

# Optimalno liječenje uznapredovalog kolorektalnog karcinoma

---

**Mavrek, Josip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:854066>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Josip Mavrek

## Optimalno liječenje uznapredovalog kolorektalnog karcinoma

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za kirurgiju KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Hrvoja Silovskog, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **KRATICE:**

**HNPCC** - *eng.* hereditary non-polypous colon cancer

**FAP** – *eng.* famillial adenomatous polyposis

**MAP** – *eng.* MUTHY-associated polyposis

**PJS** – *eng.* Peutz-Jeghers syndrome

**JPS** – *eng.* juvenile polyposis syndrome

**NSAIL** – ne-steroidni anti-inflamatorni lijekovi

**ASK** – acetil-salicilna kiselina

**AJCC** – *eng.* American joint committee on cancer

**SŽS** – središnji živčani sustav

**CT** – kompjutorizirana tomografija

**MR** – magnetska rezonanca

**EGFR** – *eng.* epidermal growth factor receptor

**CEA** – karcinoembrionalni antigen

**ESMO** – *eng.* European society for medical oncology

**PVE** – embolizacija portalne vene

**RFA** – radio-frekventna ablacija

**PCI** – peritoneal carcinomatosis index

**5-FU** – 5-fluorouracil

**FOLFOX** – folna kiselina, fluorouracil i oxaliplatin

**FOLFIRI** – folna kiselina, fluorouracil i irinotekan

**FOLFOXIRI** – folna kiselina, fluorouracil, oxaliplatin i irinotekan

**VATS** - *eng.* video-assisted thoracoscopic surgery

**CA19-9** – karbohidrantni antigen 19-9

**VEGF** – *eng.* vascular endothelial growth factor

# SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod.....	1
1.1. Epidemiologija .....	1
1.2. Etiopatogeneza .....	2
1.3. Stupnjevanje ( <i>staging</i> ) kolorektalnog karcinoma.....	2
1.4. Preživljenje.....	5
1.5. Metastaze.....	5
2. Dijagnoza i liječenje.....	8
2.1. Klasifikacija pacijenata .....	10
2.2. Procjena resektabilnosti.....	11
3. Simptomatska bolest.....	12
4. Resektabilna bolest.....	13
4.1. Resektabilne jetrene metastaze .....	13
4.1.1. Neoadjuvantna kemoterapija .....	13
4.1.2. Resekcija .....	14
4.1.3. Adjuvantna kemoterapija.....	15
4.2. Resektabilne plućne metastaze .....	16
4.3. Peritonealna karcinomatiza.....	17
5. Potencijalno resektabilna bolest .....	18
5.1. Konverzivna terapija .....	18
5.2. Kirurška terapija .....	19
6. Lokalne ablativne tehnike.....	21
7. Neresektabilna bolest .....	23
Zahvale .....	25
Literatura .....	26
Životopis.....	32

## SAŽETAK

### Optimalno liječenje uznapredovalog kolorektalnog karcinoma

Josip Mavrek

Kolorektalni karcinom jedna je od najčešćih malignih bolesti kako u Hrvatskoj tako i u ostatku svijeta. Posebno su pogođene razvijene zemlje i zemlje u razvoju. Liječenje bolesti u ranijim stadijima daje vrlo dobre rezultate no nerijetko se do dijagnoze dolazi tek kada se karcinom prezentira sa simptomima poput krvi u stolici i gubitkom tjelesne mase. Više od 20% bolesnika već u trenutku postavljanja dijagnoze ima uznapredovalu bolest sa razvijenim udaljenim metastazama, najčešće lokaliziranim u jetri. Unatoč napretku medicine, osnova liječenja i jedina metoda koja nudi mogućnost postizanja potpunog odsustva bolesti je kirurška resekcija primarnog tumora s pripadajućim metastazama. Resekcija se može kombinirati s različitim lokalnim ablativnim tehnikama poput radiofrekventne ablacije, stereotaktičke radioterapije ili embolizacije. Kod neresektibilnih metastaza, primjenom kemoterapije se pokušava djelovati na smanjenje njihove veličine kako bi postale resektibilne. Liječenje pacijenata koji imaju kontraindikacije za kirurško liječenje ili onih kod kojih konverzivna terapija nije bila uspješna, bazira se na primjeni određenih režima kemoterapije. U novije vrijeme, uz bolje poznavanje mutacija koje dovode do nastanka karcinoma, kemoterapija se može kombinirati sa anti-EGFR i anti-VEGF protutijelima. Zbog toga je u liječenju uznapredovalog kolorektalnog karcinoma i odabiru najpovoljnije terapije za svakog bolesnika vrlo važan dobar probir te multidisciplinarni i individualni pristup.

**KLJUČNE RIJEČI:** kolorektalni karcinom, liječenje, metastaze, kirurgija, kemoterapija

## SUMMARY

### Optimal treatment of advanced colorectal cancer

Josip Mavrek

Colorectal cancer is one of the most common malignant diseases in Croatia as well as in the rest of the world. Developed and developing countries are affected to a greater extent. Treatment in earlier stages of the disease gives very good results, but the diagnosis is often made only after the patients present with symptoms such as blood in the stool and weight loss. At the time of diagnosis, over 20% of patients already have an advanced disease that has developed distant metastases predominantly in the liver. Despite the advances in medicine, surgical resection of the primary tumor and its metastases is still fundamental and only method of treatment that can achieve the status of no evidence of disease (NED). Surgical resection can be combined with numerous local ablative techniques such as radiofrequency ablation, stereotactic radiation or embolisation. In treatment of unresectable metastases, chemotherapy is used to try to decrease their size so that they may become resectable. Treatment of patients that have contraindications for surgery, or in which conversion therapy has failed, is based on chemotherapy. Recently, with better understanding of different mutations that lead to cancer development, chemotherapy can be combined with anti-EGFR and anti-VEGF antibodies. Therefore, patient selection, as well as multidisciplinary and individual approach are highly important in the treatment of patients with advanced colorectal cancer.

**KEYWORDS:** colorectal cancer, treatment, metastases, surgery, chemotherapy

# 1. Uvod

## 1.1. Epidemiologija

Kolorektalni karcinom je po učestalosti treći najčešći karcinom na svijetu s ukupno 1.8 milijuna novih slučajeva godišnje što čini otprilike 11% svih novodijagnosticiranih karcinoma. Od tog broja, 1.1 milijun čini karcinom kolona a 0.7 milijuna karcinom rektuma. Rizik je 3-4 puta veći kod stanovnika razvijenih zemalja i nešto češće oboljevaju muškarci (1.4 : 1) [1]. U Hrvatskoj je 2017. zabilježeno 3586 novih slučajeva od kojih je bilo 2116 muškaraca i 1497 žena [2].

Uz muški spol, nepromijenjivi rizični čimbenici za razvoj kolorektalnog karcinoma su starija dob, diabetes mellitus tipa 2, prethodna zračenja u području abdomena i upalne bolesti crijeva (veći rizik kod ulcerativnog kolitisa nego kod Chronove bolesti). Također, jedan od najvažnijih rizičnih faktora, osobito u mlađoj populaciji, predstavljaju određene nasljedne bolesti kao što su HNPCC (Lynchov sindrom), FAP, MAP, PJS i JPS. One uzrokuju oko 10% svih slučajeva kolorektalnog karcinoma [3].

