

Fruzaqla® (frukwintynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

healthquest.pl



Autorzy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Takeda Pharma sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Takeda Pharma sp. z o.o.

Ul. Prosta 68

00-838 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	3
Skróty i akronimy	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	10
2 Problem decyzyjny	11
2.1 Definicja problemu decyzyjnego.....	11
2.2 Etiologia i patogenezę	12
2.3 Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania choroby.....	14
2.3.1 Rozpoznanie	14
2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania	17
2.4 Czynniki ryzyka	20
2.5 Obraz kliniczny, objawy, przebieg naturalny i powikłania.....	24
2.6 Epidemiologia	28
2.6.1 Chorobowość	28
2.6.2 Zapadalność	31
2.6.3 Umieralność	35
2.6.4 Prognozy	40
2.7 Rokowanie	40
2.8 Jakość życia i obciążenie chorobą.....	42
2.9 Aktualne postępowanie medyczne	46
2.9.1 Wytyczne postępowania terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo- odbytniczego (C19)	48
2.9.2 Wytyczne postępowania terapeutycznego u chorych na raka odbytnicy (C20)	52
2.9.3 Monitorowanie leczenia	55
2.9.4 Profilaktyka.....	56
2.10 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	57
2.11 Wybór populacji docelowej.....	71
3 Interwencja - frukwintynib (Fruzaqla®)	73
3.1 Charakterystyka interwencji	73
3.1.1 Status refundacyjny wnioskowanej interwencji	74
3.1.2 Dawkowanie i sposób podania.....	74
3.1.3 Przeciwwskazania	78
3.1.4 Działania niepożądane.....	78
3.1.5 Monitorowanie stosowania technologii	80
3.1.6 Kompetencje personelu	80
3.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	80
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach.....	82
3.2.1 Warunki refundacji frukwintynibu.....	82

3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej dla frukwintynibu	82
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	83
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	92
3.2.5	Refundowane technologie medyczne	93
4	Komparator	94
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	94
5	Efekty zdrowotne.....	99
6	Rodzaj i jakość dowodów	101
7	Podsumowanie	102
	Spis rycin	104
	Spis tabel	105
	Piśmiennictwo	107

Skróty i akronimy

5-FU	Fluorouracyl
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASR	Wskaźnik standaryzowany wiekiem na 100 tys. (ang. <i>age-standardized rate</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginowa
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CAPOX	Kaprecytabina + oksaliplatyna
CEA	Antygen rakowo-płodowy (ang. <i>carcino-embryonic antigen</i>)
CHIR	Leczenie chirurgiczne
CHT	Chemioterapia
CRC	Rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
CTV	Docelowa objętość kliniczna (ang. <i>clinical target volume</i>)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
dMMR	Niezgodność deficytu naprawczego (ang. <i>deficient mismatch repair</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EDT	Radioterapia przedoperacyjna
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMVI	Nacieki raka poza ścianę naczyń żylnych (ang. <i>extramural venous invasion</i>)
ERUS	Ultrasonografia endorektalna
EUS	Ultrasonografia endoskopowa
FAP	Polipowatość rodzinna gruczołowa (ang. <i>familial adenomatous polyposis</i>)
FCCX	Rodzinny rak jelita grubego typu X (ang. <i>familial colorectal cancer type X</i>)
FOLFIRI	Leukoworyna, fluorouracyl, irynotekan (ang. <i>leucovorine-5-fluorouracil-irinotecan</i>)
FOLFOX	Leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna (ang. <i>leucovorin-5-fluorouracil-oxaliplatin</i>)
FOLFOXIRI	Leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna, irynotekan (ang. <i>leucovorin-5-fluorouracil-oxaliplatin-irinotecan</i>)
GGN	Górna granica normy
HNPCC	Dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. <i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i>)
HTA	Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
IBD	Nieswoiste choroby zapalne jelit (ang. <i>Inflammatory bowel disease</i>)
ICI	Inhibitor punktu kontrolnego odporności (ang. <i>immune checkpoint inhibitor</i>)
IGF	Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>insulin-like growth factor</i>)
LVI	Inwazja naczyń limfatycznych (ang. <i>lymphovascular invasion</i>)
mCRC	Przerzutowy rak jelita grubego (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
MMR	Niedopasowane geny naprawcze (ang. <i>mismatch repair genes</i>)
MRF	Powieź mezorektum (ang. <i>mesorectal fascia</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (ang. <i>microsatellite instability</i>)
MSI-H	Niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i>
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Nieokreślony, bez określonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i>)
NTRK	Neurotroficzna kinaza receptora tyrozynowego (ang. <i>neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>)
ORR	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)

PCI	Wskaźnik zrakowacenia otrzewnej (ang. <i>peritoneal cancer index</i>)
PCR	Łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PPES	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. <i>palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome</i>)
PRES	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
Q-TWIST	Czas skorygowany pod względem jakości bez objawów choroby lub toksyczności (ang. <i>quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Leczniczej
RER+	Pozytywny błąd replikacji (ang. <i>replication error positive</i>)
SBRT	Radioterapia stereotaktyczna (ang. <i>stereotactic body radiotherapy</i>)
SEER-NCI	ang. <i>Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute</i>
TK	Tomografia komputerowa
TME	Całkowite wycięcie mezorektum (ang. <i>total mesorectal excision</i>)
UICC	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. <i>The Union for International Cancer Control</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych frukwintynibu (Fruzaqla®) przyjmowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i lekami anty-EGFR i u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem.

Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) to pierwotny nowotwór złośliwy jelita grubego wywodzący się z nabłonka błony śluzowej. Występuje w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. W większości przypadków (około 90%) jego podłożem jest uszypułowany gruczolak, w którym na skutek procesów metaplastycznych doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka *in situ* w obrębie błony śluzowej), a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej). Zdecydowana większość guzów zlokalizowana jest w odbytnicy (30-50% przypadków), esicy (15-20% przypadków) i we wstępnicy (14% przypadków).

Patogeneza raka jelita grubego nie jest całkowicie poznana ale uważa się, że istotą procesu karcynogenezy jest powstanie kaskady zmian cytogenetycznych i epigenetycznych w konsekwencji długiej ekspozycji na środowiskowe i genetyczne czynniki ryzyka zaburzające homeostazę komórkową. Początkowe objawy raka jelita grubego są bardzo niespecyficzne, przypominają powszechne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i zależą od lokalizacji guza oraz stadium zaawansowania. Do typowych objawów wczesnego raka jelita grubego należą krwawienie z odbytnicy (zwłaszcza powtarzające się, przewlekłe), obecność krwi w stolcu, zmiana cyklu wypróżnień z naprzemiennymi zaparciami i biegunkami, ból i skurcze brzucha, zmiana w kształcie i rozmiarach stolca czy anemia z niedoboru żelaza.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2022 roku rak jelita grubego (ICD-10: C18-C21) był drugim co do częstości występowania w Polsce: odnotowano 26 888 przypadków raka jelita, co przekładało się na 13,3% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów. Większość zachorowań występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia). Z kolei w 2021 roku w Polsce odnotowano 11 391 zgonów z powodu raka okrężnicy (ICD-10: C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19) i odbytnicy (ICD-10: C20) łącznie. Na podstawie danych GLOBOCAN z 2020 roku i danych populacyjnych ze 185 państw, w prognozach na rok 2040 oszacowano, że jeśli współczynniki umieralności pozostaną niezmiennione w stosunku do roku 2020, w 2040 roku nastąpi ponad 1,6 miliona zgonów z powodu raka jelita grubego, co oznacza wzrost liczby zgonów o 73%.

Najnowsze dane wykazują, że rokowanie w przerzutowym raku jelita grubego jest gorsze w przypadku pacjentów otrzymujących późniejsze linie leczenia; podczas gdy bazy danych podają medianę całkowitego czasu przeżycia dla przerzutowego raka jelita grubego od 12,5 miesiąca do 21 miesięcy, badania z udziałem pacjentów otrzymujących leczenie trzeciej i następnych linii leczenia wykazują medianę przeżycia całkowitego w zakresie od 6,4 miesiąca do 7,1 miesiąca. Pomimo obserwowanej na przestrzeni lat poprawy wskaźników 5-letnich przeżyć dla pacjentów chorych na raka jelita grubego, Polska wciąż zajmuje jedno z ostatnich miejsc w Europie. Według danych z 2010 roku, odsetek względnych 5-letnich przeżyć wśród pacjentów chorujących na raka jelita grubego w Polsce wynosił około 44,0%.

Strategia postępowania terapeutycznego przy rozpoznaniu raka jelita grubego zależy od stopnia zaawansowania choroby, od stanu ogólnej sprawności chorego oraz obecności chorób współistniejących. Zasadniczą rolę odgrywa leczenie chirurgiczne, które uważa się za metodę radykalną u wybranych pacjentów z obecnością przerzutów odległych. Przerzutowy rak jelita grubego jest poddawany leczeniu systemowemu, którego celem jest przedłużenie przeżycia i utrzymanie jakości życia pacjenta. W pierwszej kolejności stosuje się chemioterapię najczęściej opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie lub irynotekanie, którą można łączyć z celowanymi terapiami anty-VEGF i anty-EGFR, jeśli u pacjenta rozpoznano RAS-typu dzikiego z guzami lewostronnymi. W drugiej i kolejnych liniach

leczenia stosuje się: bewacyzumab (antagonista czynnika wzrostu śródbłonka naczyń, VEGF), cetuksymab i panitumumab (antagoniści receptora naskórkowego czynnika wzrostu, EGFR) oraz aflibercept i regorafenib. U mniejszości pacjentów z aktywnymi markerami stosowane są inne terapie celowane, w tym terapie anty-PD-1/PD-L1 u pacjentów z guzami wykazującymi dMMR/MSI, terapia inhibitorami kinazy BRAF u pacjentów z mutacjami BRAF V600E, leki anty-HER2 w drugiej u pacjentów z amplifikacjami genu HER2 oraz inhibitory kinazy tropomiozyny u pacjentów z fuzjami genów NTRK. Kolejne terapie zalecane w wytycznych ESMO z 2023 r. oraz w wytycznych NCCN z 2024 roku obejmują regorafenib lub triflurydynę/tipiracyl ± bewacyzumab w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem i/lub lekami biologicznymi/terapiami celowanymi. Warto zaznaczyć, że zarówno regorafenib, jak i triflurydyna/tipiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem nie są w Polsce refundowane.

Z racji tego, że interwencja wnioskowana w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego została zarejestrowana przez EMA 20.06.2024 roku a przez FDA 08.11.2023 roku, **frukwintynib pojawia się jedynie w wytycznych NCCN i JSMO-ESMO z 2024 roku jako zalecana terapia celowana do stosowania w drugiej i kolejnych liniach (NCCN 2024) lub trzeciej i kolejnych liniach (JSMO-ESMO 2023) leczenia przerzutowego raka jelita grubego**, który uległ progresji po wszystkich dostępnych schematach leczenia, razem z chemioterapią opartą na triflurydynie i tipiracylu ± bewacyzumabem i terapią celowaną regorafenibem.

Terapia frukwintynibem (Fruzaqla®) nie była dotychczas przedmiotem oceny przez AOTMiT w żadnym wskazaniu ale **została poddana ocenie przez Agencję NICE, G-Ba oraz przez CADTH**. Rozstrzygnięcie ocen jest przewidziane na drugą połowę 2024 roku/początek 2025 roku.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 roku, w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” obecnie finansowane są w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego: cetuksymab, panitumumab, aflibercept, triflurydyna w skojarzeniu z tipiracylem oraz pembrolizumab i niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach immunoterapii. Ponadto, bewacyzumab jest finansowany w ramach załącznika C.82.c do chemioterapii w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę u pacjentów z nowotworem w IV stopniu zaawansowania we wskazaniu C18-C20.

Wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” o stosowanie frukwintynibu (Fruzaqla®) w monoterapii dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i lekami anty-EGFR i u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną-tipiracylem lub regorafenibem.

Biorąc pod uwagę dostępne dowody kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną **komparatorem dla frukwintynibu** w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-NEGF i anty-EGFR, u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną-tipiracylem lub regorafenibem **powinna być najlepsza opieka wspomagająca** (ang. *best supportive care*, BSC).

Ocena preparatu Fruzaqla® w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą przeprowadzona zostanie na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Fruzaqla® w porównaniu do BSC przedstawiona zostanie w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego (FRESCO-2).

Produkt leczniczy Fruzaqla® jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej VEGFR-1, -2 i -3 o działaniu przeciwnowotworowym wynikającym z zahamowania angiogenezy guza. Wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, frukwintynib wykazuje istotną statystycznie poprawę przeżycia, zwiększoną kontrolę choroby i korzystne wyniki jakości życia zależnej od zdrowia w porównaniu z

placebo. Frukwintynib wykazuje również ogólnie dobrze tolerowany profil bezpieczeństwa, charakteryzujący się przewidywalnymi i możliwymi do opanowania zdarzeniami niepożądanymi.

Frukwintynib w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i lekami anty-EGFR i u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem i dla których oprócz najlepszej opieki wspomagającej, nie ma alternatywnych metod leczenia, pozostawiając pacjentów z silnie niezaspokojoną potrzebą medyczną.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych frukwintynibu (Fruzaqla®) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których wystąpiła progresja lub nie tolerują leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania frukwintynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem decyzyjny

2.1 Definicja problemu decyzyjnego

Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) to pierwotny nowotwór złośliwy jelita grubego wywodzący się z nabłonka błony śluzowej. Występuje w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. W większości przypadków (około 90%) jego podłożem jest uszypułowany gruczolak, w którym na skutek procesów metaplastycznych doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka *in situ* w obrębie błony śluzowej), a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej) (AWA Opdivo/Yervoy 2022). Zdecydowana większość guzów zlokalizowana jest w odbytnicy (30-50% przypadków), esicy (15-20% przypadków) i we wstępnicy (14% przypadków) (Herman 2014).

Rak jelita grubego może powstać w prawej części okrężnicy (kąć ślepy, okrężnica wstępująca i zagięcie wątrobowe), lewej stronie okrężnicy (zagięcie śledzionowe, okrężnica zstępująca, esicy, odbytnicy) lub okrężnicy poprzecznej. Choroba lewostronna często wiąże się z częstszym występowaniem przerzutów do wątroby i płuc w porównaniu z chorobą prawostronną, natomiast choroba prawostronna wiąże się z gorszym rokowaniem (Baran 2018). Różnice anatomiczne i genetyczne w chorobie prawo- i lewostronnej prowadzą do różnic w odpowiedzi na określone rodzaje leczenia, a tym samym wpływają na wybór terapii.

Do niedawna istniało kilka definicji umownej granicy oddzielającej esicę od odbytnicy, co doprowadzało do różnic w ustalaniu miejsca pochodzenia raka pomiędzy ośrodkami badawczymi. Grupa międzynarodowych ekspertów uzgodniła, że granica ta powinna być określana na podstawie badania rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance*, MR) lub tomografii komputerowej w projekcji strzałkowej i przebiegać w miejscu połączenia mezorektum z kreską esicy (zagięcie odbytniczo-esicze). W tym miejscu jelito, przebiegając początkowo głównie zaotrzewnowo wzdłuż kości krzyżowej, skręca pod kątem prostym śródtrzewnowo w kierunku przedniej powierzchni brzucha i formuje esicę. Klasyfikacja wyróżnia:

- nowotwory esicy, które powstają powyżej zgięcia odbytniczo-esiczego;
- nowotwory zgięcia odbytniczo-esiczego, obejmujące zagięcie odbytniczo-esicze;
- nowotwory odbytnicy, powstające poniżej zgięcia odbytniczo-esiczego (PTOK 2020 II).

Biorąc pod uwagę uwarunkowania anatomiczne i zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, rak jelita grubego jest określany przez kody:

- C18 - nowotwór złośliwy jelita grubego,
- C19 - nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego,
- C20 - nowotwór złośliwy odbytnicy.

Tabela 1. Podział raka jelita grubego zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).

Kod	Rozpoznanie
Klasyfikacja ICD-10	
C18	Nowotwór złośliwy jelita grubego
C19	Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego
C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy

2.2 Etiologia i patogeneza

Patogeneza raka jelita grubego nie jest całkowicie poznana, ale uważa się, że istotą procesu karcynogenezy jest powstanie kaskady zmian cytogenetycznych i epigenetycznych w konsekwencji długiej ekspozycji na środowiskowe i genetyczne czynniki ryzyka zaburzające homeostazę komórkową. Co istotne, choroba jest efektem wielu kolejnych mutacji pojawiających się w różnym czasie i w różnej lokalizacji, prowadzących do wyciszenia niektórych genów lub przeciwnie - do wzmocnienia ich transkrypcji (Karen 2009).

Proces nowotworzenia można podzielić na etap inicjacji, promocji i progresji. W pierwszym etapie dochodzi do pierwotnej zmiany genetycznej, która, jeśli wykazuje biologiczne znaczenie a komórka jest zdolna do przetrwania, może umożliwiać dalsze zmiany genetyczne na etapie progresji. Zarówno zmiany na poziomie genetycznym, jak i epigenetycznym, prowadzą do powstania klonu komórek charakteryzujących się lepszym i szybszym wzrostem nad innymi komórkami. Dochodzi do nagromadzenia komórek, które z biegiem czasu nabywają kolejnych mutacji i cech komórek nowotworowych, zwłaszcza zdolności do inwazji, migracji i przerzutowania. Cały proces powstawania raka jelita grubego jest rozciągnięty w czasie: od pojawienia się pierwszej mutacji do rozwoju raka inwazyjnego może minąć od 10 do często 20 lat a około 5-10 lat mija pomiędzy pojawieniem się polipa a rozwojem raka inwazyjnego (Shussman 2014). Istnieją dwie główne ścieżki prowadzące do rozwoju raka jelita grubego:

- w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki na poziomie mutacji w genie APC i niestabilności chromosomalnej;
- na drodze mutacji genów mutatorowych, prowadzących do niekontrolowanej proliferacji i rozrostu komórek.

Okolo 85-90% przypadków raka jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaków mających makroskopowo postać polipa. Najczęściej obserwuje się progresję pojedynczych zmian morfologicznych od łagodnego gruczolaka, ulegającego progresji przez neoplazję wysokiego stopnia, do raka inwazyjnego. Karcynogenezę w tym szlaku rozpoczyna mutacja genu supresorowego APC, po której pojawiają się mutacje KRAS (k-RAS), p53 i DCC. Ważną rolę pełnią także mutacje genów naprawiających DNA: MLH1, MSH2 i MSH6. Mutacja APC za pośrednictwem szlaku Wnt/β-katenina oraz innych genów supresorowych prowadzi do zaburzenia apoptozy i cyklu komórkowego, co napędza proliferację komórek nowotworowych i prowadząc do utraty stabilności genetycznej komórki, umożliwia progresję zmiany do raka (Armaghany 2012). Wspomniane polipy ulegają przemianie nowotworowej najczęściej w ciągu 7-12 lat. Największe ryzyko rozwoju raka, obejmujące od 29 do 70% przypadków, występuje

w przypadku obecności polipów o budowie kosmkowej (łac. *adenoma villosum*), natomiast w gruczolakach cewkowych (łac. *adenoma tubulare*) rak rozwija się w 5-10% przypadków (AWA Opdivo/Yervoy 2022).

Druga ścieżka wiąże się z wystąpieniem błędów replikacji z charakterystycznym fenotypem RER+ (ang. *replication error positive*), związanym z mutacjami genów mutatorowych hMSH, MSH2, MSH6, hMLH1, PMS1, PMS2 (ang. *mismatch repair genes*, MMR), odpowiedzialnych za naprawę DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability*, MSI) (AWA Opdivo/Yervoy 2022). Zmiany ząbkowane, powiązane z drugą ścieżką, są odpowiedzialne za rozwój około 10-15% przypadków raka jelita grubego (Orłowska 2009).

W trakcie choroby pierwotne komórki nowotworowe atakują pobliskie węzły chłonne i naczynia krwionośne, co ułatwia transport do narządów wtórnych, gdzie komórki nowotworowe kolonizują i rozwijają się w przerzuty. Przerzutami rządzi szereg szlaków i procesów, w tym angiogeneza, która odpowiadając za rozwój nowych naczyń krwionośnych, odgrywa kluczową rolę we wzroście guza. Wykazano, że nowo utworzone naczynia krwionośne dostarczają tlen, składniki odżywcze oraz produkty przemiany materii i dwutlenek węgla do rosnących nowotworów, co jest jednym z głównych zdarzeń molekularnych zachodzących podczas progresji raka jelita grubego do choroby przerzutowej (tj. ze stopnia III do stopnia IV) (Dakowicz 2022). Najczęstszym miejscem przerzutów jest wątroba, następnie płuca i kości. Na podstawie danych z rejestru SEER oszacowano, że 10-letnie skumulowane ryzyko przerzutów mieści się w zakresie od 24% do 45% dla choroby w stadium II i od 40% do 53% dla choroby w stadium III (Kunst 2020). Stwierdzono, że odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego zdiagnozowanym w stadium przerzutowym waha się od 19% do 31% w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Japonii (Bouvier 2021). Choroba z przerzutami może również wystąpić u pacjentów zdiagnozowanych na wcześniejszym etapie choroby, przy czym nawet u połowy pacjentów z chorobą zlokalizowaną ostatecznie rozwiną się przerzuty.

Rodzina białek VEGF składa się z 5 białek (tj. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, łożyskowy czynnik wzrostu), które wpływają na procesy angiogenne i limfangiogenne (Dakowicz 2022). Wiązanie VEGF z jego receptorami (tj. VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3) aktywuje szlak 3-kinazy fiscoinozytydu (PI3K/Akt) oraz szlaki Ras/Raf/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK) kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK) przez VEGFR-1 i VEGFR-2, które regulują proliferację i przeżycie komórek (Dakowicz 2022). Aktywacja VEGFR-3 inicjuje szlaki zaangażowane w limfangiogenezę (Zhang 2019). W raku jelita grubego, szczególnie w późniejszych stadiach choroby, dochodzi do zwiększonej ekspresji VEGF, co prowadzi do wzmożonego tworzenia nowych naczyń krwionośnych i sprzyja wzrostowi nowych nowotworów. Analiza kluczowych cząsteczek sygnałowych zaangażowanych w progresję wykazała, że VEGF może być kluczowym genem sprzyjającym rozwojowi przerzutów, ponieważ oddziałuje z genami zaangażowanymi w proliferację śródbłonna naczyniowego i progresję od stadium IV do przerzutów do wątroby. Ze względu na rolę, jaką szlak VEGF odgrywa w progresji raka jelita grubego, obiecującą drogą terapeutyczną jest zastosowanie terapii anty-VEGF, która hamuje wzrost guza i przerzuty poprzez regresję naczyń (Dakowicz 2022).

2.3 Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania choroby

2.3.1 Rozpoznanie

Rak jelita grubego w większości przypadków rozwija się bezobjawowo a proces transformacji złośliwej trwa zwykle kilkanaście lat. Do metod pozwalających na rozpoznanie raka jelita grubego zaliczamy badanie podmiotowe i przedmiotowe, endoskopię, badania obrazowe, badania histopatologiczne, testy laboratoryjne i molekularne.

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Badaniem, które powinno być elementem wstępnej diagnostyki nowotworów dolnego odcinka przewodu pokarmowego są badania przedmiotowe, a zwłaszcza wywiad ukierunkowany na objawy raka oraz badania proktologiczne. Obowiązek przeprowadzenia takich badań należy do lekarza rodzinnego już w momencie zgłoszenia się pacjenta z niepokojącymi dolegliwościami, obejmującymi zmianę częstości wypróżnień, obecność krwi w stolcu, dyskomfort w jamie brzusznej czy nagłą utratę masy ciała. Badanie przedmiotowe obejmuje palpacyjną ocenę jamy brzusznej, podczas której lekarz ocenia czy nie doszło do powiększenia wątroby lub nagromadzenia płynów w jamie brzusznej oraz badanie przezodbytnicze (łac. *per rectum*), które wiąże się z oceną wnętrza odbytu i odbytnicy w celu wykrycia śladów krwi czy niepokojącego obrzęku (Poradnik ESMO 2016). Oceniane są także pachwinowe węzły chłonne pod kątem obecności w nich przerzutów, ponieważ węzły te stanowią pierwszą lokalizację przerzutów w rakach zajmujących dolny odcinek kanału odbytu (PTOK 2020 II).

Endoskopia

Podstawowym badaniem pozwalającym na rozpoznanie raka jelita grubego jest endoskopia, dzięki której możliwe jest uwidocznienie i dokładne zlokalizowanie guza oraz pobranie wyinków błony śluzowej jelita grubego do badań histopatologicznych. Wśród badań endoskopowych wyróżnia się:

- rektoskopię, inaczej zwaną anoskopią lub proktoskopią: metoda ta należy do badań wziernikowych, podczas których końcowy odcinek przewodu pokarmowego jest oceniany za pomocą wziernika. Ze względu na ograniczony zasięg badania (rektoskopia pozwala na ocenę odbytnicy a sigmoidoskopia na ocenę jedynie najniższej części okrężnicy, powyżej odbytnicy), metoda ta pozwala wykryć tylko jedną trzecią zmian i wymaga późniejszej oceny pozostałej bliższej części jelita (Krzakowski 2015);
- kolonoskopię: metoda wykazująca bardzo wysoką czułość i swoistość w wykrywaniu raka inwazyjnego. Poprzez wprowadzenie przez odbyt wziernika zakończonego źródłem światła i kamerą pozwala na uwidocznienie całej śluzówki jelita grubego pod kątem obecności patologicznych obszarów, polipów lub wzrostów w wewnętrznej wyściółce jelita. Użycie endoskopu umożliwia wprowadzenie do wnętrza drobnych narzędzi chirurgicznych, dzięki którym lekarze mogą przeprowadzić biopsję nieprawidłowego obszaru lub, w przypadku znalezienia polipa, usunąć go w całości (Poradnik ESMO 2016).

Badania obrazowe

Badania obrazowe obejmują tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (pozwala na wykrywanie przerzutów do wątroby, otrzewnej, narządów klatki piersiowej i węzłów chłonnych), ultrasonografię jamy brzusznej, ultrasonografię przezodbytniczą, rentgenografię klatki piersiowej i rezonans magnetyczny (Szczeklik 2023). U każdego pacjenta z potencjalnie operacyjnym rakiem okrężnicy powinno się wykonać tomografię komputerową jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej w celu oceny lokalnego stopnia zaawansowania, obecności powiększonych węzłów chłonnych i przerzutów odległych oraz stopnia zagrożenia niedrożnością (Potemski 2015).

W ramach diagnostyki nie zaleca się przeprowadzania rutynowego badania pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*, PET), gdyż uchyłkowość esicy lub choroby zapalne jelita grubego mogą spowodować do fałszywie dodatniego wyniku. Przeprowadzane są także badania, będące często połączeniem badań endoskopowych z obrazowymi, które pełnią pomocniczą rolę w rozpoznaniu raka jelita grubego i wymagają potwierdzenia za pomocą kolonoskopii: ultrasonografia endoskopowa (EUS), ultrasonografia endorektalna (ERUS), wirtualna kolonoskopia z użyciem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, endoskopia kapsułkowa czy radiologiczne badanie dwukontrastowe.

Badanie histopatologiczne

Zmiany zidentyfikowane podczas endoskopii lub badań obrazowych wymagają potwierdzenia lub wykluczenia obecności nowotworu złośliwego. Badanie mikroskopowe pobranych podczas badania wycinków tkankowych, zwanych biopiatem, lub całych zmian stanowi podstawę rozpoznania zmian prekursorowych i pozwala jednoznacznie potwierdzić diagnozę. Materiał tkankowy jest względnie łatwo dostępny i poza rozpoznaniem patomorfologicznym może służyć także określeniu charakteru zmian genetycznych w komórkach nowotworu, co razem ze standardowym raportem patomorfologicznym umożliwia wybranie najbardziej właściwej metody leczenia chorych (PTOK 2020 II).

W raporcie histopatologicznym powinny się znaleźć następujące elementy oceny mikroskopowej: typ histologiczny raka, stopień zróżnicowania histologicznego, głębokość naciekania na ściany jelita, liczba węzłów chłonnych i liczba węzłów z przerzutami, ocena marginesów proksymalnego i dystalnego jelita, obecność angioinwazji w naczyniach krwionośnych i/lun chłonnych, obecność inwazji pni nerwowych czy obecność depozytów raka (tj. nieregularnych ognisk naciekającego raka w tkance tłuszczowej okołojelitowej, poza główną masą guza) (PTOK 2020 II).

Szacuje się, że 85-90% przypadków zaobserwowanych zmian to gruczolakorak o różnym stopniu zróżnicowania, z czego około 20% to raki słabo zróżnicowane lub niezróżnicowane (ang. *adenocarcinoma not otherwise specified*, NOS) o gorszym rokowaniu (Szczeklik 2023). Jednak, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2019 roku, wyróżnia się kilka podtypów, z których część charakteryzuje się specyficznymi cechami klinicznymi, rokowniczymi czy genetycznymi. Do zmian prekursorowych raka jelita grubego należą przede wszystkim polipy nabłonkowe, które morfologicznie dzielą się na polipy ząbkowane i konwencjonalne gruczolaki (PTOK 2020 II).

Testy laboratoryjne

Niepokój powinny wzbudzić wyniki wskazujące na niedokrwistość z niedoboru żelaza, co jest częste w raku kątnicy i wstępnicy oraz pozytywny wynik na krew utajoną w kale. Jednak rutynowe testy krwi obejmujące pełną morfologię (morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie glukozy, stężenia kreatyniny, bilirubiny, mocznika, elektrolitów, aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej oraz fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej) oraz ocena wydolności narządowej są uzupełnieniem badań endoskopowych i obrazowych ale nie są wystarczające do postawienia diagnozy.

Uważa się, że ocena zawartości markerów nowotworowych, dla uzupełnienia wyniku rutynowych badań, może ułatwić wczesne rozpoznanie wznowy po pierwotnym leczeniu lub pozwolić na obserwację nowotworu podczas leczenia lub po jego zakończeniu. Wśród markerów nowotworowych mogących wskazywać na obecność raka jelita grubego ocenia się antygen rakowo-płodowy (ang. *carcino-embryonic antigen*, CEA), którego stężenie ulega podwyższeniu o 50% u chorych, u których rozwija się rak, jednak najczęściej występuje to w zaawansowanym stadium choroby (Świdarska 2014). Co istotne, badanie PET jest wykonywane w diagnostyce nawrotu choroby nowotworowej w przypadkach wzrostu stężenia CEA bez widocznych w innych badaniach zmian mogących odpowiadać wznowie miejscowej i/lub uogólnionej (PTOK 2020 I).

Testy molekularne

U pacjentów przed 50. rokiem życia oraz ze zdiagnozowanym II stopniem zaawansowania można rozważyć badanie mutacji genów odpowiedzialnych za naprawę niesparowanych zasad (tzw. genów mutatorowych: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Ekspresja wszystkich białek świadczy o prawidłowym działaniu genów mutatorowych, a jej nieobecność może służyć jako wynik wstępny, wymagający zazwyczaj potwierdzenia niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability*, MSI) w badaniu molekularnym (PTOK 2020 II).

Mutacje RAS cechują się największą częstością występowania, występując u 36% do 55% pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (Kafatos 2021). W obrębie mutacji RAS częstość występowania mutacji KRAS waha się od 28% do 36%, a mutacje NRAS występują u 4% pacjentów (Saravani 2021). Mutacje BRAF V600E występują u od 0% do 8% pacjentów (Kafatos 2021, Saravani 2021), z kolei częstość występowania niezgodności deficytu naprawczego (dMMR)/niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (MSI-H) w przerzutowym raku jelita grubego wynosi 5% (Venderbosch 2014). Przypadki amplifikacji HER2 i fuzji neurotroficznej kinazy receptora tyrozynowego (ang. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*, NTRK) są szczególnie rzadkie, a badania wykazały częstość występowania odpowiednio na poziomie 2,2% i 0,2% u pacjentów z rakiem jelita grubego (Richman 2016).

U pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego często stosuje się leczenie za pomocą anty-EGFR i zachodzi potrzeba oceny czynnika predykcyjnego dla tej terapii – określenia stanu genów RAS metodami molekularnymi (wykluczenie mutacji aktywujących w eksonach 2.-4. KRAS i NRAS) oraz dodatkowo immunohistochemicznego potwierdzenia obecności białka EGFR (za dodatni przyjmuje się odczyn dotyczący $\geq 1\%$ komórek) (Potemski 2015). Badania te mogą być wykonywane metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) lub w ramach panelu sekwencjonowania następnej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS).

U pacjentów z rakiem jelita grubego często występuje opóźnienie w rozpoznaniu lub błędna diagnoza, szczególnie u młodszych pacjentów w wieku <50 lat, u których nie można podejrzewać raka jelita grubego, a objawy można przypisać innym przyczynom. Do częstych błędnych diagnoz zalicza się zespół jelita drażliwego, hemoroidy, niedokrwistość i nieswoiste zapalenie jelit. Od pierwszej konsultacji do pierwszego rozpoznania raka pacjenci mogą czekać kilka miesięcy lub lat, co może wymagać wielu skierowań specjalistycznych oraz wizyt ambulatoryjnych lub szpitalnych w celu potwierdzenia diagnozy (Lamprell 2023).

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania

Po przeprowadzeniu pełnej diagnozy a przed ustaleniem sposobu leczenia raka jelita grubego konieczne jest określenie stopnia zaawansowania choroby (ang. *staging*). Określenie stopnia zaawansowania raka jelita grubego (w tym raka kątnicy, okrężnicy, esicy, zagięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy) opiera się na klasyfikacji TNM (ang. *tumor, node, metastasis*) Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (UICC). Obecnie obowiązuje 8. wersja klasyfikacji z 2016 roku, która składa się z oceny wielkości/rozległości guza pierwotnego (cecha T), braku lub obecności oraz rozległości zajęcia lokalnych węzłów chłonnych (cecha N) oraz braku lub obecności przerzutów odległych (cecha M).

Stadium zaawansowania określa się zwykle dwa razy: lekarze szacuje stadium zaawansowania po przeprowadzeniu wstępnych badań przedmiotowych i obrazowych jednak w momencie przeprowadzenia operacji, oszacowane stadium może się zmienić w zależności od wyników badania histopatologicznego usuniętego guza, węzłów chłonnych i/lub innych narządów ewentualnie usuniętych podczas operacji. Badanie histopatologiczne powinno obejmować wszystkie marginesy resekcji materiału pobranego w czasie operacji, aby sprawdzić, czy nie doszło do rozprzestrzenienia się nowotworu poza usunięty obszar. Uważa się, że dokładne określenie stadium zaawansowania raka wymaga usunięcia co najmniej 12 węzłów chłonnych. (Poradnik ESMO 2016).

W klinicznej ocenie zaawansowania guza pierwotnego (cecha T) stosuje się ultrasonografię endoskopową lub rezonans magnetyczny. Tomografię komputerową, rezonans magnetyczny i ultrasonografię endoskopową wykorzystuje się do oceny obecności przerzutów do pobliskich węzłów chłonnych (cecha N). Z kolei w ocenie ewentualnych przerzutów do narządów odległych używa się tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i pozytonowej tomografii emisyjnej. Ultrasonografia endoskopowa w ocenie zaawansowania miejscowego raka jelita grubego charakteryzuje się bardzo wysoką czułością na poziomie 80-96% i swoistością wynoszącą 75-98% przy ocenie cechy T, co pozwala jej uzyskać przewagę nad tomografią komputerową i rezonansem magnetycznym oraz około 70% czułości i 80% swoistości podczas oceny cechy N, co nie pozwala uzyskać istotnej klinicznie przewagi nad TK i MRI (Fisher 2013). Pozytonowa tomografia emisyjna może być pomocna w diagnostyce przerzutów odległych, gdy wykonany rezonans magnetyczny i ultrasonografia nie pozwalają na ustalenie pewnego rozpoznania (PTOK 2020 I).

