLUS". Dostęp: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU-20210001081/O/D20211081.pdf(4.1.2023).

87. NarodowyInstytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie-PaństwowyInstytutBadawczy. OProgramieBadańPrzesiewowychrakajelita grubego. Dostęp: http://pbp.org.pl/program/.

88. (2019) Kompleksowa opieka onkologiczna -model organizacji diagnostyki ileczenia raka jelita grubego. Opracowanieanalityczne AOTMiT Nr: WS.434.4.2018. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.434.4.2018_RAPORT_ORJG_BIP.pdf.

89. Zestawienie liczby ośrodków w latach 2000-2021 w ramach Programu Badań Przesiewowych raka jelita grubego. Dostęp: http://pbp.org.pl/wp-content/uploads/2022/07/Liczba-osrodkow-2000-2021.pdf.

90. Zestawienieliczbywykonanychbadańwlatach2000-2021wramach ProgramuBadańPrzesiewowychrakajelitagrubego.Dostęp:http://pbp.org.pl/wp-content/uploads/2022/07/Liczba-badan-2000-2021.pdf.

91. Zestawienie zgłaszalności na badania w latach 2012-2017w ramach Programu Badań Przesiewowych raka jelita grubego. Dostęp: http://pbp.org.pl/wp-content/uploads/2018/03/Zg%C5%82aszalno-%C5%9B%C4%87_2012-2017-1.pdf.

92. Wyrwicz L, Gryglewicz J, Chrostowski Sz, Domańska-Sadynica M, AmbroziewiczB. (2019) Sytuacja pacjenta znowotworemjelita grubego. Aktualne wyzwania. Wydanie II. Fundacja Wygrajmy Zdrowie/Fundacja Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych Dostęp: https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2019/09/Raport-jelito-2019_light.pdf.

93. Wojtyniak B, Goryński P. (2022) Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2022. Koczkodaj P., Sulkowska U., Wojciechowska U., Rosińska M., Pawlik H., Poleszczuk J., Rutkowski P., Didkowska J. Wpływ pandemii COVID-19na profilaktykę wtórną nowotworów

w Polsce, str. 125-134. NarodowyInstytut Zdrowia PublicznegoPZH –PaństwowyInstytut BadawczyDostęp: https://www.pzh.gov.pl/raport-sytuacja-zdrowotna-ludnosci-polski-i-jej-uwarunkowania/ (28.2.2023).

94. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24czerwca 2022r. zmieniającerozporządzeniew sprawieświadczeńgwarantowanychzzakresu programów zdrowotnych. Dostęp: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20220001366(9.8.2022).

95. Dług zdrowotny w onkologii. Jak pandemia wpłynęła na leczenie nowotworów układu pokarmowego?Dostęp: https://pulsmedycyny.pl/dlug-zdrowotny-w-onkologii-jak-pandemia-wplynela-na-leczenie-nowotworow-ukladu-pokarmowego-1172542(11.1.2023).

96. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Dolnośląski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: https://www.nfz-wroclaw.pl/default2.aspx?obj=45223;587796des=1;2(14.2.2023).

97. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Kujawsko-Pomorski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: http://nfz-bydgoszcz.pl/artykul/54/3921/program-badan-przesiewowych-raka-jelita-grubego-w-kujawsko-pomorskiem(14.2.2023).

98. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Lubelski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: https://www.nfz-lublin.pl/komunikat/6184(14.2.2023).

99. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Lubuski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: https://www.nfz-zielonagora.pl/PL/1051/8458/Z_poczatkiem_grudnia_w_wojewodztwie_lubuskim_rusza_program_badan_przesiewowych_raka_jelita_grubego/ (14.2.2023).

100. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Łódzki Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: https://www.nfz-lodz.pl/dlapacjentow/nfz-blizej-pacjenta/9540-program-badan-przesiewowych-raka-jelita-grubego-w-wojewodztwie-lodzkim (14.2.2023).

101. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Małopolski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: https://www.nfz-krakow.pl/dla-pacjenta/aktualnosci,/program-badan-przesiewowych-raka-jelita-grubego-profilaktyczne-badanie-kolonoskopowe,585.html (14.2.2023).

102. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Mazowiecki Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: http://www.nfz-warszawa.pl/dla-pacjenta/aktualnosci/program-badan-przesiewowych-raka-jelita-grubego-na-mazowszu,617.html (14.2.2023).

103. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Opolski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: http://www.nfz-opole.pl/aktualnosci/aktualnosci-i-komunikaty/program-badan-przesiewowych-raka-jelita-grubego-w-wojewodztwie-opolskim,2713.html (14.2.2023).

104. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Podkarpacki Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: https://www.nfz-rzeszow.pl/pacjenci/informacje/cztery-pory-roku/badania-jelita-grubego/ (14.2.2023).

105. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Podlaski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: http://www.nfz-bialystok.pl/dla-pacjenta/profilaktyczne-programy-zdrowotne/program-badan-przesiewowych-raka-jelita-grubego/ (14.2.2023).

106. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Pomorski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: https://nfz-gdansk.pl/dla-pacjenta/program-badan-przesiewowych-raka-jelita-grubego-na-pomorzu-wykaz-placowek,9424(14.2.2023).

107. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Śląski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: https://www.nfz-katowice.pl/index.php/dla-pacjenta/komunikaty-dla-pacjentow/item/127110-program-badan-przesiewowych-raka-jelita-grubego (14.2.2023).

108. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Świętokrzyski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: https://www.nfz-kielce.pl/dla-pacjenta/rozstrzygniecie-postepowan-o-zawarcie-umow-w-pro/ (14.2.2023).

109. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Warmińsko-Mazurski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: https://www.nfz-olsztyn.pl/pacjent/aktualnosci/program-badan-przesiewowych-raka-jelita-grubego,176.html (14.2.2023).

110. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Wielkopolski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: http://nfz-poznan.pl/page.php/1/0/show/17448/ (14.2.2023).

111. NFZ. Programprofilaktyki raka jelita grubego- wykaźświadczeniodawców Zachodniopomorski Oddział Wojewódzki NFZ. Dostęp: http://www.nfz-szczecin.pl (14.2.2023).

112. Jak zwiększyć w Polsce zgłaszalność na badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego?Dostęp: http://www.mp.pl/social/article/297358(11.1.2023).

113. Pilonis ND, Bugajski M, Wieszczy P, Rupinski M, Pisera M, Pawlak E, Regula J, Kaminski MF. (2021) Participation in Competing Strategies for Colorectal Cancer Screening: ARandomized Health Services Study (PICCOLINOStudy). Gastroenterology 160(4):1097-1105.

114. EMA. ChPL Opdivo (niwolumab).Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf.

115. EMA. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf.

116. EMA. ChPL Herceptin (trastuzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_pl.pdf.

117. EMA. ChPL Cyramza (ramucyrumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_pl.pdf.

118. EMA. ChPL Enhertu (trastuzumab derukstekan). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pl.pdf.

119. MinisterstwoZdrowia. (2023) ObwieszczenieMinistraZdrowia z dnia 20lutego 2023roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczychspecjalnegoprzeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023

roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/attachment/2c9407ca-bc87-46bb-975f-27ab06247fc0.

120. AOTMiT. (2023) Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) wramach programu lekowego: „Leczeniechorychna zaawansowanegoraka przełykui żołądka (ICD-10: C15-C16)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/144/AWA/144_AWA_OT.4231.67.2022_Opdivo+Yervoy_23.02.23_BIP_REOPTR.pdf.

121. AOTMiT. (2022) Zleceniedotycząceocenyproduktuleczniczego Opdivo 132/2022ZLC. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7919-132-2022-zlc (24.2.2023).

122. EMA. ChPL Lonsurf (trifluridyna + typiracyl). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_pl.pdf.

123. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootscholten C, Geboes K, Zafar S, i in. (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. New England Journal of Medicine 384(13):1191–1203.

124. EMA. (2021) Assessment report OPDIVOInternational non-proprietary name: nivolumab Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0095. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

125. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu C-H, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli MI, Holtved E, Ostoich SA, i in. (2022) Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine386(5):449–462.

126. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Bragagnoli AC, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, i in. (2021) First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3trial. The Lancet 398(10294):27–40.

127. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin C-Y, Chin K, Kadowaki S, Ahn M-J, Hamamoto Y, Doki Y, Yen C-C, Kubota Y, KimS-B, Hsu C-H, Holtved E, i in. (2019) Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3trial. The Lancet Oncology 20(11):1506–1517.

128. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges J-P, Li Z, Kim S-B, Cho BC, Mansoor W, Li S-H, Sunpaweravong P, Maqueda MA, i in. (2021) Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. TheLancet398(10302):759–771.

129. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord J-P, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, i in. (2020) Efficacy of PembrolizumabinPatientsWithNoncolorectal HighMicrosatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results Fromthe Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 38(1):1–10.

130. EMA. (2021) AssessmentreportKeytrudaInternational non-proprietary name: pembrolizumab Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0097. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0097-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

131. EMA. (2020) Assessmentreport0PDIVOInternational non-proprietary name: nivolumab Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

132. EMA. (2022) Assessment report YervoyipilimumabOPDIVO nivolumabProcedureNo. EMEA/H/C/xxxx/WS/2113. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-ws-2113-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

133. EMA. (2021) Assessmentreport0PDIVOInternational non-proprietary name: nivolumab Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0096-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

134. EMA. (2022) Assessmentreport0PDIVOInternational non-proprietary name: nivolumab Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0107. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0107-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

135. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowegolubprzerzutowegorakapłaskonabłonkowegoprzełyku (ICD-10 C15)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/167/AWA/167_AWA_4231.60.2021_Opdivo_BIP_REOPTR.pdf.

136. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, i in. (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 376(9742):687–697.

137. AOTMiT. (2013) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Herceptin (trastuzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka żołądka. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/296/AWA/296_AWA_OT_4351_18_Herceptin_rak_zoladka_2013_12_06.pdf.

138. EMA. (2010) ASSESSMENT REPORT FORHERCEPTINInternational non-proprietary name/Common name: trastuzumab Procedure No. EMEA/H/C/278/II/0047. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/herceptin-h-c-278-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

139. AOTMiT. (2016) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cyramza (ramucyrumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/132/AWA/132_AWA_OT_4351_20_CYRAMZA_ramucyrumab_2016.06.30.pdf.

140. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, Santos LVdos, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcberg JR, Chau I, i in. (2014) Ramucirumab monotherapy for previouslytreatedadvancedgastricor gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre,

placebo-controlled, phase 3trial. The Lancet 383(9911):31-39.

141. Wilke H, Muro K, Cutsem EV, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim T-Y, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, i in. (2014) Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastricor gastro-oesophageal junctionadenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase3trial. The Lancet Oncology 15(11):1224-1235.

142. EMA. (2014) CHMPassessment report CYRAMZAInternational non-proprietaryname: RAMUCIRUMABProcedure No.: EMEA/H/C/002829/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cyramza-epar-public-assessment-report_en.pdf.

143. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H-T, Prokharau A, Alsina M, Ghidini M, Faustino C, Gorbunova V, Zhavrid E, Nishikawa K, Hosokawa A, Yalçın Ş, Fujitani K, i in. (2018) Trifluridine/tipiracil versus placeboinpatientswithheavilypretreatedmetastaticgastriccancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3trial. The Lancet Oncology 19(11):1437-1448.

144. EMA. (2019) CHMPextension of indication variation assessment report Invented name: Lonsurf International non-proprietary name: trifluridine / tipiracil Procedure No. EMEA/H/C/003897/II/0012. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lonsurf-h-c-003897-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

145. AOTMiT. (2017) Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej cenyzbytuproduktów leczniczychLonsurf(triflurydyna/typiracyl) w ramachprogramulekowego: „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/097/AWA/097_AWA_OT_4351_29_2017_Lonsurf_C18-C20_2017.10.05.pdf.

146. Yamaguchi K, Bang Y-J, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M-H, Sakai D, Chung HCC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, i in. (2021) Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) inpatientswithHER2-positiveadvancedgastricor gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Final overall survival (OS) results froma randomized, multicenter, open-label, phase 2study (DESTINY-Gastric01). JCO39(15_suppl):4048-4048.