Od promijenjivih čimbenika rizika važno je spomenuti pretilost i nedostatak fizičke aktivnosti, pušenje, povećanu konzumaciju alkohola te crvenog i prerađenog mesa. S druge strane, dugotrajno uzimanje NSAIL-a poput ASK i konzumacija vlakana, kalcija, te voća i povrća pokazali su se kao protektivni čimbenici [4]. U SAD-u, kao primjeru razvijene zemlje, u skupini bolesnika mlađih od 50 godina vidljiv je trend blagog porasta broja slučajeva u razdoblju od 2001. - 2010. Kod bolesnika starijih od 50 godina, koji čine 90% ukupnog broja oboljelih, u istom periodu zabilježen je trend opadanja incidencije koji je još izraženiji u skupini starijih od 65 godina [5].



## 1.2. Etiopatogeneza

Većina kolorektalnih karcinoma razvija se iz prekursorskih lezija, tj. polipa. 70-90% njih slijedi adenom-karcinom sekvencu i njihov nastanak je posljedica progresivnog nakupljanja genetičkih mutacija koje inaktiviraju tumor-supresor gene i aktiviraju onkogene te tijekom vremena od 10-15 godina poslijedično dovode do maligne alteracije. Primjer takvog tipa karcinogeneze su bolesnici koji boluju od familijarne adenomatozne polipoze.

10-ak posto kolorektalnih karcinoma slijedi *serrated pathway* koji je povezan s mutacijama RAS i RAF gena [3] [6].

## 1.3. Stupnjevanje (*staging*) kolorektalnog karcinoma

Stupnjevanje je procjena proširenosti maligne bolesti koja u obzir uzima veličinu primarnog tumora i dubinu njegove invazije u stijenku crijeva, zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova te postojanje udaljenih metastaza. Postoje različite metode stupnjevanja kolorektalnog karcinoma, no u praksi su najčešće korištene međunarodna TNM (Tablica 1) i Dukesova klasifikacija (Tablica 2).

Kriteriji kod TNM klasifikacije se mijenjaju te je stoga u *tablici 1* prikazana najnovija proširena klasifikacija kolorektalnog karcinoma prema AJCC-u iz 2018. godine [7].

Klinička procjena stupnja proširenosti se provodi prije započinjanja terapije i bazira se na radiološkim i endoskopskim nalazima, nalazima biopsije i kliničkom pregledu. Najtočnije podatke o tipu i lokalnoj invaziji tumora daje patološka analiza uzoraka tkiva nakon kirurške resekcije te se na temelju nje odlučuje o potrebi i modalitetu adjuvantne terapije [8].

Uzimajući u obzir zasebne podatke o svakom od čimbenika TNM klasifikacije i njihovim kombiniranjem tumori se svrstavaju u jedan od četiri stadija koje označavamo rimskim

brojevima od I do IV kao što je prikazano u *tablici 3*. Uznapredovalim karcinomima smatraju se oni stadija IV, tj. oni kod kojih postoje metastaze u druge organe ili na peritoneumu [7].

**Tablica 1**, TNM klasifikacija kolorektalnog karcinoma

T (TUMOR)	
TX	tumor nije moguće ustanoviti
T0	nema tumora
Tis	tumor <i>in situ</i> , zahvaća samo mukozu
T1	tumor zahvaća submukozu
T2	tumor zahvaća muskularis propriju
T3	tumor zahvaća subserozu
T4a	tumor invadira kroz čitavu stijenku ali nije zahvatio okolne strukture ili organe
T4b	tumor invadira kroz čitavu stijenku i zahvaća okolne strukture ili organe
N (REGIONALNI LIMFNI ČVOROVI)	
NX	regionalne limfne čvorove nije moguće ustanoviti
N0	limfni čvorovi nisu zahvaćeni
N1a	zahvaćen 1 limfni čvor
N1b	zahvaćena 2 ili 3 limfna čvora
N1c	tumor zahvaća masno tkivo oko limfnih čvorova ali ne i same čvorove
N2a	zahvaćena su 4-6 limfnih čvorova
N2b	zahvaćeno 7 ili više limfnih čvorova
M (METASTAZE)	
MX	metastaze nije moguće ustanoviti
M0	nema udaljenih metastaza
M1a	metastaze na jednom udaljenom organu ali ne na udaljenim dijelovima peritoneuma
M1b	metastaze na dva ili više udaljena organa ali ne na udaljenim dijelovima peritoneuma
M1c	metastaze na udaljenim dijelovima peritoneuma

**Tablica 2, Dukesova klasifikacija kolorektalnog karcinoma**

A	tumor ograničen na stijenku crijeva
B	tumor invadira kroz čitavu stijenku crijeva
C	zahvaćeni regionalni limfni čvorovi
D	udaljene metastaze

**Tablica 3, Stadiji tumora prema AJCC-u [7].**

AJCC stadij	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1/T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1/T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/T4a	N1/N1c	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
IVA	bilokoji T	bilokoji N	M1a
IVB	bilokoji T	bilokoji N	M1b
IVC	bilokoji T	bilokoji N	M1c

## 1.4. Preživljenje

Mjere poput redovitih endoskopskih pregleda i testiranja stolice na okultno krvarenje, koje se u Hrvatskoj provodi od 2008. godine i obuhvaća populaciju od 50-74 godine starosti, zaslužne su za češće otkrivanje bolesti u ranijim stadijima. One su uz endoskopsko uklanjanje polipa zasigurno jedni od faktora koji su doprinjeli boljem petogodišnjem preživljenju.

Prosječno petogodišnje preživljenje bolesnika s kolorektalnim karcinomom iznosi 64.6 %. Za niže stadije bolesti ( I i II ) ono iznosi 90.2%, dok za one s regionalnim širenjem u limfne čvorove ( stadij III ) iznosi 71.8%. Tim stadijima pripada 73% svih bolesnika. No 22% bolesnika već u trenutku postavljanja dijagnoze ima uznapredovalu bolest sa udaljenim metastazama i prosječno petogodišnje preživljenje tih pacijenata je svega 14.3% [9].

## 1.5. Metastaze

Karcinomi uglavnom slijede tri puta širenja. Lokalna invazija, limfogeno i hematogeno diseminacija.

U slučaju kolorektalnog karcinoma bitnu ulogu u lokalizaciji metastaza ima donekle specifična vaskularizacija. Odvodnja venske krvi iz debelog cijeva prvenstveno se odvija putem portalnih vena (*v. mesenterica superior* i *v. mesenterica inferior*) koje prolaze kroz jetru te se pretpostavlja da je upravo zbog toga ona najčešće sijelo hematogenih metastaza kolorektalnog karcinoma [10] [11]. Idući organ po broju metastaza su pluća. Cirkulacijom venske krvi, pluća se ionako nalaze iduća na redu nakon jetre (*v. cava inferior*, srce, *truncus pulmonale*, pluća). Neki drugi faktori također utječu na učestalost plućnih metastaza, a to su specifična vaskularizacija rektuma i limfna odvodnja. Venska krv iz rektuma se drenira rektalnim venskim plexusom koji čini jednu od portokavalnih anastomoza. Zbog toga pojedine metastaze karcinoma smještenog u rektumu mogu direktno prijeći u donju šuplju venu i zaobići jetra čime pluća postaju prvi zahvaćeni organ. Time se može objasniti činjenica

da su metastaze u torakalne organe dvostruko češće kod karcinoma rektuma nego kod karcinoma kolona [12]. Limfna odvodnja cijelog debelog crijeva završava u lijevoj potključnoj veni te također izbjegava prvotni prolazak kroz jetru.

Kolorektalni karcinom, osim hematogeno, može u manjem broju slučajeva metastazirati i peritonealno. Takav tip diseminacije je češći kod mucinoznih adenokarcinoma [11].