W poniższych tabelach przedstawiono 8. wersję klasyfikacji TNM oraz klasyfikację zaawansowania klinicznego raka jelita grubego.

Tabela 2. Klasyfikacja TNM (ang. *tumor, node, metastasis*), 8. wersja (PTOK 2020 I, PTOC 2020 II).

	Cecha
Guz pierwotny - cecha T (ang. <i>tumor</i>)	
Tx	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i> - naciekający blaszkę mięśniową błony śluzowej
T1	Nowotwór nacieka błonę podśluzową
T2	Nowotwór nacieka mięśniówkę właściwą ściany jelita
T3	Nowotwór nacieka błonę surowiczą, a w miejscach jej pozbawionych - tkanki okołookrężnicze lub okołodbytnicze
T4	Naciek nowotworu przekracza błonę surowiczą i przechodzi przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne i/lub powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4a	Naciek nowotworu powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4b	Naciek nowotworu przekracza błonę surowiczą i przechodzi przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne
Zajęcie regionalnych węzłów chłonnych - cecha N (ang. <i>node</i>)	
Nx	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w 1 regionalnym węźle chłonnym
N1b	Przerzuty w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych
N1c	Obecny depozyt lub depozyty komórek nowotworowych
N2	Przerzuty w ≥4 regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4-6 regionalnych węzłach chłonnych
N2b	Przerzuty w ≥7 regionalnych węzłach chłonnych
Przerzuty odległe - cecha M (ang. <i>metastasis</i>)	
M0	Bez przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe
M1a	Przerzuty obecne, ale ograniczone do jednego narządu lub lokalizacji (np. pozaregionalny węzeł chłonny)
M1b	Przerzuty obecne w więcej niż jednym organie
M1c	Przerzuty do otrzewnej, bez lub z przerzutami do innych organów

Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego według 8. edycji klasyfikacji TNM (PTOK 2020 I).

	Tis	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0, M0	Stadium 0	Stadium I		Stadium IIA	Stadium IIB	Stadium IIC
N1, M0	N1a	Stadium IIIA		Stadium IIIB		Stadium IIIC
	N1b					

		Tis	T1	T2	T3	T4a	T4b	
	N1c							
N2, M0	N2a	Stadium IIIA		Stadium IIIB		Stadium IIIC		
	N2b	Stadium IIIB			Stadium IIIC			
M1	M1a	Stadium IVA						
	M1b	Stadium IVB						
	M1c	Stadium IVC						

Klasyfikacje Duke'a i zmodyfikowana klasyfikacja Astler-Coller obecnie mają już tylko historyczne znaczenie i nie należy ich używać. W poniższej tabeli przedstawiono uproszczoną ocenę stopnia zaawansowania raka jelita grubego (głównie odbytnicy i okrężnicy).

Tabela 4. Uproszczona ocena stopnia zaawansowania raka jelita grubego (Szczeklik 2023, Potemski 2015).

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja Duke'a*/Astlera i Collera	Klasyfikacja TNM	Opis
Stadium O	-	Tis, N0, M0	Rak ograniczony do błony śluzowej
Stadium I	A/A i B1	T1-T2, N0, M0	Guz nieprzekraczający błony mięśniowej
Stadium II	B/B2 i B3	T3-T4, N-, M0	Guz przekraczający ścianę jelita
Stadium III	C/C1, C2 i C3	T1-T4, N1-N2, m0	Przerzuty w węzłach chłonnych
Stadium IV	D	T1-T4, N0-N2, M1	Przerzuty odległe

* w modyfikacji Turnbulla.

W poradniku ESMO z 2016 roku przedstawiono także kombinację oceny wielkości guza i zajęcia okolicznych tkanek (cecha T), zajęcia węzłów chłonnych (cecha N) oraz obecności przerzutów odległych (cecha M), czyli rozsiewu raka do innych narządów ciała. Taka ocena umożliwia zakwalifikowanie rozpoznanego nowotworu do jednego ze stadiów opisanych w tabeli poniżej. Podane definicje są dość naukowe i odnoszą się do szczegółowej anatomii jelit i jamy brzusznej (Poradnik ESMO 2016).

Tabela 5. Kombinacja ocena stopnia zaawansowania raka jelita grubego na podstawie klasyfikacji TNM, ze szczegółowym opisem i definicją oraz kategorią nowotworu (Poradnik ESMO 2016).

Stopień zaawansowania	Definicja	Kategoria
Stadium O	Rak in situ: złośliwy nowotwór ograniczony do błony śluzowej, który nie nacieka błony podśluzowej.	Zlokalizowany rak jelita grubego
Stadium I	Nowotwór nacieka błonę podśluzową lub mięśniówkę właściwą.	
Stadium IIA	Nowotwór rozprzestrzenił się przez mięśniówkę właściwą do błony podsurowiczej lub do okolicznych tkanek w przestrzeni wewnątrztrzewnowej.	
Stadium IIB	Nowotwór nacieka otrzewną trzewną i/lub bezpośrednio nacieka narządy lub struktury w przestrzeni wewnątrztrzewnowej.	

Stopień zaawansowania	Definicja	Kategoria
Stadium III	Nowotwór spowodował powstanie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Stadium III dzieli się na 3 osobne podstadia w zależności od inwazji lokalnego nowotworu i liczby węzłów chłonnych z przerzutami*: • stadium IIIA: Nowotwór nacieka błonę podśluzową lub mięśniówkę właściwą oraz zajmuje 1-3 regionalnych węzłów chłonnych. • stadium IIIB: Nowotwór nacieka błonę podsurowiczą otrzewną trzewną* lub sąsiadujące narządy oraz zajmuje 1-3 regionalnych węzłów chłonnych. • stadium IIIC: Nowotwór, niezależnie od stopnia lokalnej inwazji, zajmuje 4 lub więcej regionalnych węzłów chłonnych.	
Stadium IV	Doszło do rozprzestrzenienia się nowotworu do odległych narządów, niezależnie od stopnia lokalnej inwazji i/lub zajęcia regionalnych węzłów chłonnych	Zaawansowany rak jelita grubego

* w procesie chirurgicznego określania stadium zaawansowania należy usunąć co najmniej 12 węzłów chłonnych, aby dokładnie określić liczbę zajętych węzłów chłonnych.

2.4 Czynniki ryzyka

Nie istnieje pojedynczy czynnik ryzyka odpowiadający za rozwój większość przypadków raka jelita grubego, jednak ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Mówiąc o czynnikach ryzyka, należy rozpocząć od wyodrębnienia dwóch kategorii zachorowań:

- zachorowania sporadyczne, które nie są związane ze znanym obciążeniem genetycznym. Szacuje się, że zachorowania sporadyczne dotyczą około 85% przypadków (Wysocki 2023);
- zachorowania rodzinne, które są najczęściej następstwem znanej mutacji odpowiednich genów lub nieznaney przyczyny manifestującej się zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotworów w danej rodzinie, zwłaszcza wśród krewnych pierwszego stopnia. Udział zachorowań rodzinnych lub genetycznych według różnych szacunków nie przekracza 15-30% wszystkich przypadków (Wysocki 2023).

Uważa się, że największą rolę w rozwoju choroby odgrywają czynniki modyfikowalne związane z nieprawidłową dietą czy paleniem tytoniu. Szacuje się, że nieprawidłowa dieta prowadzi do rozwoju raka jelita grubego w 70-90% (Hagggar 2009). Ogólnie, do czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego należą:

- czynniki epidemiologiczne;
- czynniki genetyczne lub rodzinne:
 - występowanie raka jelita grubego w rodzinie;
 - zespół Lyncha;
 - rodzinny rak jelita grubego typu X;
 - zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej;
 - zespół Peutza-Jeghersa;

- polipowatość związana z mutacją MYH;
- nieprawidłowa dieta;
- palenie tytoniu i nadmierne spożywanie alkoholu;
- otyłość i nadwaga;
- niska aktywność fizyczna;
- cukrzyca;
- nieswoiste zapalenia jelit (choroba Leśniowskiego i Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego);
- akromegalia;
- radioterapia w obrębie miednicy (Johnson 2013).

Czynniki epidemiologiczne

Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego wzrasta wraz z wiekiem. Nawet 90% diagnozowanych zachorowań obserwuje się u chorych powyżej 50. roku życia, a szczyt zachorowań przypada na okres po 75. roku życia. Uważa się, że ważnym czynnikiem epidemiologicznym związanym z większą częstością występowania raka jelita grubego jest także masa ciała, rasa biała i czynniki geograficzne (największą zapadalność obserwuje się w krajach północnej Europy) (AWA Opdivo/Yervoy 2022).

Czynniki genetyczne i rodzinne

Czynniki rodzinne i genetyczne odpowiadają łącznie za 15-30% wszystkich przypadków, jednak tło dziedziczne zwykle pozostaje niezidentyfikowane (Krzakowski 2015). W 3-5% przypadków rozwój raka jelita grubego jest spowodowany znanymi zespołami zwiększonej predyspozycji do nowotworów:

- zespół Lyncha, zwany dziedzicznym rakiem jelita grubego (ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC): stanowi około 2-3% wszystkich raków jelita grubego. Zespół Lyncha dziedziczny jest autosomalnie dominująco a osoby, u których został zdiagnozowany mają mutacje pewnych genów, najczęściej MSH2 i MLH1, powodujące niewydolność mechanizmów naprawy DNA, w konsekwencji czego łagodny nowotwór może przekształcić się w raka jelita grubego w szybszym tempie (przeciętnie w ciągu 2 do 3 lat), niż u osoby zdrowej;
- rodzinny rak jelita grubego typu X (ang. *familial colorectal cancer type X*, FCCX): to zespół, w którym obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju raka jelita grubego w rodzinie i spełnione są kryteria amsterdamskie (stwierdzona obecność raka jelita grubego u co najmniej trzech członków rodziny, z czego jeden krewny wykazuje pokrewieństwo I stopnia w stosunku do pozostałych a rak pojawia się w co najmniej dwóch pokoleniach i co najmniej jedna osoba zachoruje przed 50. rokiem życia) ale niewidoczne są niedobory lub mutacje genów naprawczych DNA (Klusek 2012);

- rodzinna polipowatość gruczolowa (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP): u osób z tym zespołem występuje predyspozycja do dziedziczonych autosomalnie nowotworów, uwarunkowanych mutacją lub brakiem genu APC, co wiąże się ze wzrostem nawet kilku tysięcy polipów w jelicie grubym i cienkim a także w żołądku. Rak może rozwinąć się z jednego takiego polipa już przed ukończeniem 40. roku życia, a czasami nawet w wieku 20 lat: polipy obserwuje się u połowy chorych w wieku 15 lat i u 95% chorych w wieku 35 lat. Polipowatość rodzinna gruczolowa odpowiada za około 0,5-1% wszystkich zachorowań na raka jelita grubego (Wysocki 2023);
- zespół Peutza-Jeghersa: zespół związany ze zwiększoną predyspozycją do rozwoju nowotworów złośliwych dziedziczonym dominująco autosomalnie i uwarunkowanych mutacją genu supresorowego LKB1 (znany też jako STK11). W zespole Peutza-Jeghersa w przewodzie pokarmowym występują polipy o charakterze nienowotworowym, dochodzi do melanozy skóry i błon śluzowych, głównie w okolicy warg, jamy ustnej, narządów płciowych, kończyn czy odbytu. Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego w przebiegu zespołu Peutza-Jeghersa wynosi 3% w wieku 40 lat, 5% w wieku 50 lat, 15% w wieku 60 lat i 39% w wieku 70 lat (Hearle 2006). Zespół może odpowiadać za 0,01% wszystkich przypadków raka jelita grubego[131].
- polipowatość związana z mutacją MYH (MAP): rzadki zespół prowadzący do predyspozycji do rozwoju nowotworów dziedziczonych autosomalnie recesywnie, związanym z mutacją genu MYH związanego z naprawą DNA. Zespół wiąże się do zwiększenia ryzyka wystąpienia raka jelita grubego do 70-80%, który zwykle pojawia się około 50. roku życia.

Dieta

Szacuje się, że nieprawidłowa dieta ma kluczowy wpływ na rozwój raka jelita grubego. Dieta zbyt bogata w czerwone mięso, zwłaszcza poddawane smażeniu i grillowaniu oraz zwierzęce tłuszcze nasycone powoduje zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia raka jelita grubego. Prawdopodobnie nowotworzenie związane z czerwonym mięsem jest efektem metabolizmu zwierzęcego hemu i powstawania związków N-nitrozowych, mogących reagować z materiałem genetycznym i sprzyjać powstawaniu mutacji. Metaanaliza Norat i wsp. z 2002 roku wykazała, że nadmierne spożycie czerwonego mięsa zwiększa ryzyko rozwoju raka jelita grubego aż o 33% a zwiększenie dziennej konsumpcji o 100 g wystarczy do zwiększenia ryzyka rozwoju raka o 12-17% (Sandhu 2001). Co więcej, wysokie ilości spożywanych tłuszczów zwierzęcych wpływają na zwiększenie wydzielania żółci, która przy udziale bakterii w przewodzie pokarmowym ulega przemianie do wtórnych kwasów żółciowych promujących karcynogenezę (Santarelli 20108). Badanie przeprowadzone na grupie 130 000 kobiet potwierdziło ryzyko wynikające z nadmiernego spożycia tłuszczów pochodzenia zwierzęcego wykazując na 20% obniżenie ryzyka zachorowania u osób, które ograniczyły ich spożycie (Fung 2010).

Ochronną rolę przypisuje się świeżym warzywom i owocom, dzięki obecności w ich składzie witamin, antyoksydantów, mikroelementów, błonnika, kwasu foliowego i flawonów. Uważa się, że dieta bogata w owoce, warzywa i otręby pszenne zmniejsza ryzyko powstania gruczolaków, prekursorów większości przypadków zachorowania na raka jelita grubego (Millen 2007). Prawdopodobnie spożyciu błonnika i kwasów tłuszczowych omega-3 również zmniejsza ryzyko rozwoju choroby, choć liczba dowodów naukowych jest ograniczona (Johnson 2013). W metaanalizie Wu i wsp. z 2012 roku wykazano, że spożycie tłustych ryb, które

są bogate w kwasy tłuszczowe omega-3, zmniejsza ryzyko rozwoju raka jelita grubego o 12% (Wu 2012). Z kolei metaanaliza z 2011 roku wykazała, że zwiększenie spożycia błonnika o 10 g dziennie zmniejsza ryzyko raka jelita grubego o 10% (Aune 2011).

Palenie tytoniu i nadmierne spożywanie alkoholu

Niekorzystny wpływ na rozwój raka jelita grubego ma także palenie tytoniu i nadmierne spożywanie alkoholu (Wysocki 2023). Tytoń dostarcza do organizmu wiele substancji rakotwórczych, w tym wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, nitrozoaminy, aminy heterocykliczne i aromatyczne, które ulegają metabolizmowi do związków zdolnych do łączenia się z DNA. Niektóre substancje toksyczne obecne w dymie tytoniowym wykazują powinowactwo do receptorów nikotynowych wpływając na powstawanie stresu oksydacyjnego i wolnych rodników tlenowych. Z kolei stymulacja receptorów β -adrenergicznych początkuje szereg reakcji metabolicznych i immunomodulujących (Derry 2013).

Palenie tytoniu zwiększa 1,25-krotnie względne ryzyko zachorowania, a także ryzyko zgonu z powodu raka jelita grubego (Botteri 2008). Ryzyko jest wprost proporcjonalne do ilości wypalanych papierosów w ciągu jednego dnia, lat trwania nałogu, paczkołat, a także w młodszego wieku rozpoczęcia palenia. Zaobserwowano, że palenia wiąże się z większym ryzykiem powstawania polipów w jelicie grubym oraz raka okrężnicy niż odbytnicy (Liang 2009). Co więcej, spożywanie ponad 45 g alkoholu etylowego dziennie zwiększa 1,4-krotnie ryzyko zachorowania. Zwiększone ryzyko, choć mniejsze, jest obserwowane już przy spożyciu 30-40 g alkoholu (Cho 2004).

Otyłość i nadwaga

Otyłość i nadwaga są niezależnymi czynnikami zwiększonego ryzyka raka jelita grubego i uważa się, że osoby cierpiące na te przypadłości mają o 30-70% większe ryzyko zachorowania w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała (Thygesen 2008). W badaniu Moghaddam i wsp. wykazano, że wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) na poziomie 30 wiąże się z 1,19-krotnie większym ryzykiem raka jelita grubego. Co istotne, ryzyko zachorowania jest proporcjonalne do stopnia otyłości, co odzwierciedla zwiększenie ryzyka rozwoju raka jelita grubego o 7% przy wzroście wskaźnika BMI o 2 punkty oraz zwiększenie ryzyka zachorowania o 4% w odpowiedzi na wzrost obwodu talii o 2 cm (Moghaddam 2007). U 25-33% chorych ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego stwierdza się powiązane pomiędzy otyłością a brakiem lub bardzo małą ilością aktywności fizycznej (Hagggar 2009).

Niska aktywność fizyczna

Niska aktywność fizyczna jest związana ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego. Uważa się, że wzrost aktywności fizycznej zmniejsza ryzyko zachorowania, co wiąże się z zaobserwowaną relacją dawka-odpowiedź: większa częstość i intensywność aktywności fizycznej przyspiesza tempo metabolizmu, obniża masę ciała, normuje insulinooporność oraz przyspiesza perystaltykę jelit, co redukuje ryzyko zachorowania (Hagggar 2009).

Cukrzyca

Cukrzyca jest czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, co jest prawdopodobnie związane ze stymulacją wzrostu komórek przez insulinę i insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor*, IGF) i ułatwienie wykorzystania glukozy przez komórki nowotworowe (Jarvandi 2013). Zwiększone ryzyko dotyczy obu płci i lokalizacji w obrębie okrężnicy i odbytnicy[80]. Co istotne, wykazano, że chorzy z cukrzycą mają gorsze rokowanie i wyższe ryzyko zgonu z powodu raka jelita grubego niż chorzy bez zdiagnozowanej cukrzycy (Mills 2013).

Nieswoiste zapalenie jelit

Do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit (ang. *inflammatory bowel disease*, IBD) które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego, należy choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Nowotworzenie jest związane z nasileniem stresu oksydacyjnego, który przyczyniając się do uszkodzenia DNA i hamowania apoptozy, tworzy mikrośrodowisko promującego wzrost raka, migrację komórek oraz neoangiogenezę (Scarpa 2014).

Metaanaliza Kim i wsp. z 2014 roku przeprowadzona wśród chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazała na ryzyko rozwoju raka jelita grubego na poziomie 2,9% po 10 latach, 5,6% po 20 latach i 8,3% po 30 latach choroby Leśniowskiego-Crohna (Kim 2014). Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego jest większe w przypadku rozległego zajęcia jelita grubego u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wyniki metaanalizy Eaden i wsp. długoterminowych badań z 2001 roku pokazały, że ryzyko rozwoju raka u chorych cierpiących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynosiło 1,6% po 10 latach, 8,3% po 20 latach i aż 18,4% po 30 latach choroby (Eaden 2001). Okazuje się, że wśród pacjentów chorujących na nieswoiste zapalenia jelit istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nietolerancji glutenu i laktozy. Najnowsze badania wskazują, że nietolerancja pokarmowa mogą być związane z rozwojem stanów zapalnych i prowadzić do rozwoju nowotworów układu pokarmowego (Rudzińska 2023).

2.5 Obraz kliniczny, objawy, przebieg naturalny i powikłania

Obraz kliniczny

Pod kątem histopatologicznym, raki jelita grubego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) z 2010 roku są dzielone na:

- gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*, ICD-O 8140/3);
 - śluzowy (ang. *mucinous adenocarcinoma*, ICD-O 8480/3);
 - sygnetowaty (ang. *signet ring cell carcinoma*, ICD-O 8490/3);
 - rdzeniasty (ang. *medullary carcinoma*, ICD-O 8510/3);
 - sitowaty typu czopiestego (ang. *cribriform comedo-type adenocarcinoma*, ICD-O 8201/3);
 - drobnobrodawkowaty (ang. *micropapillary carcinoma*, ICD-O 8265/3);

- ząbkowany (ang. *serrated adenocarcinoma*, ICD-O 8213/3),
- rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*, ICD-O 8070/3);
- rak gruczołowopłaskonabłonkowy (ang. *adenosquamous carcinoma*, ICD-O 8560/3);
- rak niezróżnicowany (ang. *undifferentiated carcinoma*, ICD-O 8020/3);
- rak wrzecionowatokomórkowy (ang. *spindle cell carcinoma*, ICD-O 8032/3);
- rak neuroendokrynnny o wysokiej złośliwości (ang. *high grade neuroendocrine carcinoma*, ICD-O 8246/3);
 - wielkokomórkowy (ang. *large cell*, ICD-O 8013/3);
 - drobnokomórkowy (ang. *small cell*, ICD-O 8041/3).

Makroskopowo guzy przyjmują różne formy morfologiczne. W klasyfikacji endoskopowej, rak jelita grubego przyjmuje formę:

- polipowatą - egzofityczna masa wewnątrz światła jelita bez owrzodzenia;
- grzybiastą (wrzodziejąco-polipowatą) - polipowata masa z wyraźnym owrzodzeniem;
- wrzodziejącą - powierzchnia zmiany owrzodziła a owrzodzenie sięga poniżej poziomu prawidłowej błony śluzowej;
- rozlaną (łac. *linitis plastica*) - rak jednolicie naciekający ścianę jelita, często prowadzący do jego zwężenia (Kelsen 2008).

Objawy

Początkowe objawy raka jelita grubego są bardzo niespecyficzne, przypominają powszechne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i zależą od lokalizacji guza oraz stadium zaawansowania. Pojawiające się z czasem objawy wynikają z lokalnego wzrostu guza w obrębie światła jelita, nacieku na sąsiednie struktury i narządy oraz z obecności przerzutów odległych (Podolsky 2015). Do typowych objawów wczesnego raka jelita grubego należą:

- krwawienie z odbytnicy (zwłaszcza powtarzające się, przewlekłe);
- obecność krwi w stolcu po defekacji;
- zmiana cyklu wypróżnień z naprzemiennymi zaparciami i biegunkami;
- uporczywe biegunki;
- ból i skurcze brzucha;
- zmiana w kształcie i rozmiarach stolca;
- daremne parcie na stolec (powtarzające się epizody parcia na stolec, po których nie udaje się go oddać);
- anemia z niedoboru żelaza (wynika z powolnego, często ukrytego, ale stałego krwawienia z guza do światła jelita grubego) (Wysocki 2023).

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Poniższa tabela podsumowuje symptomatologię taka jelita grubego.

Tabela 6. Symptomatologia raka jelita grubego (Potemski 2015).

Objawy	Lewa połowa jelita grubego 9%)	Prawa połowa jelita grubego (%)	Łącznie (%)
Krwawienie utajone	76%	76%	76%
Bóle brzucha	57%	60%	59%
Zmiana rytmu wypróżnień	60%	37%	56%
Krwawienie jawne	66%	14%	52%
Utrata masy ciała	35%	42%	36%
Niedokrwistość	25%	74%	34%
Wyczuwalny guz	8%	32%	14%
Wzdęcia brzucha	12%	16%	13%
Brak łaknienia	8%	26%	11%
Gorączka	10%	12%	11%
Niedrożność jelita	7%	5%	6%

Typowym objawem jest przewlekłe krwawienie, które w przypadku raka zlokalizowanego w dalszej części jelita grubego obserwowane jest jako obecność świeżej, jasnoczerwonej krwi w stolcu lub na stolcu. Rak odbytnicy może prowadzić do pojawienia się świeżej krwi na stolcu, z kolei rak zstępnicy i esicy wiąże się z obecnością częściej krwi zmieszanej ze stolcem niż na stolcu. Obecność krwi w stolcu stwierdza się u około 80% chorych ze zdiagnozowanym rakiem odbytnicy, u 45% chorych z rakiem w lewej połowie okrężnicy i u 20% chorych z rakiem w prawej połowie okrężnicy (Saidi 2008). W przypadku kiedy rak zlokalizowany jest w bliższej części jelita grubego, krew ulega degradacji podczas pasażu przez dalszą część jelita i widoczne są jedynie ciemno zabarwione, smoliste stolce a u chorych często diagnozuje się niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza. Krwawienie utajone stwierdzane jest aż u 80% chorych na raka jelita grubego, a obniżenie stężenia hemoglobiny wynikające z niedoboru u 60% chorych. Ból brzucha, kojarzony często z nowotworami układu pokarmowego, występuje u połowy chorych na raka jelita grubego ale jest niecharakterystyczny a jego lokalizacja i typ zależą od lokalizacji guza. Ból brzucha w przebiegu raka jelita grubego może mieć charakter kurczowy, kolkowy lub stały oraz występować w okolicy nadbrzusza, podbrzusza, w okolicy pępkowej oraz kroczonej, choć często jest trudny do zlokalizowania (Bailey 2012). Chorzy mogą doświadczać zmiany cyklu wypróżnień z charakterystycznymi naprzemiennymi biegunkami i zaparciami, a częstym objawem raka odbytnicy jest także uczucie niepełnego wypróżnienia i zmniejszenie szerokości oddawanego stolca nazywane stolcami „ołówkowatymi” (Kordek 2007).

W zaawansowanym stadium choroby mogą pojawić się typowe objawy późnego nowotworu: niezamierzona i postępująca utrata masy ciała, osłabienie, brak apetytu, silną anemię a podczas badania fizykalnego wyczuwalny może być guz, wodobrzusze, powiększona wątroba lub węzły chłonne nadobojczykowe oraz w okolicy okołopępkowej (Krzakowski 2015).

W wywiadach z 25 amerykańskimi pacjentami z przerzutowym rakiem jelita grubego najczęściej zgłaszanymi objawami było zmęczenie (96%), nudności (84%), neuropatia (84%), biegunka (80%), utrata apetytu (76%), zaparcia (72%), utrata masy ciała (60%) i ból brzucha

(60%). Wszystkie te objawy zostały uznane za wysoce uciążliwe (tj. otrzymały średnią ocenę ≥ 5 na 10 w kategorii uciążliwości) (Guillemin 2022).

Badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych z udziałem pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni i oporni na chemioterapię (N=918), wykazało, że zmęczenie (43,73%), sen (31,52%), ból (29,33%), niepokój (27,29%) i senność (27,04%) były zgłaszane najczęściej w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. W analizie jednoczynnikowej stwierdzono, że ogólne obciążenie objawami (HR=1,22; 95% CI: 1,01; 1,48), jak i indywidualne obciążenie bólem (HR=1,32; 95% CI: 1,10; 1,57), zmęczeniem (HR=1,33; 95% CI: 1,13; 1,58) i sennością (HR=1,24; 95% CI: 1,03; 1,49) wiąże się ze słabym przeżyciem całkowitym w analizie jednoczynnikowej (Advani 2020).

Przebieg naturalny i powikłania

Zdecydowana większość przypadków raka jelita grubego rozwija się z łagodnych zmian obserwowanych makroskopowo jako polipy, różniące się pod względem budowy histopatologicznej.

1. Rak początkowo zlokalizowany jest wyłącznie na błonie śluzowej, gdzie jest wzrost jest spowolniony i mało inwazyjny. Następnie dochodzi do inwazji warstwy mięśniowej, kiedy tempo wzrostu przyspiesza.
2. Miejscowo rak szerzy się poprzecznie coraz głębiej przez kolejne warstwy jelita oraz podłużnie w obrębie jednej z warstw.
3. Rak okrężnicy w zaawansowanym stadium może szerzyć się poprzecznie na tkanki okołojelitowe i sąsiednie narządy. Rak w obrębie esicy i kątnicy może naciekać jelito cienkie, jajniki, jajowody i macicę. Rak poprzeczny, zgięcia wątrobowego i śledzionowego może naciekać żołądek, trzustkę, dwunastnicę i śledzionę. Rak zlokalizowany w odbytnicy może szerzyć się na tkanki okołoodbytnicze i naciekać pęcherz moczowy i pochwę (Bailey 2012, Hamilton 2000).
4. W następnym etapie nowotwór szerzy się za pośrednictwem naczyń chłonnych i krwionośnych dając przerzuty do węzłów chłonnych i przerzuty odległe. Penetracja żył spływających do żyły wrotnej lub głównej dolnej skutkuje przenoszeniem się komórek nowotworowych drogą krwionośną a zdarza się także nacieki wzdłuż nerwów (Knijn 2015).

Przerzuty odległe pojawiają się zwykle w zaawansowanych stadiach choroby, jednak zdarzają się już we wczesnym etapie. Przerzuty, w konsekwencji unaczynienia wrotnego jelit, najczęściej lokalizują się w wątrobie a najważniejszą pozawątrobową lokalizacją jest płuco, mózg i kości. Przerzuty odległe są stwierdzane u około 35% chorych w momencie rozpoznania raka jelita grubego (Bailey 2012). U 7-30% chorych w momencie wzrostu guza lub pojawienia się przerzutów dochodzi do przepuszczającej lub całkowitej niedrożności mechanicznej jelit. U około 2,5-10% przypadków może dojść do perforacji jelita grubego, która prowadzić może do powstania rozlanego zapalenia otrzewnej lub ropnia wewnątrztrzewnowego (Kaplan 2014).

2.6 Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu stanowią drugi po raku piersi u kobiet (9%) i trzeci po raku płuca i prostaty u mężczyzn (10%) najczęściej rozpoznawany nowotwór złośliwy na świecie. Ponad połowa zachorowań występuje w krajach rozwiniętych a różnice w częstości występowania obserwowane między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania raka jelita grubego i odbytu sięgającą 40 przypadków na 100 tys. osób notuje się w Europie Zachodniej, Stanach Zjednoczonych, Australii i Nowej Zelandii, a najniższą w Afryce, Azji i Ameryce i Południowej (Haggar 2009). Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet.

Większość zachorowań występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia) (AWA Opdivo/Yervoy 2022). Na podstawie danych dotyczących zachorowalności dla poszczególnych grup wiekowych, zebranych z krajowych i regionalnych rejestrów nowotworów reprezentujących 20 państw europejskich, częstość występowania raka jelita grubego zwiększa się z biegiem czasu u pacjentów w wieku <50 lat, przy średniej rocznej zmianie procentowej wynoszącej 7,9% u pacjentów w wieku 20-29 lat, 4,9% u pacjentów w wieku 30-39 lat i 1,6% u pacjentów w wieku 40-49 lat w latach 2004 lub 2005-2016 (Vuik 2019).

Szacunki *American Cancer Society* dotyczące liczby zachorowań na raka jelita grubego wykazały, że ryzyko zachorowania na raka jelita grubego w ciągu całego życia wynosi około 1:23 dla mężczyzn i 1:25 dla kobiet. Wskaźnik osób, u których każdego roku diagnozuje się raka jelita grubego lub odbytnicy, ogólnie spadł od połowy lat 80., głównie dlatego, że coraz więcej osób poddaje się badaniom przesiewowym i ogranicza narażenie na czynniki ryzyka związane ze stylem życia. W latach 2011-2019 wskaźniki zachorowalności spadały o około 1% rocznie ale ta tendencja spadkowa dotyczyła głównie osób starszych. U osób w wieku poniżej 55 lat wskaźniki te rosły o 1% do 2% rocznie od połowy lat 90. (CancerNet 2024).

2.6.1 Chorobowość

Chorobowość (inaczej zwana rozpowszechnieniem, ang. *prevalence*): wskaźnik chorobowości rejestruje liczbę istniejących przypadków choroby w określonym momencie na 100 tys. osób w badanej populacji w określonym czasie. W przeciwieństwie do zapadalności, która koncentruje się na nowych przypadkach w danym okresie, rozpowszechnienie obejmuje wszystkie nowe i trwające przypadki, zapewniając kompleksowy obraz obciążenia chorobą (Deptała 2018).

W Europie i na świecie

W 2022 roku na świecie, jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, C18-C21), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, wyniosła odpowiednio prawie 1,5 mln, ponad 3,8 mln oraz ponad 5,7 mln, co odpowiada wskaźnikowi 18,7, 49,0 i 73,2 w przeliczeniu na 100 tys. osób. Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość w Europie w 2022 roku wyniosła odpowiednio 441 tys. (59,1 na 100 tys.), 1,1 mln (152,1 na 100 tys.) i prawie 1,7 mln (227,2 na 100 tys.) (IARC 2024).

Tabela 7. Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2024).

Chorobowość	Jednoroczna	3-letnia	5-letnia
Na całym świecie			
Ogólnie	1 477 839	3 863 571	5 767 781
Mężczyźni	821 458	2 142 951	3 183 756
Kobiety	656 381	1 720 620	2 584 025
W Europie			
Ogólnie	441 597	1 144 628	1 698 014
Mężczyźni	238 661	617 384	911 092
Kobiety	202 918	527 244	786 922

* chorobowość rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat.

W Polsce

Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN, przygotowanymi przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC), w 2022 roku jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, C18-C21), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, wynosiła odpowiednio 22 046 (58,4 na 100 tys.), 57 446 (152,2 na 100 tys.) i 85 453 (226,4 na 100 tys.) (IARC 2024).

Tabela 8. Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2022 roku (IARC 2024).

Chorobowość	Jednoroczna	3-letnia	5-letnia
Ogólnie	22 046	57 446	85 453
Mężczyźni	12 882	33 534	49 683
Kobiety	9 164	23 912	35 770

* chorobowość rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat.

W opracowaniu na podstawie danych epidemiologicznych zebranych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) przedstawiono jednoroczną, 3-letnią, 5-letnią i 10-letnią chorobowość dla nowotworu okrężnicy (ICD-10: C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20), podaną jako liczbę osób chorujących na 100 tys. w 2021 roku. Liczba osób żyjących z ogólną chorobą jelita grubego rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku wyniosła 15 884, w ciągu poprzedzających 3 lat – 38 077, 5 lat – 56 879 i 10 lat – 90 828 (KRN 2024).

Tabela 9. Jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia chorobowość na nowotwór okrężnicy (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) łącznie, rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2021 roku (KRN 2024).

Chorobowość	Jednoroczna	3-letnia	5-letnia	10-letnia
Ogólnie	15 884	38 077	56 879	90 828
Mężczyźni	8 924	21 262	31 478	49 204
Kobiety	6 960	16 815	25 401	41 624

* chorobowość rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat, 5 lat i 10 lat.

Tabela 10. Jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia chorobowość na nowotwór okrężnicy (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2021 roku (KRN 2024).

Chorobowość	Jednoroczna	3-letnia	5-letnia	10-letnia
C18 - Nowotwór okrężnicy				
Ogólnie	9 770	22 290	33 611	54 022
Mężczyźni	4 942	11 692	17 586	27 728
Kobiety	4 428	10 598	16 025	26 294
C19 - Nowotwór zgięcia esiczo-odbytniczego				
Ogólnie	1 431	3 541	5 222	8 108
Mężczyźni	833	2 022	2 925	4 409
Kobiety	598	1 519	2 297	3 699
C20 - Nowotwór odbytnicy				
Ogólnie	5 083	12 246	18 046	28 698
Mężczyźni	3 149	7 548	10 967	17 067
Kobiety	1 934	4 698	7 079	11 631

* chorobowość rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat, 5 lat i 10 lat.

Zgodnie z danymi zgromadzonymi w bazach Narodowego Funduszu Zdrowia, pomiędzy 2014 a 2022 rokiem zidentyfikowano łącznie 330 656 pacjentów z rozpoznaniem głównym wskazującym na raka jelita grubego a oszacowany współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością wynosił w 2014 roku 261,4 przypadku/100 000 mieszkańców a w 2022 roku - 302,0 przypadki/100 000 mieszkańców (Opracowanie AOTMiT 2023).

2.6.2 Zapadalność

Zapadalność (ang. *incidence*): wskaźnik zapadalności, inaczej zwany wskaźnikiem zachorowalności, określa ilościowo liczbę nowych zarejestrowanych przypadków choroby w określonym przedziale czasu (zwykle na rok) na 100 tys. osób w badanej populacji. Miara ta ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia, jak szybko choroba rozprzestrzenia się w społeczności, oferując czasową perspektywę zagrożeń dla zdrowia (Deptala 2018).