147. clinicaltrials.gov. (2022) DS-8201a inHER2-positiveGastricCancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04014075(7.3.2023).

148. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7666-16-2022-zlc.

149. Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki. WytycznePTOK. Zalecenia postępowaniadiagnostyczno-terapeutycznegownowotworachzłośliwych 2013rok. Czerniaki skóry. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf(9.12.2014).

150. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D. (2017) Rectal cancer: ESMOClinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28:iv22-iv40.

151. Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. (2020) Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznegouchorychna raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19). Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja 6(4):246-257.

152. Potemski P, Polkowski W, Pałucki J, Polkowski W, Potemski P. (2015) WytycznePTOK tom1. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznegownowotworachzłośliwych2013rok (aktualizacja 2015 rok). Rak odbytnicy [w:] Nowotwory układu pokarmowego, str. 198-206. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf.

153. EMA. ChPL Jemperli (dostarlimab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf.

154. EMA. ChPL Avastin (bewacyzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf.

155. EMA. ChPL Zaltrap (aflibercept). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_pl.pdf.

156. EMA. ChPL Erbitux (cetuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pl.pdf.

157. EMA. ChPL Vectibix (panitumumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_pl.pdf.

158. EMA. ChPL Braftovi (enkorafenib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pl.pdf.

159. EMA. ChPL Stivarga (regorafenib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_pl.pdf.

160. AOTMiT. (2018) Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/179/AWA/179_AWA_OT.4331.10.2017_AVASTIN_[bewacyzumab]_C18_C20.pdf.

161. AOTMiT. (2011) Rekomendacja nr 57/2011Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8sierpnia 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniusubstancji czynnej bewacyzumab" jakoświadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-71-2011-bewacyzumab/R_57_2011_Avastin.pdf.

162. AOTMiT. (2011) Rekomendacja nr 58/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8sierpnia 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniusubstancji czynnej panitumumab" jakoświadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-73-2011-panitumumab/R_58_2011_Panitumomab.pdf.

163. AOTMiT. (2011) Leczenierakajelitagrubegoprzywykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-72-2011-cetuksymab/OT-431-14_cetuksymab_CRC.pdf.

164. AOTMiT. (2014) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab).Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/069/AWA/069_AWA_OT_4351_11_Erbitux_2014.06.18.pdf.

165. AOTMiT. (2014) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/057/AWA/57_AWA_OT_4351_7_Vectibix_[panitumumab]_2014.05.22.pdf.

166. AOTMiT. (2020) Wniosek o objęcie refundacją leków Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/084/AWA/084_OT.4331.17.2020_Erbitux_AWA_20200813_BIP.pdf.

167. AOTMiT. (2014) Wniosek o objęcie refundacją leku Zaltrap (aflibercept) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/068/AWA/068_AWA_OT_4351_10_2014_Zaltrap_jelito_grube_2014.05.16.pdf.

168. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7743-50-2022-zlc.

169. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7711-36-2022-zlc.

170. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, Fouchardiere C de la, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, i in. (2020) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-HighAdvancedColorectal Cancer. NEngl JMed 383(23):2207–2218.

171. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran S-E, Boland PM, i in. (2020) Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab inTreatment-Refractory, MicrosatelliteInstability-High/Mismatch Repair-Deficient MetastaticColorectal Cancer: KEYNOTE-164. JClin Oncol 38(1):11–19.

172. EMA. (2021) Assessment report OPDIVOnivolumabYervoy ipilimumabProcedureNo. EMEA/H/C/xxxx/WS/1840. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

173. Tabernero J, YoshinoT, CohnAL, Obermannova R, BodokyG, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu T-E, Portnoy DC, CutsemEV, Grothey A, Prausová J, Garcia-Alfonso P, Yamazaki K, Clingan PR, Lonardi S, i in. (2015) Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI inpatientswithmetastaticcolorectal carcinomathatprogressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3study. The Lancet Oncology 16(5):499–508.

174. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. (2009) The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab withchemotherapyinpreviouslyuntreatedmetastaticcolorectal cancer. Oncologist 14(1):22–28.

175. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. (2005) Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. JClin Oncol 23(16):3697–3705.

176. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. (2003) Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LValone in patients with metastatic colorectal cancer. JClin Oncol 21(1):60–65.

177. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB, Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. (2007) Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, andleucovorin(FOLFOX4) for previouslytreatedmetastatic colorectal cancer: resultsfromtheEasternCooperativeOncology Group Study E3200. JClin Oncol 25(12):1539–1544.

178. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, Moos R von, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens C-C, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, i in. (2013) Continuation ofbevacizumabafter first progressioninmetastaticcolorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3trial. Lancet Oncol 14(1):29–37.

179. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, Hazel GAvan, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. (2012) Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomizedtrial inpatientswithmetastaticcolorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. JClin Oncol 30(28):3499–3506.

180. EMA. (2012) Assessment report ZaltrapInternational non-proprietary name: aflibercept Procedure No. EMEA/H/C/002532. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zaltrap-epar-public-assessment-report_en.pdf.

181. EMA. (2008) ASSESSMENT REPORT FORAVASTINInternational non-proprietary name/Common name: bevacizumab Procedure No.EMEA/H/C/000582/II/0014. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0014-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

182. EMA. (2005) Avastin EPAR - Scientific Discussion. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/avastin-epar-scientific-discussion_en.pdf.

183. EMA. (2015) Extensionofindicationvariationassessment report Inventedname: CYRAMZAInternational non-proprietaryname: RAMUCIRUMABProcedure No. EMEA/H/C/002829/II/0004. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cyramza-h-c-2829-ii-0004-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

184. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Rittweger K, Gilberg F, Saltz L. (2011) XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapyfor metastaticcolorectal cancer: NO16966updatedresults. Br JCancer 105(1):58–64.

185. Heinemann V, Weikersthal LF von, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran S-E, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Moehler M, Scheithauer W, Held S, Miller-Phillips L, i in. (2021) FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. Br JCancer 124(3):587–594.

186. Heinemann V, Weikersthal LF von, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, i in. (2014) FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-linetreatment for patientswithmetastaticcolorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3trial. The Lancet Oncology 15(10):1065–1075.

187. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, i in. (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastaticcolorectal cancer. NEngl JMed 360(14):1408–1417.

188. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Braud F de, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. (2009) Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximabinthefirst-linetreatment ofmetastaticcolorectal cancer. JClin Oncol 27(5):663–671.

189. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, i in. (2011) Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3MRCCOIN trial. Lancet377(9783):2103–2114.

190. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, Vega-Villegas ME, Eng C, Steinhauer EU, Prausova J, Lenz H-J, Borg C, Middleton G, Kröning H, Luppi G, i in. (2008) EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. JClin Oncol 26(14):2311–2319.

191. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractorymetastaticcolorectal cancer. NEngl JMed 351(4):337–345.

192. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, i in. (2014) Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 25(7):1346–1355.

193. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJA, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, i in. (2014) Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI (+/-)panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 25(1):107–116.

194. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon J-L, Van Laethem J-L, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. (2007) Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractorymetastaticcolorectal cancer. JClinOncol 25(13):1658–1664.

195. Poulin-Costello M, Azoulay L, Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Wolf M. (2013) An analysis of the treatment effect of panitumumab on overall survival froma phase 3, randomized, controlled, multicenter trial (20020408) inpatientswithchemotherapyrefractorymetastatic colorectal cancer. Target Oncol 8(2):127–136.

196. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au H-J, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, Hazel G van, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ. (2007) Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. NEngl JMed 357(20):2040–2048.

197. EMA. (2004) Erbitux - EPAR. Scientific discussion. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/erbitux-epar-scientific-discussion_en.pdf.

198. EMA. (2011) AssessmentreportErbitux cetuximabProcedure No.: EMEA/H/C/000558/II/0042. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/erbitux-h-c-558-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

199. EMA. (2008) ASSESSMENT REPORT FORERBITUX International non-proprietary name/Common name: cetuximab Procedure No.EMEA/H/C/000558/II/0020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/erbitux-h-c-558-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

200. EMA. (2011) Assessment report Vectibix panitumumab Procedure No.: EMEA/H/C/000741/II/0017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vectibix-h-c-741-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

201. EMA. (2007) Vectibix - EPAR. Scientific discussion. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/vectibix-epar-scientific-discussion_en.pdf.

202. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau H-T, Garcia-Alfonso P, Elez E, i in. (2021) Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant MetastaticColorectal Cancer: UpdatedSurvival ResultsandSubgroup Analyses fromthe BEACON Study. JClin Oncol 39(4):273–284.

203. EMA. (2020) Assessment report Braftovi encorafenibProcedureNo. EMEA/H/C/xxxx/WS/1695. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/braftovi-h-c-4280-ws-1695-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

204. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau H-T, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, i in. (2019) Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl JMed 381(17):1632–1643.

205. Technologielekoweowysokiej wartości klinicznej (TLK) - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/technologie-lekowe-o-wysokiej-wartosci-klinicznej-tlk (7.11.2022).

206. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz H-J, Goldberg RM, i in. (2013) Regorafenib monotherapy for previously treatedmetastaticcolorectal cancer (CORRECT): aninternational, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3trial. The Lancet 381(9863):303–312.

207. EMA. (2013) AssessmentreportStivargaInternationalnon-proprietary name: REGORAFENIB Procedure No. EMEA/H/C/002573/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/stivarga-epar-public-assessment-report_en.pdf.

208. EMA. (2016) AssessmentreportLonsurfInternational non-proprietary name: trifluridine / tipiracil Procedure No. EMEA/H/C/003897/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lonsurf-epar-public-assessment-report_en.pdf.

209. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz H-J, i in. (2015) Randomized Trial ofTAS-102for RefractoryMetastaticColorectal Cancer. New England Journal of Medicine 372(20):1909–1919.

210. EMA. (2020) Assessment report Keytruda International non-proprietaryname: pembrolizumabProcedure No. EMEA/H/C/003820/II/0091. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

211. EMA. (2022) AssessmentreportKeytrudaInternational non-proprietary name: pembrolizumab Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

212. NFZ: Chemioterapia domowa dostępna dla wszystkich pacjentów z rakiemjelita grubego. Dostęp: https://www.termedia.pl/onkologia/NFZ-Chemioterapia-domowa-dostepna-dla-wszystkich-pacjentow-z-rakiem-jelita-grubego,41587.html (28.2.2023).

213. Chemioterapia Domowa – EuropaColon Polska. Dostęp: https://europacolonpolska.pl/dlapacjenta-chemioterapia/ (28.2.2023).

214. Pacjent wpułapce ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: https://www.termedia.pl/mz/Pacjent-w-pulapce-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych,50278.html (28.2.2023).

215. Departament Zdrowia NIK. Przygotowanieiwdrożeniepakietuonkologicznego. Informacja o wynikach kontroli. Dostęp: https://www.nik.gov.pl/plik/id,14278,vp,16729.pdf.

216. NFZ. Pakietonkologiczny. Dostęp: http://www.nfz-warszawa.pl/gfx/nfz-warszawa/userfiles/_public/dla_swiadczeniodawcy/zalaczniki/prezentacja_dilo_poz_aos_02_2015_ii_.pdf.

217. Pacjenci z podejrzeniemchoroby nowotworowej, czyli pakiet onkologiczny. Dostęp: https://pacjent.gov.pl/system-opieki-zdrowotnej/pakiet-onkologiczny.

218. NFZ. Szybka terapia onkologiczna. Dostęp: https://www.nfz-szczecin.pl/gposf_szybka_terapia_onkologiczna.htm.

219. NFZ. DiLO-statystyki – wystawionekartyi terminowośćdiagnostyki. Dostęp: https://shiny.nfz.gov.pl/dilo_dash/#.

220. (2019) Zielona karta DiLO – Karta Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego. Dostęp: https://www.zwrotnikraka.pl/pakiet-onkologiczny-zielona-karta-leczenia/.

221. Kołodziej M. (2021) Perspektywapacjentaprzedstawionaw oparciu o dane Narodowego Funduszu Zdrowia [w:] Wyzwania diagnostyki i leczenia raka jelita grubego. INNOWODostęp: https://www.innowo.org/_files/ugd/5ab4e5_b60e556d32b9408aa64ec57afab53f66.pdf.

