



UNIVERZITET U NIŠU  
MEDICINSKI FAKULTET



**Miljana M. Džunić**

**POREĐENJE EFIKASNOSTI DVA TIPA BIOLOŠKE  
TERAPIJE U KOMBINACIJI SA HEMIOTERAPIJOM  
U PRVOJ LINIJI LEČENJA PACIJENATA SA  
KOLOREKTALNIM KARCINOMOM BEZ MUTACIJA  
U RAS GENIMA I SA METASTAZAMA U JETRI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2023.



UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE



**Miljana M. Džunić**

**A COMPARISON OF THE EFFICACY OF TWO  
TYPES OF BIOLOGICAL THERAPY COMBINED  
WITH CHEMOTHERAPY IN THE FIRST LINE  
TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL  
CANCER WITHOUT RAS GENES MUTATION AND  
WITH LIVER METASTASES**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2023.

## Zahvalnica

*Zahvaljujem se svome učitelju i mentoru Prof. dr Svetislavu Vrbiću za usmeravanje, pomoć i primer u naučnom i stručnom radu.*

*Mnogo hvala uvaženim članovima komisije Prof. dr Miroslavu Stojanoviću, Prof. dr Ivanu Nikoliću, Doc. dr Ivanu Petkoviću i Doc. dr Ani Cvetanović za korisne savete.*

*Zahvalna sam svojim kolegama Dr Mirjani Stanić, Dr Nataši Simonović, Dr Saši Diniću i Dr Dušanu Mitiću na iskrenoj podršci u izradi ove disertacije.*

*Zahvaljujem se pacijentima koji su učestvovali u ovom istraživanju i njihovim porodicama.*

*Veliku zahvalnost dugujem svojim roditeljima Miroslavu i Koviljki Pejčić i suprugu Dejanu Džuniću za neizmernu ljubav, podršku i razumevanje.*

*Disertaciju posvećujem svojim kćerkama, Jovani, Divni i Dunji Džunić, da nikad ne odustaju od svojih snova.*

*Miljana Džunić*

*2023*

## Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:	Prof. dr Svetislav Vrbić, redovni profesor za užu naučnu oblast Onkologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
Naslov:	Poređenje efikasnosti dva tipa biološke terapije u kombinaciji sa hemioterapijom u prvoj liniji lečenja pacijenata sa kolorektalnim karcinomom bez mutacija u RAS genima i sa metastazama u jetri
Rezime:	<p>Kod bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri bez mutacija u RAS genima, u prvoj liniji lečenja mogu se primeniti kako antitelo usmereno na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), tako i antitela koja blokiraju receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR). Cilj istraživanja je utvrditi koji tip biološke terapije u kombinaciji sa hemioterapijom je efikasniji kod bolesnika sa jetrenim metastazama kolorektalnog karcinoma bez mutacija u RAS genima. Ovo prospektivno istraživanje je uključilo 101 bolesnika lečenih na Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra Niš, od kojih je 50 primalo anti-VEGF terapiju bevacizumab, a 51 bolesnik bio lečen anti-EGFR terapijom (cetuksimab ili panitumumab) uz hemioterapiju. Bolesnici lečeni anti-EGFR terapijom imali su značajno veću stopu odgovora na terapiju (70,6 vs. 50%; <math>p=0,034</math>), veću dubinu terapijskog odgovora (<math>p=0,004</math>) i veću stopu resekcije metastaza (66,67% vs. 46%; <math>p=0,036</math>) nego lečeni bevacizumabom. Preživljavanje bez progresije bolesti bilo je značajno duže u grupi na anti-EGFR tretmanu (12,1 vs. 8,5 meseci; <math>HR=0,599</math>; 95% <math>CI[0,392-0,915]</math>; <math>p=0,016</math>). Značajno manji rizik za progresiju imale su žene (<math>HR=0,41</math>; 95% <math>CI[0,19-0,89]</math>; <math>p=0,025</math>), bolesnici stariji od 50 godina (<math>HR=0,54</math>; 95% <math>CI[0,34-0,85]</math>; <math>p=0,009</math>), bolesnici sa levostranim primarnim tumorom (<math>HR=0,61</math>; 95% <math>CI[0,38-0,99]</math>; <math>p=0,047</math>), sa brojem metastaza <math>\geq 5</math> (<math>HR=0,35</math>; 95% <math>CI[0,13-0,91]</math>; <math>p=0,032</math>) i veličinom metastaza <math>&gt;5cm</math> (<math>HR=0,51</math>; 95% <math>CI[0,30-0,87]</math>; <math>p=0,014</math>) ako su lečeni anti-EGFR antitelima u odnosu na bevacizumab. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju između bolesnika lečenih anti-EGFR i anti-VEGF terapijom (30,4 vs. 25,5 meseci; <math>HR=0,81</math>; 95% <math>CI[0,50-1,30]</math>, <math>p=0,384</math>). Bolesnici sa odličnim performans statusom (ECOG 0) imali su značajno duže preživljavanje i manji rizik za smrtni ishod ako su lečeni anti-EGFR antitelima (38,5 vs. 23,1 mesec; <math>HR=0,35</math>; 95% <math>CI[0,15-0,82]</math>; <math>p=0,016</math>). Distribucija izraženih neželjenih efekata (gradus <math>\geq 3</math>) nije se značajno razlikovala između ispitivanih grupa (37,2% vs. 30%; <math>p=0,44</math>). Kod bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri bez RAS mutacija, biološka terapija prve linije trebalo bi da bude usmerena na EGFR blokadu.</p>
Naučna oblast:	Medicina
Naučna disciplina:	Onkologija
Ključne reči:	Kolorektalni karcinom, metastaze u jetri, biološka terapija, preživljavanje, efikasnost

UDK:	616.348/.351-006.6:616.36-033.2-085
CERIF klasifikacija:	B 007 Medicina (čovjek i kičmenjaci) B 200 Citologija, onkologija, kancerologija
Tip licence kreativne zajednice:	<b>CC BY-NC-ND</b>

## Data on Doctoral Dissertation

Doctoral supervisor: Professor Svetislav Vrbić, MD, PhD, Professor, Scientific discipline Oncology, Medical Faculty, University in Niš

Title: A Comparison of the Efficacy of Two Types of Biological Therapy Combined with Chemotherapy in the First Line Treatment of Patients with Colorectal Cancer without RAS Genes Mutations and with Liver Metastases

Abstract: In patients with liver metastases of colorectal cancer without RAS genes mutations, antibodies directed towards vascular endothelial growth factor (VEGF) as well as antibodies that block epidermal growth factor receptor (EGFR) may be used in the first line treatment. The aim of the study is to define which type of biological therapy in combination with chemotherapy is more effective in patients with liver metastases of colorectal cancer without RAS genes mutations. This prospective study included 101 patients treated in Clinic of oncology, University Clinical Centre of Niš, of which 50 patients received anti-VEGF therapy bevacizumab, and 51 patients were treated with anti-EGFR therapy (cetuximab or panitumumab) and chemotherapy. Patients that received anti-EGFR therapy had significantly better response rate (70,6 vs. 50%;  $p=0,034$ ), depth of response ( $p=0,004$ ) and metastases resection rate (66,67% vs. 46%;  $p=0,036$ ) than treated with bevacizumab. Progression free survival was significantly longer in the anti-EGFR treatment group (12,1 vs. 8,5 months;  $HR=0,599$ ; 95%CI[0,392-0,915];  $p=0,016$ ). Significantly lower risk for progression had women ( $HR=0,41$ ; 95%CI[0,19-0,89];  $p=0,025$ ), patients older than 50 years ( $HR=0,54$ ; 95%CI[0,34-0,85];  $p=0,009$ ), patients with left-sided primaries ( $HR=0,61$ ; 95%CI[0,38-0,99];  $p=0,047$ ), with the number of metastases  $\geq 5$  ( $HR=0,35$ ; 95%CI[0,13-0,91];  $p=0,032$ ) and diameter of metastases  $>5$ cm ( $HR=0,51$ ; 95%CI[0,30-0,87];  $p=0,014$ ) when treated with anti-EGFR agents than with bevacizumab. There were no significant difference in overall survival in patients treated with anti-EGFR and anti-VEGF agents (30,4 vs. 25,5 months;  $HR=0,81$ ; 95%CI[0,50-1,30],  $p=0,384$ ). Patients with excellent performance status (ECOG 0) had significantly longer survival and lower risk for death if treated with anti-EGFR therapy (38,5 vs. 23,1 months;  $HR=0,35$ ; 95%CI[0,15-0,82];  $p=0,016$ ). Distribution of serious adverse effects (grade  $\geq 3$ ) was not significantly different between treatment groups (37,2% vs. 30%;  $p=0,44$ ). In patients with liver metastases of colorectal cancer without RAS genes mutations, biological treatment of first line should be directed towards EGFR blockade.

Scientific Field: Medicine

Scientific Discipline: Oncology

Key Words: Colorectal cancer, liver metastases, biological therapy, survival, efficacy

UDC: 616.348/.351-006.6:616.36-033.2-085

CERIF  
Classification:

B 007 Medicine (human and vertebrates) B 200 Cytology, oncology, cancerology
---

Creative  
Commons  
License Type:

<b>CC BY-NC-ND</b>
--------------------

## Lista skraćenica

<b>ACE</b>	Angiotenzin konvertujući enzim
<b>AJCC</b>	Združeni američki komitet za rak (eng. American Joint Committee on Cancer)
<b>APC</b>	Adenomatozna polipoza kolona (eng. Adenomatous Polyposis Coli)
<b>CA 19-9</b>	Karbohidratni antigen 19-9
<b>CA 125</b>	Kancer antigen 125
<b>CDX2</b>	eng. Caudal Type Homeobox 2
<b>CEA</b>	Karcinoembrionalni antigen
<b>CIMP</b>	Fenotip hipermetilisanog CpG ostrvca (eng. CpG island hypermethylation phenotype)
<b>CIN</b>	Hromozomska nestabilnost (eng. Chromosomal Instability)
<b>CK7</b>	Citokeratin 7
<b>CK20</b>	Citokeratin 20
<b>CR</b>	Kompletna remisija
<b>CTCAE</b>	Eng. Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>CTLA 4</b>	Protein 4 povezan sa citotoksičnim T limfocitima (eng. Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)
<b>DNK/DNA</b>	Dezoksiribonukleinska kiselina (eng. Deoxyribonucleic acid)
<b>ECOG</b>	Istočna grupa za saradnju u onkologiju (eng. Cooperative Oncology Group)
<b>EGFR/HER1</b>	Epidermalni faktor rasta (eng. Human Epidermal Growth Factor)
<b>ESMO</b>	Evropsko udruženje medikalnih onkologa (eng. European Society of Medical Oncology)
<b>FAP</b>	Familijarna adenomatozna polipoza (eng. Familial Adenomatous Polyposis)
<b>FGFR</b>	Receptor za fibroblastni faktor raste (eng. Fibroblast Growth Factor Receptor)
<b>FLR</b>	Budući ostatak jetre (eng. Future Liver Remnant).
<b>GLOBOCAN</b>	Globalna observatorija za rak (eng. Global Cancer Observatory)
<b>GTP</b>	Guanozin-trifosfat
<b>HRAS</b>	Harvijev virus sarkoma pacova (eng. Harvey rat sarcoma virus)
<b>KI</b>	Karnofski indeks (eng. Karnofsky index)
<b>KRAS</b>	Kirstenov virus sarkoma pacova (eng. Kirsten rat sarcoma virus)
<b>LV</b>	Leukovorin



<b>MAPK</b>	Mitogenom aktivisani protein-kinazni put ( eng. Mitogen Activated Protein Kinase Pathway)
<b>MMR</b>	Popravka pogrešno sparenih baza (eng. Mismatch Repair)
<b>MSCT</b>	Multislajsna kompjuterizovana tomografija
<b>MSI</b>	Mikrosatelitska nestabilnost (eng. Microsatellite Instability)
<b>MUTYH</b>	MutY DNK glikozilaza (eng. MutY DNA glycozylaze)
<b>NRAS</b>	Virus neuroblastoma pacova (eng. Neuroblastoma Rat Viral Oncogene)
<b>NTHL1</b>	Protein 1 sličan endonukleazi III (eng. endonuclease III like protein 1)
<b>OS</b>	Ukupno preživljavanje (eng. Overall Survival)
<b>PCR</b>	Lančana reakcija polimeraze (eng. Polymerase Chain Reaction)
<b>PD</b>	Progresija bolesti (eng. Progressive disease)
<b>PD1</b>	Receptor za za programiranu ćelijsku smrt (eng. Programmed Death Receptor)
<b>PD-L1</b>	Ligand 1 za progremiranu ćelijsku smrt (eng. Programmed Death Ligand 1)
<b>PDGFR</b>	Receptor za trombocitni faktor rasta (eng. Platelet Derived Growth Factor Receptor)
<b>PFS</b>	Preživljavanje bez progresije bolesti (eng. Progression Free Survival)
<b>PR</b>	Parcijalna remisija
<b>RECIST</b>	Eng. Response Evaluation in Solid Tumours
<b>SD</b>	Stabilna bolest (eng. Stable Disease)
<b>TIE</b>	Angiopoetin 1 receptor
<b>TNM</b>	Tumor, Nodusi, Metastaze (eng. Tumour, Node, Metastases)
<b>UICC</b>	Internacionalna unija protiv raka (eng. International Union Against Cancer)
<b>VEGF</b>	Vaskularni endotelni faktor rasta (eng. Vascular Endothelial Growth Factor)
<b>VEGFR</b>	Receptor za vaskularni endotelni faktor rasta (eng. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
<b>Vs.</b>	Nasuprot (lat. versus)
<b>Wnt</b>	eng. Wingless and Int-1
<b>5-FU</b>	5-fluorouracil

# Sadržaj

<b>1. UVOD I PREGLED LITERATURE .....</b>	<b>1</b>
1.1. Epidemiologija kolorektalnog karcinoma .....	1
1.2. Faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma.....	3
1.2.1. Promenljivi faktori rizika .....	3
1.2.1.1. Ishrana.....	3
1.2.1.2. Gojaznost .....	4
1.2.1.3. Štetne navike .....	4
1.2.2. Nepromenljivi faktori rizika .....	4
1.2.2.1. Starost .....	4
1.2.2.2. Kolorektalni adenom/karcinom.....	4
1.2.2.3. Inflamatorna bolest creva.....	5
1.2.3. Nasledni kolorektalni kancerski sindromi.....	5
1.2.3.1. Linčov sindrom .....	5
1.2.3.2. Familijarna adenomatozna polipoza.....	6
1.3. Patogeneza kolorektalnog karcinoma.....	7
1.3.1. Polip-karcinom sekvenca .....	7
1.3.2. Molekularno-genetski mehanizmi nastanka kolorektalnog karcinoma .....	8
1.4. Klinička slika i dijagnoza .....	9
1.5. Patohistologija.....	10
1.6. Stadiranje .....	11
1.7. Prognostički faktori.....	13
1.7.1. Stadijum bolesti .....	13
1.7.2. Patohistološki prognostički faktori .....	13
1.7.3. Klinički prognostički faktori .....	13
1.7.3.1. Performans status .....	13
1.7.3.2. Drugi klinički prognostički faktori.....	14
1.8. Tumorski markeri.....	14
1.8.1. Karcinoembrionalni antigen .....	15
1.8.2. Karbohidratni antigen 19-9 .....	16
1.9. Metastatski kolorektalni karcinom.....	17
1.9.1. Proces metastaziranja.....	17
1.9.2. Lokalizacija metastaza .....	17

1.10. Lečenje metastatskog kolorektalnog karcinoma .....	18
1.10.1. Multidisciplinarni pristup .....	18
1.10.2. Cilj lečenja.....	18
1.10.3. Individualne karakteristike bolesnika .....	18
1.10.4. Molekularno-genetske karakteristike kolorektalnog karcinoma .....	19
1.11. Sistemska terapija.....	19
1.11.1. Citostatska hemioterapija .....	19
1.11.1.1. 5-Fluorouracil.....	20
1.11.1.2. Kapecitabin .....	20
1.11.1.3. Irinotekan .....	20
1.11.1.4. Oksaliplatin .....	20
1.11.1.5. Kombinovani hemioterapijski režimi .....	21
1.11.1.6. Trifluridin-tipiracil .....	22
1.11.2. Biološka terapija .....	22
1.11.2.1. Antiangiogena terapija.....	22
1.11.2.1.1. Bevacizumab.....	23
1.11.2.1.2. Aflibercept i ramucirumab.....	23
1.11.2.2. Blokatori receptora za epidermalni faktor rasta .....	23
1.11.2.2.1. Cetuksimab i panitumumab .....	24
1.11.2.2.2. Klinička efikasnost anti-EGFR terapije .....	24
1.11.2.2.3. Rezistencija na anti-EGFR antitela .....	25
1.11.3. Imunoterapija.....	26
1.11.4. Ciljana molekularna terapija.....	27
1.11.4.1. Regorafenib .....	27
1.11.4.2. Enkorafenib .....	27
1.12. Hirurško lečenje .....	28
1.12.1. Hirurgija primarnog tumora .....	28
1.12.2. Hirurgija metastaza .....	28
1.12.2.1. Tehnički kriterijumi resektabilnosti .....	29
1.12.2.2. Onkološki kriterijumi resektabilnosti .....	29
1.13. Lečenje resektabilnih metastaza u jetri.....	30
1.14. Lečenje potencijalno resektabilnih/neresektabilnih metastaza u jetri .....	30
<b>2. HIPOTEZE .....</b>	<b>32</b>

<b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>33</b>
3.1. Primarni cilj .....	33
3.2. Sekundarni ciljevi.....	33
<b>4. BOLESNICI I METODE .....</b>	<b>35</b>
4.1. Bolesnici .....	35
4.2. Procedure .....	36
4.3. Parametri efikasnosti terapije.....	38
4.4. Neželjeni efekti tretmana .....	38
4.5. Etički aspekti istraživanja .....	39
4.6. Veličina uzorka i snaga studije .....	39
4.7. Statistička obrada podataka .....	39
<b>5. REZULTATI .....</b>	<b>41</b>
5.1. Analiza cele ispitivane populacije.....	41
5.1.1. Demografski podaci, performans status i komorbiditeti.....	41
5.1.2. Karakteristike primarnog tumora.....	41
5.1.3. Karakteristike metastaza .....	43
5.1.4. Tumor markeri.....	44
5.1.5. Sistemska terapija .....	44
5.1.6. Neželjeni efekti tretmana .....	45
5.1.7. Odgovor na terapiju i resekcija jetre.....	46
5.1.8. Preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje .....	47
5.1.9. Faktori rizika za progresiju bolesti .....	47
5.1.10. Faktori rizika za smrtni ishod .....	48
5.2. Poređenje grupa bolesnika prema tipu biološke terapije .....	50
5.2.1. Demografske karakteristike, performans status i komorbiditeti.....	50
5.2.2. Karakteristike primarnog tumora.....	50
5.2.3. Karakteristike metastaza .....	51
5.2.4. Tumorski markeri .....	52
5.2.5. Primijenjena hemioterapija.....	53
5.2.6. Neželjeni efekti tretmana .....	53
5.2.7. Odgovor na terapiju .....	55
5.2.8. Operacija metastaza u jetri prema grupama biološke terapije.....	57
5.2.9. Preživljavanje bez progresije bolesti prema grupama biološke terapije.....	57

5.2.10. Faktori rizika za progresiju bolesti prema biološkoj terapiji.....	58
5.2.11. Ukupno preživljavanje prema biološkoj terapiji .....	59
5.2.12. Faktori rizika za smrtni ishod prema biološkoj terapiji .....	60
5.3. Poređenje grupa lečenih cetuksimab-om i panitumumab-om.....	62
5.3.1. Neželjeni efekti.....	62
5.3.2. Odgovor na terapiju .....	63
5.3.3. Operacija metastaza u jetri .....	63
5.3.4. Preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje .....	64
5.4. Prikaz bolesnice .....	67
<b>6. DISKUSIJA .....</b>	<b>71</b>
6.1. Prognostički faktori kod bolesnika sa metastazama u jetri kolorektalnog karcinoma bez RAS mutacija .....	71
6.2. Optimalna indukciona terapija kod RAS nemutiranog kolorektalnog karcinoma sa metastazama u jetri .....	73
6.3. Optimalna biološka terapija kod bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom bez RAS mutacija .....	78
6.4. Strana primarnog tumora i tip biološke terapije .....	80
6.5. Pol bolesnika i tip biološke terapije .....	82
6.6. Starost bolesnika i tip biološke terapije.....	83
6.7. Tumorsko opterećenje i tip biološke terapije.....	83
6.8. Performans status i tip biološke terapije.....	84
6.9. Neželjeni efekti tipova biološke terapije .....	84
6.10. Poređenje efikasnosti cetuksimaba i panitumumaba.....	85
6.11. Snaga i slabosti istraživanja .....	86
6.12. Precizna medicina u lečenju metastatskog kolorektalnog karcinoma .....	87
<b>7. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>89</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>91</b>
<b>9. SAŽETAK.....</b>	<b>107</b>
<b>10. ABSTRACT .....</b>	<b>108</b>
<b>11. PRILOZI.....</b>	<b>109</b>
<b>12. BIOGRAFIJA .....</b>	<b>112</b>

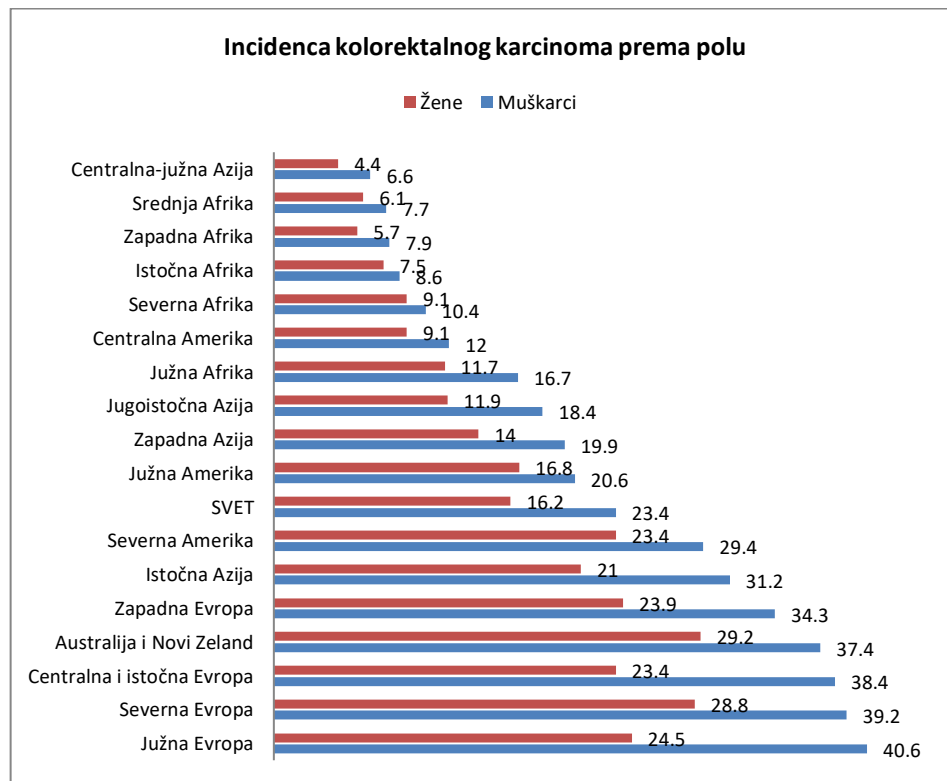
# 1. UVOD I PREGLED LITERATURE

## 1.1. Epidemiologija kolorektalnog karcinoma

Kolorektalni karcinom predstavlja značajan medicinski i socijalni problem, s obzirom da je vodeći uzrok oboljevanja i smrti od malignih bolesti. U svetu je 2020. godine registrovano 1 931 590 novoobolelih, što čini 10% pacijenata sa malignitetom, i 935 173 smrtnih slučajeva, čineći 9,4% mortaliteta od karcinoma (1).

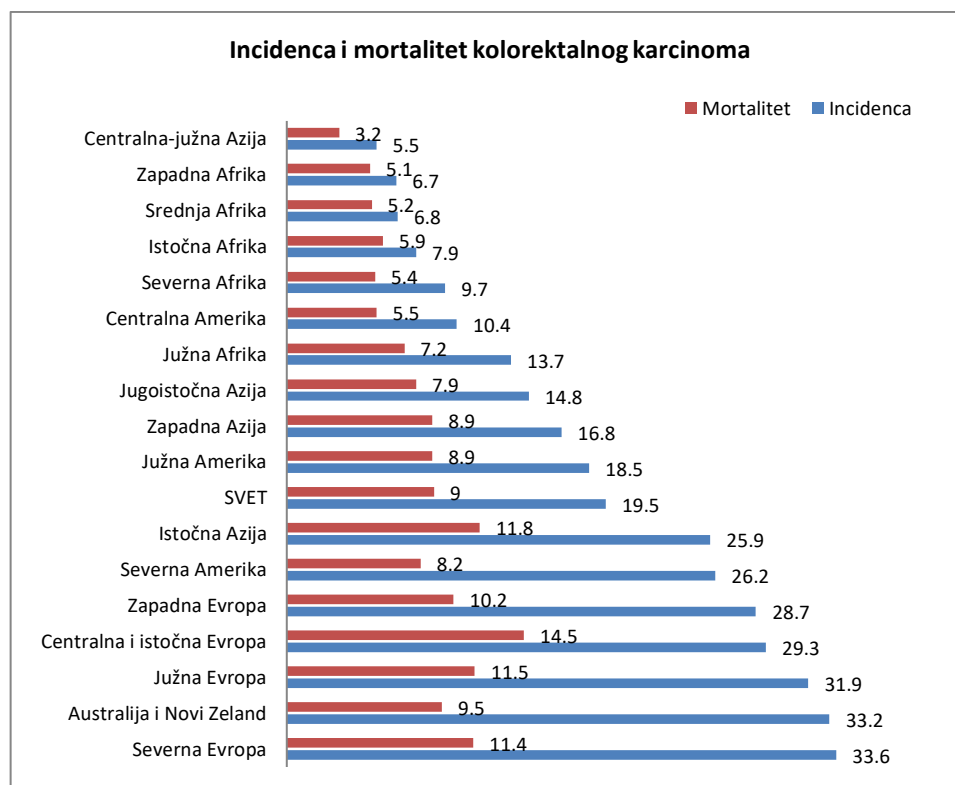
U odnosu na druge malignome, kolorektalni karcinom se nalazi na trećem mestu po učestalosti, nakon karcinoma pluća i dojke, a drugi je malignitet po smrtnosti, posle karcinoma pluća. U muškoj populaciji, kolorektalni karcinom je treći vodeći malignitet, posle karcinoma pluća i prostate. Kod žena se nalazi na drugom mestu po učestalosti, posle karcinoma dojke (2).

Bolest je nešto učestalija kod muškaraca nego kod žena (Grafikon 1). Incidenca raste sa starošću, dostižući maksimum posle 70. godine



**Grafikon 1.** Incidenca kolorektalnog karcinoma prema polu u regionima sveta za 2020. godinu (Preuzeto i prerađeno iz Sung H, 2021)

Globalna incidenca kolorektalnog karcinoma iznosi 19,5/100 000 stanovnika, a mortalitet je 9/100 000 stanovnika. Incidenca se u različitim regionima sveta razlikuje i do sedam puta. Najveća incidenca beleži se u razvijenom delu sveta, u zemljama Evrope, Australije i Severnoj Americi (Grafikon 2).



**Grafikon 2.** Standardizovane stope incidence i mortaliteta u regionima sveta za 2020. godinu (preuzeto i adaptirano iz Sung H, 2021)

Incidenca kolorektalnog karcinoma može se smatrati svojevrsnim markerom socio-ekonomskog razvoja, s obzirom da pokazuje trend porasta uporedo sa razvojem jedne zemlje (3). Ovo se objašnjava promenama životnog stila, koji postaje mahom sedentaran, bez dovoljno fizičke aktivnosti, ishranom predominantno životinjskog porekla, što dovodi do gojaznosti, kao i preteranom konzumacijom alkohola i duvana.

U Srbiji, kolorektalni karcinom je treći vodeći uzrok oboljevanja od raka, posle karcinoma pluća i karcinoma dojke. Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije Globalne observatorije za rak (GLOBOCAN), u Srbiji je 2020. godine registrovano 5989 novoobolelih, što čini 12,2% od ukupnog broja pacijenata sa malignim bolestima. Standardizovana stopa incidence iznosi 33,6/100 000, kod muškaraca je 46,4/100 000, a kod žena 22,8/100 000. Mortalitet iznosi 16,7/100 000 (4).

U poslednjih trideset godina u svetu se evidentira porast broja obolelih, ali i diskretan pad u mortalitetu. Razlog opadanja mortaliteta leži u sprovođenju sistematskog skrininga putem fekalnih testova na okultno krvarenje i kolonoskopije. Time se omogućava dijagnostikovanje bolesti u početnim stadijumima, koji su izlečivi, odnosno otkrivanje i uklanjanje prekursorskih lezija iz debelog creva. Sa druge strane, u zemljama bez postojanja skrining programa, incidenca i mortalitet su u konstantnom porastu (5). Evidentan je stabilan trend porasta incidence u populaciji mlađoj od 50 godina, za 1-4% godišnje (6). Zbog toga su i preporuke za otpočinjanje skrininga za kolorektalni karcinom kod osoba sa prosečnim rizikom za nastanak ove bolesti promenjene, te starosna granica sada iznosi 45 umesto 50 godina (7).

## **1.2. Faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma**

Kolorektalni karcinom nastaje delovanjem faktora sredine i naslednih faktora. Oko 95% slučajeva nastaje sporadično, kao posledica delovanja različitih faktora sredine, a samo kod oko 5% slučajeva etiologija se može pripisati genetskim faktorima.

Poznati su brojni faktori rizika koji su povezani sa nastankom ove bolesti. Faktori na koje se ne može uticati svrstani su u nepromenljive, a oni koji se mogu modifikovati spadaju u promenljive faktore rizika.

### ***1.2.1. Promenljivi faktori rizika***

Za nastanak kolorektalnog karcinoma u najvećoj meri su odgovorni faktori okoline, koji su odlike životnog stila visokorazvijenih kulturoloških i socijalnih sredina. Kako su svi ovi faktori podložni modifikaciji, opterećenje ovom bolešću moguće je značajno smanjiti. Tako na primer, samo promenom navika u ishrani stanovništva, obolevanje od kolorektalnog karcinoma moglo bi se redukovati za čak 70% (8).

#### **1.2.1.1. Ishrana**

Visok kalorijski unos, ishrana bogata mastima, proteinima životinjskog porekla, crvenim mesom i mesnim prerađevinama su nezavisni faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma. Koncept ishrane baziran na „zapadnjačkoj dijeti“ favorizuje razvoj bakterijske flore sposobne da razgradi žučne soli do karcinogenih N-nitrozo jedinjenja. Crveno meso sadrži hemska gvožđe koje katalizuje procese u crevima do kancerogenih jedinjenja (9). Takođe, u procesu pripreme mesa oslobađaju se heterociklični amini i policiklični aromatični ugljovodonici, koji imaju kancerogena svojstva. Sa druge strane,



ishrana bogata voćem, povrćem i dijetnim vlaknima ima protektivni efekat. Dijetna vlakna mogu razblažiti koncentraciju toksičnih materija u stolici i ubrzati kolonični tranzit (10).

#### 1.2.1.2. Gojaznost

Gojaznost, nedovoljna fizička aktivnost i sedentarni način života odgovorni su za 30% slučajeva kolorektalnog karcinoma. Postoje dokazi da povećana fizička aktivnost smanjuje rizik od oboljevanja, te da intenzitet i učestalost vežbanja stoje u obrnutoj korelaciji sa rizikom od razvoja raka kolorektuma (11).

#### 1.2.1.3. Štetne navike

Konzumiranje alkohola i pušenje povećavaju verovatnoću za pojavu mnogih bolesti, pa i kolorektalnog karcinoma. Pušenje je odgovorno za 12% smrti izazvanih ovom bolešću. Karcinogeni iz duvanskog dima stimulišu stvaranje i rast kolorektalnih adenoma i pospešuju nastanak maligniteta (12). Čak i konzumiranje alkohola u umerenim količinama povećava rizik.

### ***1.2.2. Nepromenljivi faktori rizika***

#### 1.2.2.1. Starost

Starost je značajan faktor rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma. Verovatnoća se povećava nakon 40. godine, da bi naglo porasla posle 50. godine. Incidenca je preko 50 puta veća kod osoba starosti od 60 – 79 godina u poređenju sa mlađima od 40 godina. Preko 90% obolelih ima više od 50 godina starosti (13).

#### 1.2.2.2. Kolorektalni adenom/karcinom

Rizik za razvoj kolorektalnog adenoma u populaciji razvijenih zemalja iznosi oko 20% i oni su prekursori kolorektalnog karcinoma. Kompletno uklonjen adenomatozni polip ili lokalizovani karcinom povećavaju verovatnoću za razvoj metahronog karcinoma kolorektuma (14).

Pojava adenoma ili karcinoma kolona i rektuma kod rođaka prvog stepena srodstva povećava rizik za 2 puta, a ako se bolest javila pre 60. godine rizik je 3 puta veći. Rizik je veći i kod postojanja dva ili više rođaka prvog stepena srodstva koji su dobili kolorektalni karcinom u bilo kom životnom dobu (13). Razlog ovome mogu biti neki neidentifikovani genetski polimorfizmi prisutni u porodici, slična ekspozicija faktorima sredine ili njihova interakcija.

### 1.2.2.3. Inflammatoryna bolest creva

Inflammatoryna bolest creva povećava rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma i to ulcerozni kolitis za 7-11 puta, naročito ako dugo traje (8-10 godina), a Kronov kolitis za 2 puta. Rizik takođe nosi i postiradijacioni kolitis (15).

### 1.2.3. Nasledni kolorektalni kancerski sindromi

Oko 5% pacijenata sa kolorektalnim karcinomom ima neki od naslednih kolorektalnih kancerskih sindroma, koji su izazvani naslednom genetskom mutacijom. Najpoznatiji su Linčov sindrom i adenomatozna polipoza kolona. U ređe se ubrajaju familijarni kolorektalni kancerski X sindrom, MUTYH asocirana polipoza, „polymerase proofreading“ asocirana polipoza, polipoza asocirana sa germinativnom mutacijom u NTHL1 genu, sindrom resičaste polipoze i sindromi hamartomatozne polipoze, kao što su Peutz-Jeghers sindrom i sindrom juvenilne polipoze (16).

#### 1.2.3.1. Linčov sindrom

Linčov sindrom, još poznat i kao hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom, je najčešća nasledna forma kolorektalnog karcinoma, odgovorna za 3% slučajeva ovog oboljenja. Nasleđuje se autozomno dominantno, sa penetracijom oko 80%. Linčov sindrom nastaje usled mutacije u „mismatch repair“ (MMR) genima: MLH1, MSH2, MSH6 ili PMS2. Ovi geni kodiraju enzimski sistem koji popravljaja greške u toku replikacije DNK, te u slučaju njihove mutacije nastaje mikrosatelitska nestabilnost (MSI) i pojava brojnih somatskih mutacija odgovornih za nastanak karcinoma (17).

