

Razlika preživljenja bez znakova progresije bolesti i ukupnog preživljenja lijevostranog i desnostranog metastatskog kolorektalnog raka kod divljeg tipa RAS onkogeni u odnosu na liječenje anti-VEG ...

Pavlović, Vedrana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:725038>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

Vedrana Pavlović

**RAZLIKA PREŽIVLJENJA BEZ
ZNAKOVA PROGRESIJE BOLESTI I
UKUPNOG PREŽIVLJENJA
LIJEVOSTRANOG I DESNOSTRANOG
METASTATSKOG KOLOREKTALNOG
RAKA KOD DIVLJEG TIPRA *RAS*
ONKOGENA U ODNOSU NA
LIJEČENJE ANTI-VEGF I ANTI-EGFR
TERAPIJOM**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

Vedrana Pavlović

**RAZLIKA PREŽIVLJENJA BEZ
ZNAKOVA PROGRESIJE BOLESTI I
UKUPNOG PREŽIVLJENJA
LIJEVOSTRANOG I DESNOSTRANOG
METASTATSKOG KOLOREKTALNOG
RAKA KOD DIVLJEG TIPRA *RAS*
ONKOGENA U ODNOSU NA
LIJEČENJE ANTI-VEGF I ANTI-EGFR
TERAPIJOM**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren na Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ilijan Tomaš, dr. med.

Rad sadrži: 31 list, 12 tablica i 4 slike.

Zahvale

Ponajprije, neizmjereno hvala mom mentoru, doc. dr. sc. Ilijanu Tomašu, dr. med., na vodstvu, pomoći, strpljenju i podršci prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Također, veliko hvala prof. Kristini Kralik na pruženoj pomoći i savjetima prilikom statističke obrade podataka.

Beskrajno i najveće hvala mojoj dragoj obitelji, prijateljima i Zvonimiru. Vi ste moja motivacija i razlog zbog čega sve što činim - vrijedi.

SADRŽAJ RADA

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija	1
1.2. Etiopatogeneza	2
1.2.1. Genetska osnova.....	2
1.2.2. Rizični čimbenici.....	2
1.3. Patologija.....	3
1.4. Klinička slika.....	3
1.5. Dijagnoza i određivanje stadija	4
1.6. Liječenje	5
1.6.1. Kirurška resekcija.....	5
1.6.2. Radioterapija.....	5
1.6.3. Kemoterapija	6
1.6.4. Biološka terapija.....	6
1.6.4.1. anti-VEGF	6
1.6.4.2. anti-EGFR.....	7
2. CILJEVI	8
3. ISPITANICI I METODE	9
3.1. Ustroj studije	9
3.2. Ispitanici	9
3.3. Metode.....	9
3.4. Statističke metode.....	10
4. REZULTATI	11
5. RASPRAVA.....	19
6. ZAKLJUČAK.....	24
7. SAŽETAK.....	25
8. SUMMARY	26
9. LITERATURA.....	27
10. ŽIVOTOPIS.....	31

POPIS KRATICA:

anti-EGFR – protutijelo za receptor epidermalnog čimbenika rasta

anti-VEGF – protutijelo za vaskularni endotelni čimbenik rasta

CA 19-9 – karbohidratni antigen

CEA – karcinoembrionalni antigen

mCRC – metastatski kolorektalni rak

MWA – engl. *microwave ablation*; mikrovalna ablacija

OS – engl. *overall survival*; ukupno preživljenje

PFS – engl. *progression-free survival*; preživljenje bez znakova progresije

PKT – polikemoterapija

SBRT – engl. *stereotactic body radiation therapy*; stereotaktična radioterapija

WT – engl. *wild-type*; divlji tip onkogen

1. UVOD

1.1. Epidemiologija

Kolorektalni karcinom je zloćudna novotvorina debelog i završnog crijeva koja po učestalosti zauzima treće mjesto među svim malignim oboljenjima svijeta te drugo mjesto po smrtnosti među istima. Na svjetskoj razini je za oba spola 2020. godine zabilježeno nešto više od 19 milijuna novootkrivenih slučajeva svih vrsta malignih bolesti, od čega se gotovo 2 milijuna slučajeva odnosi na kolorektalni karcinom. Također, s obzirom na ukupan broj od 9 958 133 umrlih od bilo koje vrste malignih bolesti u 2020. godini, kolorektalni karcinom je bio odgovoran za 935 173 (9,4 %) smrtnih ishoda maligne prirode u svijetu (1).

Uzimajući u obzir oba spola, za Europu je iste godine procijenjeno 4 398 443 novooboljelih od malignih neoplazmi, od čega je kod 519 820 (11,8 %) otkriven kolorektalni karcinom, koji je odgovaran za 12,5 % smrtnih slučajeva uzrokovanih malignim bolestima na europskom kontinentu. Shodno tome, Europa zauzima drugo mjesto u svijetu s najvećom incidencijom kolorektalnog karcinoma: stopa incidencije (dobno-standardizirana za standardno svjetsko stanovništvo; engl. *age-standardized rates to standard world population*, ASR-W) iznosila je 30,4 za oba spola, odnosno 37,9 za muškarce te 24,6 za žene na 100 000 osoba. Republika Hrvatska se na globalnoj razini nalazi na 10. mjestu po pojavnosti kolorektalnog raka, sa stopom incidencije (ASR-W) 36,3 za oba spola, koja za muškarce iznosi 50,8/100 000 te za žene 24,9/100 000 (1, 2).

S obzirom na standardne vrijednosti svjetskog stanovništva, navedene brojke ukazuju na izrazito povećane stope za muškarce te vrlo blago povećane stope za žene, zbog čega se Republika Hrvatska nalazi u samom vrhu pojavnosti kolorektalnog raka u Europi i svijetu. Nakon Slovačke i Mađarske, Hrvatska se također nalazi na visokom trećem mjestu po smrtnosti od kolorektalnog karcinoma u cijelome svijetu (2). Na razini države, rak debelog i završnog crijeva najučestaliji je karcinom u Republici Hrvatskoj za 2020. godinu, brojeći 3 396 novodijagnosticiranih slučajeva, dok je po smrtnosti na visokom drugom mjestu uz 2 320 smrtna slučaja u istoj godini, odmah iza karcinoma pluća. Iako je u Hrvatskoj u posljednjih 10 godina pojavnost kolorektalnog karcinoma u blagom porastu, važno je naglasiti kako trend mortaliteta i dalje ostaje stabilan (3). Češće se javlja u starijih osoba, sa prosječnom dobi od 70 godina prilikom oboljenja. Ukoliko se kolorektalni karcinom otkrije u lokaliziranom stadiju, petogodišnje preživljenje prema stupnju proširenosti bolesti iznosi oko 90 %, no prema podacima Registra za rak, samo je 11 % slučajeva kolorektalnog raka otkriveno u

lokaliziranom stadiju, dok je 13 % slučajeva otkriveno u stadiju sa već prisutnim udaljenim metastazama, čije petogodišnje preživljenje iznosi 14 % te se skraćuje sa povećanjem broja metastaza (3). Republika Hrvatska od 2008. godine provodi Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva, koji je trenutno u petom ciklusu pozivanja ciljne populacije, čiji odaziv ovisi o županiji i godištu hrvatskih građana (4). Slijedom navedenoga, Republika Hrvatska se nalazi u samom vrhu pojavnosti i smrtnosti od kolorektalnog karcinoma u svijetu, što uvelike ukazuje na još puno prostora za napredak u vidu prevencije i liječenja ove maligne bolesti.

1.2. Etiopatogeneza

Ključnu ulogu u razvoju kolorektalnog karcinoma imaju genetička nestabilnost te epigenetika, odnosno rizični čimbenici koji u konačnici svojim međusobnim djelovanjem induciraju proces karcinogeneze (5 – 7).

1.2.1. Genetska osnova

Genetičke promjene su rezultat složenih procesa poput kromosomske nestabilnosti, mikrosatelitne nestabilnosti te hipermetilacije nukleotida, a za posljedicu donose mutacije gena u vidu inaktivacije tumor-supresorskih gena, odnosno aktivacije protoonkogenih u onkogene. S obzirom na porijeklo mutacije, oko 70 % slučajeva kolorektalnog karcinoma nastaje sporadično (6). Najčešće je riječ o mutacijama gena zaslužnih za staničnu proliferaciju i diferencijaciju stanice, koje potom uzrokuju nekontrolirani rast, diobu i razvoj te u konačnici rezultiraju malignom tvorbom (5 – 7). Postoji nekolicina gena povezanih sa onkogenezom kolorektalnog karcinoma, no u 40 do 50 % slučajeva kolorektalnog raka je prisutna mutacija onkogenih *RAS* obitelji gena, a ona uključuje tri onkogene: *KRAS*, *NRAS* te *HRAS*, od kojih je mutacija *KRAS* gena najučestalija mutacija u procesu onkogeneze kolorektalnog karcinoma. Primarna je uloga navedenog gena poticanje signalizacije stanične proliferacije epitelnih stanica debelog i završnog crijeva (7, 8). Karakteristika *RAS* mutacija jest slab odgovor na standardnu kemoterapiju te sklonost otpornosti na trenutno postojeću ciljanu biološku terapiju (7, 8).

