



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Александра Ковачевић

**Ретроспективна упоредна анализа односа трошкова и
ефективности фармакотерапијских протокола, са или без
моноклонских антитела, у пацијената са колоректалним
карциномом**

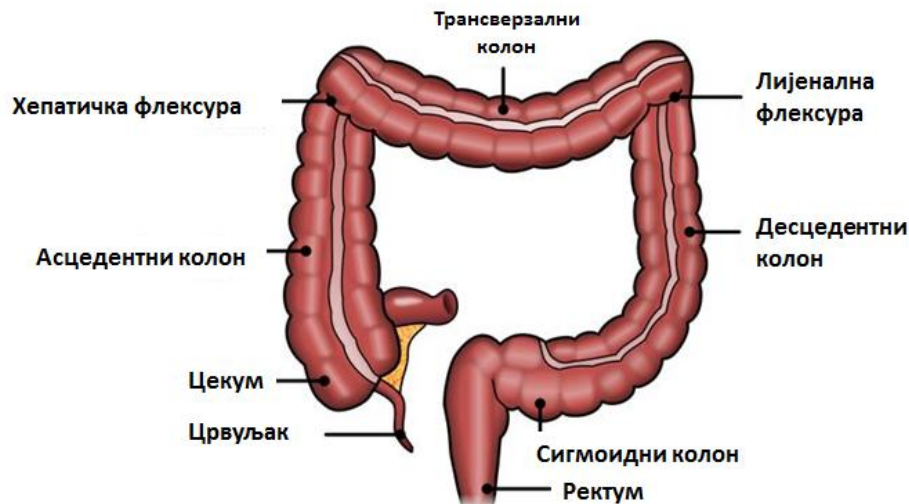
Докторска дисертација

Крагујевац, 2015. год.

1. УВОД

1.1. Анатомија и хистологија дебелог црева

Дебело црево је завршни део гастроинтестиналног тракта, дужине око 150 цм, које има јасно издвојене делове: црвуљак (апендикс, *appendix vermiformis*), цекум (*caecum*), асцендентни колон (*colon ascendens*), хепатичка флексура, трансверзални колон (*colon transversum*), лијенална флексура, десцендентни колон (*colon descendens*), сигмоидни колон (*colon sigmoideum*) и ректум (*rectum*)^(Irving i Catchpole, 1992) (Слика 1). Са спољашње стране, у његовој структури се издвајају следећи облици: уздужне пантљике састављене од лонгитудиналних мишићних влакана (*teniae coli*), испупчења између тенија (*haustreae*), попречни жлебови (*sulci transversi*) и масне ресице (*appendices epiploicae*)^(Ghahremani i sar, 1992).



Слика 1. Шематски приказ анатомије дебелог црева

Васкуларизација апендикса, асцендентног и трансверзалног колона је остварена преко десних грана горње мезентеричне артерије (*a. mesenterica superior*), док се десцендентни и сигмоидни колон, као и прва трећина ректума исхрањују путем грана доње мезентеричне артерије (*a. mesenterica inferior*). Доње две трећине ректума васкуларизују горња (*a. rectalis superior*), средња (*a. rectalis media*) и доња ректална артерија (*a. rectalis inferior*)^(Krivokuća, 2005). Аутономна инервација дебелог црева^(Irving i Catchpole, 1992) је остварена преко целијачног плексуса (*plexus coeliacus*), осим две дисталне трећине ректума које инервише *plexus pelvinus*. Парасимпатичка влакна у проксималном делу потичу од *n. vagus*, док у дисталном делу потичу од центара парасимпатикуса у бочним роговима сакралних сегмената кичмене мождине.

Зид колона се састоји од следећих слојева: слузокожа, подслузокожа (субмукоза), мишићни слој и сероза.

Слузокожа се састоји од епитела, *laminae propriae* и *laminae muscularis mucosae*. Епител је једнослојан и састављен доминантно од две врсте ћелија, ентероцита са рудиментарним микровилима и пехарастих ћелија које стварају слуз. Епител прави инвагинације у везивном ткиву *laminae propriae*, које представљају основну функционалну јединицу колона, крипте (Humphries i Wright, 2008). У њиховој основи, налазе се мултипотентне матичне ћелије, чијом деобом и даљом диференцијацијом настају остале интестиналне ћелије. У слоју *laminae propriae* се налази већи број лимфних фоликула, који могу да прођу и кроз *laminae muscularis mucosae* до субмукозе.

У субмукози, уз ћелије везивног ткива, смештени су неурони и нервна влакна субмукозног нервног плексуса.

Мишићни слој зида колона се састоји из унутрашњег кружног слоја и лонгитудиналног – спољашњег слоја. Серозни слој је спољашњи омотач колона и састављен је од растреситог везивног ткива и ендотела, садржи веће крвне судове.

1.2. Функције дебелог црева

Основне функције дебелог црева су апсорпција воде и електролита из химуса и депоновање фекалних материја до њиховог избацивања. Претежно се у проксималном делу врши апсорпција, док се у дисталном делу депонују фекалне материје. За вршење ових функција довољни су слаби покрети колона, који могу бити покрети мешања (комбиноване контракције кружног и лонгитудиналног мишића, који омогућавају сталну апсорпцију течности и растворених материја из химуса) и пропулзивни покрети - након пропулзије садржаја услед спорих, хаустралних контракција, почевши од трансверзалног колона до сигме настају масовни покрети који потискују фекалне материје у ректум. Након тога се ствара потреба за дефекацијом, укључујући рефлекс контракције ректума и релаксације аналног сфинктера.

У оквиру секреторне функције гастроинтестиналног тракта, у колону се у највећој мери секретује само слуз, која садржи велике количине јона бикарбоната. Функција слузи је да штити зид црева од механичких оштећења, као и од киселог садржаја фецеса, услед алкалне средине. Такође, због своје алкалне реакције (pH =8) слуз је адхерентно средство за слепљивање фекалних материја и штити зид црева од велике количине присутних бактерија.

У случају иритације дела дебелог црева, као што је то случај у току бактеријске инфекције у току ентеритиса, слузница лучи велике количине воде, електролита и вискозне алкалне слузи, што доводи до разблажавања иритантног фактора, дијареје и бржег опоравка од инфекције^(Guyton AC, 1996).

1.3. Подела и механизам настанка колоректалног карцинома

Колоректални карцином (КК) настаје услед малигне трансформације епителних ћелија колоне. Сматра се да у највећем броју случајева (око 70%) није наследан, тј. представља спорадичну форму овог обољења, код 3-5% случајева је у питању наследна (хередитарна) форма, а 10-30% оболелих има породични облик ове болести.

Најчешћи наследни предиспонирајући синдроми за настанак КК су фамилијарна аденоматозна полипоза (ФАП), Линч синдром или наследни неполипозни колоректални канцер (НН КК), *Peutz-Jeghers*-ов синдром, незнатна аденоматозна полипоза колоне, јувенилни полипозни синдром, фамилијарни улцерозни колитис или Кронова болест^(Cruz-Bustillo, 2004; Brenner i sar, 2014).

ФАП је одговоран за настанак 1-2% свих КК и настаје наслеђивањем мутираног APC (*adenomatous polyposis coli*) гена на хромозому 5q. Има веома карактеристичан клинички фенотип, који се манифестује настанком великог броја полипа, од неколико стотина до неколико хиљада. Полипи се могу јавити и у горњим деловима гастроинтестиналног тракта, а тумори и на другим местима у организму.

НН КК чини 3-5% свих КК. Настаје као резултат мутације било ког од 5 *mismatch repair* (MMR) гена. Аденоми се јављају ретко, никад у великом броју и велики су. Ову болест карактерише развој КК код млађих особа.

Ризик за оболевање од КК је 2-3 пута већи код особа чији су први сродници имали ову болест. Сматра се да око 20% особа оболелих од КК има блиске сроднике са овом болешћу^(Cruz-Bustillo, 2004; Министарство здравља РС, 2013).

Рак колоректума удружен са инфламаторним болестима црева (*IBD*) (Кронова болест и улцерозни колитис) чини 1-2% свих случајева КК, али је одговоран за смрт 10-15% пацијената оболелих од *IBD*. Пошто је инциденција настанка Кронове болести и улцерозног колитиса највећа код млађе популације, просечна старост пацијената оболелих од КК удруженог са *IBD* је мања него код оболелих од спорадичног КК (40 – 50 у поређењу са 60 година)^(Mattar i sar, 2011).

У односу на молекулске механизме, идентификоване су две главне промене одговорне за настанак колоректалног карцинома: хромозомска и микросателитска нестабилност.

Хромозомска нестабилност је класични пут, одговоран за 85% случајева настанка тумора. Сматра се да долази до раних мутација на *APC* (*adenomatous polyposis coli*) гену током настанка полипа, мутације на *K-ras* онкогену настају током аденоматозног стадијума, док мутације на *p53* и делеције на *18q* хромозому наступају истовремено са преласком у малигнитет. *APC* је тумор супресорски ген на хромозому *5q*, који кодира настанак *APC* протеина. Овај протеин везивањем за β -катенин гради комплекс, стимулише његову деградацију и спречава нагомилавање и транслокацију у једро, где би стимулисао транскрипцију мултиплих гена укључених у раст и инванзивност тумора. Већина мутација на *APC* гену доводи до превременог завршетка формирања *APC* протеина и самим тим, његове немогућности да обавља функцију. Код 34-72% случајева спорадичног КК пронађена је мутација на *APC* гену, па се сматра да *APC*- β -катенин пут има велику улогу у колоректалној карциногенези (Takayama i sar, 2006).

Мутације тумор-супресорског гена *p53* су пронађене код 40-50% случајева спорадичног КК, и ови пацијенти имају краће време преживљавања од оних без мутације овог гена. Протеин *p53* нормално би требало да индукује заустављање G1 фазе ћелијског циклуса или ћелијску апоптозу, па мутација овог гена има велику улогу у прогресији тумора.

Код 40-65% оболелих од КК детектована је и мутација *K-ras* онкогена. Мутирани *K-ras* протеин активира различите ефекторске путеве и стимулише раст ћелија, која, уколико је већ наступила мутација на *APC* гену, брже расте и развија се већи тумор.

Тачкасте мутације су откривене на *DCC* (*deleted in colorectal cancer*) гену, код око 6% пацијената са спорадичним КК, чији протеин има улогу у адхезији ћелија (Takayama i sar, 2006).

Микросателитска нестабилност карактерише око 15% свих случајева настанка КК. Микросателити су кратке, репетитивне секвенце ДНК које су пронађене у туморском геному и подложне су мутацијама. Најчешће грешке настале услед микросателитске нестабилности су погрешно упаривање база услед мутација у *MMR* гену, инсерције или делеције у регионима ДНК које доводе до погрешног кодирања протеина и њихове недовршености (Sinicrope i Sargent, 2012).

1.4. Епидемиолошке карактеристике колоректалног карцинома

Чињеница је да је тренутно КК трећи по броју оболелих мушкараца у свету од свих малигних болести (10% од свих случајева канцера у 2012. год.), а други код жена (9,2 %). Инциденција оболевања од ове болести варира у зависности од развијености региона, већа је у развијеним земљама него у неразвијеним, а однос броја оболелих мушкараца и жена је у корелацији са географским регионом. У Централној и Источној Европи, стандардизована стопа инциденције је за мушкарце око 35, а за жене 22 на 100.000, што приближно одговара и подацима развијених земаља Западне Европе. Међутим, морталитет од ове болести је нижи у богатијим земљама него у сиромашнијим. Подаци за Централну и Источну Европу показују да је стандардизована стопа морталитета (на 100.000) око 20 за мушкарце и 12 за жене, у односу на високо развијене земље Западне Европе, где ова вредност износи 13 за мушкарце и 8 за жене (Ferlay i sar, 2012).

Рак колоректума је други по броју оболелих мушкараца од малигних болести у Србији (одмах након канцера плућа), а на четвртом месту код жена (већу инциденцију има карцином дојке, грлића материце и плућа). Подаци за Србију из 2011. год. се подударају са подацима осталих земаља Централне и Источне Европе. Стандардизована стопа инциденције од рака колона и ректума износила је 30,3 за мушкарце (1502 новооболелих), односно 18,2 (1044 нових случајева) за жене. И стандардизована стопа морталитета у Србији од ове болести је сличнија неразвијенијим европским државама, на 100.000 становника износи 18,6 за мушкарце и 11,1 за жене (Zdravstveno-statistički godišnjak RS, 2013), па Србија припада земљама са високим морталитетом.

1.5. Фактори ризика за настанак колоректалног карцинома

Фактори ризика се могу класификовати на непроменљиве и променљиве, односно подложне превенцији.

У непроменљиве факторе ризика спадају: узраст (ризик од настанка рака колоректума расте са годинама старости и највећи је код особа старијих од 50 година, чак више од 14 пута у односу на млађе); позитивна лична анамнеза за полипозу; претходно оперисан рак колоректума (чак 4 пута је већи ризик за појављивање новог примарног тумора); инфламаторна обољења црева (Кронова болест и улцерозни колитис – особе са овим

болестима имају 2,5 – 3 пута већи ризик да оболе од КК у односу на општу популацију, што опет, зависи од степена инфламације и дужине трајања инфламаторне болести) (Министарство здравља РС, 2013); наследни фактор (код око 50% случајева оболелих који имају позитивну породичну анамнезу за КК пронађена је мутација у ризичним *MMR* генима (Win i sar, 2012), затим ФАП, Линчов синдром, *Peutz-Jeghers*-ов синдром).

У факторе ризика подложне превенцији спадају: исхрана (исхрана богата воћем и поврћем, нарочито витаминима, минералима, антиоксидансима и природно дијететским влакнима из легуминоза и цереалија смањује ризик за настанак КК, док га повећан унос црвеног меса и месних прерађевина, скроба и шећера повећава (Potter, 1999)), гојазност и дијабетес (повећавају ризик), редовна физичка активност, препарати калцијума, витамина Д, аспирин, хормонска супституциона терапија код жена у менопаузи (смањују ризик) (Win i sar, 2012), алкохол и пушење (повећавају ризик) (Министарство здравља РС, 2013).

1.6. Мере превенције, откриће болести у раном стадијуму и успостављање дијагнозе колоректалног карцинома

Мере примарне превенције обухватају све мере и поступке који се спроводе да би се спречио настанак КК. Уколико се смањи степен изложености факторима ризика који доприносе настанку ове болести (нпр. неадекватна исхрана, конзумирање алкохола и пушење, прекомерно седење и нередовна физичка активност), могуће је смањити инциденцију рака колоректума (Министарство здравља РС, 2013).

У оквиру секундарне превенције, спроводе се мере ране детекције, што утиче на успешност лечења јер се тако ова болест може открити у ранијим стадијумима. Према препорукама Америчког удружења лекара (*American College of Physicians*), за следеће методе постоје поуздани докази о њиховој ефикасности: тест за откривање окултног крварења у столицу (*FOBT - fecal-ocult-blood-test*), флексибилна сигмоидоскопија и оптичка колоноскопија (Qaseem i sar, 2012). Од осталих метода, могуће је применити и сигмоидоскопију, иригографију са двоструким контрастом, СТ колонографију са виртуелном колоноскопијом и сл. У рандомизованим епидемиолошким студијама доказано је да је могуће смањити морталитет од КК у зависности од изложености становништва скринингу, које је обухватило *FOBT* и ендоскопске прегледе колоне. Најбољи резултати, међу европским земљама, добијени су у Аустрији, где је 61% анкетираних учесника радило *FOBT*, 35% мушкараца ендоскопски преглед колоне, а

морталитет од КК се смањио за 39% код мушкараца и 47% код жена. Насупрот томе, у Грчкој је само 8% анкетираних мушкараца радило ендоскопски преглед колоне, а морталитет од КК је порастао за 30% код мушкараца и 2% код жена (Autier i sar, 2013).

За дијагностиковање КК, важно је узети добру анамнезу од пацијента и препознати клиничку слику ове болести. У оквиру клиничке слике, карактеристични су следећи симптоми: ректално крварење, болови у абдомену и промене у ритму пражњења црева, односно опстипација и дијареја. Њима се придружују анемија, мучнина, повраћање и исцрпљеност. Анорексија – кахексија се обично види у одмаклој фази болести, са метастазама, и веома је значајан узрок морбидитета и морталитета, који додатно нарушава и квалитет живота (Rančić i sar, 2014). Просечно трајање симптома може бити од 2 недеље (позитиван *FOBT*) па до 27 недеља, када је губитак тежине у питању (Majumdar i sar, 1999).

Уз анамнезу, важно је урадити физикални преглед, односно палпацију абдомена и ректални преглед. Може се урадити тест за откривање окултног крварења у столицу (*FOBT*), затим иригографија са двоструким контрастом и применити ендоскопске методе (ректо-сигмоидоскопија, ендоскопска колоноскопија), виртуелна колоноскопија, снимање комјутеризованом томографијом грудног коша, абдомена и карлице за преоперативну процену евентуалне проширености тумора, позитронска емисиона томографија. Колоноскопија је данас једна од најзаступљенијих медицинских процедура у свету. Главна корист од ње је могућност прегледа колоне и ректума у једном акту, детекција евентуалних карцинома и полипа, као и њихово уклањање и биопсија. Може се урадити у аналгоседацији. Могућност да се овом методом не пронађу велики аденоми (већи од 1 цм) износи 6-12%, а карциноми око 5% (Министарство здравља РС, 2013).

У новије време, могу се тестирањем ДНК из столице са високом поузданошћу детектовати неоплазме са оба зида црева, и то у раном стадијуму КК, као и велики аденоми (Ahlquist i sar, 2012).

Раст и развој тумора настаје као резултат комплексних интеракција између самог туморског ткива и околног стромалног ткива, укључујући крвне судове и ћелије имунског система. Хронична инфламација има значајну улогу за развој тумора. Инфилтрација лимфоцита у ткиво примарног колоректалног тумора, са различитим лимфоцитним субпопулацијама, утиче и на туморски неизмењено, нормално ткиво, при чему се ослобађају протеини акутне фазе, који би могли да се искористе за праћење овог процеса (Chua i sar, 2011).

У оквиру лабораторијских претрага, одређује се комплетна крвна слика (због евентуалне анемије), ензими јетре, као показатељи њене функције, карактеристични тумор маркери (*CEA – carcinoembryonic antigen, CA 19.9 – carbohydrate antigen, CA 242, TPA, TIMP-1*).

CEA је високомолекуларни гликопротеин и припада суперфамилији имуноглобулина. Има улогу у бројним биолошким процесима, између осталог у ћелијској адхезији, имунитету и апоптози. Због своје мале сензитивности (око 40%) и специфичности 90%, није погодан биомаркер за рану детекцију КК. Међутим, у постоперативном праћењу, он је добар показатељ рекурентне / метастатске болести са сензитивношћу око 80% и специфичношћу 70%. Штавише, код асимптоматских пацијената, *CEA* је био најфреквентнији индикатор рекурентне болести (Duffy i sar, 2003). Праћење концентрације *CEA* свака 2 – 3 месеца најмање 3 године од постављања дијагнозе код пацијената који су имали куративну хируршку интервенцију дало је боље исходе него код пацијената код којих ово мерење није спроведено. Под повећањем концентрације *CEA* сматрају се оне које су за 30% веће од претходно измерених (Duffy, 2013). Једна од главних мана овог маркера је чињеница да 20-30% пацијената са КК нема његове повећане нивое у серуму.

CA 19.9 је мање осетљив тумор маркер од *CEA* на присуство КК и није од значаја за рану детекцију ове болести. Међутим, његови повишени преоперативни нивои корелирају са неповољним исходом код таквих пацијената, па би такво праћење овог параметра било корисно као независни прогностички показатељ. То би могло да важи и за одређивање серумских вредности неких других маркера као што су *CA 242, TPA, TIMP-1*, за које не постоје довољно јаки докази у прилог рутинског одређивања у клиничкој пракси (Chua i sar, 2011).

1.7. Одређивање стадијума карцинома дебелог црева

Након постављене дијагнозе колоректалног карцинома неопходно је одредити степен узнапредовалости тумора, локално и удаљено, на местима евентуалног метастазирања. Одређивање стадијума се изводи коришћењем неколико признатих метода класификације, од чега је најчешће коришћен систем Америчког заједничког комитета за карцином (*AJCC - American Joint Cancer Comitee*) / Уније за међународну контролу канцера (*UICC – Union for International Cancer Control*) *TNM (T-tumor, N-node, M-metastases)*, 7. ревизија.

Ознака Т се односи на тумор на месту настанка: T_x – величина и ширење примарног тумора се не може одредити; T_0 – не постоји доказ о постојању примарног тумора; T_{is} – тумор „*in situ*“, налази се на месту настанка или до *laminae propriae* мукозе; T_1 – тумор продире кроз субмукозни слој; T_2 – тумор је захватио мишићни слој црева; T_3 – тумор је пробио зид црева и захватио периколоректална ткива; T_{4a} – тумор продире до површине висцеларног перионеума; T_{4b} – тумор је директно захватио или продро у околне органе.

Ознаком N обележено је стање регионалних лимфних чворова: N_x – не може се проценити захваћеност регионалних лимфних чворова; N_0 – нису пронађене метастазе у регионалним лимфним чворовима; N_1 – метастазе постоје у 1-3 регионална лимфна чвора (N_{1a} – у једном, N_{1b} – у 2-3 лимфна чвора, N_{1c} – туморски депозити су пронађени у субсерозном слоју или у перитонеалном ткиву); N_2 – метастазе примарног тумора су пронађене у 4 или више регионалних лимфних чворова (N_{2a} – у 4-6, N_{2b} – у 7 или више).

M је ознака за одсуство или присуство удаљених метастаза: M_0 – нису присутне удаљене метастазе; M_1 – постоје удаљене метастазе примарног тумора (M_{1a} – метастазе постоје у једном органу или удаљеним лимфним жлездама, нпр. у јетри, плућима, јајницима, M_{1b} – метастазе су присутне у више органа или се налазе на перитонеуму)^(AJCC, 2015).

Груписањем појединих TNM стадијума добијају се четири општа стадијума, која су упоређена са другим коришћеним системима класификације и приказана у Табели 1.

Табела 1. *TNM* систем класификовања колоректалног карцинома, *AJCC/ UICC*, 7. ревизија (*AJCC*, 2015).

Стадијум	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	Класификација по <i>Dukes-у</i>	Модификована <i>Astler-Coller</i> класификација	
0	<i>Tis</i>	N0	M0	-	-	
I	T1	N0	M0	A	A	
	T2	N0	M0	A	B1	
II	IIA	T3	N0	M0	B	B2
	IIB	T4a	N0	M0	B	B2
	IIC	T4b	N0	M0	B	B3
III	IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
		T1	N2a	M0	C	C1
	IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
		T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
		T1-T2	N2b	M0	C	C1
	IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
T3-T4a T4b		N2b N1-N2	M0 M0	C C	C2 C3	
IV	IVA	било који <i>T</i>	било који <i>N</i>	M1a	-	-
	IVB	било који <i>T</i>	било који <i>N</i>	M1b	-	-

При хируршком одређивању стадијума, за правилну процену евентуалне проширености тумора у лимфним чворовима, потребно је прегледати бар 12 чворова (*Labianca i sar, 2013*).

1.8. Терапија колоректалног карцинома

Прогноза ове болести у јасној је корелацији са одређеним *TNM* стадијумом, укључујући и степен продирања тумора кроз зид црева и захваћеност лимфних чворова. Морају се узети у обзир и други фактори, као што су експресија *p53*, *K-ras* и *Bcl (B-cell lymphoma)* гена, који утичу на апоптозу и диференцијацију ћелија (*Han i sar, 2006*); *TGF- α* (*transforming growth factor α*) и *EGFR (epidermal growth factor receptor)*, који имају кључну улогу у прогресији болести (*Sasaki i sar, 2008*), постојање опструкције или перфорације црева. Повишене вредности тумор маркера *CEA* и *CA 19.9* пре започетог лечења обично имају негативан прогностички значај.

Први приступ лечењу рака колоректума је хируршки, односно треба разматрати операбилност тумора. Осим његове ресекције, уколико је операбилан, треба одстранити најмање 12 - 14 лимфних чворова. Ако постоје до 4 метастазе у јетри које је могуће уклонити једном ресекцијом, онда је индикована и радикална хируршка интервенција.

Радиотерапија се примењује да би се смањио ризик од појаве локалног рецидива или смањила величина тумора у циљу радикалне хируршке интервенције (*Ministarstvo zdravlja RS, 2013*). Уопштено посматрајући, петогодишње преживљавање оболелих од рака

колоректума детектованог у једном од прва три стадијума и након хируршке ресекције без даље хемиотерапије, износи: у првом стадијуму 85-95%, у другом 60-80% а у трећем 30-60% пацијената.