Metastaze također možemo podijeliti na sinkrone i metakrone. One otkrivene u isto vrijeme kada i primarni tumor ili u razmaku do 3,6 ili 12 mjeseci (ovisno o definiciji) se klasificiraju kao sinkrone, dok su one otkrivene nakon tog perioda metakrone. Prema studiji Engstrand i suradnika nije nađena statistička razlika u ukupnom preživljenju pacijenata sa sinkronim i metakronim metastazama bez obzira na to koji je vremenski period uzet kao granična vrijednost [13].

Prema švedskom istraživanju Riihimäki i suradnika provedenom na 49 tisuća pacijenata s kolorektalnim karcinomom, najpovoljniju prognozu imaju pacijenti sa solitarnim metastazama u toraksu (14 mjeseci), zatim u jetri (9 mjeseci), dok pacijenti sa metastazama u kostima ili u živčanom sustavu (prvenstveno u mozgu) imaju lošiju prognozu (5.5 i 4 mjeseca) [11].

Tablica 4. Najčešće lokalizacije metastaza karcinoma kolona i rektuma prema Riihimäki i suradnicima [11].

LOKALIZACIJA	KARCINOM KOLONA	MULTIPLE METASTAZE	KARCINOM REKTUMA	MULTIPLE METASTAZE
Jetra	62%	52%	61%	55%
Toraks	<b>8%</b>	87%	<b>19%</b>	80%
Peritoneum	4%	67%	4%	75%
SŽS	2%	79%	3%	83%
Kosti	3%	80%	4%	83%
Ostalo	13%	/	9%	/

## 2. Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza kolorektalnog karcinoma se postavlja temeljem kliničkog pregleda, endoskopije, radioloških (najčešće CT ili rjeđe MR abdomena i toraksa) i laboratorijskih nalaza. Pritom je sve tumore potrebno testirati na RAS i BRAF mutacije zato što, ovisno o njima, pacijenti mogu imati različiti odgovor na određenu terapiju. Tako kod pacijenata čiji karcinom nema mutiran RAS gen terapija anti-EGFR monoklonskim protutijelima poput cetuximaba ili panitumumaba u kombinaciji sa standardnom kemoterapijom daje povoljne terapijske učinke. BRAF mutacija se pokazala kao pozitivan prognostički faktor za rezistenciju tumora na anti-EGFR terapiju te stoga ona kod takvih tumora nije indicirana [14]. Također je potrebno odrediti i razinu CEA kao važnog indikatora u kasnijem praćenju bolesnika.

Liječenje uznapredovalog kolorektalnog karcinoma predstavlja poseban izazov zbog postojanja metastaza u drugim organima. Ono se zadnjih desetljeća drastično promijenilo slijedeći napretke u medicini i individualizaciji terapije. Tako je u današnje doba kolorektalni karcinom, pa čak i onaj uznapredovali sa udaljenim metastazama, postao bolest koju je u određenim slučajevima moguće i izliječiti.

Prilikom odlučivanja o tijeku terapije u obzir se uzimaju karakteristike tumora (lokalizacija, postojanje genskih mutacija), želje i opće stanje bolesnika (dob i komorbiditeti) i karakteristike same terapije poput toksičnosti. Zbog specifičnosti i složenosti, tu odluku treba donositi multidisciplinarni stručni tim koji čine abdominalni i prema potrebi torakalni kirurzi, onkolozi, patolozi i radiolozi [15].

Glavna metoda liječenja i ujedno jedina kojom se može postići potpuno izliječenje je kirurgija. Ona se prema potrebi upotunjuje lokalnim ablativnim tehnikama, kemo- i radioterapijom i biološkim lijekovima.

Početni korak u planiranju liječenja je podjela pacijenata na simptomatske i asimptomatske. Kod simptomatskih pacijenata potrebna je hitna kirurška intervencija, ili rjeđe radioterapija kod nekih tumora smještenih u rektumu, kako bi se zbrinula životno ugrožavajuća stanja. Nakon toga može se razmatrati adjuvantna sistemna terapija. Kod asimptomatskih pacijenata procijenjuje se radi li se o bolesti koja je u potpunosti resektabilna i time potencijalno izlječiva u trenutku postavljanja dijagnoze ili ona pak može postati resektabilna nakon konverzivne terapije. U suprotnom, razmatraju se ostali oblici liječenja koji omogućuju što bolju kontrolu bolesti i veću kvalitetu života [16][17].



## 2.1. Klasifikacija pacijenata

Prema ESMO smjericama za metastatski kolorektalni karcinom iz 2016. godine pacijenti se klasificiraju u dvije glavne skupine s obzirom na njihovo opće stanje. Prvu skupinu čine pacijenti sa dobrim općim stanjem za koje je procijenjeno da nemaju kontraindikacije za kirurško ili sistemsko liječenje dok drugu skupinu čine pacijenti lošeg općeg stanja kod kojih je liječenje isključivo palijativno. Prva skupina može se dalje podijeliti kako prikazuje slika 1.



**A-** pacijenti sa resektabilnom bolesti ili na konverzivnoj terapiji

**B** – pacijenti kojima karcinom prijete teškim ugrožavanjem općeg stanja

**GRUPA 2** – asimptomatski pacijenti bez mogućnosti potpune resekcije

**Slika 1.** Klasifikacija pacijenata bez kontraindikacija za kiruršku i sistemsku terapiju, prema ESMO smjericama [15].

Terapijski ciljevi se također razlikuju ovisno o tome kojoj grupi pacijent pripada. Tako su oni za skupinu A; citoredukcija kao posljedica konverzivne terapije te R0 resekcija i shodno tome, potpuno izlječenje. Kod pacijenta iz skupine B teži se izbjegavanju naglog rasta tumora i ublažavanju simptoma, a kod GRUPE 2 cilj je kontrola bolesti [15].

## 2.2. Procjena resektabilnosti

Za primarnu procjenu proširenosti kolorektalnog karcinoma i njegovo praćenje najčešće se koriste CT snimke abdomena i toraksa te ponekad i zdjelice. Kod jetrenih metastaza od pomoći mogu biti i ultrazvuk ili MR (pogotovo kod lezija malog promjera) dok pri detekciji ekstrahepatalnih metastaza može pomoći PET/CT [18].

**Tablica 5.** Kontraindikacije za resekciju jetre kod pacijenata s metastazama kolorektalnog karcinoma prema Adam i sur. [19].

TEHNIČKE (A)	
1. APSOLUTNE	- nemogućnost R0 resekcije sa ostatnih $\geq 30\%$ funkcionalnog jetrenog tkiva - prisutnost neresektabilne ekstrahepatalne bolesti
2. RELATIVNE	- mogućnost R0 resekcije samo uz kompleksne procedure ( PVE, hepatektomija u dva koraka ili u kombinaciji s ablacijom) - R1 resekcija
ONKOLOŠKE (B)	
1.	konkomitantna ekstrahepatalna bolest
2.	$\geq 5$ lezija
3.	tumorska progresija

Indikacije i kontraindikacije za resekciju plućnih metastaza nisu toliko detaljno razrađene. Prema Chakedis & Schmidt kriteriji za odabir pacijenata s namjerom kurativne resekcije su: mogućnost R0 resekcije, kontrola primarnog tumora, izostanak ekstrapulmonalnih metastaza (osim ako se radi o resektabilnim jetrenim metastazama) i podnošljivost plućne resekcije. Pošto su izolirane plućne metastaze vrlo rijetke odluka u resekciji često ovisi o mogućnostima i rezultatima liječenja ostalih metastaza [20].