1.2.2. Rizični čimbenici

Dob čini glavni nepromjenjivi čimbenik rizika za razvoj kolorektalnog raka. Rizik od oboljenja je znatno povećan nakon petog desetljeća života, dok je ispod 50. godine smanjen, osim kod nasljednih oblika gdje se očituje u ranijoj dobi (6). Povećan rizik za razvoj raka debelog i

završnog crijeva imaju osobe oboljele od idiopatskih upalnih bolesti crijeva, osobe sa sporadičnim adenomima kolona, nasljednim polipoznim sindromima poput obiteljske adenomatozne polipoze i Lynchovog sindroma. U promjenjive čimbenike rizika ubrajaju se sjedilački način života, pretilost te neadekvatna prehrana. Prekomjerna konzumacija crvenog mesa potiče oslobađanje hem skupina u lumenu crijeva, pospješujući stvaranje kancerogenih dušičnih te genotoksičnih aldehidnih spojeva, dok prehrana siromašna biljnim vlaknima produljuje vrijeme izlaganja kancerogenih tvari u lumenu crijeva. Kroničan unos alkohola povećava rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma, no tako i pušenje zbog visokog udjela i štetnog djelovanja kancerogenih tvari poput nikotina, poglavito u dugogodišnjih pušača (5, 6).

1.3. Patologija

Najčešće primarno sjelo nastanka kolorektalnog karcinoma čine cekum i ascendentni kolon (38 %), nakon kojeg slijede rektum i sigmoideum (35 %) te transversalni (18 %) i descendentni kolon (18 %) (5). Makroskopski uglavnom formira polipozan izgled, dok se mikroskopski pretežito radi o adenokarcinomu. S obzirom na stupanj diferencijacije, razlikujemo dobro diferencirane te slabo diferencirane tumore (manje od 50 % tumora čine žijezde) (9). Kolorektalni karcinom se u okolne strukture širi izravno infiltrirajući crijevnu stijenku. Udaljene metastaze nastaju limfogenim širenjem, najprije zahvaćajući regionalne limfne čvorove te hematogenim širenjem u pluća i jetru, a u kasnim stadijima i na druge organe poput kostiju, mozga, itd. Osim navedenog, moguće je i transperitonealno širenje po trbušnoj šupljini tzv. *karcinoza peritoneuma* (5, 9).

1.4. Klinička slika

Većina je oboljelih od kolorektalnog karcinoma dugo asimptomatska, budući da se simptomi javljaju postupno, odnosno sporijim tijekom. U stolici je karakteristično skriveno (okultno) krvarenje koje uzrokuje razvoj sideropenične anemije. Desnostrani kolorektalni rak (cekum, jetrena fleksura, ascendentni kolon, proksimalna polovina transversalnog kolona) kao rezultat sideropenične anemije karakteriziraju nespecifični simptomi poput umora, malaksalosti te gubitka tjelesne težine. Uzimajući u obzir da je stolica u desnom kolonu još uvijek neformirana, mehanički je ileus rijetka pojava. Lijevostrani se kolorektalni rak (lokaliziran u području distalne polovine transversalnog kolona, lijenalne fleksure, descendentnom kolonu, sigmi i rektumu) najčešće očituje smetnjama poput opstipacije i dijareje uz grčevite bolove donjeg

dijela abdomena. Formirana i tvrda stolica u lijevome kolonu te tumorskom masom sužen crijevni lumen stvaraju uvjete za nastanak mehaničkog ileusa (5, 9, 10). Uznapredovali stadij te prisutnost udaljenih metastaza karakteriziraju sistemske manifestacije, poput značajnog gubitka tjelesne mase, slabost, malaksalost te povišenje tjelesne temperature, odnosno tumorska kaheksija (9). Ovisno o lokalizaciji metastaza, moguća je pojava hepatomegalije, ikterusa, ascitesa, kroničnog kašlja te patološkog prijeloma kostiju (5).

1.5. Dijagnoza i određivanje stadija

Osim anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda, dijagnostička obrada zahtijeva laboratorijske nalaze, endoskopski pregled te slikovne metode radi određivanja stadija bolesti. Kompletna krvna slika nužna je kao ukazatelj sideropenične anemije. Od tumorskih markera se prati karcinoembrionalni antigen (CEA) te karbohidratni antigen (CA 19-9), no u obzir treba uzeti njihovu relativno nisku specifičnost i osjetljivost. Međutim, važno je napomenuti kako praćenje vrijednosti tumorskih markera za vrijeme onkološkog liječenja ipak daje djelomičan uvid u odgovor na primljenu terapiju. Hemokult-testom je moguće utvrditi prisutnost krvi u stolici, odnosno okultno krvarenje. Osim vizualizacije tumorske mase, kolonoskopija omogućuje uzimanje bioptičkog materijala za patohistološku dijagnostiku, stoga predstavlja važan korak u postavljanju dijagnoze kolorektalnog karcinoma. Ukoliko je kolonoskopija kontraindicirana, preporuča se CT kolonografija ili irigografija, no navedene su metode manje pouzdanosti te onemogućuju patohistološku potvrdu bolesti. Na osnovi kirurške ekscizije ili biopsije tkiva - konačna se dijagnoza postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti (5, 10, 11). Slikovne metode služe za procjenu proširenosti bolesti, odnosno za utvrđivanje prisutnosti udaljenih metastaza.

Ovisno o kliničkoj indikaciji, u procjeni proširenosti bolesti također se koriste scintigrafija skeleta i/ili rendgen (RTG) kostiju, višeslojna kompjuterizirana tomografija (MSCT) te pozitronska emisijska tomografija (PET-CT) (5, 10). Temeljem provedene dijagnostičke obrade, potrebno je odrediti stupanj proširenosti odnosno stadij bolesti. Utvrđivanje stadija bolesti od velike je važnosti za budući odabir liječenja. Stadij bolesti se određuje prema anatomskom stupnju proširenosti, odnosno TNM klasifikaciji, gdje se „T“ kategorija odnosi na opseg primarnog tumora, „N“ kategorija na zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, a „M“ kategorija na prisutnost udaljenih metastaza. Naposljetku, na osnovi navedenih kategorija, utvrđuje se stadij bolesti (Tablica 1.) (9, 10).

Tablica 1. Stadij tumora određen temeljem TNM kategorija

Stadij tumora prema TNM kategorijama	
Stadij	TNM kategorije
0	(TisN0M0)
I	(T1N0M0) (T2N0M0)
IIA	(T3N0M0)
IIB	(T4aN0M0)
IIC	(T4bN0M0)
IIIA	(T(1-2)N(1/1c)M0) (T1N2aM0)
IIIB	(T(3-4a)N(1/1c)M0) (T(2-3)N2aM0) (T(1-2)N2bM0)
IIC	(T4aN2aM0) (T(3-4a)N2bM0) (T4bN(1-2)M0)
IVA	(bilo koji T, bilo koji N, M1a)
IVB	(bilo koji T, bilo koji N, M1b)
IVC	(bilo koji T, bilo koji N, M1c)

1.6. Liječenje

1.6.1. Kirurška resekcija

Preporučeno liječenje lokaliziranog kolorektalnog raka, odnosno I. i II. stadija bolesti, jest radikalna resekcija tumorskog tkiva te reanastomoza crijevnih segmenata uz odgovarajuću limfadenektomiju. Osim u lokaliziranom stadiju, kirurška resekcija moguća je opcija kod uznapredovalog stadija bolesti – stadij IV, gdje se uglavnom vrši resekcija jetrenih i plućnih metastaza (5, 10).

1.6.2. Radioterapija

Zračenje se u liječenju malignoma debelog crijeva ne indicira rutinski, no eventualno se može primjeniti neoadjuvantno, odnosno adjuvantno sa ili bez istodobne primjene kemoterapije (konkomitantna kemoradioterapija). Primjerice, kod teže resektabilnih karcinoma rektuma stadija II i III, primjenjuje se neoadjuvantna kemoradioterapija s ciljem smanjenja tumora, nakon koje se za 6 do 8 tjedana pristupa kirurškom zahvatu. Ukoliko su metastaze (pluća, jetre) neresektabilne ili je kirurška resekcija rasadnica kontraindicirana, u obzir treba uzeti lokalne ablativne metode poput mikrovalne ablacije (engl. *microwave ablation*, MWA) te stereotaktične radioterapije (engl. *stereotactic body radiation therapy*, SBRT) (5, 10, 11).

1.6.3. Kemoterapija

Okosnicu kemoterapijskog liječenja čine polikemoterapijski (PKT) protokoli na bazi fluoropirimidina (*5-fluorouracil*) u kombinaciji sa *oksaliplatinom* ili *irinotekanom*. Primjerice, liječenje visokorizičnog stadija II kao i liječenje stadija III, gdje su već zahvaćeni limfni čvorovi, temelji se na primjeni adjuvantne kemoterapije. Riječ je o FOLFOX protokolu – kombinacija *5-fluorouracila/oksaliplatine/leukovorina* koji se uglavnom provodi šest mjeseci nakon kirurškog zahvata. Osim navedenog protokola, kod bolesnika s tumorom stadija IV sa udaljenim metastazama (bez obzira jesu li operabilne ili ne) se može primijeniti i FOLFIRI protokol tj. kombinacija *leukovorin/5-fluorouracil/irinotekan*. Također, moguća je primjena FOLFIRINOX protokola – *5-fluorouracil/irinotekan/oksaliplatina*, koji se preporuča u osoba mlađih od 75 godina bez značajnih komorbiditeta. Osim navedenog, u obzir dolaze i PKT na bazi *kapecitabina*, poput kombinacije CAPEOX tj. *kapecitabin/oksaliplatina* te CAPEIRI protokola u kombinaciji *kapecitabin/irinotekan* (10, 11).

