

# Liječenje uznapredovalog karcinoma kolona

---

**Peter, Ivona**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:866256>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-12**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivona Peter**

# **Liječenje uznapredovalog karcinoma kolona**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC-a Sestara milosrdnica pod vodstvom doc. dr. sc. Nevena Baršića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

**KRATICE:**

**5FU** – fluorouracil

**ADR** – *eng.* adenoma detection rate

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

**CRS** – citoredukcijska operacija

**CT** – kompjuterizirana tomografija

**CTLA-4** – antigen citotoksičnog T limfocita

**EGFR** – receptor epidermalnog čimbenika rasta

**FDA** – *eng.* Food and drugs administration

**FOLFIRI** – kombinacija fluorouracila i irinotekana

**FOLFOX** – kombinacija fluorouracila i oksaliplatine

**FOLFOXIRI** – kombinacija fluorouracila, oksaliplatine i irinotekana

**FUDR** – 5-fluoro-2-deoksiuridin

**HIPEC** – hipertermična interperitonealna kemoterapija

**HZJZ** – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

**ICB** – inhibitori kontrolnih točaka

**IROX** – kombinacija irinotekana i oksaliplatine

**IV** - intavenski

**KKS** – kompletna krvna slika

**MAPK** – protein kinaza aktivirana mitogenom

**MMR-D** – *eng. mismatch repair deficiency*

**MSI-H** – *eng. microsatellite instability-high*

**MWA** – mikrovalna ablacija

**NCCN** – *eng. the National Comprehensive Cancer Network*

**NK** – *eng. natural killer cell*

**PC** – peritonealna karcinomatiza

**PCCRC** – *eng. post-colonoscopy colorectal cancer*

**PCI** – indeks peritonealne karcinomatize

**PD-1** – protein programirane smrti 1

**PD-L1** – ligand proteina programirane smrti 1

**RAS** – *eng. rat sarcoma virus*

**RFA** – radiofrekventna ablacija

**SEER** – baza podataka za nadzor, epidemiologiju i krajnji ishod

**TP53** – *eng.* tumor protein 53

**VEGF** – čimbenik rasta vaskularnog endotela

**VEGFR** – receptor čimbenika rasta vaskularnog endotela

# Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Metastaze .....	2
3. Preživljenje.....	3
4. Klinički znakovi.....	3
5. Dijagnoza .....	4
5.1. Kolonoskopija.....	4
5.2. Slikovne metode .....	4
5.3. Laboratorij .....	5
5.4. Molekularno profiliranje.....	5
6. Liječenje.....	5
6.1. Resekcija primarnog tumora.....	6
6.2. Liječenje metastaza.....	9
6.3. Kemoterapija.....	15
6.4. Biološka ciljana terapija .....	18
6.5. Imunoterapija.....	21
ZAHVALE .....	28
LITERATURA.....	30
ŽIVOTOPIS .....	37

## Sažetak

### Liječenje uznapredovalog karcinoma kolona

Ivona Peter

Kolorektalni karcinom je treći po učestalosti, a drugi po smrtnosti od svih malignoma u Hrvatskoj. Ako ga se otkrije u ranom stadiju, liječenje ima dobre ishode. Međutim, oko 20% pacijenata s kolorektalnim karcinomom u vrijeme otkrivanja ima metastaze, smanjujući mogućnost za izlječenje. Liječenje karcinoma kolona uključuje njegovu primarnu resekciju i resekciju metastaza te postoperativnu sistemsku kemoterapiju. Pošto je mali postotak metastaza inicijalno resektabilna, primjenjuje se kemoterapija kako bi se pokušale pretvoriti u resektabilne. Kemoterapeutici korišteni u prvoj i drugoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma kolona su fluoropirimidini (fluorouracil (5FU), kapecitabin, S-1), oksaliplatin i irinotekan. Razvoj lijekova koji djeluju izravno na molekule odabranog signalnog puta omogućio je liječenje određenog broja karcinoma kolona rezistentnih na kemoterapiju i poboljšao njihovo preživljenje. Također, prati se razvoj terapije koja pojačava bolesnikov upalni odgovor na rak kao učinkovita alternativa kemoterapiji. Tri opcije imunoterapije dopuštene su u posljednjih nekoliko godina za liječenje uznapredovalog kolorektalnog karcinoma s MMS-H/MMR-D: pembrolizumab, nivolumab i kombinacija nivolumaba s ipilimumabom. Kombinirana terapija imala je veće ukupne stope preživljenja, ali s češćim i težim nuspojavama. Zbog velikih razlika u prezentiranju bolesti i velikog spektra opcija za liječenje bolesnika s karcinomom kolona, važno je svakom bolesniku pružiti individualni pristup s pažljivim biranjem najbolje terapije za svakog bolesnika.

**KLJUČNE RIJEČI:** karcinom kolona, metastaze, liječenje, resekcija, kemoterapija

## Summary

### Treatment of advanced colon cancer

Ivona Peter

Colorectal cancer is the third most common and the second leading cause of death among all cancers in Croatia. If detected at early stage, treatment has good results. However, 20% of patients with colorectal cancer have metastases at the time of detection, reducing possibility of curative treatment. Treatment of colon cancer is based on it's primary resection with resection of metastases and adjuvant systemic chemotherapy. Fluoropyrimidins (floururacil (5FU), capecitabine and S1), oxaliplatin and irinotecan are used as first and second-line of systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Since a small percentage of metastases are initially resectable, chemotherapy is given to try to convert them to resectable. The development of agents that directly target molecules of selected signalnig pathway allows the treatment of number of chemoresistant cancers. Moreover, agents enhancing patients inflammatory response to cancer are developing as an effective replecament for chemotherapy. Recently, three options of chemotherapy have been approved for the treatment of advanced colorectal cancer with MMS-H/MMR-D: pembrolizumab, nivolumab, and combination of nivolumab and ipilimumab. Combined therapy had higher overall survival rate, but side effects were more frequent and sever. Due to the large differences in disease presentation and wide rage of options for the treatment of a patient with colon cancer, it's important to have individual approach to each patient with careful selection of the best therapy for every patient.

**KEY WORDS:** colon cancer, metastases, treatment, resection, chemotherapy



## 1. Uvod

Kolorektalni je karcinom po učestalosti treći najčešći karcinom u svijetu s više od 1.9 milijuna novih slučajeva 2020. godine, a drugi po smrtnosti s oko 935.000 smrtnih slučajeva iste godine s incidencijom četiri puta većom u razvijenim zemljama. Time čini 10% od ukupnog broja novodijagnosticiranih karcinoma (1). Slična slika je i u Hrvatskoj u kojoj karcinom kolona treći po učestalosti u oba spola, a 2019.

zabilježeno je 332 nova slučaja karcinoma kolona i rektuma od kojih su 181 muškarci i 151 žene (2). Predviđa se da će se do 2030. godine broj novih slučajeva povećati na više od 2.2 milijuna, a smrtnost na 1.1 milijun (3). Također zabrinjava porast broja pacijenata s kolorektalnim karcinomom mlađih od 50 godina (4).

Uz muški spol i starenje, još su neki nasljedni i stečeni čimbenici rizika povezani s razvojem kolorektalnog karcinoma. U 10-20% pacijenata s kolorektalnim karcinomom pozitivna je obiteljska anamneza (5). Također, bolesnici s dugogodišnjom upalnom bolesti crijeva te oni s prijašnjom anamnezom kolorektalnog karcinoma imaju povećan rizik za razvoj karcinoma te ih se treba primjereno pratiti (6,7). Na stečene čimbenike utječe bolesnikov životni stil i mogu se mijenjati, kao na primjer pušenje, pretjerano konzumiranje alkohola, pretilost i crveno i prerađeno meso (8–10).

Iako većina kolorektalnih karcinoma započinje polipom (nekarcinozna izraslina nastala iz mukoznog sloja kolona ili rektuma), procjenjuje se da se tek 10% polipa razvije u invazivni karcinom procesom koji traje 10-20 godina. Rastom polipa povećava se vjerojatnost za njihov prijelaz u karcinom (11). 70-90% polipa tradicionalnom adenom-karcinom sekvencom prelazi u karcinom postepeno nakupljajući genetičke mutacije tumor-supresor gena, prvenstveno APC-a, koje dovode do aktivacije gena RAS ili gubitka funkcije TP53. Ostalih 10-20% kolorektalnih karcinoma nastaje preko tzv. '*serrated*' molekularnog puta poveznog s mutacijama RAS i RAF gena (12).

Postoje različiti sistemi stupnjevanja kolorektalog karcinoma, ali u praksi se najčešće koristi TNM klasifikacija. Kriteriji se za TNM klasifikaciju stalno mijenjaju te je u

tablici 1 prikazana najnovija proširena klasifikacija kolorektalnog karcinoma prema 8. izdanju AJCC-a iz 2018. godine. Uznapređovalim karcinomom smatraju se oni stadija IV (13).

*Tablica 1 Stadij tumora prema 8. izdanju AJCC-a(13)*

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/T4	N1/N1c	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4A	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
IVA	bilokoji	bilokoji	M1a
IVB	bilokoji	bilokoji	M1b
IVC	bilokoji	bilokoji	M1c

## 2. Metastaze

Metastaze su stanice malignog tumora koje su se proširile iz njegovog primarnog sjela hematogenom ili limfogenom diseminacijom, lokalnom infiltracijom, a u manjem broju slučajeva peritonealnom diseminacijom (što je češće kod mucinoznih adenokarcinoma) (14). Glavni su uzrok smrtnosti povezane s rakom (15).

Osim prema putu širenja, metastaze se mogu podijeliti i na sinkrone i metakrone. Sinkrone su one metastaze koje su otkrivene u isto vrijeme kada i primarni tumor ili u nekom još nejasno dogovorenem periodu, a one otkrivene poslije tog perioda nazivaju

se metakrone. Smatralo se da 25% pacijenata ima sinkrone metastaze, a još ih 25% razvije metakrone (15), no recentne studije su dokazale kako su te brojke manje (16). Portalnim krvotokom stanice metastaziraju iz kolona do jetre, čineći ju najčešćim sijenom metastaza. Zatim se stanice šire krvotokom preko srca do pluća te nadalje do mozga. Rjeđe se šire zajedničkim limfnim sustavom putem cisterne chyli preko lijeve arterije supklavije do pluća (14).