### 3. Simptomatska bolest

Od ukupnog broja pacijenata sa kolorektalnim karcinomom koji su liječeni kirurški, njih gotovo 16% ima indikacije za hitnu operaciju. Najčešći uzroci hitnog stanja kod tih pacijenata su opstrukcija crijeva (78%), akutna perforacija (10%) i akutno rektalno krvarenje (4%) [21]. U tim situacijama ključno je što prije zbrinuti simptome koji neposredno ugrožavaju pacijentov život. Zbog vremenske ograničenosti, u takvim slučajevima nema neoadjuvantne kemoterapije i operira se uglavnom samo primarni tumor [17].

Kod opstrukcije se najčešće radi resekcija sa primarnom anastomozom ili postavljanjem stome. Ostale mogućnosti uključuju premoštavanje opstruiranog dijela crijeva bez resekcije ili endoskopsko stentiranje. U slučaju perforacije radi se resekcija crijeva sa stomom radi lakše kontrole infekcije [16].

## 4. Resektabilna bolest

U skupinu pacijenata sa resektabilnom bolesti svrstavaju se pacijenti s manjim brojem metastaza u jetri, plućima ili peritoneumu koje je moguće ukloniti R0 resekcijom i koji su dobrog općeg stanja bez kontraindikacija za kirurško liječenje.

### 4.1. Resektabilne jetrene metastaze

Ovoj skupini pripadaju pacijenti koji se prezentiraju s kolorektalnim karcinomom sa jetrenim metastazama i koji, prema *tablici 5*, nemaju kontraindikaciju za resekciju jetre te je kod njih cilj R0 resekcija tumora i konačno, izlječenje.

Kao što je vidljivo iz *tablice 4*, jetra je najčešće sjelo metastaza kolorektalnog karcinoma. Kirurška resekcija nudi daleko najbolje rezultate za te pacijente te se stoga resekciji jetre uglavnom pristupa bez obzira na broj metastaza sve dok god je ona tehnički izvediva [22].

#### 4.1.1. Neoadjuvantna kemoterapija

Također je važno uzeti u obzir i primjenu neoadjuvantne kemoterapije. Pri tome je bitno odvagati njezine prednosti i mane.

Prednosti neoadjuvantne kemoterapije su raniji tretman mikrometastaza, procjena tumorskog odgovora na kemoterapiju na temelju koje se modificira plan za postoperativno liječenje, izbjegavanje nepotrebnih operacija kod pacijenata sa ranom progresijom bolesti, te mogućnost konverzije neresektabilne bolesti u resektabilnu o čemu se više spominje u zasebnom odlomku [23].

Više istraživanja se bavilo utjecajem neoadjuvantne kemoterapije na ukupno preživljenje i vrijeme bez progresije bolesti. Rezultati dugoročnog praćenja pacijenata u randomiziranoj studiji Nordlinger i suradnika pokazuju da preoperativna primjena FOLFOX kemoterapije dovodi do produljenja perioda bez progresije bolesti, no bez razlike u ukupnom preživljenju u

usporedbi s pacijentima koji su odmah podvrgnuti operativnom zahvatu bez prethodne kemoterapije [24].

Mana neoadjuvantne kemoterapije je prvenstveno njena toksičnost. Kemoterapijski režimi bazirani na oxaliplatinu kao nuspojavu uzrokuju sinusoidalnu opstrukciju koja se može komplicirati perisinusoidalnom fibrozom. Prema istraživanju Rubbia-Brandt i suradnika, promjene na sinusoidama su uočene u 51% ukupnog broja pacijenata koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju, a kod onih koji su u toj terapiji primali oxaliplatin taj postotak je bio 78%. Niti jedan pacijent tretiran samo kirurški nije imao takva oštećenja [25]. Steatohepatitis se također može povezati s preoperativnom primjenom irinotekana ili oxaliplatina, posebice kod pretelih pacijenata [26].

Neoadjuvantna kemoterapija se stoga ne preporuča za pacijente koji se u trenutku postavljanja dijagnoze prezentiraju sa bolesti koja je tehnički resektabilna. Kod tih se pacijenata odmah pristupa kirurškom liječenju [27].

#### 4.1.2. Resekcija

Resekcija jetre može biti anatomska, kada se uklanjaju jedan ili više segmenata, ili atipična (*wedge*) resekcija u kojoj se uklanja dio parenhima koji okružuje leziju. Atipičnom resekcijom se uklanja manje zdravog parenhima. Izbor metode ovisi o lokaciji, veličini i broju lezija te postoperativnom volumenu preostalog funkcionalnog parenhima. Ne postoje značajne razlike u petogodišnjem preživljenju i pojavi recidiva između dvaju metoda [28].

Postoje tri pristupa resekciji. Inicijalna resekcija primarnog tumora na debelom crijevu, simultana resekcija crijeva i jetre i inicijalna resekcija metastaza te potom primarnog tumora.

Pri tradicionalnom pristupu u kojemu se prvo uklanja primarni tumor na debelom crijevu postoperativno se promatra potencijalna progresija okultno diseminirane bolesti. Ako do progresije ne dođe i jetrene metastaze ostanu resektabilne, pristupa se metastazektomiji. Kod

resekcija koje su manje ekstenzivne i kod pacijenata s malobrojnim, ograničenim jetrenim metastazama, primarni tumor i metastaze mogu se ukloniti simultano u jednom operativnom zahvatu. Treća opcija je da se prvo pristupi uklanjanju jetrenih metastaza a tek potom primarnog tumora. Taj se pristup koristi u slučajevima kada jetrene metastaze predstavljaju veću neposrednu prijetnju za zdravlje i život pacijenta od tumora na debelom crijevu (npr. ako su smještene neposredno uz velike krvne žile). Te također kada postoji velika vjerojatnost da metode kontrole širenja metastaza, kao što je adjuvantna kemoterapija, neće uspjeti [16][29].

Ne postoji konsenzus koji je od ovih pristupa najbolji i analiza Lykoudis i suradnika donosi zaključak da se, prema dostupnoj literaturi, niti jedna od tri metode nije pokazala inferiornom u odnosu na druge [30].

U više od polovice bolesnika u periodu od dvije godine nakon operacije će doći do povratka bolesti. Prosječno vrijeme prije pojave rekurentnih metastaza je 16.3 mjeseci. One se najčešće nalaze samo intrahepatalno (43.2%), zatim ekstrahepatalno (35.8%), dok se kod manjeg broja (21%) nalaze intra- i ekstrahepatalne metastaze. Pojava ekstrahepatalnih metastaza se povezuje sa agresivnijim tumorskim fenotipom [31]. Morbiditet i mortalitet nakon ponovne jetrene resekcije su podjednaki u usporedbi sa inicijalnom resekcijom. Petogodišnje preživljenje nakon ponovne resekcije je 32.6% te se stoga ona smatra valjanom terapijskom opcijom kod određenih pacijenata [32].

#### 4.1.3. Adjuvantna kemoterapija

Ne postoji čvrsti konsenzus o učinkovitosti postoperativne primjene kemoterapije nakon kurativne operacije jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma. Određena istraživanja pokazuju pozitivan učinak adjuvantne primjene monoterapije 5-FU ili kombinacije sa oxaliplatinom na period bez progresije bolesti [33][34].