1.8.1. Адјувантна хемиотерапија

Адјувантна хемиотерапија је системско лечење у циљу смањења ризика од релапса болести или смрти, а након ресекције примарног тумора. Постоје поуздани докази, на основу којих су донете препоруке, да се адјувантна хемиотерапија примењује код пацијената у трећем и „високо ризичном“ другом стадијуму болести^(Labianca i sar, 2013). Пацијенти који се сматрају високо ризичним, имају мање од 12 прегледаних лимфних чворова и/или лоше диферентован тумор, васкуларну, лимфатичну или перинеуралну инвазију, опструкцију или перфорацију црева.

Основу хемиотерапије колоректалног карцинома чини **5-флуороурацил (5-FU)**. Овај цитотоксични лек спада у групу антиметаболита, аналог је урацила и има атом флуора на месту С-5 уместо водониковог атома. Брзо улази у ћелију механизмом олакшаног транспорта, као и урацил. Интраћелијски се конвертује до неколико активних метаболита, као што су флуороеоксиуридин - монофосфат (*FdUMP*), - трифосфат (*FdUTP*) и флуороуридин трифосфат (*FUTP*), који инхибирају деловање тимидилат синтазе (*ТС*) и уметањем ометају синтезу RNK и DNK. Преко 80% 5-FU се разграђује у јетри, у којој је велика експресија ензима дихидропиримидин дехидрогеназе (*DPD*) који катаболише 5-FU до дихидрофлуороурацила (*DHFU*) и излучује се урином^(Thomas i Zalcborg, 1998). Ензим *ТС* метилацијом и уз помоћ редукованог фолата, катализује настанак деокситимидин монофосфата (*dTMP*), једног од три нуклеотида који гради пиримидинску базу тимин, неопходну за синтезу и поправку DNK. Инхибицијом овог ензима, активни метаболити 5-FU ометају синтезу и репарацију DNK. Други механизам деловања активних метаболита 5-FU је уметање *FUTP* у RNK, ометајући њене нормалне процесе и функционисање. Утврђена је значајна корелација између уметања 5-FU у RNK и губитка клоногеног потенцијала ћелија колоректалног канцера.

За модулацију деловања 5-FU у смислу потенцирања његове цитотоксичне активности, уз терапију овим леком додаје се леуковорин (фолинска киселина, *LV*), који се уласком у ћелију трансформише до метилентетрахидрофолата (*CH₂THF*), повећава његову

концентрацију, везује за ензим *TS* и самим тим стабилизује комплекс *FdUMP – TS* (Longley i sar, 2003).

Режим дозирања 5-FU/ LV може бити болусни, једном дневно у трајању од 5 дана, у једномесечним циклусима, током 6 месеци (*Mayo* режим). Уколико се примењује болус, једном недељно, током 6 месеци, онда је у питању *Roswell Park* режим. *DeGramont* режим подразумева примену инфузије 5-FU/ LV у трајању од 22 сата, током два дана, уз њихову претходну болус примену. Између ових хемиотерапијских режима нема значајне разлике у погледу DFS (*Disease-free survival*), али је *DeGramont* режим показао нешто бољи профил токсичности у односу на претходна два (Ministarstvo zdravlja, 2013; Labianca i sar, 2013).

Да би се превазишли проблеми везани за интравенску примену 5-FU/ LV, формулисан је орални облик 5-FU, **капецитабин**, који представља пролек, чији је једини активни метаболит 5-FU. Након оралне примене, капецитабин се у неизмењеном облику ресорбује кроз танко црево и има биорасположивост скоро 100%. Метаболише се у јетри до још увек неактивног метаболита 5-деокси-5-флуоро-цитидина (*5-DFCR*). Ензим цитидин деаминаза, који је присутан у великој мери у јетри, плазми и туморском ткиву, конвертује *5-DFCR* у 5-деокси-5-флуоро-урацил (*5-DFUR*), који се под утицајем ензима тимидин фосфорилазе у туморском ткиву метаболише до 5-FU. У поређењу са неизмењеним ткивом, у туморским ћелијама је пронађена 3 – 10 пута већа концентрација овог ензима, што омогућује циљано цитотоксично деловање 5-FU на малигно измењено ткиво (Walko i Lindley, 2005).

У најчешће нежељене реакције на 5-FU/LV спадају кардиотоксични нежељени догађаји; поремећаји на нивоу крви и лимфног система; гастроинтестинални поремећаји, који се јављају веома често и могу бити животну угрожавајући (мукозитис, анорексија, водена дијареја, мучнина, повраћање); алопеција; синдром „шака – стопало“ (нарочито код продужене примене и континуиране инфузије високих доза лека); бронхоспазам; имуносупресија (SPC 5-FU Ebewe, 2015). Нежељене реакције на капецитабин у поређењу са 5-FU/LV као што су дијареја, мучнина, повраћање, стоматитис, алопеција, неутропенија се значајно ређе јављају. Једина реакција која се значајно чешће појављује је синдром „шака – стопало“, по неким ауторима чак у 62% пацијената који су узимали капецитабин, у поређењу са 10% оних који су примали 5-FU/LV (Scheithauer i sar, 2003).

Оксалиплатин је цитотоксични лек, дериват платине, који формирањем интер- и интраланчаних веза у DNK омета њену транскрипцију и репликацију. У поређењу са

осталим дериватима платине који се користе у онкологији, цисплатином и карбоплатином, оксалиплатин је ефикасан у лечењу колоректалног карцинома. Може се користити код пацијената који су резистентни на терапију са 5-FU/LV, а у *in vitro* и *in vivo* студијама доказано је његово синергистичко дејство у комбинацији са 5-FU/LV (SPC Oxaliplatin Hospira, 2015), тако што побољшава одговор пацијената на терапију и продужава период преживљавања без прогресије болести (*PFS – progression-free survival*) (Arango i sar, 2004). Најчешћи нежељени ефекти који јављају након примене оксалиплатина са 5-FU/LV су гастроинтестинални поремећаји (дијареја, мучнина, повраћање, мукозитис), хематолошки поремећаји (неутропенија, тромбоцитопенија), неуролошки поремећаји (периферна сензорна неуропатија која може настати и након акутне примене оксалиплатина, као и након акумулације вишестуких доза овог лека) (Scheithauer i sar, 2003). У адјувантном лечењу колоректалног карцинома, након хируршког лечења, основна је примена двоструке терапије, комбинације различитих режима 5-FU/LV или капецитабина са оксалиплатином. Због могуће периферне сензорне неуротоксичности оксалиплатина, током и након лечења се мора обратити пажња на евентуални настанак парестезија или дизестезија, са пратећим болом или без њега, које ометају функционисање пацијента. У том случају, прекида се давање оксалиплатина, а 5-FU/LV или капецитабин треба наставити по предвиђеном терапијском режиму. У случајевима када је оксалиплатин контраиндикован, онда се примењује монотерапија са 5-FU/ LV или оралним обликом 5-FU, капецитабином. Оптимална дужина трајања адјувантне хемиотерапије је 6 месеци (Ministarstvo zdravlja 2013; Labianca i sar, 2013).

1.8.2. Хемиотерапија метастатског колоректалног карцинома

Релативно великој стопи смртности од колоректалног карцинома (Ferlay i sar, 2013) сигурно доприноси и чињеница да је присуство метастаза утврђено код 25% пацијената већ при постављању иницијалне дијагнозе, а још половина оболелих ће развити метастазе у току лечења (Van Cutsem i sar, 2014). Због тога лечење метастатског КК заузима посебно место у клиничкој онкологији. Оптимална терапијска стратегија се базира на клиничкој процени болести, раширености и брзини појаве метастаза, симптомима болести, као и на основу фактора у вези са пацијентом (постојање евентуалних придружених болести пацијента, старост, перформанс статус) и фактора у вези са лековима. Пацијенти могу имати јасно ресектабилне метастазе у јетри, код неких је могуће хемиотерапијом постићи смањење метастаза, код интермедијарне групе пацијената није реално постићи

ресектабилност али јесте регресију метастаза и ублажити симптоме, док је код последње групе циљ одложити прогресију болести и продужити преживљавање (Ministarstvo zdravlja RS, 2013). У последњих неколико година повећана је медијана преживљавања пацијената са метастатским КК, који су учествовали у клиничким испитивањима, на 30 месеци (Van Cutsem i sar, 2014).

Цитотоксичну терапију прве линије код пацијената са метастатским КК чине 5-FU/LV или капецитабин, у различитим облицима и терапијским режимима примене. Инфузиона примена 5-FU/LV је показала мању токсичност од његовог болус давања, а орални облик – капецитабин – је алтернатива парентералној примени 5-FU/LV. Применом комбинације 5-FU/LV (или капецитабина) са оксалиплатином (протоколи FOLFOX или XELOX) или са иринотеканом (FOLFIRI или XELIRI) добијен је висок степен одговора на терапију, дужи период преживљавања без прогресије болести и укупно преживљавање у односу на монотерапију са 5-FU/LV (Van Cutsem i sar, 2014). Сврха примене комбиноване терапије у овој индикацији је синергистичко деловање лекова различитих механизма цитотоксичности, као и постизање терапијског ефекта коришћењем нижих доза и, према томе, побољшане безбедности (Mayer, 2009).

Иринотекан је аналог камптотецина, природног цитотоксичног лека, који је изолован из биљке *Camptotheca acuminata*. Делује као инхибитор топоизомеразе-1, тако што се везује за комплекс који гради овај ензим са ДНК током њене репликације, доводи до прекида двоструког ланца ДНК и апоптозе ћелије. Иринотекан је пролек, који се метаболише до свог активног метаболита SN-38, уз помоћ хуманих ензима карбоксил естераза CES 1 и CES 2. До неактивних метаболита конвертују га ензими из система р450 CYP 3A4, док се активни метаболит SN-38 инаktivира глукуронидацијом уз помоћ ензима UDP-глукуронозил трансферазе. Интериндивидуалне варијације у експресији овог ензима, због његовог полиморфизма, доводе и до значајних разлика у терапијској ефикасности лека, као и до испољавања његове токсичности (McWhirter i sar, 2013). Најчешће нежељене реакције које настају при монотерапији иринотеканом су: одложена дијареја (тешка дијареја као манифестација токсичног деловања иринотекана, ограничава повећање дозе овог лека); мучнина и повраћање; тешка неутропенија и анемија, као и инфективне епизоде удружене са неутропенијом; тежак акутни холинергички синдром; реверзибилна алопеција; пролазни пораст трансаминаза у лабораторијским испитивањима. У комбинацији са капецитабином или бевацизумабом, могу се чешће испољити нежељене реакције карактеристичне за терапију овим

лековима, као што су тромбоза или емболизам, реакције преосетљивости, исхемија срца, инфаркт миокарда, фебрилна неутропенија (SPC Campto, 2015).

Друга линија терапије зависи од претходно примењене прве линије. Уколико су прво примењени само флуоропиримидини, онда се наставља са комбинованим протоколима са оксалиплатином или иринотеканом. Уколико је у првој линији примењен неки комбиновани протокол, онда се наставља комбинацијом других непримењених лекова (Ministarstvo zdravlja RS, 2013).

У последњих 10 година је начињена велика промена у терапији метастатског КК увођењем „циљане“ или „биолошке“ терапије. Моноклонска антитела први пут добијају званичан статус у водичима – препорукама за третман колоректалног карцинома у 2005. год., у смерницама које је израдила радна група Европског друштва за медицинску онкологију, као могућност примене код пажљиво одабраних пацијената, уз осталу хемиотерапију (Edwards i sar, 2012). Тренутно су у свету регистровани за ову индикацију: моноклонско антитело - инхибитор васкуларног ендотелног фактора раста бевацизумаб и рекомбинантни протеин афлиберцепт, инхибитори епидермалног фактора раста цетуксимаб и панитумумаб, као и инхибитор тирозин киназе, регорафениб (Brenner i sar, 2014). У оквиру препорука објављених у важећем националном водичу (Ministarstvo zdravlja RS, 2013), у Србији се за третман одмаклог КК користе, у оквиру циљане терапије, бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб, док се осигурањима обавезног здравственог осигурања рефундира примена лекова бевацизумаб и цетуксимаб (Kovačević i sar, 2014).

Бевацизумаб, рекомбинантно хуманизовано моноклонско IgG1 антитело, регистрован је први пут у Србији 2005. године, за третман болесника са метастатским карциномом колоне или ректума, у комбинацији са хемиотерапијом на бази флуоропиримидина (SPC Avastin, 2015). Бевацизумаб је настао као последица вишевековног сазнања да малигни тумори индукују настанак нових, ненормалних, крвних судова. Још је 1907. године указано на чињеницу да су ови крвни судови мањи, разгранатији и хаотичнији од оних који се налазе у туморски-неизмењеном ткиву. Револуцију је покренуо др Џуда Фолкман, предлогом да би се блокирањем ангиогенезе, фундаменталног догађаја који омогућава раст и метастазирање тумора, зауставило даље напредовање тумора. Сматра се да је кључни фактор у туморској ангиогенези, уз помоћ бројних проангиогених и антиангиогених фактора, васкуларни ендотелни фактор раста - *VEGF* (*vascular endothelial growth factor*). *VEGF* локално ослобађају малигно и инфламаторно измењене

ћелије. Он повећава пропустљивост околних крвних судова и омогућава миграцију ендотелних ћелија. Уз то, стимулише ослобађање деградационих фактора из ендотела, који разарају интерстицијални матрикс. Миграцијом и пролиферацијом ендотелних ћелија настају „изданци“ нових крвних судова, који даље привлаче циркулишуће прекурсоре ендотела из костне сржи и формирају гране нових крвних судова, који се не диференцирају до краја у капиларе, артериоле и венуле. Овако настала туморска васкуларна мрежа је неправилног облика (интензивно разграната, извитопереног правца) и структурно ненормална (постоје пукотине у везама између ендотелних ћелија што доводи до хиперпермеабилности оваквог крвног суда; перцити су лабаво повезани са ендотелом).

Фамилију *VEGF* чине броји гликопротеини, од којих је најбоље окарактерисан *VEGF-A*, хомодимерни гликопротеин. *VEGF* испољава свој ефекат везивањем за своје бројне рецепторе на површини ћелије (*VEGFR* - *vascular endothelial growth factor receptor*), укључујући *VEGFR-1* и *VEGFR-2*, покреће интрацелуларну сигналну каскаду, која доводи до повећане ангиогенезе. Прекомерна експресија *VEGF* се често виђа код малигнућ ћелија и тумора; стимулишу је хипоксија, експресија неких онкогена, цитокина, хормона и сл. (Ellis, 2006). Бевацизумаб се специфично везује за *VEGF-A*, блокира његово везивање за рецепторе *VEGFR-1* и *VEGFR-2*; самим тим инхибира процес ангиогенезе, односно доводи до регресије постојећих малих крвних судова, нормализације васкулатуре тумора, инхибиције неоваскуларизације, до потенцијалног смањења величине тумора и инхибиције даљег раста (Mukherji, 2010). Примена овог моноклонског антитела у комбинацији са стандардном хемиотерапијом у првој или другој линији терапије донело је клиничка побољшања тока болести код пацијената са метастатским КК у смислу укупног преживљавања и преживљавања без прогресије болести (Popov i sar, 2007).

У најтеже, до сада забележене, нежељене реакције на бевацизумаб спадају гастроинтестиналне перфорације (код 2% пацијената са метастатским КК), хеморагија и артеријска тромбоемболија. Веома често се јављају фебрилна неутропенија, леукопенија, тромбоцитопенија, периферна сензорна неуропатија, хипертензија, дијареја, мучнина и повраћање, астенија и умор (SPC Avastin, 2015).

Цетуксимаб је химерно моноклонско IgG1 антитело, добијено рекомбинантном DNK технологијом. Индикован је за терапију пацијената са метастатским КК, који имају немутирани, тј. *wild-type K-ras* онкоген и експримирају рецепторе за епидермални фактор раста (*EGFR* – *epidermal growth factor receptor*). *EGFR* је трансмембрански

рецептор из групе тирозин киназа, кога стимулишу фактори раста, трансформишући фактор раста α (*TGF- α*) и епидермални фактор раста (*EGF*) везивањем за његов екстрацелуларни домен, који активира, потом, интрацелуларни домен овог рецептора што резултује фосфорилацијом тирозина. Тада се формирају сигнални комплекси у цитоплазми, активира се транскрипција гена што индукује процесе у ћелији као што је пролиферација. Цетуксимаб се специфично везује високим афинитетом (који је до 5 до 10 пута већи од афинитета ендогених лиганата) за *EGFR*, блокира га и спречава његову активацију. Тиме се инхибира ћелијска прогресија и ћелијски циклус се зауставља у фази G1. Протеин, производ *K-ras* онкогена, главни је нисходни сигнални преносилац *EGFR*-а. У хуманим туморима је *K-ras* један од најчешће активираних онкогена. У случајевима када дође до његове мутације на циљним местима, *K-ras* протеин се може активирати независно од *EGFR* сигналног пута. У неким *in vitro* студијама на културама карциномских ћелија, цетуксимаб је инхибирао *EGF*-зависну секрецију ангиогених фактора и испољио антиангиогену активност. Додатно је утврђено да може да стимулише апоптозу ћелије, мењајући однос експримираних проапоптотичних и антиапоптотичних гена, *Bax* и *Bcl-2*, у корист првих и активира ефекторске каспазе. Цетуксимаб се примењује код метастатског КК у комбинацији са хемиотерапијом на бази иринотекана, као прва линија терапије у комбинацији са FOLFOX режимом, а могућа је монотерапија овим леком у случају неуспеха терапије са оксалиплатином и иринотеканом, или код пацијената који слабо подносе иринотекан. Код пацијената са мутираним *K-ras* онкогеном, показао је негативне ефекте у погледу преживљавања без прогресије болести, било у монотерапији, било у комбинацији са хемиотерапијом (Baselga, 2001; SPC Erbitux, 2015).

Промене на кожи се јављају код више од 80% лечених пацијената и представљају главна нежељена дејства цетуксимаба. Хипомагнезијемична се јавља код више од 10% пацијената, затим благе до умерене реакције везане за инфузиону примену лека код 10% а тешке код 1% пацијената. Често се може јавити главобоља, запаљење вежњаче, гастроинтестинални поремећаји (дијареја, наузеја, повраћање), као и веома често пораст нивоа ензима јетре (SPC Erbitux, 2015).

1.8.3. Нове терапијске могућности у лечењу колоректалног карцинома

Значајно продужење укупног преживљавања пацијената са колоректалним карциномом, постигнуто најпре применом конвенционалне хемиотерапије, а затим и додатим биолошким агенсима, подстакло је даље спровођење бројних клиничких студија у којима је примењивана комбинација постојећих терапијских агенаса, као и испитивање нових за циљану терапију (El Zuhairi, 2011).

Афлиберцепт је недавно развијен вишеструки антиангиогени агенс, који спречава везивање не само *VEGF-A*, већ и других припадника *VEGF* фамилије [*VEGF-B* и фактор раста плаценте (*PlGF* - *placental growth factor*)], за рецептор *VEGFR-1* и његову активацију (Hohla i sar, 2014). Овај лек је индикован за примену уз FOLFIRI режим код пацијената са метастатским КК код којих је болест резистентна или је напредовала након примене лечења протоколом који садржи оксалиплатин (SPC Zaltrap, 2015). Укупно преживљавање пацијената који су били на терапији леком афлиберцепт + FOLFIRI, значајно је веће него у случају примене плацебо + FOLFIRI (медијана преживљавања 13,5 месеци у поређењу са 12,06) (Hohla i sar, 2014).

Рамуцирумаб је рекомбинантно моноклонско антитело, које је антагониста *VEGFR-2* рецептора и блокира њихову активацију спречавањем везивања *VEGFR* лиганда за свој рецептор. На тај начин, инхибира се ангиогенеза, односно пролиферација и миграција ендотелних ћелија. Овај лек је у априлу 2014. године, од стране FDA, добио дозволу и за примену у индикацији узнапредовали или метастатски колоректални карцином, на основу резултата клиничких студија које су код пацијената са претходно третираним, узнапредовалим или метастатским КК, показале да је рамуцирумаб статистички значајно продужио укупно преживљавање у поређењу са плацебом (медијана преживљавања 5,2 у поређењу са 3,8 месеци) (Cyramza, 2014).

Регорафениб је лек за пероралну примену, који је инхибитор многих протеин киназа укључених у туморску ангиогенезу, онкогенезу и туморске микрооколине. Њиховом инхибицијом блокира се пролиферација туморских ћелија, па је овај лек показао антиангиогено и антипролиферативно деловање на *in vitro* моделима, као и антиметастатски ефекат *in vivo* (SPC Stivarga, 2015). Индикован је код пацијената са метастатским КК са прогресијом болести, код којих је већ примењена до сада доступна терапија. У поређењу са плацебом, регорафениб је значајно продужио укупно преживљавање (медијана 6,4 месеци у поређењу са 5,0) (Hohla i sar, 2015).

Све је више доказа да пептид који ослобађа гастрин (*GRP – gastrin releasing peptide*) учествује у пролиферацији, локалној инвазији, метастазирању и ангиогенези многих тумора, укључујући и КК. Рецептори за *GRP*, који припадају суперфамилији Г-протеинских рецептора, показују прекомерну експресију код КК и код ћелијских линија КК, у поређењу са нормалним епителним ћелијама колона. У развоју су једињења која ће инхибирати ефекат *GRP*, као што су специфични антагонисти његовог рецептора, моноклонска антитела, вакцине, антисенс олигонуклеотиди и биспецифични молекули. Додатно је показано да је механизам инхибиције тумора много комплекснији од принципа компетитивног антагонизма на нивоу рецептора. У *in vitro* условима, примена антагониста *GRP* рецептора показала је и да је дошло до нисходне регулације рецептора за *EGF* на ћелијским линијама хуманог КК. У сличним условима, комбиновањем антагониста *GRP* рецептора са хемиотерапијским агенсима, као што је 5-FU или иринотекан, дошло је до синергистичке инхибиције раста експерименталних ћелија хуманог КК^(Hohla i sar, 2015).

Један од испитиваних механизма антитуморског деловања потенцијалних нових лекова био би и антагонистичко деловање аналога хормона који ослобађа хормон раста (*GHRH – growth hormone–releasing hormone*). *GHRH* се ослобађа из хипоталамуса и регулише секрецију хормона раста везивањем за своје специфичне рецепторе у аденохипофизи. Хормон раста даље индукује продукцију хепатичког фактора раста сличног инсулину (*IGF-1 – insulin like growth factor*), који је познати митоген и повезан је са малигном трансформацијом ћелија, прогресијом тумора и метастаза^(Hohla i sar, 2015).

Под утицајем каскадног процеса, који иницијално покрећу фактори раста везивањем за своје рецепторе, активира се мултифункционална серин-треонин киназа из фамилије фосфатидил инозитол-3-киназа, *mTOR (mammalian Target of Rapamycin)*, долази до фосфорилације регулаторних фактора и стимулације раста и пролиферације ћелија^(El Zouhairi i sar, 2011).

1.9. Економски фактори везани за лечење колоректалног карцинома

1.9.1. Фармакоекономија, анализа трошкова, трошак – ефективност, општи принципи

При утврђивању улоге нових здравствених интервенција, укључујући и нове лекове, потребно је користити методе фармакоекономије да би се одредила њихова клиничка ефикасност уз анализу новонасталих трошкова.

Трошкови здравствене заштите су у константном порасту, на годишњем нивоу више од стопе инфлације. Знатан удео у трошковима здравствене заштите чини издвајање за лекове, које износи од 10 – 20%, са даљом тенденцијом пораста у односу на укупна издвајања (Vitezić i Macolić-Šarinić, 2014).

Израчунавањем и поређењем трошкова и исхода, процењује се вредност одређене здравствене интервенције или лека, и покушава да се одговори на питање да ли је та вредност већа у односу на друге интервенције које би могле да се спроведу у складу са расположивим буџетом (Dietrich i sar, 2010; Radovanović i sar, 2011).

Ресурси употребљени за једну здравствену интервенцију, нису више доступни за коришћење друге. Ово питање постаје посебно значајно у контексту садашњих тешкоћа са финансирањем здравствене заштите у низу земаља у региону Медитерана и Балкана (Jakovljević i sar, 2011).

Пре приступања анализи, потребно је тачно одредити перспективу из које се трошкови узимају у обзир (Vitezić i Macolić-Šarinić, 2014). Према економској теорији, „прави“ трошак коришћења неког ресурса је опортунистички трошак, односно вредност опције која није употребљена или „следећа најбоља опција“.

Трошкови обухватају:

- директне медицинске (трошкови самог лека, примене лека, дијагностике, хоспитализације и осталих медицинских услуга);
- директне немедицинске (путни трошкови, смештај пацијента и његове породице ван здравствене установе, чување деце);
- индиректне трошкове - плаћа их сам пацијент или друштво, ту спадају губитак радних дана, губитак продуктивности, надокнада зараде која се исплаћује болеснику за време одсуства са посла због болести (Janković S, 2012), трошкове бриге треће особе о пацијенту - члана породице или пријатеља, који такође губе плаћену и неплаћену продуктивност. Пошто је често тешко одвојити време треће

особе која помаже пацијенту од временаведеног у једноставном дружењу са њим и социјализацији, овај део индиректних трошкова се врло ретко процењује (Liljas B, 1998).