1.6.4. Biološka terapija

Neovisno o operabilnosti metastaza, kod stadija IV se u prvoj liniji liječenja zajedno s PKT protokolom indicira biološka terapija kojom se dokazano postiže produljenje preživljenja (5, 11). Ovakav tip imunoterapije postaje sve zastupljeniji u liječenju karcinoma, budući da ciljano djeluje na tumorske stanice te zbog svoje selektivnosti i učinkovitosti donosi minimalno štetno djelovanje. S obzirom da odabir biološke terapije ovisi o svojstvima tumora, prije primjene sustavne kemoimunoterapije potrebno je odrediti mutacijski status *RAS* gena te procijeniti stanje i komorbiditete bolesnika, kao i očekivano preživljenje (10).

1.6.4.1. anti-VEGF

Vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) važan je angiogeni čimbenik odgovoran za fiziološki i patološki nastanak novih krvnih žila. Budući da preživljenje i rast tumorskog tkiva ovisi o neoštećenim krvnim žilama, cilj je biološke terapije inhibirati aktivnosti VEGF signalnog puta i tako zaustaviti proces angiogeneze. Inhibicija se postiže putem vezanja anti-VEGF-a na VEGF, čime se onemogućuje vezanje čimbenika i receptora ili vezanjem anti-VEGF-a na VEGF receptor, nakon čega se inhibira tirozin-kinazna aktivnost receptora (7, 12). Anti-VEGF terapija se može koristiti kod metastatski uznapredovalog kolorektalnog karcinoma bez obzira na *RAS* status tumora (11 – 13). Na našem se tržištu trenutačno koriste

tri lijeka iz navedene skupine, a to su *bevacizumab*, *aflibercept* te *ramucirumab* (10, 12). *Bevacizumab* je rekombinantno humanizirano monoklonalno protutijelo čije se djelovanje zasniva na vezanju sa VEGF čimbenikom, što rezultira sprječavanjem interakcije VEGF-a sa VEGF receptorom. Siguran je i učinkovit u kombinaciji sa kemoterapijskim protokolima na osnovi *5-fluorouracila*, *irinotekana* i *oksaliplatin*e. Nuspojave *bevacizumaba* su hipertenzija, povećana učestalost arterijskih tromboembolija, gastrointestinalne perforacije te komplikacije zacijeljivanja rana (12). Nadalje, *aflibercept* je rekombinantni fuzijski protein koji djeluje po principu lažnog receptora za VEGF čimbenike. Lijek je odobren u kombinaciji sa protokolom FOLFIRI, a njegove su nuspojave slične onima *bevacizumaba*. Naposljetku, *ramucirumab* je IgG₁ protutijelo protiv VEGF-R2 receptora, što rezultira inhibiranjem receptora i njegovog nizvodnog signalnog puta. Nuspojave su jednake kao u prethodna dva predstavnika (10, 12).

1.6.4.2. anti-EGFR

Receptor za epidermalni čimbenik rasta (EGFR) izražen je u brojnim solidnim tumorima pa tako i u kolorektalnom karcinomu. Aktivacija receptora izaziva nizvodnu signalizaciju, rezultirajući rastom i proliferacijom stanice, angiogenezu, invaziju tumora te nastanak metastaza. Pokazalo se da terapijski odgovor ne daju kolorektalni karcinomi sa prisutnom *RAS* mutacijom, stoga je za primjenu ovih lijekova nužno utvrditi *RAS* status tumora. Anti-EGFR terapija je indicirana samo u slučaju eksprimiranja nemutiranog, divljeg tipa *RAS* onkogene tzv. *RAS-WT*, odnosno kod metastatskog *RAS-WT* kolorektalnog raka (*RAS-WT* mCRC) (7, 11, 13). Trenutno se na tržištu raspoložuje sa dva lijeka iz ove skupine, a to su *cetuximab* te *panitumumab* (10, 12). *Cetuximab* je kimerično monoklonalno protutijelo za izvanstaničnu domenu receptora EGF. Učinkovit je i siguran kao prva linija liječenja metastatskog *RAS-WT* kolorektalnog raka, i to u kombinaciji sa *irinotekanom* te kemoterapiji na bazi *oksaliplatin*e. Također, može se primjenjivati u obliku monoterapije kod bolesnika otpornih na *irinotekan*. Lijek je koji se generalno dobro podnosi, no postoji nekoliko nuspojava u vidu akneiformnih kožnih osipa, infuzijske reakcije preosjetljivosti te hipomagnezijemije. *Panitumumab* je humano monoklonalno protutijelo jednakog djelovanja kao i *cetuximab*. Odobren je za liječenje *RAS-WT* metastatskog kolorektalnog karcinoma u kombinaciji sa FOLFOX protokolom, a može se primjenjivati kao druga linija liječenja u kombinaciji kemoterapije utemeljene na *irinotekanu*. Nuspojave su jednake kao i kod *cetuximaba* (10, 12).

2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su sljedeći:

1. Ispitati vrijeme do progresije bolesti kod bolesnika RAS-WT metastatskog kolorektalnog raka liječenih u prvoj liniji kemoterapije sa anti-VEGF biološkom terapijom.
2. Ispitati vrijeme do progresije bolesti kod bolesnika RAS-WT metastatskog kolorektalnog raka liječenih u prvoj liniji kemoterapije sa anti-EGFR biološkom terapijom.
3. Ispitati postoji li razlika u vremenu do progresije bolesti kod bolesnika s obzirom na terapiju.
4. Ispitati postoji li razlika u vremenu ukupnog preživljenja kod bolesnika s obzirom na terapiju.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Provedena je presječna studija s povijesnim podacima na Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku.

3.2. Ispitanici

U studiju su uključeni bolesnici dijagnosticirani sa metastatskim kolorektalnim RAS-WT rakom koji su radi istoga liječeni na Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku, u petogodišnjem razdoblju od 01. 01. 2017. godine do 31. 12. 2021. godine. Studijom je obuhvaćeno ukupno 82 bolesnika.

3.3. Metode

Podatci su prikupljeni pregledom povijesti bolesti i bolničkog informatičkog sustava (BIS) za svakog pojedinog bolesnika. Prikupljeni su i analizirani sljedeći podatci: dob i spol bolesnika, dob prilikom postavljanja dijagnoze, datum dijagnoze primarnog tumorskog sjajela, dijagnoza, lokalizacija primarnog sjajela tumora (lijevostrani/desnostrani), operirano primarno sjajelo tumora, pojavnost recidiva, vrijednosti CEA i CA 19-9 prije i poslije provedenog onkološkog liječenja te *RAS* i *BRAF* mutacijski status tumora. Nadalje, prikupljeni su podatci o metastatskoj bolesti: inicijalno metastatska bolest, datum dijagnoze metastatske bolesti, sjajelo metastaza (limfni čvorovi, jetra, pluća, peritonej, kosti, jajnik, mozak), operativni zahvat metastaze (kirurška resekcija, MWA, SBRT), provedeno semiadjuvantno liječenje te pojavnost sekundarizama. Također, zabilježeni su podatci onkološkog liječenja bolesnika: datum početka i vrsta I. linije PKT (FOLFIRI, CAPEIRI, FOLFIRINOX), vrsta biološke terapije (anti-EGFR/anti-VEGF), broj ciklusa, nuspojave, razlog prekida i ishod (živ/mrtav) I. linije PKT te datumi utvrđene progresije bolesti i smrti. Pod progresijom bolesti smatra se pojava novonastalih metastaza ili rast prethodno dijagnosticirane metastaze, utvrđeno CT-om ili PET-CT-om.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Kontinuirani podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Razlike kontinuiranih varijabli između dva mjerenja (CEA, CA 19-9) testirane su Wilcoxonovim testom. Kaplan-Meier-ove krivulje doživljenja uspoređivane su log-rank testom.

Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.023 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 82 bolesnika s dijagnosticiranim metastatskim kolorektalnim RAS-WT rakom. Muškaraca je 59 (72 %) u odnosu na 23 (28 %) žene. Zloćudna novotvorina rektuma je dijagnoza kod 39 (48 %) bolesnika, a prema primarnoj lokalizaciji 13 (16 %) novotvorina je desnostranog sijela. Tumor je bio inicijalno metastatski kod 52 (63 %) bolesnika, a kod njih 64 (78 %) je operirano primarno sijelo tumora. Recidiv se javlja u 9 (11 %) bolesnika. S obzirom na mutacijski status tumora, svi su *RAS wild-type*, dok je *BRAF* mutiranih 7 (9 %), a *wild-type* 75 (91 %) (Tablica 2).