## 4.2. Resektabilne plućne metastaze

U određenim slučajevima, pacijenti sa plućnim metastazama mogu se podvrgnuti kurativnoj metastazektomiji iako ne postoje dogovoreni protokoli i kriteriji probira pacijenata za takvu vrstu operacije. Zadaća je multidisciplinarnog tima da procijeni fizički status pacijenta i potencijalnu resektabilnost plućnih metastaza te se kao općeniti kriteriji mogu uzeti mogućnost R0 resekcije, resektabilnost ili nepostojanje ekstratorakalnih metastaza te zadovoljavajuća postoperativna plućna rezerva [35].

Primjena neoadjuvantne kemoterapije nije dovoljno istražena [36].

Istraživanja su pokazala pozitivan učinak kirurške resekcije plućnih metastaza na postotak petogodišnjeg preživljenja u usporedbi sa primjenom samo kemoterapije [37]. Prednja ili lateralna torakotomija su trenutno najpopularniji pristupi uz sve veću popularnost VATS-a, a najčešće se izvode neanatomske „wedge“ resekcije, koje slijede lobarne resekcije te segmentektomije [35][38].

Istovremeno postojanje jetrenih i plućnih metastaza nije kontraindikacija za operativni zahvat. Ti se pacijenti mogu podvrgnuti simultanom uklanjanju metastaza oba sjela ili se one mogu odstraniti odvojeno. Povišene razine CEA i CA19-9 su se pokazale kao negativni progostički čimbenici [39].

### 4.3. Peritonealna karcinomatoza

Peritonealna karcinomatoza može nastati kao rezultat izravnog širenja karcinoma po peritoneumu ili pak rasapom tijekom kirurškog uklanjanja. Prognoza kod tih pacijenata je uglavnom loša sa prosječnim preživljenjem od samo 6 mjeseci bez i 20 mjeseci uz sistemnu kemoterapiju [40].

Citoreduktivna kirurgija uz HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) nameće se kao jedna od mogućnosti liječenja pacijenata s peritonealnim metastazama. Agresivnim kirurškim zahvatom kojim se uklanjaju tumor i vidljive metastaze te intraoperativnom primjenom hipertermične (40-43°C) intraperitonealne kemoterapije u trajanju od 30-90 min s ciljem uništenja preostalih mikrometastaza tim se pacijentima pruža bolja kontrola bolesti i dulje preživljenje. Kemoterapeutici koji se koriste su oxaliplatin ili mitomycin C u različitim dozama i s različitom duljinom intraperitonealne primjene [41].

Prema Elias et al. prosječno preživljenje nakon terapije je iznosilo 30 mjeseci [42]. Težina bolesti se procijenjuje PCI indeksom pri čemu je  $PCI > 20$  kontraindikacija za ovaj oblik terapije. PCI indeks govori o proširenosti bolesti po peritoneumu koji je podijeljen u 13 regija i za svaku se dodjeljuje broj od 0 do 3 s obzirom na zahvaćenost metastazama što daje maksimalan zbroj od 39. Metoda još nije u potpunosti standardizirana i potreban je pažljiv probir pacijenata kojima je indiciran ovakav oblik liječenja [43][44].

Prema studiji Verwaal i suradnika u kojoj su uspoređeni rezultati kod pacijenata podvrgnutih citoreduktivnog operaciji i HIPEC-u i onih na sistemske kemoterapiji nakon osmogodišnjeg praćenja, pokazalo se da je prosječno preživljenje pacijenata nakon citoreduktivne operacije i HIPEC-a 22.2 mj sa 12.6 mj bez progresije bolesti dok su rezultati za pacijente na kemoterapiji 12.6 mj prosječnog preživljenja i 7.7. mj bez progresije bolesti [45].



## 5. Potencijalno resektabilna bolest

Potencijalno resektabilna bolest je ona koja je pri prvotnoj procijeni zbog broja ili veličine metastaza ocijenjena neresektabilnom no pacijent je dobrog općeg stanja bez kontraindikacija za kirurško i sistemno liječenje. Kod tih je pacijenata cilj primjenom konverzivne terapije smanjiti metastaze kako bi one postale resektabilne. Time bi se omogućila R0 resekcija koja pacijentima nudi puno bolje preživljenje od primjene samo sistemske terapije. Prema Giacchetti i suradnicima, prosječno preživljenje pacijenata koji su liječeni samo konzervativnim metodama bilo je 24 mjeseca dok je njih 28% preživjelo dulje od 5 godina. U skupini pacijenata kod kojih je nakon kemoterapije izvršena kirurška resekcija bolesti prosječno preživljenje je iznosilo 48 mjeseci sa petogodišnjim preživljenjem kod 50% pacijenata [46].

### 5.1. Konverzivna terapija

Konverzivna terapija se sastoji od posebnog režima primjene kemoterapije koja bi svojim djelovanjem smanjila veličinu jeternih ili rijede plućnih metastaza i čime bi one postale resektabilne. Ne postoji točan podatak o tome koliko inicijalno neresektabilnih pacijenata može postati resektabilno zbog toga što sami kriteriji resektabilnosti variraju među ustanovama i subjektivnim procijenama kirurga. Prema Adam i suradnicima., konverzija se postigla u 12.5% bolesnika [47]. Prema drugoj studiji koju su proveli Masi i suradnici, isti je rezultat postignut kod 19% pacijenta koji su nakon terapije podvrgnuti R0 resekciji [48].

U terapiji se uglavnom koriste standardne kemoterapijske kombinacije 5-fluorouracila i folne kiseline sa irinotekanom ili oxaliplatinom (FOLFIRI i FOLFOX) ili njihova kombinacija FOLFOXIRI kojima se po mogućnosti dodaju anti-EGFR ili anti-VEGF monoklonska protutijela, ovisno o genetskom profilu samog karcinoma [47].

Odgovor na sistemsku kemoterapiju je dobar prognostički čimbenik. Zbog nepredvidljivosti tog odgovora resektabilnost se procjenjuje nakon 2 i ponovno nakon 4 mjeseca terapije [19].

Iz razloga što kriteriji resektabilnosti nisu striktno propisani, ne postoji točan konsenzus koja kombinacija lijekova bi bila definitivna metoda izbora u konverzivnoj terapiji. No više studija je provedeno s ciljem usporedbe odgovora na terapiju i smanjenja veličine metastaza. Njihovi rezultati pokazuju da, kod pacijenata bez RAS mutacije, kombinacije FOLFIRI ili FOLOFX uz dodatak anti-EGFR monoklonskih protutijela pružaju najbolje rezultate [49][50]. U istraživanju Falcone i suradnika uspoređeni su rezultati primjene FOLFOXIRI i FOLFIRI terapije. Kombinacija FOLFOXIRI rezultirala je boljim odgovorom na terapiju (41% FOLFIRI i 66% FOLFOXIRI) i većom stopom R0 resekcija (6% FOLFIRI i 15% FOLFOXIRI), no uz veću toksičnost. Medijan preživljenja je također bio viši u FOLFOXIRI skupini (22.6 mjeseci naspram 16.7 mjeseci) [51]. Kod pacijenata sa mutiranim RAS genom preporučena je primjena FOLFOX, FOLFIRI ili FOLFOXIRI sa dodatkom bevacizumaba (anti-VEGF monoklonsko protutijelo). Maksimalan učinak kemoterapije se očekuje nakon 12-16 tjedana od početka primjene [15].

## 5.2. Kirurška terapija

Na kiruršku resekciju jetre se odlučuje kada su zadovoljeni uvjeti iz *tablice 5*.