- неухватљиве или нематеријалне трошкове (бол, патња, страх, забринутост).

Најпрецизнији метод процене болничких трошкова је метод *micro-costing* или одређивање трошкова на микро нивоу. Он обухвата сакупљање информација о свим употребљеним ресурсима (сваке компоненте хоспитализације) везаним за интервенцију, на основу писаних записа као што је историја болести пацијената.

За процену трошкова на основу информација старијих од 1 године пре почетка студије, врши се прилагођавање, односно стандардизација трошкова. Најбољи начин стандардизације трошкова је одређивање врсте и количине потрошених добара и услуга из података ретроспективне студије, а затим им доделити стандардизоване цене из актуелног поредбеног периода (Rascati, 2009).

За процену индиректних трошкова болести често се користи метод хуманог капитала. Овај метод процењује вредност хуманог капитала као садашњу вредност будућих прихода једне особе. Само капацитети који су остварени инвестирањем, као што су образовање или тренинг, здравље, доприносе хуманом капиталу. Генетски условљене карактеристике се не укључују у хумани капитал (Berger i sar, 2003).

При економском вредновању здравствених интервенција, мора се применити нека од компаративних анализа алтернативних трошкова и исхода. Најчешће коришћене методе за ову врсту вредновања у здравству су анализа трошкови - ефективност (*CEA – Cost Effectiveness Analysis*) и анализа корисности трошкова (*CUA – Cost Utility Analysis*). Две поменуте анализе се разликују по начину представљања исхода, али им је заједнички циљ постизање најбољих могућих резултата у условима ограничених буџета. У студијама трошкови – ефективност, мерило исхода употребљене здравствене интервенције је број година живота које се остварују лечењем (*LYG – The number of Life-Years Gained*), док су у анализама корисности трошкова исходи најчешће представљени као број година живота коригованих за квалитет (*QALYs – The number of Quality Adjusted Life Years gained*) (Đurić, 2014).

Анализа трошкови – ефективност се појавила као доминантан приступ економском вредновању процене клиничких исхода још од краја деведесетих година XX века. Разлика у трошковима два третмана (диференцијални трошак) се упоређује са разликом у њиховим исходима, тако што се прва разлика подели са другом. Овај однос је познат као инкрементални однос трошкови – ефективност (*ICER – Incremental cost-effectiveness*

ratio) или прираштај односа исплативности, а означава додатни трошак који је потребан да би се постигао ефекат заменом једног третмана другим (Berger i sar, 2003; Rascati, 2009).

ICER се израчунава следећим изразом:

$$ICER = \frac{\text{Трошкови лека Б} - \text{Трошкови лека А}}{\text{Исход Б} - \text{Исход А}} = \frac{\text{Разлика у трошковима}}{\text{Разлика у ефективности}}$$

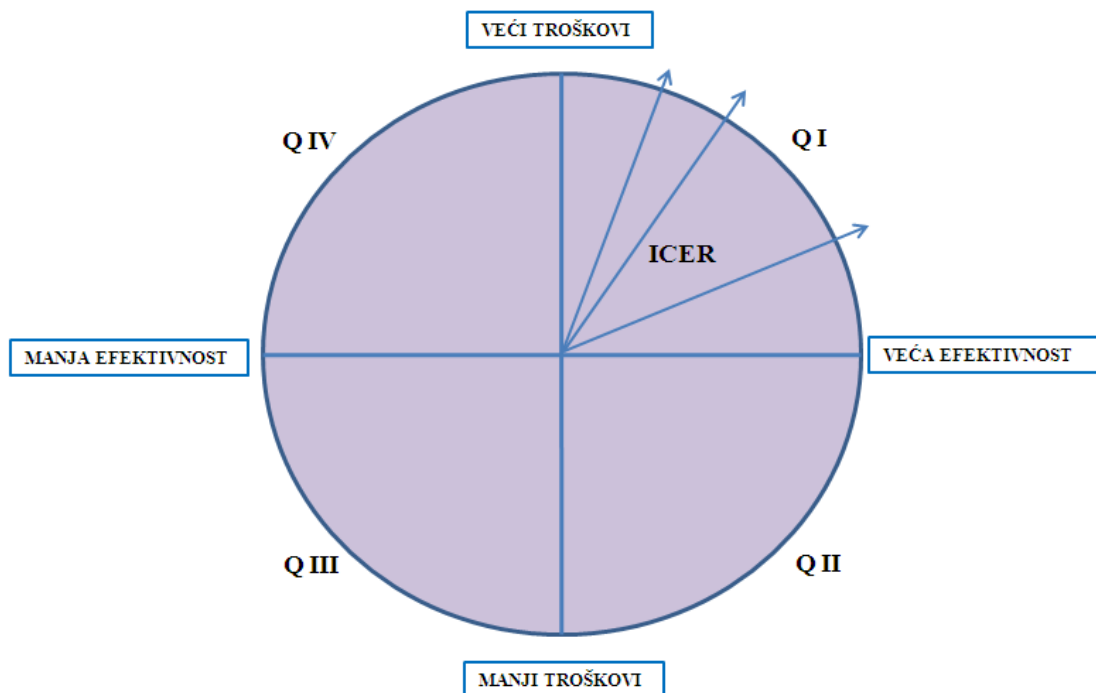
где су:

Б – нови лек или нова интервенција

А – поредбени лек или досадашње стандардно лечење

На графикону 1 приказан је *ICER*, а полазна тачка је досадашње стандардно лечење.

Према графикону 1, уколико је потребно донети одлуку о прихватању нове интервенције (лека) са већом ефективношћу а мањим трошковима, није потребно да се раде додатне фармакоекономске студије. Они су сврстани у квадрант Q II и називају се доминантним лековима. Не прихватају се оне интервенције (лекови) који имају мању ефективност уз веће трошкове лечења од досадашњих (квадрант Q IV). Ретко се дешава да се појаве нови лекови мање ефективности уз мање трошкове, који би онда припадали квадранту Q III. Анализа трошкови – ефективност је потребна када се пореди нови и скупљи лек (терапија) са познатим, стандардним леком (терапијом). *ICER* се тада налази у првом квадранту, Q I, а нагиб сваког вектора показује његову величину (Vitezić i Macolić-Šarinić, 2014).



Графикон 1. Инкрементални однос трошкови – ефективност (*ICER*); Q I, Q II, Q III, Q IV – квадранти 1, 2, 3, 4.

Да би се сматрало да је нови лек или здравствена интервенција исплатива, потребно је одредити колики је износ вредности *ICER*. То је предмет вишегодишње дискусије праћене недоумицама, где треба подвући црту? Праг вредности *ICER* је она вредност за коју *ICER* може бити финансиран из датог фиксног буџета, и заснован је на неколико ставки: буџет здравствене неге је фиксиран, информације о свим *ICER* интервенцијама су доступне, једини циљ одлука у здравственој нези је да се подигне квалитет здравствене заштите популације на виши ниво у погледу *QALY* и *LYG*^(Đurić D, 2014). За развијене индустријске земље, често се наводи праг од 50.000 \$, који представља трошкове дијализе једног хроничног болесника у Сједињеним америчким државама (САД)^(Vitezić i Macolić-Šarinić, 2014). Светска здравствена организација је 2002. год. дала препоруке за земље у развоју да се прихвати горња граница *ICER*-а у висини од три бруто националног производа по глави становника (за добијену годину живота)^(Tan-Torres Edejer i sar, 2003).

Анализа трошкови - ефективност се може радити из различитих перспектива, у зависности од потреба доносиоца одлуке. Перспектива друштва у целини је најшира и тада се узимају у обзир сви настали трошкови, без обзира на то ко их плаћа: трошкови здравствене заштите, директни немедицински трошкови, као и индиректни трошкови.

Перспектива система здравствене заштите или пружаоца здравствене услуге, нпр. болница, је знатно ужа, а обухваћени су трошкови у зависности од тога ко их финансира (Rascati, 2009). Због чињенице да је здравствени систем сваке појединачне земље специфичан, не могу се узети у обзир резултати анализа овог типа спроведених у другим земљама, које покушавају да одговоре на питање да ли је нешто трошак ефективно, већ се морају спровести сопствена испитивања.

Недостатак исхода израчунатог техником анализе трошкова и ефективности је њихова једнодимензионалност, односно, добијене године живота као исход не показују њихов квалитет (да ли је болесник радно активан, да ли има болове, да ли му је потребна посебна нега током продуженог живота, и слично). Те недостатке може да исправи спровођење анализе корисности трошкова, која као коначни исход узима у обзир и квалитет живота болесника. Најчешће коришћена јединица мере корисности је *QALY*, као стандард за квантитативно упоређивање исплативости различитих третмана (Kovačević A, poglavlje, 2014).

Након спроведених анализа трошкова и ефективности (и/или корисности трошкова), процена исплативости нових медицинских интервенција за доносиоце одлука о националној здравственој политици врши се помоћу анализе утицаја на буџет (*BIA – Budget Impact Analysis*). Овом врстом анализе се обухвата садашња или будућа популација од интереса и проучава се краткорочни или дугорочни утицај медицинске интервенције на, често ограничен, буџет за здравство. И овде је потребно одредити са чије перспективе се ради студија, а то је по правилу финансијер здравствене заштите; у Србији је то Републички фонд за здравствено осигурање (РФЗО). Након тога, потребно је добро дефинисати улазне параметре, математички модел и исходе модела, од којих је најважнији апсолутан износ новчаних средстава којим ће на годишњем нивоу бити оптерећен или растерећен буџет финансијера здравствене заштите (Janković, poglavlje, 2014).

1.9.2. Утицај директних медицинских трошкова на трошкове лечења колоректалног карцинома

Након почетка примене системске хемиотерапије, значајно је побољшана прогноза ове болести. Од увођења 5-FU у терапију, преживљавање пацијената са метастатским КК је продужено са 8 на 12 месеци. Увођењем триплета цитотоксичних лекова (5-FU, оксалиплатин, иринотекан) продужена је медијана преживљавања на 21 месец, а

доступношћу биолошке терапије, овај параметар је још додатно повећан (Schrag, 2004). Упркос овим чињеницама, свакако се поставља питање трошкова терапије ове болести. Европско удружење за медицинску онкологију је још 2007. год. објавило податак да директни медицински трошкови свих типова канцера обухватају 7% укупних трошкова за здравство. Трошкове за лекове обухватају 13% свих трошкова у лечењу канцера, а чак 5% од свих лекова укупно (ESMO, 2007).

Група аутора америчке студије, који су се бавили анализом друштвених и економских утицаја на лечење карцинома у периоду од 2000. – 2010. год., дошли су до закључка да су годишњи директни медицински трошкови по пацијенту, за све канцере, просечно износили око 10.000\$, са инкременталним трошковима од око 4.500\$ у односу на пацијенте који нису имали рак. Најскупље је било лечење канцера плућа, са више од 20.000\$ по пацијенту, док је колоректални карцином на другом месту са око 15.000\$ и инкременталним трошком од око 8.000\$ (C-Change, 2010).

Анализа трошкова из 2004. године у САД, утврдила је да је месечна терапија КК применом 5-FU/LV по Mayo или Roswell Park режиму коштала 63\$ - 304\$. Увођењем оксалиплатине и иринотекана у терапију, трошкови достижу 12.000\$, а даљим увођењем биолошке терапије (моноклонских антитела бевацизумаб и цетуксимаб, након њихове регистрације), трошкови за лекове износе и до 30.000\$ месечно (Schrag, 2004). Студија рађена на основу података приватних осигураника у САД оболелих од КК, где је претпостављено да им је била доступнија најновија терапија, показала је да су трошкови за лекове у једногодишњем периоду праћења након постављања дијагнозе а пре регистрације моноклонских антитела за ову индикацију, били око 60.500\$, док је након њихове регистрације, овај износ порастао на око 108.000\$ годишње (Karaca-Mandic i sar, 2011). У америчкој студији трошак – ефективност, изведеној на пацијентима који су били државни осигураници (Medicare), добијен је трошак од 100.000\$ по QALY, што је мање од процењене спремности за плаћањем за додатну годину живота ових осигураника (Howard i sar, 2010).

Болнички трошкови лечења КК значајно варирају у зависности од стадијума, врсте трошка и фазе болести. Спроведена ретроспективна студија (Corral J i sar, 2015) показала је на кохорти од 700 пацијената оболелих од КК, да је су главне компоненте трошка биле хируршка интервенција и болничко лечење са скоро 70% удела и трошкови хемиотерапије око 20% у укупним трошковима лечења. Међутим, уколико се пацијент налази у већем стадијуму болести, у порасту су трошкови за хемиотерапију, а остали болнички трошкови опадају. У америчкој студији која је одређивала износ болничких

трошкова лечења метастатског КК, утврђено је да је у просеку по пацијенту подједнако потрошено средстава за хемиотерапију (у оквиру које су обухваћени и биолошки лекови) у износу од око 70.000\$ и за специјалистичке прегледе, трошкове дневне болнице и остале трошкове. Што је био већи број примењених различитих терапијских протокола, удео трошкова за лекове се повећавао у односу на остале трошкове^(Chastek B i sar, 2015).

1.9.3. Утицај индиректних трошкова на укупне трошкове лечења колоректалног карцинома

У литератури нема довољно детаљних информација у вези са индиректним трошковима лечења карцинома уопште. Индиректне трошкове можемо посматрати у вези са трошковима насталим услед смртог исхода и као трошкове услед настанка болести (одсуствовање са посла и рани губитак радне способности). Индиректни трошкови појединачних типова канцера зависе од старости оболелих, јер се у оквиру губитка продуктивности не узимају у обзир код пензионисаних пацијената^(ESMO, 2007).

Ради утврђивања индиректних трошкова насталих услед КК, једна од ставки која је може квантификовати је број радних дана изгубљених услед привремене неспособности. Група шпанских аутора^(Vicente-Herrero MT i sar, 2013) је у вези са КК одредила да је на годишњем нивоу било око чак 200.000 изгубљених радних дана, односно просечна епизода привремене неспособности је трајала 194 дана годишње, а то је довело до укупног индиректног трошка од 4,5 милиона евра и 4.000 евра по епизоди привремене неспособности.

Проучавајући неједнакости у америчком друштву у доступности лечења канцера, група аутора је одређивала и индиректне трошкове у вези са овом болешћу и потенцијалне уштеде, када би се донекле исправиле ове разлике, у смислу мање дана привремене неспособности за рад, више радних сати и веће приходе, које би остварили запослени. На основу регресионих модела, који су обухватили четири најчешћа облика канцера (плућа, колоректални, рак дојке и простате), израчунато је да је инкрементални индиректни трошак у односу на особе које нису оболеле од рака скоро 2.000\$. Инкрементални индиректни трошкови су били највећи код особа оболелих од колоректалног карцинома и износили су око 4.000\$. Теоретски, уколико би се у америчком друштву смањио број пацијената оболелих од КК за 15.000, то би довело до редукције трошкова, насталих услед смањене продуктивности, за чак 58 милиона долара^(C-Change, 2010).

2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

1. Проценити укупне директне медицинске трошкове болничког лечења и неге пацијената са колоректалним карциномом, патохистолошки потврђеним, и описати њихову структуру.
2. Утврђивање удела појединачних сегмената трошкова (боравак у болници, лабораторијски показатељи, здравствене услуге, медицинска средства, лекови, итд) у укупним директним трошковима.
3. Анализа добијених резултата према старости пацијента, полу, иницијалном стадијуму болести по Dukes-у и TNM класификацији (патохистолошком градусу болести) и присуству удаљених метастаза.
4. Упоредити међусобно укупне директне трошкове два различита приступа у лечењу, коришћењем цитостатских протокола, са и без примене моноклонских антитела.
5. Анализирати однос уложених средстава у лечење и негу оболелих са клиничким ефектима (одговор на терапију на основу критеријума за евалуацију одговора на терапију солидних тумора и пада серумских туморских маркера).
6. Анализа индиректних трошкова лечења и неге оболелих за све категорије пацијената.
7. Упоредити добијене резултате са резултатима расположивих студија сличног типа у терцијерним здравственим установама високо развијених земаља.

3. ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

1. Иницијални стадијум болести по Dukes-у и TNM класификацији и патохистолошки градус колоректалног тумора, у тренутку откривања, имају значајан утицај на пројекције укупних будућих трошкова и исходе лечења (постизање ремисије болести и/или ублажавања симптома и преживљавање).
2. Присуство удаљених хематогених, углавном хепатичких метастаза, има пресудан утицај на укупне трошкове болничког лечења колоректалног карцинома.
3. Цитостатски протоколи који се користе у терапији колоректалног карцинома који укључују моноклонска антитела омогућују остваривање повољнијег односа трошкови - ефективност у односу на оне који их не садрже.
4. Директни и индиректни трошкови болничког лечења колоректалног карцинома имају значајан утицај на болничке буџете и Републички фонд за здравствено осигурање као водећег финансијера здравствене заштите у нашој земљи.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

4.1. Дизајн студије

Одабрани дизајн клиничке студије, погодан да би се одговорило на задато истраживачко питање, је рандомизована ретроспективна клиничка опсервациона студија типа серије случајева^(Mittman i sar, 2012). Анализирана је база података настала детаљном евиденцијом изведених клиничких процедура и тока болести, а на основу историја болести и пропратне медицинске документације одабраних пацијената са потврђеним колоректалним карциномом, хоспитализованих и лечених у Клиници за гастроентерологију Војномедицинске академије, у периоду јануар 2002. - децембар 2012.

4.2. Популација која се истражује

Истражена је укупна популација пацијената хоспитализованих и лечених након дијагностиковања колоректалног карцинома у Клиници за гастроентерологију Војномедицинске академије, од јануара 2002. до краја децембра 2012. године, са сталним местом пребивалишта у Републици Србији. Обухваћени су пацијенти са иницијалним дијагнозама по МКБ 10^(Medunarodna statistička klasifikacija bolesti, 2010): C18 – злоћудни тумор дебелог црева, C19 – злоћудни тумори ректосигмоидног споја дебелог црева и C20 – злоћудни тумор ректума.

4.3. Узорковање

Из доступних података, који се односе на око 1130 пацијената у посматраном периоду, обрађено је и рандомизацијом изабрано 114 пацијента са колоректалним карциномом у тренутку започињања терапије (уз помоћ “Microsoft Office Excell 2007“ програмске функције RANDBETWEEN). На основу коришћених цитостатских протокола и режима лечења, у складу са валидним препорукама Европског друштва за медицинску онкологију (*European Society for Medical Oncology, ESMO*), који је спроведен, пацијенти су сврстани у две групе:

1. група, коришћена конвенционална хемиотерапија:

- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин)
- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин) + оксалиплатин
- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин) + иринотекан

2. група, уз конвенционалну терапију коришћена и моноклонска антитела:

- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин) + бевацизумаб (или цетуксимаб)
- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин) + оксалиплатин + бевацизумаб (или цетуксимаб)
- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин) + иринотекан + бевацизумаб (или цетуксимаб) (Labianca i sar, 2013; Van Cutsem i sar, 2014)

У студију нису укључивани пацијенти млађи од 18 година, као ни пацијенти код којих се сумњало на примарно постојање других малигних болести, са или без метастаза у јетри.

Добијена је сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије за извођење ове студије, 23.05.2013. год.

Информисани пристанак пацијента за учешће у студији није потребан по правилима Дobre клиничке праксе. Посматрани догађаји од интереса су се одиграли у прошлости, не постоје интервенције који би утицале на одлуке о лечењу, као ни ризик од злоупотребе права на приватност самог пацијента, с обзиром на то да ће идентитет пацијента остати тајна током процеса сакупљања и обраде података (Anderson i sar, 2011).

4.4. Варијабле мерене у студији

Ретроспективно су прикупљени следећи демографски подаци о пацијентима из историја болести и пропратне архивске документације: генералије, пол, старост, висина, тежина, врста здравственог и социјалног осигурања (цивилни осигураник или војни), подаци о претходним хоспитализацијама, клинички симптоми, витални знаци и физикални налаз на пријему.

Током хоспиталног лечења, клинички је процењиван одговор на терапију и њена модификација на основу RECIST критеријума, који обухватају праћење туморских и метастатских промена у смислу смањења њиховог броја и величине (Eisenhauer i sar, 2009).

Бележени су лабораторијски параметри на почетку, током и на крају хоспитализације и при отпуста (крвна слика са леукоцитарном формулом – динамика појаве и одговор на терапију, евентуалних неутропенија и других хематолошких поремећаја, биохемијске анализе, вредности туморских маркера СЕА, СА 19-9). Иницијална тежина болести је

процењивана на основу патохистолошких налаза на узорцима ткива добијеним биопсијом, као и резултата лабораторијских и радиолошких претрага, а у складу са Dukes и TNM класификацијом колоректалних карцинома (Secen i sar, 2010; AJCC, 2015).

Директни трошкови су израчунати из перспективе болнице. Анализирани су сви директни трошкови, везани за потрошњу ресурса установе, дијагностички и лабораторијски тестови (узимање узорака крви, одређивање диференцијалне крвне слике, биохемијских параметара, детекција и квантификација тумор маркера), сва примењена терапија према одлуци надлежног онколошког конзилијума (антинеопластични лекови и имуносупресиви, аналгетици, антиеметици, крв и крвни деривати, фактори стимулације хематопоезе, моноклонска антитела и остали лекови), број специјалитичких прегледа и дужина боравка у установи (болнички дани). Дужина болничког лечења је израчуната као број дана од пријема у установу до дана отпуста, укључујући и све узастопне пријеме датог пацијента због лечења основне болести или њених компликација, од дана када је болест први пут дијагностикована до истека периода посматрања.

Индиректни трошкови, везани за одсуствовање са посла и транспорт у/из здравствену/е установу/е, су реконструисани применом Гросмановог правила анализе индиректних трошкова (Grossman M, 1972), тј. анализом продуктивности изгубљене услед смрти или болести. Израчунати индиректни трошкови су обухватили смањену плаћену и неплаћену продуктивност услед болести.

За анализу преживљавања, коришћен је *Kaplan-Meier*-ов приступ. Код пацијената где је то било познато, у анализи је употребљено тачно време смртног исхода. У ову врсту анализе се укључују и подаци субјеката који су изгубљени за праћење или су били живи на крају периода праћења. За поређење двеју или више различитих група пацијената у анализи преживљавања, коришћен је Mantel-Cox Лог-Ранг тест, који је модификација χ^2 теста, и пореди забележен број догађаја са њиховим очекиваним бројем (Norman GR, Streiner D, 2000).

Инкрементални однос трошкови – ефективност (*ICER – Incremental cost-effectiveness ratio*) или прираштај односа исплативости израчунат је на следећи начин: (Berger i sar, 2003; Rascati, 2009)

$$ICER = \frac{\text{Трошкови (+ моноклонска антитела) - Трошкови (конвенцион. хемиотерапија)}}{\text{5-г. преж. (+ моноклонска антитела) - 5-г. преж. (конвенцион. хемиотерапија)}}$$

4.5. Снага студије и величина узорка

Модели студија методолошки и по суштини истраживачког питања слични планираној су већ објављивани протеклих година (Shiroiwa T i sar, 2007; Krol M i sar, 2007; Asseburg C i sar, 2011).

Поређењем утицаја два фармакотерапијска протокола (5-флуороурацил/леуковорин + бевацизумаб према 5-флуороурацил/леуковорин) на дужину укупног преживљавања код болесника са узнапредовалим колоректалним карциномом, пронађена је разлика у скору ефикасности 21,5 према 13,8 (Kabbinavar F i sar, 2003; Tappenden P i sar, 2007). На основу ових података, величина узорка наше студијске популације одређена је уз помоћ програма *G-Power 3.1.2* на следећи начин: за величину ефекта из горе наведених студија са 36 и 35 особа по групи ($p=0,137$) одређена је величина ефекта 0,5572116. Применом т-теста за независне узорке, уз минималну снагу студије од 0,8 (80%) и вероватноћу грешке првог типа ($\alpha = 0,05$), добијено је да је минимални број испитаника 104 (52 у свакој групи). За финалну анализу је стога издвојено 114 болесника.