Sindrom se odlikuje manjim brojem polipa, predominantno u desnom kolonu, koji progrediraju do karcinoma obično do 43. godine života. Nosioci mutacije u MMR genima imaju veliki rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma (30-70%) i karcinoma endometrijuma (30-60%). Mogući su i karcinomi urinarnog trakta (8%), tankog creva, ovarijuma (4-12%), želuca, pankreasa (4%), žučnih puteva, mozga i kože. Udruženost mutacije u MMR genima i tumora mozga naziva se Turkotov sindrom, a Muir –Torre sindrom je udruženost sa glandularnim tumorima kože (18).

Mutacija MMR gena manifestuje se gubitkom ekspresije odgovarajućeg proteina, te se može detektovati imunohistohemijskom metodom. Savetuje se da se MSI status određuje imunohistohemijski kod svih pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, te u slučaju detektovane MSI indikovano je germinativno genetsko testiranje. Međutim, kod 10-15% sporadičnih kolorektalnih karcinoma, MSI i gubitak ekspresije MLH1 nastaje usled

hipermetilacije promotora za MLH1 gen, što je epigenetska promena i nije u vezi sa Linčovim sindromom (19). Ovi tumori često nose mutacije u BRAF genima, pa je u slučajevima gubitka ekspresije u MLH1/PMS2, u cilju isključivanja Linčovog sindroma poželjno uraditi BRAF testiranje ili analizu MLH1 hipermetilacije.

Kod nosilaca mutacije u MMR genima savetuje se skrining kolonoskopija u intervalima od 1-2 godine počev od 20. do 25. godine starosti, skrining za ginekološke malignitete (ultrazvuk, ginekološki pregled, CA 125) kao i testiranje/eradikacija *Helicobacter Pylori* u cilju prevencije karcinoma želuca. Postoje dokazi da je primena aspirina u profilaktičke svrhe kod pacijenata sa Linčovim sindromom efikasna, te da značajno smanjuje pojavu Linč-asociranih tumora, mada tačna doza i dužina trajanja terapije još uvek nisu utvrđene (20).

#### 1.2.3.2. Familijarna adenomatozna polipoza

Familijarna adenomatozna polipoza (FAP) čini 1% slučajeva kolorektalnog karcinoma. Uzrokovana je mutacijom tumor supresor „Adenomatous Polyposis Coli“ (APC) gena. Nasleđuje se autozomno dominantno sa 100% penetracijom, dok se kod oko 30% obolelih može razviti „de novo“ mutacija. FAP odlikuje pojava multiplih polipa, od 100-1000, koji nastaju u tridesetim godinama života i progrediraju do karcinoma do 40. godine ukoliko se debelo crevo ne ukloni (21).

Ekstrakolonične manifestacije mogu biti benigne – kongenitalna hipertrofija pigmentnog epitela retine, mandibularni osteomi, prekobrojni zubi, epidermalne ciste, adrenalni kortikalni adenomi, adenoma želuca i tankog creva, dezmoid tumori, i maligne – tireoidni karcinom, karcinom tankog creva, pankreasa, jetre, tumori mozga (glioblastoma multifome i meduloblastom) (22).

Atenuisana forma FAP karakteriše se manjim brojem polipa (ispod 100) i nastankom karcinoma u 5.- 6. deceniji života, a udruženost koloničnih i ekstrakoloničnih manifestacija svrstava se u Gardnerov sindrom (20).

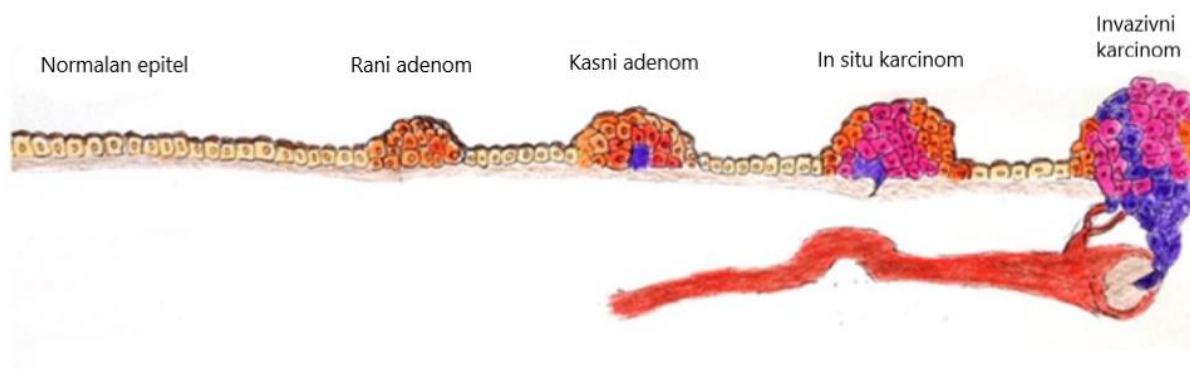
Kod nosilaca APC genske mutacije preporučuju se kolonoskopski pregledi u intervalu od 2 godine, počev od 12.-14. godine starosti. U slučaju otkrivanja adenoma, nakon endoskopske polipektomije sprovode se godišnje kolonskopske kontrole, sve do obavljanja kolektomije, koja je definitivni tretman. Takođe, savetuje se i skrining na maligne ekstrakolonične manifestacije (20).

### 1.3. Patogeneza kolorektalnog karcinoma

Kancerogeneza kolorektalnog karcinoma je višegodišnji postepen proces, u toku koga se normalna glandularna mukoza, akumulirajući stečene genetske i epigenetske promene, pretvara u invazivni karcinom preko prekursora polipa (adenoma).

#### 1.3.1. Polip-karcinom sekvencija

Pod uticajem faktora rasta, genetskih i epigenetskih alteracija u specifičnim onkogenima ili tumor supresor genima koje nastaju delovanjem faktora rizika, ćelije mukoze kolona stiču selektivnu prednost u proliferaciji i samoobnavljanju. Tako normalan epitel postaje hiperproliferišuća mukoza, od koje nastaje benigni adenom, koji naknadno može evoluirati do karcinoma, sledeći polip-karcinom sekvenciju (23, Slika 1).

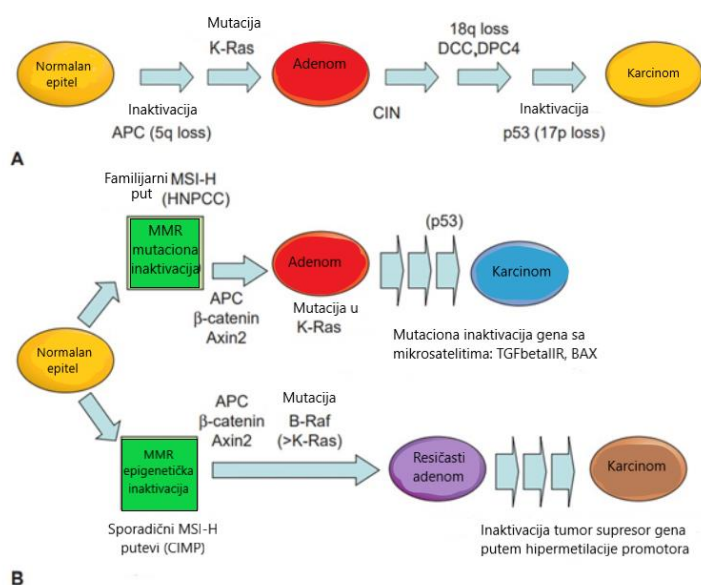


**Slika 1.** Patogeneza kolorektalnog karcinoma preko polip – karcinom sekvence. Različite boje kancerskih ćelija (crvena, plava i ljubičasta) označavaju njihove različite karakteristike. Plavom bojom označen tumorski ćelijski klon stekao je invazivne karakteristike (preuzeto i adaptirano iz Grady WM, 2015).

Polip (adenom) se karakteriše epitelnom proliferacijom, displazijom i abnormalnom diferencijacijom. U populaciji starosti oko 70 godina prevalenca adenoma je oko 50%. Ipak, to nosi svega 6% rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma, jer je progresija adenoma do karcinoma varijabilna, a oni uglavnom zadržavaju svoje benigne karakteristike. Morfološki, polipi se mogu klasifikovati na pedunkulirane i sesilne. Pedunkulirani polipi veći od 1cm nose 15% rizika za razvoj karcinoma u periodu od 10 godina. Resičasti adenomi takođe mogu biti prekursori nekih tipova kolorektalnog karcinoma. Endoskopska resekcija adenoma redukuje incidencu i mortalitet od kolorektalnog karcinoma.

### 1.3.2. Molekularno-genetski mehanizmi nastanka kolorektalnog karcinoma

Na osnovu molekularno-genetskih mehanizama kancerogeneze definisana su tri tipa kolorektalnog karcinoma. U oko 80% slučajeva prisutna je hromozomska nestabilnost (eng. Chromosomal Instability – CIN), pa se u genomima tumorskih ćelija mogu verifikovati hromozomske adicije, delecije, translokacije i amplifikacije. U oko 15% karcinoma genomi kancerskih ćelija poseduju mnoge tačkaste mutacije, delecije i amplifikacije u regionima repetitivnih sekvenci. Ovo je mutacioni fenotip (Slika 2). Kod ovih tumora postoje ili defekti u MMR genima (mikrosatelitska nestabilnost) ili je prisutna aberantna DNK metilacija (eng. CpG Island Hypermethylation Phenotype – CIMP) (24)



**Slika 2.** Genetski putevi nastanka kolorektalnog karcinoma. (A) Hromozomska nestabilnost; (B) Mutacioni fenotip (MMR inaktivacija) (preuzeto i adaptirano iz Shivdasani RA, 2015).

Različite genetske promene karakterišu kancerogenezu kod tumora sa hromozomskom nestabilnošću i mikrosatelitskom nestabilnošću. Obavezan inicijalni događaj je mutaciona aktivacija Wnt signalnog puta, nakon toga su moguća dva toka. Hromozomska nestabilnost udružena je sa aktivirajućim KRAS mutacijama i gubitkom regiona koji sadrži p53 i druge tumor supresor gene na 18q i 17p hromozomima. Karcinomi koji poseduju defekt u MMR sistemu popravke DNK karakteriše mikrosatelitska nestabilnost. MMR defekti mogu nastati sporadično, udruženi sa metilacijom (CIMP) ili kao rezultat familijarne predispozicije, kod Linčovog sindroma. Mutacije se gomilaju u KRAS i BRAF onkogenima, p53 tumor supresor genima i TGF beta IIR genu. Epigenetska aktivacija MLH1 gena i aktivirajuće BRAF

mutacije su karakteristične za resičaste adenome, koji progrediraju zahvaljujući isključivanju tumor supresor gena putem hipermetilacije promotora (25).

Za nastanak karcinoma iz adenoma potrebne su godine, pa i decenije, a ovaj proces se značajno ubrzava prisustvom MMR defekata. Alteracija gena uključenih u epitelno-mezenhimnu tranziciju, degradaciju bazalne membrane, ćelijsku ateziju i angiogenezu konačno je odgovorna za razvoj metastaza (26).

#### **1.4. Klinička slika i dijagnoza**

Simptomi kolorektalnog karcinoma mogu biti vrlo nespecifični. Čest simptom su promene u navikama vezanim za crevno pražnjenje, kao što su dijareja, opstipacija ili pak smenjivanje zatvora i proliva. Neretko se mogu javiti bolovi i grčevi u abdomenu. Malaksalost i zamaranje posledica su gvožđe-deficitne anemije, koja nastaje zbog gubitka krvi kao posledice okultnog krvarenja iz gastrointestinalnog trakta. Gubitak apetita i telesne težine karakteristike su uznapredovale metastatske bolesti.

Nešto specifičnija je simptomatologija vezana za akutno krvarenje iz donjeg gastrointestinalnog trakta. Tako simptom karcinoma može biti pojava melene, hematohezije ili rektoragije, u zavisnosti od lokalizacije nastanka tumora u debelom crevu. Opstruktivna simptomatologija (ileus) korelira sa ekstenzivnošću tumorskog procesa i specifičan je simptom. Karakteriše se pojavom grčevitih bolova u abdomenu, pojavom mučnine i povraćanja i izostankom stolice i gasova. Često bolesnici sa rektalnim karcinomom navode pojavu tanke stolice poput olovke.

Kod zahvatanja drugih organa usled metastatske diseminacije mogu se registrovati žutica i bolovi ispod desnog rebarnog luka, koji su karakteristični kod postojanja metastaza u jetri. Respiratorni simptomi kao što su dispneja, tahipneja, bol u grudnom košu javljaju se kod metastaza u plućima ili pojave malignog pleuralnog izliva. Distenzija abdomena i pozitivan fenomen fluktuacije prisutni su kod postojanja malignog ascitesa. Simptomi od strane centralnog nervnog sistema kao što su psihičke izmene, glavobolja, sindrom povišenog intrakranijalnog pritiska, epileptični napadi, neurološki deficit, karakteristika su metastaziranja u moždane strukture. Međutim, veoma često metastatska bolest ne izaziva nikakve tegobe.

Fizikalnim pregledom može se utvrditi pozitivan rektalni tuše, palpabilan tumefakt u abdomenu i uvećana, čvrsta jetra. Kao komplikacije kolorektalnog karcinoma, koje predstavljaju hitna stanja, mogu se javiti profuzno gastrointestinalno krvarenje, crevna opstrukcija, perforacija sa peritonitisom ili akutna disfunkcija organa usled metastatske bolesti.

Laboratorijske analize mogu ukazati na gvožđe-deficitnu anemiju ili anemiju hronične bolesti, uvećanje transaminaza, bilirubina, gama-glutamil transferaze (kod zahvatanja jetre). Porast laktat dehidrogenaze karakteristika je velikog tumorskog opterećenja.

Dijagnoza kolorektalnog karcinoma postavlja se kolonoskopskim pregledom i biopsijom sumnjivih promena uz obaveznu patohistološku verifikaciju. U sklopu obrade pacijenata sa verifikovanim karcinomom, a u cilju stadiranja bolesti, obavezno je uraditi radiološke preglede MSCT pluća, abdomena i male karlice, a kod karcinoma rektuma potreban je MR male karlice, koji precizno opisuje radiološki stadijum bolesti. Pored kompletne krvne slike i biohemijskih analiza, koje govore o funkcionalnom stanju organizma, potrebno je imati i vrednosti tumor markera (27).

## **1.5. Patohistologija**

Preko 90% maligniteta debelog creva su adenokarcinomi. U preostale, malobrojne histološke tipove se ubrajaju neuroendokrini tumori, skvamozni, adenoskvamozni, vretenasto-ćelijski i nediferentovani karcinomi. Prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije postoje brojne varijante adenokarcinoma, kao što su mucinozni, „signed ring cell“, medularni, mikropapilarni, resičasti i „cribriform comedo“ tip (28).

Histološko gradiranje adenokarcinoma bazira se na zastupljenosti žlezdane građe, od dobro diferentovanog (gradus 1), preko umereno diferentovanog (gradus 2), a slabo diferentovani je većim delom solidne strukture (gradus 3).

Imunohistohemijski markeri od značaja za dijagnozu kolorektalnog adenokarcinoma su citokeratin (CK) 20, CK7 i CDX2. Uobičajen imunohistohemijski obrazac za kolorektalno poreklo je CK20+ i CK7-, mada se u 20% slučajeva može naći CK7+/ CK20- ili CK7-/ CK20-. Negativnost ili slaba ekspresija CK20 ide u prilog mikrosatelitski nestabilnih tumora. CDX2 je marker enterične diferencijacije i stoga nespecifičan za kolorektalno poreklo (29).

## 1.6. Stadiranje

Kolorektalni karcinom se širi duž zida debelog creva, invadirajući sve dublje strukture. Dospevanjem do limfatika on zahvata regionalne limfne žlezde, a hematogenom diseminacijom dospeva do udaljenih organa gde daje visceralne metastaze. Stadiranje predstavlja određivanje stepena proširenosti maligne bolesti. Prognoza i lečenje bolesnika sa kolorektalnim karcinomom zavise od preciznog određivanja stadijuma bolesti.

**Tabela 1.** TNM klasifikacija kolorektalnog karcinoma, AJCC/UICC verzija 8 (preuzeto i adaptirano iz Weiser MR, 2018).

<b>Primarni tumor</b>	
<b>Tx</b>	Ne može se odrediti
<b>Tis</b>	In situ adenokarcinom, ograničen na mukožu
<b>T1</b>	Invadira submukožu, ali je ne probija
<b>T2</b>	Invadira mišićni sloj, ali ga ne probija
<b>T3</b>	Probija t.muscularis do seroze / u neperitonealizovano perikolično/perirektalno tkivo
<b>T4a</b>	Perforira visceralni peritoneum
<b>T4b</b>	Invadira druge organe ili strukture.
<b>Regionalni limfni nodusi*</b>	
<b>Nx</b>	Ne može se odrediti
<b>N0</b>	Nema zahvaćenih limfnih nodusa
<b>N1a</b>	Metastaza u 1 regionalnom nodusu
<b>N1b</b>	Metastaze u 2-3 regionalna nodusa
<b>N1c</b>	Tumorski depoziti u subserozi/ masnom tkivu, ali ne u samim nodusima
<b>N2a</b>	4-6 nodusa
<b>N2b</b>	7 i više nodusa
<b>Metastaze</b>	
<b>M0</b>	Nema udaljenih metastaza
<b>M1a</b>	Metastaze u 1 organu, bez peritonealnih metastaza
<b>M1b</b>	Metastaze >1 organa
<b>M1c</b>	Metastaze u peritoneumu sa/bez zahavatanja drugih organa

\*minimum 12 nodusa je potrebno da bude patohistološki pregledano



Stadiranje kolorektalnog karcinoma je uniformno svuda u svetu i bazira se na upotrebi 8. verzije TNM (eng. Tumour, Node, Metastasis) klasifikacije (Tabela 1) izdate od strane AJCC (eng. American Joint Committee on Cancer) / UICC (eng. International Union Against Cancer) 2018. godine (30).

Lokalizovani stadijum (I i II stadijum) dijagnostikuje se kod oko 43% obolelih, najčešće putem skrining programa. Loko-regionalna bolest (III stadijum), kada se karcinom proširio na regionalne limfatike, zastupljena je u 35% slučajeva, a metastatska bolest (IV stadijum) dijagnostikuje se kod 22% (Tabela 2) (31).

**Tabela 2.** Stadijumi kolorektalnog karcinoma (preuzeto i adaptirano iz Høydahl Ø, 2020)

<b>Stadijum</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1, T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1, T2	N1, N2a	M0
<b>IIIB</b>	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
<b>IVA</b>	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a
<b>IVB</b>	Bilo koji T	Bilo koji N	M1b
<b>IVC</b>	Bilo koji T	Bilo koji N	M1c

## **1.7. Prognostički faktori**

Utvrđeni su mnogobrojni faktori koji bliže određuju prognozu bolesnika sa kolorektalnim karcinomom. Oni su vezani za stadijum bolesti, patohistološke i kliničke karakteristike.

### ***1.7.1. Stadijum bolesti***

Stadijum bolesti je najznačajniji prognostički faktor. Brojna velika istraživanja pokazala su jasnu razliku u preživljavanju shodno stadijumu i podstadijumu kolorektalnog karcinoma. Petogodišnja stopa preživljavanja kod pacijenata u stadijumu I i II iznosi 89,9%, kod III stadijuma je 71,3%, a u IV stadijumu svega 14,2% (32). Međutim, pokazano je da bolesnici sa kolorektalnim karcinomom stadijuma IIb imaju značajno lošiju prognozu u odnosu na stadijum III (33). Zato se kod visokorizičnih bolesnika II stadijuma obavezno preporučuje primena adjuvantne terapije, koja je inače standardni pristup u lečenju stadijuma III.

### ***1.7.2. Patohistološki prognostički faktori***

U kategoriju od najvećeg prognostičkog značaja svrstava se i prisustvo limfo-vaskularne invazije, postojanje rezidualnog tumora nakon kurativne hirurgije R1 (mikroskopska rezidualna bolest) ili R2 (makroskopska rezidualna bolest), kao i preoperativni nivo tumor markera CEA. Dodatno, značajni su i gradus tumora, status cirkumferentne radijalne margine i rezidualni tumor u resekovanom tkivu nakon neoadjuvantne terapije. „Tumorsko pupljenje“ i konfiguracija tumorske ivice u novijim studijama pokazuju povezanost sa prognozom i obavezni su u patohistološkim izveštajima pregledanog operativnog materijala. Mucinozni patohistološki tip, histološke karakteristike u vezi sa MSI (limfocitna infiltracija tumora i medularna/mucinozna histologija), gubitak heterozigotnosti na hromozomu 18q verovatno imaju prognostički značaj (34, 35).

### ***1.7.3. Klinički prognostički faktori***

Poznati su brojni klinički prognostički faktori. Najznačajniji od njih je ECOG (eng. Eastern Cooperative Oncology Group) performans status.

#### ***1.7.3.1. Performans status***

Performans status odnosi se na funkcionalno stanje obolelog od kancera. Njegovo određivanje je pokušaj da se kvantifikuje uticaj maligne bolesti na svakodnevni život pacijenta, na njegovo opšte stanje i dnevne aktivnosti. Procena performans statusa je značajna

za određivanje da li je bolesnik u stanju da bude aktivno lečen tj. da prima hemioterapiju ili je potrebna samo palijativna i suportivna nega. Istovremeno, predstavlja značajan prognostički faktor, s obzirom da je mera proširenosti maligne bolesti.

U kliničkoj ekologiji su u upotrebi Karnofski indeks (KI) i ECOG performans status. KI rangira bolesnike od 100 do 0, u intervalima po 10 jedinica, gde se vrednost 100 odnosi na odlično stanje, a 0 je smrt. U modernoj onkologiji više je prihvaćena skala ECOG, koja rangira bolesnike od 0 – 5, pri čemu je vrednost 0 odlično stanje, a 5 je smrt (36, Tabela 3).

**Tabela 3.** ECOG performans status (preuzeto i adaptirano iz Oken MM, 1982).

#### ECOG performans status

<b>0</b>	Potpuno aktivan, dnevne aktivnosti bez ograničenja
<b>1</b>	Ograničene fizički naporne aktivnosti, ali sposoban za lakši rad, lagane kućne poslove, kancelariju
<b>2</b>	Sposoban za brigu o sebi, nesposoban za rad. Manje od 50% vremena u budnom stanju provodi u krevetu.
<b>3</b>	Delimično sposoban za brigu o sebi, vezan za krevet ili stolicu više od 50% vremena u budnom stanju
<b>4</b>	Nesposoban za brigu o sebi, vezan za krevet
<b>5</b>	Smrt

#### 1.7.3.2. Drugi klinički prognostički faktori

Postojanje opstrukcije ili perforacije creva doprinosi lošoj prognozi. Za parametre kao što su nivo alkalne fosfataze, ukupan broj leukocita, nivo serumskog albumina i broj metastatskih mesta postoje oprečni rezultati. Pojedine studije pokazale su njihovu povezanost sa prognozom, dok druge to nisu potvrdile. Postojanje mutacija u BRAF genu u vezi je sa lošom prognozom, kao i desnostrani karcinom debelog creva i prisustvo peritonealnih metastaza (37, 38).

### 1.8. Tumorski markeri

Tumorski markeri su supstance koje se mogu detektovati u organizmu (serum, tkivo), a pružaju informacije u vezi sa kancerom (dijagnoza, prognoza, osetljivost na terapiju). Mogu biti produkti samih tumorskih ćelija ili drugih ćelija organizma kao reakcija

na kancer. Kod kolorektalnog karcinoma od značaja su karcinoembrionalni antigen i u manjoj meri karbohidratni antigen 19-9.

### 1.8.1. Karcinoembrionalni antigen

Karcinoembrionalni antigen (CEA) je glikoprotein težine 200 kilodaltona koji se stvara u embrionalnom endodermu, kontrolisan fetalnim onkogenima. Obično nestaje iz seruma nakon rođenja, mada male količine mogu zaostati u kolonu. CEA pripada familiji imunoglobulina nazvanoj CEA – ćelijski athezioni molekuli, koji su povezani sa brojnim funkcijama endotelnih ćelija, kao što su athezija, proliferacija i ćelijska migracija (39).

CEA je nespecifični serumski biomarker, mada se obično vezuje za gastrointestinalni trakt. S obzirom na nisku senzitivnost i specifičnost, nije pogodan kao skrining test za otkrivanje kolorektalnog karcinoma. Stanja u kojima se može detektovati porest nivoa CEA prikazana su u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Stanja u kojima se može detektovati porast nivoa serumskog CEA (preuzeto i adaptirano iz Kankanala VL, 2022).

<b>Maligniteti</b>	<b>Gastrointestinalna oboljenja</b>
Kolorektalni karcinom	Alkoholna bolest jetre
Karcinom prostate	Hronična oboljenja jetre
Karcinom dojke	Primarna bilijarna ciroza
Karcinom jajnika	Opstruktivna žutica
Karcinom pankreasa	Peptički ulkus
Mucinozni karcinom cerviksa	Inflamatorna bolest creva
Karcinom pluća	Pankreatitis
Medularni karcinom štitne žlezde	Divertikulitis
<b>Druga stanja</b>	
Pušenje	
Bubrežna insuficijencija	
Fibrocistična bolest dojke	

Povišene vrednosti tumor markera CEA prilikom dijagnoze kolorektalnog karcinoma su povezane sa lošijom prognozom. Vrednosti 5-10 µg/L sugerišu lokalizovanu bolest i malu verovatnoću za relaps nakon hirurškog lečenja, dok nivoi >10 µg/L sugerišu

visoku vjerojatnošću za relaps i lošu prognozu. Vrednosti CEA >20 µg/L obično su udružene sa metastatskom bolešću. Ipak, imajući u vidu varijabilnost u ekspresiji i sekreciji CEA, vrednosti <2,5 µg/L ne isključuju „a priori“ primarni, rekurentni ili metastatski kolorektalni karcinom (40).

Praćenje nivoa CEA nakon završenog lečenja sa kurativnim ciljem (hirurgija +/- adjuvantna hemioterapija) pokazalo se korisnim u detekciji rekurentne bolesti, te je preporučeno od strane nacionalnih i internacionalnih vodiča. Senzitivnost serijskog merenja nivoa CEA u detekciji rekurentne bolesti iznosi oko 80%, a specifičnost oko 70%. Takođe, praćenje vrednosti CEA ima značaja u toku palijativnog tretmana kolorektalnog karcinoma i pomaže u proceni odgovora na terapiju, jer koreliše sa tumorskom masom (41).

### ***1.8.2. Karbohidratni antigen 19-9***

Karbohidratni antigen 19-9 (CA 19-9, sija Lewis a) je po strukturi tetrasaharid i spada u intracelularne adhezivne molekule. Stvara se u gastrointestinalnom epitelu i prevashodno se koristi u praćenju pacijenta sa karcinomom pankreasa i bilijarnog sistema. Nivoi CA 19-9 povišeni su kod većine pacijenata sa uznapredovalim adenokarcinomom pankreasa, ali i kod drugih maligniteta gastrointestinalnog trakta, kao što su karcinom ezofagusa, želuca, hepatocelularni i kolorektalni karcinom, kao i u drugim bolestima (ciroza jetre, hronični hepatitis, pankreatitis, bolesti bilijarnog sistema, cistični tumori ovarijuma, hronična bubrežna insuficijencija, reumatske bolesti, bolesti štitnjače i pluća). Nije od koristi kao skrining test za kancer.

Uloga CA 19-9 u praćenju pacijenta sa kolorektalnim karcinomom još uvek nije definitivno utvrđena, iako postoje dokazi da su povišeni nivoi CA 19-9 u vezi sa lošijom prognozom, naročito kod pacijenata sa BRAF mutacijom. Takođe, CA 19-9 može biti značajan marker za praćenje terapijskog odgovora kod pacijenata bez CEA elevacije (42).

## **1.9. Metastatski kolorektalni karcinom**

Više od polovine bolesnika sa kolorektalnim karcinomom dobiće metastaze, koje se mogu javiti sinhrono ili metahrono u odnosu na primarni tumor. Kod 20-25% bolesnika metastatski proces otkriva se prilikom dijagnoze. Tada govorimo metastazama koje su sinhrono sa primarnim tumorom. Polovina bolesnika dijagnostikovanih u nižim stadijumima dobiće metastaze posle određenog vremena nakon završenog tretmana. Ovo su tzv. metahrone metastaze.

### ***1.9.1. Proces metastaziranja***

Metastaze predstavljaju primarni uzrok smrti bolesnika sa kolorektalnim karcinomom. Ipak, proces metastaziranja još uvek nije u potpunosti rasvetljen. Prvobitne teorije metastaziranja bazirale su se na anatomsko-mehaničkim hipotezama, koje su objašnjavale metastatsko mesto anatomskim odnosima vaskularno-sudovne mreže i specifičnoj interakciji između metastatske ćelije i mikrookoline. Ovo je dobro poznata „The Seed and the Soil Hypothesis“ autora Stivena Padžeta. Prema ovoj teoriji, koji će organ i u kojoj meri biti zahvaćen određen je po analogiji pogodnosti „tla za rast semena“ (43). Naknadno su izučavani procesi kompleksnih genetskih alteracija koje obezbeđuju metastatski potencijal tumorskih ćelija i utiču na formiranje premetastatskih „niša“ u ciljnim organima, koje privlače ćelije kancera (44). Novija istraživanja pružaju dokaze da se metastatsko širenje kolorektalnog karcinoma dešava veoma rano u tumorigenezi, još dok je primarni tumor klinički nedetektabilan. Naime, istraživanja genoma tumora su utvrdila visoku koherentnost između primarne i metastatskih lezija (45). Tako se raniji „model linearne progresije kolorektalnog karcinoma“, koji zagovara teoriju da se metastatski potencijal stiče kasno, kao posledica postepene akumulacije somatskih mutacija male grupe kancerskih ćelija, zamenjuje „modelom velikog praska“, tj. teorijom da su neki karcinomi prirodno „agresivni“ sa urođenim metastatskim potencijalom.

### ***1.9.2. Lokalizacija metastaza***

Metastaze kolorektalnog karcinoma najčešće se javljaju u jetri.

Metastaze mogu biti često prisutne u plućima, peritoneumu, jajnicima i nadbubrežnim žlezdama. Ređe se mogu otkriti u kostima i mozgu. Ipak, metastatski proces se može pojaviti u bilo kom organu i regiji tela.

Metastaze u jetri, koja je prvo ishodište vaskularne drenaže portnog sistema, sreću se kod oko 50% pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Kod oko 30% bolesnika jetra je jedini organ zahvaćen metastazama.

Usled razlike u vaskulaturi koja opskrbljuje i drenira kolon i rektum, postoje i neke specifičnosti u lokalizaciji metastatskih lezija. Tako, karcinom rektuma 2,5 puta češće metastazira u pluća i 1,5 puta češće u nervni sistem, dok ređe zahvata peritoneum u odnosu na karcinom kolona (46).

## **1.10. Lečenje metastatskog kolorektalnog karcinoma**

U lečenju metastatskog kolorektalnog karcinoma se primenjuju različiti terapijski modaliteti: hirurgija, lokalni ablativni modaliteti, sistemska terapija i radioterapija.

### ***1.10.1. Multidisciplinarni pristup***

Lečenje metastatskog karcinoma kolorektuma obuhvata rad lekara više različitih specijalnosti. Multidisciplinarni tim koji se bavi lečenjem kolorektalnog karcinoma trebalo bi da regularno zaseda i zajednički kreira način lečenja specifičan za svakog pacijenta. Idealno, multidisciplinarni tim čine kolorektalni i hepatobilijarni hirurg, radijacioni onkolog, medikalni onkolog, radiolog i patolog. U nekim slučajevima potrebna je i komunikacija sa grudnim hirurgom i interventnim radiologom (47). Multidisciplinarni tretman obezbeđuje najbolji ishod lečenja metastatskog kolorektalnog karcinoma (48).

### ***1.10.2. Cilj lečenja***

Osnovni pristup je najpre definisati cilj tretmana. Cilj lečenja metastatskog kolorektalnog karcinoma najčešće je ublažavanje simptoma bolesti i produžetak života, uz očuvanje njegovog kvaliteta, imajući u vidu toksičnost citostatskih lekova i sve neželjene efekte tretmana. Međutim, u slučajevima kada su metastaze ograničene na jetru ili pluća (oligometastatska bolest), pristup može biti sa kurativnim ciljem, kada se hirururškim lečenjem metastaza može obezbediti dugogodišnje preživljavanje i eventualno izlečenje.

### ***1.10.3. Individualne karakteristike bolesnika***

Nakon definisanja cilja tretmana, potrebno je prilagoditi način lečenja individualnim karakteristikama pacijenta kao što su starost, performans status i prisutni komorbiditeti. U kreiranju načina lečenja značajne su i karakteristike same bolesti: lokalizacija primarnog tumora, proširenost metastatske bolesti u smislu broja metastaza i organa koji su zahvaćeni,

funkcionalni status zahvaćenih organa, resektabilnost metastaza i molekularno-genetske karakteristike tumora. Najzad, treba poštovati i lični stav i želje svakog pacijenta (49).

#### ***1.10.4. Molekularno-genetske karakteristike kolorektalnog karcinoma***

Iako na prvi pogled isti, kolorektalni karcinomi su izuzetno heterogeni, i razlikuju se po kliničkom toku, prognozi i osetljivosti na lekove. Kolorektalni karcinom bliže određuje prisustvo određenih molekularno-genetskih karakteristika. Prema preporukama svih relevantnih stručno-naučnih udruženja, u sagledavanju bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom neophodno je uraditi sledeće analize iz tumorskog tkiva (50):

1. Mutacije u KRAS i NRAS genima,
2. Mutacije u BRAF genu,
3. Određivanje mikrosatelitske nestabilnosti.

Na osnovu ovih analiza, kolorektalni karcinom se može podeliti na sledeće molekularno-genetske tipove:

1. Metastatski kolorektalni karcinom bez RAS mutacija;
2. Metastatski kolorektalni karcinom sa RAS mutacijom;
3. Metastatski kolorektalni karcinom sa BRAF mutacijom;
4. Metastatski kolorektalni karcinom sa prisutnom MSI.

Ove mutacije imaju prognostički ali i prediktivni značaj, odnosno određuju izbor optimalne sistemske terapije na koju je tumor osetljiv.

### **1.11. Sistemska terapija**

Sistemska terapija je osnovni modalitet lečenja neresektabilnog metastatskog kolorektalnog karcinoma. Primenjuju se citostatska hemioterapija, biološka terapija, imunoterapija i ciljana molekularna (eng. target) terapija.

#### ***1.11.1. Citostatska hemioterapija***

Citostatska hemioterapija može se primeniti u vidu monoterapije, ali je najčešća njena primena u vidu polihemioterapijskih režima, hemioterapijskih dubleta ili tripleta.