Tehnike poput PVE i hepatektomije u dva akta koriste se kod pacijenata s oligometastatskom bolesti kod kojih ostatak jetrenog tkiva nakon resekcije ne bi bio dosatan za normalan život.

PVE (embolizacija portalne vene) je procedura koja se najčešće izvodi prije hepatektomije. Nakon embolizacije portalne vene dolazi do atrofije zahvaćenog režnja te hipertrofije funkcionalnog jetrenog parenhima uslijed redistribucije portalnog krvotoka [23] [52]. PVE rezultira prosječnim povećanjem ostatnog funkcionalnog jetrenog parenhima za 38% [53].

Kod pacijenata s bilobarnim metastazama opcija je hepatektomija u dvije faze. Može se izvoditi u kombinaciji sa, ili bez PVE. Tijekom prve faze se uklone metastaze iz jednog jetrenog režnja. Nakon toga se embolizira portalna vena koja opskrbljuje suprotni režanj te dolazi do hipertrofije jetrenog parenhima u režnju sa uklonjenim metastazama. (ref xue) Prema istraživanju Narita i suradnika, kod 73% pacijenata je nakon PVE postignuta zadovoljavajuća hipertrofija te se moglo pristupiti drugoj fazi u kojoj se otklanjaju preostale metastaze. Prosječan interval između resekcija iznosi 3 mjeseca sa prosječnim preživljenjem od 40 mj, dok je petogodišnje 32% [23] [54].

Parcijalna paliјativna resekcija metastaza se ne izvodi, no uz kiruršku resekciju se mogu kombinirati ablativne tehnike koje su detaljnije razrađene u odlomku 6 [15].

Rezultati pokazuju da su petogodišnja preživljenja pacijenta koji su podvrgnuti resekciji jetrenih metastaza nakon sistemske terapije usporediva s preživljenjima pacijenata sa inicijalno resektabilnom bolesti [49].

## 6. Lokalne ablativne tehnike

Lokalne ablativne tehnike poput RFA, SBRT-a, kemo- i radioembolizacije mogu se kombinirati sa kirurškom resekcijom i također su jedna od opcija liječenje pacijenata sa ograničenim brojem metastaza (oligometastatska bolest) koji nisu kandidati za kirurško liječenje.

RFA (radio-frequency ablation) je minimalno invazivna procedura u kojoj se radiovalovima koji proizvode toplinsku energiju izaziva koagulacijska nekroza tkiva. Izvodi se u općoj anesteziji perkutanim pristupom uz kontrolu ultrazvuka. Pokazala se efikasnom u produljenju perioda bez progresije i ukupnog preživljenja u kombinaciji sa sistemskom kemoterapijom. Nedostaci su joj nepotpuna nekroza kod lezija većih od 5 cm i česte remisije [55] [56].

SBRT (stereotactic body radiation therapy) je metoda u kojoj se primjenom visokih doza zračenja u malom broju frakcija (1-5) postiže ablativni učinak na maligna tkiva. Taj je učinak nepoželjan u okolnom zdravom tkivu te zbog toga ova metoda zahtijeva oprezno planiranje i visoku preciznost. Moderni režimi SBRT-a pokazuju dobre rezultate s rijetkim komplikacijama u tretmanu oligometastatskog kolorektalnog karcinoma sa metastazama u jetri, plućima ili kralježnici [57].

Kod pacijenata s jetrenim metastazama koji nisu kandidati za resekciju ili RFA postoje opcije intraarterijske primjene kemoterapije ili radioaktivnih čestica u hepatalnu arteriju. Radioembolizacija se vrši primjenom sitnih čestica sa radioaktivnim itrijem  $^{90}\text{Y}$  koje se ubrizgaju u ogranke hepatalne arterije koji opskrbljuju metastaze. Kod bilobarnih metastaza, lijevi i desni režanj se tretiraju odvojeno u razmaku od 4-8 tjedana [58]. Unatoč dobrom radiološkom odgovoru na terapiju, radioembolizacija u kombinaciji sa sistemnom kemoterapijom nije pokazala učinak na produljenje perioda bez progresije bolesti i na ukupno preživljenje u odnosu na samu kemoterapiju [59]. ESMO smjernice stoga preporučuju

primjenu radioembolizacije samo kod pacijenata sa ograničenim jetrenim metastazama s lošim odgovorom na sistemnu kemoterapiju [15].

## 7. Neresektabilna bolest

Velik dio pacijenata sa VI. stadijem kolorektalnog karcinoma će u trenutku postavljanja dijagnoze imati neresektabilnu bolest [20]. Krajnji cilj liječenja u ovom slučaju nije potpuno izliječenje već najbolja moguća kontrola bolesti uz što bolju kvalitetu života i tu je posebno važna suradnja sa onkolozima.

Osnovu sistemske terapije neresektabilnog metastatskog kolorektalnog karcinoma čine tri lijeka: 5-fluorouracil (ili njegov oralni ekvivalent kapecitabin), irinotekan i oxaliplatin. FOLFOX i FOLFIRI su kombinacije folne kiseline i 5-fluorouracila sa oxaliplatinom ili irinotekanom i one pokazuju bolje rezultate u odgovoru na terapiju i periodu bez progresije bolesti nego monoterapija 5-fluorouracilom [17] [60] [61].

Usporedba FOLFOX-a i FOLFIRI-a pokazuje da obje terapije imaju jednaku djelotvornost i da su efektivne u liječenju uznapredovalog kolorektalnog karcinoma. Jedinu razliku čini spektar toksičnog djelovanja prema kojemu se, uzimajući u obzir ostale komorbidity bolesnika, odabire pogodnija terapija. Nuspojave FOLFOX-a su trombocitopenija, neurotoksičnost i reakcije preosjetljivosti, dok su kod FOLFIRI-a češće gastrointestinalne tegobe i alopecija [62].

5-FU se kao monoterapija ili u kombinaciji može zamijeniti kapecitabinom kod pacijenata koji nisu u mogućnosti primiti intravensku kemoterapiju. Kombinacija sa oxaliplatinom (CAPOX ili XELOX) se pokazala jednako učinkovita kao i FOLFOX, no kombinacija sa irinotekanom se ne koristi zbog povećane toksičnosti [63] [64].

FOLFOXIRI (kombinacija folne kiseline, 5-FU, oxaliplatinom i irinotekanom) se zbog povećane toksičnosti može koristiti kod pomno probranih pacijenata dobrog općeg stanja kojima je potreban agresivan pristup [51].

Kao dodatak kemoterapeuticima prve linije mogu se davati anti-VEGF i anti-EGFR monoklonska protutijela. Bevacizumab, anti-VEGF protutijelo, dovodi do poboljšanja kliničkih rezultata kada se koristi kao dodatak bilo kojoj kombinaciji kemoterapeutika prve linije [65].

Primjena anti-EGFR protutijela cetuximaba i panitumumaba ograničena je na pacijente bez mutacije RAS gena iz razloga što postojanje te mutacije dovodi do rezistencije na ovaj oblik terapije. Dodatak cetuximaba FOLFIRI kombinaciji poboljšava preživljenje, no njegova upotreba u kombinaciji sa kapecitabinom i oxaliplatinom nije preporučljiva [66] [67]. Istovremena primjena anti-VEGF i anti-EGFR protutijela bi se trebala izbjegavati [68].

Regorafenib je inhibitor kinaze koji je rezerviran za primjenu kao treća linija kod pacijenata čija bolest progredira usprkos standardnim kemoterapijskim protokolima [15] [69].