Tablica 2. Opća i klinička obilježja bolesnika

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muškarci	59 (72)
Žene	23 (28)
Dijagnoza	
Zloćudna novotvorina kolona	19 (23)
Zloćudna novotvorina rektosigmoidnog prijelaza	24 (29)
Zloćudna novotvorina rektuma	39 (48)
Lokalizacija primarnog sijela tumora	
Desnostrani kolon	13 (16)
Lijevostrani kolon	69 (84)
Inicijalno metastatski tumor	52 (63)
Operirano primarno sijelo tumora	64 (78)
Pojava recidiva	9 (14)
Mutacijski status tumora	
<i>RAS</i> wild-type	82 (100)
<i>BRAF</i> mutiran	7 (9)
<i>BRAF</i> wild-type	75 (91)

Medijan dobi bolesnika je 64 godine, u rasponu od najmanje 32 do najviše 83 godine, a medijan dobi bolesnika prilikom postavljanja dijagnoze jest 59 godina. Od datuma dijagnoze do datuma dijagnosticirane metastaze prošlo je od 0 do 174 mjeseca, a od dijagnosticirane metastaze do početka I. linije liječenja mCRC-a od 0 do 32 mjeseca. Vrijednosti CEA markera se nisu značajno promijenile prije i nakon provedene onkološke terapije (Wilcoxonov test, $P = 0,64$), kao niti vrijednosti CA 19–9 (Wilcoxonov test, $P = 0,59$) (Tablica 3).

Tablica 3. Dob bolesnika, dob prilikom postavljanja dijagnoze, vrijeme od dijagnoze do pojave metastaza, vrijeme od dijagnosticirane metastaze do I. linije liječenja, broj ciklusa, te vrijednosti CEA i CA 19–9 prije i nakon onkološkog liječenja

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Dob	64 (57 - 69)	32 - 83
Dob prilikom postavljanja dijagnoze	59 (53 - 65)	32 - 80
Mjeseci od datuma dijagnoze do datuma dijagnosticirane metastaze	1 (0 -7)	0 - 174
Mjeseci od datuma dijagnosticirane metastaze do početka I. linije liječenja	1 (0 - 2)	0 - 32
Broj ciklusa	16 (8-32)	1 - 72
CEA prije	7,0 (3,0 - 100,0)	0,5 - 580,3
CEA poslije	19,4 (3,8 -54,0)	2,3 - 3806,0
CA 19–9 prije	19,2 (7,0 - 145,9)	0,48 - 10869,0
CA 19–9 poslije	16,9 (9,4 - 44,2)	1,6 - 47457,0

Najučestalija metastatska sjela su: jetra kod 65 (79 %) bolesnika, limfni čvorovi kod njih 62 (76 %) te pluća kod 34 (42 %) bolesnika. Jedno metastatsko sjelo ima 10 (12 %) bolesnika, a četiri ili pet njih 12 (15 %).

Tablica 4. Raspodjela bolesnika prema mestastatskom sjelu i broju metastatskih sjela

	Broj (%) ispitanika
Metastatska sjela	
Jetra	65 (79)
Limfni čvorovi	62 (76)
Pluća	34 (42)
Peritonej	26 (32)
Skelet	12 (15)
Jajnik	6 (7)
Mozak	3 (4)
Broj metastatskih sjela	
Jedno	10 (12)
Dva	34 (41)
Tri	26 (32)
Četiri	9 (11)
Pet	3 (4)

Kirurška resekcija, kao operativni zahvat metastaze, učinjena je kod 20 (24 %) bolesnika. Semiadjuvantnu je terapiju primilo njih 13 (16 %), a kod 7 (9 %) bolesnika je došlo do pojave sekundarizama (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema operativnom zahvatu, primjeni semiadjuvantne terapije i pojavi sekundarizama

	Broj (%) ispitanika
Operativni zahvat metastaze	
Kirurška resekcija	20 (24)
SBRT	9 (11)
MWA	6 (7)
Semiadjuvantna terapija	13 (16)
Pojava sekundarizama	7 (9)

Najučestaliji polikemoterapijski protokol I. linije liječenja mCRC-a jest FOLFIRI i to kod 42 (51 %) bolesnika, a s obzirom na biološku terapiju u I. liniji liječenja njih 46 (56 %) prima anti-VEGF, dok 36 (44 %) bolesnika prima anti-EGFR terapiju (Tablica 6).

Tablica 6. Bolesnici prema polikemoterapijskom protokolu I. linije liječenja metastatskog kolorektalnog raka i vrsti biološke terapije

	Broj (%) ispitanika
Polikemoterapijski protokol I. linije liječenja	
FOLFIRI	42 (51)
CAPEIRI	35 (43)
FOLFIRINOX	5 (6)
Biološka terapija u I. liniji liječenja	
anti-VEGF	46 (56)
anti-EGFR	36 (44)

Proljev, povraćanje, mučnina, slabost, duboka venska tromboza su neke od najučestalijih nuspojava I. linije liječenja, dok se ostale nuspojave nalaze kod manjeg broja bolesnika (Tablica 7).

Tablica 7. Nuspojave I. linije liječenja metastatskog kolorektalnog raka

	Broj (%) ispitanika
Nuspojave I. linije liječenja	
Slabost	9 (11)
Mučnina	6 (7)
Febrilitet	3 (4)
Abdominalna bol	7 (9)
Smanjen apetit	7 (9)
Afte	3 (4)
Osip	2 (2)
Crvenilo kože	1 (1)
Svrbež kože	2 (2)
Povraćanje	6 (7)
Proljev	11 (13)
Alopecija	1 (1)
Krvarenje	1 (1)
Neutropenija	4 (5)
Duboka venska tromboza	8 (10)

Kod sedmero (9 %) je bolesnika terapija u tijeku, a kod ostalih je došlo do prekida I. linije liječenja, i to najčešće zbog progresije bolesti kod 55 (67 %) bolesnika, 10 (12 %) ih je izgubljeno u praćenju, dok ih je 2 (2 %) završilo smrtnim ishodom (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema razlogu prekida I. linije liječenja

	Broj (%) ispitanika
Razlog prekida I. linije liječenja	
Progresija bolesti	55 (67)
Izgubljeni u praćenju	10 (12)
Izlječenje	4 (5)
Odustaje	3 (4)
Komplikacije komorbiditeta	1 (1)
Smrt	2 (2)

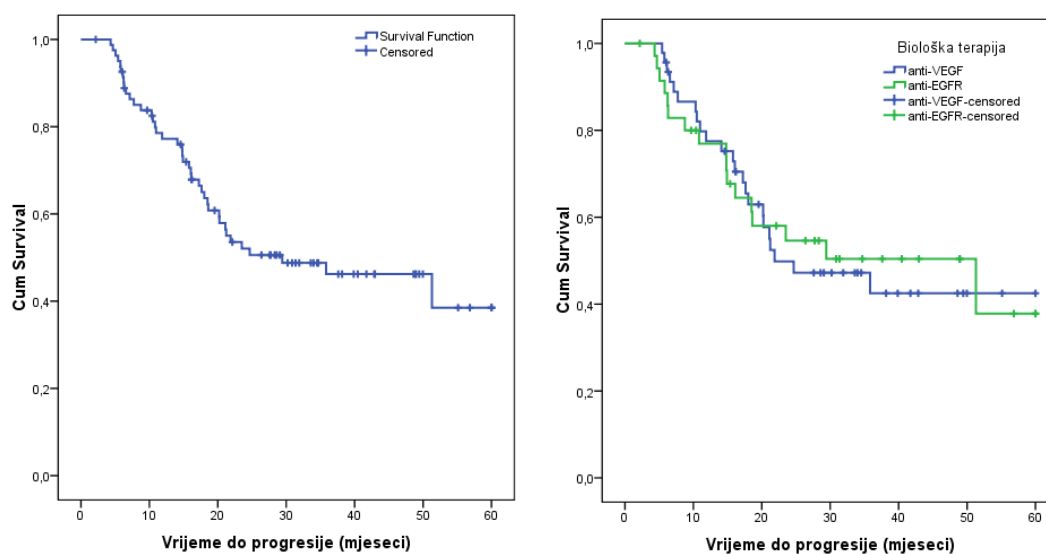
S obzirom na ishod liječenja, kod 46 (56 %) bolesnika dolazi do negativnog ishoda (smrti), dok ih je 36 (44 %) preživjelo.

Petogodišnje preživljenje do progresije bolesti ne razlikuje se značajno s obzirom na vrstu biološke terapije (Tablica 9, Slika 1).