#### 1.11.1.1. 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5-FU) je citostatik iz grupe fluoropirimidina. Pripada klasi antimetabolita, i ostvaruje svoje antikancersko dejstvo putem inhibicije timidilat-sintaze i inkorporacijom svojih metabolita u DNK i RNK (51). 5-FU čini osnovu većine hemioterapijskih režima za lečenje kolorektalnog karcinoma. Primenuje se sa leukovorinom (LV), koji biomodulira tj. potencira njegov citotoksični efekat. Hemioterapijski režimi sa kontinuiranom infuzijom 5-FU (de Gramont) pokazali su se efikasnijim i manje toksičnim u odnosu na bolusne 5-FU režime, te su široko prihvaćeni. Osim hematološke i gastrointestinalne toksičnosti, koje su tipične za citostatske lekove, 5-FU karakteriše i mukozna toksičnost koja se ispoljava u vidu aftoznog stomatitisa.

#### 1.11.1.2. Kapecitabin

Kapecitabin predstavlja oralni prekursor 5-FU-a. Ovaj lek se apsorbuje intaktan u crevima, a potom se mora aktivisati u organizmu da bi ispoljio svoj citotoksični efekat. U studijama faze 3 pokazao je superiorni terapijski odgovor, istu efikasnost i bolju podnošljivost u poređenju sa bolusnim 5-FU/LV režimima (52). Iako direktno poređenje sa infuzionim 5-FU režimima nije rađeno, s razlogom se smatra da je ova dva režima moguće zameniti jedan sa drugim. Ograničavajuće toksičnosti ovog leka su palmo-plantarna eritrodizesteziya tj. sindrom šaka-stopalo i dijareja.

#### 1.11.1.3. Irinotekan

Irinotekan je semisintetski derivat biljnog alkaloida kamptotecina. Svoj citostatski efekat manifestuje putem aktivnog metabolita SN-38, koji je potentan inhibitor topoizomeraze I, jedarnog enzima koji pomaže u raspakivanju DNK prilikom replikacije i transkripcije. Kontinuirani 5FU/LV režim u kombinaciji sa irinotekanom (FOLFIRI režim) pokazao je superiornost u odnosu na kontinuirani 5FU/LV, kao i bolusni 5FU/LV/irinotekan režim (IFL). Poređenjem FOLFIRI i IFL režima u kombinaciji sa bevacizumabom potvrđena je značajna prednost u preživljavanju primenom FOLFIRI + bevacizumab u odnosu na IFL + bevacizumab (53, 54).

#### 1.11.1.4. Oksaliplatin

Oksaliplatin spada u grupu alkilišućih agenasa, koji svoje citotoksično dejstvo ispoljava nezvano za fazu ćelijskog ciklusa, stvaranjem DNK-adukata. Ovo je platinski derivat treće generacije, sa beznačajnim nefrotoksičnim efektima, ali karakterističnom neurotoksičnošću, koja se manifestuje u vidu parestezija i dizestezija šaka, stopala i

periorbitalno. Neurotoksičnost u predelu grla (faringo-laringealna dizesteziya) klinički se ispoljava kao gušenje. Ovaj lek je u terapiji kolorektalnog karcinoma ispitivan u kombinaciji sa infuzionim 5FU/LV (FOLFOX režim). Najčešće su u upotrebi režimi FOLFOX4 i modifikovani FOLFOX6. U prvoj liniji lečenja, FOLFOX4 je pokazao superiornost u odgovoru na terapiju i preživljavanju do progresije bolesti u odnosu na kontinuirani 5FU/LV režim, mada razlika u ukupnom preživljavanju od 1,5 meseci nije bila značajna (55).

#### 1.11.1.5. Kombinovani hemioterapijski režimi

Kombinovani hemioterapijski režimi predstavljaju terapijski zlatni standard u lečenju metastatskog kolorektalnog karcinoma, s obzirom da daju veću efikasnost u odnosu na monoterapiju. Studije koje su se bavile poređenjem FOLFOX i FOLFIRI režima i bile dizajnirane tako da se nakon progresije na jedan uključi drugi režim, pokazale su veoma sličnu efikasnost u smislu terapijskog odgovora, preživljavanja bez progresije bolesti i ukupnog preživljavanja (Tabela 5), ali različite toksične profile ova dva hemioterapijska protokola. Za oksaliplatinski režim bila je karakteristična periferna senzorna neuropatija, a irinotekanski režim je češće izazivao dijareju i alopeciju (56, 57). Shodno tome, odabir između FOLFOX i FOLFIRI režima za prvu liniju lečenja treba da bude baziran na profilu neželjenih efekata.

**Tabela 5.** FOLFIRI - FOLFOX ili obrnuta sekvenca u 1. liniji lečenja metastatskog kolorektalnog kancera (preuzeto i adaptirano iz Cunningham D, 2009).

	<b>FOLFIRI</b> (n=109)	<b>FOLFOX6</b> (n=111)	<b>p</b>
<b>Stopa odgovora na terapiju</b>	56%	54%	0,68
<b>Period bez progresije (na režimu 1.linije)</b>	8,5 meseci	8,1 mesec	0,65
<b>Period bez progresije (nakon 1. i 2. linije)</b>	14,4 meseci	11,5 meseci	0,65
<b>Ukupno preživljavanje</b>	20,4 meseci	21,5 mesec	0,9
<b>2-godišnje preživljavanje</b>	41%	45%	

Bolusne režime sa oksaliplatinom i irinotekanom ne treba primenjivati, zbog pokazane manje efikasnosti a izrazitije toksičnosti. Studija u kojoj je poređen FOLFOX sa CAPOX režimom (capecitabin i oksaliplatin) pokazala je da CAPOX nije inferioran, kao i da su oba režima prihvatljive toksičnosti (58). CAPOX je dobra alternativa FOLFOX režimu s obzirom da ne zahteva ugradnju venskog porta, ali zahteva pacijente koji su motivisani i sposobni za dobru komplijansu, s obzirom na peroralnu primenu kapecitabina.

U novije vreme dosta je ispitivana primena tripleta (oksaliplatin, irinotekan i 5FU/LV) u vidu FOLFOXIRI režima. Pokazan je bolji odgovor na terapiju i duže preživljavanje pacijenata, ali po cenu izraženije toksičnosti, naročito hematološke, pa je primena ovog režima rezervisana samo za selektovane pacijente sa dobrim performans statusom (59).

#### 1.11.1.6. Trifluridin-tipiracil

Trifluridin-tipiracil (TAS-102) predstavlja oralnu formulaciju koja se sastoji iz analoga timidin- nukleozida (trifluridin) i inhibitora timidin fosforilaze (tipiracil hidrohlorid). Trifluridin ugradnjom u DNK izaziva citotoksično dejstvo, a tipiracil sprečava njegovu rapidnu degradaciju i time obezbeđuje adekvatnu koncentraciju aktivnog sastojka u plazmi. RECURSE studija pokazala je njegovu efikasnost kod hemiorefraktornih pacijenata. Ukupno preživljavanje pacijenata lečenih sa TAS-102 bilo je 7,1 mesec u odnosu na 5,3 meseca kod pacijenata na placebo (HR=0,68; 95%CI[0,58-0,81]; p<0,001). Najčešći neželjeni efekat ovog leka je neutropenija (60).

#### **1.11.2. Biološka terapija**

Biološka terapija podrazumeva primenu monoklonalnih antitela. Ona može biti usmerena na blokiranje angiogeneze ili inhibiciju receptora za epidermalni faktor rasta.

##### 1.11.2.1. Antiangiogena terapija

Neoangiogeneza tj. stvaranje novih krvnih sudova je važan događaj u progresiji karcinoma. Prekomerna ekspresija vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i njegovo vezivanje za receptor-tirozin kinaze (VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3) utiče na prenos signala za stimulaciju proliferacije, migracije i permeabilnosti endotela. Blokiranje signala za angiogenezu je priznata terapijska strategija u lečenju metastatskog kolorektalnog karcinoma (61).

#### *1.11.2.1.1. Bevacizumab*

Bevacizumab je humanizovano monoklonsko antitelo, koje vezujući i neutrališući sve izoforme vaskularnog endotelnog faktora rasta A (VEGF-A) sprečava njihovo vezivanje za receptor (VEGFR) i tako blokira signale angiogeneze. Pivotalna studija pokazala je značajnu prednost u stopi odgovora na terapiju, preživljavanju bez progresije bolesti i ukupnom preživljavanju kombinacije IFL + bevacizumab u odnosu na IFL + placebo. Stopa odgovora na terapiju bila je 45% vs. 35% ( $p < 0,003$ ), medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila 10,6 vs. 6,2 meseca ( $p < 0,00001$ ), a medijana ukupnog preživljavanja 20,3 vs. 15,6 meseci ( $p = 0,00003$ ) u korist kombinacije sa bevacizumabom (62). Međutim, udružen sa FOLFOX/CAPOX režimima u prvoj liniji lečenja, bevacizumab je dao mnogo skromnije rezultate, pokazujući značajnu prednost u preživljavanju bez progresije bolesti (9,4 vs. 8 meseci;  $p = 0,003$ ), ali bez uticaja na stopu odgovora na terapiju i ukupno preživljavanje (63).

Bevacizumab je jedini antiangiogeni lek koji odobren za prvu liniju lečenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. Primenjen u drugoj liniji u kombinaciji sa FOLFOX režimom, bevacizumab doprinosi značajno dužem ukupnom preživljavanju pacijenata koji u prvoj liniji nisu bili izloženi ovom leku (64), a postoje dokazi koji podržavaju nastavak primene bevacizumaba iz prve u drugu liniju, nakon progresije, uz izmenu hemioterapijskog režima (65, 66). Od neželjenih efekata najzastupljeniji su hipertenzija, proteinurija, gastrointestinalna perforacija i tromboembolijske manifestacije, naročito arterijske tromboze.

#### *1.11.2.1.2. Aflibercept i ramucirumab*

Aflibercept je rekombinantni protein, koji se sastoji iz delova VEGFR-1 i VEGFR-2 fuzionisanih na Fc fragment imunoglobulina G1. On vezuje VEGF-A, VEGF-B i placentalni faktor rasta većim afinitetom od nativnih receptora, neutrališući ih („zamka za VEGF“). Ramucirumab je humanizovano monoklonsko antitelo koje cilja ekstracelularni domen VEGFR-2 i blokira pristup ligandima. Oba leka primenjena u kombinaciji sa FOLFIRI režimom u drugoj liniji lečenja doprinela su značajno boljem preživljavanju, bez obzira na prethodnu primenu bevacizumaba (67, 68). Pošto ni jedan od ovih lekova nije poređen sa bevacizumabom, sve tri antiangiogenetske formulacije su validne opcije u drugoj liniji lečenja metastatskog kolorektalnog karcinoma.

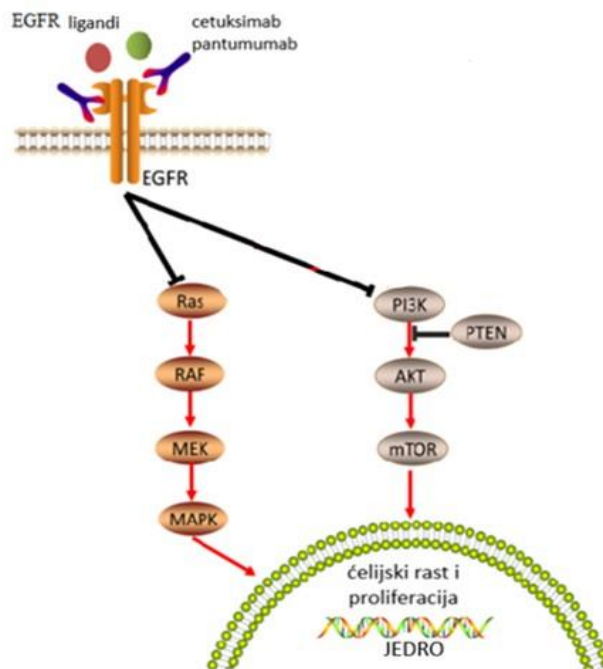
#### *1.11.2.2. Blokatori receptora za epidermalni faktor rasta*

Receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR ili HER1) je transmembranski receptor sa intracelularnom tirozin kinaznom aktivnošću. Nakon vezivanja liganada (epidermalni

faktor rasta, TGF- $\alpha$ ), aktivacija ovog receptora izaziva signalnu kaskadu fosforilacija i prenos signala do jedra, utičući na ćelijsku proliferaciju, migraciju, ateziju, diferencijaciju i preživljavanje. Dva glavna signalna puta koja se aktiviraju putem EGFR su RAS – RAF – MEK - ERK, još nazvan i MAPK (eng. Mitogen Activated Protein Kinase) put, i PI3K – PTEN – AKT - mTOR kaskada (Slika 3) (69).

#### 1.11.2.2.1. Cetuksimab i panitumumab

Cetuksimab je himerično (humano/mišje) IgG1 monoklonalno antitelo, a panitumumab je potpuno humano IgG2 monoklonalno antitelo. Ova dva leka se vezuju za ekstracelularni domen EGFR te time sprečavaju vezivanje prirodnih liganada i signalizaciju, čime ispoljavaju antitumorski efekat.



**Slika 3.** Šematski prikaz EGFR signalnih puteva (preuzeto i adaptirano iz Zhao B, 2017).

#### 1.11.2.2.2. Klinička efikasnost anti-EGFR terapije

Kod bolesnika sa iscrpljenim mogućnostima lečenja, monoterapija cetuksimabom pokazala je značajan efekat u odnosu na placebo, sa medijanom ukupnog preživljavanja od 6,1 vs. 4,6 meseci ( $p=0,005$ ) i stopom odgovora od 8% (70). Panitumumab je kod refraktornih pacijenata dao slične rezultate: stopa odgovora 10%, značajno produženje perioda do progresije bolesti, ali bez razlike u ukupnom preživljavanju, što se objašnjava

dozvoljenim „cross-over“–om u studiji (71). U populaciji irinotekan refraktornih pacijenata, cetuksimab u kombinaciji sa irinotekanom postigao je bolju stopu odgovora na terapiju i duži period do progresije bolesti u poređenju sa monoterapijom cetuksimabom, ali bez uticaja na ukupno preživljavanje (72).

Anti-EGFR antitela u kombinaciji sa standardnim hemioterapijskim režimima pokazala su bolju efikasnost u odnosu na hemioterapiju, u prvoj i drugoj liniji lečenja, u selektovanoj grupi pacijenata bez mutacija u egzonu 2 KRAS gena. U prvoj liniji lečenja cetuksimab pridodat FOLFIRI režimu značajno je povećao stopu odgovora na terapiju i produžio ukupno preživljavanje kod pacijenata bez KRAS mutacija (57,3% vs. 39,7%; 23,5 vs. 20 meseci,  $p=0,0093$ ) – CRYSTAL studija (73). Kod pacijenata bez KRAS mutacija, dodatak cetuksimaba FOLFOX4 hemioterapiji u prvoj liniji lečenja značajno je povećao stopu odgovora na terapiju ( $p=0,0027$ ) i produžio preživljavanje bez progresije bolesti (HR=0,567;  $p=0,0064$ ) u poređenju sa FOLFOX režimom, sa pozitivnim efektom na preživljavanje (74). Slični rezultati dobijeni su i ispitivanjem panitumumaba u kombinaciji sa FOLFOX režimom, kod pacijenata bez KRAS mutacija – PRIME studija (75). Naknadnom selekcijom pacijenata iz CRYSTAL i PRIME studije identifikovana je podgrupa sa NRAS mutacijama i BRAF mutacijama, koja nema koristi od dodataka anti-EGFR antitela na standardnu hemioterapiju (76, 77). U drugoj liniji lečenja, panitumumab pridodat hemioterapiji obezbedio je benefit kod pacijenata bez KRAS mutacija u stopi odgovora na terapiju (35% vs. 10%) i preživljavanju bez progresije bolesti (5,9 vs. 3,9 meseci;  $p=0,004$ ), a verifikovan je pozitivan trend u ukupnom preživljavanju (78). Novija istraživanja izdvajaju pacijente sa levostranim karcinomima bez RAS i BRAF mutacija kao grupu koja ima najviše koristi od anti-EGFR terapije.

Toksičnost anti-EGFR antitela ogleda se u pojavi akneiformnog raša, koji čine sterilne pustule, i javlja se kod 80-90% pacijenata. Kod primene cetuksimaba zabeležene su teške anafilaktičke infuzione reakcije, što nije bio slučaj sa panitumumabom. Hipomagnezija je takođe neželjeni efekat ove grupe lekova.

#### *1.11.2.2.3. Rezistencija na anti-EGFR antitela*

Otkriveno je nekoliko biomarkera koji ukazuju na rezistenciju na anti-EGFR antitela. To su mutacije u genima za protein-tirozin-kinaze koje učestvuju u signalnoj kaskadi od EGFR do jedra. Ove mutacije izazivaju neprestanu tirozin-kinaznu aktivnost, tako da je EGFR signalni put konstitutivno aktivisan, nezavisno od blokade EGFR.

Najfrekventnije genetske alteracije odgovorne za rezistenciju na anti-EGFR antitela su aktivirajuće mutacije u RAS genima, koje se javljaju kod oko 56% bolesnika sa kolorektalnim karcinomom. Familiju RAS gena čine KRAS, NRAS i HRAS gen, koji kodiraju male GTP-vezujuće ras proteine, koji učestvuju u signalizaciji preko MAPK signalnog puta. Kod tumora sa mutacijama u RAS genima (egzoni 2, 3 i 4 KRAS i NRAS gena) postoji stalna aktivacija MAPK puta, što podstiče tumorsku proliferaciju, invaziju i diseminaciju, nezavisno od EGFR inhibicije. Stoga su ove mutacije negativni prediktivni markeri za aktivnost cetuksimaba i panitumumaba, standardno se ispituju u tumorskom tkivu svih pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom, i kod bolesnika sa detektovanim mutacijama u ovim genima anti-EGFR antitela se ne primenjuju. Slično, mutacije u BRAF genu, od kojih najčešća V600E, predstavljaju negativne prediktivne markere za anti-EGFR tretman, tako da su cetuksimab i panitumumab preporučeni kod pacijenata bez postojanja ovih mutacija. Novija ispitivanja ukazuju da i mutacije u PI3K genu ili gubitak PTEN gena takođe ukazuju na rezistenciju na antitela usmerena na EGFR (69).

### ***1.11.3. Imunoterapija***

Kontrolne tačke imuniteta imaju ulogu u sprečavanju prejakog imunog odgovora na sopstveno tkivo. Kada se T-ćelijski receptor na T-limfocitima veže za antigen na tumorskoj ćeliji, proteini kontrolnih tačaka, kao što su PD-L1 (eng. programmed death ligand 1), CTLA-4 (eng. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) i PD-1 proveravaju imuni odgovor. Vezivanje PD-L1 sa PD-1 sprečava T limfocite da unište tumorske ćelije. Blokada PD-L1, PD-1 i CTLA-4 receptora lekovima iz grupe monoklonskih antitela nazvanih inhibitori kontrolnih tačaka imuniteta (eng. immune check point inhibitors) omogućava imuni odgovor T-ćelija na tumorske ćelije, direktno blokirajući mehanizme imunološkog bega tumora (79).

Imunoterapija se intenzivno istražuje u lečenju kolorektalnog karcinoma. Pokazalo se da je efikasna kod pacijenata sa tumorima koji imaju mikrosatelitsku nestabilnost. Pembrolizumab je humanizovano monoklonsko antitelo usmereno na PD-1, i predstavlja terapiju izbora u prvoj liniji lečenja bolesnika sa mikrosatelitski nestabilnim metastatskim kolorektalnim karcinomom. Pivotalna studija faze 3 uključila je 307 bolesnika koji su u prvoj liniji lečenja primali pembrolizumab ili standardnu bio-hemioterapiju. Pembrolizumab je doprineo značajno dužem preživljavanju bez progresije bolesti u odnosu na standardnu bio-hemioterapiju, sa većom stopom kompletnih remisija. Razlika u ukupnom preživljavanju nije bila značajna zbog visoke stope „cross-over-a“. Čak 60% ispitanika lečenih bio-

hemioterapijom dobijalo je pembrolizumab nakon progresije bolesti (80). Brojne kliničke studije koje su u toku rasvetliće da li je kombinacija anti-PD-1/anti-CTLA-4 (nivolumab + ipilimumab) bolja od trenutnog standarda. U slučaju da nije primenjivana u prvoj liniji, imunoterapija je svakako indikovana u nekoj od kasnijih linija kod bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji imaju mikrosatelitsku nestabilnost.

#### ***1.11.4. Ciljana molekularna terapija***

##### **1.11.4.1. Regorafenib**

Regorafenib je oralni tirozin-kinazni inhibitor koji spada u grupu ciljanih molekularnih lekova sa multikinaznom blokadom. Blokirajući funkciju VEGFR 1-3 i TIE2 receptora on prekida angiogenezu, inhibišući KIT, RET, RAF1 i BRAF kinaze on blokira onkogene signale, a dejstvom na PDGFR i FGFR kinaze utiče na tumorsku mikrookolinu. Ovaj multikinazni inhibitor doprineo je statistički značajnom produženju ukupnog preživljavanja u poređenju sa placebo, kod pacijenata sa refraktornim metastatskim kolorektalnim karcinomom (6,4 vs. 5 meseci;  $p=0,0052$ ) (81). Odlikuje ga velika učestalost neželjenih efekata gradusa 3-4, od kojih su najčešći sindrom „šaka-stopalo“ i malaksalost.

##### **1.11.4.2. Enkorafenib**

Kolorektalni karcinom sa detektovanom mutacijom u BRAF genu je veoma agresivna bolest sa lošom prognozom. Primena BRAF inhibitora u monoterapiji kod ovih bolesnika nije dala rezultate, za razliku od njihove dobre efikasnosti kod BRAF mutiranog metastatskog melanoma. Nove strategije primene BRAF inhibitora u lečenju metastatskog kolorektalnog karcinoma daju obećavajuće rezultate. BEACON studija faze 3 ispitivala je primenu enkorafeniba, koji je oralni BRAF inhibitor, u kombinaciji sa MEK inhibitorom binimetinibom i cetuksimabom, u drugoj i trećoj liniji lečenja bolesnika sa BRAF mutiranim metastatskim kolorektalnim karcinomom (82). Kombinacija enkorafenib + cetuksimab dala je bolje rezultate u pogledu ukupnog preživljavanja u odnosu na hemioterapiju + cetuksimab, te je ova kombinacija odobrena u kasnijim linijama lečenja BRAF mutiranog metastatskog kolorektalnog karcinoma. Studije koje imaju za cilj ispitivanje enkorafenib/cetuksimab kombinacije u prvoj liniji lečenja su u toku.



## **1.12. Hirurško lečenje**

### ***1.12.1. Hirurgija primarnog tumora***

Hirurgija primarnog tumora u neresektabilnoj metastatskoj bolesti je efikasan metod palijacije kod prisustva simptomatske bolesti. Apsolutno je indikovana u slučaju preteće crevne opstrukcije, perforacije ili krvarenja. Međutim, opravdanost hirurgije asimptomatskog primarnog tumora u slučaju neresektabilnih metastaza predmet je rasprave u stručnim krugovima.

Razlog za hirurški tretman primarne lezije kod neresektabilne metastatske bolesti jeste sprečavanje mogućih komplikacija u kasnijem toku. Ipak, pokazano je da ova intervencija nosi povećani rizik za postoperativni mortalitet, koji za starije osobe iznosi čak 10%. Rezultati jedne retrospektivne analize pokazuju da kod 93% pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom inicijalno lečenih sistemskom terapijom, resekcija primarnog tumora nikad nije bila potrebna (83). Jedina prospektivna studija koja je ispitivala primenu bevacizumaba i FOLFOX6 režima kod bolesnika sa intaktnim primarnim tumorom nije zabeležila veću stopu komplikacija od strane primarne lezije u toku tretmana (84). Sa druge strane, nema jasnih dokaza da odstranjenje primarne lezije u prisustvu neresektabilnih metastaza popravljaja prognozu ovih pacijenata.

Može se zaključiti da se bolesnici sa asimptomatskim primarnim tumorom mogu poštediti inicijalne nekurativne resekcije. Stoga su preporuke da se kod neresektabilnog metastatskog kolorektalnog karcinoma najpre ordinira sistemska terapija, te da se hirurško lečenje razmatra u slučaju postignutog dobrog odgovora na terapiju, i to samo ako je moguće odstraniti i sve metastatske lezije uz primarni tumor.

### ***1.12.2. Hirurgija metastaza***

Za pojedine pacijente u IV stadijumu kompletna hirurška resekcija može biti opcija koja će obezbediti dugotrajno preživljavanje, pa čak i izlečenje. Ovo se odnosi na pacijente sa metastazama lokalizovanim u jetri i/ili plućima. Kod 20-30% pacijenta sa metastatskim karcinomom kolorektuma, jetra je jedino mesto metastaziranja, što pacijente sa metastazama ograničenim na jetru čini pogodnim za pokušaj tretmana sa kurativnim ciljem. Strategija lečenja kolorektalnog karcinoma sa metastazama u jetri uvek treba da bude usmerena ka potpunijoj resekciji promena, uzimajući u obzir tehničke kriterijume, koji se odnose na

mogućnost resekcije i onkološke kriterijume, koji su u vezi sa prognostičkim karakteristikama bolesti.

#### 1.12.2.1. Tehnički kriterijumi resektabilnosti

Procena resektabilnosti je obavezan prvi korak kod sagledavanja pacijenata sa metastazama ograničenim na jetru, radi donošenja odluke o načinu lečenja. Resektabilnost metastatskih promena u jetri zavisi od procene dela jetre koji bi ostao nakon resekcije (future liver remnant - FLR). Iako će FLR naknadno hipertrofisati, on mora biti dovoljan da obezbedi minimum potreban za obavljanje funkcije, kako se ne bi ispoljila postoperativna hepatična insuficijencija. Konsenzusom predložena tri kriterijuma resektabilnosti koja uvažavaju funkcionalnost preostalog tkiva jetre su: očuvanje bar dva susedna segmenta jetre, obezbeđivanje adekvatne vaskularizacije i bilijarne drenaže i preko 20-30% preostalog volumena jetre (85).

Kod opsežnih promena u jetri, u cilju indukcije hipertrofije FLR može se sprovesti embolizacija portne vene. Embolizacijom portnog krvotoka dela jetre koji će biti odstranjen, razvija se brza hipertrofija jetrinog parenhima koji nije embolizovan. Takođe, može se izvesti hepatektomija u dve faze. U prvoj fazi se radi intervencija sa ciljem oslobađanja FLR od metastaza i kontralateralna embolizacija portne vene. Po hipertrofiji FLR (za oko 4 nedelje) sprovodi se druga faza hirurgije jetre (86).

#### 1.12.2.2. Onkološki kriterijumi resektabilnosti

Onkološki kriterijumi su prognostički faktori koji garantuju duži period bez bolesti nakon resekcije i veću verovatnoću za izlečenje. Najznačajniji prognostički parametri su broj metastaza (do 5), odsustvo ekstrahepatične bolesti, progresija na primenjenu hemioterapiju i brojni drugi utvrđeni u više retrospektivnih analiza, kao što su nodalni status primarnog tumora, slobodan interval bez bolesti nakon resekcije primarnog tumora, nivo CEA i drugi (87).

Cilj hirurgije metastaza je kompletna resekcija i R0 resekciona margina, jer pozitivna ivica resekcije povećava rizik za pojavu recidiva. Ipak, pokazano je da kod pacijenata koji su primali preoperativnu hemioterapiju, mikroskopski pozitivna resekciona margina (R1) nije uticala na preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje (88).

### **1.13. Lečenje resektabilnih metastaza u jetri**

Cilj metastazektomije kod resektabilnih metastaza je izlečenje. Činjenica je da će podgrupa pacijenata kod kojih je sprovedena resekcija hepatičnih metastaza biti zaista izlečeno. Prospektivne randomizovane studije koje bi pokazale da metastazektomija produžava život više nego hemioterapija ne postoje, ali objavljena brojna iskustva različitih centara pokazuju da je petogodišnje preživljavanje pacijenata nakon metastazektomije u jetri oko 40-50%. Da bismo govorili o izlečenju, potreban je period praćenja od 10 godina usled pojave kasnih relapsa. Na ovaj način procenjen procenat izlečenih pacijenata je oko 20% (89).

S obzirom na dokazan uticaj adjuvantne terapije u III stadijumu na produženje ukupnog preživljavanja, postavljeno je pitanje da li je potrebna perioperativna ili postoperativna terapija nakon metastazektomije resektabilnih metastaza. Međutim, rađene studije sa primenom kako 5-FU/LV tako i FOLFOX režima pokazale su benefit jedino u produženju perioda do progresije bolesti, ali bez značajnog uticaja na ukupno preživljavanje (90).

Prema važećim preporukama, u slučaju da je prisutna jasno resektabilna metastatska bolest sa odličnim prognostičkim karakteristikama, sprovodi se hirurgija, a potom se može razmotriti adjuvantna terapija. U slučaju da bolest ima lošije prognostičke karakteristike, savetuje se najpre sprovođenje hemioterapije FOLFOX/CAPOX u trajanju od 2-3 meseca, i to bez bioloških lekova, kako bi se izbegao nestanak metastaza koji bi otežao/onemogućio njihovo hirurško uklanjanje (91).

### **1.14. Lečenje potencijalno resektabilnih/neresektabilnih metastaza u jetri**

U slučaju da su metastaze u jetri inicijalno neresektabilne, ali mogle bi to postati nakon ordiniranja sistemske terapije, tada govorimo o potencijalno resektabilnoj kategoriji. Kod ovakvih bolesnika danas se preporučuje inicijalna konverzionna sistemska terapija koja se sastoji od kombinovane hemioterapije i biološkog agensa. Ovo je najpotentnija sistemska terapija u smislu dobijanja tumorskog odgovora i ima za cilj da konvertuje neresektabilne u resektabilne metastaze. U analizi Adama i sar. petogodišnje preživljanje pacijenata sa inicijalno neresektabilnim metastazama u jetri koje su operisane nakon primene hemioterapije bilo je 33%, a desetogodišnje 23% (92). Ovo su značajno bolji rezultati, imajući u vidu

podatak da je potogodišnje preživljavanje bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom dvostruko manje. Sistemska terapija osim efekta na smanjivanje metastaza i njihove konverzije u resektabilne ima za cilj i eradikaciju mikrometastaza kao i testiranje tumorske biologije, koja, ako je povoljna (niskoagresivni i hemiosenzitivni tumor) olakšava dalje lečenje i garantuje bolju prognozu.

Napredak hirurških tehnika resekcije jetre omogućava sve ekstenzivnije resekcije, uz minimalni perioperativni rizik (mortalitet 1-3%). Primenom moderne sistemske terapije povećava se stopa odgovora na terapiju i stepen smanjenja metastaza, i time omogućava efikasna hirurgija. Efikasna sistemska terapija proširuje indikacije za hirurgiju metastaza u jetri, te sve veći broj pacijenta sa opsežnim bilobarnim promenama i agresivnim karakteristikama tumora biva lečen kurativnim pristupom nakon sistemske terapije, koja dovodi do konverzije neresektabilne u resektabilnu bolest. Međutim, to neće doprineti povećanju broja izlečenih pacijenata, s obzirom da su relapsi u jetri realnost, jer se javljaju kod čak 80% bolesnika, i da ovakvi pacijenti imaju lošiju prognozu od pacijenata sa inicijalno resektabilnim metastazama. Ipak, multimodalni pristup kod selektovanih pacijenata može doprineti dužem preživljavanju (91).

Kod bolesnika sa metastazama u jetri RAS nemutiranog kolorektalnog karcinoma, u prvoj liniji može se upotrebiti kako anti-VEGF biološka terapija (bevacizumab) tako i anti-EGFR terapija (cetuksimab/panitumumab) u kombinaciji sa hemioterapijom. Ipak, teorijski je jasno da bi to trebalo da bude terapija koja daje veću stopu odgovora i veće smanjenje metastaza. Nema dovoljno prospektivnih istraživanja u ovoj subpopulaciji pacijenata koja bi doprinela donošenju definitivnih zaključaka u vezi optimalne konverzije biološke terapije.

## **2. HIPOTEZE**

**H0** - Ne postoji značajna razlika u efikasnosti između anti-VEGF i anti-EGFR biološke terapije primenjene sa hemioterapijom u prvoj liniji lečenja, u cilju konverzije potencijalno resektabilnih metastaza u jetri, kod bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom bez detektovanih mutacija u RAS genima.

**H1** - Postoji značajna razlika u efikasnosti između anti-VEGF i anti-EGFR biološke terapije primenjenih sa hemioterapijom u prvoj liniji lečenja, u cilju konverzije potencijalno resektabilnih metastaza u jetri, kod bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom bez detektovanih mutacija u RAS genima.

**H1a** - Postoji značajna razlika u stopi odgovora na terapiju kod bolesnika lečenih anti-VEGF i anti-EGFR antitelima.

**H1b** - Postoji značajna razlika u stopi sekundarne resektabilnosti metastaza u jetri kod bolesnika lečenih anti-VEGF i anti-EGFR antitelima.

**H1c** - Postoji značajna razlika u preživljavanju bez progresije bolesti kod bolesnika lečenih anti-VEGF i anti-EGFR antitelima.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je utvrditi razlike u efikasnosti i bezbednosti anti-EGFR (cetuksimab/panitumumab) i anti-VEGF (bevacizumab) biološke terapije kombinovane sa hemioterapijom u prvoj liniji lečenja bolesnika sa jetrenim metastazama kolorektalnog karcinoma bez RAS mutacija

#### **3.1. Primarni cilj**

Primarni cilj je utvrditi i uporediti stopu odgovora na terapiju u grupama lečenim anti-VEGF i anti-EGFR terapijom.

#### **3.2. Sekundarni ciljevi**

Sekundarni ciljevi su:

- Utvrditi i uporediti stopu kontrole bolesti u grupama lečenim anti-VEGF i anti-EGFR terapijom.
- Utvrditi i uporediti dubinu terapijskog odgovora u grupama lečenim anti-VEGF i anti-EGFR terapijom.
- Utvrditi i uporediti sekundarnu resektabilnost (stopu resekcije metastaza) u grupama lečenim anti-VEGF i anti-EGFR terapijom.
- Utvrditi i uporediti neželjene efekte u grupama lečenim anti-VEGF i anti-EGFR terapijom.
- Utvrditi i uporediti preživljavanje bez progresije bolesti u grupama lečenim anti-VEGF i anti-EGFR terapijom.
- Utvrditi i uporediti preživljavanje bez progresije bolesti prema polu, starosti, performans statusu, lokalizaciji primarnog tumora, broju metastaza, veličini metastaza u odnosu na tip biološke terapije.
- Utvrditi i uporediti prediktore za progresiju bolesti u grupama na različitim tipovima biološke terapije.
- Utvrditi i uporediti ukupno preživljavanje u grupama na anti-VEGF i anti-EGFR tretmanu.