W Europie i na świecie

Zgodnie z szacunkami przedstawionymi w bazie GLOBOCAN, w 2022 roku na całym świecie odnotowano ponad 1,9 mln nowych przypadków zachorowania na raka jelita grubego, co stanowi 9,8% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów. Globalny, standaryzowany pod względem wieku współczynnik zapadalności na raka jelita grubego wyniósł 19,6 na 100 tys. osobolat (23,4/100 tys. osobolat u mężczyzn i 16,2/100 tys. osobolat u kobiet (Morgan 2023). W Europie w 2022 roku rak płuca stanowił trzeci co do częstości występowania typ nowotworu. Został on zarejestrowany u ponad 538 tys. pacjentów, co stanowiło 12,0% zachorowań na nowotwory (IARC 2024).

Tabela 11. Liczba nowych przypadków raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2024).

Populacja	Liczba nowych przypadków	ASR (na 100 tys.)
Na całym świecie		
Ogólnie	1 926 425	18,4
Mężczyźni	1 069 446	21,9
Kobiety	856 979	15,2
W Europie		
Ogólnie	538 262	30,5
Mężczyźni	289 049	37,7
Kobiety	249 213	24,8

ASR - wskaźnik standaryzowany wiekiem na 100 tys. (ang. *age-standardized rate*).

W Polsce

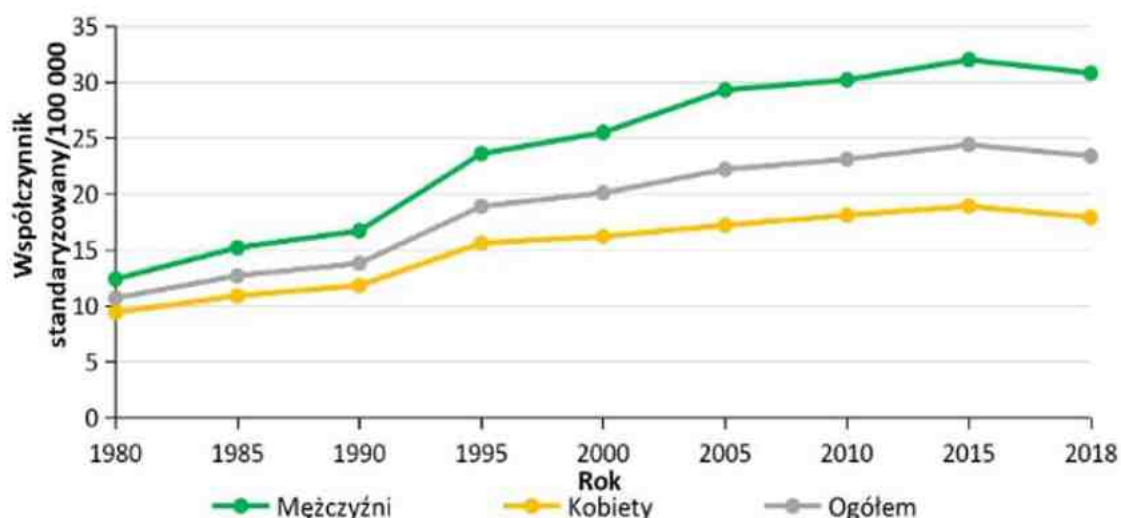
Zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych w Polsce w 2007 roku zareportowano 14 244 zachorowania na raka jelita grubego (C18-C20), z czego 6 352 przypadki wśród kobiet i 7 892 przypadki u mężczyzn. Rak jelita grubego był wtedy trzecim pod względem liczby zachorowań wśród wszystkich nowotworów złośliwych, odpowiadając za 11,1% zachorowań (Potemski 2010). Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, C18-C21) w 2010 roku wynosiła 15 800, z czego u prawie 8 700 przypadków odnotowano wśród mężczyzn i ponad 7 100 u kobiet.

Zachorowalność na raka jelita grubego do lat 80. XX wieku charakteryzowała się stałą i trwałą tendencją wzrostową, przy czym w 2018 roku odnotowano nieznaczny spadek standaryzowanych współczynników zachorowalności. Szybki wzrost liczby przypadków raka jelita grubego

obserwowano u mężczyzn od 1990 roku, jednak w ostatniej dekadzie uległ znacznemu osłabieniu. W populacji kobiet szybki wzrost ilości przypadków utrzymywał się do połowy lat 90. XX wieku i od tego momentu tempo wzrostu osłabło (KRN archive, Jaroszyńska 2021).

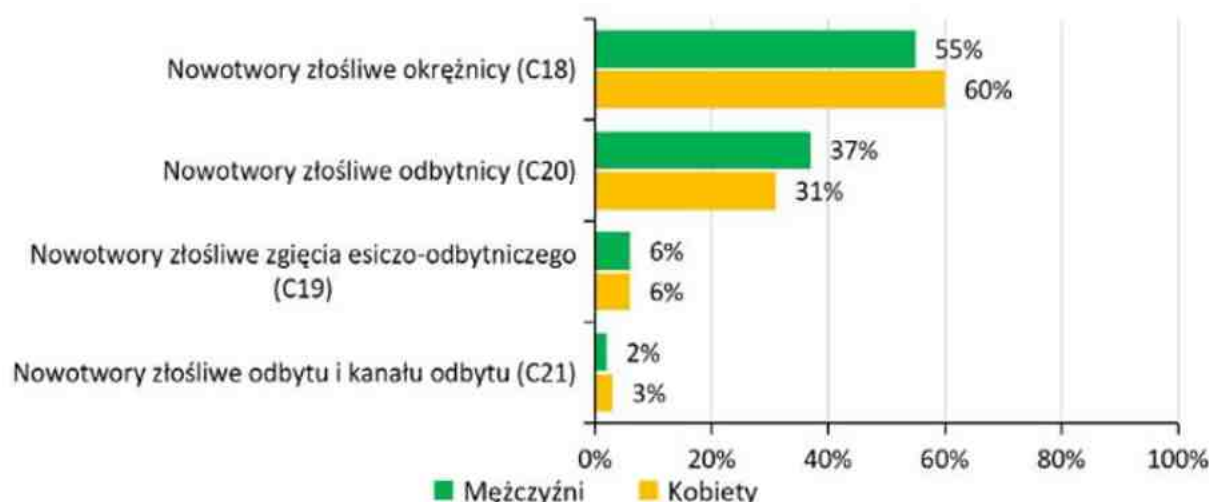
Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka jelita grubego w 2018 roku wśród kobiet wynosił 17,9/100 tys., z kolei dla mężczyzn - 30,8/100 tys. Z kolei surowy współczynnik zachorowalności wynosił odpowiednio 41,1/100 tys. dla kobiet i 56,8/100 tys. dla mężczyzn (Jaroszyńska 2021).

Rycina 1. Trendy zachorowalności na raka jelita grubego (C18-C21) w latach 1980-2018 w Polsce (Jaroszyńska 2021).



Większość zachorowań na raka jelita grubego, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn, dotyczy okrężnicy. W latach 1999-2018, nowotwory zlokalizowane w okrężnicy stanowiły około 50-60% wszystkich przypadków raka jelita grubego. Drugim co do częstości jest rak odbytnicy, odpowiedzialny za 30-40% przypadków a najrzadziej diagnozuje się nowotwory w obrębie zagięcia esiczo-odbytniczego (łącznie z rakiem odbytu stanowią około 10% przypadków) (Jaroszyńska 2021). W 2021 roku nowotwory złośliwe okrężnicy były rozpoznawane u ponad 10 tys. pacjentów, zagięcia esiczo-odbytniczego u 1 550 pacjentów a odbytnicy - u ponad 5,5 tys. pacjentów (KRN 2024).

Rycina 2. Struktura zachorowań na raka jelita grubego (z uwzględnieniem raka odbytu, C18-C21) w Polsce w latach 1999-2018 (Jarosińska 2021).



Zgodnie z szacunkami przedstawionymi w bazie GLOBOCAN, w 2022 roku w Polsce rak jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, ICD-10: C18-C21) był drugim co do częstości występowania nowotworem: odnotowano 26 888 przypadków raka jelita, co przekładało się na 13,3% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów. Rak jelita grubego był trzecim najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet. Częściej zachorowanie na rak jelita grubego odnotowano wśród mężczyzn (15,6 tys.) w porównaniu do kobiet (11,3 tys.) (IARC 2024).

Tabela 12. Liczba nowych przypadków raka jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, ICD-10: C18-C21) w Polsce w 2022 roku (IARC 2024).

Populacja	Liczba nowych przypadków	ASR (na 100 tys.)
Ogólnie	26 888	30,9
Mężczyźni	15 619	42,0
Kobiety	11 269	22,3

ASR - wskaźnik standaryzowany wiekiem na 100 tys. (ang. *age-standardized rate*).

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2021 roku w Polsce odnotowano 17 708 nowych zachorowań (9 936 nowych zachorowań wśród mężczyzn i 7 772 nowych zachorowań wśród kobiet) na raka okrężnicy (ICD-10: C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19) i odbytnicy (ICD-10: C20) łącznie (KRN 2024).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby zachorowań od 2012 do 2021 roku, najpierw łącznie dla wszystkich trzech wskazań (C18-C20) a następnie dla każdego oddzielnie.

Tabela 13. Liczba zachorowań na raka jelita grubego (okreźnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy łącznie) w Polsce w latach 2012-2021 (KRN 2024).

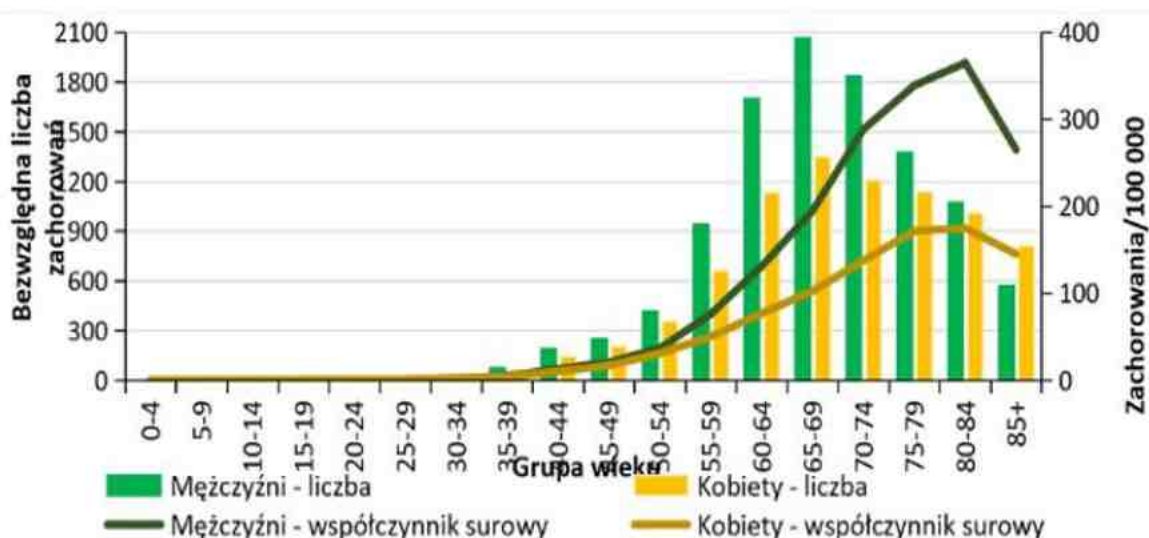
	Rok									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Ogółem	17 204	17 573	18 285	18 758	18 772	18 524	19 091	18 827	16 131	17 708
Mężczyźni	9 587	9 663	10 175	10 507	10 572	10 376	10 823	10 640	9 093	9 923
Kobiety	7 617	7 910	8 110	8 251	8 200	8 148	8 196	8 187	7 038	7 772

Tabela 14. Liczba zachorowań na raka okrężnicy (ICD-10: C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19) i odbytnicy (ICD-10: C20) w Polsce w latach 2012-2021 (KRN 2024).

	Rok									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Rak okrężnicy (ICD-10: C18)										
Ogółem	10 062	10 266	10 677	11 218	11 349	11 224	11 381	11 213	9 536	10 597
Mężczyźni	5 330	5 315	5 596	5 944	6 085	6 007	6 208	6 001	5 078	5 607
Kobiety	4 732	4 951	5 081	5 274	5 264	5 217	5 173	5 212	4 458	4 990
Rak zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19)										
Ogółem	1 270	1 314	1 507	1 551	1 470	1 548	1 625	1 680	1 439	1 550
Mężczyźni	699	750	865	881	834	861	935	979	834	901
Kobiety	571	564	642	670	636	687	690	701	605	649
Rak odbytnicy (ICD-10: C20)										
Ogółem	5 872	5 993	6 101	5 989	5 953	5 752	6 013	5 934	5 156	5 561
Mężczyźni	3 558	3 598	3 714	3 682	3 653	3 508	3 680	3 660	3 181	3 428
Kobiety	2 314	2 395	2 387	2 307	2 300	2 244	2 333	2 274	1 975	2 133

Aż 95% diagnozowanych w Polsce nowotworów jelita grubego występuje u osób po 50. roku życia. Współczynniki zachorowalności wzrastają wraz z wiekiem po 40. roku życia. W 2018 roku oszacowano wartość surowych współczynników zachorowalności na raka jelita grubego dla obu płci w wieku 80-84 lat na poziomie 174,7/100 tys. i 364,6/100 tys. odpowiednio dla kobiet i mężczyzn (Jarosińska 2021).

Rycina 3. Zachorowalność na raka jelita grubego (C18-C21) w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 2018 roku (oszacowane na podstawie bezwzględnej liczby zachorowań i wartości surowego współczynnika zachorowalności) (Jarosińska 2021).



2.6.3 Umieralność

Na świecie i w Europie

W 2022 roku rak jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, C18-C21) był trzecią najczęstszą przyczyną zgonów związanych z rakiem u mężczyzn i u kobiet, ale drugą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka na świecie, gdy połączy się liczby dla mężczyzn i kobiet. Zareportowano ponad 900 tys. zgonów z powodu raka jelita grubego, co stanowi niemal 9,3% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów. Globalny współczynnik umieralności standaryzowany pod względem wieku wyniósł 9 na 100 tys. osobołat (11,1/100 tys. osobołat u mężczyzn i 7,2/100 tys. osobołat u kobiet) (Morgan 2023).

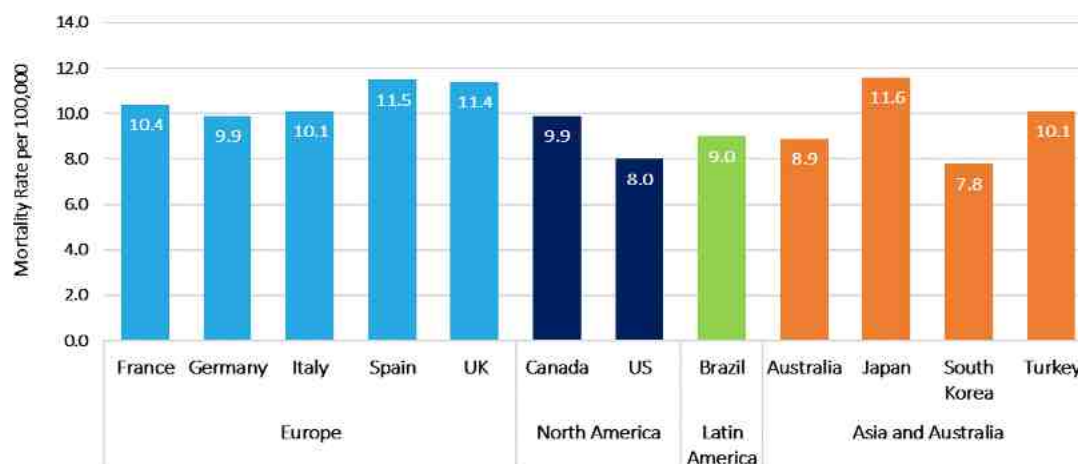
W Europie rak jelita grubego był drugą przyczyną zgonów co do częstości: liczba zgonów w 2022 roku osiągnęła niemal 248 tys., co stanowi niemal 12,6% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów (IARC 2024).

Tabela 15. Liczba zgonów z powodu raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2024).

Populacja	Liczba zgonów	ASR (na 100 tys.)
Na całym świecie		
Ogólnie	904 019	8,1
Mężczyźni	499 775	9,9
Kobiety	404 244	6,5
W Europie		
Ogólnie	247 842	12,1
Mężczyźni	133 532	15,7
Kobiety	114 310	9,4

Z danych GLOBOCAN wynika, że współczynnik umieralności pacjentów z rakiem jelita grubego w 2020 r. w wielu krajach był zróżnicowany, od stosunkowo niskiego wynoszącego 7,8 na 100 tys. w Korei Południowej do szczególnie wysokiego wynoszącego 11,6 na 100 tys. w Japonii (Ferlay 2021).

Rycina 4. Współczynnik umieralności pacjentów z rakiem jelita grubego w 2020 roku na całym świecie (Ferlay 2021).

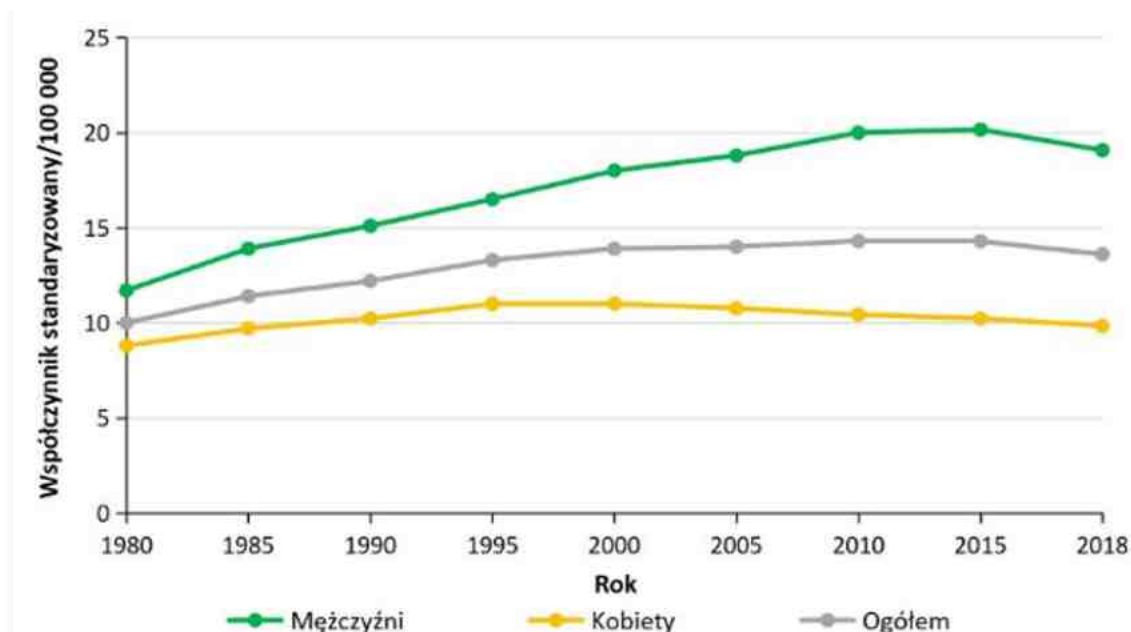


W Polsce

Zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych w Polsce w 2007 roku odnotowano 9 372 zgonów z powodu raka jelita grubego (C18-C20), z czego 4 231 zgonów wśród kobiet i 5 141 zgonów wśród mężczyzn. Rak jelita grubego był wtedy drugim pod względem liczby zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych, odpowiadając za 10,1% zgonów względem wszystkich nowotworów (Potemski 2010). W okresie ostatnich czterech dekad, liczba zgonów z powodu raka jelita grubego w Polsce utrzymywała tendencję wzrostową w populacji męskiej, przy czym w 2018 roku zaobserwowano niewielki spadek umieralności. Liczba zgonów od lat 80. XX wieku wśród polskich kobiet uległa podwojeniu, jednak trend ten został zahamowany w latach 90. XX wieku i od tego czasu odnotowuje tendencję spadkową (standaryzowany współczynnik umieralności: 8,8/100 tys. w 1980 roku w porównaniu do 9,8/100 tys. w 2018 roku). Z kolei w populacji mężczyzn liczba zgonów zwiększyła się ponad 3-krotnie a standaryzowany współczynnik umieralności wzrósł o ponad 60% (11,7/100 tys. w 1980 roku w porównaniu do 19,1/100 tys. w 2018 roku) (Jaroszyńska 2021).

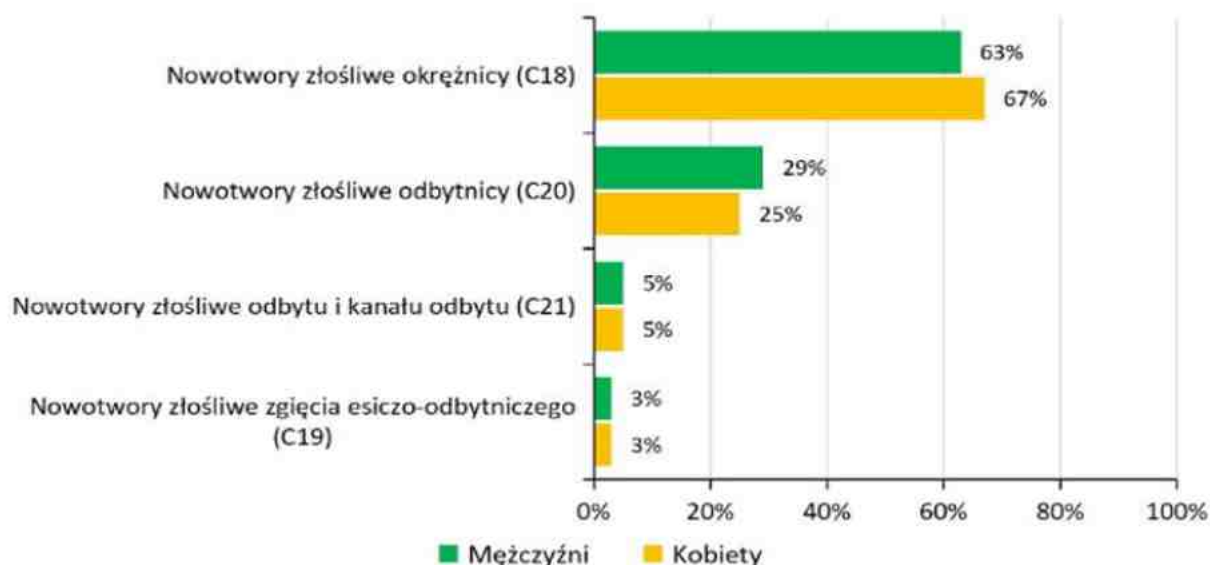
Standaryzowany współczynnik umieralności z powodu raka jelita grubego w 2018 roku wśród kobiet wynosił 9,8/100 tys., z kolei dla mężczyzn - 19,1/100 tys. Z kolei surowy współczynnik zachorowalności wynosił odpowiednio 37,6/100 tys. dla mężczyzn i 27,5/100 tys. dla kobiet (Jaroszyńska 2021).

Rycina 5. Trendy umieralności z powodu raka jelita grubego (C18-C21) w latach 1980-2018 w Polsce (Jaroszyńska 2021).



Większość zgonów z powodu raka jelita grubego, niezależnie od płci pacjentów, dotyczyła lokalizacji raka w okrężnicy. W latach 1999-2018, nowotwory zlokalizowane w okrężnicy doprowadziły do około 60-70% wszystkich zgonów z powodu raka jelita grubego. Drugim co do odsetka zgonów był rak odbytnicy, odpowiedzialny za 25-30% zgonów, a trzeci - nowotwór w obrębie zagięcia esiczo-odbytniczego, łącznie z rakiem odbytu i kanału odbytu, prowadzący do 8% ogółu zgonów spowodowanych rakiem jelita grubego (Jaroszyńska 2021). W 2021 roku nowotwory złośliwe okrężnicy były rozpoznawane u ponad 10 tys. pacjentów, zagięcia esiczo-odbytniczego u 1 550 pacjentów a odbytnicy - u ponad 5,5 tys. pacjentów (KRN 2024).

Rycina 6. Struktura zgonów z powodu raka jelita grubego (z uwzględnieniem raka odbytu, C18-C21) w Polsce w latach 1999-2018 (Jarosińska 2021).



Zgodnie z szacunkami przedstawionymi w bazie GLOBOCAN, w 2022 roku w Polsce rak jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, C18-C21) był drugim co do częstości zgonów spośród wszystkich nowotworów (15 284 zgony, co przekłada się na 12,8% spośród wszystkich nowotworów). Tendencję tą obserwuje się również po uwzględnieniu płci chorego. Wśród mężczyzn rak jelita grubego był drugą najczęstszą przyczyną zgonu (8 862 zgony, 13,6% wszystkich zgonów) oraz trzecią przyczyną zgonu u kobiet (6 422, 12,0%). Mężczyźni znacznie częściej chorują na ten typ nowotworu (IARC 2024).

Tabela 16. Liczba zgonów z powodu raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) w Polsce w 2022 roku (IARC 2024).

Populacja	Liczba zgonów	ASR (na 100 tys.)
Ogólnie	15 284	15,6
Mężczyźni	8 862	22,2
Kobiety	6 422	10,9

ASR - wskaźnik standaryzowany wiekiem na 100 tys. (ang. *age-standardized rate*).

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2021 roku w Polsce odnotowano 11 391 zgonów z powodu raka okrężnicy (ICD-10: C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19) i odbytnicy (ICD-10: C20) łącznie (KRN 2024). W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby zgonów od 2012 do 2021 roku, najpierw łącznie dla wszystkich trzech wskazań (C18-C20) a następnie dla każdego oddzielnie. W 2021 roku nowotwory złośliwe okrężnicy doprowadziły do zgonu u ponad 7,7 tys. pacjentów, zagięcia esiczo-odbytniczego u 425 pacjentów a odbytnicy - u ponad 3,2 tys. pacjentów (KRN 2024).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby zgonów od 2012 do 2021 roku, najpierw łącznie dla wszystkich trzech wskazań (C18-C20) a następnie dla każdego oddzielnie.

Tabela 17. Liczba zgonów z powodu raka jelita grubego (okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy łącznie) w Polsce w latach 2012-2021 (KRN 2024).

	Rok									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Ogółem	10 949	11 052	11 165	11 896	11 890	12 030	12 167	12 152	12 258	11 391
Mężczyźni	5 972	6 103	6 299	6 698	6 700	6 785	6 856	6 923	7 052	6 477
Kobiety	4 977	4 949	4 866	5 198	5 190	5 245	5 311	5 229	5 206	4 914

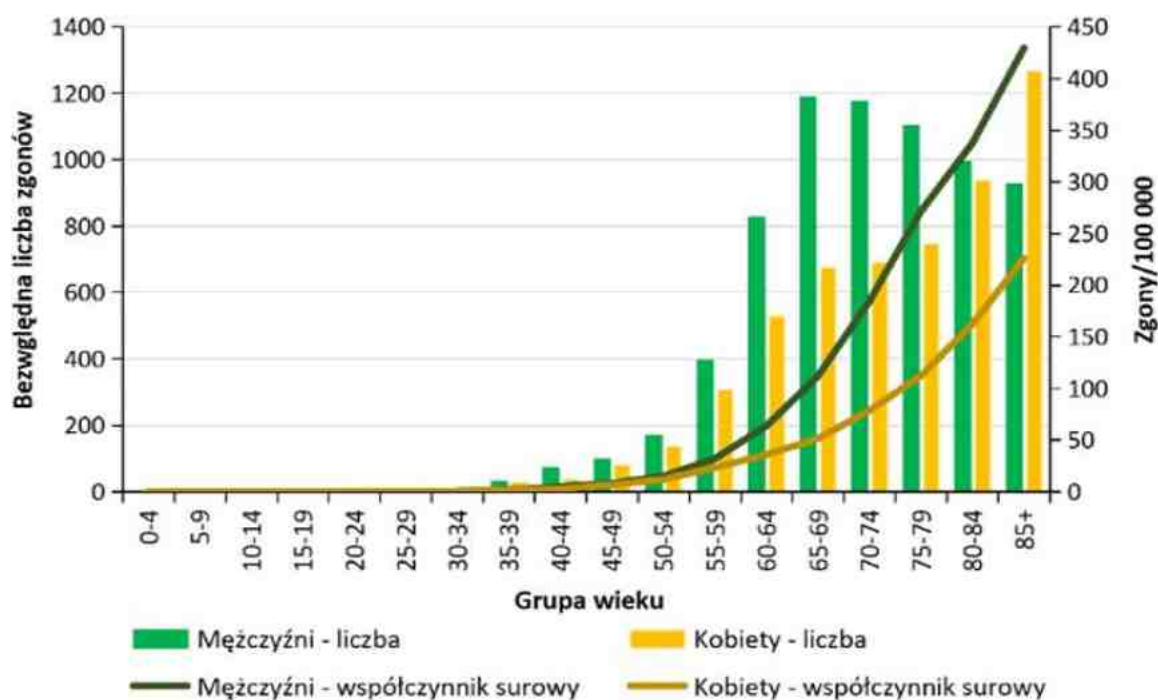
Tabela 18. Liczba zgonów z powodu raka okrężnicy (ICD-10: C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19) i odbytnicy (ICD-10: C20) w Polsce w latach 2012-2021 (KRN 2024).

	Rok									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Rak okrężnicy (ICD-10: C18)										
Ogółem	7 409	7 188	7 357	7 755	7 814	7 754	7 859	7 868	7 950	7 753

	Rok									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Mężczyźni	3 917	3 853	3 957	4 208	4 232	4 181	4 195	4 331	4 415	4 262
Kobiety	3 492	3 335	3 400	3 547	3 582	3 573	3 664	3 537	3 535	3 491
Rak zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19)										
Ogółem	394	490	489	623	633	738	718	729	750	425
Mężczyźni	197	252	295	346	379	443	442	436	424	249
Kobiety	197	238	194	277	254	295	276	293	326	176
Rak odbytnicy (ICD-10: C20)										
Ogółem	3 146	3 374	3 319	3 518	3 443	3 538	3 590	3 555	3 558	3 213
Mężczyźni	1 858	1 998	2 047	2 144	2 089	2 161	2 219	2 156	2 213	1 996
Kobiety	1 228	1 376	1 272	1 374	1 354	1 377	1 371	1 399	1 345	1 247

Prawie 90% zgonów spowodowanych rakiem jelita grubego występuje w populacji pacjentów po ukończeniu 60. roku życia. Wśród mężczyzn najwięcej zgonów obserwowano w ósmej, a u kobiet - w dziewiątej dekadzie życia. W 2018 roku surowy współczynnik umieralności z powodu raka jelita grubego wynosił odpowiednio 194,1/100 tys. i 383,4/100 tys. u kobiet i mężczyzn po 80. roku życia (Jaroszyńska 2021).

Rycina 7. Umieralność z powodu raka jelita grubego (z uwzględnieniem raka odbytu, C18-C21) w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 2018 roku (na podstawie bezwzględnej liczby zgonów i wartości surowego współczynnika umieralności (Jaroszyńska 2021).



2.6.4 Prognozy

Prognozy opublikowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów wskazują, że trend dotyczący liczby nowych przypadków, jak i zgonów z powodu raka jelita grubego, obserwowany w Polsce od czterech dekad, będzie się utrzymywał. Szybki wzrost zachorowalności i odsetka zgonów nadal ma dotyczyć mężczyzn w średnim (45-64 lata) i starszym wieku (powyżej 65. roku życia). W młodszej populacji, w wieku od 25 do 44 lat, przewiduje się ustabilizowanie liczby zachorowań przy malejącym odsetku zgonów, natomiast w grupie kobiet należy spodziewać się niewielkiego wzrostu zachorowalności i dalszego zmniejszenia odsetka umieralności. Prognozy szacują, że niemal dwukrotnie wyższe współczynniki zachorowalności u mężczyzn niż u kobiet utrzymają się do końca 2025 roku i z dużym prawdopodobieństwem w przyszłości (Janiszewska 2021, Didkowska 2009).

W raporcie opublikowanym przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia w 2017 roku, przewiduje się wzrost liczby zachorowań mężczyzn do 15 300, kobiet do 11 700 w 2030 roku. Zachorowalność standaryzowana według populacji Polski z 2016 r. (ostatni rok okresu obserwacji) może wzrosnąć do poziomu 59,3/100 tys. mężczyzn i 45,5/100 tys. kobiet (w 2016 r. odpowiednio 53,0/100 tys. i 40,6/100 tys.). Prognoza liczby zgonów i umieralności nie uwzględnia ewentualnych postępów leczenia raka jelita grubego. Przy tych założeniach można spodziewać się w 2030 r. około 8 500 zgonów mężczyzn i 7 800 zgonów kobiet, co odpowiada umieralności odpowiednio: 29,5/100 tys. i 21,1/100 tys. (Raport IZWOZ 2017).

Na podstawie danych GLOBOCAN z 2020 roku i danych populacyjnych ze 185 krajów, w prognozach na rok 2040 oszacowano, że jeśli współczynniki umieralności pozostaną niezmiennione w stosunku do roku 2020, w 2040 roku nastąpi ponad 1,6 miliona zgonów z powodu raka jelita grubego, co oznacza wzrost liczby zgonów o 73% (Morgan 2023).

2.7 Rokowanie

Rokowanie pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego zależy od stopnia zaawansowania klinicznego, stopnia złośliwości histopatologicznej, lokalizacji guza, zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, obecności przerzutów odległych, głębokości nacieku i uzyskania ujemnych marginesów chirurgicznych. Względne 5-letnie przeżycie osiąga prawie 65% pacjentów w krajach o wysokich dochodach, takich jak Stany Zjednoczone, Kanada, Australia i w kilku krajach europejskich (Zyśk 2014).

Stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoznania jest najistotniejszym czynnikiem prognostycznym wpływającym na przeżycie i dalsze rokowanie chorego. Kluczowa rokowniczo jest głębokość inwazji w głąb ściany jelita grubego: im głębszy jest naciek na ściany narządu, tym większe ryzyko wznowy po leczeniu radykalnym, zajęcia regionalnych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych. Rokowanie w raku jelita w momencie operacji wygląda następująco:

- jeśli rak jest ograniczony do błony śluzowej (stopień zaawansowania 0): około 100% pacjentów przeżywa 5 lat po leczeniu;
- jeśli rak nie przekracza błony mięśniowej (stopień zaawansowania I): około 85-100% pacjentów przeżywa 5 lat po leczeniu;
- jeśli guz przekracza ścianę jelita (stopień zaawansowania II): około 50-80% pacjentów przeżywa 5 lat po leczeniu;

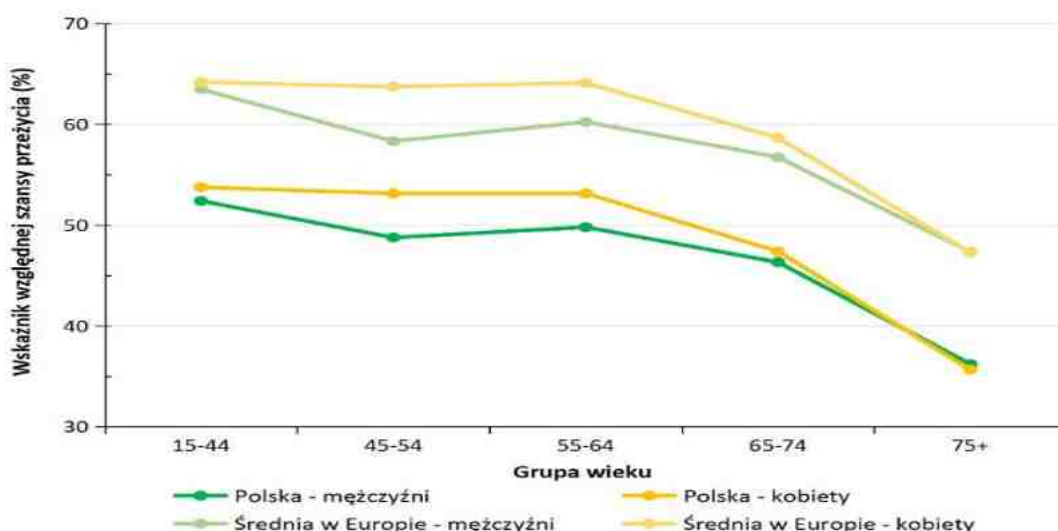
- jeśli są przerzuty w węzłach chłonnych (stopień zaawansowania III): około 30-60% pacjentów przeżywa 5 lat po leczeniu;
- jeśli doszło do przerzutów odległych (stopień zaawansowania IV): około 25% pacjentów przeżywa 5 lat po leczeniu.