### 3. Preživljenje

Zahvaljujući primarnoj prevenciji kolorektalnog karcinoma kolonoskopijom te mijenjanjem načina života, incidencija se kolorektalnog karcinoma smanjila (1). U Hrvatskoj je 2007. godine uveden Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Unatoč tome, međunarodnom studijom o preživljenju (CONCORD-3) otkriveno je da petogodišnje preživljenje u Hrvatskoj za osobe kojima je karcinom kolona dijagnosticiran u razdoblju od 2010. do 2014. godine bilo 51.5% dok je u zemljama sjeverne i zapadne Europe preživljenje oko 65%. Time je Hrvatska zauzela visoko 2. mjesto po smrtnosti od karcinoma kolona u zemljama EU, a 9. po pojavnosti. Ako se karcinom kolona otkrije u lokaliziranom stadiju, petogodišnje preživljenje iznosi oko 90%, ali prema posljednjim podacima Registra za rak RH samo 11% ih je otkriveno u lokaliziranom stadiju (17). Uznapredovali kolorektalni karcinom ima petogodišnje preživljenje od 14%, a ono se skraćuje povećanjem broja metastaza.

Preživljenje ovisi o molekularnom podtipu i lokaciji tumora. Za 50% pacijenata s KRAS/NRAS/BRAF divljim tipom kolorektalnog karcinoma, medijan preživljenja uz liječenje je 30 mjeseci. Karcinom proksimalnog kolona ima medijan preživljenja od 19 mjeseci, dok karcinom distalnog kolona ima medijan preživljenja od 34 mjeseca (18).

### 4. Klinički znakovi

Proksimalni kolon nastao je razvojem iz srednjeg crijeva dok se distalni kolon razvio iz završnog crijeva te se, zbog različite biologije, genetike i anatomije, vide i razlike u prezentaciji i agresivnosti karcinoma u ta dva dijela (19). Karcinom distalnog kolona najčešće se prezentira konstipacijom, uskom stolicom i rektalnim krvarenjem. Anemija, slabost te bolovi i grčevi u abdomenu najčešći su znakovi karcinoma

proksimalnog kolona (20). Pošto su simptomi za karcinom proksimalnog kolona nespecifični, češće se otkriva u kasnijem stadiju te je moguće da je zato stopa preživljenja manja u pacijenata s karcinomom proksimalnog kolona, nego u onih s karcinomom distalnog kolona (11).

## 5. Dijagnoza

### 5.1. Kolonoskopija

Kolonoskopija je glavna metoda za otkrivanje i prevenciju karcinoma kolona (21). Ponekad se nakon uredne kolonoskopije pojave karcinomi što se naziva intervalnim karcinomom (22), odnosno od 2010. godine i po novom prijedlogu Svjetske endoskopske organizacije, kolorektalnim karcinomom nastalim nakon negativne kolonoskopije (PCCRC) (21). Na osiguranje bolje uspješnosti kolonoskopije i smanjenje pojave PCCRC-a utječu stopa otkrivanja adenoma (ADR) pojedinog endoskopičara, vrijeme izvlačenja kolonoskopa iz cekuma te optimalna priprema crijeva za kolonoskopiju (12,22,23).

### 5.2. Slikovne metode

CT je lako dostupan i rutinski se koristi za preoperativno stupnjevanje karcinoma kolona kako bi se pomoću tumorskog urastanja u okolne strukture i metastaza utvrdila operabilnost karcinoma. Njegova osjetljivost je 90%, ali mu je specifičnost 69% što znači da je svakom trećem bolesniku precijenjen stupanj karcinoma. Zbog povećanja interesa i istraživanja za neoadjuvantnu sistemsku terapiju, potrebna je specifičnija metoda detekcije uznapredovalog karcinoma. Moguća zamjena za lokalno stupnjevanje kolorektalnog karcinoma je CT kolonografija, novija slikovna metoda koja koristi kontrastni CT kako bi napravila 3D sliku kolona, s osjetljivosti 91-100% i specifičnosti 83-87% (24,25).

Kad se CT-om benigne lezije ne mogu razlikovati od metastaza, koriste se magnetna rezonanca (MR) ili pozitronska emisijska tomografija (18). MR bi također mogao biti od pomoći kod lokalno uznapredovalih karcinoma i kao prva linija za procjenu metastaza jetre kod bolesnika koji nisu bili liječeni (26). Randomizirano istraživanje dokazalo je da je MR s kontrastom specifičnim za jetru bolji za otkrivanje jetrenih metastaza u usporedbi s kontrastnim CT-om i MR-om s vanstaničnim kontrastom (27).

### 5.3. Laboratorij

Po preporuci svih smjernica, svakom bolesniku treba napraviti kompletnu krvnu sliku (KKS) i izmjeriti koncentraciju karcioembrionalnog antigena (CEA). Dodatno se može izmjeriti i koncentracija karbohidratnog antigena 19-9 (CA19-9). CEA i CA19-9 tumorski su markeri koji sami za sebe ne mogu potvrditi ni postojanje ni odsustvo karcinoma kolona, ali nam mogu pomoći u praćenju uspjeha terapije (18,26). Laboratorijski prognostički čimbenici su broj bijelih krvnih stanica, koncentracija alkalne fosfataze, laktat-dehidrogenaze, serumskog bilirubina i albumina (28).

### 5.4. Molekularno profiliranje

Zbog razvoja ciljane imunoterapije, potrebno je svaki uznapredovali karcinom kolona molekularno profilirati. Nedostatak popravka neusklađenosti (MMR-D) i visoka mikrosatelitna nestabilnost (MSI-H) nastali zbog Lynchovog sindroma ili sporadičnih mutacija uzrok su 5% ukupnog broja dijagnosticiranih uznapredovalih karcinoma kolona te se ispituju kod svakog bolesnika s uznapredovalim karcinomom kolona. Bolesnici se još testiraju i na NRAS, KRAS i BRAF mutacije (18).

## 6. Liječenje

Postoje različite mogućnosti liječenja uznapredovalog karcinoma kolona te je razumijevanje prirode uznapredovalog kolorektalnog karcinoma u kontekstu čimbenika specifičnih za bolesnika i tumor ključno za donošenje odluka o liječenju. Osim toga, procjena općeg stanja, funkcije organa i konkomitantnih nemalighnih bolesti pomaže u donošenju odluke o načinu liječenja bolesnika s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom (28). Stoga bi onkolozi u suradnji s kirurzima, medicinskim sestrama ili tehničarima, palijativnim i socijalnim radnicima te primarnom zdravstvenom zaštitom trebali pomoći bolesnicima da donesu informiranu odluku ovisno o svakom bolesniku, njegovom cilju, simptomima, financijskim mogućnostima i mentalnom zdravlju. Uobičajeno se prvo uklanja primarni tumor, zatim se uvodi sistemska kemoterapija, a kasnije se odlučuje o resekciji metastaza (29). Kolorektalni karcinom kod kojeg se primarni tumor i sve metastaze mogu kirurški ukloniti naziva se resektabilnim. Resekcija uznapredovalog kolorektalnog

karcinoma dovodi do dugotrajnog izlječenja u manje od 20% pacijenata, ukazujući kako je većina pacijenata s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom neizlječiva. Kombinacija moderne kemoterapije s poboljšanom kirurškom i radiološkom terapijom dovela je do produžene kontrole raka i povećanog preživljenja te u nekim slučajevima mogu dovesti i do izlječenja. Problem je što nisu svi bolesnici podložni za sistemsku kemoterapiju. Bolesnici koji zbog komorbiditeta imaju očekivano preživljenje manje od 6 mjeseci rijetko imaju koristi od sistemske kemoterapije, a krhki bolesnici koji ne mogu tolerirati intenzivnu kemoterapiju, mogu koristiti sam fluoruracil ili kapecitabin te si produžiti preživljenje za 12 do 18 mjeseci s umjerenom toksičnošću. Bez liječenja, preživljenje je uznapredovalog kolorektalnog karcinoma između 6 i 12 mjeseci, petogodišnje preživljenje je 2%. Kemoterapija s više kemoterapeutika potrebna je za preživljenje duže od 18 mjeseci (18,29).

Zbog velikih razlika u agresivnosti kolorektalnog karcinoma i načina liječenja, ne postoji jedan univerzalan cilj. Za bolesnike s kirurški resektabilnom metastazom na samo jednom organu, cilj je kurativo liječenje, a za one s metastazama na više mjesta, cilj je kontrola daljnjeg rasta karcinoma (29).

Prognoza je gora kod pacijenata s metakronim metastazama jer ih je samo 6% kvalificirano za potencijalno kurativnu terapiju. Tradicionalni pristup je da se primarno kirurški ukloni karcinom kolona, zatim se daje sistemska kemoterapija te se kasnije razmatra resekcija metastaza. Zbog razlika u vrsti karcinoma kolona i stanju bolesnika, ovo ne mora biti optimalni pristup za svakog bolesnika i nekoliko čimbenika specifičnih za bolesnika se moraju uzeti u obzir kad se odlučuje o terapiji (30).

### 6.1. Resekcija primarnog tumora

Operacija je temelj liječenja primarnog kolorektalnog karcinoma neovisno o bolesnikovoj dobi i proširenosti bolesti. Ako je moguće, treba se uraditi *en bloc* resekcija primarnog tumora i široka resekcija pripadajućih limfnih čvorova.

Smanjivanje šanse za rezidualni tumor utvrđuje se lokalno u resekcijskim rubovima ili regionalno u limfnim čvorovima tražeći zaostale tumorske stanice. To se teško može ustanoviti za vrijeme operacije, a oboje može uzrokovati lokalne recidive.