- Utvrditi i uporediti ukupno preživljavanje prema polu, starosti, performans statusu, lokalizaciji primarnog tumora, broju metastaza, veličini metastaza u odnosu na tip biološke terapije.
- Utvrditi i uporediti prediktore za smrtni ishod u grupama na različitim tipovima biološke terapije.
- Utvrditi i uporediti stopu odgovora na terapiju, resektabilnost, preživljavanje bez progresije bolesti, ukupno preživljavanje i neželjene efekte u grupama bolesnika lečenih cetuksimabom i panitumumabom.
- Utvrditi i uporediti stopu odgovora na terapiju, resektabilnost, preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje u celoj grupi bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri bez mutacija u RAS genima.
- Utvrditi i uporediti faktore rizika za progresiju bolesti i smrtni ishod u celoj grupi bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri bez mutacija u RAS genima.

## 4. BOLESNICI I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao klinička prospektivna studija koja je uključila 101 bolesnika lečenih na Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu u periodu od 2019. - 2022.godine.

### 4.1. Bolesnici

Kriterijumu uključivanja bili su:

- Bolesnici starosti  $\geq 18$  godina;
- Patohistološki verifikovan adenokarcinom kolona ili rektuma;
- Bez detektovanih mutacija u KRAS i NRAS genima (egzoni 2, 3 i 4);
- MSCT verifikovane metastaze u jetri koje su potencijalno resektabilne tj. nepodobne za inicijalni hirurški tretman, na osnovu mišljenja hepatobilijarnog hirurga;
- U slučaju da postoji metastatsko mesto izvan jetre, ono mora biti prethodno hirurški tretirano ili resektabilno;
- ECOG performans status bolesnika 0 ili 1;
- Zadovoljavajuća kardiovaskularna funkcija u slučaju terapije sa bevacizumabom;
- Zadovoljavajuća hematološka funkcija, funkcija jetre i bubrega i elektrolitni status.

Isključujući kriterijumi bili su:

- Postojanje drugog maligniteta, izuzev adekvatno lečenog nemelanomskog tumora kože, kurativno tretiranog „in situ“ karcinoma grlića materice ili drugog kurativno tretiranog solidnog tumora sa najmanje 5 godina bez znakova bolesti;
- Aktivna infekcija;
- Oštećena bubrežna funkcija (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min);
- Oštećena funkcija jetre (AST i/ili ALT  $\geq 2,5$  puta od gornje granice normalnih vrednosti, ukupni bilirubin  $\geq 1,5$  puta od gornje granice normalnih vrednosti);



- Aktivna tromboza;
- Bolesnici koji ne mogu da razumeju i potpišu saglasnost za učestvovanje u studiji.

## 4.2. Procedure

Genetska analiza mutacija rađena je iz tumorskog tkiva, PCR (eng. Polymerase Chain Reaction) metodom, testom proizvođača „Diatech pharmacogenetics“ u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

Kriterijumi za nemogućnost hirurškog lečenja jetrenih metastaza bili su: nemogućnost R0/R1 resekcije svih lezija, procenjeno manje od 30% rezidualnog volumena tkiva jetre i/ili kontakt metastaza sa velikim krvnim sudovima preostalog jetrenog tkiva.

Kardiovaskularna funkcija procenjivana je na osnovu ehokardiografskog pregleda. Parametri koji su dozvoljavali uključivanje bili su vrednost ejeckione frakcije  $\geq 50\%$  i frakcije skraćenja  $\geq 35\%$ .

Bolesnici su randomizovani da primaju bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), što čini grupu na anti-VEGF tretmanu, ili cetuksimab (Erbix<sup>®</sup>) odnosno panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>), što čini grupu na anti-EGFR tretmanu, u odnosu 1:1. Bevacizumab je ordiniran u dozi od 5mg/kg, rastvoren u 100ml 0,9% NaCl intravenski. Cetuksimab je ordiniran u dozi od 500mg/m<sup>2</sup> rastvoren u 500ml 0,9% NaCl, a panitumumab u dozi od 6 mg/kg rastvoren u 500ml 0,9% NaCl. Dužina trajanja infuzije odgovarala je propisanoj brzini davanja.

Hemioterapijski režim ordiniran nakon bioloških agenasa određivan je na osnovu karakteristika bolesnika i preference lekara. Režim FOLFOX4 sastojao se od lekova oksaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> 1.dana, leukovorin 200mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracil 400mg/m<sup>2</sup> u bolusu i 600mg/m<sup>2</sup> kontinuirana intravenska infuzija 22h 1. i 2. dana. Hemioterapijski režim FOLFIRI činili su lekovi irinotekan 180mg/m<sup>2</sup>, leukovorin 200mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracil 400mg/m<sup>2</sup> u bolusu 1.dana i 2400mg/m<sup>2</sup> kao kontinuirana intravenska infuzija 48h.

Ciklusi biološke i hemioterapije se ponavljaju na dve nedelje. Pre svakog ciklusa radi se krvna slika, kompletne biohemijske analize, elektrokardiografski pregled i merenje arterijske tenzije. Bio-hemioterapija se može uključiti pod uslovom da je apsolutni broj neutrofila  $\geq 1,500/\text{mm}^3$ , broj trombocita  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , hemoglobin  $>80\ \text{mg/dl}$ . Pre uključivanja hemioterapije daje se standardna premedikacija: tbl. pantoprazol 20mg, tbl.

ondasetron 16mg, amp. deksametazon 8mg, amp. hlorpiramin 20mg pre primene cetuksimaba i panitumumaba, kao i amp.athropin –sulfat 1mg pre ordiniranja irinotekana. Pre prvog ciklusa terapije i kod svake procene efekta terapije rade se i tumor markeri CEA i CA 19-9. Nakon infuzije bevacizumaba rade se kontrolna elektrokardiografija i merenje vrednosti arterijske tenzije. U slučaju povišenih vrednosti (arterijska tenzija>140/90 mmHg) primenjuje se kao lek izbora ACE - inhibitor.

Kontrolni MSCT abdomena sa kontrastom rađen je nakon svaka 4 ciklusa bio-hemioterapije, kada se vršila radiološka procena odgovora na terapiju i hirurška procena mogućnosti za resekciju. U slučaju da je hirurgija metastaza u jetri moguća, sprovodi se hirurška intervencija. U slučaju da primarni tumor nije uklonjen, i on se hirurški tretira. Intervencija se sprovodi nakon 5-6 nedelja posle poslednjeg ciklusa bio-hemioterapije. Nakon operacije, hemioterapija bez biološkog agensa daje se do ukupno 6 meseci, po proceni onkologa. U slučaju da hirurgija nije moguća, lečenje se sprovodi do progresije bolesti/neprihvatljive toksičnosti. Cetuksimab/panitumumab bilo je moguće dati do najviše 8 ciklusa, na osnovu tadašnjih pravila Republičkog Fonda za Zdravstveno Osiguranje.

Nakon operacije bolesnici su praćeni do progresije bolesti. U tromesečnim intervalima rađen je klinički pregled, tumor markeri CEA i CA 19-9, krvna slika, biohemijske analize i MSCT regija od interesa. Po konstatovanoj progresiji bolesti, pacijenti su periodično praćeni i kontaktirani do kraja života ili gubitka kontakta.

Beleženi su sledeći podaci: podaci o bolesnicima (pol, starost, ECOG performans status, komorbiditeti), podaci o primarnom tumoru (lokalizacija, operacija, patohistološki stadijum, patohistološki podtip karcinoma, histološki i nuklerni gradus), podaci o metastazama (broj metastaza u jetri, suma maksimalnih dijametara target lezija, veličina metastaza u jetri, sinhrona / metahrona metastaze, vreme od operacije primarnog tumora do pojave metahronih metastaza, metastaze u drugim organima), vrednosti tumor markera CEA i CA 19-9 (inicijalno, kao i posle terapije), podaci o terapiji (hemioterapijski režim, vrsta biološke terapije, broj ciklusa), podaci o neželjenim efektima (vrsta neželjenih efekata i gradus ispoljavanja), odgovor na terapiju, da li je sprovedena hirurgija metastaza u jetri, da li je bolest progredirala, vreme od dijagnoze metastaza do progresije bolesti i smrti, da li je pacijent umro, vreme od dijagnoze metastaza do smrtnog ishoda/gubitka u praćenju.

### 4.3. Parametri efikasnosti terapije

Procena efekta terapije vršila se prema RECIST 1.1. (eng. Response Evaluation in Solid Tumours) kriterijumima (93). Inicijalno se određuju „ciljne (target)“ lezije i meri suma njihovog najdužeg dijametara. Na kontrolnom MSCT – u meri se nova suma dijametara target lezija i određuje terapijski odgovor. Odgovor se klasifikuje u sledeće kategorije: progresija bolesti (PD) - suma dijametara target lezija  $\geq 20\%$  veća od najmanje izmerene od početka tretmana ili pojava novih lezija; parcijalna remisija (PR) – suma dijametara target lezija  $\geq 30\%$  manja; stabilna bolest (SD) – suma „target“ lezija koja nije dovoljno smanjena da bude proglašena za PR niti dovoljno povećana da bi bila PD, u odnosu na najmanju izmerenu vrednost; kompletna remisija (CR) – potpuni nestanak svih lezija.

Stopa odgovora na terapiju predstavlja procenat bolesnika koji su imali CR i PR. Stopa kontrole bolesti predstavlja ukupan procenat bolesnika koji su imali SD, PR i CR. Dubina odgovora na terapiju definisana je kao maksimalni procenat smanjenja sume dijametara target lezija.

Procenat pacijenata kod kojih je nakon terapije sprovedena R0/R1 hirurgija jetrenih metastaza predstavlja stopu resekcije - resektabilnost.

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) definisano je kao vremenski period u mesecima od dana radiološke dijagnoze metastatske bolesti do radiološki evidentirane progresije bolesti ili smrti. Ukupno preživljavanje (OS) je vremenski period u mesecima od dijagnoze metastatske bolesti pa do smrti bilo kog uzroka.

Definisane su podgrupe prema polu (muškarci/žene), starosti ( $\leq 50$  godina/ $> 50$  godina), performans statusu (ECOG 0/1), strani nastanka primarnog tumora (desnostrani tumori vode poreklo od cekuma, ascendentnog kolona, kolona hepaticne fleksure i transverzalnog kolona / levostrani tumori potiču od kolona splenične fleksure, descendentnog kolona, sigmoidnog kolona i rektuma), broju metastaza u jetri (1-4 metastaze/5 i više metastaza) i veličini metastaza (do 5cm/preko 5 cm).

### 4.4. Neželjeni efekti tretmana

Neželjeni efekti su ispitivani u toku i nakon svakog ciklusa terapije, beleženi i gradirani prema skali Nacionalnog instituta za rak Sjedinjenih američkih država CTCAE

(eng. Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzija 5 (94). Gradus ispoljavanja se odnosi na stepen težine neželjenih efekata i može se označiti u rangu od 1 do 5. Uopšteno, gradus 1 odnosi se na blago izražene neželjene efekte, koji ne zahtevaju intervenciju, gradus 2 predstavlja umeren stepen tegoba, koje mogu zahtevati minimalnu intervenciju, gradus 3 su ozbiljni neželjeni efekti koji nisu životno ugrožavajući, ali zahtevaju hospitalizaciju ili produžetak hospitalizacije, a gradus 4 su po život opasni neželjeni efekti koji zahtevaju hitne intervencije. Gradus 5 je takav stepen neželjenih događaja koji za posledicu ima smrtni ishod.

Kod svih bolesnika tretiranih anti-EGFR lekovima vršena je medikamentna profilaksa i tretman raša prema ESMO (eng. European Society of Medical Oncology) preporukama za prevenciju i lečenje kožne toksičnosti. U profilaktičke svrhe savetovana je primena caps.doksiciklin 100mg 2x1, topikalna primena emolijenata i kortikostroida odmah nakon otpočinjanja terapije u trajanju do 6 nedelja.

#### **4.5. Etički aspekti istraživanja**

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Univrezietskog kliničkog centra u Nišu (broj 13872/7) kao i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu (broj 12-6422-2/1). Svi bolesnici morali su da potpišu informisani pristanak pre ulaska u istraživanje. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i smernicama Međunarodnog saveta za usklađivanje dobre kliničke prakse.

#### **4.6. Veličina uzorka i snaga studije**

Određivanje uzorka vršeno je upotrebom kompjuterskog programa G power 3.1.9.2. pri čemu su definisani početni parametri za snagu studije od 95% i verovatnoću greške prvog tipa ( $\alpha$ ) od 0,05. Prema podacima iz literature za stopu odgovora na terapiju u grupama ispitanika lečenih bevacizumabom + FOLFOX6 terapijom (68,4%) i cetuksimabom + FOLFOX6 terapijom (84,7%) (95), određena je minimalna veličina uzorka koja iznosi 97 pacijenata.

#### **4.7. Statistička obrada podataka**

Rezultati statističke analize prikazani su tabelarno i grafički. Statistički proračuni su vršeni statističkim paketom SPSS, verzija 25, dok su waterfall grafikoni pravljani u programu STATGRAPHICS 19.

Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi (%), aritmetička sredina ( $\bar{X}$ ), standardna devijacija (SD), medijana (Me). Normalnost distribucije ispitivana je Kolomogorov-Smirnov testom. Upoređivanje numeričkih varijabli uzorka vršeno je Studentovim t-testom dok je u slučajevima nepravilne distribucije podataka korišćen neparametrijski Mann-Whitney U test i Wilcoxon Signed Ranks Test. Za testiranje statističke značajnosti razlika apsolutnih frekvencija među uzorcima korišćen je hi kvadrat test. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja je korišćena za procenu preživljavanja, a poređenje je vršeno log-rank testom. Radi utvrđivanja prognostičkih faktora korišćene su univarijantna i multivarijantna Cox regresiona analiza.

Statistička hipoteza testirana je na nivou signifikantnosti za rizik od  $\alpha = 0,05$ . Razlika među uzorcima se smatra značajnom ako je  $p < 0,05$ .

## 5. REZULTATI

### 5.1. Analiza cele ispitivane populacije

#### 5.1.1. Demografski podaci, performans status i komorbiditeti

Istraživanje je obuhvatilo 101 bolesnika, od toga 67 (66,3%) muškaraca i 34 (33,7%) žene. Prosečna starost cele ispitivane populacije je iznosila  $60,60 \pm 10,27$  godina, među kojima je najmlađi bolesnik imao 27 godina, a najstariji 81 godinu (Tabela 6). Starosna struktura se nije statistički značajno razlikovala između muškaraca i žena ( $61,54 \pm 10,23$  god. vs.  $58,76 \pm 10,26$  god.;  $p=0,202$ ).

ECOG performans status (PS) bolesnika je sledeći: status-0 ima 41 (40,6 %), a status - 1 ima 60 (59,4 %) bolesnika (Tabela 6).

Komorbiditeti su evidentirani kod 60 (59,4%) bolesnika (Tabela 6). Najzastupljenija je bila arterijska hipertenzija prisutna kod 35 bolesnika i šećerna bolest kod šestoro bolesnika. Ostali komorbiditeti su bili hipertireoza i hipotireoza, infarkt miokarda, gastroduodealni ulkus, giht i Parkinsonova bolest.

**Tabela 6.** Demografski podaci, PS i komorbiditeti

<i>Pol</i>	M	67 (66,3%)
	Ž	34 (33,7%)
<i>Starost</i>		$60,60 \pm 10,27$
<i>ECOG PS</i>	0	41 (40,6 %)
	1	60 (59,4 %)
<i>Komorbiditeti</i>	Ne	41 (40,6 %)
	Da	60 (59,4 %)

#### 5.1.2. Karakteristike primarnog tumora

Distribucija lokalizacije primarnog tumora je sledeća: najveći broj tumorskih promena je na debelom crevu - 55 (54,5%), potom na rektumu - 36 (35,6%) i najmanji broj na rektosigmoidnom spoju - 10 (9,9%). Većina tumora je bila lokalizovana na levoj strani - 78 (77,2%).

Najveći broj bolesnika ima histološki gradus tumora 2 - 84 (83,2%), zatim gradus 1 – 12 (11,9%), potom gradus 3 - 3 (3%). Najzastupljeniji je nuklearni gradus 2, prisutan kod 80 (79,2%) bolesnika, dok je po 8 bolesnika sa nuklearnim gradusom 1 i 3.

Adenokarcinom NOS je najučestaliji patohistološki tip, zastupljen kod 69 (68,3%) bolesnika. Drugi po zastupljenosti je mucinozni tip adenokarcinoma, kod 18 (17,8%) bolesnika. Po tri bolesnika imaju cribriforme i papilarni adenokarcinom, dvoje tubularni i jedan bolesnik intestinalni tip adenokarcinoma (Tabela 7).

**Tabela 7.** Karakteristike primarnog tumora

		n (%)
<i>Lokalizacija prema MKB-10</i>	Zloćudni tumor debelog creva - C18	55 (54,5)
	Zloćudni tumor rektosigmoidnog spoja - C19	10 (9,9)
	Zloćudni tumor rektuma - C20	36 (35,6)
<i>Strana</i>	Levostrani	78 (77,2)
	Desnostrani	23 (22,8)
<i>Histološki</i>		
<i>Gradus</i>	1	12 (11,9)
	2	84 (83,2)
	3	3 (3,0)
	nije određen	2 (1,9)
<i>Nuklearni Gradus</i>	1	8 (7,9)
	2	80 (79,2)
	3	8 (7,9)
	nije određen	5 (4,9)
<i>PH podtip</i>	Adenokarcinom NOS	69 (68,3)
	Mucinozni	18 (17,8)
	Cribriforme	3 (3,0)
	Tubulare	2 (2,0)
	Papillare	3 (3,0)
	Intestinalni	1 (1,0)
	Nema	5 (4,9)

Operacija primarnog tumora je izvršena kod 87 (86,1%) bolesnika, od kojih je kod 8 (7,9%) bolesnika operacija izvršena nakon biološke i hemioterapije (Tabela 8).

**Tabela 8.** Operacija primarnog tumora

<i>Operacija</i>	<b>n (%)</b>
Ne	14 (13,9)
Da	87 (86,1)
<i>Pre hemioterapije</i>	79 (78,2)
<i>Posle hemioterapije</i>	8 (7,9)

**5.1.3 .Karakteristike metastaza**

Dve trećine ispitanika imalo je metastaze u jetri veličine preko 5 cm - 66 (65,3%). Sinhronone metastaze su zastupljenije od metahronih u ispitivanoj populaciji, kod 78 (77,2%) bolesnika. Pet i više metastaza u jetri je prisutno kod 32 (31,7%) bolesnika. Pluća su bila drugi najčešći organ u kome su se razvile metastaze, kod 6 (5,9%) bolesnika. Prosečno vreme od operacije do pojave metahronih metastaza je 23,00±27,51 meseci (Tabela 9).

**Tabela 9.** Metastaze

		<b>n (%)</b>
<i>Veličina metastaza u jetri</i>	<i>do 5 cm</i>	35 (34,7%)
	<i>preko 5 cm</i>	66 (65,3%)
<i>Metahrone</i>		23 (22,8%)
<i>Sinhronone</i>		78 (77,2%)
<i>Broj metastaza u jetri</i>	<i>1-4</i>	69 (68,3)
	<i>5 i više</i>	32 (31,7)
<i>Metastaze u drugim Organima</i>	<i>Nema</i>	87 (86,1)
	<i>Lokalni recidiv</i>	2 (2,1)
	<i>Hilus jetre</i>	1 (1,0)
	<i>Pluća</i>	6 (5,9)
	<i>Jajnik</i>	2 (2,0)
	<i>Nadbubreg</i>	1 (1,0)
	<i>Peritoneum</i>	1 (1,0)
	<i>Omentum</i>	1 (1,0)
<i>Vreme od operacije do pojave metahronih metastaza</i>	$\bar{x}\pm SD$	23,00±27,51



#### 5.1.4. Tumor markeri

U Tabeli 10 su prikazane prosečne vrednosti CEA i CA 19-9 markera pre i nakon terapije u celoj ispitivanoj populaciji. Utvrđeno je da je došlo do značajnog smanjenja vrednosti oba markera nakon terapije: CEA ( $Z=2,884$ ;  $p=0,004$ ) i CA-19.9 ( $Z=3,549$ ;  $p<0,001$ ).

**Tabela 10.** Tumor markeri

Markeri	$\bar{x}\pm SD$	$p^*$
<i>CEA inicijalno</i>	140,04±225,01	
<i>CEA posle terapije</i>	61,39±132,74	0,004
<i>CA-19.9 inicijalno</i>	250,12±462,59	
<i>CA-19.9 posle terapije</i>	107,76±397,72	$p<0,001$

\*Wilcoxon Signed Ranks Test

#### 5.1.5. Sistemska terapija

Najveći broj bolesnika je primao FOLFOX4 hemioterapiju - 79 (78,2%), 21 (20,8%) bolesnik je primao FOLFIRI i jedan bolesnik obe hemioterapije. Na anti-EGFR (cetuximab/panitumumab) biološkoj terapiji je bio 51 bolesnik, dok je bevacizumab primalo 50 bolesnika. Prosečan broj ciklusa hemioterapije je  $8,63\pm 1,96$ , dok je prosečan broj ciklusa biološke terapije  $6,23\pm 2,63$  (Tabela 11).

**Tabela 11.** Hemioterapija i biološka terapija

		<b>n (%)</b>
<i>Hemioterapija</i>	<i>FOLFOX4</i>	79 (78,2)
	<i>FOLFIRI</i>	21 (20,8)
	<i>FOLFOX4 + FOLFIRI</i>	1 (2,1)
	<i>Broj ciklusa, <math>\bar{x} \pm SD</math></i>	8,63±1,96
<i>Biološka Terapija</i>	<i>anti-EGFR (cetuximab/panitumumab)</i>	51 (50,5)
	<i>anti-VEGF (bevacizumab)</i>	50 (49,5)
	<i>Broj ciklusa, <math>\bar{x} \pm SD</math></i>	6,23±2,63

### 5.1.6. Neželjeni efekti tretmana

Distribucija neželjenih efekata nakon terapije sa gradusom neželjenog dejstva je prikazana u Tabeli 12.

**Tabela 12.** Neželjeni efekti nakon terapije

	<b>n (%)</b>
<i>Neutropenija</i>	8 (7,9%)
<i>gradus 2</i>	4 (3,9)
<i>gradus 3</i>	2 (2,0)
<i>gradus 4</i>	2(2,0)
<i>Trombocitopenija</i>	3 (3,0)
<i>gradus 1</i>	2 (2,0)
<i>gradus 3</i>	1(1,0)
<i>Dijareja</i>	23 (22,8)
<i>gradus 1</i>	13 (12,9)
<i>gradus 2</i>	8 (7,9)
<i>gradus 3</i>	2(2,0)
<i>Mučnina/povraćanje</i>	20 (19,8)
<i>gradus 1</i>	13 (12,9)
<i>gradus 2</i>	7 (6,9)
<i>Zamor</i>	8 (8,0)
<i>gradus 1</i>	4 (4,0)
<i>gradus 2</i>	4 (4,0)
<i>Raš</i>	45 (44,6)
<i>gradus 1</i>	8 (7,9)
<i>gradus 2</i>	27 (26,7)
<i>gradus 3</i>	10 (9,9)
<i>Paronihija</i>	2 (2,0)
<i>gradus 2</i>	2 (2,0)
<i>Alergija</i>	5 (5,0)
<i>gradus 2</i>	1 (1,0)
<i>gradus 3</i>	1 (1,0)
<i>gradus 4</i>	3 (3,0)
<i>HTA</i>	19 (18,8)
<i>gradus 1</i>	6 (5,9)
<i>gradus 2</i>	9 (8,9)
<i>gradus 3</i>	4 (4,0)
<i>Tromboza</i>	7 (6,9)
<i>gradus 2</i>	2 (2,0)
<i>gradus 3</i>	2 (2,0)
<i>gradus 4</i>	2 (2,0)
<i>gradus 5</i>	1 (1,0)
<i>Stomatitis</i>	5 (5,0)
<i>gradus 1</i>	1 (1,0)
<i>gradus 2</i>	3 (3,0)
<i>gradus 3</i>	1 (1,0)
<i>Hand and foot sy</i>	3 (3,0)
<i>gradus 1</i>	1 (1,0)

	<i>gradus 2</i>	2 (2,0)
<i>Polineuropatija</i>		11 (10,9)
	<i>gradus 1</i>	2 (2,0)
	<i>gradus 2</i>	6 (5,9)
	<i>gradus 3</i>	3 (3,0)

Neutropenija se javila kod 8 (7,9%) bolesnika, trombocitopenija kod troje (3%) bolesnika, dijareja kod 23 (22,8%), mučnina/povraćanje kod 20 (19,8%) bolesnika, zamor kod 8 (8%) bolesnika, raš kod 45 (44,6%) bolesnika, paronihija kod dvoje, alergija kod 5 (5%), hipertenzija kod 19 (18,8%) bolesnika, tromboza kod 7 (6,9%), stomatitis kod 5 (5%), „hand and foot“ sindrom kod 3 (3%) i polineuropatija kod 11 (10,9%) bolesnika (Tabela 12).

Neželjeni efekti gradusa  $\geq 3$  bili su zastupljeni kod 34 (33,7%) bolesnika. Smrtni ishod usled neželjenog efekta (tromboza gradusa 5) javio se kod 1 (0,99%) bolesnika.

#### **5.1.7. Odgovor na terapiju i resekcija jetre**

Najveći broj bolesnika je imao parcijalnu remisiju - 55 (54,5%) kao terapijski odgovor. Kompletnu remisiju je imalo 6 (5,9%) bolesnika. Bolest je bila stabilna kod 13 (12,9%) bolesnika dok je progredirala kod 27 (26,7%) bolesnika. Stopa odgovora na terapiju je 60,4%, a stopa kontrole bolesti je 73,3%. Prosečna dubina odgovora na terapiju je  $41,16 \pm 24,70$  procenta (Tabela 13).

**Tabela 13.** Odgovor na terapiju RECIST

<b>Terapijski odgovor</b>	<b>n (%)</b>
<i>Kompletna remisija (CR)</i>	6 (5,9)
<i>Progresija bolesti (PD)</i>	27 (26,7)
<i>Parcijalna remisija (PR)</i>	55 (54,5)
<i>Stabilna bolest (SD)</i>	13 (12,9)
<i>Stopa odgovora na Th</i>	61 (60,4)
<i>Stopa kontrole bolesti</i>	74 (73,3)
<i>Dubina odgovora na Th (%)</i>	$41,16 \pm 24,70$

Operaciju metastaza u jetri je imalo 57 bolesnika, resektabilnost nakon terapije je bila 56,4% (Tabela 14).

**Tabela 14.** Operacija jetre

		n (%)
<i>Operacija jetre</i>	<i>Da</i>	57 (56,4)
	<i>Ne</i>	44 (43,6)

**5.1.8. Preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje**

Bolest je progredirala kod 89 (88,1%) bolesnika. Prosečan broj meseci od početka lečenja do progresije je iznosio 11,73 meseci, a medijana PFS bila je 10,5 meseci (Tabela 15, 16).

Smrtnost u ispitivanoj populaciji je 69,3%. Prosečno preživljavanje bolesnika je bilo 30,83 meseca, a medijana OS bila je 27,5 meseci (Tabela 15, 16).

**Tabela 15.** Progresija bolesti i smrtni ishod

		n (%)
<i>Progresija</i>	<i>Ne</i>	12 (11,9)
	<i>Da</i>	89 (88,1)
<i>Smrt</i>	<i>Ne</i>	31 (30,7)
	<i>Da</i>	70 (69,3)

**Tabela 16.** Preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje

meseci	$\bar{x}$	95%CI	Me*	95%CI
<i>PFS</i>	11,73	10,51-13,10	10,50	8,53-12,47
<i>OS</i>	30,83	27,47-34,18	27,50	24,71-30,28

\*medijana

**5.1.9. Faktori rizika za progresiju bolesti**

Analiza faktora rizika za progresiju bolesti pokazala je da je ceo model statistički značajan (Hi-kvadrat 57,7;  $p < 0,001$ ). Značajan nezavisni faktor rizika za progresiju bolesti je bio broj metastaza (HR=2,416;  $p = 0,002$ ). Značajni nezavisni protektivni faktori za progresiju bolesti bili su operacija metastaza (HR=0,287;  $p < 0,001$ ) i broj ciklusa terapije (HR=0,825;  $p < 0,001$ ) (Tabela 17).

Tip biološkog leka nije bilo značajan faktor za progresiju bolesti (HR=0,622; p=0,05). Pol, starost, performans status, vreme javljanja metastaza, veličina metastaza, lokalizacija primarnog tumora i postojanje metastaza u drugim organima nisu bili značajni faktori rizika za progresiju bolesti (Tabela 17).

**Tabela 17.** Analiza faktora rizika za progresiju bolesti

	<b>B</b>	<b>p*</b>	<b>HR**</b>	<b>95% CI</b>
<i>Biološki lek</i>	-0,476	0,050	0,622	0,387-0,999
<i>Pol</i>	0,212	0,371	1,237	0,776-1,97
<i>Starost</i>	0,003	0,830	1,003	0,977-1,03
<i>Performans Status</i>	-0,097	0,713	0,907	0,541-1,52
<i>Vreme javljanja metastaza</i>	-0,173	0,553	0,841	0,475-1,49
<b>Broj metastaza</b>	<b>0,882</b>	<b>0,002</b>	<b>2,416</b>	<b>1,365-4,28</b>
<i>Veličina metastaza</i>	0,346	0,192	1,413	0,841-2,37
<b>Operacija metastaza</b>	<b>-1,248</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,287</b>	<b>0,169-0,49</b>
<i>Lokalizacija primarnog tumora</i>	-0,035	0,902	0,965	0,550-1,69
<b>Broj ciklusa th</b>	<b>-0,193</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,825</b>	<b>0,757-0,90</b>
<i>Metastaze u drugim organima</i>	-0,084	0,814	0,919	0,457-1,85

\*Cox regresioni model, \*\* Hazard ratio

#### 5.1.10. Faktori rizika za smrtni ishod

Analiza faktora rizika za smrtni ishod pokazuje statističku značajnost celog modela (Hi-kvadrat 49,918; p<0,001). Statistički značajan faktor rizika za smrtni ishod je veličina metastaza (HR=2,551; p=0,003). Operacija metastaza (HR=0,218; p<0,001) i broj ciklusa terapije (HR=0,842; p=0,001) bili su nezavisni protektivni faktori za progresiju bolesti (Tabela 18).

Tip biološkog tretmana, pol, starost, performans status, vreme javljanja metastaza, broj metastaza, lokalizacija primarnog tumora i prisustvo metastaza u drugim organima nisu bili značajni faktori rizika za smrtni ishod (Tabela 18).

**Tabela 18.** Analiza faktora rizika za smrtni ishod

	<b>B</b>	<b>p*</b>	<b>HR**</b>	<b>95% CI</b>
<i>Biološki lek</i>	-0,179	0,516	0,836	0,487-1,43
<i>Pol</i>	-0,170	0,577	0,844	0,465-1,52
<i>Starost</i>	-0,027	0,076	0,973	0,945-1,00
<i>Performans Status</i>	-0,554	0,084	0,575	0,307-1,08
<i>Vreme javljanja metastaza</i>	0,331	0,280	1,392	0,764-2,54
<i>Broj metastaza</i>	0,072	0,821	1,075	0,574-2,01
<b><i>Veličina metastaza</i></b>	<b>0,936</b>	<b>0,003</b>	<b>2,551</b>	<b>1,369-4,75</b>
<b><i>Operacija metastaza</i></b>	<b>-1,522</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,218</b>	<b>0,110-0,43</b>
<i>Lokalizacija primarnog tumora</i>	0,662	0,067	1,938	0,955-3,93
<b><i>Broj ciklusa th</i></b>	<b>-0,172</b>	<b>0,001</b>	<b>0,842</b>	<b>0,760-0,93</b>
<i>Metastaze u drugim organima</i>	-0,600	0,164	0,549	0,236-1,28

\*Cox regresioni model, \*\*Hazard ratio

## 5.2. Poređenje grupa bolesnika prema tipu biološke terapije

Bolesnici su podeljeni u dve grupe prema tipu biološke terapije koju su primali tokom lečenja: cetuximab/panitumumab (anti-EGFR grupa) koju je činio 51 bolesnik i bevacizumab (anti-VEGF grupa), koja je brojala 50 bolesnika.

### 5.2.1. Demografske karakteristike, performans status i komorbiditeti

Grupe su homogene prema polnoj ( $\chi^2=0,005$ ;  $p=0,943$ ) i starosnoj strukturi ( $t=0,042$ ;  $p=0,966$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u performans statusu ( $\chi^2=2,350$ ;  $p=0,057$ ), kao ni u distribuciji komorbiditeta ( $\chi^2=0,081$ ;  $p=0,776$ ) (Tabela 19).

**Tabela 19.** Demografski podaci i komorbiditeti prema biološkoj terapiji

		anti-EGFR	anti-VEGF	p
Pol	m	34 (66,7%)	33 (66,0%)	0,943 <sup>1</sup>
	ž	17 (33,3%)	17 (34,0%)	
Starost		60,65±10,75	60,56±9,88	0,966 <sup>2</sup>
ECOG PS	0	16 (31,4 %)	25 (50,0%)	0,057 <sup>1</sup>
	1	35 (68,6%)	25 (50,0%)	
Komorbiditeti	ne	20 (39,2 %)	21 (42,0 %)	0,776 <sup>1</sup>
	da	31 (60,8%)	29 (58,0 %)	

<sup>1</sup>Hi kvadrat test, <sup>2</sup>t-test

### 5.2.2. Karakteristike primarnog tumora

Nema značajne razlike u lokalizaciji primarnog tumora prema ispitivanim grupama ( $\chi^2=1,754$ ;  $p=0,416$ ). Postoji značajna razlika u distribuciji levostranih i desnostranih tumora između ispitivanih grupa ( $\chi^2=9,852$ ;  $p=0,002$ ). Ne postoji značajna razlika u histološkom gradusu ( $\chi^2=1,244$ ;  $p=0,743$ ), nuklearnom gradusu tumora ( $\chi^2=0,459$ ;  $p=0,795$ ) i prema patohistološkom podtipu ( $\chi^2=10,634$ ;  $p=0,100$ ) u zavisnosti od primenjene biološke terapije (Tabela 20).

Nema značajne razlike u izvršenoj operaciji primarnog tumora u dvema grupama bolesnika podeljenim prema vrsti biološke terapije (Tabela 21).