Ponieważ aż 80% wszystkich przypadków raka jelita grubego jest diagnozowanych w II i kolejnych stopniach zaawansowania (kiedy guz przekracza już ścianę jelita) to przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć powinien wynosić 50-60% (Wysocki 2023). Wskaźnik przeżycia względnego 5-letniego (2013-2019) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego zdiagnozowanym w stadium przerzutów odległych oszacowano w Stanach Zdobniczych na 15,6%, natomiast współczynnik przeżycia 3-letniego wahał się od 26% do 38% we Francji, Niemczech, Włoszech i Hiszpanii do 2014 r. (Bouvier 2021).

Co istotne, najnowsze dane wykazują, że **rokowanie w przerzutowym raku jelita grubego jest gorsze w przypadku pacjentów otrzymujących późniejsze linie leczenia**; podczas gdy bazy danych podają medianę całkowitego czasu przeżycia dla przerzutowego raka jelita grubego od 12,5 miesiąca do 21 miesięcy, badania z udziałem pacjentów otrzymujących leczenie trzeciej i następnych linii leczenia wykazują medianę przeżycia całkowitego w zakresie od 6,4 miesiąca do 7,1 miesiąca (Shen 2022).

W opracowaniu Jaroszyńska i wsp. 2021 roku przeanalizowano dane epidemiologiczne opublikowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy oraz ECIS - *European Cancer Information System*. Pacjenci, u których zdiagnozowano raka jelita grubego w latach 2000-2002, posiadali 1-roczytny wskaźnik przeżycia na poziomie 70,1% u mężczyzn i 68,6% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczytnych uległ poprawie do 72,4% wśród mężczyzn i do 70,8% wśród kobiet. Wskaźniki 5-letniego przeżycia również uległy poprawie w ciągu pierwszej dekady XXI wieku i wzrosły z 43,3% do 47,6% u mężczyzn i z 44,1% do 49,1% u kobiet.

Rycina 8. Wskaźniki 5-letniego przeżycia względnego w poszczególnych grupach wiekowych dla obu płci pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, C18-C21) w latach 2000-2007 w porównaniu z wartością dla 26 państw europejskich (Jaroszyńska 2021, De Angelis 2014).



Pomimo obserwowanej na przestrzeni lat poprawy wskaźników 5-letnich przeżyć dla pacjentów chorych na raka jelita grubego, **Polska wciąż zajmuje jedno z ostatnich miejsc w Europie**. Odsetek względnego 5-letniego przeżycia u pacjentów, którzy otrzymali diagnozę na przestrzeni lat 2000-2007 był niższy od średnich wartości europejskich o około 10,0 punktów procentowych (Jaroszyńska 2021).

2.8 Jakość życia i obciążenie chorobą

W stadium przerzutowego raka jelita grubego progresja choroby jest częsta, pacjenci otrzymują wiele linii leczenia, które często składają się z terapii skojarzonych i mogą powodować znaczną toksyczność związaną z leczeniem obejmującą objawy ze strony przewodu pokarmowego i objawy ogólnoustrojowe (Cervantes 2023). Przerzutowy rak jelita grubego, związane z nim objawy i przytoczone działania toksyczne mogą skutkować obniżeniem stanu sprawności, zmniejszeniem energii i utratą masy mięśniowej oraz wywierać wpływ na szereg aspektów życia codziennego pacjentów, w tym w sferze społecznej, emocjonalnej, fizycznej i finansowej. Pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego zgłaszają również wysoki poziom niezaspokojonych potrzeb w zakresie opieki wspomagającej, co wiąże się ze zwiększonym stanem lękowym i depresją. Postęp choroby wiąże się również ze znacznym pogorszeniem jakości życia, szczególnie w obszarach funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, nudności, zmęczenia i bólu (Guillemin 2022). W wywiadach z pacjentami z przerzutowym rakiem jelita grubego w Stanach Zjednoczonych (N=25) najczęściej zgłaszanymi problemami była zmniejszona zdolność do pracy (84%), wpływ na funkcjonowanie poznawcze (56%), zakłócenia w codziennych czynnościach (56%), problemy finansowe (52%), zmiany rytmu snu (52%), wpływ na życie społeczne (52%) i trudności z poruszaniem się (48%). Ponadto wszystkie te obciążenia uznano za wysoce uciążliwe (tj. otrzymały średnią ocenę ≥ 5 z 10 w kategorii uciążliwości) (Guillemin 2022). Ponadto, szkockie badanie wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego wykazało trudności w nawiązywaniu kontaktów towarzyskich, napięte relacje międzyludzkie, obawy dotyczące wyglądu fizycznego, obawy dotyczące obciążania rodziny i przyjaciół oraz poczucie niepewności co do przyszłości (Carduff 2018).

Wykazano również, że **jakość życia pogarsza się wraz z postępem raka jelita grubego**. W wielośrodowym badaniu obserwacyjnym w rejestrze prowadzonym w Niemczech, w którym obserwowano pacjentów od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii przerzutowego raka jelita grubego przez okres do 3 lat (n=702; data zakończenia bazy danych: marzec 2018 r.), do pierwszej progresji choroby, pacjentom towarzyszyło istotne pogorszenie wszystkich wskaźników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Największe pogorszenie zaobserwowano w przypadku utraty apetytu, funkcjonowania fizycznego, nudności i zmęczenia (wszystkie $p < 0,001$). Dalsze pogorszenie udokumentowano po drugiej progresji choroby, przy czym wszystkie skale kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, z wyjątkiem biegunki i nudności, uległy znacznemu pogorszeniu. Globalna jakość życia uległa dalszemu pogorszeniu, zmniejszając się o 7,5 punktu (95% CI: 3,9; 11,2; $p < 0,001$). Największe pogorszenie po drugiej progresji zaobserwowano w zakresie utraty apetytu, funkcjonowania w rolach i bólu (wszystkie $p < 0,05$) (Marschner 2020).

Tabela 19. Zmniejszenie wyników jakości życia według kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 po pierwszej i drugiej progresji choroby (Marschner 2020).

Skale EORTC-QLQ-C30	Wpływ progresji przerzutowego raka jelita grubego na jakość życia/objawy, punkty [95% CI]			
	n	Pierwsza progresja	n	Druga progresja
Utrata apetytu	508	8,8 [5,5; 12,2]a	148	12,3 [6,6; 18,0]a
Funkcjonowanie fizyczne	519	5,0 [3,0; 7,0]a	151	9,9 [6,6; 13,3]a
Nudności	521	4,6 [2,3; 6,8]a	151	2,8 [-1,0; 6,6]
Zmęczenie	522	4,5 [2,1; 6,9]a	151	8,0 [3,9; 12,0]a
Zaparcia	515	4,4 [1,5; 7,4]a	148	5,4 [0,4; 10,5]a
Duszności	509	3,7 [0,7; 6,7]a	149	8,6 [3,4; 13,7]a
Ból	538	3,7 [0,8; 6,6]a	152	10,2 [5,3; 15,2]a
Ogólna jakość życia	519	3,5 [1,3; 5,7]a	150	7,5 [3,9; 11,2]
Funkcjonowanie społeczne	523	3,4 [0,7; 6,1]a	151	9,2 [4,7; 13,7]a
Pełnienie roli	511	3,3 [0,5; 6,2]a	147	11,0 [6,2; 15,9]a
Funkcjonowanie emocjonalne	522	3,2 [1,0; 5,3]a	151	6,2 [2,6; 9,7]a
Funkcjonowanie poznawcze	524	2,9 [0,8; 5,0]a	151	5,2 [1,6; 8,7]a
Biegunka	504	1,9 [-1,6; 5,4]	151	3,0 [-3,0; 9,0]
Bezsenna	517	0,4 [-2,7; 3,6]	150	7,6 [2,3; 12,8]a

^a p<0,05.

Znacznie zwiększone koszty leczenia i wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej zaobserwowano u pacjentów z przerzutami regionalnymi lub odległymi w porównaniu z chorobą zlokalizowaną oraz u pacjentów stosujących późniejsze w porównaniu do pacjentów stosujących wcześniejsze linie leczenia (Neuberger 2023).

Według danych w roku 2011, w związku z rozpoznaniem raka jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, ICD-10: C18-C21) Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) sfinansował świadczenia zdrowotne (diagnostyczne i terapeutyczne) udzielone 84 362 chorym z potwierdzonym rozpoznaniem. Sumaryczne nakłady finansowe związane w skali kraju wyniosły 983,3 mln zł. Dane za rok 2013 wskazywały na wzrost chorobowości do 91 251 pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego oraz wzrost sumarycznych wydatków do poziomu 1083 mln zł. Jak wynika z analiz przeprowadzonych przez NFZ, nowotwory jelita grubego są obecnie drugim najbardziej kosztochłonnym rozpoznaniem onkologicznym dla publicznego systemu ochrony zdrowia. Dokonując oceny obciążenia społecznego należy uwzględnić również wydatki Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) związane z absencją zawodową i rentami spowodowanymi chorobą nowotworową. W roku 2010 wydatki ZUS dla rozpoznania raka jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, ICD-10: C18-C21) wyniosły 138,3 mln zł, co czyni ten rodzaj nowotworów drugą po raku piersi najbardziej kosztochłonną przyczyną absencji chorobowej i rent wśród chorób onkologicznych (Zysk 2014).

Koszty pośrednie wynikające ze spadku produktywności są znaczne również w skali Europy - koszty związane z rakiem jelita grubego a niezwiązane z opieką zdrowotną w 33 państwach europejskich wyniosły 11,6 miliarda euro w 2015 r. (Henderson 2021). Według porównania

wysokości kosztów przeznaczonych na świadczenia zdrowotne związane z leczeniem raka jelita grubego na osobę w poszczególnych państwach Unii Europejskiej, Polska plasuje się wśród krajów o najniższych wydatkach. Biorąc pod uwagę dane skorygowane o różnice cen w państwach Unii Europejskiej metodą parytetu siły nabywczej, nakłady te kształtują się nieco poniżej średniej europejskiej (Zyśk 2014).

Tabela 20. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem choroby nowotworowej na osobę w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2009 roku; dane skorygowane o różnice cenowe z uwzględnieniem metody parytetu siły nabywczej (Zyśk 2014, Luengo-Fernandez 2013)

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

	Wszystkie nowotwory		Nowotwór jelita grubego	
	Koszt na osobę (€)	Skorygowany koszt na osobę (€)	Koszt na osobę (€)	Skorygowany koszt na osobę (€)
Wielka Brytania	85	92	10	10
Ogólnie dla Unii Europejskiej	102	102	11	11

Rak jelita grubego, ze względu na rozpowszechnienie, stanowi poważny problem zdrowotny polskiego społeczeństwa. Skala zachorowań i zgonów z powodu tych nowotworów, mimo rozwijającej się wiedzy medycznej oraz poprawy dostępności do nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych, wciąż jest niepokojąca. Istnieje pilna potrzeba zintensyfikowania działań w obszarze profilaktyki przeciwnowotworowej na poziomie populacyjnym (Jaroszyńska 2021).

2.9 Aktualne postępowanie medyczne

Strategia postępowania terapeutycznego przy rozpoznaniu raka jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby, od stanu ogólnej sprawności chorego oraz obecności chorób współistniejących. Całkowite wyleczenie raka jelita grubego jest możliwe jedynie u chorych poddanych radykalnej operacji chirurgicznej a w pozostałych przypadkach leczenie jest ukierunkowane na maksymalne wydłużenie przeżycia. **Podstawowymi celami leczenia przerzutowego raka jelita grubego jest przedłużenie przeżycia i utrzymanie jakości życia pacjenta.** Tylko niewielka część podmiotów świadczących opiekę zdrowotną uważa stabilizację choroby (10%) i zmniejszenie guza (2%) za cele leczenia w ramach terapii trzeciej i kolejnych linii (Prager 2021).

Zasadniczą rolę w terapii raka jelita grubego odgrywa leczenie chirurgiczne, które uważa za metodę radykalną u wybranych pacjentów z obecnością przerzutów odległych. W przypadku niezaawansowanych (cN0), dobrze zróżnicowanych (G1-2) i niewielkich guzów dopuszczalne jest miejscowe wycięcie metodami endoskopowymi. U wybranych pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem odbytnicy (zwłaszcza z przeciwwskazaniami do operacji) metodą alternatywną może być radykalna radioterapia lub radiochemioterapia. W przeciwieństwie do raka zlokalizowanego w odbytnicy, rola radioterapii w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy ma znaczenie marginalne. Wykazano, że uzupełniająca chemioterapia zwiększa odsetek wyleczeń u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, a chemioterapia paliatywna istotnie wydłuża czas życia pacjentów.

Przerzutowy rak jelita grubego, zarówno zlokalizowany w okrężnicy, jak i odbytnicy, jest poddawany leczeniu systemowemu. W pierwszej kolejności, u pacjentów w dobrym stanie sprawności, stosuje się chemioterapię najczęściej opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie lub irynotekanie, do czasu stabilizacji choroby, którą można łączyć z celowanymi terapiami anty-VEGF i anty-EGFR, jeśli u pacjenta rozpoznano RAS-typu dzikiego z guzami lewostronnymi. W drugiej i kolejnych liniach leczenia stosuje się: bewacyzumab (antagonista czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, VEGF), cetuksymab i panitumumab (antagoniści receptora naskórkowego czynnika wzrostu, EGFR) oraz aflibercept, triflurydynę w skojarzeniu z typiracylem i regorafenib. U mniejszości pacjentów z aktywnymi markerami stosowane są inne terapie celowane, w tym terapie anty-PD-1/PD-L1 w pierwszej lub drugiej linii leczenia u pacjentów z guzami wykazującymi dMMR/MSI, terapia inhibitorami kinazy BRAF w drugiej lub trzeciej i kolejnej linii leczenia u pacjentów z mutacjami BRAF V600E, leki anty-HER2 w drugiej lub trzeciej i kolejnej linii leczenia u pacjentów z amplifikacjami genu HER2 oraz inhibitory kinazy tropomiozyny w drugiej linii leczenia u pacjentów z fuzjami genów NTRK (NCCN 2024). Stąd przed rozpoczęciem leczenia systemowego należy ocenić stan wybranych eksonów genów *KRAS* i *NRAS* oraz ocenić mutację V600 genu *BRAF*, gdyż określony profil molekularny jest warunkiem dołączenia leku biologicznego do schematu leczenia i może dostarczyć informacji rokowniczych (Szczeklik 2023, Żyśk 2014).

Tabela 21. Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego (Potemski 2015).

Schemat	Lek	Dawka	Częstość
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 1. i 2.	Co 14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v., dzień 1. i 2.	

Schemat	Lek	Dawka	Częstość
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2.	
Kapecytabina	Kapecytabina	1250 mg/m ² p.o. 2x dziennie, dzień 1.-14.	Co 21 dni
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2h, dzień 1. i 2.	Co 14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v., dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2.	
FOLFOXIRI	Irynotekan	150 mg/m ² we wlewie i.v. przez 30 min, dzień 1.	Co 14 dni
	Oksaliplatyna	65 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2h, jednocześnie z folianem, dzień 1. i 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 2. i 3.	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v., dzień 2. i 3.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 2. i 3.	
FOLFIRI	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v., dzień 1. i 2.	Co 14 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 1. i 2.	
	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie i.v. przez 30-90 min, dzień 1.	
CAPOX	Kapecytabina	850-1000 mg/m ² p.o. 2x dziennie, dzień 1.-14.	Co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² i.v., dzień 1.	
Monoterapia iry-notekanem	Irynotekan	350 mg/m ² i.v., dzień 1	Co 21 dni
Bewacyzumab z FOLFOX-4 (w drugiej linii)	Bewacyzumab FOLFOX-4	10 mg/kg wlew i.v. przez 30-90 min. Dawki leków typowe	Co 14 dni
Cetuksymab z FOLFIRI	Cetuksymab FOLFIRI	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew i.v. przez 2 h, następnie 250 mg/m ² wlew i.v. przez 1 godz. dzień 1. przed FOLFIRI	Co 7 dni (FOLFIRI co 14 dni)
Panitumumab z FOLFOX-4	Panitumumab FOLFOX-4	6 mg/kg wlew i.v. przez 1 h dzień 1. przed FOLFOX-4	Co 14 dni
Aflibercept z FOLFIRI (w drugiej linii)	Aflibercept FOLFIRI	4 mg/kg wlew i.v. przez 1 h dzień 1. przed FOLFIRI	Co 14 dni
Cetuksymab (w trzeciej linii)	Cetuksymab	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew i.v. przez 2 h, a następnie 250 mg/m ² wlew i.v. przez 1 h	Co 7 dni

Schemat	Lek	Dawka	Częstość
Panitumumab (w trzeciej linii)	Panitumumab	6 mg/kg wlew i.v. przez 1 h	Co 14 dni
Regorafenib	Regorafenib	160 mg p.o. 1 × dz., dzień 1.-21	Co 28 dni

Dawka fluorouracylu może być modyfikowana w szczególnych sytuacjach klinicznych na podstawie określenia stężenia leku w osoczu. * lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce.

Po wyczerpaniu opcji terapeutycznych w pierwszej i drugiej linii leczenia, pacjenci mogą powrócić do leczenia wcześniejszą linią, jednak korzyści kliniczne wynikające z tej strategii są często krótkotrwałe i brakuje solidnych dowodów potwierdzających jej stosowanie (NCCN 2024). Kolejne terapie zalecane w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) z 2023 r. oraz w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice in Oncology* (NCCN) obejmują regorafenib (nieswoisty inhibitor multikinaz) lub triflurydynę/typiracyl (chemioterapia cytotoksyczna) ± bewacyzumab w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekanem i/lub lekami biologicznymi/terapiami celowanymi.

Obecnie w Polsce w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego refundowanych jest osiem substancji czynnych (cetuksymab, panitumumab, aflibercept, triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem, pembrolizumab oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) w ramach programu lekowego „B.4 Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”. Co więcej, w ramach załącznika C.82.c refundowany jest bewacyzumab, stosowany w chemioterapii w „C18: nowotwór złośliwy jelita grubego”, „C19: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego” orz „C20: nowotwór złośliwy odbytnicy”.

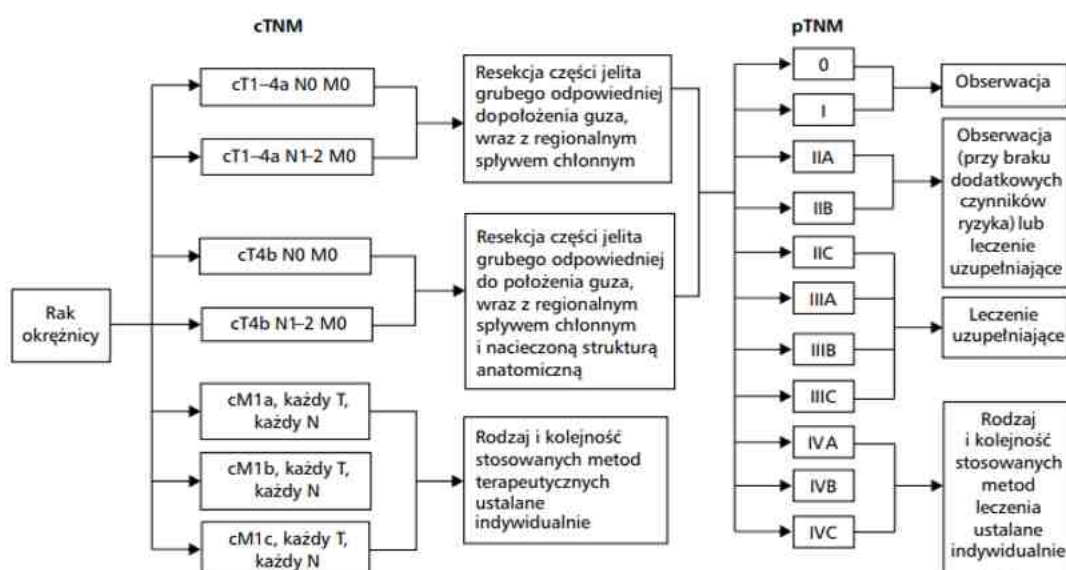
Ze względu na istotne różnice w standardach leczenia raka zlokalizowanego w obrębie okrężnicy (C18) i zgięcia esiczo-odbytniczego (C19) oraz odbytnicy (C20), schematy leczenia opisano osobno i oparto dla obu wskazań je na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku.

2.9.1 Wytyczne postępowania terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zgięcia esiczo-odbytniczego (C19)

Rekomendowany sposób leczenia chorych na raka okrężnicy i zgięcia esiczo-odbytniczego opiera się na wyniku oceny zaawansowania choroby nowotworowej.

Poniżej przedstawiono schemat postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania raka okrężnicy lub zgięcia esiczo-odbytniczego w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego i oceny patomorfologicznej.

Rycina 9. Schemat postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania raka okrężnicy w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego (cTNM) i oceny patomorfologicznej (pTNM) (PTOK 2020 I).



Leczenie chirurgiczne

Celem leczenia chirurgicznego pacjentów z rozpoznaną uogólnioną postacią raka okrężnicy lub zgięcia esiczo-odbytniczego z obecnością nieoperacyjnych przerzutów do narządów odległych jest wydłużenie czasu przeżycia. Postępowanie i jego kolejność należy dobierać indywidualnie w zależności od stanu ogólnego chorego i możliwych do osiągnięcia korzyści terapeutycznych (PTOK 2020 I).

- cT1-4 N0-2 M0 – zaleca się wykonanie resekcji odcinkowej jelita grubego wraz z guzem oraz regionalnym układem chłonnym odpowiedniej części okrężnicy:
- cM1 (pTNM IV) – leczenie chirurgiczne u pacjentów z rozpoznaniem IV stopnia zaawansowania raka okrężnicy powinno być zawsze dobierane indywidualnie (PTOK 2020 I).

Radioterapia

Nie zaleca się rutynowego stosowania napromieniania ani przed ani po operacji. Badanie z losowym doбором chorych, w którym analizie poddano stosowanie napromieniania pooperacyjnego w skojarzeniu z chemioterapią pooperacyjną w porównaniu do stosowania chemioterapii pooperacyjnej, nie wykazało poprawy przeżycia po napromienianiu. W zaawansowanych przypadkach zaleca się rozważenie napromieniania przedoperacyjnego, jednak znajduje to uzasadnienie, tylko gdy wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wskazują na rozległe naciekanie raka zagrażające marginesowi chirurgicznemu lub uniemożliwiające resekcję. Stosowane są schematy radio- lub radiochemioterapii oraz zastosowanie chemioterapii indukcyjnej. Wskazania do zastosowania radio- lub radiochemioterapii pooperacyjnej zdarzają się wyłącznie w przypadku operacji R2 z pozostawieniem

niewielkiego fragmentu raka lub operacji R1 bądź bardzo bliskiego wolnego marginesu chirurgicznego (<1 mm). Oprócz klasycznych schematów napromieniania stosuje się radioterapię stereotaktyczną, tzw. SBRT (ang. *stereotactic body radiotherapy*) (PTOK 2020 I).

Leczenie systemowe

Ogólnie, uzupełniające leczenie systemowe zaleca się u pacjentów w dobrym i średnim stopniu sprawności oraz w przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w III stopniu zaawansowania lub u pacjentów w II stopniu zaawansowania z cechą pN0 a także u innych pacjentów w razie stwierdzenia dodatkowych niekorzystnych czynników ryzyka lub w przypadku zwiększonego ryzyka związanego z zabiegiem operacyjnym (pilna operacja, rozejście się zespolenia, perforacja guza, poważne powikłania infekcyjne w okresie pooperacyjnym). Najczęściej stosuje się fluorouracyl (5-FU) w skojarzeniu z folinianem wapnia, kapecytabinę z dodatkiem oksaliplatyny (w różnych schematach) (Wysocki 2023).

Leczenie paliatywne

U pacjentów z rozpoznaniem przerzutowym rakiem jelita grubego kluczowe jest ustalenie, czy możliwe jest przeprowadzenie radykalnego leczenia miejscowego, zarówno w obrębie zmiany pierwotnej, jak i przerzutów. U wielu pacjentów, u których leczenie miejscowe jest możliwe, w zależności od umiejscowienia przerzutów, z reguły kojarzy się z leczeniem systemowym i u części pacjentów będzie wykazywało podobną skuteczność. Przed rozpoczęciem leczenia systemowego u pacjentów, u których planowana jest co najmniej dwulekowa terapia, niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej (pod kątem prawidłowego stanu eksonów w genach *KRAS*, *NRAS* i mutacji *V600 BRAF*), stanowiącej warunek dołączenia leku biologicznego do schematu leczenia. W chorobie uogólnionej, kiedy radykalna operacja chirurgiczna nie jest możliwa, terapia systemowa wpływa na istotne wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (PTOK 2020 I).

- Leczenie pierwszej linii:

Wybór leczenia pierwszej linii zależy przede wszystkim od objawów i dynamiki nowotworu, stopnia zajęcia narządów krytycznych, stanu sprawności i wieku biologicznego pacjenta, chorób współistniejących, wyników badań laboratoryjnych, charakterystyki molekularnej nowotworu oraz wcześniejszego leczenia uzupełniającego i preferencji chorego, dotyczących spodziewanej toksyczności. Leczenie pierwszej linii zaleca się do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

U pacjentów, u których możliwe jest intensywne leczenie regułą stanowi stosowanie chemioterapii złożonej z co najmniej dwóch leków z dodatkiem leku biologicznego. Wybór jaki lek zostanie skojarzony z fluoropirymidyną w pierwszej linii leczenia paliatywnego musi uwzględniać rodzaj przebytego leczenia uzupełniającego, podczas którego preferowane jest zastosowanie irynotekanu u pacjentów, którzy zostali uzupełniającą leczeni oksaliplatyną. Co więcej:

- dla skojarzenia cetuksymabu z chemioterapią FOLFIRI albo FOLFOX i panitumumabu z chemioterapią FOLFOX wykazano istotny wpływ na wydłużenie

czasu przeżycia ogólnego. Leki anty-EGFR nie powinny być kojarzone ze schematami zawierającymi kapecytabinę;

- dodanie bewacyzumabu do chemioterapii zawierającej irynotekan albo oksaliplatynę i fluorouracyl stosowany w przedłużonych wlewach wpływa na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, ale nie czasu przeżycia ogólnego;
- intensyfikacja chemioterapii, polegająca na podaniu trzech leków, a nie dwóch, z dodatkiem lub bez dodatku leku biologicznego, nie ma jednoznacznego wpływu na poprawę rokowania a wiąże się z większą toksycznością;
- jeśli chemioterapia nie jest stosowana w skojarzeniu z lekiem biologicznym, schematy irynotekanu albo oksaliplatyny wykazują podobną skuteczność;
- u pacjentów preferujących mniejszą intensyfikację leczenia, a także będących w gorszym stanie sprawności i w podeszłym wieku lub z istotną chorobą współistniejącą stosuje się fluoropirymidynę w monoterapii (fluorouracyl z kwasem folinowym, kapecytabina);
- dodanie bewacyzumabu do fluoropirymidyny wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu przeżycia ogólnego (PTOK 2020 I).

- Leczenie drugiej i kolejnych linii

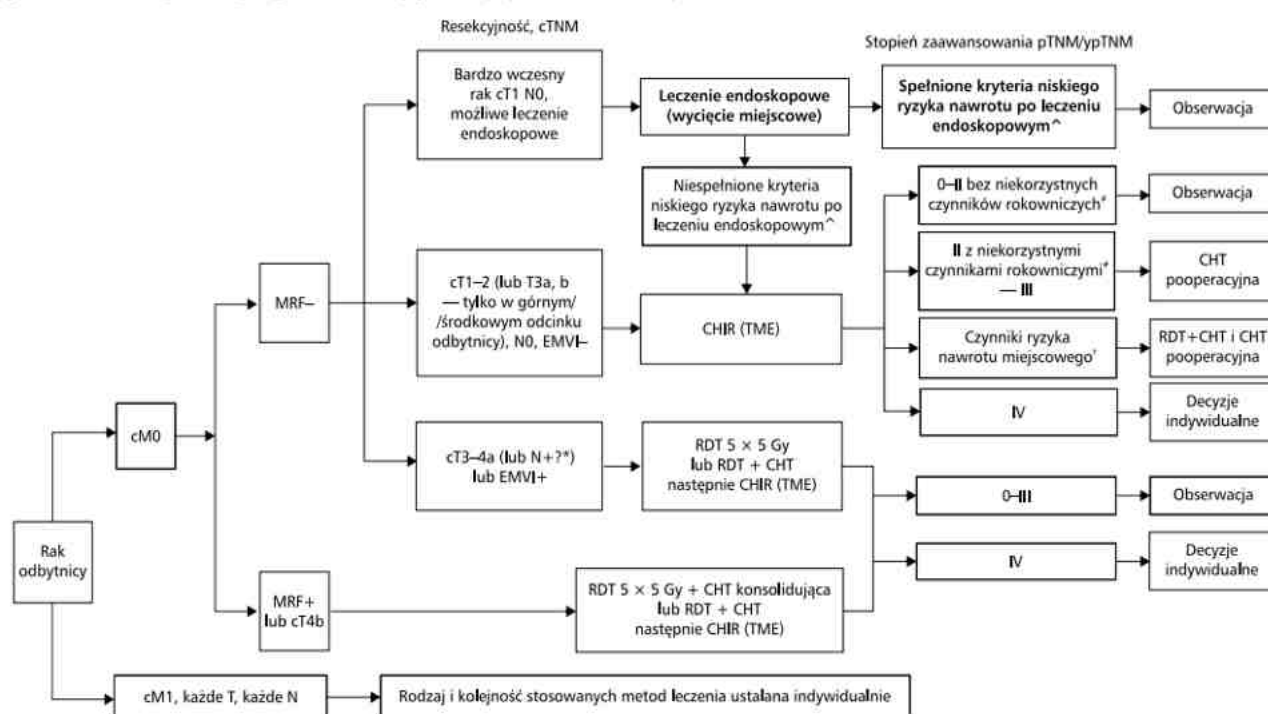
Decyzja o zastosowaniu leczenia drugiej linii zależy od stanu sprawności pacjenta oraz wskaźników czynności narządów. Sam schemat leczenia zależy od tego, jakie leki były podawane w pierwszej linii. Zaleca się zmianę leku cytotoksycznego, tj. oksaliplatyny na irynotekan albo odwrotnie i podanie go łącznie z fluoropirymidyną (jeśli w pierwszej linii podawano FOLFOX lub XELOX, to w drugiej linii podaje się FOLFIRI i na odwrót). Dla niektórych skojarzeń leków antyangiogennych z chemioterapią badania wykazały wpływ na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (wyniki te dotyczyły głównie skojarzenia bewacyzumabu z FOLFOX, afliberceptu z FOLFIRI i ramucyrumabu z FOLFIRI). Jeśli w pierwszej linii leczenia stosowany był bewacyzumab, kontynuacja podawania tego leku wraz ze zmianą chemioterapii także wpływała na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z samą zmianą chemioterapii. Z kolei u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne standardowe leki, triflurydyna z typiracylem oraz regorafenib wpływały na zauważalne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (PTOK 2020 I).

Wykazano, że stosowanie immunoterapii pembrolizumabem lub niwolumabem, a także niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem umożliwiła uzyskanie 20-50% obiektywnych odpowiedzi, około 70% odsetka rocznych przeżyć bez progresji i odsetka przeżyć ogólnych na poziomie ok. 80% wśród pacjentów z guzami wykazującymi cechy niestabilności mikrosatelitarnej lub z zaburzeniami genów mutatorowych, leczonych wcześniej systemowo. Co więcej, skojarzenie enkorafenibu, binimetynibu i cetuksymabu, a także terapia dwulekowa enkorafenibem w połączeniu z cetuksymabem u pacjentów z obecną mutacją *BRAF V600* wcześniej leczonych systemowo wpływało na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią na bazie irynotekanu (PTOK 2020 I).

2.9.2 Wytyczne postępowania terapeutycznego u chorych na raka odbytnicy (C20)

Rekomendowany sposób leczenia pacjentów, którzy otrzymali diagnozę raka jelita grubego zlokalizowanego w odbytnicy jest uzależniony od stadium zaawansowania klinicznego, położenia guza oraz oceny jego resekcyjności (na podstawie ruchomości ocenianej w badaniu *per rectum* i możliwości uzyskania ujemnego marginesu okężnego resekcji, ocenionego w badaniu miednicy za pomocą rezonansu magnetycznego) (PTOK 2020 II).

Rycina 10. Schemat postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania raka odbytnicy w zależności od oceny resekcyjności guza i stopnia zaawansowania klinicznego (cTNM) oraz oceny patomorfologicznej (pTNM lub ypTNM) (PTOK 2020 II).



CHIR - leczenie chirurgiczne; CHT - chemioterapia; EMVI - nacieki raka poza ścianę naczyń żylnych (ang. *extramural venous invasion*); MRF - powięź mezorektum (ang. *mesorectal fascia*); EDT - radioterapia przedoperacyjna; TME - całkowite wycięcie mezorektum (ang. *total mesorectal excision*).

Radioterapia przedoperacyjna

Przedoperacyjna radio- lub radiochemioterapia jest postępowaniem z wyboru u pacjentów leczonych w sposób skojarzony. Zastępuje ona stosowaną dawniej chemioradioterapię pooperacyjną, opierając się na wynikach badań, wykazujących, że przedoperacyjne napromienianie jest bardziej skuteczne w zmniejszaniu ryzyka nawrotów miejscowych oraz powoduje mniej powikłań popromiennych. Kluczowe znaczenie ma poddanie napromienianiu jak najmniejszej objętości jelita cienkiego i kanału odbytowego. Kliniczny obszar poddawany napromienianiu (ang. *clinical target volume*, CTV) powinien zawsze obejmować guz pierwotny, mezorektum, węzły chłonne wzdłuż przebiegu naczyń odbytniczych górnych i węzły chłonne biodrowe wewnętrzne w guzach zlokalizowanych poniżej załamka otrzewnej (PTOK 2020 II).

Biorąc pod uwagę powikłania popromienne i wyniki badań mówiące o braku poprawy przeżycia po napromienianiu raków „resekcyjnych”, obecnie wskazania do napromieniania zostały ograniczone jedynie do raków w stopniu zaawansowanym - zaleca się w przypadku raka z cechą cT3 lub cN1-2, ocenionych klinicznie jako „ruchome” oraz z cechą T3, ocenianego klinicznie jako „nieruchomy” i z cechą T4 (Wysocki 2023). Im niżej położony jest guz, tym większe ryzyko nawrotu miejscowego, a zatem tym mocniejsze wskazania do napromieniania przedoperacyjnego (PTOK 2020 II). Istnieją cztery schematy radioterapii przedoperacyjnej, które mogą być rutynowo stosowane:

- chemioradioterapia, czyli napromienianie długie z jednoczasowym podawaniem kapecytabiny lub fluorouracylu we wlewie ciągłym lub fluorouracylu w iniekcji z folianem wapniowym. Schemat ten stosuje się w rakach „nieresekcyjnych”, w których zagrożony jest margines chirurgiczny, co powoduje konieczność zmniejszenia się guza przed operacją oraz w rakach „resekcyjnych”, w których margines chirurgiczny jest niezagrożony;
- napromienianie krótkie z resekcją chirurgiczną wykonywaną w okresie do 10 dni po zastosowaniu pierwszej frakcji radioterapii. Schemat ten stosuje się w rakach „resekcyjnych”, w których nie ma konieczności zmniejszenia się guza przed operacją;
- napromienianie krótkie z operacją wykonywaną po 4-8 tygodniach od zakończenia napromieniania. Schemat ten stosuje się w rakach: „resekcyjnych” oraz „nieresekcyjnych” u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii;
- napromienianie krótkie z następową krótką (6-tygodniową) chemioterapią konsolidującą według schematu FOLFOX4 lub CAPOX, lub DeGramonta i resekcją chirurgiczną wykonywaną około 4 tygodnie od zakończenia chemioterapii (PTOK 2020 II).