**Tablica 6.** Odabir terapije po linijama sastavljen po uzoru na ESMO smjernice [15].

PRVA LINIJA	FOLFOX, CAPOX ili FOLFIRI + monoklonsko protutijelo	
DRUGA LINIJA	Promjena prethodne kombinacije kemoterapeutika	aflibercept + FOLFIRI (kod pacijenata liječenih oxaliplatinom)
TREĆA LINIJA	regorafenib	

## Zahvale

Želio bih zahvaliti prije svega svom mentoru, doc.dr.sc. Hrvoju Silovskom na stručnoj podršci i savjetima tijekom pisanja ovog rada.

Također moram zahvaliti i svojoj obitelji i prijateljima što su me ohrabivali i bili uz mene i što su se zajedno sa mnom veselili za svaki polozeni ispit.

Hvala vam svima na nesebičnoj podršci i razumijevanju kroz ovih 6 godina.



## Literatura

- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] M. Šekerija *et al.*, "Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017.," *Hrv. zavod za javno Zdr.*, vol. Bilten 42, no. 42, 2020.
- [3] E. Dekker, P. J. Tanis, J. L. A. Vleugels, P. M. Kasi, and M. B. Wallace, "Colorectal cancer," *Lancet*, vol. 394, no. 10207, pp. 1467–1480, 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
- [4] P. Rawla, T. Sunkara, and A. Barsouk, "Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors," *Prz. Gastroenterol.*, vol. 14, no. 2, pp. 89–103, 2019, doi: 10.5114/pg.2018.81072.
- [5] R. Siegel, C. DeSantis, and A. Jemal, "Colorectal cancer statistics, 2014," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 64, no. 2, pp. 104–117, 2014, doi: 10.3322/caac.21220.
- [6] D. Cunningham *et al.*, "Colorectal cancer," *Lancet*, vol. 375, no. 9719, pp. 1030–1047, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4.
- [7] M. R. Weiser, "AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 25, no. 6, pp. 1454–1455, 2018, doi: 10.1245/s10434-018-6462-1.
- [8] C. C. Compton and F. L. Greene, "The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 54, no. 6, pp. 295–308, 2004, doi: 10.3322/canjclin.54.6.295.
- [9] *et al.* Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, "SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute," *Cancer*, pp. 1975–2007, 2010.
- [10] S. Vatandoust, T. J. Price, and C. S. Karapetis, "Colorectal cancer: Metastases to a single organ," *World J. Gastroenterol.*, vol. 21, no. 41, pp. 11767–11776, 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11767.
- [11] M. Riihimaki, A. Hemminki, J. Sundquist, and K. Hemminki, "Patterns of metastasis in colon and rectal cancer," *Sci. Rep.*, vol. 6, pp. 1–9, 2016, doi: 10.1038/srep29765.
- [12] J. R. Robinson, P. A. Newcomb, S. Hardikar, S. A. Cohen, and A. I. Phipps, "Stage IV colorectal cancer primary site and patterns of distant metastasis," *Cancer Epidemiol.*, vol. 48, pp. 92–95, 2017, doi: 10.1016/j.canep.2017.04.003.
- [13] J. Engstrand, C. Strömberg, H. Nilsson, J. Freedman, and E. Jonas, "Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer - Towards a clinically relevant definition," *World J. Surg. Oncol.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–10, 2019, doi: 10.1186/s12957-019-1771-9.

- [14] J. Gong, M. Cho, and M. Fakih, “RAS and BRAF in metastatic colorectal cancer management,” *J. Gastrointest. Oncol.*, vol. 7, no. 5, pp. 687–704, 2016, doi: 10.21037/jgo.2016.06.12.
- [15] E. Van Cutsem *et al.*, “ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer,” *Ann. Oncol.*, vol. 27, no. 8, pp. 1386–1422, 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw235.
- [16] Z. Sun and J. M. Thacker, “Contemporary Surgical Options for Metastatic Colorectal Cancer,” *Curr. Oncol. Rep.*, vol. 17, no. 4, pp. 1–7, 2015, doi: 10.1007/s11912-015-0437-1.
- [17] K. Mi, M. F. Kalady, C. Quintini, and A. A. Khorana, “Integrating systemic and surgical approaches to treating metastatic colorectal cancer,” *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, vol. 24, no. 1, pp. 199–214, 2015, doi: 10.1016/j.soc.2014.09.006.
- [18] A. M. Maffione, E. Lopci, C. Bluemel, F. Giammarile, K. Herrmann, and D. Rubello, “Diagnostic accuracy and impact on management of 18F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 42, no. 1, pp. 152–163, 2015, doi: 10.1007/s00259-014-2930-4.
- [19] Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012;17(10):1225-1239. doi:10.1634/theoncologist.2012-0121
- [20] J. Chakedis and C. R. Schmidt, “Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer,” *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, vol. 27, no. 2, pp. 377–399, 2018, doi: 10.1016/j.soc.2017.11.010.
- [21] S. K. C. Wong *et al.*, “Tumor pathology and long-term survival in emergency colorectal cancer,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 51, no. 2, pp. 223–230, 2008, doi: 10.1007/s10350-007-9094-2.
- [22] E. Oki *et al.*, “Recent advances in treatment for colorectal liver metastasis,” *Ann. Gastroenterol. Surg.*, vol. 2, no. 3, pp. 167–175, 2018, doi: 10.1002/ags3.12071.
- [23] A. U. Blackham, K. Swett, E. A. Levine, and P. Shen, “Surgical management of colorectal cancer metastases to the liver: multimodality approach and a single institutional experience,” *Color. Cancer*, vol. 2, no. 1, pp. 73–88, 2013, doi: 10.2217/crc.12.80.
- [24] B. Nordlinger *et al.*, “Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 14, no. 12, pp. 1208–1215, 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
- [25] L. Rubbia-Brandt *et al.*, “Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer,” *Ann. Oncol.*, vol. 15, no. 3, pp. 460–466, 2004, doi: 10.1093/annonc/mdh095.
- [26] V. W. T. Lam *et al.*, “A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 19, no. 4, pp. 1292–1301,

2012, doi: 10.1245/s10434-011-2061-0.

- [27] M. Al-Hajeili, J. L. Marshall, and B. G. Smaglo, “Neoadjuvant treatment for surgically resectable metastatic colorectal cancer,” *ONCOLOGY (United States)*, vol. 30, no. 1, 2016.
- [28] D. Zorzi *et al.*, “Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases,” *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 10, no. 1, pp. 86–94, 2006, doi: 10.1016/j.gassur.2005.07.022.
- [29] M. Rentsch, T. Schiergens, A. Khandoga, and J. Werner, “Surgery for colorectal cancer - Trends, developments, and future perspectives,” *Visc. Med.*, vol. 32, no. 3, pp. 184–191, 2016, doi: 10.1159/000446490.
- [30] P. M. Lykoudis, D. O’Reilly, K. Nastos, and G. Fusai, “Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases,” *Br. J. Surg.*, vol. 101, no. 6, pp. 605–612, 2014, doi: 10.1002/bjs.9449.
- [31] M. C. De Jong *et al.*, “Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: An international multi-institutional analysis of 1669 patients,” *Ann. Surg.*, vol. 250, no. 3, pp. 440–447, 2009, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b4539b.
- [32] M. C. de Jong *et al.*, “Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: Results from an international multi-institutional analysis,” *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 13, no. 12, pp. 2141–2151, 2009, doi: 10.1007/s11605-009-1050-0.
- [33] E. Mitry *et al.*, “Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: A pooled analysis of two randomized trials,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 30, pp. 4906–4911, 2008, doi: 10.1200/JCO.2008.17.3781.
- [34] T. Aparicio, “Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer,” *Colon and Rectum*, vol. 5, no. 1, pp. 33–35, 2011, doi: 10.1007/s11725-011-0275-8.
- [35] P. J. Villeneuve and R. S. Sundaresan, “Surgical management of colorectal lung metastasis,” *Clin. Colon Rectal Surg.*, vol. 22, no. 4, pp. 233–241, 2009, doi: 10.1055/s-0029-1242463.
- [36] J. Li *et al.*, “Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition),” *J. Hematol. Oncol.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–11, 2019, doi: 10.1186/s13045-019-0702-0.
- [37] Tampellini M, Ottone A, Bellini E, et al. The role of lung metastasis resection in improving outcome of colorectal cancer patients: results from a large retrospective study. *Oncologist*. 2012;17(11):1430-1438. doi:10.1634/theoncologist.2012-0142
- [38] U. Pastorino *et al.*, “Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 113, no. 1, pp. 37–49, 1997, doi: 10.1016/S0022-5223(97)70397-0.
- [39] T. C. Mineo *et al.*, “Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma,” *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 197, no. 3, pp. 386–391, 2003, doi: 10.1016/S1072-7515(03)00387-9.