Zahvaljujući standardiziranim kirurškim tehnikama, širokoj resekciji i

perioperativnim mjerama došlo je do smanjenja stope palijativne resekcije i perioperativne smrti za otprilike 3%. Dokazano je i prihvaćeno da su minimalni sigurni resekcijski rubovi 2 cm. Unatoč tome, u slučaju karcinoma kolona i proksimalni i distalni rubovi su uvijek veći jer količina mezenterija koja se mora resecirati automatski ugrožava opskrbu arterijske krvi ostatnog kolona povećavajući rub resekcije. Za uzlazni i poprečni kolon postoji maksimalna resekcija povezana s anatomskom granicom donjeg ruba gušterače gdje srednja količina krvna žila postaje retropankreatična te čini resekciju tehnički nezgodnom, ako ne i nemogućom, zbog mogućeg oštećenja gušterače sa svim povezanim morbiditetima. Ako se makroskopski uoče okolne strukture zahvaćene tumorom trebale bi se ukloniti *en bloc* s primarnim tumorom jer to nudi najbolju opciju za izlječenje, samo ili u kombinaciji s adjuvantnom terapijom. Kod operacije karcinoma kolona, morbiditet korelira s kvalitetom anastomoze i resektiranim okolnim strukturama, a ne s duljinom crijeva ili količinom mezenterija koja je resektirana (31).

Međutim, mnogi bolesnici pate od konkomitantnih bolesti i iscrpljeni su, čineći kirurško liječenje opcijom s visokim rizikom. Stoga je često kirurško liječenje kod pacijenata s uznapredovalim karcinomom kolona palijativno, pokušavajući izbjeći komplikacije kao što su opstrukcija, perforacija i obilno krvarenje. Prijašnja metaanaliza prijavila je stopu komplikacija od 22% kao rezultat primarnog tumora kod pacijenata s neresektabilnim uznapredovalim karcinomom kolona liječenim samo kemoterapijom gdje je 87% tih pacijenata zahtijevalo operaciju, govoreći u prilog tome da je primarna resekcija tumora neizbježna u znatnom postotku tih pacijenata (32). Trenutno ima samo nekoliko istraživanja s detaljnom analizom rezultata palijativne operacije za primarni kolorektalni karcinom čineći kirurško liječenje za bolesnike s neizlječivim kolorektalnim karcinomom kontroverznim (33). Hitna resekcija karcinoma kolona je povezana s lošim ishodom bez obzira na stupanj raka (34). Kao alternativa hitnim operacijama, raspravljalo se o samoširućim metalnim stentovima kao djelotvornim neoperativnim opcijama za liječenje akutne opstrukcije debelog crijeva. Pošto se stavljanjem stenta tumor nije uklonio, a stentovi se mogu dislocirati i uzrokovati krvarenje u čak 30% pacijenata, oni nisu optimalna opcija za liječenje (35). Prema smjernicama Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (NCCN), primarno liječenje za karcinom kolona s neresektabilnim metastazama je

kemoterapija s palijativnom resekcijom primarnog tumora samo ako bolesnik ima simptome povezane s tumorom (36). Usprkos tome, prijašnja istraživanja dokazala su da se primarna resekcija tumora i dalje učestalo koristi. Primarna resekcija tumora u kombinaciji s postoperativnom kemoterapijom kod pacijenata s uznapredovalim karcinomom kolona i neresektibilnim metastazama povezana je s koristi od dugoročnog preživljenja u usporedbi s drugim oblicima liječenja (33). Koristeći podatke iz baze podataka za nadzor, epidemiologiju i krajnji ishod (SEER) iz Nacionalnog zavoda za rak, Xu i suradnici otkrili su da je primarna resekcija tumora povezana s otprilike 50%-tnim smanjenjem mortaliteta uspoređujući ju s mortalitetom kod pacijenata koji nisu bili podvrgnuti primarnoj resekciji tumora (37). Iako je otvorena operacija pri resekciji kolona dokazana kao dobra opcija, minimalno invazivni zahvati postaju sve popularniji. Dva najčešće korištena minimalno invazivna zahvata za resekciju kolona su laparoskopija i robotski potpomognuta operacija. Vrijeme operacije kod pacijenata podvrgnutim otvorenoj operaciji bilo je znatno kraće, ali su imali značajno više šanse za produženo vrijeme intubacije, duboku infekciju rane, dehiscijenciju rane, razvijanje duboke venske tromboze, krvarenje koje zahtjeva transfuziju, duže trajanje postoperativnog ileusa i duže su boravili u bolnici, te su imali veće šanse umrijeti unutar 30 dana od operacije. Uz to su imali i značajno veću šansu da im rubovi ostanu pozitivni uspoređujući s grupom bolesnika podvrgnutim laparoskopskoj ili robotski potpomognutoj operaciji. Stariji i pothranjeni bolesnici uglavnom imaju otvorene operacije zbog većeg rizika od dužih operacija, ali prednosti zbog potencijalno kraćeg vremena operacije ne premašuju postoperativni morbiditet i mortalitet doživljen u ovoj grupi (38). Ovi ishodi mogu biti povezani s medijanom incizijom, koja se najčešće koristi kod otvorene resekcije kolona, za koju je dokazano da dovodi do povećane postoperativne boli i povećanog rizika za postoperativnu infekciju rane u usporedbi s minimalno invazivnim zahvatima (39). Nadalje, dokazano je da je povećana manipulacija crijevima tijekom otvorene operacije povezana s produženim trajanjem postoperativnog ileusa (40). Laparoskopija pokazuje podjednaku kvalitetu patoloških uzoraka i onkoloških ishoda kao otvorena operacija, ali je dokazana njena prednost nad otvorenom operacijom u pogledu postoperativne boli, incidencije događaja vezanih uz ranu, duljine boravka u bolnici i estetike (29). Robotski potpomognuta operacija ima nekoliko teoretskih



prednosti nad laparoskopijom u resekciji kolona uključujući 3D prikaz, stabilnu kameru, poboljšanu mobilnost instrumenata i lakoću u izvođenju anastomoza unutar tijela. Jedne od većih prepreka korištenja robotski potpomognute kirurgije je trošak povezan s ovom kirurškom metodom. Dok je kratkotrajni direktni trošak povezan s robotski potpomognutom operacijom veći nego troškovi povezani s laparoskopijom, moguće je da je ukupan trošak povezan s dužinom bolesnikovog boravka, stopom ponovnog prijema i dugotrajnim reintervencijama specifičnim za bolesnike s karcinomom kolona veći kod pacijenata liječenih laparoskopski pošto ti parametri nisu uključeni u većinu istraživanja. Nema značajne razlike u morbiditetu kod pacijenata liječenih laparoskopski te onih s robotski potpomognutom operacijom (38).

Najvažniji čimbenici o kojima se mora misliti pri odabiru kirurške metode su patološki i onkološki rezultati kao i morbiditet i mortalitet povezani s određenim kirurškim zahvatom. Preporučuje se da bi svi bolesnici s karcinomom proksimalnog kolona koji moraju proći resekciju trebali biti podvrgnuti minimalno invazivnim zahvatima osim ako nisu kontraindicionirane nepodnošenjem pneumoperitoneuma (38).

## 6.2. Liječenje metastaza

### 6.2.1. Jetrene metastaze

Za donošenje odluke liječenja, kritično je razumijevanje prognostičkih čimbenika koji utječu na preživljenje nakon kirurške resekcije jetrenih metastaza s velikim raspon ishoda koji ovisi o više čimbenika uključujući status rubova, status limfnih čvorova primarnog tumora, postojanje ekstrahepatalnih metastaza, intervalu bez bolesti manjem od 12 mjeseci, brojem jetrenih metastaza, veličini najveće metastaze i koncentraciji CEA. Samo su 10 do 20% pacijenata inicijalno kandidati za kiruršku resekciju. Zbog napredaka u razumijevanju prirode bolesti, sistemske kemoterapije i bioloških opcija liječenja, regionalne terapije i tehničkih aspekata operacija jetre, definicija resektabilnosti za bolesnike s jetrenom metastazom mijenjala se tijekom godina. Za definiranje jetrene metastaze kao resektabilne, moraju se sagledati i tehnički i onkološki aspekti (29). Tehnička razmatranja uključuju mogućnost postizanja negativnih rubova,

veličinu budućeg ostatka jetre te neophodnost za funkcionalni vaskularni priljev i vaskularni, odnosno žučni odljev. Onkološki aspekti uključuju odabir pacijenata i prepoznavanje markera agresivne prirode tumora uključujući progresivnost bolesti usprkos kemoterapije i postojanje ekstrahepatalne metastaze uključujući njenu resektabilnost i lokaciju (41). Bolesnicima koji su potencijalno resektabilni ili neresektabilni po ovim aspektima, najbolje im je prvo dati sistemsku terapiju. Strategije za resekciju jetre odlučuju se ovisno o obujmu i anatomskoj raspodijeli metastaza. Moderni protokoli kemoterapije omogućuju stopu konverzije od 17% do 40% inicijalno neresektabilnih jetrenih metastaza u resektabilne. Kombinacija kemoterapije i kirurške resekcije metastaza jetre dovodi do petogodišnjeg preživljenja od oko 50% (18), ali ova skupina pacijenata ima veću učestalost recidiva. Kod 70% pacijenata u rasponu od 5 godina nakon parcijalne hepatektomije dođe do recidiva metastaza u jetri (30-50%), mjestima van jetre (60%) ili oboje. U onih kod kojih se vrate samo u jetri ili pretežito u jetri, ponovljena hepatektomija izvediva je u do 27% slučajeva. Stope su morbiditeta i mortaliteta velike i slične kao kod primarne hepatektomije. Zbog povećane stope petogodišnjeg preživljenja kod pacijenata s ponovljenom hepatektomijom naspram pacijenata koji joj se nisu podvrgnuli, prednost se daje ponovljenoj hepatektomiji (29). Prognostički čimbenici za bolje preživljenje nakon ponovljene hepatektomije su inicijalna R0 resekcija, duži interval između dvije hepatektomije, ne postojanje ekstrahepatalnih metastaza i mlađa dob (42).