Leczenie chirurgiczne

Rekomendacje dotyczące leczenia chirurgicznego w raku jelita grubego oparto na zaleceniach Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.

Zmiany w odbytnicy przed usunięciem analizuje się makroskopowo, stosując odpowiednie klasyfikacje pozwalające ocenić ryzyko rozwoju inwazyjnego raka we wczesnych zmianach powierzchniowych oraz głębokość naciekania raka na błonę podśluzową. Decyzje dotyczące dalszego postępowania u pacjentów z wczesnym rakiem odbytnicy podejmowane są po usunięciu endoskopowym zmiany. Jednak w tym momencie ważny jest odpowiedni podział pacjentów na chorych:

- niskiego ryzyka (ryzyko lokalnego i odległego nawrotu <1%), kiedy nie są rekomendowane żadne dodatkowe schematy leczenia i wskazana jest jedynie obserwacja;
- wysokiego ryzyka istnienia przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych, kiedy to konieczne jest dodatkowe leczenie. W przypadku zakwalifikowania pacjenta do grupy wysokiego ryzyka po leczeniu endoskopowym konieczne jest dodatkowe leczenie. Standardowo wykorzystuje się konwersję do całkowitego wycięcia mezorektum. Pacjent kwalifikuje się do grupy wysokiego ryzyka jeśli spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
 - niski stopień zróżnicowania (G3);

- głębokie naciekanie na błonę podśluzową;
- naciekanie naczyń krwionośnych lub limfatycznych (ang. *lymphovascular invasion*, LVI);
- obecność intensywnego pączkowania (ang. *tumour budding*);
- dodatnie marginesy resekcji (R1), zdefiniowane jako linia cięcia ≤ 1 mm od utkania raka lub gdy niemożliwe jest ich określenie (jeśli wycięcie nie było w jednym bloku – *en-block*) (PTOK 2020 II).

Chemioradioterapia pooperacyjna

Uzupełniająca chemioradioterapia pooperacyjna jest obecnie rzadko stosowana, gdyż zastąpiła ją przedoperacyjna radio- lub radiochemioterapia. Najczęściej podanie chemioradioterapii pooperacyjnej należy rozważyć, jeżeli nie zastosowano napromieniania przedoperacyjnego, a zaawansowanie raka okazało się większe, niż wynikało to z oceny rezonansu magnetycznego przed operacją (tzn. istnieje duże ryzyko nawrotu miejscowego). Schemat frakcjonowania radioterapii i podawania jednoczesowej chemioterapii jest taki sam jak w chemioradioterapii przedoperacyjnej (PTOK 2020 II).

Leczenie systemowe

- Chemioterapia przedoperacyjna

Obecnie brak jest wystarczających dowodów klinicznych przemawiających za wprowadzeniem długotrwałej chemioterapii przedoperacyjnej do rutynowej praktyki leczenia raka jelita grubego.

- Chemioterapia pooperacyjna

Zaleca się, aby pacjenci, którzy nie otrzymali radioterapii przedoperacyjnej, otrzymali uzupełniającą chemioterapię według zasad i wskazań opisanych w wytycznych leczenia raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania i w II stopniu zaawansowania z obecnymi czynnikami wysokiego ryzyka. Z kolei pacjenci, którzy otrzymali radio- lub radiochemioterapię przedoperacyjną, rutynowo nie powinni otrzymywać chemioterapii pooperacyjnej, gdyż wyniki badań z randomizacją wskazują na brak poprawy w przeżyciu całkowitym (PTOK 2020 II).

Leczenie pacjentów z nawrotem miejscowym

- Radykalne leczenie chirurgiczne

Radykalne leczenie chirurgiczne u pacjentów z nawrotem miejscowym często nie jest możliwe ze względu na duże zaawansowanie miejscowe i/lub obecność przerzutów odległych. Nawet niewielki nawrót miejscowy świadczy o dużej agresywności raka i ryzyku wystąpienia kolejnego nawrotu miejscowego po resekcji, dlatego w każdym przypadku powinna zostać zastosowana przedoperacyjna radioterapia. U pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej radioterapii na okolicę miednicy, schemat stosowanego napromieniania jest taki sam jak opisany u pacjentów z rakiem pierwotnym z zagrożonym marginesem chirurgicznym. W nie-

licznych przypadkach u pacjentów z niewielkim nawrotem i niezakwalifikowanych do operacji należy rozważyć zastosowanie radykalnego napromieniania (np. techniką stereotaksji) (PTOK 2020 II).

- Leczenie paliatywne

Zazwyczaj nawrotowi miejscowemu towarzyszą nasilone objawy ze strony zajętego narządu. W takim przypadku zaleca się rozważenie paliatywnego leczenia systemowego, radioterapii i/lub wyłonięcia stomii.

2.9.3 Monitorowanie leczenia

Głównym celem czynnej obserwacji pacjentów po zakończonym leczeniu onkologicznym jest wczesne wykrycie ewentualnego nawrotu pod postacią miejscowej wznowy i/lub uogólnienia i wdrożenie odpowiedniej terapii. Częstość nawrotów choroby u pacjentów w I stopniu zaawansowania i bez zidentyfikowanych złych czynników rokowniczych jest na tyle mała, że terminy i zakres badań kontrolnych mogą być ustalane indywidualnie i nie ma potrzeby wykonywania ich tak często jak w przypadku pacjentów w pierwotnie zaawansowanym stadium. Zaleca się, aby po doszczętnej resekcji chirurgicznej raka jelita grubego pacjenci podlegali kontroli co 3-6 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a potem co 6-12 miesięcy do 5. roku po operacji. Rekomenduje się oznaczanie stężenia CEA we krwi co 3-6 miesięcy przez 3 lata po operacji, a potem co 6-12 miesięcy. Zwykle zaleca się także wykonywanie tomografii komputerowej jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej co 6-12 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a potem co 12 miesięcy do 5. roku po operacji. Na pełną kolonoskopię pacjent powinien udać się zwykle w okresie okołoperacyjnym, czyli przed operacją lub do 6 miesięcy po operacji. Kolejne badania kolonoskopowe powinno się wykonać po czasie 1 roku od operacji, 3 lata później (4 lata od operacji) i 5 lat później (9 lat od operacji) (Wysocki 2023, PTOK 2020 I).

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku, przedstawiono propozycję ogólnego schematu nadzoru onkologicznego, zarówno dla pacjentów z rakiem jelita grubego zlokalizowanego w okrężnicy, jak i w odbytnicy. Należy zaznaczyć, że jest to intensywny schemat nadzoru, który zalecany jest dla pacjentów z dużym ryzykiem nawrotu (PTOK 2020 I, II).

Tabela 22. Proponowany schemat nadzoru onkologicznego dla pacjentów z rakiem jelita grubego (PTOK 2020 I, II).

Czas od zakończenia leczenia	Rok	1				2				3				4		5	
	Miesiąc	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Badanie przedmiotowe		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Oznaczenie antygenu CAE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Badania obrazowe jamy brzusznej/miednicy ¹					X				X				X		X		X
Badania obrazowe klatki piersiowej ²					X				X				X		X		X
Kolonoskopia		X ³			X										X ⁴		

¹ preferowana tomografia komputerowa, dopuszczalna ultrasonografia. W przypadku elewacji stężenia CEA zawsze tomografia komputerowa z kontrastem dożylnie; ² preferowana tomografia komputerowa, dopuszczalne badanie rentgenowskie. W przypadku elewacji stężenia CEA zawsze tomografia komputerowa z kontrastem dożylnie; ³ tylko wówczas, gdy wykonanie pełnej kolonoskopii przed operacją było niemożliwe; ⁴ jeżeli wynik jest prawidłowy, to kolejne badanie za 5 lat. CEA - antygen rakowopłodowy (ang. *carcino-embryonic antigen*).

2.9.4 Profilaktyka

Profilaktyka chorób nowotworowych ma fundamentalne znaczenie i obejmuje wszystkie działania, które mają na celu zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka, zarówno modyfikację styl życia, przez poprawę świadomości ogółu społeczeństwa na temat wpływu stylu życia na ryzyko rozwoju raka, aż po prowadzenie badań przesiewowych, zwłaszcza osób w grupach wyższego ryzyka (Zyśk 2014).

Profilaktyka pierwotna ma na celu wpływ na modyfikowalne czynniki ryzyka. Wiąże się przede wszystkim ze zmianą nawyków żywieniowych, polegających na ograniczeniu spożycia dużych ilości czerwonego mięsa i nasyconych kwasów tłuszczowych pochodzenia zwierzęcego oraz zastąpieniu ich na drób, ryby i tłuszcze roślinne. Warzywa i owoce wykazują działanie ochronne i mogą w pewnym stopniu redukować ryzyko rozwoju raka jelita grubego. Zaleca się zaprzestanie nadużywania alkoholu i palenia tytoniu, które nie tylko zwiększa ryzyko raka jelita grubego i innych nowotworów złośliwych, ale również chorób układu krążenia (Chan 2010). Ważne jest także zadbanie o utrzymanie prawidłowej masy ciała i odpowiedniej aktywności fizycznej, celem uniknięcia narażenia na rozwój otyłości i cukrzycy.

Profilaktyka wtórna obejmuje wczesne rozpoznawanie zmian przednowotworowych na podstawie badań przesiewowych, które z uwagi na fakt, że u znacznej części pacjentów z rakiem jelita grubego w momencie rozpoznania występują przerzuty, pozostają ważnym narzędziem umożliwiającym identyfikację choroby we wczesnym stadium. Rak jelita grubego w początkowej fazie może nie wykazywać żadnych objawów i może zostać wykryty w momencie badań skriningowych (przesiewowych), czyli badań przeprowadzanych profilaktycznie u osób

zdrowych w celu ewentualnego wykrycia nowotworów jelita grubego na bardzo wczesnym etapie rozwoju. Co więcej, przeprowadzenie badań przesiewowych ma także na celu wykrycie i natychmiastowe usunięcie polipów uważanych za stany przedrakowe - gruczolakowych i ząbkowanych (Szczeklik 2023). U znacznej części populacji pacjentów z rakiem jelita grubego w momencie rozpoznania występują przerzuty, stąd szeroko zakrojone badania przesiewowe pozostają ważnym narzędziem umożliwiającym identyfikację choroby w stadium przednowotworowym lub we wczesnym stadium. Podstawowym badaniem pozwalającym na wykrycie ewentualnych zmian jest badanie kału na obecność krwi utajonej oraz badanie endoskopowe, najczęściej kolonoskopia, która wykazuje się największą czułością i swoistością w rozpoznawaniu nowotworów jelita grubego (Wysocki 2023).

U 30% chorych ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego stwierdza się co najmniej jedno zachorowanie w rodzinie. W związku z tym osoby te powinny zostać objęte specjalnym nadzorem endoskopowym i przechodzić częstsze badania kolonoskopowe, rozpoczynając je we wcześniejszym wieku. Za wywiad rodzinny istotnie zwiększający ryzyko zachorowania na raka jelita grubego uznaje się:

- zachorowanie na raka jelita grubego co najmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia, niezależnie od wieku zachorowania;
- zachorowanie na raka jelita grubego co najmniej jednego krewnego pierwszego stopnia w wieku poniżej 50. roku życia (Wysocki 2023).

W Polsce w ramach programów profilaktycznych prowadzonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia kolonoskopię wykonuje się u osób spełniających kryteria kwalifikacji do programu: wiek 50-65 lat lub 40-49 lat, jeśli u najbliższych krewnych rozpoznano nowotwór jelita grubego.

2.10 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia przerzutowego raka jelita grubego przeprowadzono w dniu 04.07.2024 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowywaniem wytycznych klinicznych.

Zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową w niniejszym podrozdziale opisano rekomendacje dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji/towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 roku, oddzielne dla raka okrężnicy (C18) i zgięcia esiczo-odbytniczego (C19) oraz raka odbytnicy (C20);
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2024 roku;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* z 2023 roku;
- *Japanese Society of Medical Oncology - European Society for Medical Oncology (JSMO-ESMO)* z 2023 roku;
- *Alberta Health Services (ASH)* z 2023 roku;
- *National Cancer Institute (NCI)* z 2022 roku;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2021 roku;

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* z 2020 roku;
- *Sociadad Espanola de Oncologia Medica (SEOM)* z 2019 roku;
- *Cancer Council Australia (CCA)* z 2018 roku.

Tabela 23. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Polskie
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2020, Polska	<u>PTOK 2020 I: Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19):</u> - rekomendowany sposób leczenia chorych na raka okrężnicy opiera się na wyniku oceny zaawansowania choroby nowotworowej. <u>Zalecenia dotyczące leczenia paliatywnego</u> • leczenie I linii: - o wybór leczenia pierwszej linii, poza dostępnością poszczególnych leków, zależy przede wszystkim od: stanu sprawności chorych, współistniejącej chorobowości, wieku biologicznego (IV, A), dynamiki choroby nowotworowej, objawów nowotworu, wyników badań laboratoryjnych oraz stopnia zajęcia narządów krytycznych (IV, A), charakterystyki molekularnej nowotworu (I, A), wcześniejszego leczenia uzupełniającego (II, B), preferencji chorych, dotyczących spodziewanej toksyczności (V, A), - o u chorych bez przeciwwskazań do intensywniejszego leczenia regułą stanowi stosowanie chemioterapii co najmniej dwulekowej z dodatkiem leku biologicznego (I, A), - o wybór leku dodanego do fluoropirymidyny w pierwszej linii terapii paliatywnej musi uwzględniać rodzaj przebytego leczenia uzupełniającego (preferowane zastosowanie irynotekanu u chorych leczonych uzupełniająco z użyciem oksaliplatyny) (I, B), - o leki anty-EGFR nie powinny być kojarzone ze schematami zawierającymi kapecytabinę (II, E), - o dodanie bewacyzumabu do chemioterapii zawierającej irynotekan albo oksaliplatynę i fluorouracyl stosowany w przedłużonych wlewach wpływa na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, ale nie czasu przeżycia ogólnego (I, B), - o intensyfikacja chemioterapii, polegająca na podaniu trzech leków, a nie dwóch, z dodatkiem lub bez dodatku leku biologicznego, nie ma jednoznacznego wpływu na poprawę rokowania (II, C), jest natomiast postępowaniem związanym z większą toksycznością, - o jeśli chemioterapia jest stosowana bez leku biologicznego, schematy z irynotekaniem albo oksaliplatyną mają podobną skuteczność (I, A), a decyzja o wyborze rodzaju chemioterapii powinna uwzględniać spodziewaną toksyczność, - o u chorych preferujących mniej intensywne leczenie, a także będących w gorszym stanie sprawności, w podeszłym wieku lub z istotną współchorobowością stosuje się monoterapię fluoropirymidyną (fluorouracyl z kwasem folinowym, kapecytabina) (I, A). Dodanie do fluoropirymidyny bewacyzumabu wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu przeżycia ogólnego (I, B), - o leczenie pierwszej linii prowadzi się do czasu wystąpienia progresji lub nieumieżliwej do zaakceptowania toksyczności (I, A).

- **leczenie II i kolejnych linii:**

- decyzja o zastosowaniu leczenia drugiej linii zależy w największym stopniu od stanu sprawności chorych oraz wartości wskaźników czynności ważnych narządów (IV, A),
- schemat leczenia zależy od tego, jakie leki były wykorzystywane w terapii pierwszej linii (I, A). Jeśli w pierwszej linii stosowany był bewacyzumab, kontynuacja podawania tego leku wraz ze zmianą chemioterapii także wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z wyłącznie zmianą chemioterapii (I, B),
- nie wykazano, aby lek anty-EGFR dołączony do chemioterapii drugiej linii z irynotekaniem wpływał na wydłużenie czasu ogólnego przeżycia – zaobserwowano jedynie nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (I, C),
- w grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną wykazano, że monoterapia cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym i poprawę jakości życia (I, A),
- u chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne – standardowo wykorzystywane – leki, **triflurydyna z typiracylem** oraz regorafenib wpływają na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (różnica w medianach < 2 miesięcy) (I, A),
- w badaniu przeprowadzonym u wcześniej leczonych systemowo chorych (około połowa z nich otrzymywała irynotekanie) z obecną mutacją BRAF V600 wykazano, że połączenie enkorafenibu, binimetynibu i cetuksymabu, a także terapia dwulekowa enkorafenibem z cetuksymabem wpływają na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią zawierającą irynotekanie (II, A).

PTOK 2020 II: Rak odbytnicy - leczenie systemowe analogiczne jak w przypadku raka okrężnicy (I, A).

Zalecenia dotyczące leczenia paliatywnego:

- zazwyczaj nawrotowi miejscowemu towarzyszą nasilone objawy. Nakazuje to rozważenie zastosowania paliatywnego leczenia systemowego, radioterapii i/lub wytonienia stomii. U chorych wcześniej nienapromienianych podanie 5×5 Gy może zapewnić długotrwały efekt paliatywny i zapobiec konieczności wytonienia stomii. Chorem po uprzednim napromienianiu (po 5×5 Gy lub po chemioradioterapii) można podać 30,6 Gy po 1,8 Gy na ograniczony obszar jednocześnie z chemioterapią (III, B).

Poziom dowodów naukowych:

- Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanaliz dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności.
- Małe badania z losowym doбором chorych lub duże próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności.
- Prospektywne badania kohortowe.
- Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków.
- Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

Stopnie rekomendacji:

- Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną – postępowanie zdecydowanie zalecane.
- Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie ogólnie zalecane.
- Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) – zazwyczaj niezalecane.
- Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik – zazwyczaj niezalecane.
- Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik – zdecydowanie niezalecane.

	Międzynarodowe
National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2024, Stany Zjednoczone	<u>Wytyczne dotyczące leczenia raka jelita grubego (wersja 04.2024)</u> • Jeśli to możliwe, zaleca się leczenie chirurgiczne i systematyczną terapię. Terapia (chemioterapia lub immunoterapia) zależy od statusu naprawy niedopasowanej (MMR) nowotworu. • Lekarz może zalecić 2-3 miesiące chemioterapii przed, po lub pomiędzy operacjami chirurgicznymi. Jest to dodatek do chemioterapii zalecanej wszystkim pacjentom po operacji, zwanej chemioterapią uzupełniającą. Preferowany jest FOLFOX lub CAPOX. W razie potrzeby dostępne są również kapecytabina i 5-FU/leukoworyna. Po chemioterapii rozpoczyna się obserwacja. • Jeśli nie można usunąć wszystkich obszarów raka za pomocą operacji i/lub terapii miejscowych, rak jelita grubego w IV stadium zaawansowania leczy się terapią systemową. Terapia celowana bewacyzumabem może być dodana do dowolnego ze schematów: FOLFIRI, FOLFOX, CAPOX, FOLFIRINOX. • W przypadku niektórych nowotworów pMMR/MSS, FOLFIRI i FOLFOX można podawać w połączeniu z terapią celowaną – panitumumabem lub cetuksymabem. Te schematy są zalecane wyłącznie w przypadku nowotworów bez mutacji RAS (KRAS lub NRAS) lub BRAF. • Jeśli rak postępuje, schemat leczenia, który zaleca się pacjentom w drugiej linii leczenia powinien różnić się od terapii z pierwszej linii leczenia. Zalecane opcje stosowane w drugiej linii leczenia obejmują: ◦ terapię celowaną frukwintynibem; ◦ chemioterapię triflurydyną i tipiracylem; ◦ terapię celowaną regorafenibem. • Preferowaną metodą leczenia resekcyjnych nowotworów z mutacją dMMR/MSI-H lub POLE/POLD-1 w IV stadium zaawansowania jest immunoterapia, po której następuje zabieg chirurgiczny. Immunoterapia jest zalecana tylko wtedy, gdy nie stosowano już leczenia inhibitorem punktu kontrolnego. Zalecane opcje obejmują: ◦ niwolumab, który może być podawany z ipilimumabem; ◦ pembrolizumab; ◦ dostarlimab-hxly. U pacjentów, u których można zastosować intensywne leczenie: • FOLFOX ± BEV; • CAPOX ± BEV; • FOLFOX + cetuksymab/panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF-typu dzikiego i tylko guzy lewostronne); • CAPOX + cetuksymab/panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF-typu dzikiego i tylko guzy lewostronne); • FOLFIRI ± BEV; • FOLFIRI + cetuksymab/panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF-typu dzikiego i tylko guzy lewostronne); • FOLFIRINOX ± BEV. U pacjentów, u których nie można zastosować intensywnego leczenia: • 5FU ± LV ± BEV; • kapecytabina ± BEV; • cetuksymab/panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF-typu dzikiego i tylko guzy lewostronne) [2B]; • trastuzumab + (pertuzumab/lapatynib) (zamplifikowany HER2 + RAS + BRAF-typu dzikiego). <u>Wytyczne w przypadku kontynuacji leczenia</u> - terapia systemowa w przypadku pacjentów z chorobą zaawansowaną lub przerzutową: pMMR/MSS (lub mutacja dMMR/MSI-H lub POLE/POLD1, która nie kwalifikuje się do immunoterapii inhibitorem punktu kontrolnego lub uległa progresji w jej trakcie). Druga i kolejne linie leczenia:

- wcześniejsza terapia oparta na oksaliplatynie bez irynotekanu:
 - FOLFIRI lub irynotekan;
 - FOLFIRI + (bewacyzumab - preferowany lub ziv-aflibercept lub ramucyrumab;
 - Irinotekan + (bewacyzumab - preferowany lub ziv-aflibercept lub ramucyrumab;
 - jeśli występuje mutacja KRAS/NRAS/BRAF-typu dzikiego: FOLFIRI/irinotekan + cetuksymab lub panitumumab;
 - terapia ukierunkowana na biomarkery.
- wcześniejsza terapia oparta na irynotekanie bez oksaliplatyny:
 - FOLFOX lub CAPOX;
 - FOLFOX + bewacyzumab;
 - CAPOX + bewacyzumab;
 - jeśli występuje mutacja KRAS/NRAS/BRAF-typu dzikiego: FOLFOX/CAPOX + cetuksymab/panitumumab LUB cetuksymab/panitumumab ± irynotekan;
 - terapia ukierunkowana na biomarkery;
- wcześniejsze leczenie oksaliplatyną i irynotekaniem:
 - jeśli występuje mutacja KRAS/NRAS/BRAF-typu dzikiego: cetuksymab lub panitumumab ± irynotekan;
 - terapia ukierunkowana na biomarkery.
 - w przypadku choroby, która uległa progresji w ramach wszystkich dostępnych schematów leczenia:
 - frukwintynib;
 - regorafenib;
 - triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab (preferowane połączenie bewacyzumabu).
 - najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC);
- wcześniejsze leczenie bez oksaliplatyny lub irynotekanu:
 - FOLFOX lub CAPOX;
 - FOLFOX lub CAPOX + bewacyzumab;
 - FOLFIRI lub irynotekan;
 - FOLFIRI lub irynotekan + bewacyzumab - preferowany lub ziv-aflibercept lub ramucyrumab;
 - Irinotekan lub oksaliplatyna ± bewacyzumab;
 - FOLFIRINOX ± bewacyzumab;
 - jeśli występuje mutacja KRAS/NRAS/BRAF-typu dzikiego: FOLFIRI + cetuksymabu/panitumumab lub cetuksymabu/panitumumab ± irynotekan;
 - terapia ukierunkowana na biomarkery;
- terapia oparta na biomarkery:
 - mutacja BRAF V600E: enkorafenibu + cetuksymab lub panitumumab;
 - amplifikacja HER2 oraz RAS i BRAF-typu dzikiego: trastuzumab + pertuzumab lub lapatynib lub tukatynib;
 - amplifikacja HER2 (IHC 3+): fam-trastuzumab derukstekan-nxki;
 - mutacja KRAS G12C: sotorasib lub adagrasib + cetuksymab lub panitumumab;
 - pozytywna fuzja genu NTRK: entrektytib lub larotrektytib lub repotrektytib;
 - pozytywna fuzja genu RET: selperkatynib.

Kategorie dowodów:

1 - rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji.
2A - rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji.
2B - rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji.
3 - rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji.
Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.

European Society for Medical Oncology, ESMO 2023	<u>Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego i przerzutowego raka jelita grubego bez potencjalnej konwersji:</u> <u>Leczenie I rzutu:</u> • określenie statusu mutacji RAS na podstawie biopsji guza [I, A] (lub biopsji płynnej w przypadku braku dostępnej próbki guza [II, B]) jest obowiązkowe, aby podjąć najlepszą decyzję dotyczącą leczenia. • zaleca się prowadzenie terapii biologicznej w skojarzeniu z chemioterapią w ramach pierwszej linii, o ile nie ma przeciwwskazań [I, A]. • u większości pacjentów leczeniem pierwszego rzutu będzie podwójna chemioterapia (FOLFOX2, FOLFIRI3, CAPOX4), którą można połączyć z przeciwciałem monoklonalnym anty-VEGF lub anty-EGFR [I, B]: ◦ FOLFIRI-cetuksymab; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; ◦ FOLFOX4-panitumumab; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; ◦ zmodyfikowany FOLFOX-panitumumab; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3], • w guzach lewostronnych RAS-typu dzikiego i BRAF-typu dzikiego preferowaną opcją jest podwójna chemioterapia plus przeciwciało monoklonalne anty-EGFR [I, A]. Ze względu na nasilone działania niepożądane i brak skuteczności nie zaleca się łączenia z cetuksymabem-kapecytabiną lub chemioterapią opartą na 5-FU [I, E], • w guzach prawostronnych RAS-typu dzikiego preferowaną opcją chemioterapii jest bewacyzumab [II, B]; chociaż w przypadkach, w których konieczna jest większa odpowiedź do terapii konwersyjnej, można zastosować dublet z cetuksymabem lub panitumumabem [II, C], • przeciwciała monoklonalne anty-EGFR można łączyć z dubletami FOLFOX lub FOLFIRI [I, A]; ◦ FOLFOX4-panitumumab; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; ◦ zmodyfikowany FOLFOX6-panitumumab; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; ◦ FOLFIRI-cetuksymab; wynik ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 4]. • bewacyzumab można łączyć z pojedynczymi fluoropirymidynami, irynotekaniem lub oksaliplatyną na bazie dubletu chemioterapii (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI) lub tripletu (FOLFOXIRI) [I, B]; • nie zaleca się łączenia przeciwciał monoklonalnych anty-VEGF z anty-EGFR [I, E], • triplet z FOLFOXIRI + bewacyzumab mogłaby być również opcją dla pacjentów z dobrym stanem sprawności i bez chorób współistniejących [I, B; ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 2]. Tripletów zawierających FOLFOXIRI nie należy stosować u pacjentów >75 roku życia, ze stanem sprawności równym 2 lub u pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi [IV, E], • w wybranych przypadkach, gdy celem jest obniżenie stopnia zaawansowania lub w prawostronnym raku jelita grubego z mutacjami BRAF V600E, należy rozważyć triplet (FOLFOXIRI), który można łączyć z bewacyzumabem, ale dublet + bewacyzumab może dać podobne wyniki [II, B], • triplety z FOLFOXIRI i przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR nie są zalecane [I, D], • u pacjentów z chorobami współistniejącymi, w podeszłym wieku lub z chorobą przerzutową niekwalifikującą się do strategii leczenia radykalnego i bez istotnych objawów chorobowych można zastosować monoterapię fluoropirymidyną ± bewacyzumabem [I, B]. U pacjentów starszych, nietolerujących chemioterapii, u których guzy są lewostronne i RAS-typu dzikiego, można rozważyć monoterapię przeciwciałem monoklonalnym anty-EGFR [IV, C], • u pacjentów z kardiotoksycznością i/lub zespołem ręka-stopa leczonych 5-FU lub chemioterapią na bazie kapecytabiny jako alternatywę można zastosować S-1 (tegafur-gimeracyl-oteracyl) [III, B], • w trakcie choroby pacjenci powinni otrzymywać wszystkie dostępne metody leczenia [I, B], • u pacjentów z dMMR/MSI-H wykazano przewagę pembrolizumabu nad standardową chemioterapią i lekami celowanymi w leczeniu pierwszego rzutu i jest on zalecany jako leczenie standardowe [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A].
---	---

Terapia podtrzymująca:

- po terapii pierwszego rzutu chemioterapii opartej na oksaliplatynie i bewacyzumabie, leczenie podtrzymujące fluoropirymidyną i bewacyzumabem można rozważyć u chorych bez progresji po co najmniej 4 miesiącach leczenia [I, B],
- po terapii pierwszego rzutu chemioterapią opartej na oksaliplatynie i anty-EGFR można rozważyć leczenie podtrzymujące fluoropirymidyną i anty-EGFR u pacjentów bez progresji choroby [II, B],
- w przypadku stosowania FOLFIRI w leczeniu pierwszego rzutu, ze względu na brak kumulatywnej toksyczności, należy kontynuować pełną terapię irynotekaniem do czasu progresji choroby [V, B],
- ponowne wprowadzenie początkowej skutecznej terapii indukcyjnej powinno nastąpić po progresji choroby podczas leczenia podtrzymującego terapią [III, B].

Leczenie II rzutu:

- u pacjentów leczonych w pierwszej linii terapią opartą na oksaliplatynie, zaleca się leczenie drugiej linii irynotekaniem lub w monoterapii. Z drugiej strony, pacjenci leżeni w pierwszej linii irynotekaniem mogliby w drugiej linii otrzymać leczenie oparte na oksaliplatynie (FOLFOX lub CAPOX), jeśli nie było przeciwwskazań [II, A],
- u pacjentów z RAS-typu dzikiego, którzy nie byli wcześniej leczeni anty-EGFR, w przypadku guzów lewostronnej jelita grubego można rozważyć leczenie chemioterapią (FOLFIRI lub irynotekan) w skojarzeniu z cetuksymabem lub panitumumabem [II, C]. W przypadku guzów prawostronnych zaleca się leczenie drugiej linii lekiem anty-angiogennym w połączeniu z chemioterapią [II, B],
- u pacjentów leczonych wcześniej samą chemioterapią opartą na irynotekanie i fluoropirymidynie, zaleca się skojarzenie FOLFOX z bewacyzumabem [I, A],
- leczenie drugiej linii lekiem antyangiogennym w skojarzeniu z chemioterapią, niezależnie od tego, czy leczenie pierwszej linii obejmowało bewacyzumab, czy nie, powinno być stosowane niezależnie od statusu mutacji RAS i objawów w chwili rozpoznania [I, A],
- bewacyzumab można łączyć z dubletem fluoropirymidyny z oksaliplatyną lub irynotekaniem, w zależności od dostarczonego szkieletu chemioterapii pierwszego rzutu [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 1],
- aflibercept lub ramucyrumab w skojarzeniu z FOLFIRI można stosować jako alternatywę dla bewacyzumabu z FOLFIRI u pacjentów z progresją w wyniku leczenia pierwszego rzutu chemioterapii na bazie oksaliplatyny [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 1],
- w przypadku pacjentów z mutacją BRAF V600E, leczonych wcześniej, zaleca się enkorafenib-cetuksymab jako najlepszą opcję w drugiej linii [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: IA],
- w przypadku nowotworów dMMR/MSI-H progresujących po chemioterapii pierwszego rzutu zaleca się ipilimumab-niwolumab [III, B; ESMO-MCBS v1.1 wynik 3].

Leczenie III i dalszego rzutu:

- ponowne wprowadzenie początkowej terapii indukcyjnej można rozważyć po terapii drugiej linii, pod warunkiem, że w trakcie terapii indukcyjnej pierwszej linii chemioterapii nie nastąpiła progresja choroby [III, B],
- regorafenib zaleca się u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem i lekami biologicznymi, jeśli są dostępne, lub we wcześniejszych liniach leczenia po niepowodzeniu schematu leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem, w zależności od lokalnych zgód [I, A, ESMO-MCBS v1.1: 1],
- triflurydyna-typiracyl jest zalecana u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem i lekami biologicznymi, jeśli są dostępne, lub we wcześniejszych liniach leczenia po niepowodzeniu schematu leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem, w zależności od lokalnych zezwoleń [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3],
- u pacjentów z mutacją BRAF V600E, wcześniej leczonych, zaleca się enkorafenib-cetuksymab jako najlepszą opcję w trzeciej linii [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: IA],

	• u pacjentów z <i>RAS</i>-typu dzikiego i <i>BRAF</i>-typu dzikiego, którzy nie byli wcześniej le- czeni przeciwciałami EGFR, zaleca się stosowanie cetuksymabu i panitumumabu jako pojedynczych leków [I, A; panitumumab ESMO-MCBS v1.1, wynik: 3], • u pacjentów opornych na irynotekan zaleca się stosowanie cetuksymabu z irynoteka- nem zamiast samego cetuksymabu [II, B], • nie zaleca się podawania alternatywnego przeciwciała anty-EGFR, jeśli pacjent jest oporny na jedno z pozostałych przeciwciał anty-EGFR [I, E], • u pacjentów utrzymujących status <i>RAS</i>-typu dzikiego, u wybranych pacjentów opcją może być ponowne podanie anty-EGFR [III, C], • u pacjentów HER2-dodatnich opcjonalnie zaleca się leczenie podwójną blokadą HER2, szczególnie w przypadku guzów <i>RAS</i>-typu dzikiego [III, C; ESCAT: II-B]. <i>Poziom dowodów naukowych</i> I. Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodolo- gicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności. II. Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań RCT o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności. III. Prospektywne badania kohortowe. IV. Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej. <i>Sila rekomendacji:</i> A. Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. B. Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. C. Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt tera- pii itp.). <i>Terapia opcjonalna.</i> D. Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. E. Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.
Japanese Soci- ety of Medical Oncology - Eu- ropean Society for Medical On- cology, JSMO- ESMO, 2023	<u>Wytyczne dla pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego</u> <u>Leczenie trzeciej i kolejnych linii:</u> • dla pacjentów z <i>RAS</i>/<i>BRAF</i>-typu dzikiego: - o monoterapia anty-EGFR (cetuksymab lub panitumumab) (I, A; panitumumab ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 3); - o cetuksymab + irynotekan (II, B); - o triflurydyna/typiracyl (I,A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3); - o triflurydyna/typiracyl + bewacyzumab; - o frukwintynib; - o u wybranych pacjentów z <i>RAS</i>-typu dzikiego (III,C) można zastosować ponowne leczenie anty-EGFR. • dla pacjentów z mutacją <i>RAS</i>: - o regorafenib (I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 1); - o triflurydyna/typiracyl (I,A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3); - o triflurydyna/typiracyl + bewacyzumab; - o frukwintynib; • dla pacjentów z mutacją <i>BRAF</i> V600E: - o enkorafenib + cetuksymab (I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; wynik ESCAT: I-A)f ± binimetynib; - o regorafenib (I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 1); - o triflurydyna/typiracyl (I,A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3); - o triflurydyna/typiracyl + bewacyzumab; - o frukwintynib. • W przypadku pacjentów HER2-dodatnich zaleca się kombinacje inhibitorów HER2 (III, C; punktacja ESCAT: II-B).