4.6. Статистичка обрада података

Статистичка анализа података је урађена уз помоћ комерцијалног софтвера *Microsoft Office Excel 2007* и *IBM SPSS Statistics 19*. Непрекидне варијабле су представљене у виду аритметичких средина \pm стандардна девијација, минималних и максималних вредности и 95% интервала поверења, а атрибутивне варијабле процентуалном учесталашћу појединих категорија. За процену значајности разлике између непрекидних варијабли које су мерене пре и после неке интервенције коришћен је Студентов-т тест, ако се докаже да су подаци нормално дистрибуирани на основу *Kolmogorov-Smirnov* теста, а ако не, онда његова непараметарска алтернатива *Wilcoxon Signed Rank* тест. Категоријске варијабле су приказане у облику апсолутних и

релативних бројева појединих категорија, а за процену значајности разлика између категоријских варијабли користили смо χ^2 тест. За непрекидне променљиве са више од две групе за поређење је коришћена једнофакторска ANOVA са накнадним тестовима или *Kruskal-Wallis* тест, у зависности од тога да ли су подаци нормално распоређени. Статистички значајним сматране су вероватноће на нивоу $p \leq 0,05$. За процену повезаности непрекидних односно категоријских варијабли коришћени су Пирсонов коефицијент линеарне корелације односно Сперманов коефицијент линеарне корелације.

Након статистичке обраде података, резултати су приказани табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Социодемографске и антропометријске карактеристике пацијената са колоректалним карциномом

У табели 2 приказане су социодемографске и антропометријске карактеристике пацијената са колоректалним карциномом. У односу на полну припадност, регистрован је статистички значајно већи број мушкараца, док су у односу на врсту осигурања, подједнако заступљени цивилни и војни осигураници.

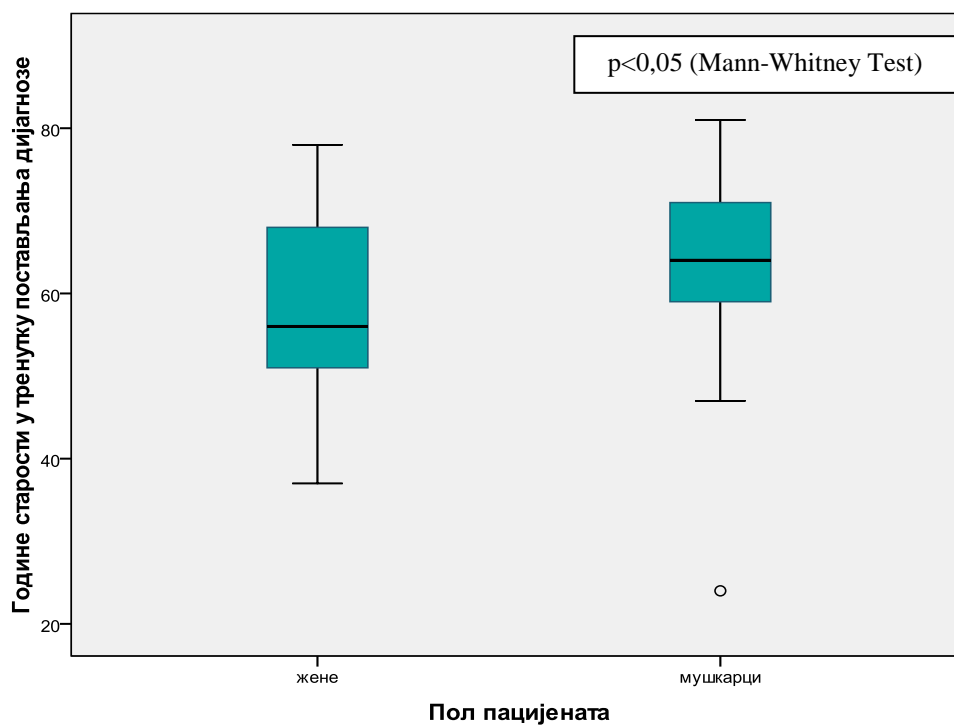
Табела 2. Социодемографске и антропометријске карактеристике пацијената са колоректалним карциномом

Пол	N (%)		p вредност
Укупно	114 (100%)		
мушкарци	81 (71,1%)		<0,001*
жене	33 (28,9)		
Врста осигурања			
цивилни осигураник	62 (54,4%)		=0,190*
војни осигураник	52 (45,6%)		
Старост (године)	X ± SD	Мин. –Макс.	
Сви пацијенти	62,04 ± 9,70	24 - 81	<0,05#
мушкарци	63,56 ± 8,90	24 - 81	
жене	58,30 ± 10,66	37 - 78	
Висина (cm)			
Сви пацијенти	173,17 ± 7,52	159 - 192	<0,001#
мушкарци	176,12 ± 6,19	162 - 192	
жене	165,48 ± 4,32	159 - 172	
Тежина (kg)			
Сви пацијенти	75,45 ± 11,44	50 - 96	<0,001#
мушкарци	78,53 ± 10,40	55 - 96	
жене	67,97 ± 10,49	50 - 95	
Индекс површине тела (m2)			
Сви пацијенти	1,88 ± 0,17	1,50 - 2,20	<0,001#
мушкарци	1,93 ± 0,15	1,50 - 2,20	
жене	1,74 ± 0,12	1,51 - 2,02	

* χ^2 тест; # Mann-Whitney Test

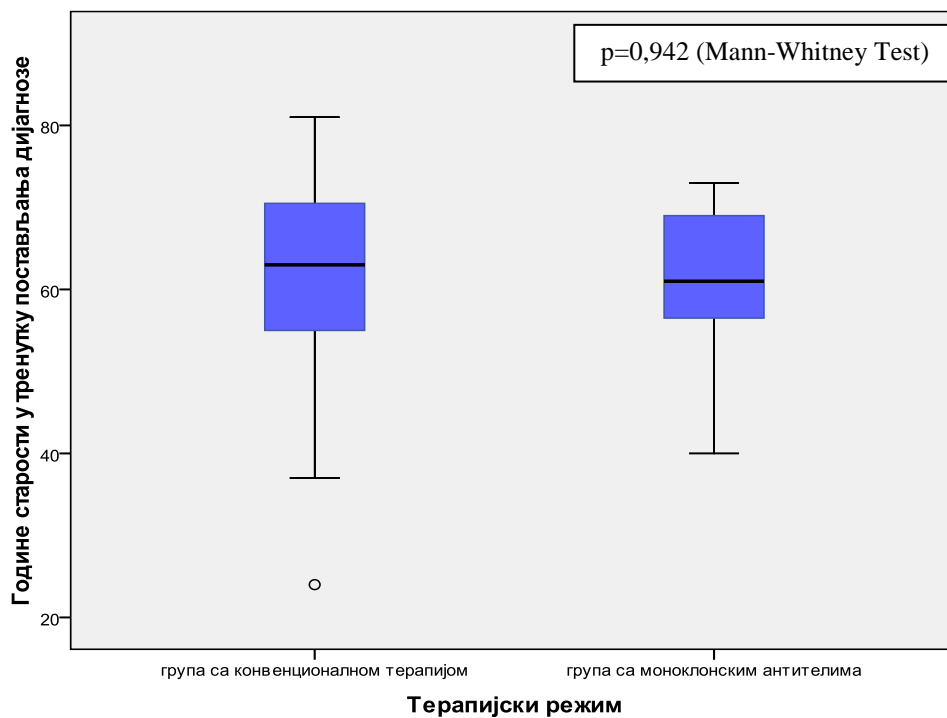
Постоје значајне разлике и између мушкараца и жена у односу на њихову старост у тренутку постављања дијагнозе (графикон 2), као и у висини, тежини и индексу површине тела, односно, жене су имале ниже вредности ових параметара.

Графикон 2. Старост оба пола пацијената са колоректалним карциномом, у тренутку постављања дијагнозе



Када се посматрају године старости пацијената у тренутку постављања дијагнозе у односу на примењен терапијски режим (само конвенционална хемиотерапија у току целокупног лечења у односу на терапију са додатим моноклонским антителима), не постоји статистички значајна разлика у вредности овог параметра између група, што је приказано на графикону 3.

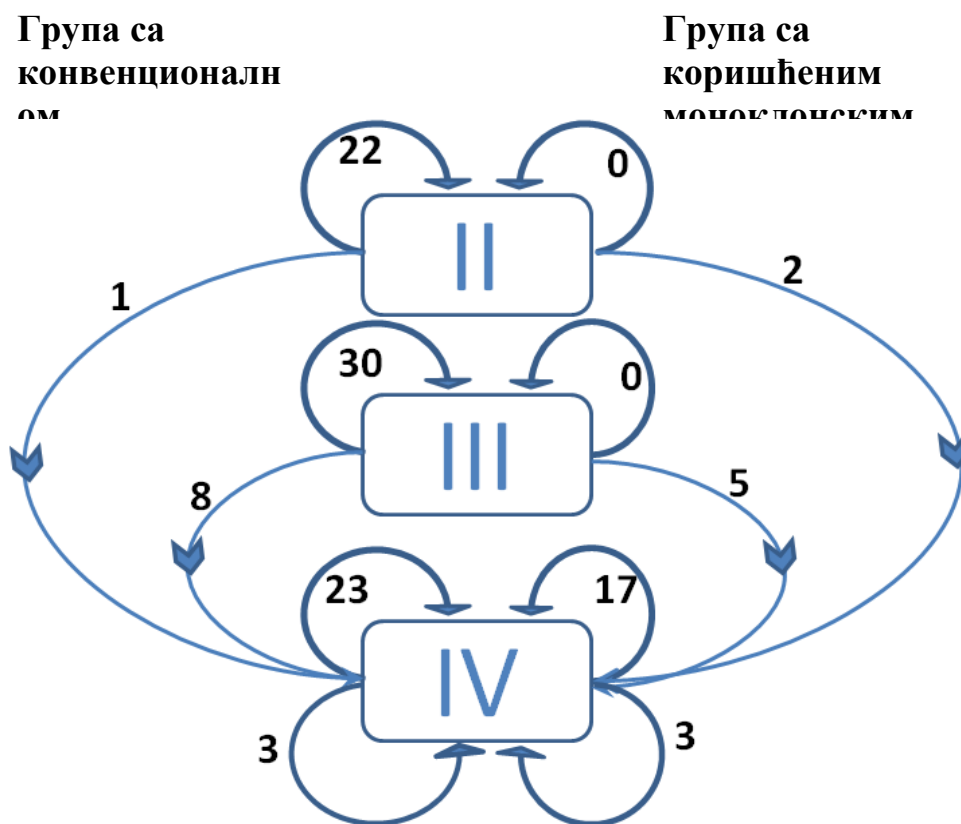
Графикон 3. Старост пацијената са колоректалним карциномом у тренутку постављања дијагнозе сагледана у односу на примењен терапијски режим (конвенционална хемиотерапија у односу на терапију са додатим моноклонским антителима)



5.2.Клиничке карактеристике пацијената са колоректалним карциномом

Расподела одабраних пацијената (n=114) на основу TNM стадијума болести на почетку и на крају лечења, по основу терапијског режима, као и исходи лечења на крају периода праћења пацијената, приказана је на графикону 4 и табелама 3, 4 и 5.

Графикон 4. Расподела пацијената са колоректалним карциномом по основу TNM стадијума болести на почетку и током болести (промена стадијума), а по групама на основу коришћене хемиотерапије (TNM стадијуми болести су означени римским бројевима).



На графикону 4, број пацијената који је прешао из једног TNM стадијума болести у други, означен је стрелицама одговарајућег смера. Посебно су означени повратном стрелицом они пацијенти у IV TNM стадијуму који су остали у IVA стадијуму без удаљених метастаза, док је јасно раздвојен број оних који је прешао у IVB стадијум.

Табела 3. Расподела пацијената са колоректалним карциномом на основу TNM стадијума болести на почетку и крају лечења, односно периода праћења и укупни исходи лечења на крају периода праћења свих пацијената

TNM стадијум болести на почетку лечења		
II	25 (21,9%)	<0,05*
III	43 (37,7%)	
IV	46 (40,4%)	
TNM стадијум болести на крају лечења		
II	22 (19,3%)	<0,001*
III	30 (26,3%)	
IV	62 (54,4%)	
Исход лечења на крају праћења		
преживео	72 (63,2%)	<0,05*
смртни исход	42 (36,8%)	

* χ^2 тест

На почетку лечења значајно се разликовао број пацијената према TNM стадијуму болести. Такође, статистички значајно је било више преживелих него пацијената са смртним исходом на крају периода праћења (табела 3). Међутим, у односу на TNM стадијум болести на почетку лечења, није било значајне разлике у исходу у II стадијуму у односу на трећи, али је било значајно више преживелих пацијената којима је дијагностикована ова болест у другом стадијуму у односу на четврти стадијум. Такође је значајно више било преживелих пацијената којима је дијагностикована ова болест у трећем стадијуму него у четвртом (табела 4).

Табела 4. Исходи лечења пацијената са колоректалним карциномом на крају периода праћења на основу TNM стадијума болести на почетку лечења

		TNM стадијуми болести на почетку лечења		
		стадијум II	стадијум III	стадијум IV
преживео		22 (88,0%)	33 (76,7%)	17 (37%)
смртни исход		3 (12%)	10 (23,3%)	29 (63%)
Значајност χ^2 тест	стадијум II према III	$p = 0,670$		
	стадијум III према IV	$p < 0,001$		
	стадијум II према IV	$\leftarrow p < 0,001 \rightarrow$		

На основу TNM стадијума болести на крају периода праћења, било је значајно мање пацијената са смртним исходом у другом стадијуму у односу на четврти и трећем у односу на четврти, док у другом стадијуму у односу на трећи није било разлике (табела 5).

Табела 5. Исходи лечења пацијената са колоректалним карциномом на крају периода праћења на основу TNM стадијума болести на крају лечења

		TNM стадијуми болести на крају лечења		
		стадијум II	стадијум III	стадијум IV
преживео		20 (90,9%)	24 (80,0%)	28 (45,2%)
смртни исход		2 (9,1%)	6 (20,0%)	34 (54,8%)
Значајност χ^2 тест	стадијум II према III	$p = 0,491$		
	стадијум III према IV		$p < 0,01$	
	стадијум II према IV	$\leftarrow p < 0,001 \rightarrow$		

У табели 6 приказани су примењени терапијски протоколи прве линије, њихова структура и број пацијената који је примио наведене протоколе.

Табела 6. Примењени терапијски протоколи прве линије код пацијената са колоректалним карциномом

Терапијски протоколи (прва линија хемиотерапије)	Број пацијената	%
5-FU/LV	52	45,61
XELODA	27	23,68
XELOX	23	20,18
XELOX-Bev	6	5,26
XELIRI	3	2,63
CETUX	1	0,88
FOLFOX	1	0,88
IRINOTEC	1	0,88

5-FU/LV – i.v. infuzija fluorouracil/leukovorin, XELODA – p.o. kapecitabin, XELOX – p.o. kapecitabin + i.v. oksaliplatin, XELOX-Bev – p.o. kapecitabin + i.v. oksaliplatin + i.v. bevacizumab, XELIRI – p.o. kapecitabin + i.v. irinotekan, CETUX – i.v. cetuksimab, FOLFOX - i.v. fluorouracil/leukovorin + i.v. oksaliplatin, IRINOTEC – i.v. irinotekan

По пацијенту је коришћено у просеку 1,90 терапијских протокола (са стандардном девијацијом 1,13), са минимално једним, а максимално 7 терапијских протокола.

Највећи број пацијената (45%) је почео терапију болести применом инфузионог раствора 5-флуороурацила са леуковорином. Скоро четвртина пацијената је терапију започела оралним обликом флуороурацила (капецитабином), а за нешто више од 5% пацијената је уз капецитабин одмах додат бевацизумаб (табела 6).

У табели 7 су приказане вредности праћених лабораторијских параметара свих пацијената, као и њихове вредности по групама у односу на примењен терапијски режим (конвенционална терапија у поређењу са терапијом са додатим моноклонским антителима). Приказани лабораторијски параметри су одређивани од тренутка постављања дијагнозе, у току лечења и до краја периода праћења.

Статистички значајне разлике између група добијене су у вредностима броја еритроцита у току терапије, леукоцита, удела гранулоцита, лимфоцита и моноцита. Такође, значајно је нижи број тромбоцита и вредности LDH у групи која је добијала терапију са додатим моноклонским антителима. Примећене су значајне разлике и у вредностима СА 19-9 и СЕА, као и креатинина и урее, између испитиваних група (табела 7).

Табела 7. Вредности праћених лабораторијских параметара пацијената, у односу на примењене терапијске протоколе

Лабораторијски параметар	Средња вредност (мин.-макс.)			p вредност*	Референтне вредности
	Сви пацијенти	Терапија (моноклонска антители)	Конвенционална терапија		
Комплетна крвна слика					
Еритроцити (*10 ¹² /l)	4,35 (0,50-7,83)	4,37 (0,50-7,15)	4,34 (2,71-7,83)	0,038	3,5 – 5,7
Леукоцити (*10 ⁹ /l)	6,77 (1,80-27,70)	6,50 (2,51-15,10)	6,92 (1,80-27,70)	0,037	4,0 – 10,0
Гранулоцити (%)	61,23 (19,40-92,70)	58,71 (24,00-82,50)	62,52 (19,40-92,70)	<0,001	43,0 – 65,0
Лимфоцити (%)	28,36 (1,31-72,00)	31,68 (9,40-62,00)	26,66 (1,31-72,00)	<0,001	20,5 – 46,5
Моноцити (%)	6,98 (0,00-77,10)	6,45 (1,00-19,00)	7,26 (0,00-77,10)	<0,001	1,5 – 11,7
Тромбоцити (*10 ⁹ /l)	264,54 (7,30-987,00)	233,93 (7,30-987,00)	280,99 (91,00-978,00)	<0,001	140,0 – 450,0
Хемоглобин (g/l)	125,32 (14,30-196,00)	129,02 (64,00-176,00)	123,26 (14,30-196,00)	<0,001	120,0 – 180,0
Хематокрит (l/l)	0,38 (0,18-0,94)	0,39 (0,22-0,51)	0,38 (0,18-0,94)	0,024	0,350 – 0,540
NLR	2,75 (0,28-49,47)	2,11 (0,39-8,78)	3,08 (0,27-49,46)	0,719	<5
Биохемијске анализе					
AST (U/L)	34,16 (3,00-351,00)	32,90 (7,00-351,00)	34,86 (3,00-304,00)	0,605	4,0 – 36,0
ALT (U/L)	32,13 (0,50-268,00)	31,91 (0,50-268,00)	32,25 (3,00-196,00)	0,306	8,0 – 41,0
ALP (U/L)	225,11 (8,00-1691,00)	262,85 (14,00-946,00)	198,93 (8,00-1691,00)	0,018	30,0 - 120,0
GGT (U/L)	120,41 (5,00-1057,00)	117,16 (5,00-954,00)	123,19 (5,00-1057,00)	0,342	0,0 – 55,0
Холестерол (mmol/l)	6,08 (3,15-10,20)	6,01 (3,15-10,18)	6,15 (3,38-10,20)	0,684	5,2
HDL (mmol/l)	1,16 (0,52-2,81)	1,23 (0,52-2,81)	1,07 (0,80-1,89)	0,226	1,53
LDL (mmol/l)	3,82 (1,72-7,70)	4,08 (1,72-7,70)	3,48 (1,95-4,81)	0,145	3,3
Триглицериди (mmol/l)	1,90 (0,33-7,19)	1,82 (0,59-7,19)	2,02 (0,33-5,20)	0,017	1,7
Укуп.билирубин (μmol/l)	15,41 (1,20-403,00)	16,87 (2,47-403,00)	14,55 (1,20-106,60)	0,475	5,0 – 21,0
Глукоза (mmol/l)	6,31 (3,27-25,60)	6,23 (3,60-14,20)	6,36 (3,27-25,60)	0,130	3,33 – 6,10
Креатинин (μmol/l)	83,68 (4,20-887,00)	76,06 (4,20-213,00)	87,48 (6,80-887,00)	<0,001	58,0 – 127,0
Уреа (mmol/l)	5,70 (1,60-44,00)	5,30 (2,00-43,00)	5,90 (1,60-44,00)	<0,001	2,8 – 7,2
Туморски маркери					
LDH (U/L)	496,63 (99,00-2945,00)	340,46 (99,00-800,00)	655,86 (132,00-2945,00)	<0,001	105,0 – 333,0
CA 19-9 (ng/ml)	599,09 (0,30 - 48862,00)	1.285,49 (0,50-48862,00)	226,77 (0,30-10000,00)	<0,001	0,0 – 33,0
CEA (ng/ml)	251,50 (0,05-34597,00)	148,19 (0,07-1785,00)	309,86 (0,05-34597,00)	<0,002	0,0 – 3,0

*Mann-Whitney test

Табела 8. Дистрибуција броја болничких дана и специјалистичких прегледа пацијената са колоректалним карциномом у односу на терапијске протоколе

Врсте терапије		Средња вредност ± СД	
		Болнички дани	Специјалистички прегледи
Конвенционална хемиотерапија	По пацијенту	16,93 ± 13,99	16,32 ± 10,13
	Укупно	1473,00	1420,00
Биолошка терапија	По пацијенту	23,78 ± 19,86	36,81 ± 24,46
	Укупно	642,00	994,00
Mann-Whitney тест		$p = 0,077$	$p < 0,001$
Обједињене групе	По пацијенту	18,55 ± 15,76	21,18 ± 17,10
	Укупно	2115,00	2414,00

Није било статистички значајне разлике у броју болничких дана између пацијената са различитим терапијским групама, док су пацијенти на терапији са додатим моноклонским антителима остварили значајно већи број специјалистичких прегледа у односу на пацијенте на конвенционалној хемиотерапији, што је приказано у табели 8.

5.3. Трошкови лечења пацијената са колоректалним карциномом

У табели 9 су приказани укупни трошкови (директни медицински и индиректни) лечења свих пацијената, по категоријама услуга, и изражени у динарима (РСД). Види се да су директни медицински трошкови код укупно свих пацијената за око 1,8 пута већи од индиректних трошкова, док су просечно по пацијенту индиректни трошкови за око 20% већи од директних медицинских.

Поређењем директних медицинских и индиректних трошкова по пацијенту, по категоријама услуга и терапијским групама (са конвенционалном терапијом и додатим моноклонским антителима), пронађена је статистички значајна разлика у трошковима за лекове, при чему је значајно већа потрошња за хемиотерапеутике, моноклонска антитела и антиеметике, док у потрошњи осталих лекова нема значајне разлике између група. У вези са трошковима за лабораторијске анализе и специјалистичке прегледе, значајно су већи трошкови по пацијенту у групи са моноклонским антителима него са конвенционалном хемиотерапијом, а у трошковима дневне болнице нема разлике. Укупни директни медицински трошкови по пацијенту су значајно већи у групи са моноклонским антителима, док се индиректни трошкови не разликују (табела 10).