U 30 do 50% pacijenata, mogu se napraviti manja major hepatektomija (resekcija 4 ili više segmenta jetre) koja pošteduje jetreni parenhim ili parcijalna hepatektomija čije je desetogodišnje preživljenje 10-15% (43). Ostatak pacijenata zahtjeva lobarnu (desnu ili lijevu) hepatektomiju ili proširenu resekciju. Strategije resekcije koje pošteduju parenhim jetre povezane su s nižim stopama postoperativnih komplikacija, posebno sniženim morbiditetom, stopama postoperativnog zatajenja jetre i dužini trajanja skrbi u intenzivnoj jedinici te povećava broj opcija za spašavanje kod pacijenata s recidivom metastaze u jetri nakon primarne resekcije. Naprednije strategije su potrebne kod većeg obujma svih jetrenih metastaza ili kod bilobarne metastatske bolesti (29).

Hepatektomija u dva koraka je opcija koja je moguća u iskusnim bolnicama i povezana je s odličnim ishodom preživljenja, ali i visokim morbiditetom i mortalitetom od 6.4% unutar 90 dana od operacije. Stopa velikih komplikacija je 26%. U prvom koraku, budući ostatak jetre (obično segmenti 2 i 3) očišćen je od metastaza malom neanatomskom resekcijom ili ablacijskim tehnikama. Desni krak portalne vene se ligira za vrijeme operacije ili embolizira perkutano nakon operacije, a ponekad se emboliziraju i portalne grane za segment 4. Sve to dovodi do hipertrofije budućeg ostatka jetre tijekom sljedećih 6-12 tjedana. CT obrada može dokumentirati kinetičku stopu rasta jetre, a stope veće od 2% po tjednu povezane su s niskim stopama zatajenja jetre nakon drugog koraka resekcije. U drugom koraku učini se proširena hepatektomija za uklanjanje ostalih metastaza (29). 35% pacijenata odustane nakon prvog koraka zbog progresije tumora. Prognostički čimbenici za odustajanje uključuju koncentraciju CEA veću od 30, tumor veći od 4 cm, više od 12 ciklusa kemoterapije ili progresija tijekom liječenja prvom linijom (44).

Minimalno invazivni zahvati resekcije jetre imaju bolje ishode u odnosu na otvorenu operaciju jetre te su dobili na popularnosti u visoko specijaliziranim centrima. Laparoskopska resekcija jetre povezana je sa smanjenim gubitkom krvi zbog tamponadskog učinka pneumoperitonetuma, smanjenom dužinom boravka te smanjenom potrebom za opioidima (29). Predloženo je da laparoskopska resekcija jetre zahtjeva napredno vježbanje i krivulja učenja od 60 major hepatektomija potrebna je prije smanjenja morbiditeta i mortaliteta na dopustive stope (45).

Nestajuće metastaze jedan su od izazova kod pacijenata koji primaju kemoterapiju prije resekcije jetre. Zbog impresivne stope odgovora na modernu kemoterapiju, 10% do 38% jetrenih metastaza nestane nakon liječenja kemoterapijom, posebno one manje od 2 cm (46). Nestajanje na slikovnim pretragama ne korelira s određenim patološkim odgovorom jer do 80% tih tumora ima rezidualne tumorske stanice. Zato su opće preporuke da ih se ukloni ako se nađu tijekom operacije. Patološki kompletni odgovor dogodi se u 9% tumora i odličan je prognostički čimbenik za petogodišnje preživljenje (47).

Dosad nije istraživano niti preporučeno korištenje radiofrekventne ablacije (RFA) ili mikrovalne ablacije (MWA) umjesto kirurške resekcije za resektabilne jetrene metastaze zbog veće stope recidiva i manje kontrole karcinoma. Unatoč tome, korištenje ablacijskih tehnika u kombinaciji s kirurškom resekcijom dopušteni su za lokalnu terapiju jetrenih metastaza za bolesnike koji nisu kandidati za izoliranu kiruršku resekciju (48). Ablacijska liječenja također pomažu bolesnicima koji ne toleriraju veliku resekciju malih centralnih jetrenih metastaza. RFA u kombinaciji sa sistemskom kemoterapijom povezana je sa skoro trostruko većim preživljenjem bez progresije nakon 3 godine u odnosu na samu sistemsku kemoterapiju te ima bolje petogodišnje preživljenje. Stopa lokalnih recidiva nakon ablacije tipično je manja od 10% i posebno je niska za metastaze manje od 3 cm. Bolesnici podvrgnuti kombinaciji resekcije jetre i ablacije umjesto hepatektomije u dva stupnja imaju sličan medijan ukupnog preživljenja oko 35 mjeseci s niskim komplikacijama i stopama smrtnosti. Relativna kontraindikacija za ablaciju je centralna metastaza koja se nalazi u blizini glavnih žučnih struktura (29).

Jetrena arterijska infuzijska pumpa za regionalnu terapiju jetre kemoterapijom održiva je adjuvantna terapija jetrene resekcije metastaza (29). Operacija zahtjeva ugradnju katetera u gastroduodenalnu arteriju povezanu s potkožno smještenom pumpom. Najčešća regionalna kemoterapija koja se koristi je 5-fluoro-2-deoksiuridin (FUDR), koji se može kombinirati sa sistemskom kemoterapijom. Koncentracije FUDR-a unutar tumora su 400 puta veće nego koncentracije same sistemske terapije. U odnosu na korištenje same kemoterapije, ima bolje preživljenje (49). Ako dođe do oštećenja jetre manifestirane abnormalnim koncentracijama jetrenih enzima koje se pojavljuje u 42% slučajeva, pumpom se da deksametazon i smanji se doza FUDR-a. Ireverzibilno oštećenje žučnjaka je rijetka, ali poražavajuća komplikacija čija učestalost raste dodatkom bevacizumaba u terapiju (50).

### 6.2.2. Plućne metastaze

Molekularni markeri uključujući RAS mutacije, CXCR7 ekspresiju i WNT

aktivnost puta povezani su s uzorkom uznapredovalog kolorektalnog karcinoma s predominantnim metastazama u plućima (51). Multidisciplinarna procjena bolesnika s plućnim metastazama jednako je bitna kao i za one s jetrenim metastazama. Principi za odabir pacijenata pogodnih za plućnu metastektomiju uključuju mogućnost resekcije metastaze s negativnim rubovima, uspostavljena kontrola primarnog tumora, podnošenje resekcije pluća (29). Pošto je incidencija izoliranih plućnih metastaza niska (ima ih 10%-20% pacijenata) (52), razmatranje plućne metastektomije ovisi o ishodu liječenja metastaza na drugim mjestima. Interval od kemoterapije i resekcije primarnog tumora do resekcije metastaza na plućima je 28 mjeseci, a bolesnici su često prije te metastektomije imali resekciju jetrenih metastaza (oko 29% pacijenata) (53). Stopa mortaliteta i komplikacija nakon resekcije plućnih metastaza je niska, ali kao kod jetrene resekcije, recidivi su učestali s pojavnosti kod čak do 80% bolesnika nakon dvije godine od metastektomije (29). Petogodišnje preživljenje je od 24% do 56% nakon kirurške resekcije plućnih metastaza (54). U 70% pacijenata radi se klinasta resekcija koja pošteduju parenhim s resekcijom klinički sumnjivih limfnih čvorova u 40% slučajeva (55). Rutinska limfadenektomija nije nužna, ali bi se trebalo učiniti uzorkovanje sumnjivih limfnih čvorova nađenih prije ili tijekom operacije jer pronalazak metastaza u limfnim čvorovima prsišta ima značajnu prognostičku vrijednost (56). Na lošu prognozu karcinoma utječu i povećan broj metastaza u plućima, pojavljivanje metastaza van pluća te sinkrone metastaze (29). Ishodi nakon resekcije jetrenih i plućnih metastaza slični su kao kod onih pacijenata koji imaju samo metastaze u jetri i podvrgnuti su resekciji jetrenih metastaza (57). Ovi bolesnici imaju medijan ukupnog preživljenja od 41 do 46 mjeseca i petogodišnje preživljenje od 39% (58). Ako su druge lokalne terapijske opcije dostupne za liječenje jetrenih metastaza, poput ablacije koristeći RFA ili MWA, treba razmisliti o resekciji plućnih metastaza (59).

### 6.2.3. Peritonealne metastaze

Izravnim širenjem karcinoma ili njegovim rasipanjem tijekom kirurškog uklanjanja dolazi do invazije peritonealne šupljine primarnim tumorom što se naziva peritonealna karcinomatoza (PC). Pojavljuje se u 11% svih pacijenata, a

češće u kombinaciji s metastazama na drugim mjestima (29). Bolesnici s peritonealnim metastazama imaju gore ishode uspoređujući s ostalim mjestima metastaza (60). Medijan preživljenja bez liječenja je od 5.2 do 12.6 mjeseci. Iako preživljenje nakon liječenja kemoterapijom za PC nije dobro dokumentirana jer većina velikih kliničkih istraživanja ima mali broj pacijenata s izoliranim peritonealnim metastazama, jedno je istraživanje dokazalo medijan preživljenja od 12.7 mjeseci i preživljenje bez progresije od 5.8 mjeseci, značajno kraće nego kod pacijenata bez PC-a. Prije se vjerovalo kako PC predstavlja krajnji događaj u kontinuumu sistemske bolesti gdje intervencije imaju mali učinak na ishod. Međutim, postoji značajna populacija pacijenata koja bi mogla postići trajnu kontrolu raka s kombiniranom terapijom (29). Značajno je više pacijenata s BRAF mutacijama (18%) u skupini pacijenata s peritonealnim metastazama nego u skupini pacijenata bez peritonealnih metastaza (12%) (60). Dodatak bioloških lijekova, poput bevacizumaba ili catuksimaba, popravlja preživljenje kad se dodaju modernim protokolima kemoterapije, čak i u pacijenata s PC-om. Citoredukcijska operacija (CRS) uklanjane je svih vidljivih metastaza. Dodavanje hipertermične intraperitonealne kemoterapije (HIPEC) u teoriji pomaže uništiti zaostale mikroskopske metastaze. Načela citoredukcije uključuju uklanjanje svih metastaza u abdomenu do potpunog odsustva tumora (potpune citoredukcije CC-0) i uklanjanje velikog i malog omentuma. Sve resekcije crijeva izvode se i ostavljaju u diskontinuitetu do nakon HIPEC-a. Tumori mezenterija tankog crijeva se ili enukleariziraju da se sačuva krvna opskrba crijeva ili se unište koristeći kateter ili bipolarni ablacijski uređaj. Cijeli se abdomen istraži i maknu se sve priraslice kako bi se omogućila maksimalna perfuzija svih abdominalnih površina HIPEC-om. Postizanje CC-0 ili CC-1 (tumorski zaostaci <2.5 mm) smatra se optimalnim i povezan je s boljim preživljenjem uspoređujući s CC-2 (rezidualni tumor veličine od 2.5 mm do 2.5 cm) i CC-3 (rezidualni tumor >2.5 cm). Granica od 2.5 mm mogla bi biti povezana s maksimalnom učinkovitom dubinom prodiranja kemoterapije u tumor. Lijek izbora u SAD-u je mitomicin C, dok mnogi centri u Europi koriste oksaliplatinu (29).