Alberta Health
Services, AHS
2023, Kanada

Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego raka jelita grubego:

- należy rozważyć leczenie w ramach badania klinicznego, jeśli jest ono dostępne;
- pacjenci z nową diagnozą choroby przerzutowej (diagnoza w IV stopniu zaawansowania) powinni zostać poddani badaniom w kierunku mutacji aktywujących *RAS*, *BRAF* oraz ocenie niestabilności mikrosatelitarnej lub niedoborów naprawy niedopasowań w tkance nowotworowej;
- w przypadku braku istotnych chorób współistniejących, pacjentom z rakiem jelita grubego z przerzutami i stanem sprawności 0, 1 lub 2 w skali ECOG należy zaproponować chemioterapię paliatywną;
- pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy będą poddani leczeniu przeciwnowotworowemu, powinni wykonać wyjściową tomografię komputerową klatki piersiowej, brzucha i miednicy. Jeżeli objawy wskazują na przerzuty, wskazane jest wykonanie dodatkowego badania obrazowego (np. tomografia komputerowa głowy, scyntygrafia kości). Dalsze badania obrazowe w przypadku potencjalnych kandydatów do leczenia operacyjnego mogą wymagać wykonania badania rezonansem magnetycznym w celu wykrycia przerzutów do wątroby lub zmian pierwotnych w odcieku oraz PET-CT w przypadku innych okolic. Podczas terapii systemowej badania obrazowe należy wykonywać co 2-3 miesiące, w zależności od scenariusza klinicznego;
- pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją *BRAF* stanowią odrębną grupę pacjentów o złym rokowaniu i zazwyczaj opornych na tradycyjne schematy chemioterapii dubletowej. U wybranych pacjentów z mutacjami *BRAF* można rozważyć zastosowanie FOLFOXIRI + bewacyzumab;
- u pacjentów, u których wystąpiła progresja po leczeniu pierwszej lub drugiej linii (tj. tych, którzy byli narażeni zarówno na irynotekan, jak i oksaliplatynę), skuteczne wydaje się skojarzenie hamowania *BRAF*, *MEK* i *EGFR*;
- to, czy leczenie będzie obejmowało chemioterapię skojarzoną, czy sekwencyjną monoterapię (z bewacyzumabem lub bez) zależy od celów pacjenta, jego stanu fizycznego i innych okoliczności życiowych ocenionych przez prowadzącego onkologa. Sekwencje terapii mogą obejmować:
 - FOLFIRI, a następnie CAPOX/FOLFOX6;
 - CAPOX/FOLFOX6, a następnie FOLFIRI lub Irinotekan;
 - Kapecytabina, następnie irinotekan, a następnie CAPOX/FOLFOX6.

Schematy chemioterapii paliatywnej u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego:

- **FOLFIRI**: obejmuje jednoczesne podanie irynotekanu i leukoworyny przez dwie godziny, a następnie 5-fluorouracylu. W razie potrzeby zaleca się leczenie uzupełniające bewacyzumabem. Należy rozważyć zmianę na FOLFOX6 (lub CAPOX) w przypadku progresji choroby, pod warunkiem, że jest to uzasadnione z medycznego punktu widzenia i pacjent życzy sobie dalszego leczenia;
- **CAPOX i mFOLFOX6**: CAPOX obejmuje podawanie oksaliplatyny i kapecytabiny a mFOLFOX6 obejmuje jednoczesne podanie oksaliplatyny i leukoworyny przez dwie godziny, a następnie 5-fluorouracylu. W razie potrzeby zaleca się leczenie uzupełniające bewacyzumabem. W przypadku progresji należy rozważyć zmianę na FOLFIRI lub Irinotekan, pod warunkiem, że jest to uzasadnione z medycznego punktu widzenia i pacjent pragnie dalszego leczenia;
- **FOLFOXIRI**: irinotekan, oksaliplatyna i jednoczesne podawanie leukoworyny, a następnie 5-fluorouracyl. W razie potrzeby zaleca się leczenie uzupełniające bewacyzumabem;
- **kapecytabina**: w razie potrzeby zaleca się leczenie uzupełniające bewacyzumabem;
- **irinotekan**: należy zmniejszyć dawkę o 20% u pacjentów powyżej siedemdziesiątego roku życia lub u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej radioterapię na miednicę;
- **5-fluorouracyl**: obejmuje podanie leukoworyny, a następnie 5-fluorouracylu. W razie potrzeby zaleca się leczenie uzupełniające bewacyzumabem;
- **ralititresed**: rozważany u pacjentów nietolerujących 5-fluorouracylu;
- **bewacyzumab**: przeciwwskazany u pacjentów z radiologicznymi lub klinicznymi dowodami nacieku guza do głównego naczynia krwionośnego, po poważnym zabiegu chirurgicznym lub poważnym urazie w ciągu poprzedzających dwudziestu ośmiu dni, z planem poważnego zabiegu chirurgicznego przewidywanego w ciągu najbliższych

	czterech do sześciu tygodni, z niekontrolowanym nadciśnieniem, z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową lub mózgowo-naczyniową, z dziedziczną skazą krwotoczną, koagulopatią lub żylakami przetyku, ze znaczącym białkomoczem lub zaburzeniami czynności nerek, z niegojącą się raną, wrzodem lub złamaniem kości, z przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zaburzeniami okulistycznymi, w ciąży, laktacji lub z możliwością zajścia w ciążę bez skutecznej antykoncepcji; • <u>Inhibitor EGFR i chemioterapia:</u> ○ terapie pierwszego rzutu anty-EGFR mogą obejmować: ▪ cetuksymab z FOLFIRI; ▪ panitumumab z FOLFOX; ▪ panitumumab z FOLFIRI, ○ inhibitory EGFR nie należy podawać z bewacyzumabem, ponieważ badania kliniczne dotyczące kombinacji inhibitora EGFR i bewacyzumabu dają gorsze wyniki.
National Cancer Institute, NCI 2022, Stany Zjednoczone	<u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego zaawansowanego raka jelita grubego:</u> • chirurgiczna resekcja miejscowo nawrotów nowotworowych; • chirurgiczna resekcja i zespolenie lub ominięcie niedrożnych lub krwawiących zmian pierwotnych w wybranych przypadkach przerzutów; • resekcja przerzutów do wątroby u wybranych pacjentów z przerzutami (5-letni wskaźnik wyleczeń z resekcji pojedynczych lub skojarzonych przerzutów przekracza 20%) lub ablacja u wybranych chorych; • resekcja izolowanych przerzutów do płuc lub jajników u wybranych pacjentek; • radioterapia paliatywna; • chemioterapia paliatywna; • terapia celowana; • badania kliniczne porównujące różne nowe leki, schematy chemioterapii lub terapie biologiczne, pojedynczo lub w połączeniu. <u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego:</u> • 5FU - podstawowy schemat stosowany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nie-resekcyjnego lub przerzutowego raka jelita grubego (± LV); • kapecytabina [1iiA]; • irynotekan - schematy: IFL [1iiA]; FOLFIRI [1iiDiii]; • oksaliplatyna - schematy: CAPOX; FUOX; FOLFOX [1iiDii]; • bewacyzumab [1iiDiii]; +FOLFIRI; +IFL; +FOLFOX [1iiA]; • FOLFOXIRI + bewacyzumab [1iiDiii]; • cetuksymab - u pacjentów bez mutacji KRAS; u pacjentów opornych na 5FU i IRI [1iiDiii, 3iiiDiv]; +FOLFIRI [1iiDi]; • aflibercept + FOLFIRI - w drugiej linii, u pacjentów uprzednio leczonych schematem FOLFOX [1A]; • ramucyrumab + FOLFIRI, akceptowalny schemat w drugiej linii leczenia, po schemacie FOLFOX + bewacyzumab; • panitumumab - u pacjentów opornych na chemioterapię [1iiDiii]; + FOLFOX-4 u pacjentów RAS-typu dzikiego i BRAF-typu dzikiego [3iiiA]; +FOLFIRI u pacjentów RAS-typu dzikiego [1iiDiii]; • regorafenib - u pacjentów z progresją po uprzedniej terapii; • triflurydyna i typiracyl - u pacjentów po co najmniej 2 liniach leczenia (5FU, OX, IRI, BEV, w RAS-typu dzikiego cetuksymab lub panitumumab) [1iiA]; • enkorafenib z cetuksymabem u pacjentów z mutacjami BRAF V600E; • sotorasib z panitumumabem u pacjentów z mutacjami KRAS G12C. <i>Poziom dowodów naukowych</i> 1. Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT): i. podwójnie zamaskowane, ii. niezamaskowane, 2. Nierandomizowane, kontrolowane badania kliniczne, 3. Serie przypadków oraz inne badania obserwacyjne: i. populacyjne, kolejne serie przypadków; ii. kolejne serie przypadków (nie oparte na populacji); iii. nienastępujące po sobie serie przypadków lub inne badania obserwacyjne (badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe).

	Istotność punktów końcowych, A. Całkowita śmiertelność lub czas przeżycia od określonego punktu czasowego B. Śmiertelność specyficzna dla przyczyn C. Ocena jakości życia D. Pośrednie surogaty: i. przeżycie wolne od zdarzenia; ii. przeżycie wolne od choroby; iii. przeżycie wolne od progresji; iv. wskaźnik odpowiedzi guza.
American Society of Clinical Oncology, ASCO 2022	<u>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego raka jelita grubego:</u> - chemioterapia dubletowa (FOLFOX lub FOLFIRI) powinna być oferowana jako terapia pierwszego rzutu pacjentom z początkowo nieresekcyjnym stabilnym mikrosatelitarnym (MSS) rakiem jelita grubego lub z niedoborem naprawy niedopasowania w przerzutowym rakiem jelita grubego (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna): - leczenie kapecytabiną i oksaliplatyną można zastąpić kwasem folinowym, FU i oksaliplatyną (FOLFOX), według uznania lekarza prowadzącego i na podstawie decyzji podejmowanej wspólnie z pacjentem; - chemioterapia potrójna (FOLFOXIRI) może być oferowana jako terapia pierwszego rzutu wybranym pacjentom z początkowo nieresekcyjnym MSS rakiem jelita grubego lub z niedoborem naprawy niedopasowania w przerzutowym rakiem jelita grubego (typ: oparty na dowodach naukowych, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), - wszyscy pacjenci, którzy spełniali kryteria do włączenia do dwóch powyższych zaleceń, otrzymywali bewacyzumab w postaci przeciwciała przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) jako uzupełnienie chemioterapii dubletowej lub tripletowej; - zaleca się wspólne podejmowanie decyzji, w tym dyskusję na temat potencjalnych korzyści i ryzyka szkód; chociaż wyniki dotyczące przeżycia i nawrotów są lepsze, liczba zdarzeń niepożądanych stopnia III. lub wyższego występuje częściej w przypadku chemioterapii potrójnej w porównaniu z chemioterapią podwójną; - pembrolizumab powinien być oferowany jako leczenie pierwszego rzutu pacjentom z przerzutowym rakiem jelita grubego z dużą niestabilnością mikrosatelitarną lub z niedoborem naprawy niedopasowania (typ: oparty na dowodach naukowych, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna); - u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego typu dzikiego z MSS lub z niedoborem naprawy niedopasowania w lewostronnym raku RAS (typ: oparty na dowodach naukowych, korzyści przewyższają szkody) należy zastosować terapię przeciwrceptorową naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w skojarzeniu z chemioterapią podwójną; jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna), - terapia anti-EGFR nie jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego prawostronnego RAS typu dzikiego i zgodnie ze stwierdzeniami kwalifikacyjnymi zawartymi w dwóch pierwszych zaleceniach, pacjentom tym należy zaproponować chemioterapię i terapię anti-VEGF; - nie zaleca się leczenia anti-EGFR u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją RAS; - nie zaleca się stosowania terapii anti-EGFR w połączeniu z chemioterapią potrójną; - choć preferowana jest terapia anti-EGFR, terapia anti-VEGF pozostaje aktywną opcją terapeutyczną u pacjentów z lewostronnym, wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem jelita grubego z genem RAS typu dzikiego w leczeniu pierwszego rzutu; - zaleca się wspólne podejmowanie decyzji, w tym dyskusję na temat potencjalnych korzyści i ryzyka szkód, takich jak zwiększone ryzyko wystąpienia wysypki związanej z leczeniem lekami anti-EGFR; - enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem należy podawać pacjentom z wcześniej leczonym przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, u którego wystąpiła progresja po co najmniej jednej poprzedniej linii leczenia (typ: oparty na dowodach naukowych, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna); - u wybranych pacjentów z przerzutami do jelita grubego i otrzewnej można zalecić operację cytoredukcyjną w połączeniu z chemioterapią ogólnoustrojową (typ: oparty na dowodach naukowych, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba); - nie zaleca się stosowania hipertermicznej chemioterapii dootrzewnowej opartej na oksaliplatynie jako dodatku do operacji cytoredukcyjnej w leczeniu pacjentów z przerzutami do otrzewnej jelita grubego (typ: oparty na dowodach naukowych, szkody przewyższają korzyści; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). <u>Jakość dowodów:</u> Wysoki: jesteśmy bardzo pewni, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu,

	Umiarkowany: jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowaniu efektu, ale istnieje możliwość, że jest on słonecznie różny, Niski: pewność oszacowania efektu jest ograniczona: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowania efektu, Bardzo niski: mieliśmy bardzo małą pewność co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego efektu <i>Sila rekomendacji:</i> Mocne: W zaleceniach dotyczących interwencji pożądane skutki interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądany efekt interwencji przeważa nad jej pożądanymi skutkami. Wszyscy lub prawie wszyscy upośledzeni ludzie dokonaliby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji. Słabe: W zaleceniach dotyczących interwencji pożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi, ale istnieje niepewność, czy są one zauważalne. W przypadku zaleceń przeciwko interwencji niepożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad pożądanymi skutkami, ale nie ma pewności, czy są one zauważalne. Większość poinformowanych osób wybrałaby zalecany sposób działania, ale znaczna liczba by tego nie zrobiła.
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, 2021, Wielka Brytania	<u>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego raka jelita grubego:</u> • należy rozważyć chirurgiczną resekcję guza pierwotnego u osób z nieuleczalnym rakiem jelita grubego z przerzutami, które otrzymują ogólnoustrojową terapię przeciwnowotworową i mają bezobjawowy guz pierwotny; • obecna standardowa opieka nad osobami, które przeszły wcześniejsze leczenie, zwykle obejmuje kolejną chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, • możliwości leczenia wcześniej leczonego raka jelita grubego z przerzutami zależą od wcześniejszych metod leczenia, poziomu sprawności oraz preferencji pacjenta i lekarza, • w leczeniu pierwszego rzutu zwykle stosuje się chemioterapię skojarzoną opartą na fluoropirymidynie, taką jak kwas folinowy, fluorouracyl (5-FU) i oksaliplatyna (FOLFOX) lub kwas folinowy, 5-FU i irynotekan (FOLFIRI) lub kapecytabina i oksaliplatyna (CAPOX), • pewien odsetek osób stosuje „terapię potrójną”, składającą się z kwasu folinowego, 5-FU, irynotekanu i oksaliplatyny (FOLFOXIRI lub FOLFIRINOX), ale ma ona wyższą toksyczność niż inne połączenia, • możliwości leczenia drugiej linii są ograniczone, zatem możliwości leczenia są bardzo podobne i zwykle wymagają wypróbowania alternatywnej kombinacji (na przykład FOLFOX, jeśli wcześniej leczono FOLFIRI), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest zalecany jako opcja leczenia przerzutowego raka jelita grubego z dużą niestabilnością mikrosatelitarną (MSI) lub niedoborem naprawy niedopasowania (MMR) po chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie; • pembrolizumab jest zalecany jako opcja w nieleczonym raku jelita grubego z przerzutami z dużą niestabilnością mikrosatelitarną (MSI) lub niedoborem naprawy niedopasowania (MMR) u dorosłych, tylko jeśli zaprzestano podawania pembrolizumabu po 2 latach i nie stwierdzono u pacjenta udokumentowanej progresji choroby, • enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia raka jelita grubego z przerzutami BRAF V600E z mutacją BRAF V600E u osób dorosłych, które były wcześniej leczone ogólnoustrojowo, • cetuksymab jest zalecany jako opcja leczenia wcześniej nieleczzonego raka jelita grubego z przerzutami RAS-typu dzikiego z ekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) u dorosłych w skojarzeniu z FOLFOX lub FOLFIRI (2017), • panitumumab jest zalecany jako opcja leczenia wcześniej nieleczzonego raka jelita grubego z przerzutami RAS-typu dzikiego u dorosłych w skojarzeniu z FOLFOX lub FOLFIRI (2017), • triflurydyna-typiracyl jest stosowana jako leczenie trzeciego rzutu i później, a także po wyczerpaniu innych opcji, • najlepsze leczenie wspomagające stosuje się u osób, które nie tolerują aktywnego leczenia;

	- komitet stwierdził, że najodpowiedniejsze są FOLFOX, FOLFIRI i najlepsza opieka wspomagająca w przypadku leczenia drugiej linii oraz triflurydyna-typiracyl i najlepsza opieka wspomagająca w dalszych liniach leczenia. <u>Aktualizacja wytycznych z 2023 roku:</u> - regorafenib jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni (chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, terapią anty-VEGF i anty-EGFR) lub gdy leczenie to jest nieodpowiednie.
Sociadad Española de Oncología Médica, SEOM, Hiszpania, 2019	<u>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego raka jelita grubego</u> <u>Leczenie drugiej i kolejnych linii:</u> - terapia po pierwszej progresji będzie zależeć od wcześniejszego leczenia, stanu sprawności pacjenta, odpowiedniej czynności narządów, statusu RAS/BRAF i MSS, - w przypadku pacjentów otrzymujących terapię opartą na oksaliplatynie preferowaną opcją jest FOLFIRI lub sam irynotekan. Jeśli poprzednie leczenie obejmowało skojarzenie oparte na irynotekanie, zalecanymi opcjami są FOLFOX lub XELOX, - w zakresie stosowania terapii celowanych dołączenie bewacyzumabu lub afliberceptu do chemioterapii jest opcją w terapii drugiej linii (I,A): - w przypadku pacjentów leczonych chemioterapią pierwszego rzutu zawierającą bewacyzumab, kontynuacja bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią drugiej linii poprawia przeżycie całkowite w porównaniu do samej zmiany samego schematu chemioterapii, chociaż wielkość korzyści jest mniejsza w porównaniu z pacjentami nieleczonymi wcześniej bewacyzumabem, - aflibercept dodany do FOLFIRI u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej progresja po wcześniejszym schemacie zawierającym oksaliplatynę, jest skuteczniejszy niż FOLFIRI z placebo, - cetuksymab i panitumumab są skuteczne w leczeniu ratunkowym u wszystkich pacjentów z RAS-typu dzikiego, nieleczonych wcześniej za pomocą inhibitorów anty-EGFR, opornych na chemioterapię (II, A), - nie zaleca się ponownego wprowadzania inhibitorów anty-EGFR w kolejnych liniach leczenia u pacjentów leczonych wcześniej (I, C), - regorafenib i triflurydyna-typiracyl dają niewielką korzyść w terapii trzeciej linii w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą, dlatego jego stosowanie należy ograniczyć do wybranych pacjentów (I, B), - immunoterapia pembrolizumabem, niwolumabem ± ipilimumabem w przypadku MSI-H/dMMR mogłaby stanowić opcję dla pacjentów z opornym rakiem.
Cacner Council Australia, CCA, 2018	<u>Wytyczne dotyczące leczenia raka jelita grubego:</u> - terapię systemową w nieoperacyjnej chorobie przerzutowej: - cetuksymab i panitumumab wyłącznie w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z genem RAS-typu dzikiego, - przeciwciała VEGF - bewacyzumab): - należy stosować w połączeniu z dubletami cytotoksycznymi, w tym FOLFOX, XELOX i FOLFIRI, - może być stosowany w połączeniu z trypletowym schematem cytotoksycznym FOLFOXIRI u wybranych pacjentów, u których celem jest zmniejszenie guza, oraz potencjalnie u chorych z mutacją BRAF, - można stosować w skojarzeniu z fluoropirymidyną w monoterapii u mniej sprawnych pacjentów, którzy prawdopodobnie nie kwalifikują się do podwójnego schematu cytotoksycznego, <u>terapia uzupełniająca raka okrężnicy w III stadium:</u> - oksaliplatyna w skojarzeniu z fluoropirymidyną stanowi standardową terapię u młodszych pacjentów (<70 lat), - kapecytabinę i oksaliplatynę można rozważyć jako alternatywę dla FOLFOX w leczeniu uzupełniającym, - pacjenci w podeszłym wieku (≥ 70 lat), kwalifikujący się do chemioterapii uzupełniającej, powinni przez 6 miesięcy otrzymywać fluoropirymidynę w monoterapii (5FU lub kapecytabinę),

	o skojarzenie terapii opartej na oksaliplatynie i fluoropirymidynie w leczeniu przerzutów zapewnia podobne korzyści u pacjentów w podeszłym wieku i u młodszych pacjentów.
--	--

FOLFOX - leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna; CAPOX - kapecytabina + oksaliplatyna; FOLFIRI - leukoworyna, fluorouracyl, irynotekan; anty-EGFR - terapia przeciwcceptorowa naskórkowego czynnika wzrostu; anty-VEGF - terapia przeciwcceptorowa naczyńnowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu; 5-FU - fluorouracyl; mCRC - przerzutowy rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*); ICI - inhibitor punktu kontrolnego odporności (ang. *immune checkpoint inhibitor*); MRI - rezonans magnetyczny; PET-CT - pozytonowa tomografia emisyjna; BEV - bewacyzumab; dMMR - niezgodność deficytu naprawczego (ang. *deficient mismatch repair*); MSI-H - niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. *microsatellite instability-high*); CRS - operacja cytoredukcyjna; CAP - kapecytabina; ChT - chemioterapia; WT - typ dziki (niezmutowany) genu (ang. *wild type*); MSS - nieresekcyjny stabilnie mikrosatelitarny.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku dotyczących leczenia raka okrężnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego w ramach leczenia pacjentów w stadium zaawansowanym i przerzutowym zaleca się włączenie leczenia paliatywnego. W pierwszej linii leczenia rekomenduje się stosowanie co najmniej dwulekowej chemioterapii z dodatkiem leku biologicznego. Decyzja o zastosowaniu leczenia drugiej i kolejnych linii zależy w największym stopniu od stanu sprawności chorych oraz wartości wskaźników czynności ważnych narządów a także od tego, jakie leki były wykorzystywane w terapii pierwszej linii. Szczegółowe wytyczne PTOK z 2020 roku dla raka okrężnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C18-C19) i odbytnicy (ICD-10: C0) opisano w rozdziale 2.9.

W międzynarodowych wytycznych, w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w IV stadium zaawansowania w pierwszej i drugiej linii oraz jeśli nie jest możliwe usunięcie wszystkich obszarów raka za pomocą operacji i/lub terapii miejscowych, raka jelita grubego leczy się terapią systemową. Zaleca się chemioterapię w połączeniu z terapiami celowanymi molekularnie, a przy wyborze leczenia uwzględnia się takie czynniki, jak wiek i sprawność pacjenta, choroby współistniejące, status mutacji i toksyczność leku. Do najczęściej zalecanych metod leczenia zalicza się:

- chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i/lub irynotekanie (np. FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI i CAPOX), którą można łączyć z terapiami celowanymi (NCCN 2024, ESMO 2023, NCI 2022, ASCO 2022);
- bewacyzumab w skojarzeniu z dubletem (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI) lub tripletem chemioterapii (FOLOXIRI) w pierwszej i drugiej linii leczenia (NCCN 2024, ESMO 2023, NCI 2022, ASCO 2022, SEOM 2019, CCA 2018);
- ramucyrumab i aflibercept zaleca się w drugiej linii leczenia (NCCN 2024, NCI 2022); w skojarzeniu z FOLFIRI jako alternatywę dla bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI u pacjentów z progresją choroby w wyniku leczenia pierwszego rzutu chemioterapią na bazie oksaliplatyny (ESMO 2023);
- cetuksymab i panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej, drugiej, trzeciej i kolejnych liniach leczenia, chociaż te terapie nie są zalecane u pacjentów z mutacjami RAS lub guzami prawostronnymi (NCCN 2024, ESMO 2023, NCI 2022, SEOM 2019, CCA 2018);
- wśród pacjentów z guzami o wysokim wskaźniku dMMR/MSI (około 5% pacjentów z mCRC) - pembrolizumab w pierwszej linii leczenia i niwolumab ± ipilimumab w drugiej linii leczenia (NCCN 2023, ESMO 2023, NCI 2022, ASCO 2022, NICE 2021);

- pacjenci z mutacjami BRAF V600E mogą otrzymywać enkorafenibu w skojarzeniu z lekiem anty-EGFR, takim jak cetuksymab w drugiej, trzeciej lub kolejnych liniach leczenia (NCCN 2024, ESMO 2023, NCI 2022, ASCO 2022);
- wśród pacjentów z amplifikacją genu HER2, leki anty-HER2, takie jak fam-trastuzumab deruxtecan-nxki lub trastuzumab z pertuzumabem lub lapatynibem mogą być stosowane w ustawieniu w drugiej, trzeciej lub kolejnych liniach leczenia (NCCN 2024);
- larotrektytib czy entrektytib u pacjentów z fuzjami genów NTRK w drugiej lub kolejnych liniach leczenia (NCCN 2024);
- sotorasib w skojarzeniu z panitumumabem u pacjentów z mutacjami KRAS G12C (NCU 2022).

Po leczeniu chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i/lub irynotekanie, terapią anty-VEGF i anty-EGFR (jeśli RAS typu dzikiego), schemat leczenia, który zaleca się pacjentom w następnej linii leczenia powinien różnić się od terapii z pierwszej linii. W przypadku stosowania trzeciej i kolejnych linii leczenia zaleca się regorafenib lub triflurydynę-typiracyl ± bewacyzumab (u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem i lekami biologicznymi, jeśli są dostępne, lub we wcześniejszych liniach leczenia po niepowodzeniu schematu leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem).

Z racji tego, że interwencja wnioskowana w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego została zarejestrowana przez EMA 20.06.2024 roku a przez FDA 08.11.2023 roku, frukwintynib, pojawia się jedynie w wytycznych NCCN i JSMO-ESMO z 2024 roku jako zalecana terapia celowana do stosowania w drugiej i kolejnych liniach (NCCN 2024) lub trzeciej i kolejnych liniach (JSMO-ESMO 2023) leczenia przerzutowego raka jelita grubego, który uległ progresji po wszystkich dostępnych schematach leczenia, razem z chemioterapią opartą na triflurydynie i tipiracylu ± bewacyzumabem i terapią celowaną regorafenibem.

2.11 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” do leczenia z zastosowaniem frukwintynibu w monoterapii.

W momencie włączenia do programu lekowego B.4 pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli istnieją):

1. wiek powyżej 18 roku życia;
2. rozpoznanie histologiczne raka jelita grubego;
3. uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
4. niemożliwe radykalne leczenie miejscowe;
5. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
6. stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji ECOG (dla leków anty-EGFR stosowanych w monoterapii 0-2);

7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
8. brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu leczniczego (ChPL);
9. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
10. nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);
11. w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
12. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
13. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - frukwintynib (Fruzaqla®)

W dniu 20 czerwca 2024 roku frukwintynib (produkt leczniczy Fruzaqla®) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Frukintynib (produkt leczniczy Fruzaqla®) w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których wystąpiła progresja w trakcie leczenia triflurydyną z typiracylem lub regorafenibem lub którzy nie tolerują leczenia (ChPL Fruzaqla®).

Frukintynib w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC), którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapię anty-VEGF oraz, jeśli RAS jest typu dzikiego i medycznie odpowiednia, terapię anty-EGFR został zarejestrowany przez Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) 08 listopada 2023 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące frukwintynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Fruzaqla®). W poniższej tabeli podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tabela 24. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego (ChPL Fruzaqla).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN	Fruzaqla®, 5 mg kapsułki twarde. 21 kapsulek, każda kapsułka twarda zawiera 5 mg frukwintynibu. GTIN: 07038319163973. Fruzaqla®, 1 mg kapsułki twarde. 21 kapsulek, każda kapsułka twarda zawiera 1 mg frukwintynibu. GTIN: 07038319163867.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej, receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR), kod ATC: L01EK04.
Substancja czynna	Frukintynib
Wnioskowane wskazanie	Przerzutowy raki jelita grubego u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których wystąpiła progresja w trakcie leczenia triflurydyną z typiracylem lub regorafenibem lub którzy nie tolerują leczenia.
Dawkowanie	Zalecana dawka frukwintynibu to 5 mg (jedna kapsułka 5 mg) raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowy okres odpoczynku, co stanowi pełny cykl trwający 28 dni.
Droga podania	Stosowanie doustne. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku i należy je połykać w całości. Kapsulek nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać ze względu na potencjalne skutki tych zmian są nieznane.
Mechanizm działania	Produkt leczniczy Fruzaqla® jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej VEGFR-1, -2 i -3 o działaniu przeciwnowotworowym wynikającym z zahamowania angiogenezy guza.

3.1.1 Status refundacyjny wnioskowanej interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tabela 25. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 20.06.2024 FDA: 08.11.2023
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Frukwintynib (produkt leczniczy Fruzaqla®) w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których wystąpiła progresja w trakcie leczenia triflurydyną z typiracylem lub regorafenibem lub którzy nie tolerują leczenia.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	W momencie zatwierdzenia istniały bardzo ograniczone możliwości leczenia osób z przerzutowym rakiem jelita grubego, które nie reagują już na leczenie. Badanie wykazało, że Fruzaqla® wydłuża czas życia tych ludzi. Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Fruzaqla® są podobne do działań niepożądanych innych leków, które działają w ten sam sposób i są uważane za dopuszczalne. W związku z tym Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści ze stosowania produktu Fruzaqla® przewyższają ryzyko i że produkt ten może zostać dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego Fruzaqla® w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków, dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Fruzaqla® są stale monitorowane. Podejrzenie działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Fruzaqla® jest dokładnie oceniane i podejmowane są wszelkie niezbędne działania w celu ochrony pacjentów.
Podmiot odpowiedzialny	Takeda Pharmaceuticals International AG Polska Branch Block 2 Miesian Plaza 50 -58 Baggot Street Lower Dublin 2 D02 HW68 Irlandia

3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem leczniczym Fruzaqla® powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Zalecana dawka frukwintynibu to 5 mg (jedna kapsułka 5 mg) raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowy okres odpoczynku, co stanowi pełny cykl trwający 28 dni.

Czas trwania leczenia

Leczenie frukwintynibem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych działań toksycznych.

Pominięte dawki lub wymioty

Jeżeli pominięcie dawki wynosi mniej niż 12 godzin, należy ją przyjąć, a następną dawkę przyjąć zgodnie z planem. Jeżeli pominięcie dawki upłynęło więcej niż 12 godzin, należy ją pominąć, a następną dawkę przyjąć zgodnie z planem. Jeśli po przyjęciu dawki pacjent wymiotuje, nie powinien powtarzać dawki tego samego dnia, lecz następnego dnia powrócić do zwykłego dawkowania zgodnie z zaleceniami.

Dostosowanie dawki w przypadku działań niepożądanych

Dawkę należy modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo i tolerancję. Należy całkowicie odstawić frukwintynib u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 3 mg raz na dobę. Zalecany schemat zmniejszania i modyfikacji dawki w przypadku działań niepożądanych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 26. Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego Fruzaqla® (ChPL Fruzaqla).

Schemat zmniejszania dawki	Dawka i schemat	Liczba i moc kapsułek
Pierwsze zmniejszenie dawki	4 mg raz na dobę	Cztery kapsułki o dawce 1 mg raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	3 mg raz na dobę	Trzy kapsułki o dawce 1 mg raz na dobę

Tabela 27. Zalecany schemat modyfikowania dawkowania produktu leczniczego Fruzaqla® z powodu działań niepożądanych (ChPL Fruzaqla).

Działania niepożądane	Stopień nasilenia*	Modyfikacja dawkowania
Nadciśnienie	Stopień III	- Wstrzymać stosowanie, jeśli nadciśnienie w stopniu III utrzymuje się pomimo rozpoczęcia lub modyfikacji leczenia przeciwnadciśnieniowego. - Jeżeli nadciśnienie ulega poprawie do stopnia I lub poziomu wyjściowego, wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z powyższą tabelą. - Jeśli u pacjenta nadal występuje nadciśnienie w stopniu III po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe.
	Stopień IV	Przerwać stosowanie na stałe.

Działania niepożądane	Stopień nasilenia*	Modyfikacja dawkowania
Zdarzenia krwotoczne	Stopień II	- Wstrzymać stosowanie aż do momentu całkowitego ustąpienia krwawienia lub poprawie do stopnia I. - Wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z powyższą tabelą. - Jeśli u pacjenta nadal występują zdarzenia krwotoczne w stopniu II po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, przerwać stosowanie na stałe.
	Stopień ≥III	Przerwać stosowanie na stałe.
Białkomocz	≥2 mg na 24 godziny	- Wstrzymać stosowanie aż do momentu całkowitego braku obecności białka w moczu lub zmniejszenia jego poziomu do <1 g na 24 godziny (stopień I). - Wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z powyższą tabelą. - Jeśli u pacjenta nadal występuje białkomocz na poziomie ≥ 2 g/24 godziny po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe. - Przerwać stosowanie na stałe w przypadku wystąpienia zespołu nerczycowego.
Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby	Stopień II lub III	- Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby powrócą do stopnia I lub poziomu wyjściowego. - Wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z powyższą tabelą. - Jeśli u pacjenta nadal występują nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby w stopniu II lub III po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe.
	Podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginykowej (AST) stopnia ≥ II (>3 x GGN) przy jednoczesnym podwyższeniu poziomu bilirubiny całkowitej >2 x GGN przy braku cholestazy; nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby stopnia IV.	Przerwać stosowanie na stałe.
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE)	Stopień II	- Zastosować leczenie wspomagające. - Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy PPE ulegnie poprawie do stopnia I lub poziomu wyjściowego. - Wznowić stosowanie na tym samym poziomie dawki.

Działania niepożądane	Stopień nasilenia*	Modyfikacja dawkowania
	Stopień III	- Zastosować leczenie wspomagające. - Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy PPE ulegnie poprawie do stopnia I lub poziomu wyjściowego. - Wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z powyższą tabelą. - Jeśli u pacjenta nadal występuje PPE w stopniu III po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe.
Inne działania niepożądane	Stopień III	- Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy reakcja ulegnie poprawie do stopnia I lub poziomu wyjściowego. - Wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z powyższą tabelą. - Jeśli u pacjenta nadal występują inne działania niepożądane w stopniu III po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, przerwać stosowanie na stałe.
	Stopień IV	- Przerwać stosowanie. - Rozważyć wznowienie stosowania w zmniejszonej dawce zgodnie z powyższą tabelą, jeśli toksyczność ulegnie poprawie do stopnia I lub poziomu wyjściowego, a potencjalne korzyści będą przeważały nad zagrożeniami.

* Ocena na podstawie wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych, opracowanych przez Narodowy Instytut Raka, wersja 5.0 (NCI CTCAE v5). ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginowa; GGN - górna granica normy; PPE - zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowe (ang. *palmoplantar erythrodysesthesia*).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek: w przypadku pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby: w przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. Stosowanie produktu leczniczego Fruzaqla® nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ produkt leczniczy Fruzaqla® nie był badany w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku: u pacjentów w wieku 65. lat lub starszych nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież: stosowanie produktu leczniczego Fruzaqla® u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu rak jelita grubego z przerzutami.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Fruzaqla® jest przeznaczony do podawania doustnego. Kapsułki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia i należy połykać je w całości. Kapsułek nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ potencjalny wpływ takich ingerencji jest nieznany.

3.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (zawartość kapsułki: skrobia kukurydziana, celuloza mikrokryształiczna (E460), talk (E553b); otoczka kapsułki: dotyczy tylko kapsułek twardych 1 mg: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), tartrazyna (E102), żółcień pomarańczowa FCF (E110); otoczka kapsułki: dotyczy tylko kapsułek twardych 5 mg: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), czerwień Allura AC (E129), błękit brylantowy FCF (E133); tusz do nadruku: szelak (E904), glikol propylenowy (E1520), potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E172).