Tablica 9. Petogodišnje preživljenje do progresije bolesti i petogodišnje preživljenje do progresije bolesti s obzirom na primjenu biološke terapije

	Negativan ishod	Pozitivan ishod	Ukupno bolesnika	Preživljenje	Medijan mjeseci (95 % CI)	P (log-rank test)
Petogodišnje preživljenje do progresije bolesti	40	42	82	39 %	29 (19 – 51)	-
Biološka terapija u I. liniji liječenja						
anti-VEGF	23	23	46	43 %	22 (17 – 36)	0,89
anti-EGFR	17	19	36	38 %	51 (15 – 51)	
Ukupno	40	42	82		29 (19 – 51)	

CI - raspon pouzdanosti



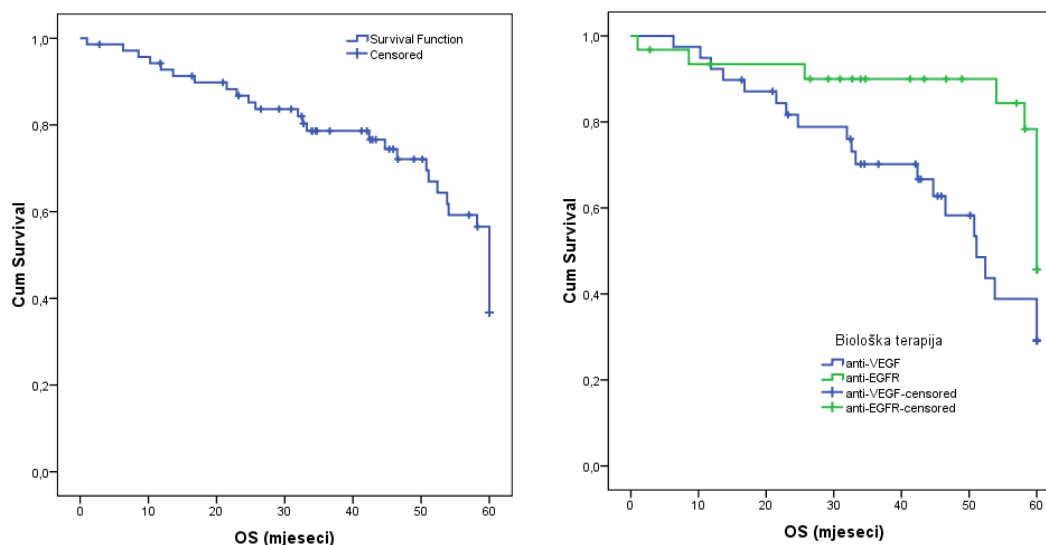
Slika 1. Kaplan Meierova krivulja preživljenja do progresije bolesti i u odnosu na vrstu biološke terapije

Ukupno petogodišnje preživljenje je značajno dulje kod bolesnika koji u prvoj liniji liječenja primaju biološku terapiju anti-EGFR, u odnosu na bolesnike koji primaju anti-VEGF (log-rank test, $P = 0,04$) (Tablica 10, Slika 2).

Tablica 10. Ukupno petogodišnje preživljenje s obzirom na primjenu biološke terapije

	Negativan ishod	Pozitivan ishod	Ukupno bolesnika	Preživljenje	Medijan mjeseci (95 % CI)	P (log-rank test)
Ukupno petogodišnje preživljenje	30	52	82	42 %	60 (54 – 60)	-
Biološka terapija u I. liniji liječenja						
anti-VEGF	20	26	46	36 %	52 (45 – 60)	0,04
anti-EGFR	10	26	36	49 %	60 (60 – 60)	
Ukupno	30	52	82	42 %	60 (54 – 60)	

CI - raspon pouzdanosti



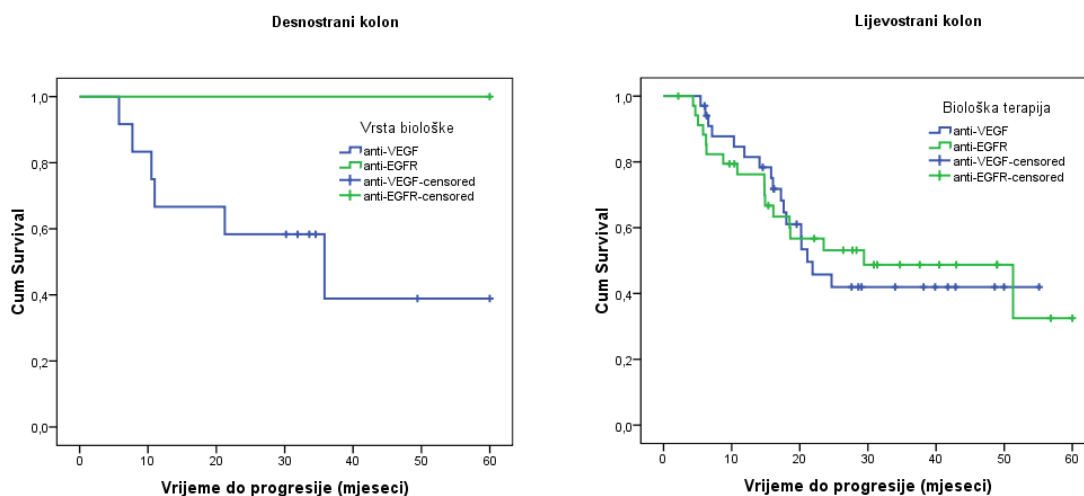
Slika 2. Kaplan Meierova krivulja ukupnog preživljenja (OS) u odnosu na vrstu biološke terapije

Petogodišnje preživljenje do progresije bolesti ne razlikuje se značajno s obzirom na vrstu biološke terapije, u skupini bolesnika s desnostranim ili lijevostranim primarnim sijelom tumora (Tablica 11, Slika 3).

Tablica 11. Petogodišnje preživljenje do progresije bolesti s obzirom na primjenu biološke terapije kod desnostranog i lijevostranog primarnog sijela tumora

	Negativan ishod	Pozitivan ishod	Ukupno bolesnika	Preživljenje	Medijan mjeseci (95 % CI)	P (log-rank test)
Desnostrani kolon						
anti-VEGF	6	6	12	39 %	36 (8 – 36)	-
anti-EGFR	0	1	1	0 %	-	-
Lijevostrani kolon						
anti-VEGF	17	17	34	42 %	21 (17 – 25)	0,91
anti-EGFR	17	18	35	33 %	29 (15 – 51)	

CI - raspon pouzdanosti



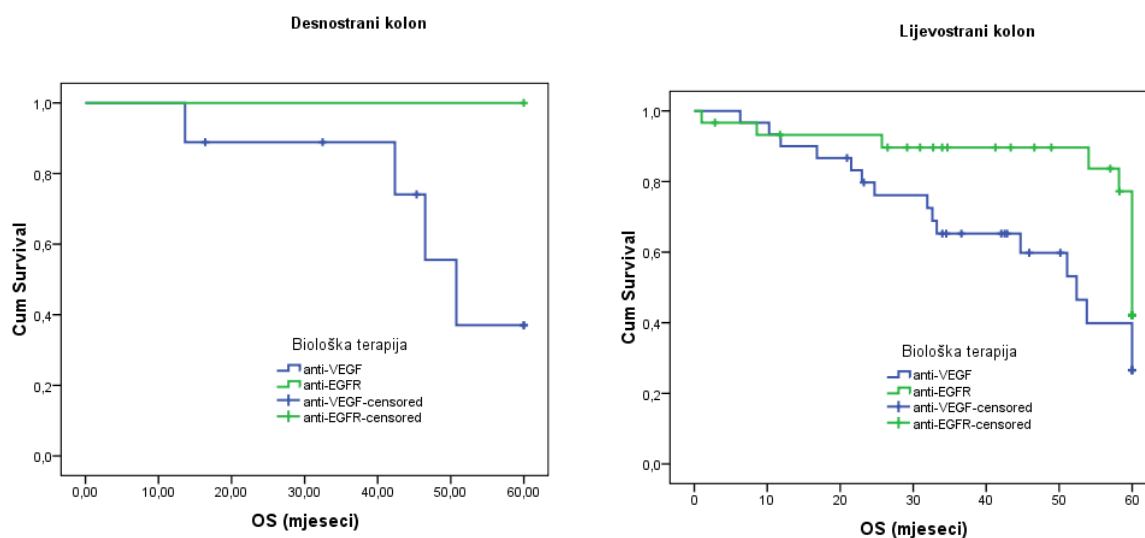
Slika 3. Kaplan Meierova krivulja preživljenja do progresije bolesti i u odnosu na vrstu biološke terapije kod desnostranog i lijevostranog primarnog sijela tumora

Iako je nešto veće preživljenje kod bolesnika na anti-EGFR terapiji, ono se ne razlikuje značajno od bolesnika na anti-VEGF terapiji (Tablica 12, Slika 4).

Tablica 12. Ukupno petogodišnje preživljenje (OS) s obzirom na primjenu biološke terapije kod desnostranog i lijevostranog primarnog sijela tumora

	Negativan ishod	Pozitivan ishod	Ukupno bolesnika	Preživljenje	Medijan mjeseci (95 % CI)	P (log-rank test)
Desnostrani kolon						
anti-VEGF	4	8	12	39 %	51 (42 – 51)	0,40
anti-EGFR	0	1	1	0 %	-	
Lijevostrani kolon						
anti-VEGF	16	18	34	34 %	54 (33 – 60)	0,05
anti-EGFR	10	25	35	46 %	60 (60 – 60)	

CI - raspon pouzdanosti



Slika 4. Kaplan Meierova krivulja ukupnog 5-godišnjeg preživljenja (OS) u odnosu na vrstu biološke terapije kod desnostranog i lijevostranog primarnog sijela tumora

5. RASPRAVA

Provedeno je presječno istraživanje s povijesnim podacima na Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. U istraživanje je uključeno 82 bolesnika dijagnosticirana sa metastatskim kolorektalnim RAS-WT rakom, koji su radi istoga liječeni u razdoblju od 01.01.2017. do 31.12.2021. Od navedenih 82 bolesnika, veći udio čine muškarci i to njih 59 (72 %), no riječ je o očekivanom podatku s obzirom da se bolest na svjetskoj razini češće javlja u muškog spola (1, 2, 14).