**Tabela 20.** Karakteristike primarnog tumora prema biološkoj terapiji

		anti-EGFR	anti-VEGF	p <sup>1</sup>
<i>Lokalizacija</i>	<i>Tumor debelog creva - C18</i>	26 (51,0)	29 (58,0)	0,416
	<i>Tumor rektosigmoidnog spoja - C19</i>	7 (13,7)	3 (6,0)	
	<i>Tumor rektuma - C20</i>	18 (35,3)	18 (36,0)	
<i>Strana</i>	<i>Levostrani</i>	46 (90,2)	32 (64,0)	0,002
	<i>Desnostrani</i>	5(9,8)	18 (36,0)	
<i>Histološki</i>				
<i>Gradus</i>	<i>1</i>	7 (13,7)	5 (10,4)	0,743
	<i>2</i>	42 (82,4)	42 (87,5)	
	<i>3</i>	1 (2,0)	2 (2,1)	
<i>Nuklearni Gradus</i>	<i>1</i>	5 (9,8)	3 (6,1)	0,794
	<i>2</i>	42 (82,4)	42 (85,7)	
	<i>3</i>	4 (7,8)	4 (8,2)	
<i>Patohist. Podtip</i>	<i>Adenokarcinom NOS</i>	40(78,4)	29 (58,0)	0,100
	<i>Mucinozni</i>	4 (7,8)	14 (28,0)	
	<i>Cribriforme</i>	1 (2,0)	2 (4,0)	
	<i>Tubullare</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	
	<i>Papillare</i>	1 (2,0)	3 (6,0)	
	<i>Intestinalni</i>	1 (2,0)	0 (0,0)	
	<i>Nema</i>	3 (6,1)	1 (3,1)	

<sup>1</sup> Hi kvadrat test**Tabela 21.** Operacija primarnog tumora prema biološkoj terapiji

<i>Operacija</i>	anti-EGFR	anti-VEGF	p <sup>1</sup>
<i>Ne</i>	9 (17,6)	5 (10,0)	0,266
<i>Da</i>	42 (82,4)	45 (90,0)	
<i>Pre hemioterapije</i>	38 (90,0)	41 (90,9)	0,918
<i>Posle hemioterapije</i>	4 (10,0)	4 (9,1)	

<sup>1</sup> Hi kvadrat test

### 5.2.3. Karakteristike metastaza

Nije bilo značajne razlike u veličini metastaza između bolesnika koji su bili na anti-EGFR i anti-VEGF terapiji ( $\chi^2=0,490$ ;  $p=0,484$ ). Suma dijametara target lezija nije se značajno razlikovala između dve grupe bolesnika ( $t=1,51$ ;  $p=0,13$ ). Distribucija sinhronih i metahronih metastaza je ujednačena kod ispitivanih grupa ( $\chi^2=0,034$ ;  $p=0,855$ ). Broj



metastaza u jetri je takođe bio bez statistički značajne razlike u ispitivanim grupama ( $\chi^2=0,853$ ;  $p=0,356$ ). Vreme od operacije do javljanja metahronih metastaza je ujednačeno u dvema ispitivanim grupama ( $Z=1,328$ ;  $p=0,184$ ). Prisustvo metastaza u drugim organima je bez značajne razlike u dve ispitivane grupe ( $\chi^2=9,844$ ;  $p=0,363$ ) (Tabela 22).

**Tabela 22.** Metastaze prema biološkoj terapiji

		<b>anti-EGFR</b>	<b>anti-VEGF</b>	<b>p</b>
<i>Veličina metastaza</i>	do 5 cm	16 (31,4%)	19 (38,0%)	0,484 <sup>1</sup>
	preko 5 cm	35 (68,6%)	31 (62,0%)	
<i>Suma dijametara target lezija</i>	$\bar{x} \pm SD$	73,51±37,17	63±32,77	0,13 <sup>2</sup>
<i>Metahrone</i>		12 (23,5%)	11 (22,9%)	0,855 <sup>1</sup>
<i>Sinhrona</i>		39 (76,5%)	39 (78,0%)	
<i>Broj metastaza u jetri</i>	1-4	37 (72,5)	32 (64,0%)	0,356 <sup>1</sup>
	multiple	14 (27,5)	18 (36,0%)	
<i>Vreme od operacije do pojave metahronih metastaza</i>	$\bar{x} \pm SD$	28,50±34,33	17,45±28,03	0,184 <sup>3</sup>
<i>Metastaze u drugim organima</i>	<i>Nema</i>	42 (80,4)	45 (90,0)	0,363 <sup>1</sup>
	<i>Lok. recidiv</i>	2 (4,0)	0 (0,0)	
	<i>Hilus jetre</i>	1 (2,0)	0 (0,0)	
	<i>Pluća</i>	4 (7,8)	2 (4,0)	
	<i>Jajnik</i>	0 (0,0)	2 (4,2)	
	<i>Nadbubreg</i>	1 (2,0)	0 (0,0)	
	<i>Peritoneum</i>	1 (2,0)	0 (0,0)	
	<i>Omentum</i>	0 (0,0)	1 (2,1)	

<sup>1</sup>Hi kvadrat test, <sup>2</sup> – Studentov t-test; <sup>3</sup>-Mann-Whitney U test

#### 5.2.4. Tumorski markeri

U Tabeli 23 su prikazane prosečne vrednosti CEA i CA 19-9 markera pre i nakon terapije u dvema grupama na biološkoj terapiji. Utvrđeno je da nema značajne razlike u vrednostima ovih markera pre i nakon terapije: CEA inicijalno ( $Z=0,155$ ;  $p=0,877$ ), CEA posle terapije ( $Z=0,682$ ;  $p=0,495$ ) i CA 19-9 inicijalno ( $Z=0,091$ ;  $p=0,928$ ), CA 19-9 posle terapije ( $Z=0,621$ ;  $p=0,534$ ).

**Tabela 23.** Tumorski markeri prema biološkoj terapiji

Markeri	anti-EGFR	anti-VEGF	p <sup>1</sup>
<i>CEA inicijalno</i>	95,26±146,72	163,24±277,31	0,877
<i>CEA posle terapije</i>	79,09±156,18	35,17±77,55	0,495
<i>CA-19.9 inicijalno</i>	254,00±542,96	238,93±356,58	0,928
<i>CA-19.9 posle terapije</i>	127,68±456,59	45,70±47,73	0,534

<sup>1</sup>MannWhitney U test

### 5.2.5. *Primenjena hemioterapija*

Značajno veći broj bolesnika koji je bio na bevacizumabu je bio i na hemioterapiji FOLFOX4, dok su bolesnici na cetuximab/panitumumab terapiji značajno češće primali terapiju FOLFIRI ( $\chi^2=21,841$ ;  $p<0,001$ ). Broj ciklusa se nije značajno razlikovao u ispitivanim grupama ( $t=1,66$ ;  $p=0,1$ ) (Tabela 24).

**Tabela 24.** Hemioterapija i biološka terapija

	anti-EGFR	anti-VEGF	p
<i>FOLFOX4</i>	31 (60,8)	48 (96,0)	
<i>FOLFIRI</i>	20 (39,2)	1 (2,0)	
<i>FOLFOX4+FOLFIRI</i>	0 (0,0)	1 (2,0)	<0,001 <sup>1</sup>
<i>Broj ciklusa terapije</i>	5,88±2,11	6,74±3,01	0,1 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>-Hi kvadrat test, <sup>2</sup>- Studentov t-test

### 5.2.6. *Neželjeni efekti tretmana*

Najfrekventniji neželjeni efekat kod bolesnika na anti-EGFR tretmanu bio je raš (86,3%), dok je u grupi sa bevacizumabom bila hipertenzija (38%). U Tabeli 25 su prikazani neželjeni efekti terapije i poređenje po grupama. Utvrđeno je da su se dijareja ( $\chi^2=10,260$ ;  $p=0,016$ ), zamor ( $\chi^2=6,271$ ;  $p=0,043$ ) i raš ( $\chi^2=72,645$ ;  $p<0,001$ ) značajno češće javljali kod bolesnika koji su bili na anti-EGFR terapiji. Hipertenzija ( $\chi^2=23,870$ ;  $p<0,001$ ) i polineuropatija ( $\chi^2=8,769$ ;  $p=0,033$ ) su bile češće kod bolesnika koji su bili na terapiji anti-VEGF antitelom.

**Tabela 25.** Neželjeni efekti prema grupama biološke terapije.

		<b>anti-EGFR</b>	<b>anti-VEGF</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<i>Neutropenija</i>	<i>nema</i>	47 (91,8)	46 (92,0)	0,391
	<i>gradus 2</i>	1 (2,0)	3 (3,1)	
	<i>gradus 3</i>	1 (2,0)	1 (2,1)	
	<i>gradus 4</i>	2(3,9)	0 (0,0)	
<i>Trombocitopenija</i>	<i>nema</i>	51 (100,0)	47 (94,0)	0,207
	<i>gradus 1</i>	0(0,0)	2 (4,0)	
	<i>gradus 3</i>	0(0,0)	1(2,0)	
<i>Dijareja</i>	<i>nema</i>	33 (67,3)	44 (91,7)	0,016
	<i>gradus 1</i>	9 (18,4)	3 (6,2)	
	<i>gradus 2</i>	5 (10,2)	1 (2,1)	
	<i>gradus 3</i>	2(4,1)	0(0,0)	
<i>Mučnina/povraćanje</i>	<i>nema</i>	42 (82,4)	39 (78,0)	0,626
	<i>gradus 1</i>	5 (9,8)	8 (16,0)	
	<i>gradus 2</i>	4 (7,8)	3 (6,0)	
<i>Zamor</i>	<i>nema</i>	45 (88,2)	48 (96,0)	0,130
	<i>gradus 1</i>	4 (7,8)	0 (0,0)	
	<i>gradus 2</i>	2 (3,9)	2 (4,0)	
<i>Raš</i>	<i>nema</i>	7 (13,7)	47 (98,0)	<0,001
	<i>gradus 1</i>	8 (15,7)	0 (0,0)	
	<i>gradus 2</i>	26 (51,0)	1 (2,0)	
	<i>gradus 3</i>	10 (19,6)	0 (0,0)	
<i>Paronihija</i>	<i>nema</i>	49(96,1)	50(100,0)	0,157
	<i>gradus 2</i>	2 (3,9)	0(0,0)	
<i>Alergije/ Infuzione reakcije</i>	<i>nema</i>	47 (92,2)	49 (5,0)	0,169
	<i>gradus 2</i>	1(2,0)	0 (0,0)	
	<i>gradus 3</i>	0 (1,0)	1(2,0)	
	<i>gradus 4</i>	3 (5,9)	0 (0,0)	
<i>HTA</i>	<i>nema</i>	51 (100,0)	31 (62,0)	<0,001
	<i>gradus 1</i>	0 (0,0)	6 (12,0)	
	<i>gradus 2</i>	0 (0,0)	9 (18,0)	
	<i>gradus 3</i>	0 (0,0)	4 (8,0)	
<i>Tromboza</i>	<i>nema</i>	50 (98,0)	44 (88,0)	0,251
	<i>gradus 2</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	
	<i>gradus 3</i>	0 (0,0)	2 (2,0)	
	<i>gradus 4</i>	0 (0,0)	2 (2,0)	
	<i>gradus 5</i>	0 (0,0)	1 (2,0)	
<i>Stomatitis</i>	<i>nema</i>	46 (90,2)	50 (100,0)	0,161
	<i>gradus 1</i>	1 (2,0)	0 (0,0)	
	<i>gradus 2</i>	3 (5,9)	0 (0,0)	
	<i>gradus 3</i>	1 (2,0)	0 (0,0)	
<i>„Hand and foot“</i>	<i>nema</i>	48 (94,1)	50 (100,0)	0,220
	<i>gradus 1</i>	1 (2,0)	0 (0,0)	
	<i>gradus 2</i>	2 (3,9)	0 (0,0)	
<i>Polineuropatija</i>	<i>nema</i>	50 (98,0)	40 (80,0)	
	<i>gradus 1</i>	0 (0,0)	2 (4,0)	

gradus 2	1 (2,0)	5 (10,0)	
gradus 3	0 (0,0)	3 (6,0)	0,033

<sup>1</sup>Hi kvadrat test

Neželjeni efekti gradusa $\geq$ 3 bili su prisutni kod 19 (37,2%) bolesnika na anti-EGFR terapiji i 15 (30%) bolesnika na anti-VEGF tretmanu. Distribucija izraženih neželjenih efekata nije se značajno razlikovala između ispitivanih grupa ( $\chi^2=0,595$ ;  $p=0,44$ ). Smrt usled neželjenog efekta (gradus 5) nastupila je kod 1 bolesnika (2%) lečenog bevacizumabom

### 5.2.7. Odgovor na terapiju

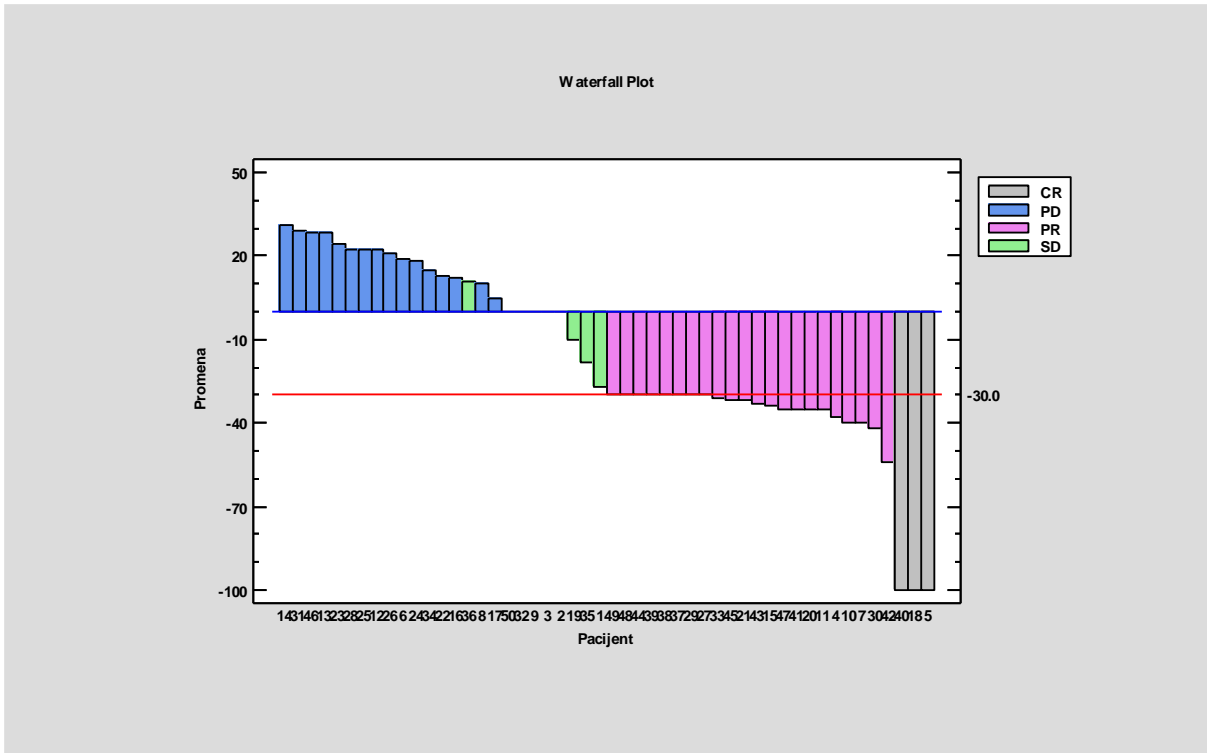
Stopa odgovora na terapiju je bila značajno veća kod bolesnika koji su primali anti-EGFR antitela ( $\chi^2=4,474$ ;  $p=0,034$ ). Stopa kontrole bolesti se nije značajno razlikovala između ispitivanih grupa ( $\chi^2=0,998$ ;  $p=0,102$ ). Dubina odgovora na terapiju (stepen smanjenja tumora) je bila značajno veća kod bolesnika koji su primali anti-EGFR agense ( $Z=2,893$ ;  $p=0,004$ ) (Tabela 26).

**Tabela 26.** Odgovor na terapiju prema grupama biološke terapije

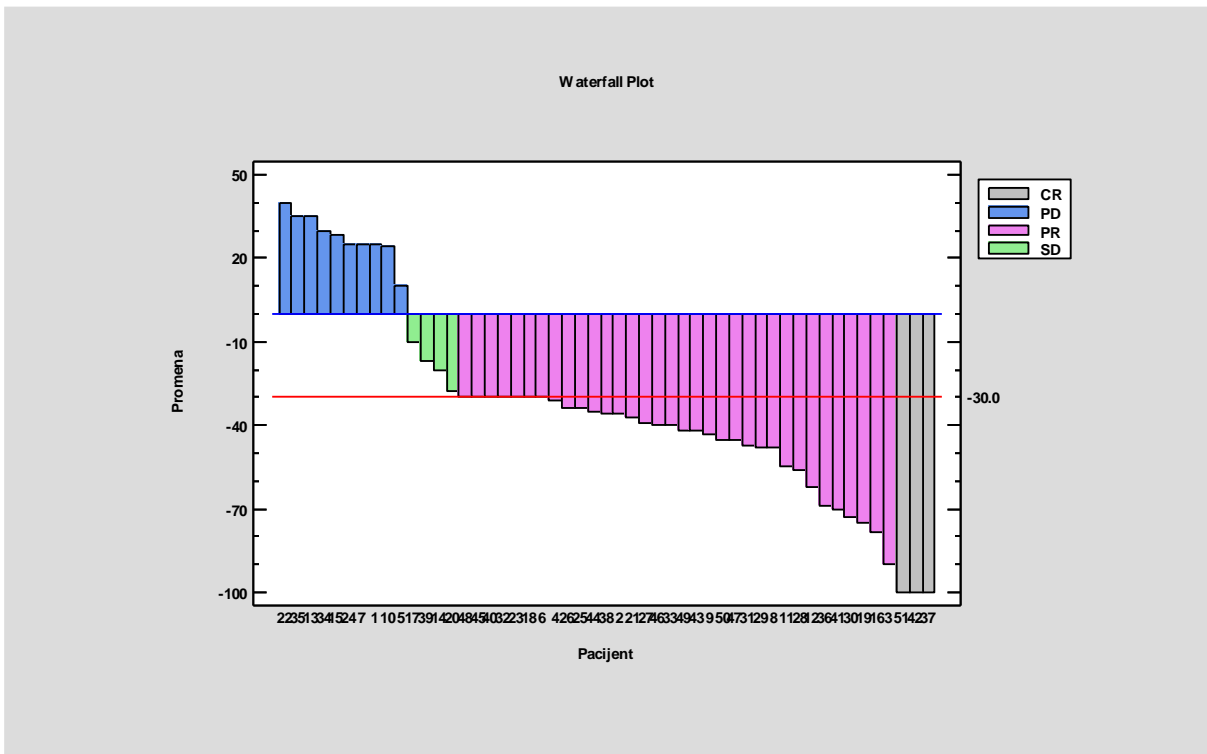
Terapijski odgovor	anti-EGFR, n(%)	anti-VEGF, n(%)	p
Kompletna remisija (CR)	3 (5,9)	3 (6,0)	
Parcijalna remisija (PR)	33 (64,7)	22 (44,0)	
Stabilna bolest (SD)	5 (9,8)	8 (16,0)	
Progresija bolesti (PD)	10 (19,6)	17 (34,0)	
Stopa odgovora na Th	36 (70,6)	25 (50,0)	0,034 <sup>1</sup>
Stopa kontrole bolesti	41 (89,6)	33 (70,8)	0,102 <sup>1</sup>
Dubina odgovora na Th	47,20 $\pm$ 22,79	33,67 $\pm$ 25,27	0,004 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hi kvadrat test, <sup>2</sup> Mann-Whitney U test

Grafikoni 3 i 4 prikazuju maksimalni procenat promene sume maksimalnih dijametara target lezija i odgovor prema RECIST kriterijumima kod pojedinačnih bolesnika lečenih anti-VEGF i anti-EGFR antitelima. Crvena linija je granica od koje se označava parcijalna remisija (-30% smanjenja). Evidentan je izraženiji odgovor na terapiju kod većeg broja bolesnika u grupi na anti-EGFR terapiji.



**Grafikon 3.** Stepen promene target lezija kod bolesnika na anti-VEGF tretmanu.



**Grafikon 4.** Stepen promene target lezija kod bolesnika na anti-EGFR tretmanu.

### 5.2.8. Operacija metastaza u jetri prema grupama biološke terapije

Sekundarna resektabilnost u grupi lečenoj anti-EGFR lekovima bila je 66,67%, dok je kod bolesnika lečenih anti-VEGF tretmanom iznosila 46%. Bolesnici koji su primali anti-EGFR terapiju su u značajno većem procentu imali urađenu operaciju metastaza na jetri ( $\chi^2=4,386$ ;  $p=0,036$ ) (Tabela 27).

**Tabela 27.** Operacija jetre prema grupama biološke terapije

		anti-EGFR	anti-VEGF	p <sup>1</sup>
Operacija jetre	da	34 (66,67)	23 (46,0)	0,0361 <sup>1</sup>
	ne	17 (33,33)	27 (54,0)	

<sup>1</sup>Hi kvadrat test

### 5.2.9. Preživljavanje bez progresije bolesti prema grupama biološke terapije

Bolest je značajno više progredirala kod bolesnika koji su bili na anti-VEGF biološkoj terapiji ( $\chi^2=5,875$ ;  $p=0,015$ ) (Tabela 28).

**Tabela 28.** Progresija bolesti prema biološkoj terapiji

		anti-EGFR	anti-VEGF	p <sup>1</sup>
Progresija	da	41 (80,4)	48 (96,0)	0,015
	ne	10 (19,6)	2 (4,0)	

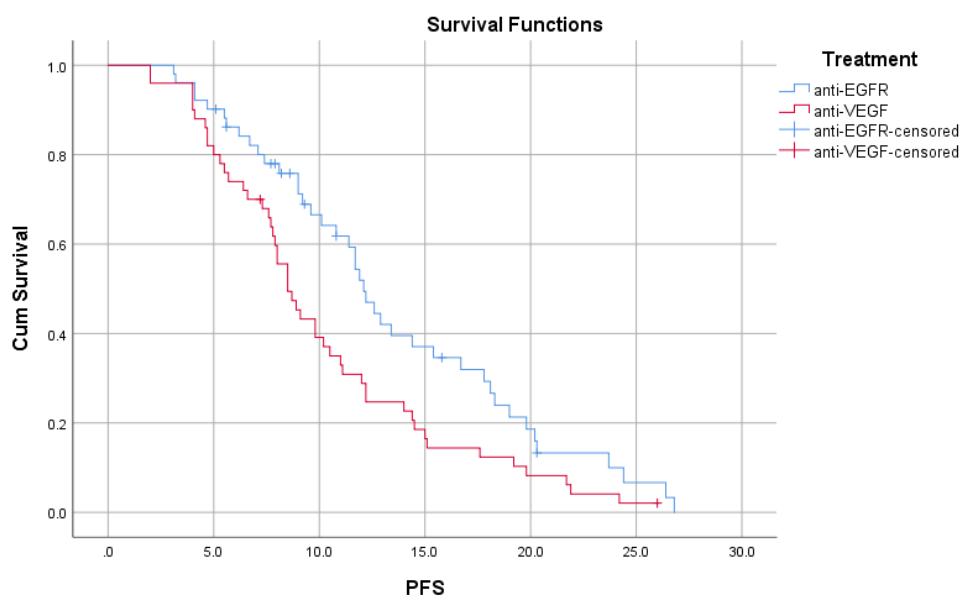
<sup>1</sup>Hi kvadrat test

Medijana preživljavanja bez progresije bolesti u grupi na anti-EGFR tretmanu iznosila je 12,1 mesec, dok je u grupi na anti-VEGF tretmanu iznosila 8,5 meseci. Bolesnici koji su bili na anti-EGFR biološkoj terapiji imali su značajno duže preživljavanje bez progresije bolesti u odnosu na bolesnike koji su bili na anti-VEGF terapiji ( $p=0,016$ ) (Tabela 29, Grafikon 5).

Primena anti-EGFR terapije redukuje rizik za progresiju bolesti za 40,1% (HR=0,599; 95% CI [0,392-0,915];  $p=0,016$ ).

**Tabela 29.** Preživljavanje bez progresije bolesti prema biološkoj terapiji

<i>Biološka terapija</i>	Progresija	$\bar{x}$	95%CI	Me	95%CI	Log rank test	p
<i>anti-EGFR</i>	41	13,49	11,53-15,45	12,10	10,89-13,301		
<i>anti-VEGF</i>	48	10,20	8,59-11,80	8,50	7,25-9,75	5,791	0,016
<i>Ukupno</i>	89	11,73	10,51-13,10	10,50	8,53-12,47		



**Grafikon 5.** Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez progresije bolesti prema vrsti biološke terapije. Bolesnici lečeni anti-EGFR antitelima imali su značajno dužu medijanu PFS (12,1 vs. 8,5 meseci;  $p=0,016$ ).

#### 5.2.10. Faktori rizika za progresiju bolesti prema biološkoj terapiji

Analizom faktora rizika za progresiju bolesti prema biološkoj terapiji utvrđen je značajno manji rizik za progresiju bolesti kod pacijenta lečenih anti-EGFR antitelima nego bevacizumabom kod žena (HR=0,41; 95%CI [0,19-0,89];  $p=0,025$ ), bolesnika starijih od 50 godina (HR=0,54; 95%CI [0,34-0,85];  $p=0,009$ ) i bolesnika sa levostranim primarnim tumorom (HR=0,61; 95%CI [0,38-0,99];  $p=0,047$ ) (Tabela 30).

**Tabela 30.** Analiza faktora rizika za progresiju bolesti prema biološkoj terapiji.

		Medijana PFS (meseći)				
		Anti-EGFR	Anti-VEGF	p <sup>1</sup>	HR	95%CI
<i>Pol</i>	Muškarci	12,2	8,9	0,124	0,66	0,39-1,12
	<b>Žene</b>	<b>10,8</b>	<b>7,8</b>	<b>0,025</b>	<b>0,41</b>	<b>0,19-0,89</b>
<i>Starost</i>	≤50 god.	12,6	8,0	0,798	1,17	0,35-3,84
	<b>&gt;50 god.</b>	<b>12,1</b>	<b>8,7</b>	<b>0,009</b>	<b>0,54</b>	<b>0,34-0,85</b>
<i>ECOG PS</i>	0	12,2	8,0	0,052	0,49	0,24-1,01
	1	12,1	9,8	0,221	0,71	0,41-1,23
<i>Prim.tumor</i>	<b>Levostrani</b>	<b>12,2</b>	<b>9,1</b>	<b>0,047</b>	<b>0,61</b>	<b>0,38-0,99</b>
	Desnostrani	10,8	7,8	0,408	0,62	0,20-1,91
<i>Broj metastaza</i>	1-4	12,1	8,9	0,18	0,70	0,42-1,17
<i>Veličina metastaza</i>	<b>≥5</b>	<b>12,6</b>	<b>7,8</b>	<b>0,032</b>	<b>0,35</b>	<b>0,13-0,91</b>
<i>Veličina metastaza</i>	≤5cm	11,7	8,5	0,53	0,79	0,38-1,64
<i>metastaza</i>	<b>&gt;5 cm</b>	<b>12,2</b>	<b>8,7</b>	<b>0,014</b>	<b>0,51</b>	<b>0,30-0,87</b>

<sup>1</sup>-Cox regresiona analiza

Značajno niži rizik za progresiju bolesti imali su bolesnici sa 5 i više metastaza (HR=0,35; 95%CI [0,13-0,91]; p=0,032) i bolesnici sa veličinom metastaza preko 5 cm (HR=0,51; 95%CI [0,30-0,87]; p=0,014) koji su bili na anti-EGFR tretmanu u odnosu na one lečene bevacizumabom (Tabela 30).

### 5.2.11. Ukupno preživljavanje prema biološkoj terapiji

Nije bilo značajne razlike u broju smrtnih ishoda između grupa bolesnika na anti-EGFR i anti-VEGF tretmanu (Tabela 31).

**Tabela 31.** Smrtnost prema grupama biološke terapije

		anti-EGFR	anti-VEGF	p <sup>1</sup>
<i>Smrt</i>	<i>da</i>	32 (62,7)	38 (76,0)	0,149
	<i>ne</i>	19 (37,3)	12 (24,0)	

<sup>1</sup> Hi kvadrat test

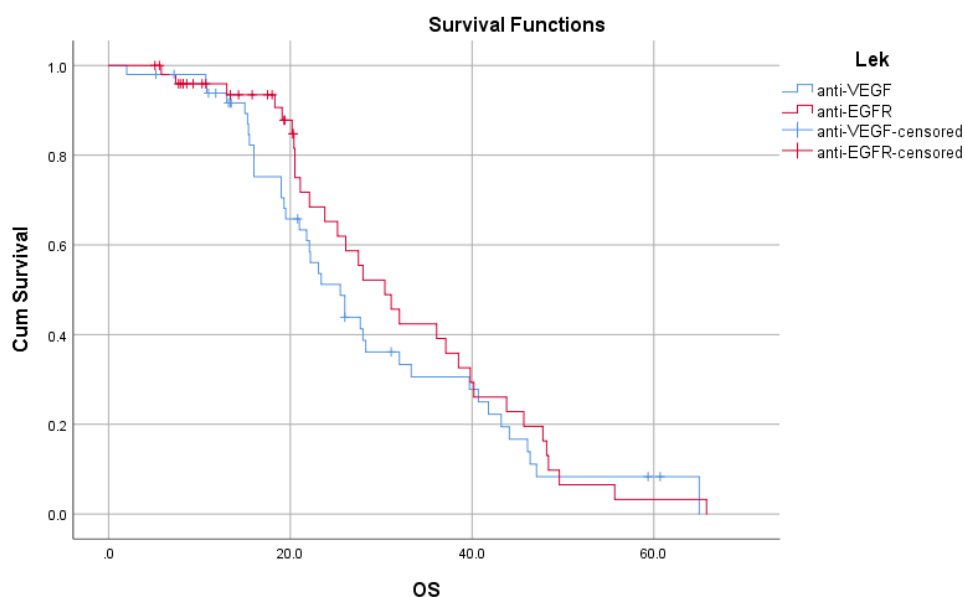
Medijana ukupnog preživljavanja kod bolesnika lečenih anti-EGFR tretmanom bila je 30,4 meseci, a u grupi na anti-VEGF tretmanu 25,5 meseci. Nema značajne razlike u ukupnom preživljavanju između bolesnika koji su bili na biološkoj anti-EGFR i anti-VEGF terapiji (p=0,382) (Tabela 32, Grafikon 7). Primena anti-EGFR terapije redukuje rizik za smrtni ishod za 19%, što nije statistički značajno (HR=0,81; 95%CI [0,503-1,303], p=0,384).



**Tabela 32.** Ukupno preživljavanje prema grupama biološke terapije

<i>Biološka terapija</i>	Umrli	$\bar{x}$	95%CI	Me*	95%CI	Log rank test	p
<i>anti-EGFR</i>	32	32,43	27,76-37,10	30,40	24,40-36,40		
<i>anti-VEGF</i>	38	29,39	24,62-34,16	25,50	20,80-30,20	0,764	0,382
<i>Ukupno</i>	70	30,83	27,47-34,18	27,50	24,71-30,28		

\* medijana



**Grafikon 6.** Kaplan-Majerova kriva ukupnog preživljavanja prema vrsti biološke terapije. Nema značajne razlike u ukupnom preživljavanju u ispitivanim grupama (30,4 vs. 25,5 meseci;  $p=0,382$ ).

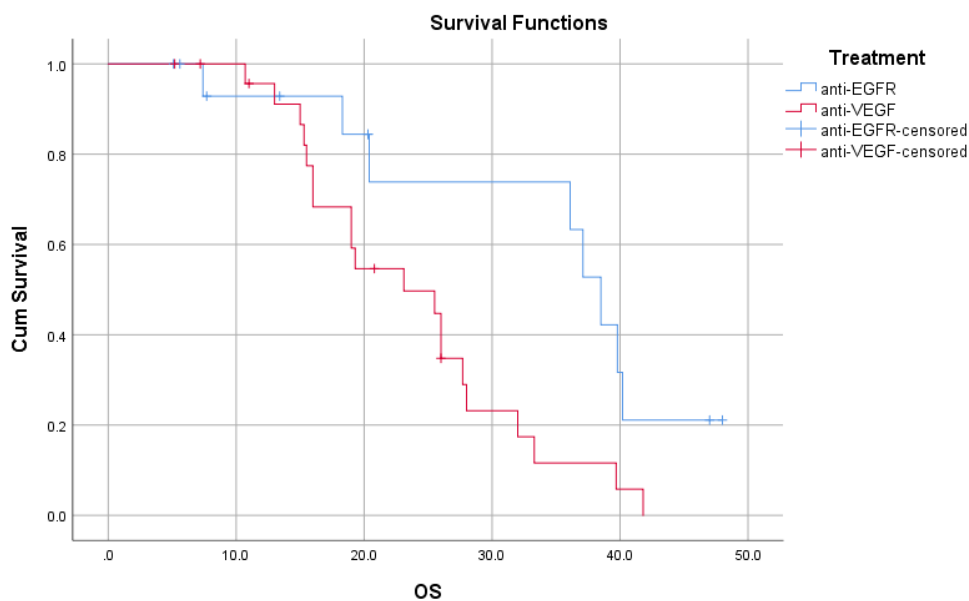
### 5.2.12. Faktori rizika za smrtni ishod prema biološkoj terapiji

Analizom faktora rizika za smrtni ishod u odnosu na biološku terapiju utvrđeno je da bolesnici lečeni anti-EGFR antitelima sa odličnim performans statusom (ECOG 0) imaju za 65% manji rizik za smrtni ishod (HR=0,35; 95% CI [0,15-0,82];  $p=0,016$ ) i ujedno najdužu medijanu ukupnog preživljavanja koji iznosi 38,5 meseci u odnosu na bolesnike lečene bevacizumabom (Tabela 33, Grafikon 8).

**Tabela 33.** Analiza faktora rizika za smrtni ishod prema biološkoj terapiji

		Medijana OS (meseći)				
		Anti-EGFR	Anti-VEGF	p <sup>1</sup>	HR	95%CI
<i>Pol</i>	Muškarci	31,1	27,7	0,398	0,77	0,42-1,40
	Žene	28,0	22,0	0,500	0,75	0,33-1,71
<i>Starost</i>	≤50 god.	33,4	35,2	0,378	2,05	0,41-10,0
	>50 god.	28,0	23,4	0,210	0,21	0,42-1,20
<b><i>ECOG PS</i></b>	<b>0</b>	<b>38,5</b>	<b>23,1</b>	<b>0,016</b>	<b>0,35</b>	<b>0,15-0,82</b>
	1	27,5	28,3	0,39	1,32	0,70-2,51
<i>Prim.tumor</i>	levostrani	32,0	26,0	0,567	0,86	0,50-1,46
	desnostrani	20,5	23,4	0,70	1,19	0,31-4,57
<i>Broj metastaza</i>	1-4	31,1	25,5	0,60	0,86	0,49-1,51
<i>Veličina metastaza</i>	≥5	30,4	23,1	0,32	0,60	0,22-1,63
<i>Veličina metastaza</i>	≤5cm	36,1	26,0	0,75	0,87	0,37-2,04
<i>Veličina metastaza</i>	>5 cm	30,4	25,5	0,19	0,67	0,37-1,22

<sup>1</sup>-Cox regresiona analiza



**Grafikon 7.** Kaplan-Majerova kriva ukupnog preživljavanja kod pacijenta sa ECOG 0 u odnosu na vrstu biološke terapije. Značajno duže OS kod bolesnika na anti-EGFR tretmanu (38,5 vs. 23,1 mesec; p=0,016).