Odabir pacijenata primjerenih za CRS i HIPEC temelj je za najbolje ishode i manje morbiditeta. Iako kriteriji variraju između centara, glavni je odabir pacijenata za CRS kod kojih može biti učinjena potpuna citoredukcija. Kritično za odabir pacijenata je indeks peritonealne karcinomatose (PCI), koji se dokazao kao važan prognostički čimbenik. Indeks dijeli abdomen u 13 različitih regija i količini metastaza u svakoj regiji dodjeljuje se od 0 do 3 boda, a maksimalno je 39 bodova. PCI od 15 bodova granica je koja dijeli petogodišnje preživljenje na 48% (PCI<15) i 12% (PCI>15). Svi bolesnici koji su u grupi >15 boda imaju uključenost tankog crijeva koja je ograničavala potpunu citoredukciju (29). Liječenje PC-a kombinacijom sistemske kemoterapije s CRS-om i HIPEC-om s ili bez palijativne operacije ima skoro dvostruko veće preživljenje od samo palijativnog liječenja (61). Preživljenje je također veće kod pacijenata s kombiniranom terapijom naspram onih liječenih samo kemoterapijom (62). Bolesnici s više od šest zahvaćenih regija abdominalne šupljine ili velikim zaostatom metastaza imali su lošiju prognozu bez obzira na agresivnost operacije. Povećanjem prihvaćanja tehnike povećalo se i tehničko iskustvo operacije i iskustvo upravljanjem s bolesnicima te se ishodi nakon CRS-a i HIPEC-a nastavljaju poboljšavati. Kako bi se postigla zadovoljavajuća citoredukcija, operacije mogu trajati 7 do 10 sati s medijanom boravka u bolnici 12 do 17 dana (63). Operacija također ima visoke stope morbiditeta od 30 do 40% sa stopom ugradnje stome od 10% do 20% i ponovnim prijemom od 11% (64). Unatoč rizicima, medijan stope preživljenja od 30 do 40 mjeseci u mnogim istraživanjima opravdava korištenje CRS-a i HIPEC-a kod odabranih bolesnika. Postojanje i broj pozitivnih limfnih čvorova u vrijeme primarne resekcije ili CRS/HIPEC ima najveću prediktivnu vrijednost za pojavu recidiva. Kod pacijenata s recidivima ponavljanje CRS/HIPEC rijetko se može izvesti (6.2%), ali kad su izvedivi mogu pridonijeti medijanu ukupnog preživljenja od 39 do 57.6 mjeseci i dvogodišnjem preživljenju od 44% do 50% (29).

### 6.3. Kemoterapija

Izabrani protokol kemoterapije ovisi o toksičnosti kemoterapeutika i postojanju komorbiditeta kod pacijenata te preferencijama i socioekonomskom stanju bolesnika

(30). Bolesnici na liječenju kemoterapeutičima trebali bi ići na ponovno određivanje stupnja svaka 2 do 3 mjeseca pomoću CT obrade prsa, abdomena i zdjelice (18).

Kemoterapijski lijekovi korišteni u prvoj i drugoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma kolona su fluoropirimidini (fluorouracil (5FU), kapecitabin, S-1), oksaliplatin i irinotekan (30).

Fluoropirimidini su antagonisti pirimidina ili antimetaboliti koji interferiraju sa sintezom DNA (18). Fluorouracil se daje u kombinaciji s leukovorinom, derivatom folne kiseline koji pojačava citotoksične inhibitorske učinke fluorouracila (18). Oralne formulacije kapecitabina nemaju razlika u ukupnom preživljenju u odnosu na intravensku terapiju fluorouracilom (65,66).

S-1 je kombinacijski lijek za liječenje uznapredovalog kolorektalnog karcinoma izvan SAD-a koji kombinira fluorouracilski predlijek tegafur sa spojevima koji blokiraju njegovu razgradnju i ublažavaju toksične učinke na gastrointestinalni sustav (18). Monoterapija fluoropirimidinima općenito se dobro podnosi i tipično se koristi kod slabih i starijih pacijenata (30). Treća faza CAIRO istraživanja dokazala je da je sekvencijska terapija jednako dobra kao i kombinirana terapija te da je preživljenje isto ako su bolesnici izloženi svim lijekovima (67).

Međutim, za bolesnike bez komorbiditeta, prva linija liječenja sastoji se od kombinacije 5FU s irinotekanom (FOLFIRI) ili kombinacije 5FU s oksaliplatinom (FOLFOX) kojima se može dodati ciljana biološka terapija (18). Usporedbe korištenja FOLFOX i FOLFIRI za prvu liniju liječenja uznapredovalog kolorektalnog karcinoma dokazuju slično ukupno preživljenje (68). Zbog toksičnosti koja ograničava dozu ili progresije karcinoma unatoč liječenju, većina bolesnika na kraju primi obje terapije prelaženjem s jedne na drugu (18).

Irinotekan je inhibitor DNA topoizomerase I koji dovodi do oštećenja DNA i smrti stanice. Daje se intravenski (IV), kao monoterapija ili u kombinaciji s infuzijom 5FU, a ne kombinira se s kapecitabinom zbog preklapajuće toksičnosti od proljeva (30). Oksaliplatin uzrokuje osjetljivost na hladnoću i osjetnu neuropatiju, a terapija irinotekanom dovodi do alopecije i proljeva (18,30).

Trostruka kemoterapija kombinacija je 5FU s oksaliplatinom i irinotekanom



(FOLFOXIRI). Preporuča se kod pacijenata s kolorektalnim karcinomom koji imaju lošu prognozu (tumor proksimalnog kolona, mutacije BRAF V600E, tumori velikog obujma i tumori s brзом progresijom) kako bi se poboljšao odgovor i ukupno preživljenje. Zbog povećane toksičnosti u odnosu na dvostruku kemoterapiju, poput umora, mučnina i povraćanja, proljeva, stomatitisa, periferne neuropatije i citopenije, bolesnici sa slabošću, komorbiditetima ili oslabljenim funkcijama slabo podnose trostruku kemoterapiju (69).

Iako bolesnici koji su za treći stadij kolorektalnog karcinoma primali adjuvantnu kemoterapiju FOLFOX mogu odgovoriti na ponovno uvođenje FOLFOX-a za uznapredovali kolorektalni karcinom, za bolesnike s recidivom unutar 12 mjeseci od adjuvantne FOLFOX kemoterapije ili s ustrajnim metastazama, preferira se uvođenje FOLFIRI-ja (18).

Bolesnici s regresijom tumora i stabilnom bolesti trebali bi nastaviti terapiju dok god se ona dobro podnosi, a oni s progresijom bolesti trebali bi prijeći na sljedeću liniju liječenja (18).

Autosomno recesivno naslijeđen nedostatak enzima potrebnog za katabolizam fluoropirimidina ima 3% ljudi (70). Za parcijalni nedostatak dihidropirimidi dehidrogenaze, potrebno je smanjenje doze (71). Za potpuni nedostatak, lijekovi bi se trebali izbjeći, a terapija irinotekanom i oksaliplatinom (IROX) može biti alternativa za prvu liniju liječenja (72). Zato doktor može zatražiti genotipiziranje za dihidropirimidin dehidrogenazu prije davanja protokola koji uključuje 5FU ili kapecitabin. IROX terapija također je korisna za liječenje pacijenata koji dožive teški vazospazam koronarnih krvnih žila zbog 5FU (rijetka komplikacija, ali potencijalno ugrožava život) (18).

Bolesnici koji su imali samo primarnu resekciju tumora imali su duplo veći rizik od petogodišnjeg mortaliteta naspram onih koji su primili i adjuvantnu kemoterapiju (33).

#### 6.4. Biološka ciljana terapija

Ciljana je terapija naziv za lijekove usmjerene na jedinstvena biološka svojstva raka radije nego da uništavaju stanice koje se udvostručuju, uključujući stanice raka, ali i druge stanice poput koštane srži što bi se teoretski moglo postići isključivanjem dominantnog signalnog puta s preciznim antagonistom (73).

##### **Terapija protutijelima usmjerena na signalni put čimbenika rasta vaskularnog endotela (VEGF)**

VEGF je čimbenik rasta kojeg izlučuju tumorske stanice i njihove susjedne stromalne stanice kako bi potaknule angiogenezu. Angiogeneza je naziv za stvaranje mreže krvnih žila koja promovira rast, proliferaciju, organizaciju i preživljenje normalnih stanica, ali podržava i rast i preživljenje tumorskih stanica i olakšava širenje metastaza (74). Hipertenzija, proteinurija, komplikacije liječenja rana, arterijska tromboza i perforaciju crijeva neke su od nuspojava nastale zbog inhibicije VEGF signalnog puta (75). Ne postoji biomarker za odabir pacijenata koji bi imali najviše koristi od anti-VEGF terapije. Monoklonska su protutijela razvijena da ciljaju ili sam VEGF ili receptore VEGF-a (VEGFR).