Medijan dobi bolesnika prilikom postavljanja dijagnoze iznosi 59 godina (interkvartilnog raspona 53 do 65), u rasponu 32 do 80 godina. Navedeno korelira sa novijom kineskom studijom sa više od 4 500 oboljelih, koja također navodi medijan dobi od 59 godina prilikom dijagnosticiranja ove bolesti (15). Važno je naglasiti kako je dob prilikom dijagnoze kolorektalnog raka s vremenom sve nižih brojki, odnosno zamjećuje se sve veća učestalost oboljenja od ove bolesti u mlađe populacije (16), što se može pripisati brojnim čimbenicima poput modernog životnog stila, epigenetici, ali i suvremenoj te naprednijoj dijagnostičkoj obradi i metodama probira.

S obzirom na lokalizaciju primarnog sjela tumora, lijevostranih je novotvorina kolona dijagnosticirano kod čak 69 (84 %) bolesnika, a kod 39 (48 %) bolesnika je riječ o zloćudnoj novotvorini rektuma. Ovakav trend potvrdila je i grčka studija na 144 bolesnika, u kojoj je zabilježeno gotovo 70 % bolesnika kojima je primarno sjelo kolorektalnog raka lijevostrano (17). Međutim, navedeni statistički podatci se ne podudaraju sa rezultatima nekih studija. Primjerice, velika četrdesetogodišnja norveška studija obuhvatila je više od 70 000 oboljelih od kolorektalnog karcinoma, gdje se pokazala kontinuirano veća incidencija desnostranog sjela u odnosu na lijevo (18). Nesrazmjer u istraživanjima bi se mogao pokušati objasniti različitim genetskim predispozicijama te etničkom sastavu populacija, ali i veličini uzorka.

Kod čak 64 (78 %) bolesnika je operirano primarno sjelo tumora, a kod njih 9 (14 %) se javlja recidiv. Na nisku stopu lokalnog recidiva tj. recidiva nakon kirurškog odstranjivanja primarnog sjela ukazuje i švedska pregledna studija iz 2020. godine, a kao razlog tome ističe napredak u vidu adjuvantne terapije (19).

Obzirom na mutacijski status tumora, svi oboljeli imaju divlji tip *RAS* onkogeni, dok je kod tek sedmero bolesnika utvrđena *BRAF* mutacija. Iako je *BRAF* mutacija generalno povezana sa lošijim ishodom u oboljelih od mCRC, nije dokazano da ista utječe na terapijski odgovor bolesnika (20). Premda se mutacija *RAS* onkogeni pokazuje kao negativni prediktivni marker,

tj. kao uzrokom slabijeg odgovora na onkološku terapiju, studije ističu kako i mnogi tumori divljeg tipa *RAS* onkogeni imaju nezadovoljavajuć terapijski odgovor (21).

Podatci pokazuju kako je kod čak 52 (63 %) bolesnika prilikom dijagnosticiranja kolorektalnog raka utvrđena barem jedna udaljena metastaza. Navedeno ukazuje na vrlo visok postotak, s obzirom na to da studije (5, 22, 23) procjenjuju da je kod 20 - 30 % bolesnika inicijalna dijagnoza metastatski stadij kolorektalnog raka. Dobiveni rezultati bi se mogli pripisati vrlo visokoj incidenciji oboljenja od kolorektalnog karcinoma na razini države, slabom odazivu Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva, životnom stilu te asimptomatskoj naravi bolesti.

Metastatska sijela u većine oboljelih uglavnom čine jetra (79 %) i limfni čvorovi (76 %), ali često nastaju i u plućima (42 %) te peritoneju (32 %). Metastaze se najrjeđe pojavljuju u koštanom skeletu i mozgu. Sedmero bolesnika je razvilo metastaze ovarija, čineći približno 30 % slučajeva u oboljelih žena. Prema broju metastatskih sijela, oboljelima su najčešće utvrđena dva sijela, odnosno kod njih 34 (41 %), dok je kod 26 (32 %) bolesnika dokazano čak tri metastatska sijela. Shodno navedenom, studije pokazuju da je više metastatskih sijela povezano sa značajno lošijim ishodima u vidu preživljenja, poput kineske studije 2021. godine u kojoj je medijan preživljenja kod osoba sa jednim metastatskim sijelom iznosio 31 mjesec, za razliku od osoba sa višestrukim sijelima metastaza gdje je iznosio 19 mjeseci (24). Kod 20 (24 %) bolesnika je učinjena kirurška resekcija metastaze, dok je ablativnim metodama operirano 15 bolesnika (18 %). Jedna je švedska studija uspoređivala ablacijsku metodu (MWA) naspram kirurške resekcije jetrenih metastaza, odnosno njihov utjecaj na ukupno preživljenje i morbiditet kod bolesnika oboljelih od mCRC. Istom se utvrdilo da nema razlike u ukupnom preživljenju s obzirom na operativnu metodu, no ipak se pokazalo kako je uklanjanje jetrene metastaze mikrovalnom ablacijom povezano sa smanjenjem morbiditeta te kraćim vremenom hospitalizacije (25).

Trinaestero je bolesnika liječeno *semiadjuvantno*, odnosno njih 16 % je prije primanja I. linije liječenja podvrgnuto operativnom zahvatu metastaze. Nekolicina provedenih istraživanja pokazuju varijabilne rezultate s obzirom na metastazektomiju učinjenu prije onkološke terapije. Istraživanja sugeriraju pozitivan utjecaj *semiadjuvantne* terapije, no neka ipak pokazuju minimalne ili čak nedostatne koristi, poput turske studije u kojoj nije primijećen pozitivan učinak na ukupno preživljenje kod ispitanika podvrgnutih metastazektomiji jetre

prije početka kemoterapijskog liječenja (26), što bi se moglo pripisati agresivnoj naravi primarnog tumora.

Najučestaliji polikemoterapijski protokoli I. linije liječenja mCRC-a su FOLFIRI, koji je indiciran kod 51 % bolesnika te CAPEIRI kod 43 %. Rumunjska studija iz 2021. ukazuje na produljenje PFS-a kod bolesnika liječenih PKT na bazi irinotekana (medijan 15 mjeseci uz 95 % CI 12 – 18) u usporedbi sa bolesnicima liječenim PKT na bazi oksaliplatine (medijan 12 mjeseci uz 95 % CI 10 – 13), zbog čega se prednost u prvoj liniji liječenja daje navedenom protokolu (10, 27). Slabost, proljev i duboka venska tromboza najčešće su zabilježene nuspojave za vrijeme I. linije liječenja, a tromboembolijski događaji bi se mogli pripisati nuspojavama biološke terapije - poglavito anti-VEGF-u (12). Od ostalih se nerijetko javljaju tipične kemoterapijske nuspojave, poput abdominalne boli, mučnine, povraćanja te smanjenog apetita.

Rezultati ukazuju kako se vrijednosti tumorskih markera CEA (log-rank test, $P = 0,64$) i CA 19-9 (log-rank test, $P = 0,59$) nisu značajno mijenjale prije i nakon provedene onkološke terapije, no možda bi redovito i frekventno praćenje navedenih tumorskih markera optimalnije pokazalo efikasnost terapije. Tako su Jun Jia i suradnici (28) dokazali kurativni učinak cetuksimaba, kontinuirano uspoređujući razine CEA i CA 19-9 tijekom prve linije liječenja mCRC-a, a isto je također omogućilo procjenu rezistencije bolesnika na cetuksimab.

Medijan broja ciklusa prve linije liječenja je 16, a provedeno je najmanje jedan tj. najviše 72 ciklusa. Progresija bolesti je glavni razlog prekida I. linije liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma, što je zabilježeno kod 67 % bolesnika. Nadalje, 12 % bolesnika je izgubljeno u praćenju, 5 % ih je izliječeno, a kod 2 % bolesnika dolazi do smrtnog ishoda za vrijeme prvolinijskog liječenja. Međutim, važno je naglasiti kako je kod 9 % bolesnika prva linija PKT još uvijek u tijeku. Jedna je njemačka studija dobila usporedive nalaze u vidu razloga prekida prvolinijskog liječenja, u kojoj se kod 48 % bolesnika liječenje prekida zbog progresije bolesti, kod 2 % bolesnika dolazi do izlječenja, kod 4,5 % dolazi do smrtnog ishoda, dok je kod samo 3,5 % bolesnika prva linija liječenja u tijeku (29). Ova zapažanja upućuju na to da je progresija bolesti dominantan razlog prekida prve linije liječenja u obje studije, a za to je vjerojatno odgovoran kasni tj. uznapredovali stadij bolesti, rezistencija na onkološku terapiju, komorbiditeti bolesnika, agresivnost tumora te slaba adherencija na terapiju.

Biološka je terapija, uz PKT, ordinirana kod svih bolesnika. Anti-VEGF terapiju je primilo 46 (56 %) bolesnika, dok je njih 36 (44 %) primilo anti-EGFR. Među bolesnicima lijevostranog

primarnog sijela, gotovo je jednak broj primio anti-VEGF ($n = 34$) i anti-EGFR ($n = 35$) terapiju. S druge strane, samo je jedan bolesnik sa desnostranim sijelom primarnog tumora primio anti-EGFR terapiju, dok je preostalih 12 primilo anti-VEGF. Analizirani podatci se podudaraju sa preporukama sustavnog pregleda deset randomiziranih kontrolnih studija (ASCO smjernice), u kojem se navodi izrazita superiornost anti-VEGF nad anti-EGFR terapijom kod desnostranih primarnih sijela, odnosno anti-EGFR kao terapijska preferenca kod lijevostranih sijela, iako kod njih dolazi u obzir i anti-VEGF kao primarna terapijska opcija (30).