### 5.3. Poređenje grupa lečenih cetuksimab-om i panitumumab-om

U grupi bolesnika koji su bili na biološkoj terapiji anti-EGFR antitelima, njih 28 (54,9%) je primalo cetuksimab, a 23 (45,1%) panitumumab.

#### 5.3.1. Neželjeni efekti

**Tabela 34.** Neželjeni efekti prema vrsti anti-EGFR terapije

		<b>cetuksimab n=28</b>	<b>panitumumab n=23</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<i>Neutropenija</i>	<i>nema</i>	24 (85,7%)	23 (100,0%)	0,312
	<i>gradus 2</i>	1 (3,6)	0 (0,0)	
	<i>gradus 3</i>	1 (3,6)	0 (0,0)	
	<i>gradus 4</i>	2(7,1)	0 (0,0)	
<i>Dijareja</i>	<i>nema</i>	16 (57,1)	17 (73,9)	0,153
	<i>gradus 1</i>	4(14,3)	5 (21,7)	
	<i>gradus 2</i>	6 (21,4)	1 (4,3)	
	<i>gradus 3</i>	2(7,1)	0(0,0)	
<i>Mučnina/povraćanje</i>	<i>nema</i>	23 (82,1)	19 (82,6)	0,955
	<i>gradus 1</i>	3 (10,71)	2 (8,7)	
	<i>gradus 2</i>	2 (7,1)	2(8,7)	
<i>Zamor</i>	<i>nema</i>	25 (88,9)	20 (87,0)	0,213
	<i>gradus 1</i>	1 (3,6)	3 (13,0)	
	<i>gradus 2</i>	2 (7,1)	0 (0,0)	
<i>Raš</i>	<i>nema</i>	6 (21,4)	1 (4,3)	0,299
	<i>gradus 1</i>	4 (14,3)	4 (17,4)	
	<i>gradus 2</i>	12 (42,9)	14 (60,9)	
	<i>gradus 3</i>	6 (21,4)	4 (14,4)	
<i>Paronihija</i>	<i>nema</i>	26 (92,9)	23 (100,0)	0,495
	<i>gradus 2</i>	2 (7,1)	0 (0,0)	
<i>Alergija</i>	<i>nema</i>	26 (92,9)	21 (91,3)	0,499
	<i>gradus 2</i>	1 (3,6)	0 (0,0)	
	<i>gradus4</i>	1 (3,6)	2 (8,7)	
<i>Tromboza</i>	<i>nema</i>	28 (100,0)	22 (95,7)	0,265
	<i>gradus 2</i>	0 (0,0)	0 (4,3)	
<i>Stomatitis</i>	<i>nema</i>	25 (89,3)	21 (91,3)	0,530
	<i>gradus 2</i>	0 (0,0)	1 (4,3)	
	<i>gradus 3</i>	2 (7,1)	1 (4,3)	
	<i>gradus 4</i>	1 (3,6)	0 (0,0)	
<i>„Hand and foot“</i>	<i>nema</i>	26 (89,3)	22 (95,7)	0,653
	<i>gradus 1</i>	1 (3,6)	0 (0,0)	
	<i>gradus 2</i>	1 (3,6)	1 (4,3)	
<i>Polineuropatija</i>	<i>nema</i>	28 (100,0)	22 (95,7)	0,541
	<i>gradus 2</i>	0 (0,0)	1 (4,3)	

<sup>1</sup>Hi kvadrat test

U Tabeli 34 su prikazana poređenja neželjenih efekata terapije. Nije utvrđena značajna razlika ni u jednom ispitivanom neželjenom efektu nakon terapije: neutropenija (p=0,312), dijareja (p=0,153), mučnina/povraćanje (p=0,955), zamor (p=0,213), raš (p=0,299), paronihija (p=0,495), alergija (p=0,499), tromboza (p=0,265), stomatitis (p=0,530), hand and foot sindrom (p=0,653) i polineuropatija (p=0,541).

### 5.3.2. Odgovor na terapiju

Stopa odgovora na terapiju se nije značajno razlikovala među bolesnicima koji su primali cetuksimab i panitumumab ( $\chi^2=0,128$ ; p=0,720), kao ni stopa kontrole bolesti ( $\chi^2=0,130$ ; p=0,717). Procenat smanjenja tumora nakon terapije je bez statistički značajne razlike (Z=0,629; p=0,529) (Tabela 35).

**Tabela 35.** Odgovor na terapiju prema vrsti anti-EGFR terapije

Terapijski odgovor	cetuksimab n=28	panitumumab n=23	p
<i>Kompletna remisija</i>	2 (7,1)	1 (4,5)	
<i>Parcijalna remisija</i>	18 (64,3)	15 (65,2)	
<i>Stabilna bolest</i>	2 (7,1)	3 (13,0)	
<i>Progresija bolesti</i>	6 (21,4)	4 (17,4)	
<i>Stopa odgovora na Th</i>	20 (71,4)	14 (69,7)	0,720 <sup>1</sup>
<i>Stopa kontrole bolesti</i>	22 (78,5)	19 (82,7)	0,717 <sup>1</sup>
<i>Dubina odgovora na Th (%)</i>	44,77±21,83	50,00±24,14	0,529 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hi kvadrat test, <sup>2</sup> Mann-Whitney U test

### 5.3.3. Operacija metastaza u jetri

Nema značajne razlike u distribuciji bolesnika sa operacijom metastaza u jetri među bolesnicima koji su primali cetuksimab i panitumumab ( $\chi^2=1,188$ ; p=0,276) (Tabela 36).

**Tabela 36.** Operacija jetre prema vrsti anti-EGFR terapije

		<b>cetuksimab</b> <b>n=28</b>	<b>panitumumab</b> <b>n=23</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<i>Operacija jetre</i>	<i>Da</i>	18 (64,3)	18 (78,3)	0,276
	<i>Ne</i>	10 (35,7)	5 (21,2)	

<sup>1</sup> Hi kvadrat test**5.3.4. Preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje**

Nije bilo značajne razlike u distribuciji bolesnika koji su primali cetuksimab i panitumumab sa progresijom bolesti ( $\chi^2=0,121$ ;  $p=0,728$ ) niti sa smrtnim ishodom ( $\chi^2=0,694$ ;  $p=0,405$ ) (Tabela 37).

**Tabela 37.** Progresija bolesti i smrtni ishod

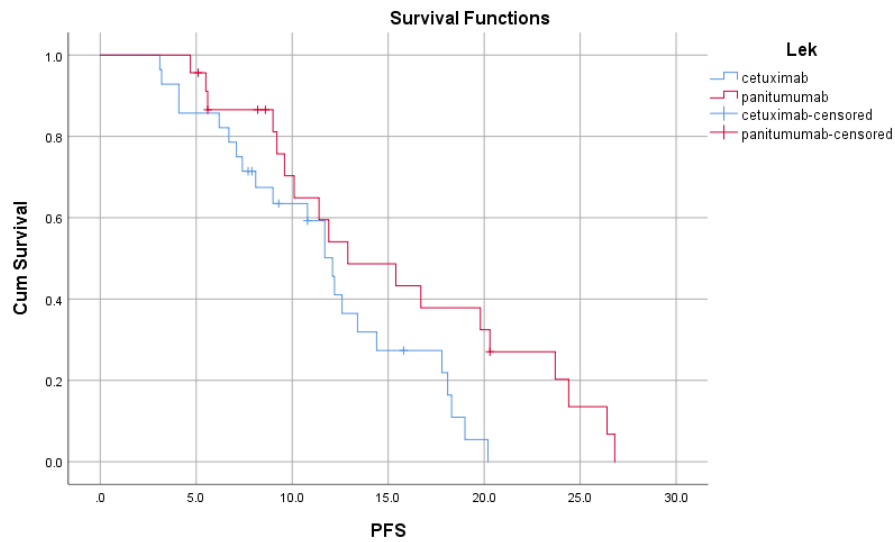
		<b>cetuksimab</b> <b>n=28</b>	<b>panitumumab</b> <b>n=23</b>	<b>p</b>
<i>Progresija</i>	<i>da</i>	23 (82,1)	18 (78,3)	0,728 <sup>1</sup>
	<i>ne</i>	5 (17,9)	5 (21,7)	
<i>Smrt</i>	<i>da</i>	19 (67,9)	13 (56,5)	0,405 <sup>1</sup>
	<i>ne</i>	9 (32,1)	10 (43,5)	

<sup>1</sup>Hi kvadrat test

Bolesnici koji su primali panitumumab imali su značajno dužu medijanu preživljavanja bez progresije bolesti u odnosu na bolesnike koji su bili na terapiji cetuksimabom (12,9 vs. 12,1 meseci;  $p=0,037$ ) (Tabela 38, Grafikon 8). Primena panitumumaba redukovala je rizik za progresiju bolesti za 52%, što je bilo statistički značajno (HR= 0,48; 95% CI [0,238-0,971];  $p=0,041$ ).

**Tabela 38.** Preživljavanje bez progresije bolesti

	progre -sija	$\bar{x}$	95% CI	mPFS	95% CI	Log rank test	p
<i>Cetuksimab</i>	23	11,75	9,69-13,83	12,10	10,58-13,62		
<i>Panitumumab</i>	18	15,47	12,15-18,80	12,90	7,35-18,44	4,355	0,037
<i>Ukupno</i>	41	13,51	11,54-15,48	12,10	10,89-13,30		



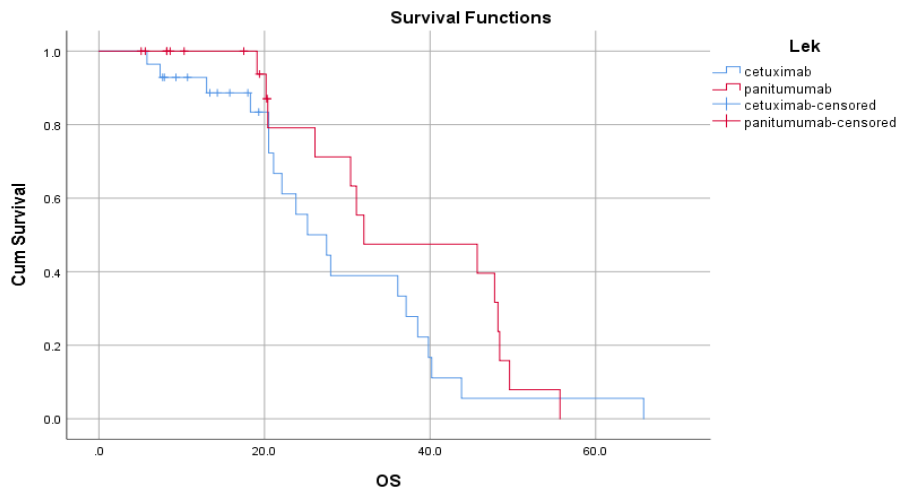
**Grafikon 8.** Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez progresije bolesti u odnosu na vrstu anti-EGFR antitela. Bolesnici koji su primali panitumumab imali su značajno dužu medijanu PFS (12,9 vs. 12,1 meseci;  $p=0,037$ ).

Nema značajne razlike u ukupnom preživljavanju između bolesnika koji su lečeni biološkim terapijama cetuksimab i panitumumab (27,5 vs. 32,0 meseci;  $p=0,141$ ) (Tabela 39, Grafikon 9).

Primena panitumumaba nije značajno redukovala rizik za smrtni ishod ( $HR=0,576$ ; 95% CI [0,274-1,21];  $p=0,145$ ).

**Tabela 39.** Ukupno preživljavanje prema vrsti anti-EGFR terapije

	Smrt	$\bar{x}$	95%CI	mOS	95%CI	Log rank test	p
<i>Cetuksimab</i>	19	29,23	23,15-35,30	27,50	20,00-35,00		
<i>Panitumumab</i>	13	37,00	30,07-43,94	32,00	6,91-57,09	2,170	0,141
<i>Ukupno</i>	32	32,43	27,76-37,10	30,40	24,40-36,40		



**Grafikon 9.** Kaplan-Majerova kriva ukupnog preživljavanja u odnosu na tip anti-EGFR antitela. Nije utvrđena značajna razlika u preživljavanju između pacijenata lečenih panitumumabom i cetuksimabom (32,0 vs. 27,5 meseci;  $p=0,141$ ).

## 5.4. Prikaz bolesnice

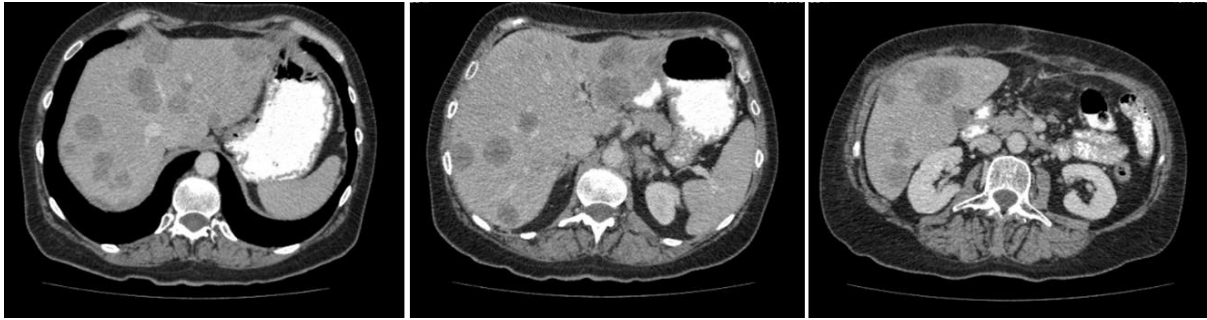
Osoba ženskog pola, starosti 56 godina, javila se lekaru zbog pojave učestalih grčevitih bolova u trbuhu i nadimanja. Kolonoskopskim pregledom je utvrđen cirkumferentni okluzivni tumor transverzalnog kolona. Tumorska promena je biopsirana i patohistološki pregled verifikovao je adenokarcinom gradusa 2. Od komorbiditeta bila je prisutna hipertenzija umerenog stepena, dobro kontrolisana medikamentnom terapijom ACE-inhibitorom i dijabetes melitus tip 2, adekvatno regulisan metforminom. Porodična anamneza nije bila opterećena malignitetima.

U okviru stadiranja urađeni su MSCT grudnog koša, abdomena i male karlice. MSCT abdomena prikazao je multiple metastaze u jetri, najvećeg dijametra 40mm u desnom lobusu i 35mm u levom lobusu jetre (Slika 4). Krvna slika nije imala odstupanja, a biohemijske analize krvi pokazale su povišene vrednosti transaminaza AST 65 U/L (ref.vrednosti 10-37 U/L), ALT 74 U/L (referentne vrednosti 10 – 42 U/L), kao i tumor markera CEA 104,8 ng/ml (referentne vrednosti 0 – 5 ng/ml).

Zbog prisustva subokluzivnih tegoba, kod bolesnice je odlučeno da se obavi operacija primarnog tumora, te je načinjena desna hemikolektomija. Patohistološki nalaz ukazao je na adenokarcinom gradusa 2-3, patološkog TNM stadijuma pT3, N2a, sa 6 pozitivnih nodusa od 15 izolovanih, i prominentnom limfatičnom i vaskularnom invazijom. Analizom genskih mutacija u tumorskom tkivu nisu detektovane mutacije u egzonima 2, 3 i 4 KRAS i NRAS gena. Analiza BRAF mutacija i testiranje na mikrosatelitsku nestabilnost nije bilo dostupno.

Kod bolesnice je primenjena kombinacija biološke i hemioterapije panitumumab + FOLFOX4. Nakon 4. ciklusa terapije tj. dva meseca lečenja, MSCT abdomena prikazao je jetru sa nekoliko metastaza u oba lobusa, maksimalnog dijametara do 11mm (Slika 5). Suma maksimalnih dijametara ciljnih lezija sa inicijalnih 105 mm smanjila se na 31 mm (Grafikon 10). Terapijski odgovor je procenjen kao parcijalna remisija prema RECIST kriterijumima. Tumor marker CEA pokazao je značajan pad sa trocifrenih na normalne vrednosti (3,9 ng/ml) (Grafikon 11). Bolesnica je razvila raš gradusa 2 u predelu lica i gornje polovine grudnog koša kao neželjeni efekat tretmana panitumumabom, koji je bio dobro kontrolisan peroralnom primenom caps. doksiciklin 100mg 2x1 i topikalnim tretmanom sa 1% hidrokortizonom i emolijentnom kremom.

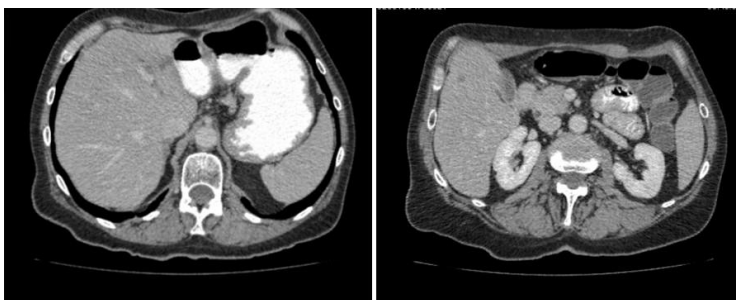




**Slika 4.** Inicijalni MSCT abdomena. U jetri prisutni multipli sekundarni depoziti u oba lobusa jetre, dijametra do 40 mm.



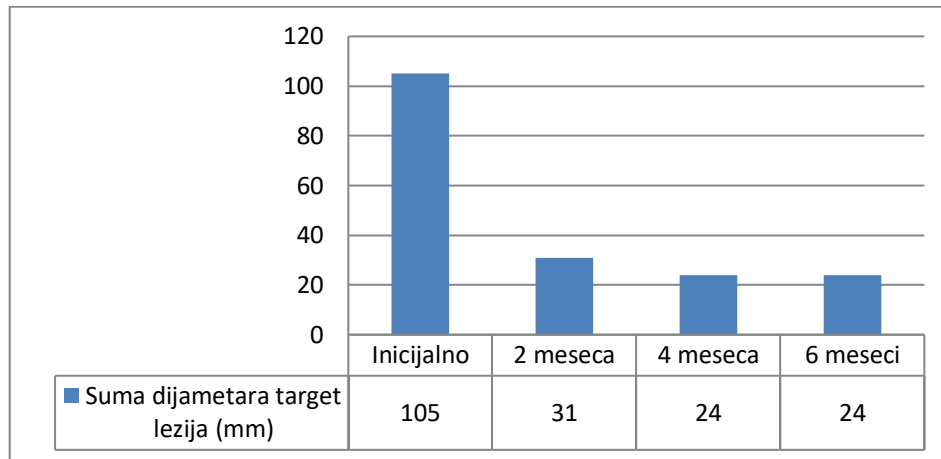
**Slika 5.** MSCT abdomena nakon 2 meseca terapije panitumumab + FOLFOX4. Značajna parcijalna regresija, jetra sa nekoliko metastaza dijametra do 11mm



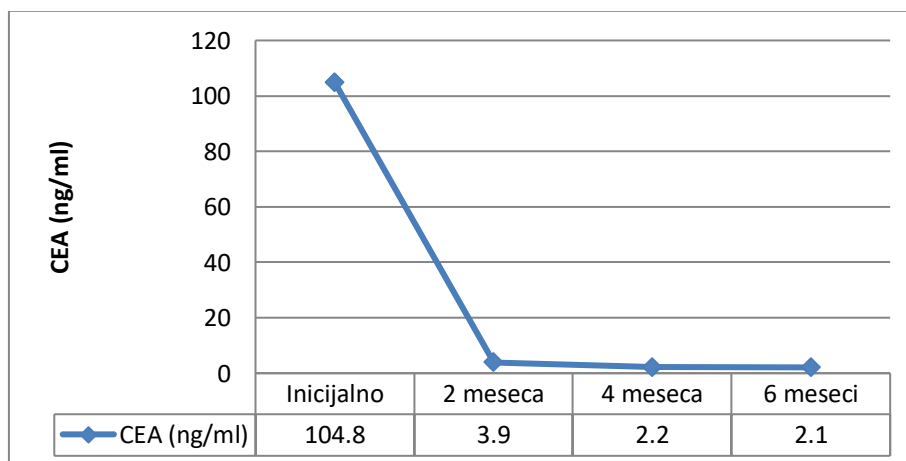
**Slika 6.** MSCT abdomena nakon 4 meseca terapije panitumumab + FOLFOX4. Stabilna bolest, nekoliko metastaza u jetri dijametra do 10mm.

Nakon primljena još 4 ciklusa bio-hemioterapije odnosno posle 4 meseca lečenja, MSCT abdomena je prikazao jetru sa nekoliko metastaza, maksimalnog dijametra 10mm (Slika 6), što je procenjeno kao stabilna bolest (Grafikon 10). Tumor marker CEA bio je 2,2

ng/ml (Grafikon 11), a nivoi transaminaza AST i ALT su bili u granicama referentnih vrednosti.



**Grafikon 10.** Promena sume dijametara target lezija. Smanjenje tumorske mase za 70,5% nakon 2 meseca tretmana, dalje smanjenje za 22,5% nakon još 2 meseca. Dubina tumorskog odgovora iznosi oko 80%.



**Grafikon 11.** Promena serumskog nivoa tumor markera CEA. Smanjenje nivoa CEA do normalnih vrednosti (<5ng/ml) nakon 2 meseca tretmana.

Kod bolesnice je nakon primljena još 4 ciklusa hemioterapije sprovedena operacija metastaza u jetri. Hirurški zahvat na jetri bio je bisegmentektomija S5 i S7 i metastazektomija S3 i S4 segmenata jetre.

Histopatološki je analizirano četiri fragmenta jetre sa multiplim beličastim lezijama, dijametra od 2-7mm. Nalaz je potvrdio skoro kompletnu patološku remisiju. Čelije adenokarcinoma nađene su samo u jednom fokusu, sa okružujućom nekrozom od 90% tkiva. Preostale lezije u tkivu jetre sastojale su se od fibroznog i nekrotičnog tkiva, bez prisustva vitalnih tumorskih ćelija, potvrđujući patološki kompletni odgovor.

Nakon operacije metastaza, sprovedeni su redovni kontrolni pregledi. Na poslednjem pregledu, 12 meseci nakon hirurgije jetre, bolesnica je bila bez tegoba, MSCT abdomena bez znakova za relaps bolesti, a tumor marker CEA u granicama referentnih vrednosti.

## 6. DISKUSIJA

Kolorektalni karcinom je jedan od najučestalijih i najsmrtonosnijih karcinoma savremenog sveta. Metastatska bolest je značajan zdravstveni problem, s obzirom na njenu veliku učestalost i lošu prognozu. Više od polovine bolesnika sa dijagnostikovanim rakom kolorektuma imaće metastaze, koje su osnovni uzrok smrti. One se mogu otkriti već u trenutku dijagnoze ili se pojaviti posle određenog vremena nakon završenog lečenja primarnog tumora. Jetra je najčešće zahvaćeni organ, u oko trećine bolesnika ona je i jedini organ koji je afektovan. Prema podacima iz literature, metastatski karcinom kolorektuma karakteriše petogodišnje preživljavanje od svega 14% i medijana ukupnog preživljavanja od oko 30 meseci. Međutim, primenom savremene terapije odabrane na osnovu molekularno-genetskih karakteristika tumora kao i integrisanjem hirurgije u tretman metastatske bolesti kod selektovanih bolesnika, naročito onih sa izolovanim metastazama u jetri, može se značajno popraviti prognoza i produžiti život.

### 6.1. Prognostički faktori kod bolesnika sa metastazama u jetri kolorektalnog karcinoma bez RAS mutacija

Iako nema prospektivnih randomizovanih studija koje bi jasno i nedvosmisleno pokazale uticaj pridodate hirurgije metastaza u jetri na ukupno preživljanje u odnosu na primenu samo sistemskog lečenja, bogato iskustvo iz brojnih retrospektivnih i prospektivnih opservacionih studija dovelo je do prihvatanja metastazektomije kao terapije izbora nakon postizanja resektabilnosti uz pomoć indukcione hemioterapije. Istraživanje japanskih autora uključilo je 199 pacijenata sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri, od kojih 48 sa resektabilnim a 148 sa nereseptabilnim metastazama. Stopa petogodišnjeg preživljavanja i medijana ukupnog preživljavanja bile su značajno bolje kod pacijenata sa resektabilnim metastazama u odnosu na nereseptabilne metastaze (54,6 vs. 5,3 %; 77,3 vs. 21,3 meseci,  $p < 0,0001$ ). Značajni nezavisni prognostički faktori kod bolesnika bili su operacija metastaza u jetri ( $HR=0,19$ ;  $p<0,001$ ) i odgovor na bio-hemioterapiju ( $HR=0,46$ ;  $p<0,01$ ). Značajni prediktivni faktori za konverziju hepatektomiju bili su levostrani karcinomi ( $OR=8,4$ ;  $p<0,05$ ), H1/H2 metastaze (do 5 metastaza maksimalnog dijametra ispod 5cm, prema Japanskom udruženju za kolorektalni karcinom) ( $OR=7,3$ ;  $p<0,05$ ), odsustvo ekstrahepatičnih metastaza ( $OR=52,6$ ;  $p<0,001$ ) i odgovor na bio-hemioterapiju ( $OR=6,1$ ;  $p<0,05$ ) (96). Retrospektivno istraživanje koje je obuhvatilo 110 bolesnika sa potencijalno resektabilnim

metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri lečenih bevacizumabom i FOLFOX4 hemioterapijom u indukcionom pristupu, pokazalo je stopu jednogodišnjeg preživljavanja 87,3%, a trogodišnjeg preživljavanja 36,1%, sa medijanom ukupnog preživljavanja od 23 meseca u celoj grupi pacijenata. Međutim, stopa jednogodišnjeg preživljavanja kod bolesnika kod kojih je nakon indukcione bio-hemioterapije izvršena hepatektomija bila je 98,48% a trogodišnje preživljavanje iznosilo je 54,76%, sa medijanom ukupnog preživljavanja od 35 meseci. Preživljavanje je bilo značajno duže kod bolesnika kod kojih je izvršena hepatektomija u poređenju sa onima čije metastaze nisu operisane ( $p < 0,001$ ). Takođe, u radu je pokazano duže preživljavanje kod pacijenata starijih od 60 godina u odnosu na mlađe ( $p = 0,033$ ), kod bolesnika bez ekstrahepatične bolesti ( $p = 0,008$ ) i onih koji su odgovorili na terapiju ( $p = 0,05$ ) (97).

U navedenim radovima, operacija metastaza u jetri, odgovor na bio-hemioterapiju, odsustvo ekstrahepatične bolesti i manja tumorska masa su parametri od prognostičkog značaja kod bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri. U našem istraživanju koje je uključilo 101 bolesnika sa inicijalno neresektabilnim metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri lečenih indukcionom biološkom i hemioterapijom, medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 10,5 meseci, a medijana ukupnog preživljavanja bila 27,5 meseci. Nešto duže ukupno preživljavanje u odnosu na prethodno iznesene podatke je razumljivo, s obzirom da je istraživanje bilo fokusirano na bolesnike bez mutacija u RAS genima, koji inače imaju nešto bolju prognozu. Rezultati ovog istraživanja potvrdili su da je operacija metastaza nezavisni prognostički faktor za preživljavanje bez progresije bolesti (HR=0,287; 95% CI [0,169-0,49];  $p < 0,001$ ) i ukupno preživljavanje (HR=0,218; 95% CI [0,110-0,43];  $p < 0,001$ ). Broj ciklusa terapije je takođe od prognostičkog značaja za preživljavanje bez progresije bolesti (HR=0,825; 95% CI [0,757-0,90];  $p < 0,001$ ) i ukupno preživljavanje (HR=0,842; 95% CI [0,76-0,93];  $p = 0,001$ ). Manji broj primenjenih ciklusa u indukciji povezan je sa boljim odgovorom na terapiju i boljom prognozom. Kao značajan nezavisni faktor za progresiju bolesti u našem istraživanju identifikovan je još i veći broj metastaza (HR=2,416; 95% CI [1,365-4,28];  $p = 0,002$ ), a nezavisni prediktor za smrtni ishod bilo je veći dijametar metastaza (HR=2,551; 95% CI [1,369-4,75];  $p = 0,003$ ).

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju prognostički značaj operativnog lečenja nakon sistemske terapije, ali ukazuju i na značaj odgovora na sistemski tretman koji se ogleda kroz manji broj aplikovanih ciklusa, kao i značaj tumorskog opterećenja kod bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri. Međutim, primenjen tip biološke terapije (anti-

EGFR ili anti-VEGF) nije bio nezavisan prediktor kako za preživljavanje bez progresije bolesti tako ni za ukupno preživljavanje, iako je primena anti-EGFR terapije uticala na redukciju rizika za progresiju bolesti za 37,8% (HR=0,622; 95%CI [0,387-0,999], p=0,05), i redukciju rizika za smrtni ishod za 17,4% (HR=0,836; 95%CI [0,487-1,43]; p=0,516) u odnosu na tretman bevacizumabom. Takođe, značaj dobro poznatih prognostičkih faktora, kao što su performans status (0/1), lokalizacija primarnog tumora (levostrani/desnostrani) i prisustvo metastaza u drugim organima u našem radu nije potvrđen.

## **6.2. Optimalna indukciona terapija kod RAS nemutiranog kolorektalnog karcinoma sa metastazama u jetri**

Kolorektalni karcinom je genetski, biološki i prognostički jako heterogena bolest. Analiza mutacija u KRAS i NRAS genima, BRAF genu i određivanje MSI u tumorskom tkivu donekle klasifikuju kolorektalni karcinom u prognostičke grupe i predstavljaju prediktivne markere odgovora na biološku i imunoterapiju. Ove mutacije javljaju se jako rano u tumorigenezi i pokazano je da mutacioni status metastaza stoji u korelaciji sa primarnim tumorom (98). Procenjuje se da je učestalost K/NRAS mutacija u populaciji bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom oko 55%. Ovi tumori su primarno rezistentni na anti-EGFR antitela i u lečenju se može primeniti jedino bevacizumab. Preostali bolesnici nemaju mutacije u K/NRAS genima (oko 45%) i kod njih se u lečenju mogu primeniti oba tipa bioloških agenasa, kako bevacizumab tako i cetuksimab/panitumumab. Ovi bolesnici takođe imaju nešto bolju prognozu u odnosu na RAS mutirane. Ako je pak detektovana BRAF mutacija, ona je znak izrazito negativne prognoze i rezistencije na EGFR inhibitore (99). Bez obzira da li tumori ispoljavaju RAS ili BRAF mutacije ili ne, oni mogu imati mikrosatelitsku nestabilnost. Ovi bolesnici su osetljivi na imunoterapiju, koja je ovde lek izbora.

Prva linija sistemske terapije, još nazvana i indukciona terapija, je najznačajnija u lečenju gotovo svih maligniteta, što predstavlja opšti princip medikalne onkologije. Odgovor na prvu liniju terapije je najintenzivniji u odnosu na naknadne linije, i od njega ponajviše zavisi ukupno preživljavanje bolesnika. Takođe, činjenica je i da što je bolesnik izloženiji različitim vrstama tretmana u toku lečenja, to je njegova prognoza bolja, a život duži (100).

Imajući u vidu značaj operativnog tretmana metastaza u jetri, cilj sistemske terapije kod potencijalno resektabilnih metastaza karcinoma kolorektuma je njihovo maksimalno

smanjenje i konverzija neresektabilne u resektabilnu bolest. U tom smislu, potrebno je obezbediti najefektivniji sistemski tretman, vodeći se prvenstveno stopom odgovora na terapiju. Istraživanje Folprecht-a i sar. utvrdilo je snažnu pozitivnu korelaciju između stope odgovora na terapiju i stope resekcije metastaza u jetri. Ovaj rad ustoličio je resektabilnost kao novi cilj u studijama koje su ispitivale kurativni potencijal određenog sistemskog režima u terapiji metastatskog kolorektalnog karcinoma (101). Dodatak biološke terapije hemioterapiji povećao je njenu efikasnost i postao standard prve linije lečenja neresektabilnog metastatskog kolorektalnog karcinoma bez mikrosatelitske nestabilnosti. Osim efekta na prevođenje metastatske bolesti iz neresektabilne u resektabilnu, primenom sistemske terapije deluje se i na klinički nedetektabilne mikrometastaze i time smanjuje verovatnoća za relaps bolesti (102) i testira hemiosenzitivnost tumora i tako vrši dodatna selekcija bolesnika, da bi se eventualno identifikovali bolesnici sa veoma agresivnom bolešću kod kojih hirurško lečenje ne bi bilo od koristi (103).

Optimalni konverzioni tretman kod pacijenata sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri razmatran je u više kliničkih studija. Međutim, iz objavljenih rezultata se ne mogu izvesti jasni zaključci. Razlog tome najpre leži u uključivanju pacijenata sa različitim prognostičkim i prediktivnim molekularnim karakteristikama. Danas je poznato da su analize mutacija u RAS i BRAF genima, kao i MSI status neophodni za planiranje lečenja pacijenata, jer imaju kako prediktivni tako i prognostički značaj. Takođe, u studijama nije bilo jasno postavljenih kriterijuma za neresektabilnost i koristile su različitu metodologiju, što je doprinelo otežanom izvođenju jasnih zaključaka. Na kraju, u mnogima od njih nisu prikazani krajnji pokazatelji efikasnosti jednog terapijskog režima, a to su rezultati ishoda lečenja nakon dugotrajnog praćenja pacijenata (104).

Jedna od prvih studija koja je ispitivala preoperativnu primenu kombinovane biološke i hemioterapije je nerandomizovana monocentrična studija faze II autora Gruenberger i sar. (105). Ona je obuhvatila 56 pacijenata sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri koje su potencijalno kurabilne, tj. resektabilne ali sa visokim rizikom za rani relaps bolesti, što je definisano prisustvom jednog ili više Fong-ovih kriterijuma (106): pojava metastaza u okviru prve godine od operacije primarnog tumora, primarni tumor sa pozitivnim limfnim nodusima, više od jedne metastaze u jetri, metastaza u jetri preko 5cm i povišen nivo CEA. Bolesnici su primali 6 ciklusa bevacizumab + CAPOX terapije preoperativno. Zabeležena je stopa odgovora na terapiju od 73%, a resekcija metastaza je

sprovedena kod 92,9%, i to nakon 5 nedelja od poslednjeg primljenog bevacizumaba. Nisu zabeležena intraoperativna krvarenja, komplikacije u zarastanju rane, kao ni poremećaji u regeneraciji jetrinog parenhima, što je otklonilo bojazan imajući u vidu poznate neželjene efekte bevacizumaba. Ova studija potvrdila je bezbednost preoperativne primene anti-VEGF terapije i definisala optimalno vreme od njene primene do operacije (105). Drugo slično istraživanje bila je multicentrična studija Wong i sar. (107), koja je uključila 46 pacijenata sa potencijalno resektabilnim/resektabilnim metastazama u jetri i lošim prognostičkim faktorima: preko 4 metastaze, dijametar preko 5cm, teško moguća R0 resekcija, neadekvatna funkcija jetre u slučaju inicijalne resekcije, nemogućnost da se očuva vaskularizacija jetre ili sinhronost metastaza sa primarnim tumorom. Na primenjenu bio-hemioterapiju bevacizumab + CAPOX, stopa odgovora bila je 78% a stopa resekcija jetre 40%. Zabeležena je stopa jednogodišnjeg preživljavanja bez progresije bolesti od 50%, a stopa jednogodišnjeg preživljavanja bila je 86%.