Табела 9. Укупни трошкови лечења колоректалног карцинома по пацијенту, по категоријама услуга (РСД)

Параметри	По пацијенту		Укупно
	средња вредност±стандардна девијација (95% интервал поверења)	минимална – максимална вредност	
1. Лекови (укупна потрошња)	594.467,86±928.378,64 (422.202,99-766.732,74)	22.031,54-5.560.540,11	67.769.336,49
Конвенционална хемиотерапија	242.633,96±286.180,00 (189.531,96-295.735,96)	4.280,65-1.470.072,80	27.660.271,57
Терапија са додатим моноклонским антителима	257.457,14±645.019,88 (137.770,77-377.143,51)	0,00-3.976.489,44	29.350.113,79
Антиеметици	91.571,51±83.709,73 (76.038,79-107.104,23)	0,00-437.050,86	10.439.151,76
Остали лекови	2.805,26±3.066,79 (2.236,20-3.374,31)	0,00-16.506,96	319.799,37
2. Лабораторијске анализе	23.706,32±19.622,54 (20.065,26-27.347,37)	1.760,00-96.960,00	2.702.520,00
3. Специјалистички прегледи	33.880,70±27.355,10 (28.804,84-38.956,56)	6.400,00-150.400,00	3.862.400,00
4. Дневна болница	23.561,84±20.010,75 (19.848,76-27.274,93)	0,00-113.030,00	2.686.050,00
УКУПНИ ДИРЕКТНИ МЕДИЦИНСКИ ТРОШКОВИ (1-4)	675.616,72±970.307,63 (495.571,74-855.661,71)	33.831,54-5.863.930,11	77.020.306,49
ИНДИРЕКТНИ ТРОШКОВИ	797.740,52±926.186,80 (544.940,19-1.050.540,85)	35.301,29-4.371.333,00	43.077.988,04

Табела 10. Укупни трошкови лечења колоректалног карцинома по пацијенту (директни медицински и индиректни), по категоријама услуга и терапијским протоколима (РСД)

Параметри	Група – са додатим моноклонским антителима			Група – са конвенционалном терапијом			Значајност разлике између група <i>Mann-Whitney Test</i> (<i>p</i> вредност)
	средња вредност ± стандардна девијација (95% интервал поверења)	минимална – максимална вредност	Укупно	средња вредност ± стандардна девијација (95% интервал поверења)	минимална – максимална вредност	Укупно	
1. Лекови (укупна потрошња)	1.773.560,96±1.296.503,88 (1.260.681,11-2.286.440,82)	297.158,99-5.560.540,11	47.886.145,99	228.542,42±228.818,50 (179.774,58-277.310,26)	22.031,54-1.058.858,30	19.883.190,50	<0,001
Конвенционална хемиотерапија	525.489,69±360.828,69 (382.750,61-668.228,76)	29.383,79-1.470.072,80	14.188.221,54	154.851,15±187.977,29 (114.787,75-194.914,55)	4.280,65-892.858,26	13.472.050,03	<0,001
Терапија са додатим моноклонским антителима	1.087.041,25±933.672,14 (717.692,86-1.456.389,65)	128.838,93-3.976.489,44	29.350.113,79	-	-	-	<0,001
Антиеметици	158.641,03±122.057,49 (110.356,70-206.925,37)	7.015,68-437.050,86	4.283.307,90	70.756,83±53.410,52 (59.373,50-82.140,15)	0,00-244.581,45	6.155.843,86	<0,001
Остали лекови	2.388,99±1.691,09 (1.720,02-3.057,96)	0,00-7.613,96	64.502,76	2.934,44±3.379,66 (2.214,14-3.654,75)	0,00-16.506,96	255.296,61	0,621
2. Лабораторијске анализе	36.687,41±22.622,14 (27.738,39-45.636,43)	5.750,00-89.330,00	990.560,00	19.677,70±16.789,55 (16.099,36-23.256,04)	1.760,00-96.960,00	1.711.960,00	<0,001
3. Специјалистички прегледи	58.903,70±39.134,10 (43.422,77-74.384,64)	6.400,00-150.400,00	1.590.400,00	26.114,94±16.206,10 (22.660,95-29.568,93)	6.400,00-89.600,00	2.272.000,00	<0,001
4. Дневна болница	30.197,78±25.224,36 (20.219,35-40.176,20)	1.270,00-113.030,00	815.340,00	21.502,41±17.767,12 (17.715,73-25.289,10)	0,00-83.820,00	1.870.710,00	0,077
УКУПНИ ДИРЕКТНИ МЕДИЦИНСКИ ТРОШКОВИ (1-4)	1.899.349,85±1.355.866,40 (1.362.986,97-2.435.712,73)	311.418,99-5.863.930,11	51.282.445,99	295.837,48±255.409,17 (241.402,40-350.272,56)	33.831,54-1.180.507,63	25.737.860,50	<0,001
ИНДИРЕКТНИ ТРОШКОВИ	1.135.577,59±1.229.397,11 (392.660,35-1.878.494,83)	240.093,19-4.371.333,00	14.762.508,68	690.621,45±796.450,93 (439.230,52-942.012,38)	35.301,29-2.908.137,00	28.315.479,36	0,077

Анализа директних медицинских трошкова лечења по пацијенту, подељених на основу иницијалног TNM стадијума болести, показала је да има значајне разлике у свим категоријама трошкова у зависности од стадијума болести, осим за трошкове за остале лекове и трошкове дневне болнице, што је приказано у табели 11 и графикону 5.

Исти резултат је добијен и анализом директних медицинских трошкова по пацијенту, подељених на основу TNM стадијума болести на крају периода праћења и приказан је у табели 12 и графикону 5. Постоје статистички значајне разлике у свим категоријама трошкова у зависности од стадијума болести, осим за трошкове за остале лекове и трошкове дневне болнице.

На графикону 6 је приказана структура трошкова за лекове по пацијенту, на основу иницијалног, као и на крају периода праћења TNM стадијума болести. Види се да су трошкови за моноклонска антитела били највећи од свих трошкова за остале категорије лекова код пацијената у четвртом стадијуму болести, било да је овај стадијум детектован на почетку или на крају периода праћења.

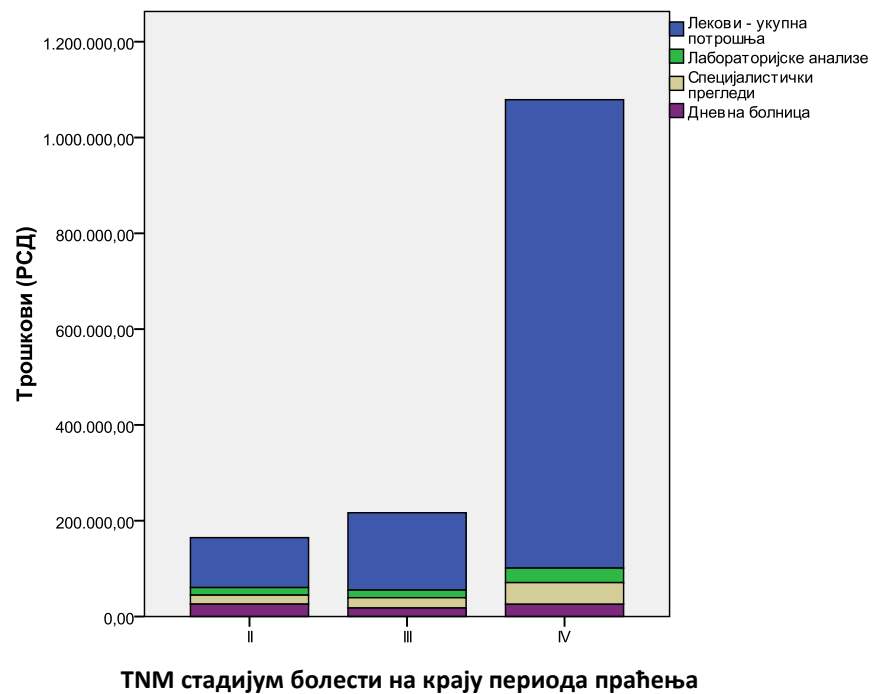
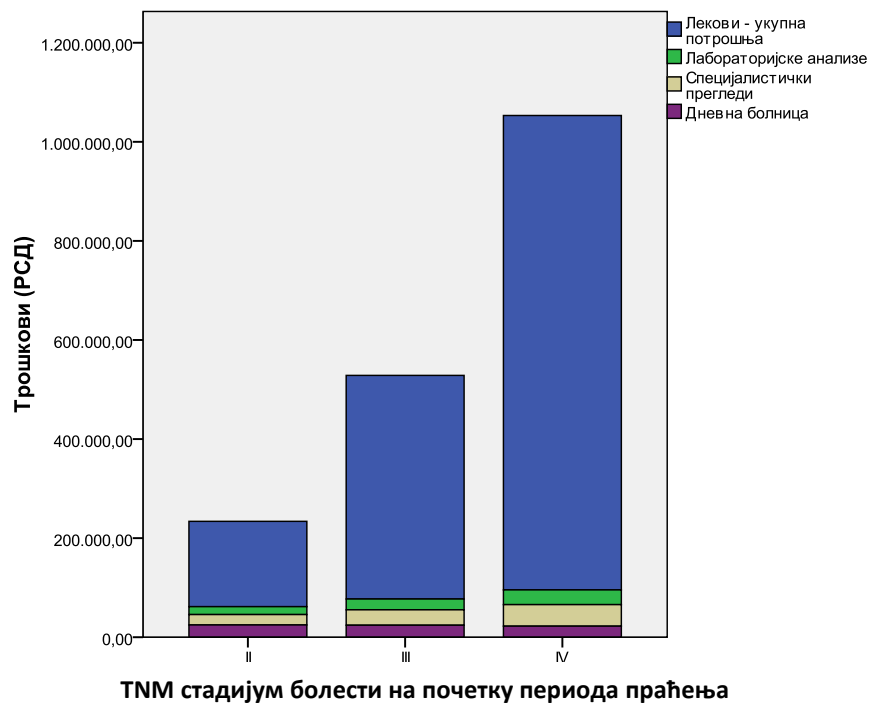
Табела 11. Директни медицински трошкови лечења по пацијенту, на основу категорија услуга и TNM стадијума болести на почетку периода праћења (РСД)

Параметри	Средња вредност ± СД (95% интервал поверења)			Kruskal-WallisTest (p вредност)
	иницијални TNM стадијум II	иницијални TNM стадијум III	иницијални TNM стадијум IV	
1. Лекови (укупна потрошња)	172.241,32±222.007,18 (80.601,26-263.881,38)	451.409,23±906.503,47 (172.428,63-730.389,82)	957.667,54±1.057.165,33 (643.728,19-1.271.606,89)	<0,001
Конвенционална хемиотерапија	72.168,00±83.732,70 (37.604,84-106.731,16)	188.253,70±227.386,63 (118.274,42-258.232,97)	386.110,93±337.117,01 (285.999,54-486.222,33)	<0,001
Терапија са додатим моноклонским антителима	44.773,28±162.826,31 (-22.438,16-111.984,68)	180.266,93±667.545,45 (-25.173,23-385.707,09)	445.201,96±740.165,36 (225.399,97-665.003,94)	<0,001
Антиеметици	52.642,92±26.472,14 (41.715,76-63.570,08)	79.922,37±67.663,15 (59.098,73-100.746,01)	123.616,56±104.537,12 (92.572,87-154.660,26)	<0,001
Остали лекови	2.655,76±2.588,12 (1.587,43-3.724,09)	2.964,77±3.684,93 (1.830,71-4.098,82)	2.736,39±2.707,21 (1.932,45-3.540,33)	0,783
2. Лабораторијске анализе	15.940,40±7.332,50 (12.913,69-18.967,11)	21.785,35±19.155,55 (15.890,16-27.680,53)	29.722,61±22.841,02 (22.939,66-36.505,55)	<0,05
3. Специјалистички прегледи	20.992,00±7.733,15 (17.799,91-24.184,09)	31.106,98±24.172,84 (23.667,67-38.546,28)	43.478,26±33.286,67 (33.593,34-53.363,18)	<0,05
4. Дневна болница	24.739,60±15.455,09 (18.360,05-31.119,15)	24.218,60±21.278,97 (17.669,90-30.767,30)	22.307,83±21.277,54 (15.989,17-28.626,47)	0,494
УКУПНИ ДИРЕКТНИ МЕДИЦИНСКИ ТРОШКОВИ (1-4)	233.912,80±224.681,69 (141.168,75-326.656,84)	528.519,65±946.600,73 (237.198,94-819.840,36)	1.053.175,71±1.107.329,72 (724.339,38-1.382.012,05)	<0,001

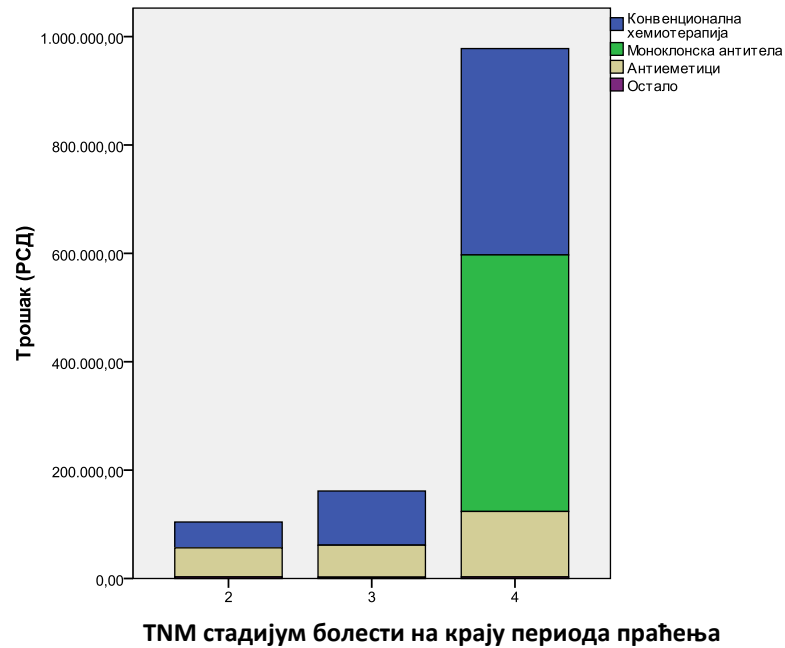
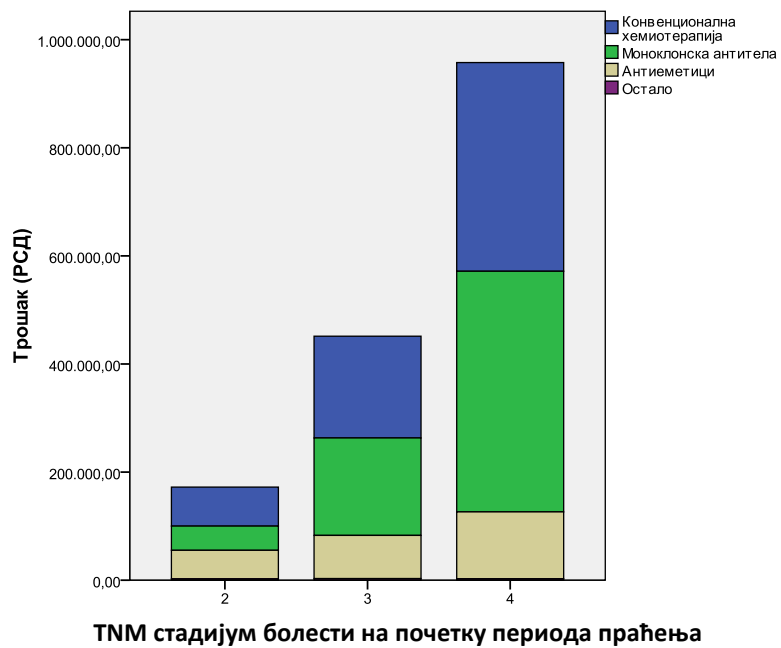
Табела 12. Директни медицински трошкови лечења по пацијенту, на основу категорија услуга и TNM стадијуму болести на крају периода праћења (РСД)

Параметри	Средња вредност ± СД (95% интервал поверења)			Kruskal-Wallis Test (p вредност)
	TNM стадијум II на крају праћења	TNM стадијум III на крају праћења	TNM стадијум IV на крају праћења	
1. Лекови (укупна потрошња)	104.253,71±40.013,39 (86.512,77-121.994,65)	161.452,74±126.350,66 (114.272,63-208.632,86)	977.938,26±1.122.553,25 (692.863,12-1.263.013,41)	<0,001
Конвенционална хемиотерапија	47.671,00±33.568,43 (32.787,59-62.554,41)	100.047,90±105.938,34 (60.489,87-139.605,93)	380.806,66±320.747,47 (299.352,06-462.261,27)	<0,001
Терапија са додатим моноклонским антителима	-	-	473.388,71±816.591,16 (266.013,38-680.764,03)	<0,001
Антиеметици	53.675,50±26.177,24 (42.069,16-65.281,84)	58.893,60±29.472,32 (47.888,45-69.898,75)	120.829,48±102.072,13 (94.908,01-146.750,95)	<0,001
Остали лекови	2.905,95±2.659,47 (1.726,81-4.085,10)	2.509,90±3.133,70 (1.339,75-3.680,04)	2.911,69±3.203,20 (2.098,23-3.725,15)	0,483
2. Лабораторијске анализе	15.814,09±7.273,48 (15.589,21-19.038,97)	15.947,67±16.765,76 (9.687,23-22.208,11)	30.260,97±21.579,97 (24.780,68-35.741,25)	<0,001
3. Специјалистички прегледи	18.763,64±4.557,21 (16.743,08-20.784,19)	21.440,00±8.493,47 (18.268,49-24.611,51)	45.264,52±32.473,08 (37.017,90-53.511,13)	<0,001
4. Дневна болница	25.861,82±15.782,42 (18.864,28-32.859,35)	17.822,33±14.261,50 (12.497,00-23.147,66)	25.522,90±23.180,13 (19.636,25-31.409,55)	0,165
УКУПНИ ДИРЕКТНИ МЕДИЦИНСКИ ТРОШКОВИ (1-4)	164.692,73±40.462,55 (146.752,64-182.632,82)	216.662,23±138.164,54 (165.070,75-268.253,72)	1.078.986,14±1.171.038,67 (781.598,00-1.376.374,28)	<0,001

Графикон 5. Директни медицински трошкови по пацијенту, на основу категорија услуга, на почетку и на крају периода праћења у односу на TNM стадијум болести (РСД)

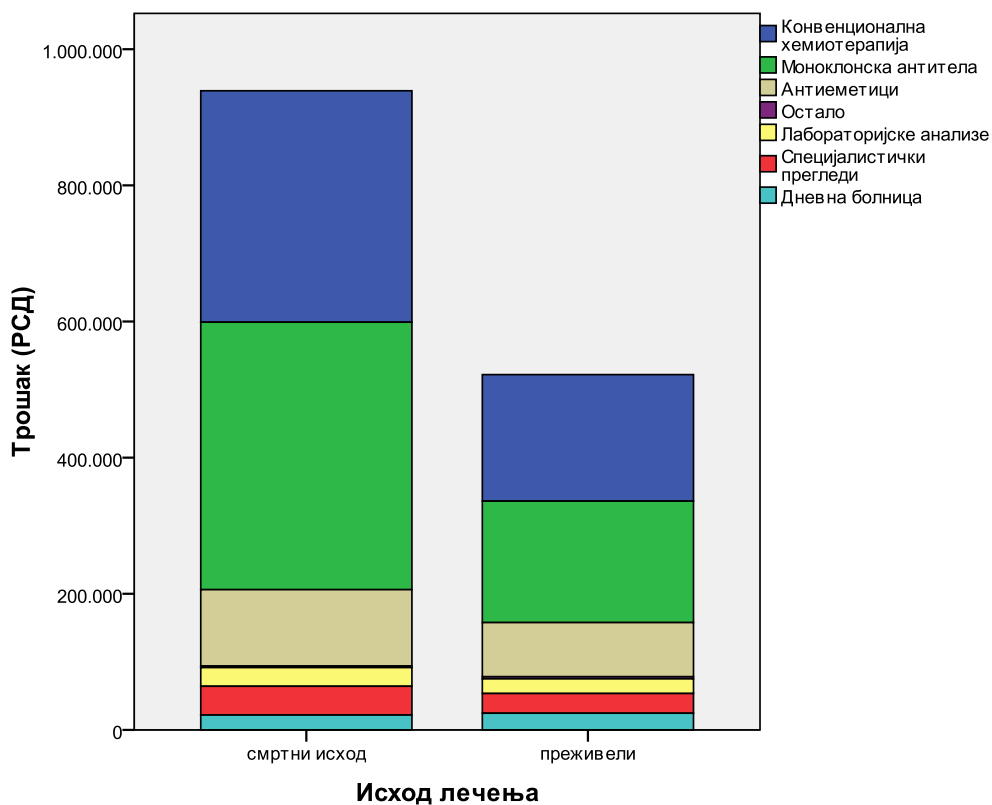


Графикон 6. Структура трошкова за фармакотерапију на почетку и на крају периода праћења, у односу на TNM стадијум болести, по пацијенту (РСД)



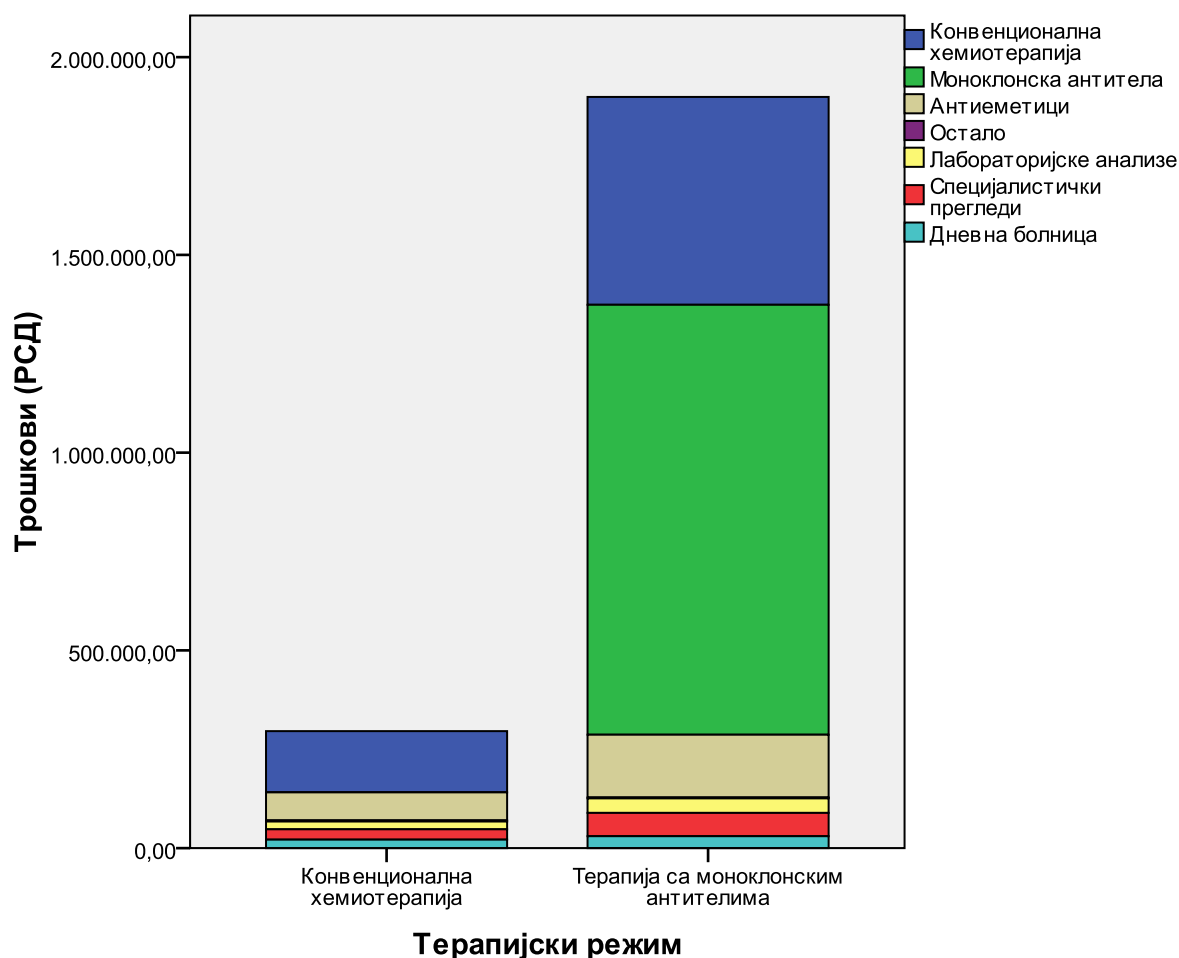
Директни медицински трошкови по пацијенту у зависности од исхода лечења приказани су на графикаму 7. Значајно су већа новчана средства која се издвајају укупно за лекове, конвенционалну хемиотерапију, моноклонска антитела, али и укупни директни трошкови код пацијената код којих је дошло до смртог исхода ($p < 0,05$, за сваку од наведених категорија, Mann-Whitney Test). Нису значајне разлике у трошковима за антиеметике, за осталу терапију лековима, лабораторијске трошкове, трошкове за специјалистичке прегледе и трошкове дневне болнице.

Графикон 7. Директни медицински трошкови по пацијенту, на основу исхода лечења (смртни исход, преживели) (РСД)



Анализа директних медицинских трошкова на основу терапијског режима, показала је да моноклонска антитела заузимају убедљиво највећи удео у трошковима лечења пацијената којима су прописана, а структура ових трошкова приказана је на графикаму 8.