U ovome istraživanju, medijan vremena do progresije bolesti u prvoj liniji liječenja kod oboljelih od RAS-WT mCRC iznosi 29 mjeseci (95 % CI 19 – 51), odnosno petogodišnje preživljenje bez progresije bolesti u prvoj liniji liječenja iznosi 39 %. S obzirom na biološku terapiju, medijan vremena do progresije bolesti u bolesnika liječenih anti-VEGF terapijom u prvoj liniji liječenja jest 22 mjeseca (95 % CI 17 – 36), a petogodišnje preživljenje bez progresije bolesti uz anti-VEGF iznosi 43 %. S druge strane, medijan vremena do progresije bolesti u bolesnika kojima je biološka terapija bila anti-EGFR iznosi 51 mjesec (95 % CI 15 – 51), pri čemu njihovo petogodišnji PFS s obzirom na danu terapiju iznosi 38 %. Važno je naglasiti kako rezultati ovoga istraživanja također ukazuju da se vrijeme do progresije bolesti, odnosno petogodišnje preživljenje bez progresije bolesti ne razlikuje značajno s obzirom na vrstu biološke terapije (log-rank test, $P = 0,89$).

Nadalje, ukupno petogodišnje preživljenje prve linije liječenja iznosi 42 %, medijana vremena 60 mjeseci (95 % CI 54 – 60). Uzimajući u obzir vrstu biološke terapije, ukupno petogodišnje preživljenje uz anti-VEGF terapiju u prvoj liniji liječenja iznosi 36 %, medijana 52 mjeseca (95 % CI 45 – 60), dok petogodišnji OS uz anti-EGFR terapiju iznosi 49 %, medijana 60 mjeseci (95 % CI 60 – 60). Stoga, petogodišnje ukupno preživljenje značajno je dulje kod bolesnika kojima je anti-EGFR uključen u prvu liniju liječenja, u odnosu na bolesnike koji primaju anti-VEGF (log-rank test, $P = 0,04$). Shodno navedenom, klinička studija PARADIGM također ukazuju na značajno produljenje petogodišnjeg OS-a kod bolesnika kojima je u prvoj liniji uključen anti-EGFR (medijan 36,3 mjeseci uz 95 % CI 32 – 39, log-rank test, $P = 0,03$), s obzirom na bolesnike koji primaju anti-VEGF terapiju (medijan 31,3 mjeseci uz 95 % CI 29,3 – 34,1) (31), što upućuje na prioritarnost izbora anti-EGFR terapije u prvolinijskom liječenju RAS-WT mCRC. Međutim, istraživanjima američke kliničke studije CALGB/SWOG se ukazalo kako nema razlike u OS-u s obzirom na biološku terapiju, sugerirajući na jednaku učinkovitost anti-EGFR i anti-VEGF terapije u prvoj liniji liječenja RAS-WT mCRC (32).

U provedenom je istraživanju utvrđeno petogodišnje preživljenje do progresije bolesti s obzirom na desnostrano i lijevostrano primarno sijelo tumora te biološku terapiju. Naime, u bolesnika sa primarnim sijelom u desnostranom kolonu, PFS uz anti-VEGF iznosi 39 %. Budući da je riječ o malom uzorku, PFS uz anti-EGFR kod desnostranog sijela nije moguće izračunati, no s obzirom da se anti-EGFR ne preporuča kao primarni terapijski izbor kod desnostranih sijela (30) – veličina uzorka nije iznenađujuća. S druge strane, PFS uz anti-VEGF terapiju kod bolesnika sa lijevostranim primarnim sijelom iznosi 42 % (medijana 21 mjesec uz 95 % CI 17 – 25), dok uz anti-EGFR iznosi 33 % (medijana 29 mjeseci uz 95 % CI 15 – 51) te nema značajne razlike u PFS-u s obzirom na vrstu biološke terapije u skupini bolesnika s desnostranim ili lijevostranim primarnim sijelom (log-rank test, $P = 0,91$). U rezultatima jedne talijanske studije, pokazalo se kako je PFS dulji uz anti-EGFR nego li uz anti-VEGF terapiju i to značajno (log-rank test, $P = 0,015$) (33), a isto potvrđuju Yin Jun i suradnici (34).

Naposljetku, istraživanjem se utvrdilo ukupno petogodišnje preživljenje s obzirom na lokalizaciju primarnog sijela tumora te biološku terapiju. U bolesnika desnostranih sijela, petogodišnji OS iznosi 39 % uz anti-VEGF terapiju, dok kod lijevostranih uz istu terapiju iznosi 34 %. Također, petogodišnji OS u bolesnika sa lijevostranim primarnim sijelom na anti-EGFR terapiji iznosi 46 % te iako je nešto veće nego kod bolesnika na anti-VEGF-u, ono se ne razlikuje značajno (log-rank test, $P = 0,05$). U prilog anti-EGFR naspram anti-VEGF terapiji idu i nalazi brojnih studija (13, 33 – 36), koji također navode dulji OS u bolesnika lijevostranih primarnih sijela koji su u prvoj liniji liječeni anti-EGFR-om.

Navedeni rezultati predstavljaju podlogu za daljnja istraživanja, poglavito u vidu preživljenja bez progresije te ukupnog preživljenja u bolesnika desnostranog primarnog sijela. Ograničenosti ove studije jesu relativno mala veličina uzorka te činjenica da su podatci prikupljeni iz jedne ustanove. Stoga, za daljnje istraživanje na danu temu ključna je veća veličina uzorka te proširenje studije kroz multicentrična ispitivanja.

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata zaključuje se sljedeće:

1. Vrijeme do progresije bolesti kod bolesnika RAS-WT metastatskog kolorektalnog raka liječenih u prvoj liniji kemoterapije sa anti-VEGF biološkom terapijom jest medijana 22 mjeseca, uz 95 % raspon pouzdanosti od 17 do 36 mjeseci.
2. Vrijeme do progresije bolesti kod bolesnika RAS-WT metastatskog kolorektalnog raka liječenih u prvoj liniji kemoterapije sa anti-EGFR biološkom terapijom jest medijana 51 mjesec, uz 95 % raspon pouzdanosti od 15 do 51 mjesec.
3. Petogodišnje preživljenje do progresije bolesti ne razlikuje se značajno s obzirom na vrstu biološke terapije.
4. Ukupno petogodišnje preživljenje značajno je dulje kod bolesnika liječenih anti-EGFR biološkom terapijom u prvoj liniji liječenja u odnosu na bolesnike liječene anti-VEGF-om.
5. Vrijeme do progresije bolesti kod bolesnika sa primarnim sijelom u desnostranom kolonu liječenih anti-VEGF terapijom jest medijana 36 mjeseci (95 % CI 8 – 36), dok je kod lijevostranih sijela preživljenje uz anti-VEGF medijana 21 mjeseca (95 % CI 17 – 25) te 29 mjeseci (95 % CI 15 - 51) uz anti-EGFR terapiju.
6. Ukupno petogodišnje preživljenje kod bolesnika primarnog sijela tumora u desnostranom kolonu liječenih anti-VEGF terapijom jest medijana vremena 51 mjesec (95 % CI 42 – 51), dok je kod lijevostranih sijela ukupno preživljenje uz anti-VEGF medijana vremena 54 mjeseca (95 % CI 33 – 60) te 60 mjeseci (95 % CI 60 – 60) uz anti EGFR terapiju.

7. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Ispitati vrijeme do progresije bolesti kod bolesnika RAS-WT metastatskog kolorektalnog raka liječenih u prvoj liniji kemoterapije sa anti-VEGF, odnosno anti-EGFR terapijom te postoji li razlika u vremenu do progresije bolesti i ukupnom preživljenju kod bolesnika s obzirom na terapiju.

NACRT STUDIJE: Presječna studija s povijesnim podatcima.

ISPITANICI I METODE: Studija je provedena na Klinici za Onkologiju u KBC Osijek. U studiju je uključeno 82 bolesnika, dijagnosticiranih sa metastatskim kolorektalnim RAS-WT rakom koji su radi istoga liječeni na Klinici za onkologiju, u petogodišnjem razdoblju od 01. 01. 2017. do 31. 12. 2021. godine. Podatci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informacijskog sustava.

REZULTATI: U promatranom razdoblju, petogodišnje preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u bolesnika liječenja anti-VEGF terapijom iznosi 43 %, medijana vremena 22 mjeseca (95 % raspon pouzdanosti 17 – 36), dok je PFS u bolesnika liječenih anti-EGFR-om u prvoj liniji 38 %, medijana vremena do progresije bolesti 51 mjesec (95 % raspon pouzdanosti 15 – 51). Također, ukupno petogodišnje preživljenje u bolesnika sa lijevostranim primarnim sijelom iznosi 46 % uz anti-EGFR te iako je nešto veće nego kod bolesnika na anti-VEGF terapiji (34 %), ono se ne razlikuje značajno (log-rank test, $P = 0,05$).

ZAKLJUČAK: Petogodišnje preživljenje do progresije bolesti ne razlikuje značajno s obzirom na vrstu biološke terapije, no ukupno je petogodišnje preživljenje značajno dulje kod bolesnika liječenih anti-EGFR biološkom terapijom u prvoj liniji liječenja u odnosu na bolesnike liječene anti-VEGF-om.