Kombinacija bevacizumaba i modifikovane FOLFOX6 (mFOLFOX6) hemioterapije pokazala se superiornom u odnosu na hemioterapiju u konverziji neresektabilnih u resektabilne metastaze kod bolesnika sa prisustvom RAS mutacija. U BECOME studiju ukupno je uključen 241 bolesnik, od toga 121 randomizovan na bevacizumab + mFOLFOX6 a 120 je primalo samo mFOLFOX6. Stopa odgovora na terapiju bila je na strani kombinacije sa bevacizumabom (54,5% vs. 36,7%;  $p < 0,01$ ), kao i medijana preživljavanja bez progresije bolesti (9,5 vs. 5,6 meseci;  $p < 0,01$ ) i ukupnog preživljavanja (25,7 vs. 20,5 meseci;  $p = 0,03$ ). Stopa R0 resekcije jetrenih metastaza u grupi sa biološkom terapijom je bila 22,3% nasuprot 5,8% kod bolesnika koji su primali samo hemioterapiju, što je bila značajna razlika ( $p < 0,01$ ) (108).

Značaj hemioterapijske eskalacije u indukcionom pristupu takođe je bilo predmet kliničkih istraživanja. Efikasnost hemioterapijskog tripleta FOLFOXIRI u kombinaciji sa bevacizumabom u konverzionom tretmanu neresektabilnih hepatičnih metastaza ispitivana je u multicentričnoj studiji OLIVIA. U grupi lečenoj bevacizumab + FOLFOXIRI terapijom bilo je 41 bolesnik, a u grupi koja je dobijala bevacizumab + mFOLFOX6 bilo je 39 bolesnika. Stopa odgovora na terapiju bila je 81% vs. 62%, stopa resekcije jetrenih metastaza 61% vs. 49%, a stopa R0 resekcija 49% vs. 23% u korist kombinacije bevacizumab + triplet, ali po cenu veće učestalosti visokogradusnih neutropenija i dijareje. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti bila je bolja u grupi na bevacizumab + FOLFOXIRI režimu (18,6 vs. 11,5 meseci) (109). Dodatak panitumumaba hemioterapijskom tripletu FOLFOXIRI u populaciji



pacijenata sa neresektabilnim metastatskim kolorektalnim karcinomom bez RAS mutacija ispitivan je u studiji faze II VOLFI (110). U granu FOLFOXIRI + panitumumab uključeno je 63 pacijenata, dok je u grupi lečenoj samo FOLFOXIRI režimom bilo 33 pacijenta. Dodatak panitumumaba hemioterapijskom tripletu značajno je povećao stopu odgovora na terapiju (87,3% vs. 60,6%;  $p=0,004$ ) i stopu sekundarne resektabilnosti (33,3% vs. 12%;  $p=0,02$ ). Ipak, kombinacija panitumumaba i FOLFOXIRI režima nije dala superiornije rezultate u poređenju sa panitumumab + FOLFOX režimom u TRIPLETTE studiji. Kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom bez RAS/BRAF mutacija nije bilo značajne razlike u stopi odgovora na terapiju (73% vs. 76%;  $OR=0,87$ ;  $p=0,526$ ), stopi R0 resekcija ( $p=0,317$ ) i medijani preživljavanja bez progresije (12,7 vs. 12,3 meseci;  $HR=0,88$ ) kad se primeni hemioterapijska eskalacija (111). Iako značajna u indukcionom tretmanu bolesnika sa RAS mutiranim metastatskim kolorektalnim karcinomom, kod bolesnika bez RAS/BRAF mutacija hemioterapijska eskalacija je nepotrebna.

Nekoliko studija ispitivalo je razliku između hemioterapijskih dubleta kombinovanim sa anti-EGFR antitelima u indukcionom pristupu. Istraživanja koja su poredila efekte FOLFOX i FOLFIRI hemioterapijskog režima u kombinaciji sa cetuksimabom ili panitumumabom, nisu otkrile značajnu razliku u efikasnosti između ispitivanih protokola, ali su pokazale visoku stopu odgovora na terapiju i sekundarne resektabilnosti metastaza kod bolesnika bez mutacija u KRAS genu. Kombinacija hemioterapije sa cetuksimabom u cilju konverzije neresektabilnih u resektabilne hepatične metastaze ispitivana je u CELIM studiji. Ona je uključila pacijente sa tehnički neresektabilnim metastazama u jetri ili 5 i više metastaza, od kojih je 56 randomizovano da prima cetuximab + FOLFOX6, a 55 je primalo cetuximab + FOLFIRI. Stopa odgovora na terapiju bila je 68% i 57% za kombinaciju sa FOLFOX6 i FOLFIRI režimom, a stopa R0 resekcije 38% i 30%, što se nije značajno razlikovalo. Retrospektivna analiza odgovora na terapiju u odnosu na KRAS status pokazala je u grupi bez KRAS mutacija (67 bolesnika) stopu odgovora na terapiju od 70% i stopu resekcije metastaza od 60% (112). Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (10,8 vs. 10,5 meseci) i ukupnog preživljavanja (35,8 vs. 29 meseci) nisu se značajno razlikovale u grupama cetuximab + FOLFOX6 i cetuximab + FOLFIRI. Pacijenti sa R0 resekcijom imali su značajno duže ukupno preživljavanje (113). Efikasnost kombinacije panitumumab + FOLFOX4 i panitumumab + FOLFIRI režima kod bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma ograničenog na jetru bez KRAS mutacija, takođe je ispitivana. Nakanadna analiza ovog istraživanja izdvojila je 27/26 bolesnika na

terapiji FOLFOX+panitumumab/FOLFIRI+panitumumab, koji su bili bez pan-RAS mutacija. Stopa odgovora na terapiju kod bolesnika bez RAS mutacija bila je 78% vs. 73%, resektabilnost je bila 37% vs. 69%, medijana preživljavanja bez progresije bolesti 13 meseci vs. 15 meseci, a medijana ukupnog preživljavanja 37 meseci vs. 41 mesec za bolesnike u grupi panitumumab+FOLFOX vs. panitumumab+FOLFIRI (114). Iz navedenog se može zaključiti da se obe hemioterapijske opcije dobro kombinuju sa anti-EGFR antitelima i da predstavljaju adekvatnu opciju u konverzionom pristupu.

Prva randomizovana studija koja je poredila bevacizumab i cetuksimab u kombinaciji sa FOLFOX6 režimom kod pacijenata sa inicijalno neresektabilnim metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri bez prisustva KRAS mutacija bila je ATOM studija. Ona je uključila 122 pacijenta, po 61 u svakoj grani. Stopa odgovora na terapiju bila je bolja za kombinaciju sa cetuksimabom (84,7% vs. 68,4%;  $p=0,0483$ ) kao i rano smanjenje tumora (37,8% vs. 25,3%). Stopa resekcija hepatičnih metastaza je bila 49,2% u grupi sa cetuksimabom a 56,1% u grani sa bevacizumabom, mada je stopa kompletnog patološkog odgovora bila zastupljenija u grupi lečenoj cetuksimabom. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti nije se značajno razlikovala u ispitivanim grupama (14,8 vs. 11,5 meseci; HR=0,803;  $p=0,33$ ), ali je bila prisutna razlika u podgrupi pacijenata kod kojih je sprovedena R0/R1 resekcija (13,8 vs. 6,5 meseci) u korist cetuksimaba. Analiza podgrupa utvrdila je značajnu razliku u preživljavanju bez progresije bolesti u korist cetuksimaba kod pacijenata sa 1-4 metastaze (HR=0,26; 95% CI [0,084-0,811]). Medijana ukupnog preživljavanja u grupi sa bevacizumabom bila je 30,4 meseca, a nije dostignuta u grupi sa cetuksimabom. Imajući u vidu bolju stopu odgovora na terapiju i značajno bolje preživljavanje bez progresije bolesti kod pacijenata sa 1-4 metastaze, zaključeno je da je FOLFOX+cetuksimab bolja opcija kod pacijenta sa manjim brojem većih metastaza. Ipak, primarni cilj studije, razlika u preživljavanju bez progresije bolesti, nije bio postignut (95).

Naše istraživanje pokušalo je odrediti optimalni biološki konverzioni tretman u populaciji pacijenata bez RAS mutacija. Kombinacija anti-EGFR antitela i hemioterapije pokazala je superiornost u stopi odgovora na terapiju (70,6% vs. 50%;  $p=0,034$ ) i dubini terapijskog odgovora ( $p=0,004$ ), što se odrazilo i na značajno višu stopu resekcije metastaza u jetri (66,7% vs. 46%;  $p=0,036$ ) i značajno dužu medijanu preživljavanja bez progresije bolesti (12,1 vs. 8,5 meseci;  $p=0,016$ ) u poređenju sa bevacizumab + hemioterapija kombinacijom. Time je primarni cilj studije ostvaren. Iako je apsolutna razlika u medijani

ukupnog preživljavanja bila gotovo 5 meseci u korist anti-EGFR tretmana, ovo nije bilo statistički značajno (30,4 vs. 25,5 meseci;  $p=0,221$ ).

Nekoliko je razlika u našem istraživanju i ATOM studiji. ATOM studija uključila je pacijente sa NRAS mutacijom. Procenjuje se da je mutacija u NRAS genu zastupljena u 3-5% bolesnika sa kolorektalnim karcinomom. Iako retko prisutna, ova genetska alteracija uslovljava rezistenciju na anti-EGFR terapiju i povezana je sa agresivnim tumorskim karakteristikama i lošijim ishodom (115). Naše istraživanje bilo je selektivnije jer su uključivani bolesnici bez KRAS i NRAS mutacija. Pored toga, u našem istraživanju oko 70% pacijenata imalo je 1-4 metastaze, dok je u ATOM studiji veći procenat pacijenata imao 5 i više metastaza (svega 30% ispitanika imalo je do 4 metastaze). Ovo može biti razlog značajno veće stope sekundarne resektabilnosti posle anti-EGFR tretmana u odnosu na bevacizumab koja je dobijena u našim rezultatima. U slučaju manjeg broja metastaza, kada je terapijski odgovor bolji, verovatnoća resekcije je veća. Takođe, u ATOM studiji, procena resektabilnosti vršena je nakon 8. ciklusa bio-hemioterapije, dok je u našem istraživanju hirurgija razmatrana posle 4. ciklusa, što je verovatno uticalo na veću stopu resekcija u grupi na anti-EGFR tretmanu, koji karakteriše rani terapijski odgovor. U ATOM studiji, medijana preživljavanja bez progresije bolesti bila je numerički duža u grupi sa cetuksimabom, ali statistička značajnost nije dostignuta.

### **6.3. Optimalna biološka terapija kod bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom bez RAS mutacija**

Nekoliko velikih, multicentričnih, randomizovanih studija pokušalo je da odredi optimalnu biološku terapiju prve linije kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom bez mutacija u RAS genima. Poređenjem efikasnosti cetuksimaba i bevacizumaba u kombinaciji sa FOLFIRI režimom bavila se evropska FIRE-3 studija, rađena u Nemačkoj i Austriji. U studiju je uključeno 593 pacijenata bez mutacija u KRAS genu egzon 2. Post-hok analiza obuhvatila je 400 pacijenata kod kojih je nakanadno rađena produžena RAS analiza (mutacije u KRAS i NRAS, egzonima 2-4) - RAS „wild type“ populacija, a njih 352 koji su primili najmanje 3 ciklusa terapije (169 pacijenata u cetuximab + FOLFIRI grupi i 183 pacijenata koji su primali bevacizumab + FOLFIRI) činilo populaciju kod koje je analiziran odgovor na terapiju. Rezultati ove analize favorizovali su cetuksimab u pogledu odgovora na terapiju (77% vs. 65%;  $p=0,014$ ; rano tumorsko smanjenje:  $p=0,004$ ;

dubina odgovora na terapiju:  $p < 0,0001$ ), dok razlika u stopi kontrole bolesti (81% vs. 87%) i resektabilnosti (20,1% vs. 23,4%) nije bila izražena. Ukupno preživljavanje bilo je značajno duže kod bolesnika lečenih cetuksimabom (33 vs. 26 meseci; HR=0,75;  $p=0,011$ ), a nije bilo značajne razlike u pogledu preživljavanja bez progresije. Međutim, prednost cetuksimaba u odnosu na bevacizumab bila je evidentna samo kod levostranih tumora, dok se kod desnostranih signifikantna razlika nije mogla uočiti, ali su rezultati u pogledu odgovora na terapiju i preživljavanja numerički bili na strani bevacizumaba, mada je broj ispitanika bio skroman (30 pacijenata na cetuksimabu i 45 na bevacizumabu) (116, 117).

Velika američka CALGB-SWOG 80405 studija poredila je efikasnost cetuximaba i bevacizumaba u kombinaciji sa FOLFOX/FOLFIRI režimom, izabranim od strane istraživača, u populaciji KRAS „wild type“ pacijenata. Studija je uključila 1074 pacijenata. Medijana ukupnog preživljavanja bila je 30 meseci u grupi sa cetuksimabom i 29 meseci u grupi sa bevacizumabom ( $p=0,08$ ), a medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila 10,5 vs. 10,6 meseci ( $p=0,45$ ). Značajna razlika u ukupnom preživljavanju nije bila prisutna ni u selektovanoj grupi pacijenata koji su ispoljili RAS „wild type“ genotip u proširenoj RAS analizi ( $p=0,24$ ). Nije primećena značajna razlika ni u stopi odgovora na terapiju (59,6% vs. 55,2%;  $p=0,13$ ) (118).

Studija PEAK uključila je 285 pacijenata kod kojih je poredila efekte panitumumaba i bevacizumaba u kombinaciji sa FOLFOX hemioterapijskim režimom kod pacijenata sa KRAS egzon 2 „wild type“ metastatskim kolorektalnim kancerom. Primarni cilj studije, preživljavanje bez progresije bolesti, nije se značajno razlikovalo (10,9 vs. 10,1 mesec;  $p=0,35$ ). Međutim, bila je evidentna značajna razlika u ukupnom preživljavanju u korist panitumumaba (34,2 vs. 24,3 meseci;  $p=0,009$ ). U podgrupi bez RAS mutacija, preživljavanje bez progresije bolesti je bilo na strani grupe lečene panitumabom ( $p=0,029$ ), kao i ukupno preživljavanje, mada bez statističkog značaja (41,3 vs. 28,9 meseci;  $p=0,058$ ) (119).

Prva prospektivna studija koja je testirala efikasnost dva tipa biološke terapije u pan-RAS „wild type“ populaciji (K/NRAS egzoni 2, 3 i 4) bila je PARADIGM studija, rađena u Japanu. Studija je uključila 802 pacijenta koji su randomizovani da primaju panitumumab ili bevacizumab zajedno sa mFOLFOX6 režimom. Ukupno preživljavanje u populaciji sa levostranim primarnim tumorom (37,9 vs. 34,3 meseca; HR=0,82;  $p=0,031$ ) kao i u celokupnoj analiziranoj populaciji (36,2 vs. 31,3 meseca; HR=0,84;  $p=0,03$ ) bilo je značajno

bolje u grupi sa panitumumabom. Preživljavanje bez progresije bolesti nije se značajno razlikovalo u ispitivanim grupama, kako u populaciji sa levostranim primarnim tumorima (13,7 vs. 13,2 meseca), tako i u ukupnoj populaciji (12,9 vs. 12 meseci). Ipak, stopa odgovora na terapiju kao i stopa kurativnih R0 resekcija bila je veća u grupi sa panitumumabom. U populaciji sa desnostranim primarnim tumorima, HR za ukupno preživljavanje je iznosio 1,09 (120).

Uopšteno gledajući, zaključak studija koje su poredile dva tipa biološkog tretmana u prvoj liniji lečenja metastatskog kolorektalnog karcinoma bez mutacija u RAS genima je sledeći. Anti-EGFR tretman rezultovao je značajno boljim odgovorom na terapiju u odnosu na bevacizumab, sa karakterističnim ranim smanjenjem tumora i dubokim terapijskim odgovorom. Kod bolesnika lečenih anti-EGFR antitelima stopa kurativnih resekcija bila je viša nego kod bolesnika lečenih bevacizumabom. Anti-EGFR tretman obezbedio je značajno duže ukupno preživljavanje nego bevacizumab. Kod levostranih primarnih tumora benefit anti-EGFR tretmana bio je jasno izražen, dok je u grupi sa desnostranim primarnim tumorima anti-EGFR tretman uticao na bolji terapijski odgovor, ali je bio bez uticaja na ukupno preživljavanje.

#### **6.4. Strana primarnog tumora i tip biološke terapije**

Mesto nastanka primarnog tumora je u novije vreme identifikovano kao značajan prognostički i prediktivni faktor. Desnostrani karcinomi nastaju počev od cekuma pa sve do transferalnog kolona, a u levostrane se ubrajaju karcinomi nastali u delu od splenične fleksure završno sa rektumom. Leva i desna polovina debelog creva razlikuju se u embriološkom poreklu, vaskularnoj i neuralnoj opskrbi, glavnim funkcijama i pripadajućoj mikrobiotskoj flori. Pored toga, levostrane i desnostrane karcinome odlikuju različiti molekularni mehanizmi tumorigeneze. Specifične „drajver“ mutacije u levostranim i desnostranim karcinomima određuju njihovu patologiju, kliničko ponašanje, prognozu, pa i osetljivost na anti-EGFR blokadu. Desnostrani karcinomi imaju lošiju prognozu u poređenju sa bolesnicima sa primarnim tumorima na levoj strani. Oni češće poseduju mutacije u BRAF genu i drugim genima MAPK signalnog puta, što ih čini primarno rezistentnim na anti-EGFR antitela (121).

U našem istraživanju bolesnici sa levostranim tumorima lečeni anti-EGFR antitelima imali su značajno duže preživljavanje bez progresije bolesti i za 39% niži rizik od progresije

bolesti u poređenju sa bolesnicima lečenim bevacizumabom (12,2 vs. 9,1 mesec, HR=0,61; 95% CI [0,38-0,99]; p=0,047). Kod desnostranih tumora ova razlika nije bila značajna (10,8 vs. 7,8 meseci, HR=0,62; 95% CI [0,20-1,91]; p=0,408). Ukupno preživljavanje kod levostranih tumora, iako numerički na strani bolesnika lečenih anti-EGFR antitelima, nije dostiglo statističku značajnost (32,0 vs. 26,0 meseci, HR=0,86; 95% CI [0,50-1,46]; p=0,567). Nasuprot ovome, kod desnostranih tumora ukupno preživljavanje je bilo na strani bolesnika lečenih bevacizumabom, mada i ova razlika nije bila statistički značajna (20,5 vs. 23,4 meseca; HR=1,19; 95% CI[0,31-4,57]; p=0,70).

Retrospektivne analize pivotalnih studija za cetuksimab i panitumumab pokazale su da su kod pacijenata sa levostranim tumorima ishodi lečenja bili bolji, dok bolesnici sa desnostranim tumorima nisu imali ovaj benefit, što je važno kako za RAS „wild type“ tumore, tako i za RAS/BRAF „wild type“ podgrupu (122, 123). Analiza 6 randomizovanih studija u kojima je ispitivan uticaj strane primarnog tumora na ishod lečenja cetuksimabom ili panitumumabom potvrdila je ove opservacije. Značajan efekat u produženju preživljavanja kod bolesnika lečenih anti-EGFR antitelima bio je evidentan jedino kod levostranih tumora, dok je kod desnostranih karcinoma ovaj efekat izostao, izuzev što je stopa odgovora na terapiju bila veća u poređenju sa bevacizumabom (124). Međutim, u sličnim istraživanjima, bevacizumab nije pokazao različitu efikasnost u lečenju metastatskog kolorektalnog karcinoma nastalog na levoj i desnoj strani debelog creva (125, 126).

Strana debelog creva na kojoj se javio primarni tumor značajan je prediktivni faktor koji utiče na odabir biološke terapije. Tako, preporuke za lečenje metastatskog karcinoma kolorektuma izdate od strane evropskog i američkog udruženja medikalnih onkologa, u prvoj liniji lečenja preporučuju primenu anti-EGFR antitela kod levostranih RAS/BRAF nemutiranih karcinoma, dok se kod desnostranih tumora ovi biološki agensi u prvoj liniji lečenja preporučuju jedino u slučaju da je potrebna citoredukcija, kod potencijalno resektabilnih metastaza, dok se u slučaju kada je cilj kontrola bolesti tj. operativno lečenje metastaza nemoguće, preporučuje bevacizumab (127, 128).

U ovom radu prikazana je bolesnica koja je imala izuzetan odgovor na terapiju FOLFOX4 + panitumumab, a bolovala je od RAS nemutiranog karcinoma desnog kolona, nastalog u transverzalnog delu, sa prisutnim brojnim metastazama u jetri. Efekat panitumumaba i hemioterapije izazvao je stepen ranog smanjenja tumorske mase od čak 70,5% posle samo 2 meseca tretmana, dubinu odgovora na terapiju od gotovo 80%, sa

posledičnim značajnim i brzim padom tumor markera CEA. Odličan i brz odgovor na terapiju manifestovao se kao patološka kompletna regresija u gotovo svim operativno odstranjenim segmentima jetre, što je jako retko i neuobičajeno u lečenju bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Nakon hirurgije metastaza u jetri, bolesnica je praćena 12 meseci, bez evidentnog relapsa bolesti (129).

U retrospektivnoj analizi RAS nemutiranih pacijenata lečenih panitumumabom i hemioterapijom iz PRIME and PEAK studije, zaključeno je da su stepen ranog tumorskog smanjenja  $\geq 30\%$  i viši stepen dubine odgovora na terapiju u vezi sa značajno dužim preživljavanjem (130). Takođe, i analiza pacijenata iz FIRE-3 studije, koja je obuhvatila bolesnike lečene cetuksimabom i hemioterapijom, pokazala je prognostički značaj ovih parametara. Inače, za primarne tumore transferalnog kolona nema mnogo podataka u vezi sa osetljivošću na anti-EGFR tretman. U literaturi je pronađen još jedan prikaz slučaja sa patološkom kompletnom remisijom u retroperitonealnim limfnim nodusima nakon terapije sa cetuksimabom i FOLFOX6 režimom (131). Potrebna su dodatna ispitivanja da bi se doneli definitivni zaključci da li za primarne tumore transferalnog kolona ipak važe opservacije kao za levostrane tumore, ili ih treba tradicionalno svrstati u desnu stranu kada se radi o odgovoru na anti-EGFR antitela. Dodatno genetsko profilisanje metastatskog karcinoma kolorektuma je neophodno bi se odredila personalizovana terapija sa najboljim rezultatima u lečenju. Ipak, ovaj primer podržava primenu anti-EGFR antitela kod RAS nemutiranih desnostranih karcinoma sa metastazama u jetri, kada je cilj citoredukcija i resekcija metastatskih lezija.

## **6.5. Pol bolesnika i tip biološke terapije**

Pol pacijenta se sve više istražuje kao faktor koji utiče na efikasnost onkološke terapije. Između polova postoje značajne razlike u biologiji tumora i aktivnosti imunog sistema. Dodatno, razlike u metabolizmu i procentu telesne masti muškaraca i žena utiču na bioraspoloživost i farmakokinetiku lekova. Kada se radi o onkološkim lekovima, razlike u efektivnosti između polova posledica su kombinovanog efekta genetske strukture karcinoma, endogenih i egzogenih faktora. Sve ove specifičnosti posledica su osnovne razlike u polnim hromozomima i izloženosti polnim hormonima između muškaraca i žena (132).

U našem istraživanju žene lečene anti-EGFR terapijom imale su za 59% manji rizik za progresiju bolesti u odnosu na bolesnice lečene bevacizumabom, što je bilo statistički značajno (10,8 vs. 7,8 meseci; HR=0,41; 95%CI [0,19-0,89]; p=0,025). Kod muškaraca ova

razlika nije bila evidentna. Razlika u efikasnosti anti-EGFR terapije između polova primećena je kod pacijenata sa karcinomom pluća. Pokazano je da žene imaju veći benefit od ovih lekova u odnosu na muškarce (133). Međutim, naša opservacija nije primećena u PARADIGM studiji, gde žene nisu imale veći benefit od primene panitumumaba u poređenju sa bevacizumabom (120). Potrebna su dodatna ispitivanja o uticaju pola na efikasnost anti-EGFR terapije i bevacizumaba pre donošenja definitivnih zaključaka.

## **6.6. Starost bolesnika i tip biološke terapije**

Kolorektalni karcinom je tipično bolest starije populacije. Kod osoba mlađih od 50 godina ova bolest predstavlja značajan problem, s obzirom da je incidenca u konstantnom porastu, utoliko više što ova populacija ne podleže skriningu po standardnim preporukama. Kod mladih se bolest karakteriše agresivnom histologijom i čestim prisustvom mutacija odgovornih za nasledne kancerske sindrome, kao što su FAP, Linčov sindrom i druge (134). U našem istraživanju nisu bile evidentne razlike u preživljavanju kod bolesnika  $\leq 50$  godina lečenih anti-EGFR i anti-VEGF terapijom. Međutim, stariji od 50 godina lečeni anti-EGFR antitelima imali su značajan benefit u smislu preživljavanja bez progresije bolesti u odnosu na bolesnike lečene bevacizumabom (12,1 vs. 8,7 meseci; HR=0,54; 95%CI [0,34-0,85]; p=0,009). Genetska struktura kolorektalnog karcinoma kod mlađih osoba verovatno nije osetljiva na anti-EGFR tretman, s obzirom na veću zastupljenost karcinoma sa MSI kod mladih, za koje je terapija izbora imunoterapija tj. pembrolizumab, i da ovi bolesnici verovatno ne reaguju na standardnu sistemsku terapiju (127). Nasuprot ovome, kod starijih bolesnika evidentan je jasan benefit od primene cetuksimaba/panitumumaba.

## **6.7. Tumorsko opterećenje i tip biološke terapije**

Značajno niži rizik za progresiju bolesti u našem istraživanju imali su pacijenti sa 5 ili više metastaza (mPFS: 12,6 vs. 7,8 meseci; HR=0,35; 95%CI[0,13-0,91]; p=0,032) i bolesnici sa veličinom metastaza preko 5 cm (mPFS: 12,2 vs. 8,7 meseci; HR=0,51; 95%CI [0,30-0,87]; p=0,014) ako su lečeni anti-EGFR agensima u odnosu na one lečene bevacizumabom. Pacijenti sa većim tumorskim opterećenjem imali su veći benefit od anti-EGFR tretmana verovatno zbog karakterističnih intenzivnijih odgovora na terapiju, koji su doprineli većoj stopi resekcija metastaza.



## 6.8. Performans status i tip biološke terapije

Kao nezavisni faktor rizika za smrtni ishod u odnosu na biološku terapiju utvrđen je jedino ECOG performans status. Bolesnici odličnog performansa (ECOG 0) imali su za 65% manji rizik za smrtni ishod ako su bili lečeni anti-EGFR antitelima nego bevacizumabom što je bilo statistički značajno (HR=0,35; 95%CI [0,15-0,82]; p=0,016). Bolesnici odličnog performans statusa lečeni cetuksimabom / panitumumabom imali su najduži mOS u odnosu na sve podgrupe, koji je iznosio 38,5 meseci. Na osnovu ovih rezultata može se zaključiti da za bolesnike sa RAS nemutiranim potencijalno resektabilnim metastatskim kolorektalnim karcinomom odličnog performans statusa (ECOG 0), anti-EGFR terapija nedvosmisleno predstavlja terapiju izbora.

## 6.9. Neželjeni efekti tipova biološke terapije

Profil i zastupljenost neželjenih efekata je značajna karakteristika u razmatranju određene onkološke terapije, s obzirom da je lečenje metastatskog kolorektalnog karcinoma uglavnom sa palijativnim ciljem, pa je očuvanje kvaliteta života pacijenata jako značajno. U našem istraživanju pacijenti lečeni anti-EGFR antitelima i bevacizumabom imali su slične stope neželjenih efekata gradusa  $\geq 3$  (37,2% vs. 30%; p=0,44), iako je čak 86,3% bolesnika lečenih anti-EGFR antitelima imalo raš. Jedini neželjeni efekat gradusa 5, sa smrtnim ishodom, bila je komplikacija tromboze, koja se javila kod 1 bolesnika (2%) lečenog bevacizumabom. Slično, u FIRE-3 studiji distribucija neželjenih efekata tretmana sa cetuksimabom i bevacizumabom bila je slična, neželjene efekte gradus  $\geq 3$  imalo je 64% bolesnika lečenih cetuksimabom i 51% na bevacizumabu, a ozbiljnih neželjenih efekata bilo je 17% vs. 19%. Rezultati su u saglasnosti sa rezultatima ispitivanja neželjenih efekata dva tipa bioloških lekova dobijenim u velikim prospektivnim studijama. Nešto niža stopa težih neželjenih efekata i kožne toksičnosti dobijena u našem istraživanju posledica je profilaktičke terapije kožne toksičnosti izazvane anti-EGFR antitelima.

U ovom istraživanju je utvrđeno da su dijareja (p=0,016), zamor (p=0,043) i raš (p<0,001) bili zastupljeniji kod bolesnika lečenih anti-EGFR terapijom, dok su hipertenzija (p<0,001) i polineuropatija (p=0,033) bile češće kod bolesnika koji su primali bevacizumab. Tipični klasni efekat EGFR inhibitora su kožne promene, s obzirom da je signalizacija preko ovog puta značajna u očuvanju homeostaze kože i adneksa. Blokiranje receptora za EGFR uzrokuje akneiformni raš, koji se javlja kod 60-90% bolesnika lečenih anti-EGFR antitelima.

Raš čine sterilne pustule, koje se javljaju pretežno na licu i grudnom košu. Medijana vremena do pojave raša iznosi 10 dana. Pored raša, kožna toksičnost anti-EGFR antitela se manifestuje u vidu kseroze, fisura, hiperpigmentacije, teleangiektazije i pruritusa. Promene na noktima se javljaju u vidu paronihije, a mogu se javiti i promene na dlaci i mukozama. Kožna toksičnost gradusa 3 javlja se kod oko 25% pacijenata lečenih anti-EGFR antitelima, ali životno ugrožavajući neželjeni efekti na koži zastupljeni su kod manje od 1% bolesnika (135). U tretmanu kožne toksičnosti preporučuje se peroralna terapija antibiotikom doksiciklinom, kao i topikalni tretman sa hidrokortizonom, kremama sa UV zaštitnim faktorom i emolijentnim kremama, a u težim slučajevima potrebno je obustaviti terapiju/smanjiti dozu leka (136). U ESMO preporukama za tretman kožne toksičnosti EGFR inhibitora, insistira se na profilaktičnoj primeni navedenih lekova, koja značajno smanjuje incidencu težih formi raša (137).

Postoji povezanost između pojave raša i ishoda lečenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. U analizi pacijenata iz FIRE-3 studije, značajan benefit u ukupnom preživljavanju bolesnika lečenih cetuksimabom u odnosu na bevacizumab bio je evidentan samo u grupi sa ispoljenim rašom gradusa 2-3 (41,0 vs. 26,6 meseci; HR=0,7;  $p<0,001$ ), dok kod pacijenata sa rašom gradusa 0-1 razlika u ukupnom preživljavanju nije bila signifikantna (HR=0,90;  $p=0,48$ ). Takođe, bolesnici sa rašom gradusa 2-3 imali su duže preživljavanje u odnosu na bolesnike sa rašom gradusa 0-1 (HR=0,62;  $p=0,01$ ), te je utvrđeno da je stepen ispoljavanja raša nezavisni prognostički parametar (138).

Hipertenzija je, sa druge strane, poznati neželjeni efekat inhibicije vaskularnog endotelnog faktora rasta, kao i pojava arterijskih tromboza, proteinurije i gastrointestinalne perforacije (139). Hipertenzija nastala usled VEGF inhibicije dobro se kontroliše primenom ACE inhibitora, ali tromboza može biti fatalna komplikacija, kao i gastrointestinalna perforacija (140). Dijareja je karakteristični neželjeni efekat irinotekana i zastupljenija je kod bolesnika lečenih anti-EGFR antitelima jer su oni u većem procentu kombinovani sa FOLFIRI režimom, dok je polineuropatija karakterističan neželjeni efekat oksaliplatine, koja se sadrži u FOLFOX4 režimu, a koji je bio dominantan u kombinaciji sa bevacizumabom.

## **6.10. Poređenje efikasnosti cetuksimaba i panitumumaba**

Iako imaju istu metu, a to je EGFR, cetuksimab i panitumumab razlikuju se prema poreklu i tipu antitela kome pripadaju kao i mestima i intenzitetu vezivanja za receptor. Panitumumab je anti-EGFR antitelo novije generacije, potpuno humanog porekla, klase

IgG2. S druge strane, cetuksimab je himerično, humano/mišje antitelo klase IgG1. Specifičnost ovog tipa antitela je da može ispoljiti imuni odgovor u smislu antitelo zavisne ćelijske citotoksičnosti (141).

Direktno poređenje efikasnosti dva anti-EGFR antitela vršeno je u ASSPECT studiji. Ovo je bila direktna „head-to-head“ studija koja je uključila 999 pacijenata sa prethodno lečenim KRAS egzon 2 „wild type“ tumorima, koji su u trećoj liniji lečenja primali monoterapiju cetuksimab ili panitumumab. U pogledu efikasnosti pokazano je da panitumumab nije inferioran u odnosu na cetuksimab, sa sličnim ukupnim preživljavanjem (10,4 vs. 10,0 meseci; HR=0,97) i preživljavanjem bez progresije bolesti (4,1 vs. 4,4 meseci; HR=1,0). Oba anti-EGFR antitela dala su sličnu incidencu neželjenih efekata svih gradusa i gradusa  $\geq 3$ . Nešto je značajnija bila razlika u tipu ispoljavanja neželjenih dejstava. Kožna toksičnost gradusa 3-4 bila je slično zastupljena između ispitivanih grupa (13% vs. 10%), međutim pojava infuzionih reakcija gradusa 3-4 bila je zastupljenija u grupi sa cetuksimabom, dok je hipomagnezijemija gradusa 3-4 bila zastupljenija u grupi sa panitumumabom (142).