Bevacizumab je humanizirani imunoglobulin G (IgG), monoklonsko protutijelo koje se veže za VEGF-A. Potencijalni mehanizam djelovanja uključuje iscrpljivanje tumorske vaskulature kao i privremenu normalizaciju obrasca tumorske vaskulature kako bi se poboljšala isporuka kemoterapije (76). Prvi je biološki lijek odobren od strane američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za liječenje uznapredovalog kolorektalnog karcinoma u prvoj i drugoj liniji liječenja u kombinaciji s 5FU (30). Učinkovit je i kada se daje nakon progresije terapije (30), ali rana istraživanja uznapredovalog kolorektalnog karcinoma ukazuju da bevacizumab ima skromnu aktivnost, ako ikakvu, kao monoterapija (76). Dodavanjem bevacizumaba kombinaciji 5FU i irinotekana u prvoj liniji liječenja povećano je ukupno preživljenje (77). Bevacizumab se ne bi trebao davati bolesnicima koji su nedavno imali operaciju jer je povezan s produljenim cijeljenjem rane i povećanom stopom rizika za

perforaciju crijeva, arterijske tromboze i krvarenja (77,78). 2017. godine FDA je odobrila prvi lijek biosličan bevacizumabu (Mvasi) koji je imao slične učinkovitosti i sigurnosti kao bevacizumab, ali je jeftiniji (18).

Dostupni su i drugi lijekovi usmjereni na VEGF signalni put, iako nijedan nije korišten ni približno često kao bevacizumab zbog svojih viših cijena i toksičnosti. Ziv-aflibercept je rekombinantni fuzijski protein koji ima vezna mjesta za VEGFR-1 i VEGFR-2, a cilja VEGF-A, VEGF-B i čimbenik rasta placente (PIGF) te ima veći afinitet vezanja za VEGF-A od bevacizumaba (79). Bolesnici koji su u prvoj liniji liječenja imali bevacizumab u terapiji imaju bolje ukupno preživljenje ako se drugoj liniji liječenja FOLFIRI-jem doda ziv-alfibercept (80).

Ramucirumab je monoklonsko protutijelo usmjereno na VEGFR-2. Dodavanjem ramucirumaba u terapiju s FOLFIRI-jem dovodi do boljeg ukupnog preživljenja (81). Ziv-aflibercept i ramucirumab odobreni su od strane FDA kao druga linija liječenja u kombinaciji s kemoterapijom (82).

Bevacizumab, ziv-aflibercept i ramucirumab ne daju se nikad sami, već u kombinaciji s kemoterapeutima (30).

### **Terapija protutijelima usmjerenim na signalni put receptora epidermalnog čimbenika rasta (EGFR)**

EGFR signalni put ima bitnu ulogu u karcinogenezi kolorektalnog karcinoma i zato je važna meta u liječenju uznapredovalog kolorektalnog karcinoma (30). Vezanjem liganda za vanstaničnu domenu EGFR-a dolazi do fosforilacije tirozin kinaze što dovodi do aktivacije signalnih puteva poput su RAS-RAF protein kinaza aktivirana mitogenom (MAPK), fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K) i fosfolipaza C signalnog puta koji aktiviraju proliferacije tumora, angiogenezu i metastaziranje.(30,83) Rezultati BOND istraživanja predlažu da bi EGFR signalni put mogao biti važan u rezistenciji na kemoterapiju (84).

Cetuksimab i panitumumab monoklonska su protutijela razvijena da se vežu na EGFR i inhibiraju njegovu aktivaciju te su oba odobrena od strane FDA za liječenje kolorektalnog karcinoma. Oba se daju IV i mogu se dati u kombinaciji s

kemoterapijom, ali i kao monoterapija. Temeljeno na trećoj fazi CRYSTAL istraživanja, cetuksimab je odobren u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s FOLFIRI-jem, a kasnije se shvatilo da je korist bila ograničena na bolesnike s KRAS divljim tipom tumora (85). Za odabrane bolesnike s KRAS divljim tipom tumora može se koristiti i kombinacija cetuksimaba s oksaliplatinom (86).

Vežanje cetuksimaba za stanice prirodne ubojice (NK) može aktivirati odgovor protiv tumora posredovan imunološkim sustavom što dovodi do citotoksičnosti posredovane stanicama ovisne o protutijelima, ali ga panitumumab ne aktivira (73).

Pri standardnim dozama, panitumumab dovodi do intenzivnijeg akneiformnog kožnog osipa od cetuksimaba. Intenzitet osipa je farmakodinamičan marker za učinkovitost u ovoj skupini lijekova i panitumumab je napravljen nakon što je ovo uspostavljeno pa odabrana doza (6 mg/kg) temeljena je ponešto po intenzitetu osipa (87). Cetuksimab ima i značajno veći rizik od reakcija preosjetljivosti u odnosu na panitumumab (87), te je manje isplativ (73).

KRAS, NRAS i BRAF proteini nalaze se nakon EGFR u lancu MAPK signalnog puta. BRAF mutacije su indikativne za lošu prognozu i agresivni tumor, a nalaze se u 8% do 12% slučajeva uznapređovalog kolorektalnog karcinoma. Ako su to mutacije V600E onda je prognoza izrazito loša (88). Vemurafenibom je oralni inhibitor BRAF V600 kinaze te je njegova monoterapija učinkovita pri liječenju melanoma, a ima mali učinak kod uznapređovalog kolorektalnog karcinoma. Pretklinička istraživanja pokazala su da inhibicija BRAF-a može potaknuti prekomjernu aktivaciju EGFR-a i anti-EGFR terapija može učiniti prethodno rezistentne stanične linije osjetljive na vemurafenib. Trenutačne strategije liječenja uznapređovalog kolorektalnog karcinom s mutacijom BRAF V600E koriste kombinaciju ciljane inhibicije. Najčešće nuspojave povezane s BRAF inhibicijom su osip, artralgiya, umor i proljev (73). KRAS i NRAS mutacije također ukazuju na lošu prognozu, ali su negativni prediktivni biomarkeri za učinak anti-EGFR terapije. KRAS i NRAS mutacije dovode do konstitucijske aktivacije MAPK signalnog puta nakon EGFR-a, stoga inhibicija EGFR-a prije KRAS i NRAS nije učinkovita. Mjesto primarnog karcinoma kolona može biti prognostičko i prediktivno za učinak anti-EGFR protutijela. Bolesnici liječeni kemoterapijom imali su lošiju prognozu ako se tumor nalazio u proksimalnom

kolonu, a ako se bolesnicima s tumorom distalnog kolona uz kemoterapiju doda i panitumumab, poboljša im se ukupno preživljenje. Tumori proksimalnog kolona nisu imali znatne koristi od dodavanja panitumumaba kemoterapiji. Stoga je terapija anti-EGRF protutijelima je najkorisnija kod pacijenata s KRAS/NRAS divljim tipom tumora distalnog kolona (30).

### 6.5. Imunoterapija

Imunoterapija se temelji na odabranom pojačavanju domaćinog upalnog odgovora protiv tumora te nudi vrijednu i često učinkovitiju alternativu kemoterapeutima (89). Lijekovi koji se koriste su inhibitori kontrolnih točaka (ICB), a stvoreni su zbog činjenice da su protein povezan s citotoksičnim T limfocitima (CTLA-4), protein programirane smrti stanice 1 (PD-1) i PD-2 odgovorni za sprječavanje upalnog procesa posredovanog T stanicama. Oni upravljaju funkcijama T stanica u odgovoru na tumor, akutnu i kroničnu upalu i autoimunost. Dijelovi CTLA-4 stupaju u interakciju s CD80 i CD86 dovodeći do aktivacije fosfateze što dovodi do deaktivacije T limfocita (90).

Tri opcije imunoterapije dopuštene su u posljednjih nekoliko godina za liječenje uznapredovalog kolorektalnog karcinoma s MMS-H/MMR-D: pembrolizumab, nivolumab i kombinacija nivolumaba s ipilimumabom. Kombinirana terapija imala je veće ukupne stope preživljenja, ali s češćim i težim nuspojavama poput ozljede jetre, povišenih razina lipaze, kolitisa, pankreatitisa i anemija. Nepoznato je ima li kombinacija imunoterapije više koristi od monoterapije imunoterapijskim lijekovima (91).

Prva tvar otkrivena u skupini ICB-a, ipilimumab (inhibitor CTLA-4), koristi se od 2011. godine nakon što je dokazana pozitivna povezanost s preživljenjem kod pacijenata s metastatskim melanomom (92). U tijeku je nekoliko studija koji proučavaju korištenje CTLA-4 inhibitora (ipilimumaba i tremelimumaba) kod uznapredovalog kolorektalnog karcinoma.

Bloktori PD-1 i liganda programirane smrti stanice 1 (PD-L1) predstavljaju još jednu grupu ICB-a. Nivolumab i pembrolizumab napadaju dijelove PD-1 na CD8+ T stanicama, a atezolizumab, avelumab i durvalumab napadaju PD-L1 na samom tumoru (93).

Pembrolizumab je odobren u 2020. godine za prvu liniju liječenja temeljeno na

rezultatima 3 KEYNOTE-177 istraživanja. Istraživanje je dokazalo udvostručenje preživljenja bez progresije s pembrolizumabom te smanjenom ukupnom toksičnošću (94).

Pembrolizumab i nivolumab daju se IV i podnose se bolje od kemoterapeutika. Njihova toksičnost povezana je s autoimunim nuspojavama jer nekontrolirani imunološki sustav može uz stanice raka zabunom napasti i vlastite normalne organe. To rezultira poremećajem tiroidnih hormona, insuficijencijom nadbubrežne žlijezde, autoimunim kolitisom, dermatitisom, pneumonitisom hepatitisom i atralgijama (30). Uz teške nuspojave, umor, svrbež, mučnina, proljev, anoreksija, osip, temperatura, kašalj, zaduha, mišićnokoštana bol i zatvor učestale su nuspojave (89).

Pojava inhibitora PD-1 stvorila je inicijative za nova znanstvena istraživanja. Zasad je otkriveno da se četiri tvari temeljene na metanolu (2-methyl-3-biphenyl) ponašaju slično kao i ICB-ovi vežući se na stanice i prekrivajući veznu domenu za PD-1 na PD-L1. Ove jednostavne molekule mogle bi se lakše proizvoditi i biti jeftinije uspoređujući s ICB-ovima temeljenih na proteinima (95).