3.1.4 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są nadciśnienie (49,3%), anoreksja (35,6%), białkomocz (35,5%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. *palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*, PPES) (34,6%), niedoczynność tarczycy (32,4%), dysfonia (28,6%), biegunka (26,3%) i astenia (24,5%). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 są nadciśnienie (19,1%) i PPES (8,3%). Najczęściej występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi są krwotok z przewodu pokarmowego (1,5%), zapalenie płuc (1,5%), nadciśnienie (1,5%) i perforacja przewodu pokarmowego (1,3%).

Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosi 7,6%. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerywania leczenia jest białkomocz (1,6%).

Częstość zmniejszania dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosi 20,5%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszania dawki są PPES (6,4%), nadciśnienie (3,7%) i białkomocz (3,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, których częstość występowania oparto na zbiorczych danych z badań klinicznych prowadzonych z udziałem 911 pacjentów z wcześniej leczonym przerzutowym rakiem jelita grubego. Pacjenci otrzymywali co najmniej 1 dawkę (5 mg) frukwintynibu w monoterapii (5 mg raz na dobę przez 3 tygodnie/1 tydzień przerwy) podczas mediany czasu wynoszącej 3,68 miesiąca.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych lub podczas stosowania frukwintynibu po wprowadzeniu do obrotu opisano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. W obrębie każdej klasyfikacji działania niepożądane są ułożone według częstości, a najczęściej występujące działania są przedstawione jako pierwsze. Częstość występowania określona jest w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$); bardzo rzadko ($<1/10\,000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności od najbardziej poważnych.

Tabela 28. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych frukwintynibem (n=911).

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane, wszystkie stopnie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	- zapalenie płuc, - zakażenie górnych dróg oddechowych ¹ , - zakażenie bakteryjne ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	- małopłytkowość ³
	Często	- leukopenia ⁴ , - neutropenia ⁵
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	- niedoczynność tarczycy ⁶
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	- anoreksja ⁷
	Często	- hipokaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	- zespół tylnej odwracalnej encefalopatii *
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	- nadciśnienie ⁸
	Częstość nieznana	- rozwarstwienie aorty †
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	- dysfonia ⁹
	Często	- krwawienie z nosa, - ból gardła ¹⁰
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	- biegunka, - zapalenie jamy ustnej ¹¹
	Często	- krwotok z przewodu pokarmowego ¹² , - perforacja przewodu pokarmowego ¹³ , - zwiększona aktywność enzymów trzustkowych ¹⁴ - ból w jamie ustnej ¹⁵
	Niezbyt często	- zapalenie trzustki ¹⁶
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	- zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, - zwiększona aktywność bilirubiny całkowitej ¹⁷ , - zwiększona aktywność aminotransferazy alani- nowej
	Niezbyt często	- zapalenie pęcherzyka żółciowego ¹⁸
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	- zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej
	Często	- wysypka ¹⁹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	- dyskomfort mięśniowo-szkieletowy ²⁰ , - ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	- białkomocz ²¹
Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania	Bardzo często	- astenia, - zmęczenie
	Często	- zapalenie błony śluzowej
	Niezbyt często	- utrudnione gojenie się ran * ²²

* Zgłaszano w badaniach klinicznych oraz w warunkach po wprowadzeniu do obrotu. † zgłaszano w warunkach po wprowadzeniu do obrotu. Następujące terminy reprezentują grupę powiązanych zdarzeń, które opisują bardziej schorzenie niż pojedyncze zdarzenie:

¹ Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych. ² Zakażenia bakteryjne obejmują bezobjawową bakterię, zakażenie bakteryjne, bakterię, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie okrężnicy wywołane przez *Clostridium difficile*, zakażenie *Clostridium difficile*, posocznice wywołaną przez *Enterobacter*, zakażenie dróg moczowych wywołane przez *Escherichia coli*, zapalenie mieszków włosowych, czyraka, zanok-

cicę, paciorkowcowe zapalenie gardła, bakterie paciorkowcową, bakteryjne zakażenie dróg moczowych, gronkowcowe zakażenie dróg moczowych. ³ Małopłytkowość obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi, małopłytkowość. ⁴ Leukopenia obejmuje leukopenię, zmniejszenie liczby krwinek białych. ⁵ Neutropenia obejmuje neutropenię, zmniejszenie liczby neutrofilów. ⁶ Niedoczynność tarczycy obejmuje podwyższony poziom hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy. ⁷ Anoreksja obejmuje zmniejszenie apetytu, utratę masy ciała. ⁸ Nadciśnienie obejmuje podwyższone rozkurczowe ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, nadciśnienie rozkurczowe, nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy. ⁹ Dysfonia obejmuje afonię, dysfonię. ¹⁰ Ból gardła obejmuje dyskomfort w gardle, ból gardła, dyskomfort w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła. ¹¹ Zapalenie jamy ustnej obejmuje aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie dziąseł, owrzodzenie ust, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie języka. ¹² Krwotok z przewodu pokarmowego obejmuje krwotok z odbytu, krwotok z zespoleń, krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, krwotok z hemoroidów, krwotok jelitowy, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z odbytnicy, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego. ¹³ Perforacja przewodu pokarmowego obejmuje perforację żołądka, perforację wrzodu żołądka, perforację przewodu pokarmowego, perforację jelita, perforację jelita grubego, perforację odbytnicy, perforację jelita cienkiego. ¹⁴ Enzymy trzustkowe podwyższone obejmują amylazę podwyższoną, hiperamylazemię, hiperlipazemię, lipazę podwyższoną. ¹⁵ Ból w jamie ustnej obejmuje ból dziąseł, ból w jamie ustnej, ból zęba. ¹⁶ Zapalenie trzustki obejmuje zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki. ¹⁷ Podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej obejmuje podwyższone stężenie bilirubiny sprzężonej, podwyższone stężenie bilirubiny we krwi, podwyższone stężenie bilirubiny niezwiązanej we krwi, hiperbilirubinemię, żółtaczkę, żółtaczkę cholestatyczną. ¹⁸ Zapalenie pęcherzyka żółciowego obejmuje zapalenie pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, zakaźne zapalenie pęcherzyka żółciowego. ¹⁹ Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę rumieniową, plamistą wysypkę, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą. ²⁰ Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy obejmuje ból kości, kurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, ból w kończynie. ²¹ Białkomocznica obejmuje albuminurię, obecność białka w moczu, proteinurię. ²² Utrudnione gojenie się ran obejmuje zaburzenia gojenia, rozejście się rany.

3.1.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.6 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

3.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadciśnienie: u pacjentów leczonych frukwintynibem zgłaszano występowanie nadciśnienia, w tym również przełomu nadciśnieniowego. Przed rozpoczęciem leczenia frukwintynibem pacjentów z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem należy monitorować i poddawać odpowiedniej kontroli zgodnie ze standardową praktyką medyczną. Postępowanie medyczne w przypadku nadciśnienia polega na stosowaniu przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych i dostosowywaniu dawki frukwintynibu w razie potrzeby. Stosowanie frukwintynibu należy przerwać na stałe w przypadku nadciśnienia, którego nie można kontrolować terapią przeciwnadciśnieniową lub u pacjentów z przełomem nadciśnieniowym.

Zdarzenia krwotoczne: u pacjentów leczonych frukwintynibem zgłaszano występowanie zdarzeń krwotocznych, w tym zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego. Po leczeniu u 7 pacjentów zgłaszano występowanie poważnych, a czasem śmiertelnych zdarzeń związanych z krwawieniem. U pacjentów, u których występuje ryzyko krwawienia, należy monitorować

profil hematologiczny i profil krzepnięcia zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego krwawienia wymagającego natychmiastowej interwencji medycznej należy przerwać na stałe stosowanie frukwintynibu.

Perforacja przewodu pokarmowego: u pacjentów leczonych frukwintynibem zgłaszano występowanie perforacji przewodu pokarmowego, w tym również przypadki zakończone zgonem. Podczas leczenia frukwintynibem pacjentów należy okresowo monitorować pod kątem objawów perforacji przewodu pokarmowego. U pacjentów, u których doszło do perforacji przewodu pokarmowego, należy przerwać na stałe stosowanie frukwintynibu.

Białkomocz: u pacjentów leczonych frukwintynibem dochodziło do wystąpienia białkomoczu. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia frukwintynibem należy monitorować pacjentów pod kątem białkomoczu zgodnie ze standardową praktyką medyczną. Jeśli w teście paskowym z moczu zostanie wykryty białkomocz na poziomie ≥ 2 g/24 godziny, może być konieczne zastosowanie przerw w dawkowaniu, dostosowanie dawki lub przerwanie stosowania. U pacjentów, u których doszło do rozwoju zespołu nerczycowego, należy przerwać na stałe stosowanie frukwintynibu.

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. *palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*, PPES): zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej jest najczęściej zgłaszanym dermatologicznym działaniem niepożądanym. W przypadku wykrycia reakcji skórnych stopnia ≥ 2 , może być konieczne zastosowanie przerw, dostosowanie dawki lub przerwanie stosowania.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES): podczas leczenia frukwintynibem w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie PRES u jednego pacjenta (0,1%). Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii jest rzadkim zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się bólem głowy, napadami padaczkowymi, letargiem, splątaniem, zmianami stanu psychicznego, ślepotą i innymi zaburzeniami widzenia lub zaburzeniami neurologicznymi, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez niego. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia przez badanie obrazowe mózgu, najlepiej wykonane metodą rezonansu magnetycznego. U tych pacjentów, u których doszło do rozwoju PRES, zaleca się przerwanie stosowania frukwintynibu wraz z kontrolą nadciśnienia i wspomagającym postępowaniem medycznym w przypadku innych objawów.

Utrudnione gojenie się ran: u jednego pacjenta leczonego frukwintynibem w badaniach klinicznych zgłaszano utrudnione gojenie się ran (0,1%). Pacjentom zaleca się wstrzymanie stosowania frukwintynibu przez co najmniej 2 tygodnie przed operacją. Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, nie należy wznowiać podawania frukwintynibu przez co najmniej 2 tygodnie po operacji, gdy istnieją dowody na prawidłowe gojenie się ran.

Tętnicze i żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: zaleca się unikanie rozpoczynania leczenia frukwintynibem u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) lub jeśli w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpił u nich udar i (lub) przemijający napad niedokrwienności. W przypadku podejrzenia zakrzepicy tętniczej należy natychmiast przerwać stosowanie.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., preparat leczniczy Fruzaqla® nie jest refundowany w ramach żadnej grupy limitowej (Obwieszczenie MZ 2024).

3.2.1 Warunki refundacji frukwintynibu

Wnioskuje się o dostępność frukwintynibu (Fruzaqla®) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i lekami anty-EGFR, u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem w ramach istniejącego programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania preparatu Fruzaqla® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument podziału ryzyka	TAK

Tabela 30. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie frukwintynibem w monoterapii dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i lekami anty-EGFR, u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji do programu lekowego znajdują się w analizie wpływu na budżet.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla frukwintynibu

Wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” o stosowanie frukwintynibu (Fruzaqla®) w monoterapii dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie

i irynotekanie, lekami anty-VEGF i lekami anty-EGFR, u których wystąpiła progresja lub nie-tolerancja leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny jak frukwintynib pomimo odmiennych mechanizmów działania leków (brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 Ustawy refundacyjnej).

Frukwintynib nie jest obecnie refundowany w ramach żadnej grupy limitowej. W związku z powyższym konieczne będzie stworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej frukwintynibu w analizowanym wskazaniu.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Terapia frukwintynibem (Fruzaqla®) nie była dotychczas przedmiotem oceny przez AOTMiT w żadnym wskazaniu.

Do chwili obecnej w ramach wskazania „C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego” lub „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” AOTMiT oceniał 11 wniosków: jednokrotnie skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem (Opdivo + Yervoy, 2022 rok), jednokrotnie pembrolizumab (Keytruda, 2022 rok), dwukrotnie cetuksymab (Erbix, 2020 i 2014 rok), trzykrotnie panitumumab (Vectibix, 2019, 2017 i 2014 rok), jednokrotnie skojarzenie triflurydyny z typiracylem (Lonsurf, 2017 rok), dwukrotnie bewacyzumab (Avastin, 2018 i 2015 rok) i jednokrotnie aflibercept (Zaltrap, 2014). Negatywne oceny otrzymało skojarzenie triflurydyny/typiracylu (Lonsurf, 2017 rok), bewacyzumab (Avastin, 2018 i 2015 rok) oraz aflibercept (Zaltrap, 2014 rok, negatywna rekomendacja Rady Przejrzystości). Pozytywne oceny, zarówno prezesa AOTMiT, jak i Rady Przejrzystości otrzymały wszystkie pozostałe wnioski, z uwzględnieniem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (Opdivo + Yervoy, 2022 rok), pembrolizumabu (Keytruda, 2022 rok) i panitumumabu (Vectibix, 2017 rok), które otrzymały rekomendacje warunkową.

Ponadto, 11 wniosków zostało złożonych w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Leczniczej (RDTL): pertuzumab (Perjeta, 2021 rok), bewacyzumab (Avastin, 2020 rok), cetuksymab (Erbix, 2020 rok), pembrolizumab (Keytruda, 2020 rok), triflurydyna/typiracyl (Lonsurf, 2020 rok), dwukrotnie niwolumab (Opdivo, 2020 rok), trzykrotnie regorafenib (Stivarga, 2020, 2018 i 2017 rok) i panitumumab (Vectibix, 2020 rok). Ocenę negatywną otrzymał pembrolizumab (Keytruda, 2020 rok) we wskazaniu rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby oraz regorafenib (Stivarga, 2018 i 2017 rok) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10: C18.6) w stadium rozsiewu oraz we wskazaniu rak odbytnicy (ICD-10: C20).

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące innych terapii stosowanych w leczeniu raka jelita grubego u dorosłych przedstawiono poniżej. Nie przedstawiono ocen dla wniosków w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Leczniczej.

Tabela 31. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendację AOTMiT dotyczące leczenia raka jelita grubego u dorosłych.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2022 i 82/2022 z dnia 25 sierpnia 2022 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2022 i 79/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501; • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518; • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909990872442; • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod GTIN: 05909990872459; w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada Przejrzystości proponuje poprawę instrumentu dzielenia ryzyka w postaci zapłaty za efekt terapii. Uzasadnienie: Za pozytywnym stanowiskiem przemawiają wyniki badań klinicznych oraz rekomendacje towarzystw naukowych. Przyjęty RSS powoduje, że (zażółcone), jednak nie ma bezpośredniego porównania z innymi terapiami, zaś (zażółcone). Tym samym zasadna jest poprawa mechanizmu dzielenia ryzyka w postaci zapłaty za efekt terapii, związany z medianą obiektywnej odpowiedzi na leczenie.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)” pod warunkiem (zażółcone) oraz wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka o mechanizmie zabezpieczającym maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego. Uzasadnienie: Ze względu na możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, objęcie refundacją ocenianych produktów leczniczych jest uzasadnione. Jednakże istnieje szereg niepewności związanych z ograniczeniami analizy klinicznej a także z liczebnością populacji docelowej, a w konsekwencji - całkowitym kosztem terapii. Ewentualna refundacja musiałaby się wiązać z (zażółcone) oraz wdrożeniem dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowite wydatki z budżetu płatnika poprzez uzależnienie go od efektu terapii oraz dostosowaniem zapisów istniejącego programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 64/2022 z dnia 4 lipca 2022 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2022 z dnia 4 lipca 2022 roku	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, pod wa-

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
		10 C18-C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej tj. 1143.0 Pembrolizumab i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie: Głównym argumentem pozytywnej rekomendacji Rady jest wyższa skuteczność pembrolizumabu, w porównaniu ze standardowo stosowaną terapią, w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, przy (założone).	runkiem (założone), celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika. Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie pembrolizumabu (PEM) istotnie statystycznie wydłuża przeżycie bez progresji choroby pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu do stosowania terapii standardowej. Ponadto odnotowano różnice istotne klinicznie w zakresie wpływu na jakość życia (w domenie EORTC QLQ-C30 GHS/QOL oraz wg kwestionariusza EQ-5D-3L VAS). Należy zauważyć, że wyniki badania KEYNOTE-177 nie obejmują porównania ze wszystkimi schematami chemioterapii spośród schematów możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Technologia nie wpływa istotnie statystycznie na przeżycie całkowite w porównaniu do terapii standardowej.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 59/2020 z dnia 1 września 2020 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego - Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 100 ml, kod EAN: 05909990035946l; - Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod EAN:059099900035922 w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” i istniejącej grupy limitowej „1057. Cetuximab”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. Uzasadnienie: Głównym argumentem pozytywnej Opinii Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna proponowanego schematu leczenia oraz efektywność ekonomiczna zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego - Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 100 ml, kod EAN: 05909990035946l; - Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod EAN:059099900035922 w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” i istniejącej grupy limitowej „1057. Cetuximab”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. W ocenie Prezesa Agencji, rozszerzenie panelu opcji terapeutycznych dostępnych w

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
			ramach programu lekowego dot. leczenia zaawansowanego raka jelita grubego jest korzystne zarówno dla pacjenta, jak i płatnika publicznego.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 89/2019 z dnia 17 października 2019 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2019 z dnia 14 października 2019 roku	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego - Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, kod EAN 5909990646531, - Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990646555, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia. Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za daleko niewystarczający. Uzasadnienie: Jest to lek o udowodnionym działaniu, ale powinien być tańszy, zwłaszcza w świetle prognozowanego wzrostu populacji nim leczonej.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) we wskazaniu „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) we wnioskowanym wskazaniu.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2018 z dnia 18 stycznia 2018 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml/16 ml, kod EAN 5909990010486/5909990010493, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, przy przyjętych w nim kryteriach włączenia i wyłączenia pacjentów do terapii z udziałem ocenianej technologii, w zakresie rozszerzenia możliwości stosowania ww. produktu leczniczego w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI na grupę chorych z mutacją V600E w genie BRAF. Jednocześnie uważa za zasadne objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w zakresie uściślenia i zmian zapisów pro-	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml; Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Uzasadnienie: W ramach analizy klinicznej nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w zakresie porównania bewacyzumabu z cetuksymabem jako terapii dodanej do

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
		gramu, dotyczących stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI oraz sprecyzowania wymogu braku wcześniejszego leczenia paliatywnego z powodu przerzutów zaawansowanego raka jelita grubego. Uzasadnienie: Ze względu na brak korzyści klinicznych i efektywności kosztowej takiego leczenia w wymienionych subpopulacjach. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego B.4 dotyczące przede wszystkim rozszerzenia zakresu stosowania bewacyzumabu na chorych o profilu molekularnym RAS WT, a także skojarzenia ocenianej technologii ze schematem FOLFOXIRI u chorych z potwierdzoną mutacją V600E w genie BRAF. Ten ostatni wniosek, jak dotąd, nie znajduje uzasadnienia w świetle dowodów naukowych z punktu widzenia korzyści klinicznych w stosunku do ponoszonych kosztów.	schematu FOLFIRI w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby (wynik metaanalizy). Natomiast w jednym z badań wykazano różnicę istotną statystycznie na niekorzyść bewacyzumabu w zakresie przeżycia całkowitego. Ponadto badania włączone do tego porównania cechowały się ograniczeniami, gdzie najważniejszym z nich jest objęcie badaniem populacji szerszej niż wnioskowana (populacja z mutacją w genie BRAF) Natomiast dla porównania bewacyzumabu z chemioterapią jako terapii dodanych do schematu FOLFOXIRI nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 62/2017 z dnia 20 października 2017 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2017 i 107/2014 z dnia 16 października 2017 roku	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego - Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, kod EAN 5909990646531, - Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990646555, W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, (1096.0, Leki p=nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - panitumumab), bezpłatnie dla pacjenta. Rada Przejrzystości uważa jednak, że instrument podziału ryzyka jest niewystarczający i cena leku powinna być obniżona. Uzasadnienie: Panitumumab to rekombinowane, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IGG2, wykazujące duże powinowactwo	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego - Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml; - Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, pod warunkiem pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka skutkującego zapewnieniem efektywności kosztowej wnioskowanej terapii. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości raz wyniki przeprowadzonych analiz, podtrzymuje swoje stanowisko w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej, wyrażone w rekomendacji nr 104/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. i uznaje zasadność jej finansowania ze środków publicznych.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
		i specyficzność wobec ludzkiego czynnika wzrostu śródbłonna naczyń. Związanie się panitumumabu z EGFR prowadzi do internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyń. Podczas badań klinicznych potwierdzono skuteczność panitumumabu u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami wykazujących progresję choroby w czasie chemioterapii lub po jej zakończeniu.	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 61/2017 z dnia 19 października 2017 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2017, 103/2017, 104/2017 i 105/2017 z dnia 16 października 2017 roku	W ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20).	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego - Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320625; - Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320649; - Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 25 mg + 6,14 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320632; - Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320618; w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, gdyż zaproponowany RSS jest dalece niewystarczający. Uzasadnienie: Omawiana technologia w niewielkim stopniu wydłuża życie chorych z zaawansowanym rozsiałym rakiem jelita grubego i nieznacznie, bo tylko około 10-30 dni, przedłuża okres wolny od progresji choroby u osób, u których inne metody leczenia się nie powiodły. Nie oceniano jakości życia leczonych pacjentów, podczas gdy istnieje wysokie ryzyko występowania działań niepożądanych, mogących obniżać jakość życia. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka dalece nie zapewnia kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: - Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320625; - Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320649; - Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 25 mg + 6,14 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320632; - Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320618; W ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 10/2015 z dnia 9 lutego 2015 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2015 i 13/2015 z dnia 9 lutego 2015 roku	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 16 ml, kod EAN 5909990010493, stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, jako pierwsza linia leczenia. Uzasadnienie: Brak jest bezpośredniego porównania skuteczności schematu FOLFIRI vs. FOLFIRI z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Avastin w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Uzasadnienie: Prezes Agencji, mając na względzie Stanowisko Rady Przejrzystości oraz całościowe wyniki oceny technologii medycznej dla leku Avastin zastosowanego w ramach przedmiotowego wskazania nie widzi podstaw, aby uznać, że oceniana terapia wpłynie na poprawę zdrowotności pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, i tym samym nie rekomenduje jego finansowania ze środków publicznych.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 160/2014 z dnia 30 czerwca 2014 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2014 i 197/2014 z dnia 30 czerwca 2014 roku	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990035922, we wskazaniu: (zażółcone). Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują, iż leczenie zaawansowanego raka jelita grubego cetuksymabem w połączeniu ze schematem opartym na irynotekanie (FOLFIRI) jest skuteczna w grupie chorych bez stwierdzonej mutacji w obrębie genów KRAS/NRAS. Wykazano, wydłużenie przeżycia całkowitego o 3,5 miesiąca (z 20,0 miesięcy do 23,5 miesiąca; $p < 0,0093$) a także przeżycia wolnego od progresji o 1,5 miesiąca (z 8,4 miesiąca do 9,9 miesiąca; $p < 0,0012$) (Van Cutsem, 2011).	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: – Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, – Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, w ramach istniejącej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)”. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność cetuksymabu (zażółcone).
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 140/2014 z dnia 2 czerwca 2014 roku	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2014 i 165/2014 z dnia 2 czerwca 2014 roku		- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, kod EAN 5909990646531, - Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990646555, we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” (zgodnie z treścią załączonego programu lekowego wniosek dotyczy I linii terapii), w ramach istniejącej grupy limitowej (1096.0 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Uzasadnienie: W opinii Rady, w programie lekowym należałoby zrezygnować z wymogu (zażółcone), ponieważ nie znajduje on naukowego uzasadnienia. Dane epidemiologiczne wskazują, że rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów, zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, i jednocześnie obserwuje się wzrost zapadalności na ten typ nowotworu. Dowody naukowe wskazują na skuteczność panitumumabu (wydłużenie OS, PFS, wyższe PR) w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS, a jego stosowanie w pierwszej linii leczenia zalecają rekomendacje międzynarodowe (ESMO, NCCN) i krajowe (PTOK). Zdaniem ekspertów klinicznych, skuteczność leku jest potwierdzona, a względnie korzystny profil bezpieczeństwa uzasadnia rozważenie możliwości stosowania leku w trybie ambulatoryjnym, co obniży koszty związane z jego podawaniem. Koszt leku jest bardzo wysoki (zażółcone).	- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, kod EAN 5909990646531; - Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990646555 w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują, iż terapia schematem panitumumab+FOLFOX-4 jest skuteczna w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS (brak mutacji genów KRAS i NRAS w eksonach 2, 3 i 4). Odnalezione rekomendacje kliniczne, zalecają stosowanie preparatu Vectibix w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. W opinii eksperta wymóg potwierdzenia obecności białka EGFR w co najmniej 1 % komórek nowotworowych w programie lekowym nie znajduje naukowego uzasadnienia. W ocenie Prezesa Agencji, warunkiem objęcia finansowaniem panitumumabu we wnioskowanym wskazaniu powinno być obniżenie kosztów terapii do obecnie obowiązującego progu efektywności kosztowej.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 131/2014 z dnia 26 maja 2014 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 151/2014 i 152/2014 z dnia 26 maja 2014 roku	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego - Zaltrap (aflibercept) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909991039400, - Zaltrap (aflibercept) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 8 ml, kod EAN 5909991039462, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. Uzasadnienie: Lek Zaltrap (aflibercept) jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym działającym antyangiogennie poprzez interferencję z układem czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego VEGF. Nowatorska struktura powoduje, że mechanizm działania leku Zaltrap jest w pewnym stopniu odmienny od mechanizmu działania leku Avastin (bewacyzumab) stosowanego w podobnym wskazaniu i refundowanego ze środków publicznych. Mimo to skuteczność kliniczna leku Zaltrap we wskazaniach do leczenia raka jelita grubego, udokumentowana nielicznymi badaniami klinicznymi, wydaje się nieznacznie tylko większa. Natomiast proponowany koszt leku Zaltrap, (zażółcone), czyni jego stosowanie kosztowo nieefektywnym.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego - Zaltrap (aflibercept) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909991039400; - Zaltrap, aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 8 ml, kod EAN 5909991039462 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują iż terapia schematem FOLFIRI+aflibercept jest istotnie skuteczniejsza od samego schematu FOLFIRI. Dodatkowo, pośrednie porównanie wykazało brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy obecnie finansowanym w ramach programu lekowego a wnioskowanym afliberceptem. Odnalezione rekomendacje kliniczne, zalecają stosowanie preparatu Zaltrap w II linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, wskazując go jako równorzędną klinicznie opcję terapeutyczną dla bewacyzumabu. W ocenie Prezesa Agencji, warunkiem finansowania afliberceptu powinno być obniżenie ceny leku co najmniej do progu efektywności kosztowej dla terapii z wykorzystaniem schematu FOLFIRI.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla frukwintynibu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/>.

Preparat Fruzaqla® został poddany ocenie przez Agencję NICE i G-Ba we wcześniej leczonym raku jelita grubego z przerzutami oraz przez CADTH do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni lub nie są uważani za kandydatów do dostępnych terapii, w tym chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii anty-VEGF i terapii anty-EGFR. Rozstrzygnięcie oceny Agencji jest przewidziane na drugą połowę 2024 roku/początek 2025 roku.

Tabela 32. Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dotyczące frukwintynibu (produkt leczniczy Fruzaqla®).

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Rozpoczęta ocena		
NICE, 2024, Wielka Brytania	We wcześniej leczonym raku jelita grubego z przerzutami	Agencja rozpoczęła ocenę skuteczności klinicznej i kosztowej frukwintynibu w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Przewidywana data publikacji oceny jest przewidziana na 18 września 2024 roku.
CADTH, 2024, Kanada	Do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni lub nie są uważani za kandydatów do dostępnych terapii, w tym chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i	Agencja rozpoczęła ocenę skuteczności klinicznej i kosztowej frukwintynibu w przerzutowym raku jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni lub nie są uważani za kandydatów do dostępnych terapii, w tym chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii anty-VEGF i terapii anty-EGFR.

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	irynotekanie, terapii anti-VEGF i terapii anti-EGFR.	Przewidywana data publikacji oceny jest przewidziana na koniec 2024 roku.
G-BA, 2024, Niemcy	We wcześniej leczonym raku jelita grubego	Agencja rozpoczęła ocenę skuteczności klinicznej i kosztowej frukwintynibu w leczeniu raka jelita grubego. Przewidywana data publikacji oceny jest przewidziana na połowę stycznia 2025 roku.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 roku, preparat leczniczy Fruzaqla® nie jest refundowany w ramach żadnej grupy limitowej.

W leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” obecnie finansowane są następujące substancje czynne:

- w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego:
 - cetuksymab,
 - panitumumab,
 - aflibercept,
 - triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem,
- w zakresie immunoterapii:
 - pembrolizumab,
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach oznaczonych kodami ICD-10: C18 (rak okrężnicy), C19 (raz zgięcia esiczo-odbytniczego) i C20 (rak odbytnica) finansowane są:

- bewacyzumab, imatynib, kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, daktarbazyn, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, oktreotyd, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina, temozolomid, sunitynib, sorafenib.

Bewacyzumab jest finansowany w ramach załącznika C.82.c do chemioterapii w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę u pacjentów z nowotworem w IV stopniu zaawansowania we wskazaniu C18-C20.

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

Dla omawianej interwencji (frukwintynib - Fruzaqla®) komparator stanowić będzie najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie refundacyjne frukwintynibu (Fruzaqla®) jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem.

Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla frukwintynibu we wnioskowanym wskazaniu rozważano wszystkie schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego dostępne w ramach aktualnej praktyki klinicznej w warunkach polskich. Wybór odpowiedniego komparatora rozpoczęto od analizy programu lekowego B.4 a następnie opracowania wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii klinicznej oraz wytycznych międzynarodowych.

Aktualnie pacjenci ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego mogą liczyć na finansowanie leczenia systemowego w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. Poniżej przedstawiono dostępność leków uwzględnionych w programie lekowym w ramach kolejnych linii leczenia.

Tabela 33. Leki w programie lekowym B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) - dostępność w ramach linii leczenia (Obwieszczenie MZ 2024).

	I linia leczenia	II linia leczenia	III linia leczenia*	IV linia leczenia*	V linia leczenia*
Zaawansowany rak jelita grubego					
W zakresie chemioterapii i leczenia ukierunkowanego	Cetuksymab	Cetuksymab	-	-	-
	Panitumumab	Panitumumab	-	-	-
	-	Aflibercept	-	-	-

	I linia leczenia	II linia leczenia	III linia leczenia*	IV linia leczenia*	V linia leczenia*
Zaawansowany rak jelita grubego					
		Triflurydyna z typiracylem	Triflurydyna z typiracylem	Triflurydyna z typiracylem	Triflurydyna z typiracylem
W zakresie immunoterapii	Pembrolizumab	-	-	-	-
	-	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

* Aktualny program lekowy nie odnosi się wprost do III, IV i V linii leczenia. Sformułowanie odnoszące się do leczenia po I linii brzmi: „w drugiej lub kolejnych liniach”.

Program lekowy B.4 przechodził wiele modyfikacji na przestrzeni lat; aktualnie dostępna jest 12. wersja programu. Zgodnie ze wskazaniem, interwencja wnioskowana, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, miałaby być stosowana po zastosowaniu wszystkich dostępnych i standardowych terapii, w tym chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF i anty-EGFR oraz po progresji lub nietolerancji leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem. Do marca 2023 roku, w programie funkcjonował podział leczenia na III, IV lub nawet V linię leczenia, w których zalecano stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz triflurydyny z typiracylem. W aktualnej wersji, jak i w wytycznych polskich i międzynarodowych, czwarta linia leczenia, rozumiana jako leczenie paliatywne, określana jest jako „druga lub kolejna linia leczenia” lub „trzecia lub kolejna linia leczenia”.

W chwili obecnej program lekowy B.4 uwzględnia leczenie w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego oraz leczenie w ramach immunoterapii:

- cetuksymab lub penitumumab:
 - w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX lub FOLFIRI w pierwszej linii leczenia pacjentów z potwierdzoną nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E;
 - w monoterapii u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków oraz z potwierdzoną nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E;
- aflibercept, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI w drugiej linii leczenia po udokumentowanej nieskuteczności chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny;
- triflurydyna z typiracylem, w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF oraz anty-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod;

- pembrolizumab w monoterapii w pierwszej linii leczenia pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR);
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR), u których stwierdzono nieskuteczność lub nieakceptowalną toksyczność wcześniejszej chemioterapii co najmniej dwulekowej zawierającej fluoropirymidynę w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem.

Bewacyzumab, który do maja 2022 roku był uwzględniony w programie lekowym B.4, aktualnie jest finansowany w ramach załącznika C.82.c do Katalogu chemioterapii, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę u pacjentów z nowotworem w IV stopniu zaawansowania we wskazaniu C18-C20.

Biorąc pod uwagę dostępność leków w programie lekowym w zależności od linii leczenia, jedynie triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem są refundowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Jednak istotne jest to, że program lekowy nie dopuszcza możliwości leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent wcześniej otrzymywał immunoterapię z powodu raka jelita grubego. Podobnie, do terapii triflurydyną w skojarzeniu z typiracylem nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej triflurydyną/typiracylem z powodu raka jelita grubego. Biorąc pod uwagę, że interwencja wnioskowana miałaby być stosowana po leczeniu wszystkimi standardowymi terapiami oraz po progresji choroby lub nietolerancji leczenia tryflurydyną i typiracylem oraz regorafenibem, aktualnie nie jest refundowany żaden lek, który mógłby stanowić potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku, zarówno dla raka okrężnicy i zgięcia esiczo-odbytniczego, jak i odbytnicy rekomendowany sposób leczenia chorych opiera się na ocenie zaawansowania choroby nowotworowej. U chorych na przerzutowego raka jelita grubego, przed rozpoczęciem leczenia paliatywnego, zasadnicze znaczenie ma ustalenie, czy istnieje możliwość przeprowadzenia radykalnego leczenia miejscowego, zarówno w obrębie zmiany pierwotnej i w odniesieniu do przerzutów oraz niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej. U chorych bez przeciwwskazań do intensywnego leczenia standardem leczenia paliatywnego w pierwszej linii jest stosowanie chemioterapii co najmniej dwulekowej z dodatkiem leku biologicznego. Intensyfikacja chemioterapii, polegająca na podaniu trzech leków z dodatkiem lub bez leku biologicznego, może stanowić preferowaną opcję u pacjentów cechujących się niekorzystnym rokowaniem. U pacjentów preferujących mniej intensywne leczenie, a także będących w gorszym stanie sprawności, w podeszłym wieku lub z istotną chorobą współistniejącą zaleca się monoterapię fluoropirymidyną (fluorouracyl z kwasem folinowym, kapecytabina). W przypadku wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, zaleca się wprowadzenie drugiej i kolejnych linii leczenia. Schemat leczenia zależy od tego, jakie leki były przyjmowane przez pacjentów w pierwszej linii leczenia. Zasadą jest zmiana leku cytotoksycznego, tj. oksaliplatyny, na irynotekan albo odwrotnie i podanie go łącznie z fluoropirymidyną (jeśli w pierwszej linii podawano FOLFOX lubXELOX, to w drugiej linii podaje się FOLFIRI i na odwrót). W drugiej i kolejnych liniach leczenia zaleca się także:

- bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOX;

- aflibercept lub ramucyrumab w skojarzeniu z FOLFIRI;
- panitumumab w skojarzeniu z FOLFIRI;
- cetuksymab w skojarzeniu z irynotekanem;
- immunoterapię pembrolizumabem lub niwolumabem w monoterapii lub skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem (u chorych z guzami wykazującymi cechy niestabilności mikrosatelitarnej lub z zaburzeniami czynności genów naprawy);
- połączenie enkorafenibu, binimetynibu i cetuksymabu, a także terapia dwulekowa enkorafenibem z cetuksymabem (u chorych z obecną mutacją BRAF V600).