Графикон 8. Структура директних медицинских трошкова по пацијенту на основу терапијског режима (РСД)

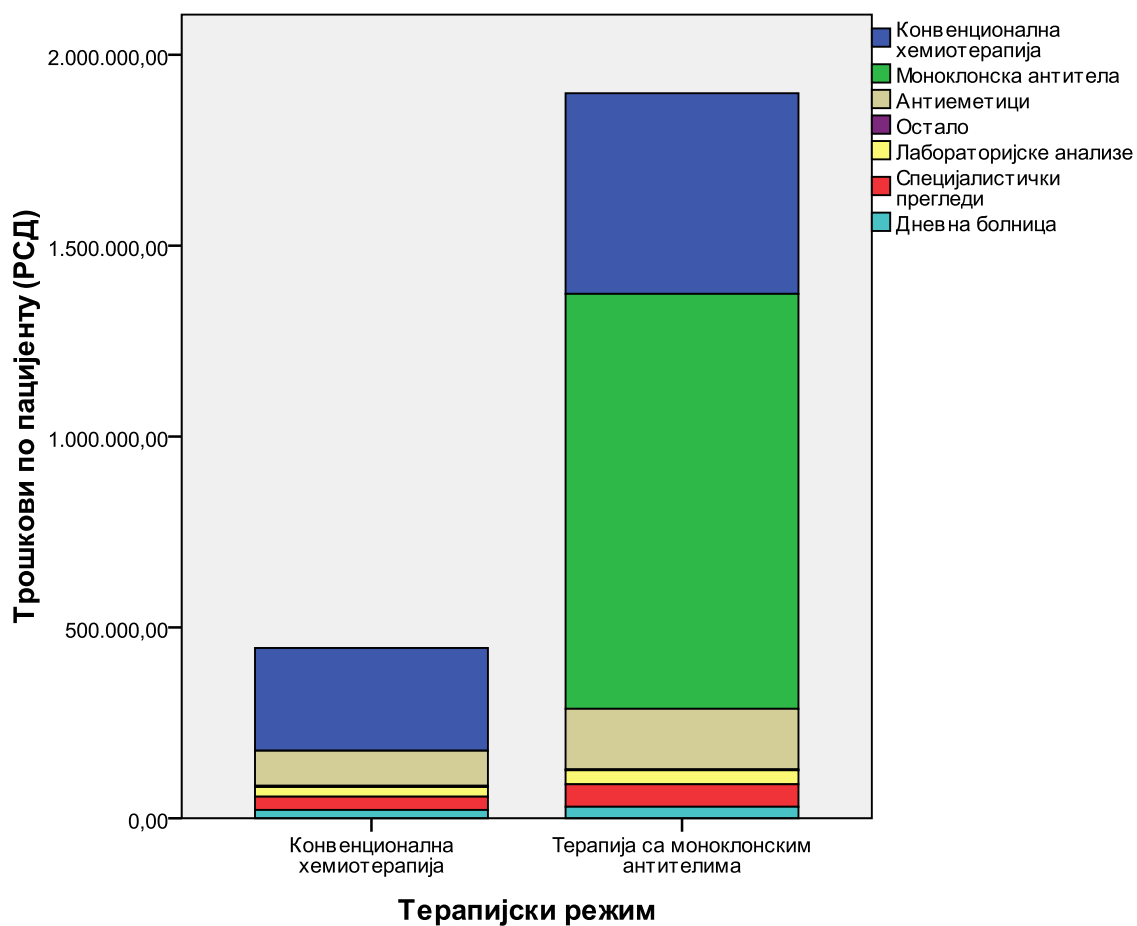


С обзиром на то да се биолошка терапија моноклонским антителима генерално прописује пацијентима којима је иницијално одређен или су се временом нашли у IV TNM стадијуму болести, упоређени трошкови се односе на протоколе са и без моноклонских антитела само овој групи пацијената и приказани у табели 13 и графикону 9. Као и код осталих група пацијената, и код пацијената који су се нашли у четвртном стадијуму болести у једном периоду свог лечења, постоје статистички значајне разлике у скоро свим категоријама директних медицинских трошкова између пацијената који су примали третман са додатим моноклонским антителима и онима који су примали само конвенционалну хемиотерапију. Једино код трошкова за остале лекове и дневну болницу није примећена значајна разлика.

Табела 13. Директни медицински трошкови лечења пацијената само у IV TNM стадијуму болести по категоријама услуга и терапијским групама, изражени у РСД

Параметри	Група – са биолошком терапијом		Група – са конвенционалном терапијом		Значајност разлике између група <i>Mann-Whitney Test</i> (<i>p</i> вредност)
	средња вредност ± стандардна девијација (95% интервал поверења)	минимална – максимална вредност	средња вредност ± стандардна девијација (95% интервал поверења)	минимална – максимална вредност	
1. Лекови (укупна потрошња)	1.773.560,96±1.296.503,88 (1.260.681,11-2.286.440,82)	297.158,99-5.560.540,11	364.172,18±291.419,82 (264.065,97-464.278,40)	22.031,54-1.058.858,30	<0,001
Конвенционална хемиотерапија	525.489,69±360.828,69 (382.750,61-668.228,76)	29.383,79-1.470.072,80	269.194,49±235.727,17 (188.219,37-350.169,60)	10.418,00-892.858,00	<0,05
Терапија са додатим моноклонским антителима	1.087.041,25±933.672,14 (717.692,86-1.456.389,65)	128.838,93-3.976.489,44	-	-	<0,001
Антиеметици	158.641,03±122.057,49 (110.356,70-206.925,37)	7.015,68-437.050,86	91.660,97±72.723,09 (66.679,72-116.642,23)	0,00-244.581,45	<0,05
Остали лекови	2.388,99±1.691,09 (1.720,02-3.057,96)	0,00-7.613,96	3.315,34±3.979,53 (1.948,33-4.682,36)	0,00-16.506,96	0,921
2. Лабораторијске анализе	36.687,41±22.622,14 (27.738,39-45.636,43)	5.750,00-89.330,00	25.303,43±19.648,64 (18.553,88-32.052,97)	1.760,00-79.020,00	<0,05
3. Специјалистички прегледи	58.903,70±39.134,10 (43.422,77-74.384,64)	6.400,00-150.400,00	34.742,86±21.426,13 (27.382,72-42.102,99)	6.400,00-89.600,00	<0,05
4. Дневна болница	30.197,78±25.224,36 (20.219,35-40.176,20)	1.270,00-113.030,00	21.916,57±21.135,54 (14.656,26-29.176,88)	0,00-83.820,00	0,080
УКУПНИ ДИРЕКТНИ МЕДИЦИНСКИ ТРОШКОВИ (1-4)	1.899.349,85±1.355.866,40 (1.362.986,97-2.435.712,73)	311.418,99-5.863.930,11	446.134,49±328.323,50 (333.351,42-558.917,55)	33.831,54-1.180.507,63	<0,001

Графикон 9. Структура директних медицинских трошкова узимајући у обзир фармакотерапијски режим код пацијената у IV TNM стадијуму болести (РСД)



5.4. Преживљавање пацијената са колоректалним карциномом

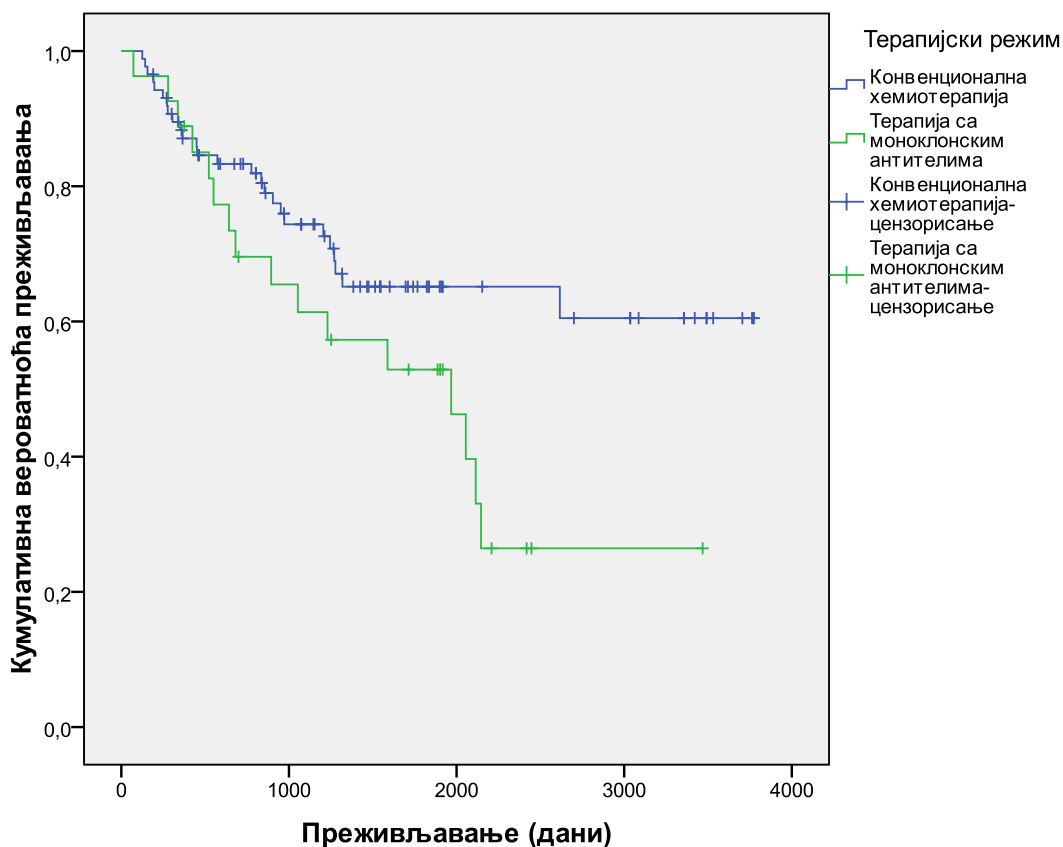
Урађена је Kaplan-Meier-ова анализа преживљавања свих пацијената у односу на терапијски режим, а резултати су приказани у табели 14.

Табела 14. Средње вредности и медијана преживљавања пацијената са колоректалним карциномом (n=114) у односу на терапијски режим.

Терапијски протоколи	Дани преживљавања	
	Средња вредност (95% интервал поверења)	Медијана (95% интервал поверења)
Конвенционална хемиотерапија	2650 (2298-3002)	.
Терапија са моноклонским антителима	1799 (1312-2286)	1968 (985-2950)
Укупно сви пацијенти	2378 (2060-2697)	2616
Лог-Ранг тест	$\chi^2 = 4,001; p < 0,05$	

Тест једнаке расподеле преживљавања за различите вредности у односу на терапијски режим је показао да постоје значајне разлике у укупном преживљавању између пацијената, односно сви пацијенти који су користили само конвенционалну хемиотерапију имају значајно дуже преживљавање у односу на групу која је примала у једном периоду свог лечења и моноклонска антитела (табела 14 и графикон 10)

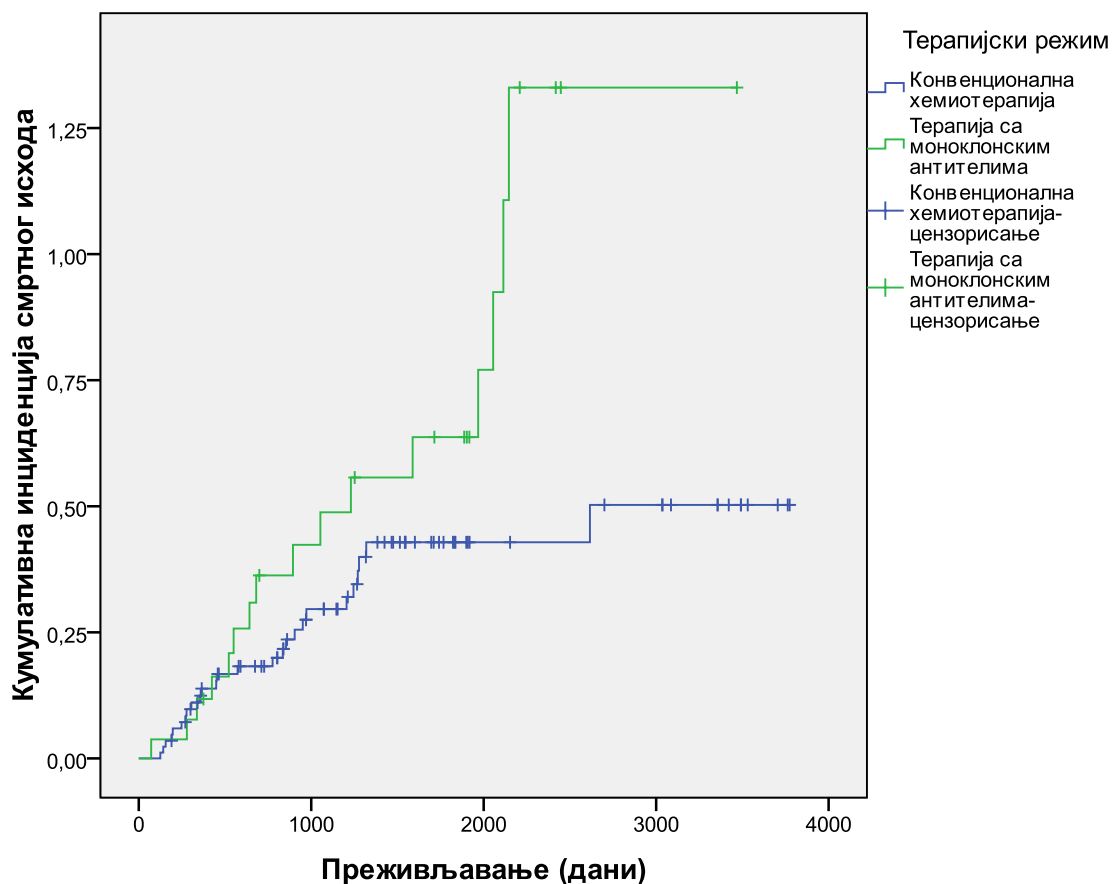
Графикон 10. Преживљавање свих пацијената на основу терапијског режима (пацијенти који су примали само конвенционалну хемиотерапију у поређењу са онима који су имали и укључена моноклонска антителима) (n=114).



Легенда: цензорисање – испитаник је цензорисан када је или изгубљен за праћење или је био жив до краја периода праћења.

Ризик од настанка смртног исхода са временом је урађен у односу на терапијски режим и обрнуто је пропорционалан функцији преживљавања, што је приказано на графикону 11. Пацијенти који су примали конвенционалну хемиотерапију имају мању стопу смртног исхода у функцији времена од оних пацијената који су имали и додатну терапију моноклонским антителима.

Графикон 11. Крива кумулативне инциденције смртог исхода са временом у односу на терапијски режим пацијената (n=114).



Легенда: цензорисање – испитаник је цензорисан када је или изгубљен за праћење или је био жив до краја периода праћења.

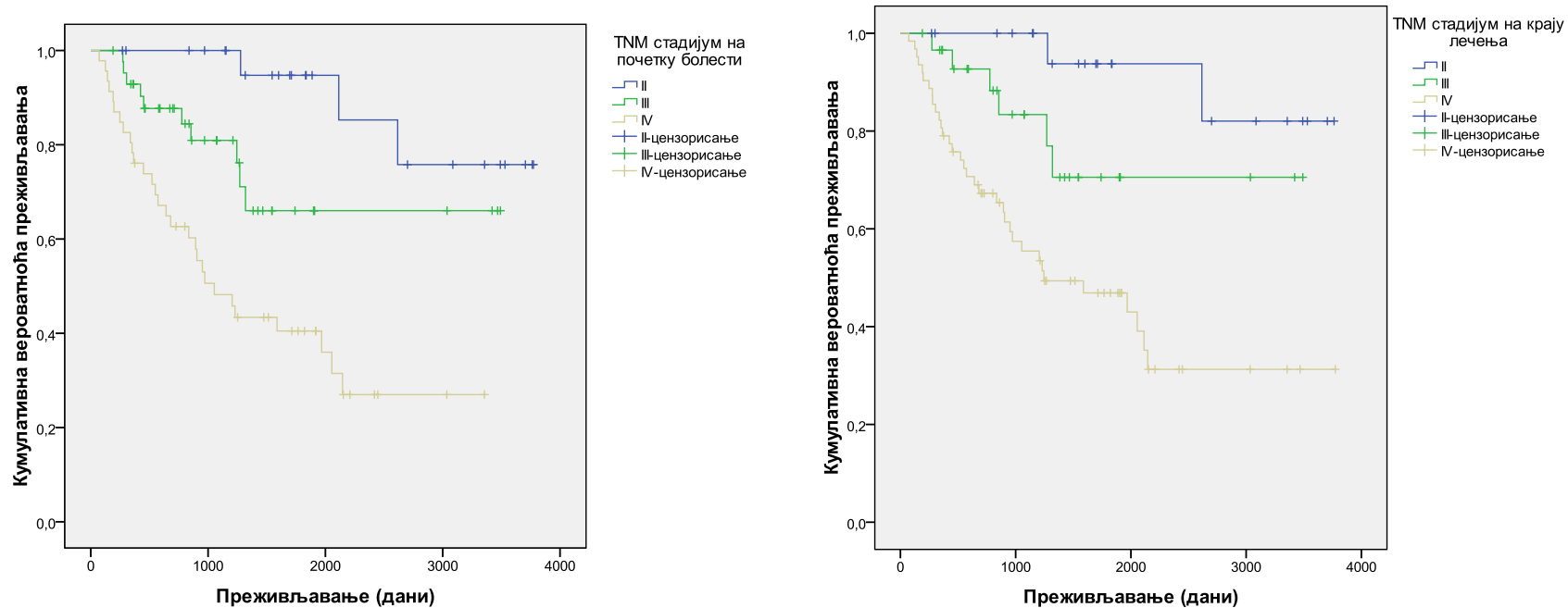
Анализа преживљавања је урађена и на основу TNM стадијума болести на почетку и на крају лечења, односно периода праћења, а резултати су приказани у табели 15 и графикону 12. Види се да средња вредност преживљавања опада са порастом стадијума болести, било иницијално одређеног било на крају периода праћења. Преживљавање се значајно разликовало између пацијената у различитим TNM стадијумима болести.

Табела 15. Средње вредности и медијана преживљавања пацијената (n=114) у односу на TNM стадијум болести на почетку и крају лечења (периода праћења).

Параметри	Дани преживљавања	
	Средња вредност (95% интервал поверења)	Медијана (95% интервал поверења)
TNM стадијум (почетак болести)		
II	3376 (2971-3780)	,
III	2594 (2122-3066)	
IV	1553 (1169-1937)	
Укупно	2378 (2060-2697)	1053 (651-1454)
Лог-Ранг тест	II:III (p < 0,05); II:IV (p < 0,001); III:IV (p < 0,01)	
TNM стадијум (крај болести)		
II	3473 (3102-3845)	,
III	2732 (2209-3255)	
IV	1842 (1436-2247)	
Укупно	2378 (2060-2697)	1245 (272-2217)
Лог-Ранг тест	II:III (p = 0,105); II:IV (p < 0,001); III:IV (p < 0,05)	

Тест једнаке расподеле преживљавања за различите TNM стадијуме на крају лечења (периода праћења) је показао да постоје значајне разлике у укупном преживљавању између пацијената, односно пацијенти у нижим стадијумима имају значајно дуже преживљавање у односу на оне који су се на крају свог лечења налазили у IV TNM стадијуму.

Графикон 12. Вероватноћа преживљавања пацијената са колоректалним карциномом (n=114) по основу TNM стадијума болести на почетку и на крају лечења (периода праћења)



Легенда: цензорисање – испитаник је цензорисан када је или изгубљен за праћење или је био жив до краја периода праћења.

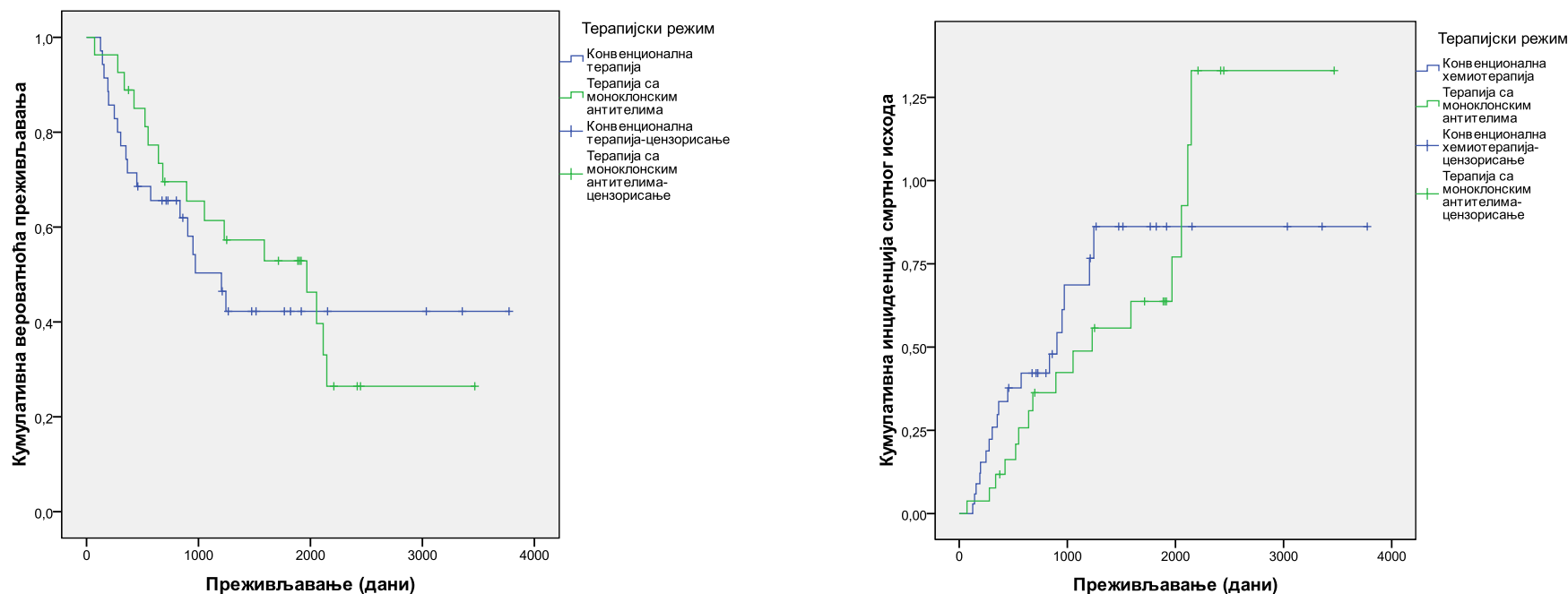
Анализа преживљавања у функцији времена оних пацијената који су се налазили иницијално или у било ком тренутку до краја периода праћења у IV TNM стадијуму болести у зависности од примењеног терапијског режима, приказана је у табели 16 и графикону 13.

Табела 16. Укупно преживљавање, средње вредности и медијане преживљавања пацијената са колоректалним карциномом у IV TNM стадијуму болести (n=62), подељених на основу терапијског режима, у току целог периода праћења.

Терапијски режим	N (%)		Дани преживљавања	
	Укупно	Смртни исход	Средња вредност (95% интервал поверења)	Медијана (95% интервал поверења)
Конвенционална хемиотерапија	35 (100,0)	18 (51,4)	1930 (1356-2504)	1,205 (817-1593)
Терапија са моноклонским антителима	27 (100,0)	16 (59,3)	1,799 (1312-2286)	1,968 (985-2950)
Укупно сви пацијенти у IV стадијуму	62 (100,0)	34 (54,8)	1,842 (1436-2247)	1,245 (272-2218)
Лог-Ранг тест	$\chi^2 = 0,165; p = 0,685$			

На графикону 13 се види да је до око 5 године периода праћења, преживљавање пацијената који су добијали терапију са додатим моноклонским антителима било дуже него код пацијената са конвенционалном хемиотерапијом. Након пете године, криве преживљавања пацијената са различитим терапијским режимима су се укрстиле и до краја периода праћења је овај однос био неповољан по пацијенте са додатим моноклонским антителима.

Графикон 13. Вероватноћа преживљавања и крива кумулативне инциденције смртог исхода у току времена, посматрани у односу на примењени терапијски режим код пацијената са колоректалним карциномом у IV TNM стадијуму болести (n=62).



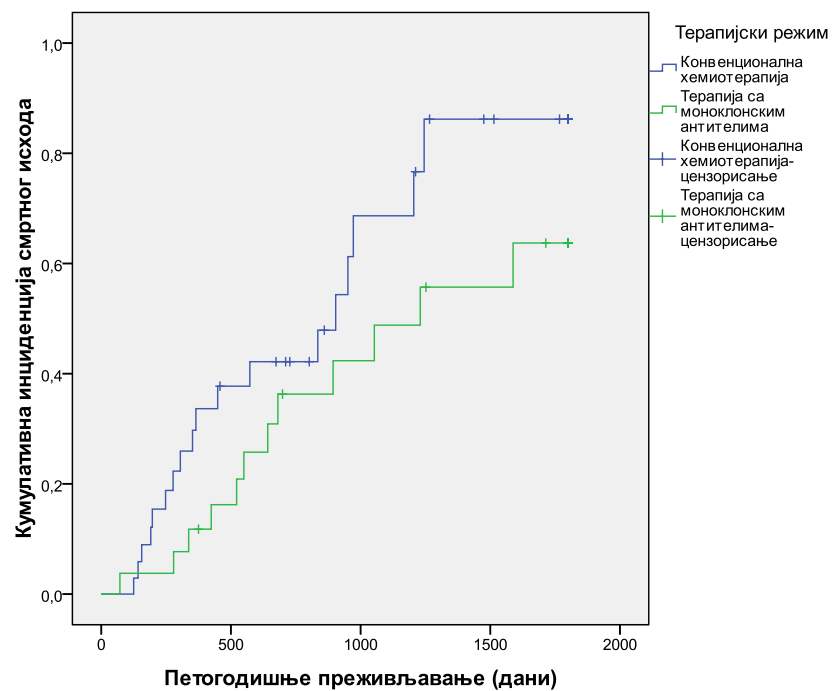
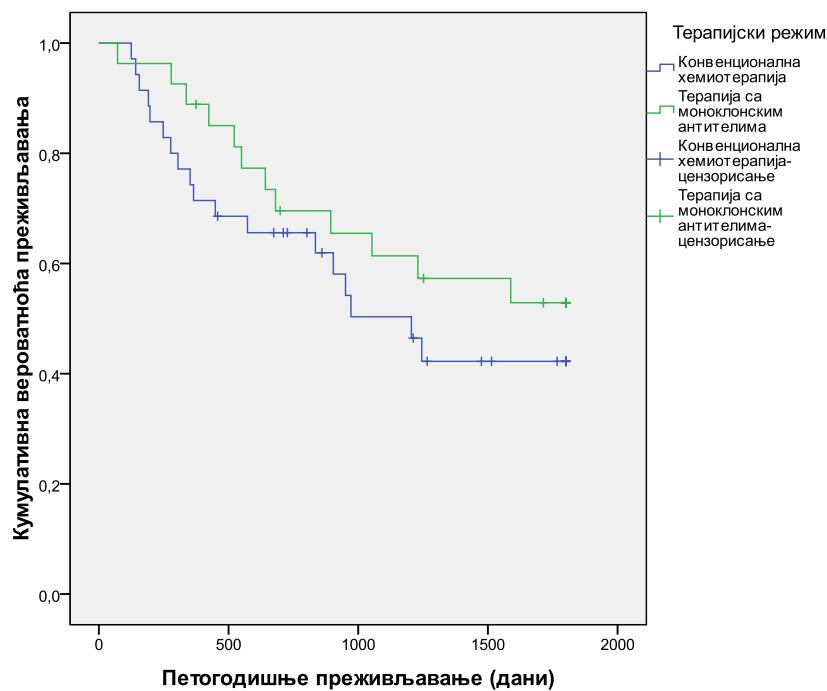
Легенда: цензорисање – испитаник је цензорисан када је или изгубљен за праћење или је био жив до краја периода праћења.