KLJUČNE RIJEČI: kolorektalni karcinom; preživljenje bez progresije bolesti; ukupno preživljenje

8. SUMMARY

DIFFERENCE IN PROGRESSION-FREE SURVIVAL AND OVERALL SURVIVAL IN LEFT-SIDED AND RIGHT-SIDED RAS-WT METASTATIC COLORECTAL CANCER IN RELATION TO TREATMENT WITH ANTI-VEGF AND ANTI-EGFR THERAPY

OBJECTIVES: To examine the time to disease progression in patients with RAS-WT metastatic colorectal cancer treated with anti-VEGF or anti-EGFR in the first line of chemotherapy, and whether there is a difference in the time to disease progression and overall survival in patients regarding biological drug therapy.

STUDY DESIGN: A cross – sectional study with historical data.

PARTICIPANTS AND METHODS: The study was conducted at the Oncology Clinic, University Hospital Centre Osijek. The study included 82 patients diagnosed with metastatic colorectal RAS-WT cancer, thus treated in a five-year period from January 1, 2017 to December 31, 2021 at the Oncology Clinic. Data were collected by reviewing available medical records and the hospital's IT system.

RESULTS: In the observed period, five-year progression-free survival (PFS) in patients treated with anti-VEGF therapy is 43 %, with median time 22 months (95 % confidence interval 17 – 36), while the PFS in patients treated with anti-EGFR is 38 %, with median time to disease progression of 51 months (95 % confidence interval 15 – 51). Also, the overall five-year survival in patients with left-sided metastatic colorectal cancer treated with anti-EGFR is 46 %, but although it is slightly higher than in patients with anti-VEGF therapy (34 %), it is not significantly different (log-rank test, $P = 0.05$).

CONCLUSION: Five-year progression-free survival does not differ significantly regarding biological drug therapy, while overall five-year survival is significantly longer in patients treated with anti-EGFR compared to patients treated with anti-VEGF in the first line of treatment.

KEYWORDS: colorectal neoplasms; progression-free survival; overall survival

9. LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, i sur. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Dostupno na adresi: <https://gco.iarc.fr/>. Datum pristupa: 15.12.2023.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Epidemiologija raka debelog crijeva u Hrvatskoj. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/epidemiologija-raka-debelog-crijeva-u-hrvatskoj/>. Datum pristupa: 15.12.2023.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Program probira raka debelog crijeva. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/program-probira-raka-debelog-crijeva/>. Datum pristupa: 15.12.2023.
5. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna medicina*. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
6. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017; 19;18(1):197.
7. Munteanu I, Mastalier B. Genetics of colorectal cancer. *J Med Life.* 2014; 7(4):507-11.
8. Sheffels E, Kortum RL. The Role of Wild-Type RAS in Oncogenic RAS Transformation. *Genes (Basel).* 2021; 28;12(5):662.
9. Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
10. Vrdoljak E, Pleština S, Omrčen T, Juretić A, Lovasić IB, Krznarić Ž, i sur. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva. *Liječnički vjesnik.* 2018; 140(9-10):241-247.
11. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, i sur. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Jan;34(1):10-32.
12. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija*. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
13. Koroukian SM, Booker BD, Vu L, Schumacher FR, Rose J, Cooper GS, i sur. Receipt of Targeted Therapy and Survival Outcomes in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open.* 2023; 3;6(1):e2250030.

14. Roshandel G, Ghasemi-Kebria F, Malekzadeh R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 17;16(8):1530.
15. Liu H, Xu H, Liu Y, Zhao Y, Zhang X, Yu Y, i sur. Comparative characteristics of early-onset vs. late-onset advanced colorectal cancer: a nationwide study in China. *BMC Cancer*. 2024 Apr 20;24(1):503.
16. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, i sur. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 May; 70(3):145-164.
17. Kalantzis I, Nonni A, Pavlakis K, Delicha EM, Miltiadou K, Kosmas C, i sur. Clinicopathological differences and correlations between right and left colon cancer. *World J Clin Cases*. 2020 Apr 26;8(8):1424-1443.
18. Hamfjord J, Myklebust TÅ, Larsen IK, Kure EH, Glimelius B, Guren TK, i sur. Survival Trends of Right- and Left-Sided Colon Cancer across Four Decades: A Norwegian Population-Based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Feb;31(2):342-351.
19. Osterman E, Hammarström K, Imam I, Osterlund E, Sjöblom T, Glimelius B. Recurrence Risk after Radical Colorectal Cancer Surgery-Less Than before, But How High Is It? *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 9;12(11):3308.
20. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, i sur. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015 Jun 9;112(12):1888-94.
21. Lu X, Li Y, Li Y, Zhang X, Shi J, Feng H, i sur. Prognostic and predictive biomarkers for anti-EGFR monoclonal antibody therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023 Nov 16;23(1):1117.
22. Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, Napolitano S, Tabernero J, Cervantes A. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jul;72(4):372-401.
23. Sayagués JM, Montero JC, Jiménez-Pérez A, Del Carmen S, Rodríguez M, Vidal Tocino R, i sur. Analysis of Circulating Tumor DNA in Synchronous Metastatic Colorectal Cancer at Diagnosis Predicts Overall Patient Survival. *Int J Mol Sci*. 2023 May 8;24(9):8438.
24. Ge Y, Xiang R, Ren J, Song W, Lu W, Fu T. A Nomogram for Predicting Multiple Metastases in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Large Population-Based Study. *Front Oncol*. 2021 May 13;11:633995.

25. Tinguely P, Laurell G, Enander A, Engstrand J, Freedman J. Ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases - Health care related cost and survival analyses from a quasi-randomised study. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Feb;49(2):416-425.
26. Cokmert S, Ellidokuz H, Demir L, Fuzun M, Astarcioglu I, Aslan D, i sur. Survival outcomes of liver metastasectomy in colorectal cancer cases: a single-center analysis in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(13):5195-200.
27. Cainap C, Ungur RA, Bochis OV, Achimas P, Vlad C, Havasi A, i sur. Partnering bevacizumab with irinotecan as first line-therapy of metastatic colorectal cancer improves progression free survival-A retrospective analysis. *PLoS One*. 2021 Apr 28;16(4):e0248922.
28. Jia J, Zhang P, Gou M, Yang F, Qian N, Dai G. The Role of Serum CEA and CA19-9 in Efficacy Evaluations and Progression-Free Survival Predictions for Patients Treated with Cetuximab Combined with FOLFOX4 or FOLFIRI as a First-Line Treatment for Advanced Colorectal Cancer. *Dis Markers*. 2019 Jan 20;2019:6812045.
29. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, i sur. Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KKK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3718-26.
30. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cercek A, Cho M, i sur. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):678-700.
31. Watanabe J, Muro K, Shitara K, Yamazaki K, Shiozawa M, Ohori H, i sur. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Apr 18;329(15):1271-1282.
32. Lenz HJ, Ou FS, Venook AP, Hochster HS, Niedzwiecki D, Goldberg RM, i sur. Impact of Consensus Molecular Subtype on Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2019 Aug 1;37(22):1876-1885.
33. Grassadonia A, Di Marino P, Ficorella C, Cortellini A, Cannita K, Parisi A, i sur. Impact of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colon cancer treated with first-line chemotherapy plus anti-EGFR or anti-VEGF monoclonal antibodies: a retrospective multicenter study. *J Cancer*. 2019 Oct 15;10(24):5926-5934.

34. Yin J, Cohen R, Jin Z, Liu H, Pederson L, Adams R, i sur. Prognostic and Predictive Impact of Primary Tumor Sidedness for Previously Untreated Advanced Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Nov 29;113(12):1705-1713.
35. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, i sur. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1713-1729.
36. Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, Chiellino S, Ierardi A, Ingargiola R, i sur. The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 May;125:69-77.

10. ŽIVOTOPIS

Vedrana Pavlović
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku
Medicinski fakultet
Studij medicine
Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek
Tel. 031 / 512 - 800

Datum i mjesto rođenja:
5. srpnja 1998., Osijek
e-mail: vpavlovic@mefos.hr
vedranapavlovic61@gmail.com

Obrazovanje:

2013. – 2017. – II. Gimnazija Osijek

2018. – 2024. – Studij medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Nagrade:

2021. – Dekanova nagrada za izvannastavne aktivnosti koje doprinose ugledu fakuleta (FiziOs)

2022. – Dekanova nagrada za izvannastavne aktivnosti koje doprinose ugledu fakuleta (FiziOs)

2022. – Dekanova nagrada za izvannastavne aktivnosti koje doprinose ugledu fakuleta (Oscon)

Članstva u udrugama:

2018. – 2024. – članica studentske udruge CROMSIC

2020. – 2024. – članica studentske sekcije FiziOs

2020. – 2024. – članica hrvatskog društva za hipertenziju

Stručne aktivnosti:

2020. – aktivni sudionik OSCON kongresa

2021. – aktivni sudionik i član Znanstvenog odbora OSCON kongresa

2021. – 2022. – demonstrator na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Osijeku

2022. – 2024. – aktivni sudionik i potpredsjednica Znanstvenog odbora OSCON kongresa

2022. – voditelj radionice, Festival znanosti

2023. – voditelj radionice, Festival znanosti