Trenutno je korist od imunoterapije ograničena je na malu podskupinu pacijenata s kolorektalnim karcinomom s MSI-H/MMR-D što predstavlja otprilike 4-5% pacijenata s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom, a manje odgovaraju na kemoterapiju (96). Ti tumori imaju nedostatke u MMR dovodeći do pogrešne replikacije DNA, mutacije pomaka okvira čitanja i produkcije abnormalnih proteina ili novih antigena koji su mete za imunološki sustav (97).

U tijeku su istraživanja za procjenu učinkovitosti inhibitora PD-L1 atezolizumaba, avelumaba, i durvalumaba kod pacijenata s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom (89).

Istražuje se strategija za poboljšanje ishoda kod pacijenata s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom kombinacijom ICB-a s trenutnim standardnim lijekovima poput FOLFOX, FOLFIRI ili FOLFIRINOX i bioloških lijekova. Zbog citotoksičnosti kemoterapeutika, oni oštećuju tumorske stanice oslobađajući antigene koji bi mogli pojačati upalni odgovor protiv tumora te bi kombinacija lijekova mogla biti sinergistična (89).

Iako su i jednostruka i dvostruka inhibicija kontrolnih točaka za uznapredovali kolorektalni karcinom s MMR-D, nego kemoterapija, nisu isplativiji (98).

Hrvatske smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva, objavljene 2018. godine u Liječničkom vjesniku, podijelile su liječenje karcinoma u tri kategorije s obzirom na resektabilnost prikazano u tablicama 2, 3 i 4 (99).

Tablica 2 Liječenje granično resektabilnih metastaza kod raka debelog crijeva prema hrvatskim smjericama(99)

1. neoadjuvantna kemoterapija temeljena na oksaliplatini tijekom 2-3 mjeseca	
2. potpuna resekcija metastaza	
3. adjuvantna kemoterapija	monoterapija kapecitabinom
	monoterapija 5FU-a
	terapija temeljena na oksaliplatini
*perioperativno liječenje treba trajati 6 mjeseci	

Tablica 3 Liječenje resektabilnog raka debelog crijeva prema hrvatskim smjericama(99)

1. Sistemska terapija*	Bez obzira na KRAS-status tumora +/- bevacizumab	KRAS/NRAS divlji tip tumora +/- cetuksimab/panitumumab
	FOLFIRI	FOLFIRI
	FOLFOX	FOLFOX
	CAPEOX	
	FOLFOXIRI	
Svaka 2 mjeseca pratiti odgovor na terapiju		
2. Uklanjanje metastaza ako su postale resektabilne na terapiju**		
3. Nastaviti prije ordiniran protokol bez biološke terapije***		
* za maksimalni učinak očekivano je vrijeme od 12 – 16 tjedana nakon sistemskog predoperativnog liječenja		
**zahvat je potrebno učiniti čim se postigne resektabilnost da bi se izbjegla hepatotoksičnost kemoterapije		
*** ukupno perioperativno liječenje traje 6 mjeseci		



Tablica 4 Liječenje raka debelog crijeva s neresektabilnim metastazama prema hrvatskim smjernicama(99)

Prva linija sistemske kemoimunoterapije				Druga linija sistemske kemoimuno terapije			
Pacijenti mogu podnijeti intenzivno liječenje				Pacijenti ne mogu podnijeti intenzivno liječenje			
bez obzira na KRAS- status tumora +/- bevacizumab	KRAS/ NRAS divlji tip tumora	adjuvantna terapija temeljenu na oksaliplatin metastaze se pojavile <12 mj. od terapije	adjuvantna terapija temeljena na oksaliplatinu metastaze se pojavile >12 mj. od terapije	bez obzira na KRAS- status tumora	5FU +/- bevacizumab	KRAS/ NRAS divlji tip tumora	KRAS/ NRAS divlji tip tumora
FOLFIRI	FOLFIRI + cetuksimab ili panitumumab	liječenje temeljeno na irinotekanu +/- biološka terapija	uobičajena prva linija sistemskog liječenja	iriotekan + cetuksimab ili panitumumab	iriotekan + cetuksimab	iriotekan + cetuksimab ili panitumumab	iriotekan +/- bevacizumab
FOLFOXIRI	FOLFIRI + cetuksimab ili panitumumab	na irinotekanu +/- biološka terapija	prva linija sistemskog liječenja	iriotekan + cetuksimab ili panitumumab	iriotekan + cetuksimab	iriotekan + cetuksimab ili panitumumab	iriotekan +/- bevacizumab/ ziv- alfibercept/ ramucirumab
FOLFOX	FOLFIRI + cetuksimab ili panitumumab	na irinotekanu +/- biološka terapija	prva linija sistemskog liječenja	iriotekan + cetuksimab ili panitumumab	iriotekan + cetuksimab	iriotekan + cetuksimab ili panitumumab	FOLFIRI + cetuksimab/ panitumumab
CAPEOX	CAPEOX	na irinotekanu +/- biološka terapija	prva linija sistemskog liječenja	iriotekan + cetuksimab ili panitumumab	CAPEOX	CAPEOX	Iriotekan + cetuksimab/ panitumumab

## ZAHVALE

Najprije bih zahvalila svom mentoru, doc. dr. sc. Nevenu Baršiću.

Zahvaljujem svojim prijateljima Ivoru, Niki i Tini što su me kao malog pokislog psa prihvatili i udomili na prvoj godini fakulteta te prošli sa mnom sve moje vesele dane, a još više im zahvaljujem što su pretrpjeli sve moje loše. Također im zahvaljujem što nam rijetko fali četvrti za belu. Nadam se da se Ivor i Nika ne će ljutiti, ali posebno još zahvaljujem Tini koja je kao moja cimerica posljednje četiri godine pretrpjela sve moje hirove, tjeskobe, iracionalna razmišljanja, kasna spavanja i još kasnija buđenja. Hvala ti što si mi svojim *rantovima* upotpunila tišine u danu, življenje u domu ne bi bilo isto bez tebe!

Hvala Klari što je uvijek bila uz mene kao objektivna i staložena osoba koja treba osobi poput mene koja stalno živi u izmišljenom svijetu. Zahvaljujem i na mojoj prvoj vožnji kanuom, pogotovo kad ja samo sjedim i ništa ne radim, nadam se da će tako biti i u novom kanuu!

Zahvaljujem Fabi na stalnim *brunchevima* i dangubljenjima te motivaciji da budem najbolja verzija sebe.

Matiji hvala što je u zadnjih godinu dana pretrpio puno višesatnih razgovora sa mnom te me poštedio gledanja GOT-a.

Luci zahvaljujem na svakom piću dan prije ispita je nam je mozak postao kaša i želimo bar na par sati zaboraviti na obveze.

Zahvaljujem i svojoj potpori u Osijeku, Eni i Moniki, koje me uvijek spremno dočekaju kad se na par dana (a umalo i na par sati zahvaljujući stanju HŽ-a) vratim kući i informiraju o novim pričama Osijeka. Eni posebno zahvaljujem na druženju već 15-ak godina i pravim savjetima s kojima već zaslužuje posao na njenoj željenoj specijalizaciji i nadam se da će ga brzo dobiti!

I za kraj, ali najviše, zahvaljujem svojoj obitelji, mami i Dominiku, što su uvijek imali razumijevanja za mene, što su išli sa mnom i na prijemni i na upise. Bez vas evidentno ne bih bila tu gdje jesam! Hvala vam!

## LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
2. HZJZ. HZJZ, Registar za rak Croatian National Cancer Registry INCIDENCIJA RAKA U HRVATSKOJ Bilten 2019. Bilten. 2019;(37).
3. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–91.
4. Kasi PM, Shahjehan F, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Merchea A. Rising Proportion of Young Individuals With Rectal and Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2019;18(1):e87–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.10.002>
5. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: Systematic review. *Genet Med*. 2015;17(9):702–12.
6. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;10(6):639–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.01.010>
7. Hermann Brenner, Jenny Chang-Claude, Christoph M. Seiler AR and MH. Protection From Colorectal Cancer After Colonoscopy A Population-Based, Case–Control Study. *Ann Intern Med*. 2011;172(1):ITC1–14.
8. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: A meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23(6):532–9.
9. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskeva E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: Umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017;356:1–10.
10. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6(6).
11. ACS. Colorectal Cancer Facts and Figures 2020-2022. Am cancer Soc [Internet]. 2020;66(11):1–41. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2020-2022.pdf>
12. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10207):1467–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
13. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018;25(6):1454–5. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6462-1>
14. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep29765>
15. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11767–76.
16. Okholm C, Mollerup TK, Schultz NA, Strandby RB, Achiam MP. Synchronous and

- metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer. *Dan Med J*. 2018;65(12):1–6.
17. HZJZ. Epidemiologija raka debelog crijeva u Hrvatskoj. *HZJZ*. 2022;1–4.
  18. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA*. 2021;325(7):669–85.
  19. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - A systematic review. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2015;41(3):300–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2014.11.001>
  20. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2016;15(1):67–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2015.07.004>
  21. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, Chiu HM, Corley DA, Cuatrecasas M, et al. World Endoscopy Organization Consensus Statements on. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;1–17. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.038>
  22. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of Interval Cancer. *N Engl J Med*. 2010;1795–803.
  23. Shaukat A, Rector TS, Church TR, Lederle FA, Kim AS, Rank JM, et al. Longer Withdrawal Time Is Associated With a Reduced Incidence of Interval Cancer After Screening Colonoscopy. *Gastroenterology* [Internet]. 2015;149(4):952–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.044>
  24. Body A, Prenen H, Latham S, Lam M, Tipping-Smith S, Raghunath A, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. *Cancer Manag Res*. 2021;13:2567–79.
  25. Nerad E, Lahaye MJ, Nelemans P, Bakers FCH, Beets GL, Beets-tan RGH, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer : 2016;(November):1–12.
  26. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(SUPPL.6).
  27. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiat W, et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*. 2014;101(6):613–21.
  28. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, The ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(July):iii1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu260>
  29. Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2018;27(2):377–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.11.010>
  30. Wu C. Systemic Therapy for Colon Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2018;27(2):235–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.11.001>
  31. Steup WH. Surgery for cancer of the colon and rectum. *Ann Oncol* [Internet]. 1994;5(SUPPL. 3):91–5. Available from:

- [http://dx.doi.org/10.1093/annonc/5.suppl\\_3.S91](http://dx.doi.org/10.1093/annonc/5.suppl_3.S91)
32. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage iv colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg.* 2010;34(4):797–807.
  33. Xu Z, Becerra AZ, Fleming FJ, Aquina CT, Dolan JG, Monson JR, et al. Treatments for Stage IV Colon Cancer and Overall Survival. *J Surg Res* [Internet]. 2019;242(301):47–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.034>
  34. Xu Z, Becerra AZ, Aquina CT, Hensley BJ, Justiniano CF, Boodry C, et al. Emergent Colectomy Is Independently Associated with Decreased Long-Term Overall Survival in Colon Cancer Patients. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2017;21(3):543–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-017-3355-8>
  35. Beham A, Rentsch M, Pülmann K, Mantouvalou L, Spatz H, Schlitt HJ, et al. Survival benefit in patients after palliative resection vs non-resection colon cancer surgery. *World J Gastroenterol.* 2006;12(41):6634–8.
  36. Iii ABB, Venook AP, Al-hawary MM, Cederquist L, Chen Y, Ciombor KK, et al. CE NCCN Guidelines ® Insights Colon Cancer , Version 2 . 2018 Featured Updates to the NCCN Guidelines. 2018;(4):359–69.
  37. Xu H, Xia Z, Jia X, Chen K, Li D, Dai Y, et al. Primary Tumor Resection Is Associated with Improved Survival in Stage IV Colorectal Cancer: An Instrumental Variable Analysis. *Sci Rep.* 2015;5(November):1–8.
  38. Haskins IN, Ju T, Skancke M, Kuang X, Amdur RL, Brody F, et al. Right Colon Resection for Colon Cancer: Does Surgical Approach Matter? *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2018;28(10):1202–6.
  39. Kang J, Park YA, Baik SH, Sohn SK, Lee KY. A Comparison of Open, Laparoscopic, and Robotic Surgery in the Treatment of Right-sided Colon Cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech.* 2016;26(6):497–502.
  40. Keller D, Stein SL. Facilitating return of bowel function after colorectal surgery: Alvimopan and gum chewing. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013;26(3):186–90.
  41. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gönen M, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: Results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2138–46.
  42. Battula N, Tsapralis D, Mayer D, Isaac J, Muiesan P, Sutcliffe RP, et al. Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: A single-centre, 13-year experience. *Hpb.* 2014;16(2):157–63.
  43. De Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, 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.* 2009;250(3):440–7.
  44. Imai K, Benitez CC, Allard MA, Vibert E, Cunha AS, Cherqui D, et al. Failure to achieve a 2-stage hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2015;262(5):772–9.
  45. Vigano L, Laurent A, Tayar C, Tomatis M, Ponti A, Cherqui D. The learning curve in laparoscopic liver resection: Improved feasibility and reproducibility. *Ann Surg.* 2009;250(5):772–80.
  46. Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2013;100(11):1414–20.
  47. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic

- response to preoperative chemotherapy: A new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5344–51.
48. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;239(6):818–27.
  49. House MG, Kemeny NE, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, Paty PB, et al. Comparison of adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusional chemotherapy after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*. 2011;254(6):851–6.
  50. Cercek A, D'Angelica M, Power D, Capanu M, Gewirtz A, Patel D, et al. Floxuridine hepatic arterial infusion associated biliary toxicity is increased by concurrent administration of systemic bevacizumab. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):479–86.
  51. Moorcraft SY, Ladas G, Bowcock A, Chau I. Management of resectable colorectal lung metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2016;33(3):285–96.
  52. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: A 30-year population-based study. *Gut*. 2010;59(10):1383–8.
  53. Embún R, Fiorentino F, Treasure T, Rivas JJ, Molins L. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: A prospective study of demography and clinical characteristics of 543 patients in the Spanish colorectal metastasectomy registry (GECMP-CCR). *BMJ Open*. 2013;3(5).
  54. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review of Published Series. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(1):324–38.
  55. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, et al. Prognostic Factors for Recurrence After Pulmonary Resection of Colorectal Cancer Metastases. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2009;87(6):1684–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.03.034>
  56. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):572–9.
  57. Andres A, Mentha G, Adam R, Gerstel E, Skipenko OG, Barroso E, et al. Surgical management of patients with colorectal cancer and simultaneous liver and lung metastases. *Br J Surg*. 2015;102(6):691–9.
  58. Gonzalez M, Robert JH, Halkic N, Mentha G, Roth A, Perneger T, et al. Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg*. 2012;36(2):386–91.
  59. Comito T, Cozzi L, Clerici E, Campisi MC, Liardo RLE, Navarra P, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: A safe and effective approach. *BMC Cancer*. 2014;14(1):1–8.
  60. Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1709–19.
  61. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal

- carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3737–43.
62. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):681–5.
  63. Levine EA, Stewart IV JH, Shen P, Russell GB, Loggie BL, Votanopoulos KI. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Experience with 1,000 patients. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2014;218(4):573–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.013>
  64. Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills SD, et al. Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *JAMA Surg*. 2014;149(2):170–5.
  65. Guo Y, Shi M, Shen X, Yang C, Yang L, Zhang J. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/leucovorin plus irinotecan in the treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2014;13(2):110–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2013.12.004>
  66. Guo Y, Xiong BH, Zhang T, Cheng Y, Ma L. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest*. 2016;34(2):94–104.
  67. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9582):135–42.
  68. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T, Murata K, et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1539–46.
  69. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(13):1306–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00122-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00122-9)
  70. Mattison LK, Fourie J, Desmond RA, Modak A, Saif MW, Diasio RB. Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians. *Clin Cancer Res*. 2006;12(18):5491–5.
  71. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):210–6.
  72. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):23–30.
  73. Piawah S, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2019;125(23):4139–47.
  74. Langer EM, Kendsersky ND, Daniel CJ, Kuziel GM, Pelz C, Murphy KM, et al. ZEB1-repressed microRNAs inhibit autocrine signaling that promotes vascular



- mimicry of breast cancer cells. *Oncogene* [Internet]. 2018;37(8):1005–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2017.356>
75. Riechelmann R, Grothey A. Antiangiogenic therapy for refractory colorectal cancer: Current options and future strategies. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(2):106–26.
  76. Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. *Target Oncol*. 2017;12(5):599–610.
  77. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2239–46.
  78. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the TREE study. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3523–9.
  79. Tang PA, Cohen SJ, Kollmannsberger C, Bjarnason G, Virik K, MacKenzie MJ, et al. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(21):6023–31.
  80. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomý R, Prausová J, Ruff P, Van Hazel GA, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer*. 2014;50(2):320–31.
  81. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): A randomised, double-blind. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499–508.
  82. Mody K, Baldeo C, Bekaii-Saab T. Antiangiogenic therapy in colorectal cancer. *Cancer J (United States)*. 2018;24(4):165–70.
  83. Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra† SK. Targeting the HGF/Met signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16(6):553–72.
  84. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(4):337–45.
  85. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408–17.
  86. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, 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* [Internet]. 2011;377(9783):2103–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60613-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60613-2)
  87. Fakih M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* [Internet]. 2010;17 Suppl 1:S18-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680104> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2901793>
  88. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: Prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2648–57.

89. Liu Z, Zhang L, Xu X, Pan Y, Chen D, Liu D, et al. Current status of immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer Res Prev Treat.* 2020;47(12):925–30.
90. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–64.
91. Sánchez-Guillén L, Arroyo A. Immunonutrition in patients with colon cancer. *Immunotherapy.* 2020;12(1):5–8.
92. Cameron Fi, Whiteside G, Perry C. Ipilimumab: First global approval. *Drugs.* 2011;71(10):1355–65.
93. Eng C, Kim TW, Bendell J, Argilés G, Tebbutt NC, Di Bartolomeo M, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):849–61.
94. Fan A, Wang B, Wang X, Nie Y, Fan D, Zhao X, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: Current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci.* 2021;17(14):3837–49.
95. Zak KM, Grudnik P, Guzik K, Zieba BJ, Musielak B, Dömling A, et al. Structural basis for small molecule targeting of the programmed death ligand 1 (PD-L1). *Oncotarget.* 2016;7(21):30323–35.
96. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science (80- ).* 2017;357(6349):409–13.
97. Gubin MM, Zhang X, Schuster H, Caron E, Ward JP, Noguchi T, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature.* 2014;515(7528):577–81.
98. Chu JN, Choi J, Ostvar S, Torchia JA, Reynolds KL, Tramontano A, et al. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability–high/mismatch repair–deficient metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2019;125(2):278–89.
99. Vrdoljak E, Pleština S, Omrčen T, Juretić A, Belac Lovasić I, Krznarić Ž, et al. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva. *Liječnički vjesnik.* 2018;9–10(140):241–7.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 21.4.1997. u Osijeku.

Od 2004. do 2012. pohađala sam Osnovnu školu Vladimira Becića u Osijeku. Tijekom svog osnovnoškolskog obrazovanja sudjelovala sam u mnogim vannastavnim i izvanškolskim aktivnostima poput glumačkih sati u Dječjem kazalištu Branka Mihaljevića u Osijeku, sati latinoameričkog i standardnog plesa u D&D-u te pripreme za natjecanje iz Prve pomoći u 7. razredu osnovne. Zatim sam 2012. upisala Isusovačku klasičnu gimnaziju s pravom javnosti u Osijeku gdje sam sudjelovala u mnogim županijskim natjecanjima iz kemije, biologije, matematike i grčkog jezika te na English in action u sekciji drame. 2016. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu gdje sam 2021./2022. godine bila demonstratorica na predmetu Klinička propedeutika. 2021. godine također upisujem tečaj Hrvatskog znakovnog jezika kojeg sam položila 2 semestra s odličnim uspjehom.