- [40] D. Elias, F. Quenet, and D. Goéré, “Current Status and Future Directions in the Treatment of Peritoneal Dissemination from Colorectal Carcinoma,” *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, vol. 21, no. 4, pp. 611–623, 2012, doi: 10.1016/j.soc.2012.07.014.
- [41] A. Prada-Villaverde *et al.*, “The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with Mitomycin C versus Oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery,” *J. Surg. Oncol.*, vol. 110, no. 7, pp. 779–785, 2014, doi: 10.1002/jso.23728.
- [42] D. Elias, “Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Retrospective analysis of 523 patients from a multicentric french study,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 1, pp. 63–68, 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285.
- [43] L. Rodríguez-Ortiz *et al.*, “Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 25, no. 27, pp. 3484–3502, 2019, doi: 10.3748/wjg.v25.i27.3484.
- [44] N. Vassos and P. Piso, “Metastatic Colorectal Cancer to the Peritoneum: Current Treatment Options,” *Curr. Treat. Options Oncol.*, vol. 19, no. 10, 2018, doi: 10.1007/s11864-018-0563-8.
- [45] V. J. Verwaal, S. Bruin, H. Boot, G. Van Slooten, and H. Van Tinteren, “8-Year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 15, no. 9, pp. 2426–2432, 2008, doi: 10.1245/s10434-008-9966-2.
- [46] S. Giacchetti *et al.*, “Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver,” *Ann. Oncol.*, no. January, pp. 663–669, 1999.
- [47] R. Adam *et al.*, “Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival,” *Ann. Surg.*, vol. 240, no. 4, pp. 644–658, 2004, doi: 10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6.
- [48] G. Masi *et al.*, “Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases,” *Ann. Surg.*, vol. 249, no. 3, pp. 420–425, 2009, doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486.
- [49] G. Folprecht *et al.*, “Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study),” *Ann. Oncol.*, vol. 25, no. 5, pp. 1018–1025, 2014, doi: 10.1093/annonc/mdu088.
- [50] L. C. Ye *et al.*, “Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 16, pp. 1931–1938, 2013, doi: 10.1200/JCO.2012.44.8308.
- [51] A. Falcone *et al.*, “Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The gruppo oncologico nor,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 13, pp. 1670–1676, 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.09.0928.

- [52] L. Xue *et al.*, *An Update on Colorectal Cancer*, vol. 55, no. 3. Elsevier, 2018.
- [53] K. P. Van Lienden *et al.*, “Portal vein embolization before liver resection: A systematic review,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 36, no. 1, pp. 25–34, 2013, doi: 10.1007/s00270-012-0440-y.
- [54] M. Narita *et al.*, “Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases,” *Br. J. Surg.*, vol. 98, no. 10, pp. 1463–1475, 2011, doi: 10.1002/bjs.7580.
- [55] S. Ou *et al.*, “Radiofrequency ablation with systemic chemotherapy in the treatment of colorectal cancer liver metastasis: A 10-year single-center study,” *Cancer Manag. Res.*, vol. 10, pp. 5227–5237, 2018, doi: 10.2147/CMAR.S170160.
- [56] T. Ruers *et al.*, “Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: A randomized eortc intergroup phase ii study (EORTC 40004),” *Ann. Oncol.*, vol. 23, no. 10, pp. 2619–2626, 2012, doi: 10.1093/annonc/mds053.
- [57] A. T. Wild and Y. Yamada, “Treatment Options in Oligometastatic Disease: Stereotactic Body Radiation Therapy - Focus on Colorectal Cancer,” *Visc. Med.*, vol. 33, no. 1, pp. 54–61, 2017, doi: 10.1159/000454685.
- [58] F. E. Boas, L. Bodei, and C. T. Sofocleous, “Radioembolization of colorectal liver metastases: Indications, technique, and outcomes,” *J. Nucl. Med.*, vol. 58, no. 9, pp. 104S-111S, 2017, doi: 10.2967/jnumed.116.187229.
- [59] H. S. Wasan *et al.*, “First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials,” *Lancet Oncol.*, vol. 18, no. 9, pp. 1159–1171, 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30457-6.
- [60] A. de Gramont *et al.*, “Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 18, no. 16, pp. 2938–2947, 2000, doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.2938.
- [61] Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(13):905-914. doi:10.1056/NEJM200009283431302
- [62] G. Colucci *et al.*, “Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell’Italia Meridionale,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 22, pp. 4866–4875, 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.07.113.
- [63] J. Cassidy *et al.*, “Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 12, pp. 2006–2012, 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.14.9898.
- [64] Y. Z. Patt *et al.*, “Capecitabine plus 3-weekly irinotecan (XELIRI regimen) as first-line

- chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Phase II trial results,” *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials*, vol. 30, no. 4, pp. 350–357, 2007, doi: 10.1097/COC.0b013e31804b40bb.
- [65] F. Kabbinavar, C. Irl, A. Zurlo, and H. Hurwitz, “Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk,” *Oncology*, vol. 75, no. 3–4, pp. 215–223, 2008, doi: 10.1159/000163850.
- [66] E. Van Cutsem *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.*, vol. 29, no. 15, pp. 2011–2019, 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
- [67] T. S. Maughan *et al.*, “Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial,” *Lancet*, vol. 377, no. 9783, pp. 2103–2114, 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2.
- [68] Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2573]. *N Engl J Med*. 2009;360(6):563-572. doi:10.1056/NEJMoa0808268
- [69] A. Grothey *et al.*, “Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial,” *Lancet*, vol. 381, no. 9863, pp. 303–312, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.

## Životopis

Rođen sam 22.2.1996. u Zagrebu.

Od 2002. do 2010. pohađao sam Osnovnu školu u Svetoj Nedelji. Svoje obrazovanje nastavljam u Gimnaziji Antuna Gustava Matoša u Samoboru. Sudjelovao sam na županijskim natjecanjima iz biologije, kemije i fizike i u tom razdoblju se probudio moj interes za medicinu. Po završetku gimnazije, 2014. godine, upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sam sudjelovao u brojnim izvannastavnim aktivnostima raznih studentskih sekcija i CroMSIC-a te sam u akademskoj godini 2019./2020. bio demonstrator na Katedri za kirurgiju. Uz studij, od 2007. godine aktivno sviram tamburu u KUD-u Zvonko Lenard – Pikić i TD-u Kerest.