222. Alivia (2021) RAPORT: RZECZYWISTOŚCI RÓWNOLEGŁE: POLSKA ONKOLOGIAWCZASIEEPIDEMII COVID-19Perspektywyinteresariuszy. Dostęp: https://alivia.org.pl/wp-content/uploads/sites/10/2021/02/Alivia_RAPORT_ONKOOBRONA_ORUGAFALA.pdf (7.3.2023).

223. Jagielska B. (2021) Wyzwania związanezprocesemdiagnostyki raka jelita grubegow okresiepandemii COVID-19zperspektywypraktyki klinicznej ośrodka referencyjnego [w:] Wyzwania diagnostyki i leczenia raka jelita grubego. INNOWODostęp: https://www.innowo.org/_files/ugd/5ab4e5_b60e556d32b9408aa64ec57afab53f66.pdf.

224. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – PaństwowyInstytutBadawczy. Raport 2021 – Wpływ pandemii Covid-19 na systemopieki onkologicznej. Dostęp: https://medtechpolska.org/wp-content/uploads/2021/08/2021_07_14_NIO_Raport-Wplyw-pandemii-COVID-19-na-system-opieki-onkologicznej.pdf (13.12.2022).

225. Zarządzenie Nr 3/2022/DSOZ w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-32022dsoz,7476.html.

226. MZ. Wprowadzamy model kompleksowej opieki dla pacjentów z nowotworemjelita grubego. Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/nowy-model-opieki-nad-pacjentami-z-nowotworem-jelita-grubego.

227. Rak jelita grubego-kompleksowa opieka gwarantujeefektywność i skuteczność leczenia. Dostęp: https://pulsmedycyny.pl/rak-jelita-grubego-kompleksowa-opieka-gwarantuje-efektywnosc-i-skutecznosc-leczenia-1145546 (12.1.2023).

228. MZ. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2021 r. zmieniającerozporządzeniew sprawieświadczeńgwarantowanychzzakresu leczenia szpitalnego. Dostęp: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000542 (10.1.2023).

229. NFZ. Informator ozawartychumowach. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/.

230. MZ. Narodowa Strategia Onkologiczna. Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna.

231. IkarPro. Dostęp: https://ikarpro.pl/pl/#/ (1.3.2023).

232. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Anjani J. (2018) Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. ecancer 12:883.

233. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease. Dostęp: https://vizhub.healthdata.org/gbd-results.

234. Zwiększyliśmy nakłady na onkologię – to widać. Dostęp: https://www.termedia.pl/mz/Zwiekszylismy-naklady-na-onkologie-to-widac-,48095.html (28.2.2023).

235. NFZ. Czerwiec 2022. Roczne sprawozdanie z wykonania planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2021 rok. Dostęp:

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiKpuy52sz9AhWXqYsKHboRCkQQFnoECAwQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.nfz.gov.pl%2Fdownload%2Fgfx%2Fnfz%2Fpl%2Fdefaultaktualnosci%2F284%2F6599%2F1%2Fzal._do_uchwaly_nr_10_roczne_spr_z_wyk_planu_fin_nfz_na-_2021_r_opistabele-sig.pdf&usg=AOvVaw3t-xpI73gTgqooJCQk_Bnp.

236. Programy lekowe -Mapy potrzeb zdrowotnych -Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/ (28.2.2023).

237. Hanly P, Soerjomataraml, Sharp L. (2015) Measuring the societal burden of cancer: The cost of lost productivity due to premature cancer-relatedmortalityinEurope: Cancer-relatedLostProductivity Costs. Int. J. Cancer 136(4):E136-E145.

238. InstytutZarządzaniawOchronieZdrowia.(2017)Możliwościpoprawy opiekinadchoryminarakajelitagrubegowkontekścietrendów epidemiologicznychiaspektówekonomicznych.Dostęp:https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Instytut_Zarzadzania-_w_Ochronie_Zdrowia_Uczelni_Lazarskiego_jelito_grube.pdf.

239. Portal Statystyczny ZUS- zus.pl. Dostęp: https://psz.zus.pl.

RAPORT POWSTAŁ PRZY WSPARCIU
BRISTOL MYERS SQUIBB POLSKA

Bristol Myers Squibb™