Dopiero u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej wszystkie dostępne i standardowo wykorzystywane leki, wytyczne PTOK zalecają podawanie triflurydyny z typiracylem lub regorafenibu. Interwencja wnioskowana jest zalecana w przypadku progresji lub nietolerancji leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem, co oznacza, że żaden ze schematów terapeutycznych przedstawiony w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej nie będzie stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej.

W międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, w pierwszej linii leczenia u pacjentów w dobrym stanie sprawności zaleca się chemioterapię opartą najczęściej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie lub irynotekanem, którą można łączyć z celowanymi terapiami anty-VEGF i anty-EGFR, jeśli u pacjenta rozpoznano RAS-typu dzikiego z guzami lewostronnymi. W drugiej i kolejnych liniach leczenia stosuje się: bewacyzumab, cetuksymab i panitumumab oraz aflibercept i regorafenib. U mniejszości pacjentów z aktywnymi markerami stosowane są inne terapie celowane, w tym terapie anty-PD-1/PD-L1 w pierwszej lub drugiej linii leczenia u pacjentów z guzami wykazującymi dMMR/MSI. W drugiej, trzeciej lub kolejnej linii leczenia wytyczne zalecają terapię inhibitorami kinazy BRAF u pacjentów z mutacjami BRAF V600E, leki anty-HER2 u pacjentów z amplifikacjami genu HER2 oraz inhibitory kinazy tropomiozyny u pacjentów z fuzjami genów NTRK (NCCN 2024). Leki te są przeznaczone do stosowania w specyficznych i małych populacjach a ponadto, nie są refundowane w ramach programu lekowego B.4 i nie będą stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Kolejne terapie zalecane w wytycznych ESMO z 2023 roku oraz w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice in Oncology* z 2024 rok u pacjentów z przerzutowym lub zaawansowanym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekanem i/lub lekami biologicznymi/terapiami celowanymi obejmują regorafenib lub triflurydynę/typiracyl ± bewacyzumab. Nie zidentyfikowano żadnych zatwierdzonych metod leczenia, które odnosiłyby się do leczenia po zastosowaniu regorafenibu i/lub triflurydyny/typiracylu ± bewacyzumab, w związku z czym najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*, BCS) jest jedyną pozostałą opcją poza ponownym leczeniem pierwszą lub drugą linią, po wyczerpaniu wszystkich opcji terapeutycznych, jednak korzyści kliniczne wynikające z tej strategii są często krótkotrwałe i brakuje solidnych dowodów potwierdzających jej stosowanie, pozostawiając tych pacjentów ze szczególnie wysokim niezaspokojonym zapotrzebowaniem na nowe metody leczenia (NCCN 2024).

W badaniu rejestracyjnym FRESCO-2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo frukwintynibu względem placebo + najlepszej opieki wspomagającej. W badaniu FRESCO-2, 73% pacjentów otrzymało wcześniej >3 linie leczenia, 97% otrzymało terapię anty-VEGF, 39% otrzymało terapię anty-EGFR, a 100% otrzymywało wcześniej regorafenib i/lub triflurydynę w skojarzeniu z typiracylem. Ponadto w kohorcie otrzymującej frukwintynib, u 87% występowały liczne prze-

rzuty, u 92% choroba z przerzutami trwająca dłużej niż 18 miesięcy, u 74% pacjentów zaobserwowano przerzuty do wątroby, u 42% guzy pierwotne lewostronne, a u 21% guzy pierwotne prawostronne (Dasari 2023). Pacjenci uwzględnieni w badaniu odzwierciedlali obecną światową praktykę leczenia, co dodatkowo potwierdza zasadność wybranego komparatora.

Biorąc pod uwagę dostępne dowody kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną komparatorem dla frukwintynibu w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-NEGF i anty-EGFR, u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem powinna być najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC).

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Podstawowymi celami leczenia przerzutowego raka jelita grubego, zwłaszcza leczenia paliatywnego, jest przedłużenie przeżycia i utrzymanie jakości życia pacjenta. Wśród pacjentów z nieoperacyjnym przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy są w stanie wytrzymać intensywną terapię, konkretne cele leczenia obejmują zmniejszenie guza i kontrolę choroby, podczas gdy u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej terapii cele obejmują zatrzymanie lub spowolnienie progresji nowotworu i maksymalizację tolerancji leczenia (JSMO-ESMO 2023).

Co istotne, cele leczenia przerzutowego raka zmieniają się w pomiędzy stosowaniem I a III linii leczenia. Według międzynarodowego badania przeprowadzonego w latach 2018-2020 wśród 629 podmiotów świadczących opiekę zdrowotną z Europy i Argentyny, 51% świadczeniodawców uznało wydłużenie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) pacjenta za główny cel leczenia I linii, podczas gdy w przypadku III linii leczenia odsetek ten wyniósł zaledwie 18%. Tylko 7% świadczeniodawców uznało zachowanie jakości życia pacjenta za główny cel terapii I linii, chociaż odsetek ten wzrósł do 34% świadczeniodawców, którzy uznali zachowanie jakości życia pacjenta za główny cel podczas III linii leczenia (Prager 2021). Badanie wykazało, że odpowiedź guza na leczenie zmniejsza się znacznie w miarę przechodzenia pacjentów do leczenia późniejszej linii, przy czym odpowiedź waha się od około 30% do 60% w przypadku I linii leczenia i zmniejsza się do około 5% do 10% w II linii leczenia (Bekaii-Saab 2020). W związku z tym tylko niewielka część podmiotów świadczących opiekę zdrowotną uważa stabilizację choroby (10%) i zmniejszenie guza (2%) za cele leczenia podczas III linii leczenia (Prager 2021).

Colorectal Cancer Canada przedstawiło oświadczenia konsensusowe dotyczące klinicznie znaczącej poprawy w zakresie opornego na leczenie przerzutowego raka jelita grubego, wynikające z oceny standardów ilościowych opublikowanych przez towarzystwo ASCO i ESMO. Konsensus przedkłada przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) nad przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) i uznaje poprawę OS o ≥ 2 miesiące lub HR $\leq 0,75$ za klinicznie znaczącą poprawę. Uznano również, że poprawa jakości życia i minimalizacja toksyczności związanej z leczeniem to ważne czynniki, które mogą mieć wpływ na próg uzyskania klinicznie znaczących korzyści (Ko 2019).

Tabela 34. Konsensus w sprawie klinicznie znaczących korzyści w przypadku opornego na leczenie przerzutowego raka jelita grubego (Ko 2019).

	Oświadczenia konsensusu
1.	Przeżycie całkowite jest najważniejszą miarą znaczącej klinicznie poprawy w przypadku opornego na leczenie przerzutowego raka jelita grubego.
2.	Aby uznać, że mediana przeżycia całkowitego ma znaczenie kliniczne w przypadku opornego na leczenie przerzutowego raka jelita grubego, mediana przeżycia całkowitego musi poprawić się o ≥ 2 miesiące i/lub HR musi wynosić 0,75 lub więcej.
3.	Jakość życia może mieć wpływ na próg klinicznie znaczących korzyści w zakresie przeżycia całkowitego. W przypadku braku formalnej oceny jakości życia można zastosować Q-TWiST lub ocenę czasu do pogorszenia stanu sprawności ocenianego w skali ECOG.
5.	Oceniając korzyści z leczenia, należy również wziąć pod uwagę toksyczność związaną z leczeniem, chociaż niektóre toksyczności (np. bezobjawowe anomalie laboratoryjne) mogą być mniej istotne klinicznie.
6.	Oceniając korzyści z leczenia, należy również uwzględnić wartości i preferencje pacjenta i opiekuna, chociaż w tym zakresie potrzebne są dalsze wysiłki.

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); Q-TWiST - czas skorygowany pod względem jakości bez objawów choroby lub toksyczności (ang. *quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity*).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności przeprowadzona zostanie w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
- wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR);
- czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR);
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne III fazy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie oraz terapią anty-VEGF i/lub terapią anty-EGFR (jeśli RAS typu dzikiego) i u których wystąpiła progresja w trakcie lub nie tolerował leczenia triflurydyną/typiracylem i/lub regorafenibem - FRESCO-2.

Tabela 35. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania frukwintynibu (Fruzaqla®) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i lekami anty-EGFR i u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem.

Rak jelita grubego (ang. *Colorectal cancer*, CRC), jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody ICD-10: C18-C20:

- C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego;
- C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;
- C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy.

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów, a zachorowalność z jego powodu stale rośnie. Na całym świecie jest trzecim u mężczyzn i drugim u kobiet najbardziej rozpowszechnionym typem nowotworu, natomiast w Polsce - drugim po raku piersi u kobiet i trzecim po raku płuca i prostaty u mężczyzn. W 2020 roku nowotwory złośliwe przewody pokarmowego stanowiły około 15% przypadków zachorowań i były przyczyną blisko 20% zgonów z powodu wszystkich nowotworów złośliwych. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia). Według Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) w 2020 r. raka jelita grubego rozpoznano u 2 mln osób, a w 2040 r. liczba wykrytych przypadków tej choroby przekroczyć ma 3 mln. Co roku umiera już 1 mln chorych, a w 2040 r. może być nawet 1,6 mln zgonów (IARC 2024).

Frukwintynib jest selektywnym inhibitorem kinaz tyrozynowych VEGFR-1, -2 i -3, którego działanie przeciwnowotworowe wynika z hamowania angiogenezy guza. Wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, frukwintynib wykazał istotną statystycznie poprawę przeżycia, zwiększoną kontrolę choroby i korzystne wyniki jakości życia zależnej od zdrowia w porównaniu z placebo. Frukwintynib miał również ogólnie dobrze tolerowany profil bezpieczeństwa, charakteryzujący się przewidywalnymi i możliwymi do opanowania zdarzeniami niepożądanymi (Dasari 2023).

Preparat Fruzaqla® (frukwintynib) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

Tabela 36. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i lekami anty-EGFR i u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem.
Interwencja (I)	Produkt leczniczy Fruzaqla®, stosowany zgodnie z ChPL

Kryterium	Charakterystyka
Komparator (C)	Placebo/brak leczenia + najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> , BSC)
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); • wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR); • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR); • jakość życia. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> • raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną, przeprowadzone metodą grup równoległych.

Spis rycin

Rycina 1. Trendy zachorowalności na raka jelita grubego (C18-C21) w latach 1980-2018 w Polsce (Jaroszyńska 2021).	32
Rycina 2. Struktura zachorowań na raka jelita grubego (z uwzględnieniem raka odbytu, C18-C21) w Polsce w latach 1999-2018 (Jarosińska 2021).	33
Rycina 3. Zachorowalność na raka jelita grubego (C18-C21) w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 2018 roku (oszacowane na podstawie bezwzględnej liczby zachorowań i wartości surowego współczynnika zachorowalności) (Jarosińska 2021).	35
Rycina 4. Współczynnik umieralności pacjentów z rakiem jelita grubego w 2020 roku na całym świecie (Ferlay 2021).	36
Rycina 5. Trendy umieralności z powodu raka jelita grubego (C18-C21) w latach 1980-2018 w Polsce (Jaroszyńska 2021).	37
Rycina 6. Struktura zgonów z powodu raka jelita grubego (z uwzględnieniem raka odbytu, C18-C21) w Polsce w latach 1999-2018 (Jarosińska 2021).	37
Rycina 7. Umieralność z powodu raka jelita grubego (z uwzględnieniem raka odbytu, C18-C21) w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 2018 roku (na podstawie bezwzględnej liczby zgonów i wartości surowego współczynnika umieralności) (Jaroszyńska 2021).	39
Rycina 8. Wskaźniki 5-letniego przeżycia względnego w poszczególnych grupach wiekowych dla obu płci pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, C18-C21) w latach 2000-2007 w porównaniu z wartością dla 26 państw europejskich (Jaroszyńska 2021, De Angelis 2014).	41
Rycina 9. Schemat postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania raka okrężnicy w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego (cTNM) i oceny patomorfologicznej (pTNM) (PTOK 2020 I).	49
Rycina 10. Schemat postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania raka odbytnicy w zależności od oceny resekcyjności guza i stopnia zaawansowania klinicznego (cTNM) oraz oceny patomorfologicznej (pTNM lub ypTNM) (PTOK 2020 II).	52

Spis tabel

Tabela 1. Podział raka jelita grubego zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).	12
Tabela 2. Klasyfikacja TNM (ang. <i>tumor, node, metastasis</i>), 8. wersja (PTOK 2020 I, PTOK 2020 II).	18
Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego według 8. edycji klasyfikacji TNM (PTOK 2020 I).	18
Tabela 4. Uproszczona ocena stopnia zaawansowania raka jelita grubego (Szczeklik 2023, Potemski 2015).	19
Tabela 5. Kombinacja ocena stopnia zaawansowania raka jelita grubego na podstawie klasyfikacji TNM, ze szczegółowym opisem i definicją oraz kategorią nowotworu (Poradnik ESMO 2016).	19
Tabela 6. Symptomatologia raka jelita grubego (Potemski 2015).	26
Tabela 7. Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2024).	29
Tabela 8. Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2022 roku (IARC 2024).	29
Tabela 9. Jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia chorobowość na nowotwór okrężnicy (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) łącznie, rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2021 roku (KRN 2024).	30
Tabela 10. Jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia chorobowość na nowotwór okrężnicy (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2021 roku (KRN 2024).	30
Tabela 11. Liczba nowych przypadków raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2024).	31
Tabela 12. Liczba nowych przypadków raka jelita grubego (uwzględniając raka odbytu, ICD-10: C18-C21) w Polsce w 2022 roku (IARC 2024).	33
Tabela 13. Liczba zachorowań na raka jelita grubego (okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy łącznie) w Polsce w latach 2012-2021 (KRN 2024).	34
Tabela 14. Liczba zachorowań na raka okrężnicy (ICD-10: C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19) i odbytnicy (ICD-10: C20) w Polsce w latach 2012-2021 (KRN 2024).	34
Tabela 15. Liczba zgonów z powodu raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2024).	35
Tabela 16. Liczba zgonów z powodu raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) w Polsce w 2022 roku (IARC 2024).	38
Tabela 17. Liczba zgonów z powodu raka jelita grubego (okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy łącznie) w Polsce w latach 2012-2021 (KRN 2024).	38
Tabela 18. Liczba zgonów z powodu raka okrężnicy (ICD-10: C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19) i odbytnicy (ICD-10: C20) w Polsce w latach 2012-2021 (KRN 2024).	38
Tabela 19. Zmniejszenie wyników jakości życia według kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 po pierwszej i drugiej progresji choroby (Marschner 2020).	42
Tabela 20. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem choroby nowotworowej na osobę w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2009 roku; dane skorygowane o różnice cenowe z uwzględnieniem metody parytetu siły nabywczej (Zyśk 2014, Luengo-Fernandez 2013) ...	44

Tabela 21. Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego (Potemski 2015).....	46
Tabela 22. Proponowany schemat nadzoru onkologicznego dla pacjentów z rakiem jelita grubego (PTOK 2020 I, II).....	56
Tabela 23. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego wg wytycznych praktyki klinicznej.	58
Tabela 24. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego (ChPL Fruzaqla).	73
Tabela 25. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	74
Tabela 26. Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego Fruzaqla® (ChPL Fruzaqla).	75
Tabela 27. Zalecany schemat modyfikowania dawkowania produktu leczniczego Fruzaqla® z powodu działań niepożądanych (ChPL Fruzaqla).....	75
Tabela 28. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych frukwintynibem (n=911).	79
Tabela 29. Wnioskowany sposób finansowania.	82
Tabela 30. Wnioskowane wskazanie.....	82
Tabela 31. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendację AOTMiT dotyczące leczenia raka jelita grubego u dorosłych.	84
Tabela 32. Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dotyczące frukwintynibu (produkt leczniczy Fruzaqla®).....	92
Tabela 33. Leki w programie lekowym B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) - dostępność w ramach linii leczenia (Obwieszczenie MZ 2024).	94
Tabela 34. Konsensus w sprawie klinicznie znaczących korzyści w przypadku opornego na leczenie przerzutowego raka jelita grubego (Ko 2019).....	100
Tabela 35. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.....	101
Tabela 36. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	102

Piśmiennictwo

- Advani 2020
Advani SM, Shi Q, Overman MJ i wsp. Patient-reported Symptom Outcomes and Microsatellite Instability in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. 2020, Clin Colorectal Cancer 19(1): 48-56.e42.
- AHS 2023
Cancer Care Alberta. Metastatic Colorectal Cancer. Clinical Practice Guideline GI-003 - Version 13, 2023
- AOTMiT 2016
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Armaghany 2012
Armaghany T, Wilson JD, Chu Q i wsp. Genetic alterations in colorectal cancer. 2012, Gastrointest Cancer Res, 5 (1), s. 19-27.
- ASCO 2022
Van K. Morris i wsp. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. JCO 41, 678-700(2023).
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01690> [dostęp: 04.07.2024 r.]
- ASH 2023
<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf> [dostęp: 04.07.2024 r.]
- Aune 2011
Aune D, Chan DS, Lau R i wsp. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. 2011, BMJ, 343, s. d6617.
- AWA Opdivo/ Yervoy 2022
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”. Analiza weryfikacyjna. OT.4231.29.2022
- Bailey 2012
Bailey HR, Billingham RP, Stamos MJ i wsp. Colorectal Surgery. 2012, Elsevier Health Sciences.
- Baran 2018
Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N i wsp. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. 2018, Gastroenterology Res 11(4): 264-273.
- Bekaii-Saab 2020
Bekaii-Saab TS. Identifying disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: when to initiate third-line therapy. 2020, Clin Adv Hematol Oncol 18 Suppl 2(1): 2-7.
- Botteri 2008
Botteri E, Iodice S, Bagnardi V i wsp. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. 2008, JAMA, 300 (23), s. 2765-2778.
- Bouvier 2021
Bouvier AM, Jooste V, Sanchez-Perez MJ i wsp. Differences in the management and survival of metastatic colorectal cancer in Europe. A population-based study. 2021, Dig Liver Dis 53(5): 639-645.
- CancerNet 2024
<https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/about/key-statistics.html> [dostęp: 04.07.2024 r.]
- Carduff 2018
Carduff E, Kendall M, Murray SA. Living and dying with metastatic bowel cancer: Serial in-depth interviews with patients. 2018, Eur J Cancer Care (Engl) 27(1).
- CCA 2018
<https://www.eviq.org.au/getmedia/041a08f7-35e8-4110-8c4c-a3deb0d52d48/Colorectal-cancer-guidelines-short-form.pdf.aspx> [dostęp: 04.07.2024 r.]
- Cervantes 2023
Cervantes A, Adam R, Roselló S i wsp. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2023, Ann Oncol 34(1): 10-32.
- Chan 2010
Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. 2010, Gastroenterology, 138 (6), s. 2029-2043.
- ChPL Fruzaqla
Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Fruzaqla.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fruzaqla-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 04.07.2024 r.]

Dakowicz 2022	Dakowicz D, Zajkowska M, Mroczko B. Relationship between VEGF Family Members, Their Receptors and Cell Death in the Neoplastic Transformation of Colorectal Cancer. 2022, <i>Int J Mol Sci</i> 23(6).
Dasari 2023	Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R i wsp.; FRESCO-2 Study Investigators. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multi-centre, randomised, double-blind, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2023 Jul 1;402(10395):41-53.
De Angelis 2014	De Angelis R, Sant M, Coleman MP i wsp. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5 - a population-based study. <i>Lancet Oncol</i> . 2014;15(1):23-34.
Deptała 2018	Deptała A, Wojtukiewicz MZ. Rak jelita grubego. 2018, Termedica Wydawnictwo Medyczne, wydanie III uzupełnione.
Derry 2013	Derry MM, Raina K, C Agarwal i wsp. Identifying molecular targets of lifestyle modifications in colon cancer prevention. 2013, <i>Front Oncol</i> , 3, s. 119.
Didkowska 2009	Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. 2009, Warszawa: Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
Eaden 2001	Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. 2001, <i>Gut</i> , 48 (4), s. 526-535.
ESMO 2023	Cervantes A, Adam R, Roselló S i wsp.; ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2023 Jan;34(1):10-32.
Ferlay 2021	Ferlay J, Colombet M, Soerjomatarm I i wsp. Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview. 2021, <i>Int J Cancer</i> .
Fisher 2013	Fisher DA, Shergill AK, Early DS i wsp. Role of endoscopy in the staging and management of colorectal cancer. 2013, <i>Gastrointest Endosc</i> , 78 (1), s. 8-12.
Fung 2010	Fung TT, Hu FB, Wu K i wsp. The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. 2010, <i>Am J Clin Nutr</i> , 92 (6), s. 1429-1435.
Guillemin 2022	Guillemin I, Darpelly M, Wong B i wsp. Development of a disease conceptual model of patient experience with metastatic colorectal cancer: identification of the most salient symptoms and impacts. 2022, <i>J Cancer Surviv</i> : 1-11.
Haggar 2009	Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. 2009, <i>Clin Colon Rectal Surg</i> , 22 (4), s. 191-197.
Hamilton 2000	Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. 2000, Lyon: IARC Press.
Hearle 2006	Hearle N, Schumacher V, Menko FH i wsp. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. 2006, <i>Clin Cancer Res</i> , 12 (10), s. 3209-3215.
Henderson 2021	Henderson RH, French D, Maughan T i wsp. The economic burden of colorectal cancer across Europe: a population-based cost-of-illness study. 2021, <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> 6(9): 709-722.
Herman 2014	Herman R, Reguła J, Pałucki J i wsp. Rak okrężnicy. 2014.
IARC 2024	Estimated number of deaths in 2022, worldwide, both sexes, all ages. https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1&populations=900&types=1&cancers=41&key=total&sexes=0 [dostęp: 04.07.2024 r.]
ICD-10 2019	ICD-10 Version 2019. https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C94.2 [dostęp: 04.07.2024 r.]

Jaroszyńska 2021	Jaroszyńska Z, Wiśniewska K. Epidemiology of colorectal cancer (C18-C21) in Poland. <i>Journal of Education, Health and Sport</i> . 2021;11(10): 143-156.
Jarvandi 2013	Jarvandi S, Davidson NO, Schootman M. Increased risk of colorectal cancer in type 2 diabetes is independent of diet quality. 2013, <i>PLoS One</i> , 8 (9), s. e74616.
Johnson 2013	Johnson CM, Wei C, Ensor JE i wsp. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. 2013, <i>Cancer Causes Control</i> , 24 (6), 1207-1222.
JSMO-ESMO 2023	Yoshino T, Cervantes A, Bando H i wsp. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. 2023, <i>ESMO Open</i> 8(3): 101558.
Kafatos 2021	Kafatos G, Banks V, Burdon P i wsp. Biomarker testing and mutation prevalence in metastatic colorectal cancer patients in five European countries using a large oncology database. 2021, <i>Future Oncol</i> 17(12): 1483-1494.
Kaplan 2014	Kaplan J, Strongin A, Adler DG i wsp. Siddiqui. Enteral stents for the management of malignant colorectal obstruction. 2014, <i>World J Gastroenterol</i> , 20 (37), s. 13239-13245.
Karen 2009	Kim KE. Early Detection and Prevention of Colorectal Cancer. 2009, SLACK Incorporated, s. 20-21.
Kelsen 2008	Kelsen D. Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology. 2008, Lippincott Williams & Wilkins.
Kim 2014	Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. 2014, <i>World J Gastroenterol</i> , 20 (29), s. 9872-9881.
Klusek 2012	Klusek J, Gluszek S, Klusek J. Wybrane mutacje związane z dużym ryzykiem wystąpienia nowotworów jelita grubego. 2012, <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> .
Knijn 2015	Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S i wsp. Perineural Invasion Is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer: A Systematic Review. 2015, <i>Am J Surg Pathol</i> .
Ko 2019	Ko YJ, Abdelsalam M, Kavan P i wsp. What is a clinically meaningful survival benefit in refractory metastatic colorectal cancer? 2019, <i>Curr Oncol</i> 26(2): e255-e259.
Kordek 2007	Kordek R. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. 2007, Gdańsk: VIA MEDICA.
KRN 2024	Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp: 04.07.2024 r.]
KRN archive	https://web.archive.org/web/20150115214706/http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/ [dostęp: 04.07.2024 r.]
Krzakowski 2015	Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K i wsp. Onkologia kliniczna. 2015, T. II. Via Medica.
Kubiak 2014	Kubiak A, Kucler W, Trojanowski M. Epidemiologia i profilaktyka raka jelita grubego w Polsce. <i>Probl Hig Epidemiol</i> 2014, 95(3): 636-642
Kunst 2020	Kunst N, Alarid-Escudero F, Aas E i wsp. Estimating Population-Based Recurrence Rates of Colorectal Cancer over Time in the United States. 2020, <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 29(12): 2710-2718.
Lamprell 2023	Lamprell K, Pulido DF, Arnolda G i wsp. People with early-onset colorectal cancer describe primary care barriers to timely diagnosis: a mixed-methods study of web-based patient reports in the United Kingdom, Australia and New Zealand. 2023, <i>BMC Prim Care</i> 24(1): 12.

Liang 2009	Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. 2009, <i>Int J Cancer</i> , 124 (10), s. 2406-2415.
Luengo-Fernandez 2013	Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A i wsp. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. <i>Lancet Oncology</i> 2013; 14: 1165-1174
Marschner 2020	Marschner N, Zacharias S, Lordick F i wsp. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. 2020, <i>JAMA Netw Open</i> 3(3): e200643.
Millen 2007	Millen AE, Subar AF, Graubard BI i wsp. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial. 2007, <i>Am J Clin Nutr</i> , 86 (6), s. 1754-1764.
Mills 2013	Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE i wsp. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. 2013, <i>Dis Colon Rectum</i> , 56 (11), s. 1304-1319.
Moghaddam 2007	Moghaddam AA, Woodward W, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. 2007, <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 16 (12), s. 2533-2547.
Morgan 2023	Morgan E, Arnold M, Gini A i wsp. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. 2023, <i>Gut</i> 72(2): 338-344.
NCCN 2023	https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428 [dostęp: 04.07.2024 r.] https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461 [dostęp: 04.07.2024 r.]
NCCN 2024	https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428 [dostęp: 04.07.2024 r.]
NCI 2022	https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq [dostęp: 04.07.2024 r.]
Neuberger 2023	Neuberger E, Schwartz N, Hsu L-I i wsp. Burden of illness in metastatic colorectal cancer. 2023, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41(4_suppl): 53-53.
NICE 2017	https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/chapter/1-Recommendations [dostęp: 04.07.2024 r.]
NICE 2021	https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/chapter/Recommendations [dostęp: 04.07.2024 r.] https://www.nice.org.uk/guidance/ta716/chapter/1-Recommendations [dostęp: 04.07.2024 r.] https://www.nice.org.uk/guidance/ta709/chapter/1-Recommendations [dostęp: 04.07.2024 r.] https://www.nice.org.uk/guidance/ta668/chapter/1-Recommendations [dostęp: 04.07.2024 r.]
NICE 2023 - REGO	https://www.nice.org.uk/guidance/ta866 [dostęp: 04.07.2024 r.]
Norat 2002	Norat T, Lukanova A, Ferrari P i wsp. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. 2002, <i>Int J Cancer</i> , 98 (2), s. 241-256.
Obwieszczenie MZ 2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r [dostęp: 23.07.2024 r.]
Opracowanie AOTMiT 2023	Opracowanie nr OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023. Zmiany w opisie programu lekowego i załącznika do CTH kompleksowa reorganizacja zapisów PL B.4 rozszerzenie wskazań dla bewacyzumabu w leczeniu RJG.

Orłowska 2009	Orłowska J, Kiedrowski M. Gruczolaki ząbkowane i polipowatość hyperplastyczna, a rak jelita grubego. 2009, Postępy Nauk Medycznych.
Podolsky 2015	Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG i wsp. Yamada's Textbook of Gastroenterology. 2015, John Wiley & Sons.
Poradnik ESMO 2016	https://www.esmo.org/content/download/102234/1807735/file/ESMO-ACF-Rak-Jelita-Grubego-Poradnik-dla-Pacjenta%CC%81w.pdf [dostęp: 04.07.2024 r.]
Potemski 2015	Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego. 2015, Oncology in Clinical Practice, vol 11 (2015): wydanie specjalne.
Prager 2021	Prager G, Köhne CH, O'Connor JM i wsp. The Screening and Consensus Based on Practices and Evidence (SCOPE) Program-Results of a Survey on Daily Practice Patterns for Patients with mCRC. 2021, Curr Oncol 28(3): 2097-2106.
PTOK 2020 I	Potemski P, Bujko K, Rutkowski A i wsp. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19). 2020, Oncology in Clinical Practice 16(4):183-193
PTOK 2020 II	Bujko K, Potemski P, Rutkowski A i wsp. Rectal cancer (C20). Oncol Clin Pract 2020;16(6):338-357.
Raport IZWOZ 2017	Didkowska J, Gałązka-Sobotka M, Gierczyński J i wsp. Możliwości poprawy opieki nad chorymi na raka jelita grubego. Warszawa, 2017.
Rekomendacja_Prezesa_2014_131_Zaltrap	Rekomendacja nr 131/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zaltrap (aflibercept), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml; Zaltrap, aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 8 ml we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.
Rekomendacja_Prezesa_2014_140_Vectibix	Rekomendacja nr 140/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, Vectibix, panitumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)” .
Rekomendacja_Prezesa_2014_160_Erbitux	Rekomendacja nr 160/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuxymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, Erbitux (cetuxymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)
Rekomendacja_Prezesa_2015_010_Avastin	Rekomendacja nr 10/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin, bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 16 ml, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
Rekomendacja_Prezesa_2017_061_Lonsurf	Rekomendacja nr 61/2017 z dnia 19 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14, 60 tabl.; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19, 60 tabl.; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19, 20 tabl.; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14, 20 tabl. w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)

Rekomendacja_Prezesa_2017_062_Vectibix	Rekomendacja nr 62/2017 z dnia 20 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)” .
Rekomendacja_Prezesa_2018_011_Avastin	Rekomendacja nr 11/2018 z dnia 18 stycznia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml; Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
Rekomendacja_Prezesa_2019_089_Vectibix	Rekomendacja nr 89/2019 z dnia 17 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) we wskazaniu „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)” .
Rekomendacja_Prezesa_2020_059_Erbitux	Rekomendacja nr 59/2020 z dnia 1 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)” .
Rekomendacja_Prezesa_2022_064_Keytruda	Rekomendacja nr 64/2022 z dnia 4 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”
Rekomendacja_Prezesa_2022_081_Opdivo	Rekomendacja nr 81/2022 z dnia 25 sierpnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”
Rekomendacja_Prezesa_2022_082_Yervoy	Rekomendacja nr 82/2022 z dnia 25 sierpnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) w programie lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”
Richman 2016	Richman SD, Southward K, Chambers P i wsp. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. 2016, J Pathol 238(4): 562-570.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rudzińska 2023	Rudzińska M, Kałuzińska-Kołat Ź, Kołat D i wsp. Rak jelita grubego jako choroba cywilizacyjna a ryzyko jej rozwoju w przebiegu przewlekłych stanów zapalnych oraz nietolerancji pokarmowych. 2023, ELIXIR, I, s. 69-77.
Saidi 2008	Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. 2008, East Afr Med J, 85 (6), s. 259-262.
Sandhu 2001	Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. 2001, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 10 (5), s. 439-446.

Santarelli 2008	Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. 2008, Nutr Cancer, 60 (2), s. 131-144.
Saravani 2021	Saravani K, Salarzaei M, Parooie F. Effect of KRAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis based on tumor sidedness and KRAS subtypes. 2021, Hum Antibodies 29(4): 275-284.
Scarpa 2014	Scarpa M, Castagliuolo I, Castoro C i wsp. Inflammatory colonic carcinogenesis: a review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis. 2014, World J Gastroenterol, 20 (22), s. 6774-6785.
SEOM 2019	Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E i wsp. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):46-54.
Shen 2022	Shen C, Tannenbaum D, Horn R i wsp. Overall Survival in Phase 3 Clinical Trials and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database in Patients With Metastatic Colorectal Cancer, 1986-2016: A Systematic Review. 2022, JAMA Netw Open 5(5): e2213588.
Shussman 2014	Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. 2014, Gastroenterol Rep (Oxf), 2 (1), s. 1-15.
Szczekliak 2023	Reguła J, Wyrwicz L Wysocki WM i wsp. Rak jelita grubego. Interna, B16.II.4.22. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.22 [dostęp: 04.07.2024 r.]
Świdarska 2014	Świdarska M, Choromańska B, Dąbrowska E i wsp. The diagnostics of colorectal cancer. 2014, Contemp Oncol (Pozn), 18 (1), s. 1-6.
Stanowisko_RP_2014_151_Zaltrap	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 151/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Zaltrap (aflibercept) (kod EAN: 5909991039400) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”
Stanowisko_RP_2014_152_Zaltrap	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Zaltrap (aflibercept) (kod EAN: 5909991039462) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”
Stanowisko_RP_2014_164_Vectibix	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumab) (kod EAN: 5909990646531) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”
Stanowisko_RP_2014_165_Vectibix	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumab) (kod EAN: 5909990646555) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”
Stanowisko_RP_2014_196_Erbitux	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Erbitux (cetuxymab) (kod EAN: 5909990035922) we wskazaniu: (zażółcone)
Stanowisko_RP_2014_197_Erbitux	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 197/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Erbitux (cetuxymab) (kod EAN: 5909990035946) we wskazaniu: (zażółcone)
Stanowisko_RP_2015_012_Avastin	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) (EAN: 5909990010486) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
Stanowisko_RP_2015_013_Avastin	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) (EAN: 5909990010493) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
Stanowisko_RP_2017_102_Lonsurf	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320618, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”

Stanowisko_RP_2017_103_Lonsurf	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320625, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
Stanowisko_RP_2017_104_Lonsurf	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320632, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
Stanowisko_RP_2017_105_Lonsurf	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320649, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
Stanowisko_RP_2017_106_Vectibix	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumab) kod EAN: 5909990646531, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
Stanowisko_RP_2017_107_Vectibix	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumab) kod EAN: 5909990646555, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
Stanowisko_RP_2018_012_Avastin	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
Stanowisko_RP_2019_091_Vectibix	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10: C18 - C20)”
Stanowisko_RP_2020_059_Erbitux	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10: C18 - C20)”
Stanowisko_RP_2022_062_Keytruda	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2022 z dnia 4 lipca 2022 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
Stanowisko_RP_2022_078_Opdivo	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”
Stanowisko_RP_2022_079_Yervoy	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”
Thygesen 2008	Thygesen LC, Grønbaek M, Johansen C i wsp. Prospective weight change and colon cancer risk in male US health professionals. 2008, Int J Cancer, 123 (5), s. 1160-1165.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Venderbosch 2014	Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS i wsp. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. 2014, Clin Cancer Res 20(20): 5322-5330.
Vuik 2019	Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M i wsp. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. 2019, Gut 68(10): 1820-1826.

- Wu 2012** Wu S, Feng B, Li K i wsp. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. 2012, Am J Med, 125 (6), s. 551-559.
- Wysocki 2023** Wysocki W, Wiercińska M. Rak jelita grubego - przyczyny, objawy, leczenie i rokowanie. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/choroby-nowotworowe/88022,rak-jelita-grubego-przyczyny-objawy-leczenie-i-rokowania> [dostęp: 04.07.2024 r.]
- Zhang 2019** Zhang Y, Zou JY, Wang Z i wsp. Fruquintinib: a novel antivascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of metastatic colorectal cancer. 2019, Cancer Manag Res 11: 7787-7803.
- Zyśk 2014** Zyśk R, Wysocki P, Wyrwicz L. Rak jelita grubego – społeczne znaczenie zmian w zakresie epidemiologii i możliwości leczenia w Polsce. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2014, tom 10, nr 4, 212-223.