Оцене преживљавања постају непоуздане при крају студија када је број особа под ризиком да добију исход од интереса мали (у овом случају је то смртни исход). У нашем случају, дошло је до великог пада на крају криве преживљавања у групи са моноклонским антителима, конвергенције и укрштања са кривом групе са конвенционалном терапијом, као последица малог броја преосталих пацијената на крају десетогодишњег периода праћења. Када смо свели дужину преживљавања на период од пет година, да би се избегла грешка малих бројева, добијени су резултати приказани у Табели 17 и Графикону 14.

Табела 17. Петогодишње преживљавање, средње вредности и медијане преживљавања пацијената са колоректалним карциномом у IV TNM стадијуму болести (n=62), у односу на примењени терапијски режим.

Терапијски режим	N (%)		Дани преживљавања	
	Укупно	Смртни исход	Средња вредност (95% интервал поверења)	Медијана (95% интервал поверења)
Конвенционална хемиотерапија	35 (100,0)	18 (51,4)	1097 (866-1327)	1,205 (817-1593)
Терапија са моноклонским антителима	27 (100,0)	12 (44,4)	1286 (1,049-1,523)	-
Укупно сви пацијенти у IV стадијуму	62 (100,0)	30 (48,4)	1182 (1015-1350)	1245 (272-2218)
Лог-Ранг тест	$\chi^2 = 0,993$; $p = 0,319$			

Графикон 14. Вероватноћа петогодишњег преживљавања и крива кумулативне инциденције смртног исхода у току времена посматрани у односу на примењени терапијски режим код пацијената са колоректалним карциномом у IV TNM стадијуму болести (n=62).



Легенда: цензорисање – испитаник је цензорисан када је или изгубљен за праћење или је био жив до краја периода праћења.

5.5. Анализа трошкови – ефективност

За одређивање вредности инкременталног односа трошкови – ефективност (*ICER*) за две групе пацијената у IV TNM стадијуму болести, који су примали конвенционалну терапију у поређењу са онима који су били додатно третирани моноклонским антителима, коришћена је разлика у укупним директним медицинским трошковима и средњој вредности њиховог петогодишњег преживљавања. Резултати су приказани у Табели 18.

Табела 18. Инкрементални однос трошкови – ефективност (*ICER*) за првих пет година праћења пацијената са колоректалним карциномом у IV TNM стадијуму болести, на бази поређења конвенционалне хемиотерапије и протокола који садржи моноклонска антитела.

Терапијски режим	Средња вредност (95% интервал поверења)	
	Процењено петогодишње преживљавање (године)	Просечни трошкови (РСД)
Конвенционална хемиотерапија	3,05 (2,41-3,69)	446.134,49 (333.351,42-558.917,55)
Терапија са моноклонским антителима	3,57 (2,92 – 4,23)	1.899.349,85 (1.362.986,97-2.435.712,73)
Разлика	0,53	1.453.215,36
<i>ICER</i> (Разлика у трошковима / Разлика у преживљавању)	2.806.474,11	

Из добијене анализе, види се да је потребно уложити додатних око 3 милиона динара за сваку добијену годину живота за терапију пацијената додатим моноклонским антителима у односу на конвенционалну хемиотерапију.

6. ДИСКУСИЈА

6.1. Социо-демографске и антропометријске карактеристике пацијената са колоректалним карциномом

У нашој анализи значајно су били заступљенији мушкарци међу пацијентима са колоректалним карциномом него жене (око 70% у поређењу са 30%), што се поклапа са епидемиолошким карактеристикама овог обољења у региону Централне и Источне Европе, као и у Србији, где је инциденца оболевања већа код особа мушког пола (Ferlay i sar, 2012; Zdravstveno-statistički godišnjak RS, 2013). С обзиром на чињеницу да је студија рађена у установи терцијарног типа која пружа медицинску заштиту и збрињава и пацијенте са војним и цивилним осигурањем, заступљен је једнак удео пацијената са обе врсте осигурања.

Просечна старост у тренутку постављања дијагнозе између мушкараца и жена се значајно разликовала, где је за мушкарце износила нешто преко 63 године, а за жене око 58 година. Према литературним подацима, вероватноћа за настанак ове болести расте након 40. године старости, да би након 50. године овај раст постао изузетно изражен (Hagggar FA i sar, 2009). Такође, у Србији је стопа инциденције за рак колоректума највиша код мушкараца старости 70-74 године и код жена са 75 година и старијих. Уочава се и пораст броја оболелих и код особа млађих од 40 година (Министарство здравља РС, 2013). Може се закључити да је старост анализираних пацијената у складу са актуелним литературним подацима, који указују на смањење старосне границе за настанак колоректалног карцинома.

Остали антропометријски подаци, као што су висина, тежина и индекс површине тела пацијената су се значајно разликовали између мушкараца и жена, што је и било очекивано, док се године старости пацијената у тренутку постављања дијагнозе у односу на примењене хемиотерапијске протоколе (само конвенционална хемиотерапија у току целокупног лечења у односу на терапију са додатим моноклонским антителима) нису значајно разликовале.

6.2.Клиничке карактеристике пацијената оболелих од колоректалног карцинома

6.2.1. TNM стадијум болести

Анализа TNM стадијума болести, у коме су се нашли пацијенти у тренутку дијагностиковања болести, показала је да је незнатно више пацијената било у четвртом стадијуму болести (око 40%) у односу на трећи, док је најмање било у другом стадијуму (око 20%). Током лечења, условљено напредовањем болести, одређен број пацијената је прешао из нижег у виши стадијум, па је на крају периода праћења више од половине пацијената било у четвртом стадијуму. Подаци других аутора су у сагласности са нашим, и показују да се просечно око 35% пацијената у тренутку постављања дијагнозе већ налази у четвртом, метастатском стадијуму болести, док ће још око 20 – 50% из другог и трећег стадијума прећи у четврти у току свог лечења (Zacharakis M i sar, 2010). У односу на број пацијената којима је постављена дијагноза ове болести током последње деценије прошлог века (подаци су из 1996. и 1997. год.), у региону источне Европе је било највише случајева метастатске болести у тренутку постављања дијагнозе (30%) у односу на просек за земље северне, западне и јужне Европе, тј. 11%, 18% и 20% (Allemani C i sar, 2013).

Када смо пацијенте поделили у две групе на основу примењеног хемиотерапијског протокола, посматрали смо њихову расподелу на основу TNM стадијума болести и његове евентуалне промене у току лечења. Као што се и могло очекивати, међу пацијентима који су примали моноклонска антитела, било је око 7,4% у II и 18% у III стадијуму на почетку болести, а којима је због погоршања болести и преласка у IV стадијум, прописана терапија неким од испитиваних моноклонских антитела. У групи која је примала само конвенционалну хемиотерапију, око 25% пацијената је било и остало у II TNM стадијуму болести, док је још један пацијент у току лечења прешао одмах у IV стадијум погоршањем болести. Око 44% пацијената из ове групе је било у III стадијуму болести одмах по постављању дијагнозе, а већина (34%) је остала у том стадијуму, док је око 10% пацијената добило метастатску болест.

Међу испитиваним пацијентима постоји значајна разлика у њиховом броју у односу на TNM стадијум на крају лечења, али је и значајно више преживелих пацијената на крају периода праћења од оних са смртним исходом. Такође, било је више преживелих пацијената у односу на смртни исход, којима је ова болест откривена у ранијим

стадијумима (II, III) у односу на оне са иницијално дијагностикованом метастатском болешћу, што је и у сагласности са студијама других аутора^(Allemani C i sar, 2013). Поређењем преживљавања европских и америчких пацијената, показано је да је преживљавање било највеће код оних пацијената код којих је иницијално дијагностикован I или II стадијум. Такође, сасвим очекивано, на крају периода праћења је било највише преживелих пацијената којима нису пронађене метастазе у регионалним лимфним чворовима, нити су им се током лечења појавиле удаљене метастазе.

6.2.2. Примењивани хемиотерапијски протоколи прве линије

На основу примењеног хемиотерапијског протокола прве линије, највећи број пацијената из нашег истраживања је започео терапију применом инфузије 5-флуороурацила са леуковорином (око 45%). То је уједно и стандард за адјувантну терапију колоректалног карцинома, било да је примењен по *Mayo, Roswell Park* или *DeGramont* режиму^(Labianca i sar, 2013) код пацијената у трећем и „високо ризичном“ другом стадијуму болести, а такође је и терапија прве линије код метастатског КК^(Van Cutsem i sar, 2014). Још 24% пацијената је као терапију прве линије примало орални облик флуоропиримидина, капецитабин. Капецитабин, као терапија прве линије и у лечењу метастатског КК, побољшао је проценат одговора на терапију и време до појаве рецидива болести у односу на 5-FU/LV, тако да је и овај пролек постао окосница терапије код многих гастроинтестиналних канцера^(Twelwes, 2006). Око 20% пацијената је уз капецитабин примало и оксалиплатин, а још 3% и иринотекан. Сврха примене комбиноване терапије и у овој индикацији је синергистичко деловање лекова различитих механизма цитотоксичности, да би се постигао одговарајући терапијски ефекат коришћењем нижих доза а самим тим и побољшала безбедност^(Mayer, 2009).

Дакле, конвенционална хемиотерапија је примењена у великом броју случајева као терапија прве линије, само је 5% пацијената одмах уз комбинацију капецитабина са оксалиплатином лечено уз додатак моноклонског антитела, бевацизумаб. У току лечења, даљим напредовањем болести, увођени су нови протоколи, па је у просеку сваки пацијент примао по два хемиотерапијска протокола.

6.2.3. Лабораторијски параметри праћења пацијената

Од лабораторијских параметара у току периода праћења пацијената одређивани су параметри комплетне крвне слике, биохемијске анализе и туморски маркери.

Број еритроцита и леукоцита је био значајно различит између пацијената који су примали конвенционалну хемиотерапију и оних код којих су укључивана и моноклонска антитела, међутим, та разлика није била од клиничког значаја, пошто су обе средње вредности биле у границама нормалних вредности за ове параметре. Исто то важи и за број гранулоцита, лимфоцита, моноцита, тромбоцита и вредности хемоглобина. Једино је просечна вредност хематокрита у обе групе била нешто нижа од доње границе, ове вредности се између група значајно разликују, али не и у клиничком смислу. С обзиром на чињеницу да је већина пацијената имала терапију базирану на дериватима флуоропиримидина, могла се очекивати хематолошка токсичност у смислу анемије, неутропеније, тромбоцитопеније, леукопеније, агранулоцитозе и панцитопеније^(SPC 5-FU Ebewe, 2015). Код наших пацијената ови ефекти нису били значајно заступљени, а то је у сагласности са подацима других аутора, где применом ове терапије није настала значајна хематолошка токсичност ни у старијој популацији^(Ozcelik M i sar, 2015).

Од туморских маркера, *CEA* је значајан показатељ рекурентне или метастатске болести, па је праћена његова концентрација у месечним временским интервалима најмање 3 године од постављања дијагнозе. Његова просечна вредност код свих пацијената је била већа од референтних, а између терапијских група се значајно разликовала, и била је значајно мања у групи пацијената са проколом који је садржавао моноклонска антитела. Повећани нивои овог маркера пре иницијалне терапије могу да указују на слабији прогностички исход^(Duffy, 2013; Eker B i sar, 2015). *CA 19.9* је мање осетљив тумор маркер од *CEA* на присуство КК, који није значајан за рану детекцију ове болести. Код наших пацијената, просечне вредности овог маркера су такође биле веће од референтних, па и појединачним терапијским групама, с тим да су у групи пацијената са додатим моноклонским антителима биле значајно више него у групи са конвенционалном хемиотерапијом. Повишени нивои овог маркера код наших пацијената у складу су са подацима других аутора, који су показали да се са погоршањем болести и ове вредности повећавају^(Filella X i sar, 1992).

Истраживања су показала да су повећане вредности односа броја неутрофилних леукоцита и лимфоцита (NLR) указивале на неповољан исход након хируршког третмана или у случајевима лечења неоперабилних канцера. Вредност $NLR \leq 5$ је

повезана са бољим једногодишњим, трогодишњим и петогодишњим преживљавањем - (Chua i sar, 2011). Праћењем овог параметра, нису пронађене значајне разлике између испитиваних група у нашем истраживању, а његове вредности су претежно биле мање или једнаке 5, па је закључено да однос неутрофилних леукоцита и лимфоцита није корелирао са исходима терапије испитиваних пацијената.

У вези са бројем реализованих болничких дана, подједнак број је био остварен у обе терапијске групе. Међутим, пацијенти који су лечени биолошком терапијом у току свог третмана су остварили значајно већи број специјалистичких прегледа, што се и могло очекивати, због специфичности ове врсте терапије.

6.3. Трошкови лечења пацијената са колоректалним карциномом

6.3.1. Директни медицински трошкови

На трошкове дијагностиковања и лечења КК, на основу наших података, очигледно су највише утицали лекови. То је и у сагласности са резултатима неких објављених истраживања, која се односе на балкански регион и обухватају период од 9 година, по коме су укупна издвајања за лекове у том периоду порасла за скоро 10 пута, што је и највећи забележени пораст од свих осталих испитиваних компоненти здравствене заштите (Jakovljević MB, 2014). У студијама у којима су систематизовани подаци о економским ефектима канцера за период 1963.-1995. у САД, пронађени су изузетно високи трошкови у иницијалном третману ових болести, али свеукупно гледано, ниски због релативно кратког времена преживљавања. Тадашњи директни медицински трошкови су чинили само 5% од укупних, а 22% година живота је било изгубљено због канцера. Такође, осамдесетих година прошлог века, издвајање за болничко лечење оболелих од канцера је износило чак 70% укупних трошкова, а издвајање за лекове до 6% (Bosanquet N i sar, 2004). Ситуација је драстично промењена од 1990. год. до данас, када је тежиште лечења пребачено са болница на ванболнички ниво. У том периоду су и издвајања за четири најчешће врсте канцера (дојке, колоректални, плућа и простате) била слична. Код колоректалног карцинома су трошкови прве године лечења били значајно већи него код других канцера из ове групе, а претпоставка је да је то последица касног откривања болести у већ унапредовалој фази услед тада недовољно развијених метода ране детекције. Даљи пораст трошкова је наступио и након побољшаног преживљавања пацијената, јер је било потребно увести више циклуса хемиотерапије (Bosanquet N i sar, 2004).

Економске студије утицаја лечења канцера на здравствене системе балканских држава нису бројне, али постоји тенденција пораста у последњих неколико година. На основу једне од њих, процењени директни медицински трошкови болничког лечења, са обухваћеним лековима, радиотерапијом, хирургијом, специјалистичким прегледима и сл., су за период 2007. – 2010. за лечење карцинома ректума били међу првих десет по новчаним издавањима, и износили су око 11,5 милиона РСД, а просечан трошак по пацијенту и по једном боравку у болници је био око 126.000 РСД, са тенденцијом пораста (Radovanović A i sar, 2011).

Укупни директни медицински трошкови наших пацијената су били значајно већи у групи пацијената са додатим моноклонским антителима, чак у просеку скоро 6,5 пута у односу на пацијенте третиране само са конвенционалном хемиотерапијом. Овај податак показује додатни утицај на буџет болница који се остварује циљаном терапијом, која је у највећој мери допринела овим трошковима.

Директни медицински трошкови се значајно разликују и у зависности од иницијалног TNM стадијума у коме се пацијент нашао. Трошкови за лекове су највише допринели овој разлици, па је за лечење пацијената којима је одмах дијагностикована метастатска болест, било потребно издвојити скоро два пута више средстава за лекове него за пацијенте у III, и пет пута више средстава него за пацијенте у II стадијуму болести.

Ови резултати иду у прилог промоцији метода раног откривања колоректалног карцинома, јер иако су са једне стране укупни трошкови лечења ове болести већи због продужења живота пацијената услед нових терапијских могућности и њеног раног откривања, показали смо да је трошак лечења метастатске болести вишеструко већи него лечење пацијената у ранијим стадијумима болести. У једном од наших ранијих истраживања, у коме смо одређивали структуру највећих трошкова током лечења оболелелих од карцинома у терминалном стадијуму у Србији, највећи финансијски утицај на укупне трошкове су остварили лекови са 42%, а међу њима моноклонска антитела са 14% у односу на укупне трошкове (Kovačević A i sar, 2015).

Још је већа разлика у директним медицинским трошковима код пацијената који су или иницијално или у току свог лечења, оболели од метастатске болести, у односу на пацијенте без детектованих метастаза до краја периода праћења. За њихово лечење, просечно по пацијенту је било потребно издвојити чак 6 пута више средстава за лекове и 5 пута више средстава укупних директних медицинских трошкова од пацијената који су били у трећем стадијуму на крају периода праћења. У односу на пацијенте у другом

стадијуму болести, за пацијенте са метастазама је издвојено 9,5 пута више новца за лекове и 6,5 пута више укупно средстава из домена директних медицинских трошкова. Испитивање директних медицинских трошкова по пацијенту у зависности од исхода лечења показало је да су значајно већи трошкови настали за лечење пацијената са смртним исходом у току периода праћења у односу на укупну потрошњу за лекове, конвенционалну хемиотерапију, моноклонска антитела, као и на укупне директне трошкове. Овај резултат би могао да буде последица растућег тренда агресивнијег лечења канцера у одмаклом стадијуму, чак и чешће примене хемиотерапије током последње две недеље живота^(Earle C i sar, 2004). Већина пацијената у терминалном стадијуму је хоспитализована, а хемиотерапија највише доприноси трошковима њиховог лечења^(Jason H, 2009). Поред хемиотерапије, на трошкове лечења хоспитализованих пацијената велики утицај су имале радиолошке дијагностичке и инвазивне процедуре^(Rankovic A i sar, 2013), које нису обухваћене овим истраживањем.

6.3.2. Индиректни трошкови

Индиректни трошкови лечења свих испитиваних пацијената, без обзира на примењен хемиотерапијски протокол, у периоду десетогодишњег праћења, износили су скоро 800.000 РСД по пацијенту (око 9.000 EUR) и скоро су 1,2 пута већи него директни медицински трошкови за исте пацијенте. Највећи утицај на индиректне трошкове остварен је у групи пацијената који су примали моноклонска антитела уз осталу хемиотерапију, где је просечна вредност износила око 1.135.000 РСД (или око 13.000 EUR), иако не постоји статистички значајна разлика у односу на групу која је примала само конвенционалну хемиотерапију и имала просечне индиректне трошкове око 700.000 РСД (или скоро 8.000 EUR). Наши резултати су у сагласности са резултатима других студија који се односе на наше поднебље, где су индиректни трошкови код пацијената оболелих од колоректалног карцинома и иницијално лечених бевацизумабом уз конвенционалну хемиотерапију, на крају прве године праћења износили око 1.000 EUR, док су уз цетуксимаб, у истој индикацији, ови трошкови били за 1,3 пута већи^(Jakovljevic M i sar, 2014).

Збир директних медицинских и индиректних трошкова лечења пацијената оболелих од колоректалног карцинома, износио је око 1,5 милиона РСД (или око 17.000 EUR) по пацијенту. У групи пацијената који су лечени протоколима са додатим моноклонским антителима, директни медицински и трошкови услед изгубљене продуктивности су

премашили 3 милиона РСД по пацијенту, а код пацијената лечених конвенционалним хемиотерапијским протоколима достигли су скоро 1 милион РСД.

6.3.3. *Анализа преживљавања пацијената*

Стопе инциденце колоректалног карцинома у Европи у вези су са присутним факторима ризика насталим услед „западњачког“ начина живота и међу највишима су у свету^(Ferlay i sar, 2010). Међутим, супротно од инциденције, морталитет од ове болести је у опадању, почевши од средине последње деценије 20. века, што указује на повећање дужине преживљавања^(La Vecchia C i sar, 2010). Услед различитих опција лечења, примарног места и стадијума КК, прогноза је у значајној корелацији са стадијумом болести. Опсежна студија^(Brenner H i sar, 2012), која је обухватила период од 1984. – 2002. год, показала је да је у већини европских земаља петогодишње преживљавање пацијената са локализованим КК порасло скоро до 90% пред крај овог периода, док је стопа петогодишњег преживљавања остала ниска у случају удаљених метастаза и износила је до 15% случајева.

Урађена је анализа преживљавања пацијената у зависности од примењеног хемиотерапијског протокола. На основу добијених резултата, могло би да се оцени да је преживљавање значајно веће код пацијената који су примали конвенционалну хемиотерапију. Међутим, мора се узети у обзир чињеница да су то пацијенти у нижим стадијумима болести, где већини није ни индикована биолошка терапија, па је и само преживљавање боље. И заиста, након анализе преживљавања на основу TNM стадијума болести на почетку и на крају лечења наших пацијената, односно периода праћења, види се да средња вредност преживљавања опада са порастом стадијума болести, било иницијално одређеног било на крају периода праћења. Примећене су значајне разлике у укупном преживљавању између пацијената у који су у току лечења били у нижим стадијумима у односу на оне који су на крају периода праћења имали удаљене метастазе. Тако је средња вредност преживљавања наших пацијената код којих је болест локализована износила је у просеку више од 9 година, са регионално проширеном болешћу око 7 година, док је у случају метастатске болести сведена на нешто више од 4 године.

Када смо издвојили групу пацијената која је или иницијално при дијагностиковању или у току болести имала присутне метастазе, и одредили дужину преживљавања на основу

примењеног хемиотерапијског протокола, након петогодишњег периода је дошло до укрштања ових кривих. Међутим, разлог би могао да буде и то што оцене преживљавања постају непоуздане при крају студија када је број особа под ризиком да добију исход од интереса мали (у овом случају је то смртни исход). У нашем случају, дошло је до великог пада на крају криве преживљавања у групи са моноклонским антителима, конвергенције и укрштања са кривом групе која је лечена конвенционалном терапијом, као последица малог броја преосталих пацијената на крају десетогодишњег периода праћења. Када смо свели дужину преживљавања на период од пет година, да би се избегла грешка малих бројева, добијени су резултати приказани у Табели 17 и Графикону 14.

6.3.4. Трошкови који се односе на лечење метастатског КК током петогодишњег периода везаних за преживљавање

На трошкове дијагностиковања и лечења метастатског КК у овом истраживању највише је утицала терапија моноклонским антителима. Већ годинама постоји тенденција у нашем здравственом систему ка повећаном прописивању и издавању скупе биолошке терапије, што је довело ову групу лекова на сам врх листе лекова за које се издваја највише средстава. За само 9 година, у Србији је скоро 20 пута повећано издвајање за моноклонска антитела, од око 1 милиона у 2004. до скоро 20 милиона евра издвајања у 2012. години. Многи хемиотерапијски протоколи који укључују примену моноклонских антитела значајно варирају у начину примене, а на укупне медицинске трошкове највећи утицај има примарна локализација малигнитета (Jakovljević M i sar, 2014). У групи пацијената који су примали моноклонска антитела, чак су и остале компоненте директних медицинских трошкова, као што су лабораторијске анализе, специјалистички прегледи и дневна болница и остали цитотоксични лекови значајно више утицале на буџет него у групи пацијената са конвенционалном хемиотерапијом. Могуће је да је чешћа појава нежељених реакција на различита моноклонска антитела могла да допринесе већим трошковима у вези са хоспитализацијама и прегледима лекара (Dedes KJ i sar, 2009). Такође, комплексност припреме и примене биолошке терапије, као и неопходност интензивног клиничког праћења може да објасни повећане трошкове дневне болнице и специјалистичких прегледа. И у случају примене конвенционалних цитотоксичних протокола постоји велики ризик за настанак неутропенија и

последичних инфекција, па је и лечење прилагођено индивидуалним потребама пацијента и могућностима клинике, чиме се додатно повећавају трошкови лечења ових болесника (Pettengell R i sar, 2008).

Многе студије су показале јасну клиничку корист у смислу продужења живота пацијената оболелих од метастатског КК, ако се уз конвенционалну хемиотерапију примени цетуксимаб (Van Cutsem i sar, 2011) или бевацизумаб (Kabbinar FF i sar, 2005). Оптимално трајање хемиотерапије са моноклонским антителима је један од важних фактора за повећање дужине преживљавања (Saltz i sar, 2008; Sobrero i sar, 2009). Група аутора је доказала да је продужење укупног преживљавања у вези са продужењем примене бевацизумаба након прогресије болести и након периода праћења од 25 месеци (Grothey i sar, 2008). Насупрот томе, главни проблем је настао из питања које се односи на потенцијалну повећану инвазивност и настанак метастаза као адаптивни одговор тумора на антиангиогену терапију. Бројне претклиничке студије орган-специфичних канцера на мишевима сугеришу да антиангиогени ефекат након краткотрајне или продужене примене моноклонских антитела која блокирају *VEGF*, потенцира настанак удаљених метастаза (Pàez-Ribes M i sar, 2009; Ebos i sar, 2009). Примена протокола базираних на додатку бевацизумаба или цетксимаба код пацијената у TNM стадијумима II и III у поређењу са IV стадијумом КК није показала никаву корист и након 3 године праћења (Allegra C i sar, 2011).

Други извори често наводе позитивне ефекте хируршке ресекције јетре на дугорочно преживљавање (Kopetz S i sar, 2009). Радиотерапија додатно доприноси бољој прогнози и у већини случајева корист превазилази њене нежељене ефекте, али су најбољи резултати примене показани у ранијим стадијумима КК (Gray R i sar, 2002), уз већ показан велики утицај на буџете болница (Jakovljević M i sar, 2013).

Неоспорна је и чињеница да су на резултате истраживања, и у финансијском и у смислу исхода, могле да утичу повремене несташнице лекова, нарочито моноклонских антитела и друге биолошке терапије, које су уобичајене за државе овог региона (Putrik P i sar, 2014).

6.3.5. Анализа трошкови – ефективност

Одређена је вредност инкременталног односа трошкови – ефективност (*ICER*) за две групе пацијената у IV TNM стадијуму болести, који су примали конвенционалну терапију у поређењу са онима који лечени додатно са моноклонским антителима, уз коришћење разлике у укупним директним медицинским трошковима и средњој

вредности њиховог петогодишњег преживљавања. Према подацима Светске банке^(World bank, 2015), Србија је земља са вишим средњим дохотком, па вредност границе спремности за плаћањем износи око 10.000 EUR за QALY. Израчуната вредност *ICER* у нашој студији, у корист хемиотерапије са додатим моноклонским антителима, једнака је трострукој вредности границе спремности за плаћањем, односно износи око 16.000 EUR по пацијенту за 6 месеци дужег преживљавања са коришћењем хемиотерапије са додатим моноклонским антителима или око 32.000 EUR на годишњем нивоу.

Финансијска одрживост здравственог система у смислу доступности одговарајућих иновативних лекова је још увек велики проблем за источно-европске државе, као и оне погођене глобалном рецесијом^(Jakovljević MB, 2013). Овај вид терапије знатно утиче и на буџете развијених земаља. У недавно објављеном систематском прегледу^(Lange A i sar, 2014), израчунато је да је вредност *ICER* за лечење хемиотерапијом уз додаток бевацизумаба константно висок и достиже скоро 110.000 EUR за *LYG* у Великој Британији. Исто истраживање је показало да је ова вредност чак и већа, у случају примене цетуксимаба са иринотеканом, као трећа линија терапије. У Јапану, вредност *ICER* за додату терапију бевацизумабом различитим хемиотерапијским протоколима прелази 60.000 EUR за *LYG*^(Shiroiwa T i sar, 2007).

Неопходно је одредити селективније критеријуме за прописивање и рефундацију ових лекова у смислу иницијалног стадијума болести, да би се смањио однос трошак-ефективности циљаних биолошких агенаса^(Gulácsi L, 2010). Ово се посебно односи на европске земље које имају ниже границе спремности за плаћањем, у које спада и Србија.

6.3.6. Ограничења студије

Наша студија је имала неколико ограничења. Једна од њих је и релативно мали узорак од 62 пацијента у метастатској болести. Други важан фактор је и релативна хетерогеност пацијената унутар сваке групе у смислу примењених хемиотерапијских протокола. Овај недостатак је делимично исправљен насумичном селекцијом пацијената^(Sargent DJ i sar, 2005) из укупне популације пацијената хоспитализованих и лечених након дијагностиковања колоректалног карцинома у току периода истраживања. Покушали смо и да овај недостатак надокнадимо дужим периодом праћења пацијената.

У току извођења студије, нису нам били доступни валидни подаци о евентуалним спроведеним хируршким мерама и хоспитализацијама пацијената у вези са тим, као ни о примењеним радиолошким техникама, било у дијагностици или у радиотерапији. Због тога нисмо могли да у директне медицинске трошкове укључимо и средства издвојена за наведене категорије. Међутим, на основу закључака неких доступних студија^(ESMO, 2007), утврђено је да је издвајање за лекове значајна компонента трошкова за здравство уопште, а индиректни трошкови, по неким ауторима чине 2/3 свих трошкова лечења канцерских болести. Према томе, покушали смо да објективно сагледамо финансијски допринос одређиваних ставки.

У релативно мања ограничења студије спада и делимичан недостатак клиничких података, као што је хистологија тумора свих пацијената, радиолошки налази и неки детаљи који описују хронолошки ток болести. Ово је било условљено ретроспективним типом студије и екстракцијом архивираних података. Проспективно праћење би сигурно омогућило валидинији клинички увид у ток болести, међутим уз додатне трошкове праћења дугорочног преживљавања пацијената.

7. ЗАКЉУЧАК

5. Иницијални стадијум болести по Dukes-у и TNM класификацији колоректалног тумора, у тренутку откривања, има значајан утицај на пројекције укупних будућих трошкова и исходе лечења.
6. Трошкови за лекове, у оквиру директних медицинских трошкова, су највише допринели скупљој терапији пацијената у иницијално вишим TNM стадијумима болести, па је за лечење пацијената у метастатској болести, откривеној одмах на почетку било потребно издвојити два пута више средстава него за пацијенте у III стадијуму, и чак пет пута више средстава од пацијената у иницијално откривеној локализованој болести.
7. Удаљене хематогене метастазе, било да су откривене иницијално или су настале у току болести, имају пресудан утицај на укупне трошкове болничког лечења колоректалног карцинома.
8. За лечење пацијената са метастазама издвојено је 5 пута више средстава него за лечење оних који су на крају периода праћења били у трећем стадијуму болести, односно чак 6,5 пута више него за оне у другом стадијуму.
9. Лекови су највише утицали на директне медицинске трошкове, а они су били у просеку скоро 6,5 пута већи за пацијенте који су лечени и моноклонским антителима у односу на оне који су третирани само конвенционалном хемиотерапијом.
10. Код пацијената чији су протоколи лечења укључивали моноклонска антитела чак су и остале компоненте директних медицинских трошкова, као што су лабораторијске анализе, специјалистички прегледи и дневна болница, па и остали цитотоксични лекови, биле значајно више него у групи пацијената са конвенционалном хемиотерапијом.
11. Спроведеном анализом трошкови – ефективност, у оквиру које је као исход одређена процена петогодишњег преживљавања пацијената у IV стадијуму болести, закључили смо да је за сваку додату годину преживљавања пацијената

са терапијом моноклонским антителима, потребно издвојити 2.806.000 RSD (32.108 EUR).

12. Директни и индиректни трошкови болничког лечења колоректалног карцинома имају значајан утицај на болничке буџете и Републички фонд за здравствено осигурање, с обзиром да смо показали да је за лечење оболелих потребно, уколико се узму у обзир и директни медицински трошкови и индиректни трошкови, настали услед изгубљене продуктивности радно способних пацијената, издвојити из буџета око 1.473.000 РСД (16.857 EUR) по пацијенту.
13. С обзиром на то да смо утврдили да постоји тенденција смањења старосне границе пацијената за настанак колоректалног карцинома, што може да утиче на пораст броја пацијената који су радно способни и самим тим да повећа индиректне трошкове лечења ове болести, а да нису били обухваћени трошкови хирургије, радиодијагностике и радиотерапије, можемо закључити да утицај лечења ове болести на финансијере здравствене заштите може бити само још знатно већи од приказаних трошкова у овој студији.

8. ЛИТЕРАТУРА

Ahlquist DA, Zou H, Domanico M, Mahoney DW, Yab TC, Taylor WR, Butz ML, Thibodeau SN, Rabeneck L, Paszat LF, Kinzler KW, Vogelstein B, Bjerregaard NC, Laurberg S, Sørensen HT, Berger BM, Lidgard GP. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):248-56

Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011; 29(1):11-6

Allemani C, Rachet B, Weir HK, Richardson LC, Lepage C, Faivre J, et al. Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study. *BMJ Open*. 2013; 3(9): e003055

American Joint Committee on Cancer, 2015. [Internet]. Preuzeto 19.01.2015. sa: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/ColonMedium.pdf>

Anderson C, Young PA, Berenbaum A. Food and Drug Administration guidance: supervisory responsibilities of investigators. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5(2):433-8.

Arango D, Wilson AJ, Shi Q, Corner GA, Arañes MJ, Nicholas C, Lesser M, Mariadason JM, Augenlicht LH. Molecular mechanisms of action and prediction of response to oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Br J Cancer*. 2004;91(11):1931-46

Asseburg C, Frank M, Köhne CH, Hartmann JT, Griebisch I, Mohr A, et al. Cost-effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with K-ras wild-type colorectal cancer presenting with initially unresectable metastases limited to the liver in a German setting. *Clin Ther* 2011;33(4):482-97.

Autier P, Ouakrim DA, Malvezzi M, Bleiberg H, Jenkins M, Boniol M, Negri E. Trends in colorectal cancer mortality and screening activities in European countries. *European Journal of Cancer*, 2013; 49 (Supp.2): S299.

Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy--focus on cetuximab. *Eur J Cancer*. 2001; 37 Suppl 4: S16-22

Berger M, Binglefors K, Hedblom E, Pashos C, Torrance G. Health care cost, quality, and outcomes. *ISPOR Book of terms*. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2003.

Bosanquet N, Sikora K. The economics of cancer care in the UK. *Lancet Oncol*. 2004; 5(9): 568-74

Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, Mangone L, Francisci S; EUROCARE Working Group. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EUROCARE study. *Int J Cancer*. 2012; 131(7): 1649-58

Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*, 2014; 383 (9927): 1490-502

C-Change. The Societal and Economic Impact of Cancer Health Disparities, 2010. Preuzeto 17.11.2015. sa: http://c-changetogether.org/Websites/cchange/images/Disparities/Societal_EconomicImpactofCancerHealthDisparitiesCaseStatement.pdf

Chastek B, Kulakodlu M, Valluri S, Seal B. Impact of metastatic colorectal cancer stage and number of treatment courses on patient health care costs and utilization. *Postgrad Med*. 2013;125(2):73-82

Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011 Apr 12;104(8):1288-95

Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011 Apr 12;104(8):1288-95

Corral J, Borràs JM, Chiarello P, García-Alzorriz E, Macià F, Reig A, et al. Estimation of hospital costs of colorectal cancer in Catalonia (Spain). *Gac Sanit*. 2015; 29(6):437-44

Cruz-Bustillo D. Molecular genetics of colorectal cancer. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 2004; 96(1): 48-59

Cyramza Full Prescribing Information, Eli Lilly and Company, 2014. Preuzeto 30.04.2015. sa: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/1254771bl.pdf

Dedes KJ, Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Pestalozzi BC, Fink D, Brauchli P et al. Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: an economic evaluation. *Eur J Cancer*. 2009; 45(8): 1397-406

Dietrich ES, Nakashima T, Ahrens S. Pharmacoeconomic studies - usability for reimbursement decisions. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(8):333-8

Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, Nilsson O, Sturgeon C, Topolcan O. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer*. 2003 Apr;39(6):718-27

Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. *Med Princ Pract*. 2013; 22(1): 4-11

Đurić D. Studije isplativosti (troškovi – efektivnost), U knjizi: Jakovljević M. Zdravstvena ekonomija sa farmakoekonomijom. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, 2014: 420-8.

Earle C, Neville B, Landrum MB, Ayanian J, Block S, Weeks J. Trends in the Aggressiveness of Cancer Care Near the End of Life. *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 315–21.

Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, Bjarnason GA, Christensen JG, Kerbel RS. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell*. 2009; 15(3): 232-9

Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z, Barber BL, Sykes DP. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012; 14(2): e31-47

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228-47

Eker B, Ozaslan E, Karaca H, Berk V, Bozkurt O, Inanc M, Duran AO, Ozkan M. Factors affecting prognosis in metastatic colorectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(7): 3015-21

El Zouhairi M, Charabaty A, Pishvaian MJ. Molecularly targeted therapy for metastatic colon cancer: proven treatments and promising new agents. *Gastrointest Cancer Res*. 2011; 4(1): 15-21

Ellis LM. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2006 Oct;33(5 Suppl 10):S1-7

European Society for Medical Oncology. The burden and cost of cancer. *Annals of Oncology*, 2007; 18(3): iii8-iii22

Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46(4): 765-81

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 16/01/2015

Filella X, Molina R, Grau JJ, Piqué JM, Garcia-Valdecasas JC, Astudillo E, et al. Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg*. 1992; 216(1): 55–59

Ghahremani GG, White EM, Hoff FL, Gore RM, Miller JW, Christ ML. Appendices epiploicae of the colon: radiologic and pathologic features. *Radiographics*. 1992; 12(1): 59-77

Gray R, Glimelius B, Hills R, Marro J, Stowe R. Preoperative and postoperative radiotherapy and survival in colorectal cancer. *Lancet*, 2002; 359(9311): 1069

Grossman M. *The Demand for Health: A Theoretical and Empirical Investigation*, 1972. NBER Books, National Bureau of Economic Research, Inc.

Grothey A, Sgrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol*. 2008; 26(33): 5326-34

Gulácsi L. Future challenges for health economics and health technology assessment of biological drugs. *Eur J Health Econ*. 2010; 11(3): 235-8.

Guyton AC. *Medicinska fiziologija. Savremena administracija Medicinska knjiga*, Beograd: 1996.

Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009; 22(4): 191-7

Han HS, Park YM, Hwang TS. Differential expression of Bcl-2, Bcl-XL and p53 in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;21(7):1108-14

Hohla F, Winder T, Greil R, Rick FG, Block NL, Schally AV. Targeted therapy in advanced metastatic colorectal cancer: current concepts and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(20): 6102-12

Howard DH, Kauh J, Lipscomb J. The value of new chemotherapeutic agents for metastatic colorectal cancer. *Arch Intern Med*. 2010; 170(6): 537-42

Humphries A, Wright NA. Colonic crypt organization and tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(6): 415-24

Irving MH, Catchpole B. ABC of colorectal diseases. Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus. *BMJ*. 1992; 304 (6834): 1106-8

Jakovljevic M, Gutzwiller F, Schwenkglenks M, Milovanovic O, Rancic N, Varjadic M, et al. Costs differences among monoclonal antibodies-based first-line oncology cancer protocols for breast cancer, colorectal carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma. *J BUON*. 2014; 19(4): 1111-20

Jakovljevic MB. Health expenditure dynamics in Serbia 1995-2012. *Hospital Pharmacol* 2014; 1(3): 180-3

Jakovljević M, Ranković A, Rančić N, Jovanović M, Ivanović M, Gajović O, et al. Radiology Services Costs and Utilization Patterns Estimates in Southeastern Europe—A Retrospective Analysis from Serbia. *Value in Health Regional Issues*, 2013; 2(2): 218-225.

Jakovljević MB. Resource allocation strategies in Southeastern European health policy. *Eur J Health Econ*, 2013; 14(2): 153-9

Janković S. *Klinička farmakologija*. Kragujevac: Medicinski fakultet, 2012.

Janković S. Studije uticaja na budžet. U knjizi: Jakovljević M. *Zdravstvena ekonomija sa farmakoekonomijom*. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, 2014: 403-8.

Jason H. Experts debate if the cost of end-of-life cancer care is too high. *HemOnc Today*, 2009. (Preuzeto 10.09.2009. sa: www.healio.com)

Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):60-5.

Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(16): 3706-12

Karaca-Mandic P, McCullough JS, Siddiqui MA, Van Houten H, Shah ND. Impact of new drugs and biologics on colorectal cancer treatment and costs. *J Oncol Pract*. 2011; 7(3 Suppl): e30s-7s

Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27(22):3677-83

Kovacević A, Dragojević-Simić V, Rancić N, Jurisević M, Gutzwiller FS, Matter-Walstra K, Jakovljević M. End-of-life costs of medical care for advanced stage cancer patients. *Vojnosanit Pregl*. 2015; 72(4): 334-41

Kovačević A, Rančić N, Tarabar D, Dragojević-Simić V. Targeted therapy and its availability in Serbia. *Hospital Pharmacology*, 2014; 1(2): 93-101

Kovačević A. Studije troškovi-korisnost. Koncept volje za plaćanjem. U knjizi: Jakovljević M. *Zdravstvena ekonomija sa farmakoekonomijom*. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, 2014: 444-51.

Krivokuća D. Vaskularizacija debelog creva. *Medicina danas*, 2005; 4(3-4): 433-9

Krol M, Koopman M, Uyl-de Groot C, Punt CJ. A systematic review of economic analyses of pharmaceutical therapies for advanced colorectal cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(9):1313-28.

La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol.* 2010 Jun;21(6):1323-60

Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 (Suppl 6): vi64-72

Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, von der Schulenburg JM. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014; 50(1): 40-9

Liljas B. How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 1998; 13 (1): 1-7.

Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(5): 330-8

Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(10): 3039-45

Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2011; 4(2): 53-61

Mayer RJ. Targeted therapy for advanced colorectal cancer--more is not always better. *N Engl J Med.* 2009; 360(6): 623-5

McWhirter D, Kitteringham N, Jones RP, Malik H, Park K, Palmer D. Chemotherapy induced hepatotoxicity in metastatic colorectal cancer: a review of mechanisms and outcomes. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 88(2): 404-15

Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, Deseta revizija, Knjiga 1. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2010.

Mittmann N, Evans WK, Rocchi A. Guidelines for Health Technologies: Specific Guidance for Oncology Products in Canada. *Value in Health* 2012; 15 (3):580-5

Mukherji SK. Bevacizumab (Avastin). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(2):235-6

Norman GR, Streiner DL. *Biostatistics The Bare Essentials*, 2nd ed. B. C. Decker Inc. 2000.

Oxaliplatin Hospira 5 mg/ml Powder for Solution for Infusion. Preuzeto 23.01.2015. sa: [https:// www.medicines.org.uk/emc/medicine/19134](https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19134)

Ozcelik M, Odabas H, Ercelep O, Yuksel S, Mert AG, Aydin D, i sar. The efficacy and safety of capecitabine plus bevacizumab combination as first-line treatment in elderly metastatic colorectal cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2015; [Epub ahead of print]

Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Viñals F, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell*. 2009; 15(3): 220-31

Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, Bosly A, Paridaens R, Constenla M et al; Impact of Neutropenia in Chemotherapy-European Study Group (INC-EU). Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer*. 2008; 16(11): 1299-309.

Popov I, Tarabar D, Jovanović D, Kovčín V, Radić S, Micev M, Petrović Z, Manojlović N, Andrić Z, Dagović A, Kukić B, Radošević-Jelić Lj, Kecmanović D, Josifovski J, Jezdić S, Milović M, Milošević N, Stanković J, Borojević N, Čeranić M, Pavlov M, Stojanović S, Stanković V, Kežić I. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with oxaliplatin, irinotecan and fluoropyrimidine-based therapy in advanced colorectal cancer. *Arch Oncol*, 2007; 15(1-2): 10-4

Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(11): 916-32

Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Pavlova M, Uhlig T, et al; Working Group 'Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe'. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(1): 198-206.

Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH Jr, Humphrey LL, Levine J, Sweet DE, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012; 156(5): 378-86

Radovanovic A, Dagovic A, Jakovljevic M. Economics of cancer related medical care: estimates worldwide and available domestic evidence. *Arch Oncol* 2011;19(3-4): 59-63.

Rančić N, Kovačević A, Miljković M, Daković D, Dragojević-Simić V, Šegrt Z. Kaheksija: bolest sama za sebe. *Medical Data*, 2014; 6(3): 259-65

Rankovic A, Rancic N, Jovanovic M, Ivanovic M, Gajovic O, Lazic Z, et al. Impact of imaging diagnostics on the budget – Are we spending too much? *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(7): 709–11.

Rascati K. *Essentials of Pharmacoeconomics*. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(12):2013-9

Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol.* 2005; 23(9): 2020-7

Sasaki T, Nakamura T, Rebhun RB, Cheng H, Hale KS, Tsan RZ, Fidler IJ, Langley RR. Modification of the primary tumor microenvironment by transforming growth factor alpha-epidermal growth factor receptor signaling promotes metastasis in an orthotopic colon cancer model. *Am J Pathol.* 2008;173(1): 205-16

Sažetak karakteristika leka Avastin®, koncentrat za rastvor za infuziju, 25 mg/ml. Preuzeto 25.01.2015. sa: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/6555-2010-12.pdf>

Sažetak karakteristika leka Campto® 40 mg/2 mL koncentrat za rastvor za infuziju. Preuzeto 23.01.2015. sa: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-05393-13-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Erbitux®, rastvor za infuziju, 5 mg/mL. Preuzeto 25.01.2015. sa: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-06062-13-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Zaltrap®, 25 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju. Preuzeto 20.04.2015. sa: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-06368-13-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka, 5-Fluorouracil Ebewe®; koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju; 250 mg/5mL; ampula, 5x5mL. Preuzeto 22.01.2015. sa: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-05785-13-001.pdf>

Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA, Cassidy J, Jodrell D, Koralewski P, Levine EL, Marschner N, Maroun J, Garcia-Alfonso P, Tujakowski J, Van Hazel G, Wong A, Zaluski J, Twelves C; X-ACT Study Group. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5 fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol.* 2003; 14(12): 1735-43

Schrag D. The price tag on progress--chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(4): 317-9

Secen S, Moljević N, Vuković M, Somer L. Histopathological finding as a prognostic factor of the surgical treatment outcome in colorectal cancer. *Vojnosanit Pregl* 2010;67(8):638-43

Shiroyiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther* 2007;29(10):2256-67.

Shiroyiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther*. 2007; 29(10): 2256-67.

Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(6): 1506-12

Sobrero A, Ackland S, Clarke S, Perez-Carrión R, Chiara S, Gapski J, et al; AVIRI Trial investigators. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology*. 2009;77(2):113-9

Summary of Product Characteristics, Stivarga 40 mg filmcoated tablets. Preuzeto 24.01.2015. sa: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28270>

Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol*. 2006; 41(3): 185-92

Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy P, Acharya A, Evans DB, Murray CJL. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. World Health Organization, Geneva; 2003.

Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess*. 2007;11(12):1-128

Thomas DM, Zalberg JR. 5-fluorouracil: a pharmacological paradigm in the use of cytotoxics. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998; 25(11): 887-95

Twelves CJ. Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy (X-ACT) trial: overview of efficacy, safety, and cost-effectiveness. *Clin Colorectal Cancer*. 2006; 6(4): 278-87

Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25 Suppl 3: iii1-9

Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15): 2011-9.

Vicente-Herrero MT, Terradillos-García MJ, Ramírez-Iñiguez-de la Torre MV, Capdevila-García LM, López-González AA. Colorectal cancer in Spain: Temporary disability and preventive occupational strategies. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013; 78(2):75-81

Vitezić D, Macolić-Šarinić V. Farmakoekonomika. U: Francetić I, Vitezić D, urednici. *Klinička farmakologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 106-33.

Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther.* 2005; 27(1): 23-44

Win AK, Macinnis RJ, Hopper JL, Jenkins MA. Risk prediction models for colorectal cancer: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21(3): 398-410

World Bank national accounts data, and OECD National Accounts data files. GNI per capita, Atlas method (current US\$). (Preuzeto 02.11.2015. sa: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD>)

Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, Smaro T, Kosmas C, Dokou A, Felekouras E, Antoniou E, Polyzos A, Sarantonis J, Syrios J, Zografos G, Papalambros A, Tsavaris N. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2010; 30(2): 653-60.

Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2013. Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“, Beograd, 2014.

Министарство здравља РС. Национални водич добре клиничке праксе: Рак колоне и ректума. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, Клинички водич 15/12, Београд, 2013.