Poređenje efikasnosti cetuksimaba i panitumumaba u kombinaciji sa hemioterapijom u indukcionom pristupu RAS „wild type“ metastatskog kolorektalnog karcinoma u jetri do sada nije rađeno. U našem istraživanju je bilo 28 bolesnika koji su primali cetuksimab i 23 lečenih panitumumabom. Nisu primećene značajne razlike u stopi odgovora na terapiju, stopi resekcije metastaza u jetri i distribuciji neželjenih efekata. Međutim, otkrivena je značajna razlika u preživljavanju bez progresije bolesti u korist panitumumaba (12,9 vs. 12,1 meseci; HR=0,48; 95%CI [0,238-0,971]; p=0,041). Ipak, razlika u ukupnom preživljavanju nije bila značajna (32,0 vs. 27,5 meseci, HR=0,576; 95%CI [0,274-1,21]; p=0,145), iako je numerički bila na strani panitumumaba. Teško je doneti definitivne zaključke na osnovu malog broja ispitanika. Dobijeni rezultat zavređuje dodatna ispitivanja efikasnosti ova dva monoklonalna antitela u prvoj liniji lečenja metastatskog kolorektalnog karcinoma.

## **6.11. Snaga i slabosti istraživanja**

Statistička analiza u našem istraživanju rađena je na celokupnoj populaciji pacijenata koji su uključeni u studiju, bez selekcije onih koji su primili više od jednog tretmana. Ona prikazuje podatke iz realnog života i realistično oslikava efekte oba tretmana na krajnji ishod bolesti. Ne sme se zanemariti činjenica ograničenih resursa u smislu citostatske i biološke

terapije u prvoj i kasnijim linijama lečenja kod naših pacijenata, što se svakako odrazilo na apsolutnu dužinu preživljavanja bez progresije bolesti i ukupnog preživljavanja, koja je kraća nego kod pacijenata iz inostranih studija. Takođe, činjenica da je istraživanje rađeno u jeku pandemije COVID-19 sigurno je uticalo na naše rezultate.

U našem istraživanju bolesnici su bili lečeni sa sva tri raspoloživa biološka leka i oba hemioterapijska režima. Hemioterapijski režimi nisu bili podjednako zastupljeni u grupama sa biološkom terapijom. Predominantni hemioterapijski režim koji je upotrebljavan u kombinaciji sa bevacizumabom bio je FOLFOX4, dok su u anti-EGFR podgrupi bili zastupljeni i FOLFIRI i FOLFOX režimi. Takođe, na rezultate može uticati i veća zastupljenost desnostranih primarnih tumora u grupi sa bevacizumabom. Ove razlike mogu umanjiti donošenje adekvatnih zaključaka iz dobijenih rezultata. Takođe, nismo mogli da stratifikujemo pacijente na osnovu BRAF i MSI statusa, što bi uticalo na jasnije rezultate. S obzirom da ukupno preživljavanje nije bio primarni cilj studije, možda je bilo potrebno duže praćenje bolesnika da bi se dobili precizniji rezultati. Ipak, ova analiza pruža značajne podatke u vezi lečenja podgrupe pacijenata sa metastazama u jetri bez RAS mutacija, gde randomizovani klinički trajali nedostaju.

## **6.12. Precizna medicina u lečenju metastatskog kolorektalnog karcinoma**

Kolorektalni karcinom je bolest koju odlikuje širok spektar kliničke agresivnosti, različit odgovor na terapiju i prognoza. Biomolekularne razlike bazirane na genskoj ekspresiji konsenzusom su klasifikovane u 4 molekularna podtipa (CMS). CMS1 podtip karakteriše mikrosatelitska nestabilnost i imunogenost, CMS2 je kanonski podtip, CMS3 je metabolički podtip i CMS4 je mezenhimalni podtip.

Razlike u podtipovima više se odnose na tumorsku biologiju nego na prognostičke karakteristike. Ovakva genetska klasifikacija izražava funkcionalne efekte mutacija i status signalnih puteva i potpunija je u odnosu na određivanje mutacija u pojedinačnim biomolekulima, kao što su RAS, BRAF i MSI. U novije vreme pokazano je da ova klasifikacija ima kako prognostički tako i prediktivni značaj, te da poseduje potencijal za kliničku upotrebu. Naime, analizom CMS podtipova iz populacije CALGB SWOG 80405 studije utvrđeno je da bolesnici sa CMS1 podtipom imaju značajno bolji ishod ako su lečeni bevacizumabom u odnosu na cetuksimab, a da su bolesnici iz CMS2 podgrupe imali duže preživljavanje ako su primali cetuksimab u odnosu na bevacizumab (143). Rezultati velike

meta-analize pokazali su da kod lokalizovanog kolorektalnog karcinoma, CMS4 podtip ima znatno lošiju prognozu u odnosu na CMS1 i CMS2 podtipove, dok u metastatskoj bolesti CMS1 podtip karakteriše lošije preživljavanje nego CMS 2-4. Takođe, metastatske CMS4 karcinome karakteriše veća efikasnost irinotekanskih režima u odnosu na oksaliplatinske.

Čini se da CMS klasifikacija poseduje veliki potencijal za selekciju terapije koja bi bila od najveće efikasnosti u lečenju metastatskog kolorektalnog karcinoma (144). Potrebne su dodatne prospektivne studije sa svim aktuelnim raspoloživim terapeutima, kako bi CMS klasifikacija ušla u svakodnevnu kliničku upotrebu, i bila pomoć kliničaru u optimizaciji lečenja i otpočinjanju ere precizne medicine. Do tada, moramo se oslanjati na rezultate kliničkih istraživanja baziranih na standardnom prediktivnom molekularnom profilu i kliničkim karakteristikama bolesti, kao što je ovo.

## 7. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata istraživanja mogu se doneti sledeći zaključci:

1. Anti-EGFR tretman karakteriše značajno viša stopa odgovora na terapiju i značajno veća dubina terapijskog odgovora u odnosu na anti-VEGF terapiju, dok nema razlike u pogledu stope kontrole bolesti.
2. Anti-EGFR tretman obezbeđuje značajno veću stopu resekcije metastaza u jetri u odnosu na anti-VEGF biološku terapiju.
3. Bolesnici lečeni anti-EGFR antitelima imaju značajno duže preživljavanje bez progresije bolesti u odnosu na bolesnike lečene anti-VEGF antitelom.
4. Značajno duže preživljavanje bez progresije bolesti i manji rizik za progresiju bolesti na terapiji anti-EGFR antitelima imaju osobe ženskog pola, bolesnici stariji od 50 godina, bolesnici sa levostranim primarnim tumorom, bolesnici sa 5 i više metastaza i veličinom metastaza preko 5cm.
5. Nije pokazana značajna razlika u ukupnom preživljavanju između bolesnika lečenih anti-EGFR i anti-VEGF antitelima.
6. Bolesnici odličnog performans statusa (ECOG 0) lečeni anti-EGFR antitelima imaju značajno duže ukupno preživljavanje i znatno manji rizik za smrtni ishod u odnosu na bolesnike lečene anti-VEGF terapijom.
7. Nije pokazana značajna razlika u ukupnom preživljavanju bolesnika sa levostranim primarnim tumorom lečenih anti-EGFR i anti-VEGF antitelima.
8. Nije pokazana značajna razlika u ukupnom preživljavanju kod bolesnika sa desnostranim primarnim tumorima lečenih anti-EGFR i anti-VEGF antitelima.
9. Nema značajne razlike u distribuciji izraženih neželjenih efekata (gradusa $\geq$ 3) između bolesnika lečenih anti-EGFR i anti-VEGF antitelima.

10. Bolesnici lečeni panitumumabom imali su značajno duže preživljavanje bez progresije bolesti u odnosu na bolesnike lečene cetuksimabom, mada razlike u ostalim parametrima efikasnosti i neželjenim efektima nisu bile evidentne.
11. Prognostički faktori kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom bez RAS mutacija i sa metastazama u jetri su: operacija metastaza u jetri, manji broj ciklusa terapije i manje tumorsko opterećenje tj. manji broj metastaza i manji dijametar metastaza.
12. Tip primenjene biološke terapije kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom bez RAS mutacija i sa metastazama u jetri nije imao prognostički značaj.

Sudeći po iznesenim rezultatima, anti-EGFR antitela trebalo bi da predstavljaju biološku terapiju izbora prve linije kod bolesnika sa metastazama u jetri kolorektalnog karcinoma bez RAS mutacija. Ona dovodi do boljeg odgovora i većeg smanjenja metastaza, što se odražava na veću stopu resektabilnosti i duži period bez progresije bolesti. Kod bolesnika sa odličnim performans statusom, primena anti-EGFR antitela obezbeđuje i duže ukupno preživljavanje. Iako različitog profila toksičnosti, frekvencija ispoljavanja težih neželjenih efekata je slična kod ispitivanih tipova biološke terapije koji se koriste za lečenje metastatskog kolorektalnog karcinoma bez RAS mutacija.

## 8. 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. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(3):145-64.
3. Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int J Cancer.* 2016; 139(11):2436-46.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022; 72(1):7-33.
5. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(7):1002-13.
6. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, Ferlay J, Cabasag CJ, Morrison DS, et al. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4(7):511-8.
7. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(4):250-81.
8. Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. *Maturitas.* 2015; 80(3):258-64.
9. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4(2):177-84.
10. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control.* 2013; 24(6):1207-22.
11. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8):e457-e471.



12. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, Bagnardi V, Bosetti C, Peveri G, et al. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(12):1940-9.
13. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009; 22(4):191-7.
14. Click B, Pinsky PF, Hickey T, Doroudi M, Schoen RE. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. *JAMA.* 2018; 319(19):2021-31.
15. Nadeem MS, Kumar V, Al-Abbasi FA, Kamal MA, Anwar F. Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases. *Semin Cancer Biol.* 2020; 64:51-60.
16. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(10):1558-1571.
17. Pellat A, Netter J, Perkins G, Cohen R, Coulet F, Parc Y, Svrcek M, Duval A, André T. Syndrome de Lynch : quoi de neuf ? [Lynch syndrome: What is new?]. *Bull Cancer.* 2019; 106(7-8):647-55.
18. Sinicrope FA. Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(8):764-73.
19. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, Spurdle AB. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet.* 2012; 49: 151–7.
20. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2013; 24(6):vi73-80.
21. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4:22.

22. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med.* 2019; 143(11):1382-98.
23. Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(3):762-72.
24. Kasi A, Handa S, Bhatti S, Umar S, Bansal A, Sun W. Molecular Pathogenesis and Classification of Colorectal Carcinoma. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2020; 16:97–106.
25. Shivdasani RA. Molecular Biology of Colorectal Cancer. In: Devita VT, Lawrence TS and Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles et Practice of Oncology.* 10<sup>th</sup> edition. Philadelphia (USA): Wolters Kluwer Health; 2015.p.757-767.
26. De Rosa M, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Niglio A, Izzo P, et al. The biological complexity of colorectal cancer: insights into biomarkers for early detection and personalized care. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9(6):861-86.
27. Argilés G, Taberero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(10):1291-1305.
28. Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology.* 2021; 53(4):454-461.
29. Fleming M, Ravula S, Tatischev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012; 3(3):153-73.
30. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(6):1454-5.
31. Høydahl Ø, Edna TH, Xanthoulis A, Lydersen S, Endreseth BH. Long-term trends in colorectal cancer: incidence, localization, and presentation. *BMC Cancer.* 2020; 20(1):1077.
32. Joachim C, Macni J, Drame M, Pomier A, Escarmant P, Veronique-Baudin J, et al. Overall survival of colorectal cancer by stage at diagnosis: Data from the Martinique Cancer Registry. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(35):e16941.

33. Martins P, Martins S. Assessment of prognosis in patients with stage II colon cancer. *J Coloproctol (rio j)*. 2015; 35(4):203–11.
34. Mitrovic B, Handley K, Assarzagdegan N, Chang HL, Dawson HAE, Grin A, Hutchins GGA, Magill L, Quirke P, Riddell RH, Gray RG, Kirsch R; QUASAR Collaborative Group. Prognostic and Predictive Value of Tumor Budding in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2021; 20(3):256-64.
35. Zlobec I, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2008; 61(5):561-9.
36. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5:649-55.
37. De Divitiis C, Nasti G, Montano M, Fisichella R, Iaffaioli RV, Berretta M. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: between hope and reality. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(41):15049-59.
38. Nappi A, Nasti G, Romano C, Berretta M, Ottaiano A. Metastatic Colorectal Cancer: Prognostic and Predictive Factors. *Curr Med Chem*. 2020; 27(17):2779-91.
39. Kankanala VL, Mukkamalla SKR. Carcinoembryonic Antigen. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
40. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol*. 2018; 4(3):309-15.
41. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC, ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(33):5313-27.
42. Thomsen M, Skovlund E, Sorbye H, Bolstad N, Nustad KJ, Glimelius B, et al. Prognostic role of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in metastatic colorectal cancer: a BRAF-mutant subset with high CA 19-9 level and poor outcome. *Br J Cancer*. 2018; 118(12):1609-16.

43. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3(6):453-8.
44. Akhtar M, Haider A, Rashid S, Al-Nabet ADMH. Paget's "Seed and Soil" Theory of Cancer Metastasis: An Idea Whose Time has Come. *Adv Anat Pathol*. 2019; 26(1):69-74.
45. Hu Z, Ding J, Ma Z, Sun R, Seoane JA, Scott Shaffer J et al. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer. *Nat Genet*. 2019; 51(7):1113–22.
46. Brouwer NPM, van der Kruijssen DEW, Hugén N, de Hingh IHJT, Nagtegaal ID, Verhoeven RHA, et al. The Impact of Primary Tumor Location in Synchronous Metastatic Colorectal Cancer: Differences in Metastatic Sites and Survival. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(5):1580-8.
47. Prades J, Remue E, van Hoof E, Borrás JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy*. 2015; 119: 464–74.
48. Shah S, Arora S, Atkin G, Glynne-Jones R, Mathur P, Darzi A, et al. Decision-making in Colorectal Cancer Tumor Board meetings: results of a prospective observational assessment. *Surg Endosc*. 2014; 28: 2783–8.
49. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(8):1386-422.
50. Messersmith WA. NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(5.5):599-601.
51. Longley D, Harkin D & Johnston P. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3:330–8.
52. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer*. 2004; 90(6):1190-7.
53. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line

treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4779–86.

54. Chen K, Gong Y, Zhang Q, Shen Y, Zhou T. Efficacy and safety of addition of bevacizumab to FOLFIRI or irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 ; 95(46):e5221.

55. Cunningham D, Sirohi B, Pluzanska A, Utracka-Hutka B, Zaluski J, Glynne-Jones R, et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20(2): 244-50.

56. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004; 22:229–37.

57. Neugut AI, Lin A, Raab GT, Hillyer GC, Keller D, O'Neil DS, et al. FOLFOX and FOLFIRI Use in Stage IV Colon Cancer: Analysis of SEER-Medicare Data. *Clin Colorectal Cancer.* 2019; 18(2):133-40.

58. 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.

59. García-Alfonso P, Torres G, García G, Gallego I, Ortega L, Sandoval C, et al. FOLFOXIRI plus biologics in advanced colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2019; 19(5):411-22.

60. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A; RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(20):1909-19.

61. Mody K, Baldeo C, Bekaii-Saab T. Antiangiogenic Therapy in Colorectal Cancer. *Cancer J.* 2018; 24(4):165-170.

62. 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; 350:2335–42.
63. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008; 26:2013–9.
64. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1539-44.
65. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14:29–37.
66. Masi G, Salvatore L, Boni L, Loupakis F, Cremolini C, Fornaro L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol.* 2015; 26:724–30.
67. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012; 30:3499–506.
68. 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, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16:499–508.
69. Zhao B, Wang L, Qiu H, Zhang M, Sun L, Peng P, et al. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(3):3980-4000.

70. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2040-48.
71. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1658–64.
72. 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; 351:337- 45.
73. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2011–9.
74. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zabel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011; 22(7):1535-46.
75. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25(7):1346-55.
76. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(7):692-700.
77. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(11):1023-34.
78. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4706–13.

79. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun.* 2020;11: 3801.
80. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23):2207-18.
81. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863):303-12.
82. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol.* 2021;39(4):273-284.
83. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3379–84.
84. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, Petrelli NJ, Lai LL, Bechar N, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol.* 2012; 30:3223–8.
85. Charnsangavej C, Clary B, Fong, Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1261–8.
86. Dhir M, Sasson AR. Surgical Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *J Oncol Pract.* 2016; 12(1):33-9.
87. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999; 230:309-18.



88. Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, de Jonge J, van Montfort K, et al. Outcome of Microscopic Incomplete Resection (R1) of Colorectal Liver Metastases in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19:1618–27.
89. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4575–80.
90. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX 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*. 2013; 14:1208–15.
91. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2018; 29(1):44-70.
92. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict longterm survival. *Ann Surg*. 2004; 240:644–57.
93. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Europ J Cancer*. 2016; 62:132-7.
94. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021; 112(1):90-92.
95. Oki E, Emi Y, Yamanaka T, Uetake H, Muro K, Takahashi T, et al. Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial). *Br J Cancer*. 2019; 121(3):222-9.
96. Beppu T, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Imai K, Nitta H, Hayashi H, et al. Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long-term survival. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(3):S405-13.

97. Dzunic M, Andjelkovic-Apostolovic M, Vrbic S, Pejic I, Petkovic I, Cvetanovic A, et al. Survival of patients with liver metastases from colorectal cancer treated with bevacizumab and FOLFOX4. *J BUON*. 2020; 25(1): 212-19.
98. Santini D, Loupakis F, Vincenzi B, Floriani I, Stasi I, Canestrari E, et al. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Oncologist*. 2008;13(12):1270-5.
99. Mao C, Liao RY, Qiu LX, Wang XW, Ding H, Chen Q. BRAF V600E mutation and resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2011;38(4):2219-23
100. Carlomagno C, De Stefano A, Rosanova M, De Falco S, Attademo L, Fiore G, et al. Multiple treatment lines and prognosis in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Metastasis Rev*. 2019; 38(1-2):307-313.
101. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*. 2005; 16:1311-9.
102. Leichman L. Neoadjuvant chemotherapy for disseminated colorectal cancer: Changing the paradigm. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3817-8.
103. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne CH, Ychou M, Sobrero A, Adam R, Arvidsson D, Carrato A, Georgoulas V, Giuliante F, Glimelius B, Golling M, Gruenberger T, Taberero J, Wasan H, Poston G; European Colorectal Metastases Treatment Group. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer*. 2007; 43(14):2037-45.
104. Bolhuis K, Kos M, van Oijen MGH, Swijnenburg RJ, Punt CJA. Conversion strategies with chemotherapy plus targeted agents for colorectal cancer liver-only metastases: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2020; 141:225-38.
105. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1830–5.

106. Merkel S, Bialecki D, Meyer T, Müller V, Papadopoulos T, Hohenberger W. Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2009;100(5):349-57.
107. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol*. 2011; 22(9):2042-48.
108. Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for *RAS* Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(27):3175-84.
109. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*. 2015; 26(4):702-8.
110. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of *RAS* Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol*. 2019; 37(35):3401-11.
111. Cremolini C, Rossini D, Lonardi S, Antoniotti C, Pietrantonio F, Marmorino F, et al. Modified FOLFOXIRI plus panitumumab (mFOLFOXIRI/PAN) versus mFOLFOX6/PAN as initial treatment of patients with unresectable *RAS* and *BRAF* wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of the phase III randomized TRIPLETE study by GONO. *J Clin Oncol*. 2022; 40:17\_suppl, LBA3505-LBA3505.
112. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(1):38-47.
113. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, 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.* 2014; 25(5):1018-25.

114. Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, Manzano JL, Gómez A, Safont MJ, Gallego J, García-Paredes B, Pericay C, Dueñas R, Rivera F, Losa F, Valladares-Ayerbes M, González E, Aranda E; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer.* 2017; 81:191-202.

115. Cercek A, Braghiroli MI, Chou JF, Hechtman JF, Kemeny N, Saltz L, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Colorectal Cancers Harboring NRAS Mutations. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(16):4753-60.

116. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Relevance of liver-limited disease in metastatic colorectal cancer: Subgroup findings of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial. *Int J Cancer.* 2018; 142(5):1047-55.

117. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer.* 2021; 124(3):587-94.

118. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 317(23):2392-401.

119. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32(21):2240-7.

120. Yoshino T, Watanabe J, Shitara K, Yasui H, Ohori H, Shiozawa M, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment

in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. *J Clin Oncol*. 2022; 40:17\_suppl, LBA1-LBA1.

121. Mukund K, Syulyukina N, Ramamoorthy S, Subramaniam S. Right and left-sided colon cancers - specificity of molecular mechanisms in tumorigenesis and progression. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 317.

122. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2017; 32(8):1179-90.

123. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized firstline panitumumab studies. *Ann Oncol*. 2017; 28(8):1862-68.

124. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017; 28(8):1713-29.

125. He WZ, Liao FX, Jiang C, Kong PF, Yin CX, Yang Q, et al. Primary tumor location as a predictive factor for first-line bevacizumab effectiveness in metastatic colorectal cancer patients. *J Cancer*. 2017; 8(3):388-94.

126. Jordan F, Grundmann N, Schenkirsch G, Märkl B, Messmann H, Anthuber M, et al. Impact of primary tumor localization on the efficacy of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2018; 38(9):5539-46.

127. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022:S0923-7534(22)04192-8.

128. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(3):329-59.

129. Džunić M, Cvetanović A, Petković I, Todorović Stojanović I. Pathologic Complete Response in Metastatic Right-sided Colon Cancer treated with Panitumumab and FOLFOX4 Chemotherapy Regimen. *Srp Arh Celok Lek.* 2022; 150(11-12):718-22.
130. Sartore-Bianchi A, García-Alfonso P, Geissler M, Köhne CH, Peeters M, Price T, et al. Relationships Between Köhne Category/Baseline Tumor Load and Early Tumor Shrinkage, Depth of Response, and Outcomes in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2021; 20(4):305-13.
131. Suetsugu T, Matsuhashi N, Takahashi T, Tanahashi T, Matsui S, Imai H, et al. Pathological complete response to mFOLFOX6 plus cetuximab therapy for unresectable colon cancer with multiple paraaortic lymph node metastases. *Mol Clin Oncol.* 2018; 9(6): 587–91.
132. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, Buclin T, Cristina V, Csajka C, et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. *Ann Oncol.* 2019; 30(12):1914-1924.
133. Huang Y, Cho HJ, Stranger BE, Huang RS. Sex dimorphism in response to targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer patients: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res.* 2022; 11(5):920-34.
134. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol.* 2019; 13(2):109-31.
135. Li J, Yan H. Skin toxicity with anti-EGFR monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 65 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018; 82(4):571-583.
136. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(8):1351-7.
137. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021; 32(2):157-70.

138. Holch JW, Held S, Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Relation of cetuximab-induced skin toxicity and early tumor shrinkage in metastatic colorectal cancer patients: results of the randomized phase 3 trial FIRE-3 (AIO KRK0306). *Ann Oncol.* 2020; 31(1):72-8.
139. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther.* 2018; 182:152-160.
140. Wichelmann TA, Abdulmujeeb S, Ehrenpreis ED. Bevacizumab and gastrointestinal perforations: a review from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 54(10):1290-1297.
141. García-Foncillas J, Sunakawa Y, Aderka D, Wainberg Z, Ronga P, Witzler P, et al. Distinguishing Features of Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer and Other Solid Tumors. *Front Oncol.* 2019; 9:849.
142. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(6):569-79.
143. Lenz HJ, Ou FS, Venook AP, Hochster HS, Niedzwiecki D, Goldberg RM, et al. Impact of Consensus Molecular Subtype on Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2019; 37(22):1876-85.
144. Ten Hoorn S, de Back TR, Sommeijer DW, Vermeulen L. Clinical Value of Consensus Molecular Subtypes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2022; 114(4):503-16.

## 9. SAŽETAK

### Poređenje efikasnosti dva tipa biološke terapije u kombinaciji sa hemioterapijom u prvoj liniji lečenja pacijenata sa kolorektalnim karcinomom bez mutacija u RAS genima i sa metastazama u jetri

Kod bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri bez mutacija u RAS genima, u prvoj liniji lečenja mogu se primeniti kako antitelo usmereno na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), tako i antitela koja blokiraju receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR). Cilj istraživanja je utvrditi koji tip biološke terapije u kombinaciji sa hemioterapijom je efikasniji kod bolesnika sa jetrenim metastazama kolorektalnog karcinoma bez mutacija u RAS genima. Ovo prospektivno istraživanje je uključilo 101 bolesnika lečenih na Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra Niš, od kojih je 50 primalo anti-VEGF terapiju bevacizumab, a 51 bolesnik bio lečen anti-EGFR terapijom (cetuksimab ili panitumumab) uz hemioterapiju. Bolesnici lečeni anti-EGFR terapijom imali su značajno veću stopu odgovora na terapiju (70,6 vs. 50%;  $p=0,034$ ), veću dubinu terapijskog odgovora ( $p=0,004$ ) i veću stopu resekcije metastaza (66,67% vs. 46%;  $p=0,036$ ) nego lečeni bevacizumabom. Preživljavanje bez progresije bolesti bilo je značajno duže u grupi na anti-EGFR tretmanu (12,1 vs. 8,5 meseci;  $HR=0,599$ ; 95%CI[0,392-0,915];  $p=0,016$ ). Značajno manji rizik za progresiju imale su žene ( $HR=0,41$ ; 95%CI[0,19-0,89];  $p=0,025$ ), bolesnici stariji od 50 godina ( $HR=0,54$ ; 95%CI[0,34-0,85];  $p=0,009$ ), bolesnici sa levostranim primarnim tumorom ( $HR=0,61$ ; 95%CI[0,38-0,99];  $p=0,047$ ), sa brojem metastaza  $\geq 5$  ( $HR=0,35$ ; 95%CI[0,13-0,91];  $p=0,032$ ) i veličinom metastaza  $>5\text{cm}$  ( $HR=0,51$ ; 95%CI[0,30-0,87];  $p=0,014$ ) ako su lečeni anti-EGFR antitelima u odnosu na bevacizumab. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju između bolesnika lečenih anti-EGFR i anti-VEGF terapijom (30,4 vs. 25,5 meseci;  $HR=0,81$ ; 95%CI[0,50-1,30],  $p=0,384$ ). Bolesnici sa odličnim performans statusom (ECOG 0) imali su značajno duže preživljavanje i manji rizik za smrtni ishod ako su lečeni anti-EGFR antitelima (38,5 vs. 23,1 mesec;  $HR=0,35$ ; 95%CI[0,15-0,82];  $p=0,016$ ). Distribucija izraženih neželjenih efekata (gradus  $\geq 3$ ) nije se značajno razlikovala između ispitivanih grupa (37,2% vs. 30%;  $p=0,44$ ). Kod bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri bez RAS mutacija, biološka terapija prve linije trebalo bi da bude usmerena na EGFR blokadu.

**Ključne reči:** Kolorektalni karcinom, metastaze u jetri, biološka terapija, preživljavanje, efikasnost



## 10. ABSTRACT

### **A Comparison of the Efficacy of Two Types of Biological Therapy Combined with Chemotherapy in the First Line Treatment of Patients with Colorectal Cancer without RAS Genes Mutations and with Liver Metastases**

In patients with liver metastases of colorectal cancer without RAS genes mutations, antibodies directed towards vascular endothelial growth factor (VEGF) as well as antibodies that block epidermal growth factor receptor (EGFR) may be used in the first line treatment. The aim of the study is to define which type of biological therapy in combination with chemotherapy is more effective in patients with liver metastases of colorectal cancer without RAS genes mutations. This prospective study included 101 patients treated in Clinic of oncology, University Clinical Centre of Niš, of which 50 patients received anti-VEGF therapy bevacizumab, and 51 patients were treated with anti-EGFR therapy (cetuximab or panitumumab) and chemotherapy. Patients that received anti-EGFR therapy had significantly better response rate (70,6 vs. 50%;  $p=0,034$ ), depth of response ( $p=0,004$ ) and metastases resection rate (66,67% vs. 46%;  $p=0,036$ ) than treated with bevacizumab. Progression free survival was significantly longer in the anti-EGFR treatment group (12,1 vs. 8,5 months; HR=0,599; 95% CI[0,392-0,915];  $p=0,016$ ). Significantly lower risk for progression had women (HR=0,41; 95% CI[0,19-0,89];  $p=0,025$ ), patients older than 50 years (HR=0,54; 95% CI[0,34-0,85];  $p=0,009$ ), patients with left-sided primaries (HR=0,61; 95% CI[0,38-0,99];  $p=0,047$ ), with the number of metastases  $\geq 5$  (HR=0,35; 95% CI[0,13-0,91];  $p=0,032$ ) and diameter of metastases  $>5\text{cm}$  (HR=0,51; 95% CI[0,30-0,87];  $p=0,014$ ) when treated with anti-EGFR agents than with bevacizumab. There were no significant difference in overall survival in patients treated with anti-EGFR and anti-VEGF agents (30,4 vs. 25,5 months; HR=0,81; 95% CI[0,50-1,30],  $p=0,384$ ). Patients with excellent performance status (ECOG 0) had significantly longer survival and lower risk for death if treated with anti-EGFR therapy (38,5 vs. 23,1 months; HR=0,35; 95% CI[0,15-0,82];  $p=0,016$ ). Distribution of serious adverse effects (grade  $\geq 3$ ) was not significantly different between treatment groups (37,2% vs. 30%;  $p=0,44$ ). In patients with liver metastases of colorectal cancer without RAS genes mutations, biological treatment of first line should be directed towards EGFR blockade.

**Key Words:** Colorectal cancer, liver metastases, biological therapy, survival, efficacy

## 11. PRILOZI



### KLINIČKI CENTAR NIŠ

BULEVAR DR ZORANA ĐINĐIĆA 48, 18000 NIŠ, SRBIJA

TEL: +381-18-4236-371 FAX: +381-18-4235-186

EMAIL: [kcnis@eunet.rs](mailto:kcnis@eunet.rs)

### ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК ЗА УЧЕСТВОВАЊЕ У ИСТРАЖИВАЊУ

**НАЗИВ ИСТРАЖИВАЊА:** Поређење ефикасности два типа биолошке терапије у комбинацији са хемиотерапијом у првој линији лечења пацијената са колоректалним карциномом без мутација у RAS генима и са метастазама у јетри

**МЕСТО ИСТРАЖИВАЊА:** Клиника за онкологију, Клинички центар Ниш

**ИМЕ И ПРЕЗИМЕ ГЛАВНОГ ИСТРАЖИВАЧА:** Др Миљана Џунић

Поштовани,

Позивамо Вас да у својству испитаника учествујете у научном истраживању у коме ће се утврђивати који тип комбиноване биолошке и хемиотерапије је ефективнији код болесника са метастазама карцинома дебелог црева/ректума у јетри, без RAS мутација. Резултати истраживања помоћи ће у дефинисању оптималног, комбинованог био-хемиотерапијског режима код ове групе пацијената.

У истраживање се могу укључити сви пунолетни пацијенти са патохистолошки доказаним раком дебелог црева/ректума без детектованих мутација у RAS генима и присутним метастазама у јетри које су неподобне за иницијални хируршки третман, потврђене МСЦТ прегледом абдомена са контрастом. Примарни тумор може али не мора бити хируршки лечен. Метастазе у јетри могу бити откривене у исто време кад и примарни тумор, или се јавити након слободног периода након лечења примарног тумора. У случају да постоји друго метастатско место изузев јетре, оно мора бити претходно хируршки третирано или ресектабилно.

За учествовање у истраживању испитаницима се неће исплаћивати накнада. Желимо да учествујете у истраживању зато што задовољавате горе наведене критеријуме.

Истраживање спроводи др Миљана Џунић, лекар Клинике за онкологију Клиничког центра Ниш, у сврху докторске дисертације, под менторством проф.др Светислава Врбића, директора Клинике за онкологију Клиничког Центра Ниш.

Молимо Вас да пажљиво прочитате овај Информисани пристанак за учествовање у истраживању у којем се објашњава зашто се испитивање спроводи и који би могли бити ризици за Ваше здравље уколико пристанете да учествујете.

У случају да не разумете било који део Информисаног пристанка молимо Вас да се за објашњење обратите главном истраживачу. Учествовање у овом испитивању је добровољно и можете одустати у било ком тренутку. Уколико одлучите да учествујете у овом истраживању, од Вас ће се тражити да потпишете Информисани пристанак уз назнаку датума. Информисани пристанак потписује и истраживач, а потписану фотокопију Информисаног пристанка добићете пре почетка наведеног истраживања. Оригинал Информисаног пристанка налази се код истраживача овог испитивања.

Лекар истраживач који спроводи ово истраживање неће примити никакву финансијску надокнаду.

**Подаци о истраживању:** Циљ истраживања је да утврди који тип комбиноване биолошке и хемиотерапије је ефективнији код болесника са јетреним метастазама карцинома дебелог црева/ректума без РАС мутација. Предвиђено је да истраживање укључи 100 пацијената. Испитаници који прихвате учешће примаће анти-ВЕГФ третман (бевацизумаб) или анти-ЕГФР третман (цетуксимаб/панитумумаб) уз хемиотерапију. Пре сваког циклуса био-хемиотерапије раде се контролна крвна слика и комплетне биохемијске анализе, мерење крвног притиска и ЕКГ, и почетни ултразвучни преглед срца. Свака 3 месеца вршиће се МСЦТ преглед одговарајућих регија ради процене ефекта терапије и могућности операције метастаза. У случају постизања ресектабилности јетрених метастаза спроводи се операција, а потом испитаници прате на свака 3 месеца (клинички преглед, тумор маркери СЕА и СА 19.9.) и МСЦТ регија од интереса сваких 6 месеци, до прогресије болести. Испитаници ће бити подвргнути уобичајеним дијагностичким и терапијским процедурама које се не разликују од досадашње свакодневне праксе, те је проверено да корист превазилази потенцијалне ризике.

**Могући ризици учествовања у истраживању:** Истраживање не доноси никакве додатне ризике и нежељене последице по испитанике.

**Заштита идентитета испитаника:** Идентитет испитаника ће бити познат само истраживачу и његовим сарадницима.

**Анонимност и поверљивост података:** Прикупљени подаци о здравственом стању испитаника биће познати само истраживачу и његовим сарадницима, и неће се објављивати изван истраживачког контекста.

**Очекиване користи од истраживања за испитаника:** Испитаници неће имати никакаве користи од учествовања у истраживању.

**Корист за истраживача:** Резултати истраживања ће бити коришћени у сврху објављивања научних радова, конгресних саопштења и израде докторске дисертације главног истраживача.

**Ко је одобрио истраживање:** Истраживање је одобрено од стране директора Клинике за онкологију и Клиничког центра Ниш.

**Добровољно учествовање:** Учествовање у овом истраживању је у потпуности добровољно. Ваша одлука о томе да ли желите или не желите да учествујете у овом истраживању ни на који начин неће утицати на начин, поступке и ток Вашег лечења. Уколико одлучите да учествујете у истраживању, можете у било којем тренутку прекинути своје учешће у њему. О Вашој одлуци обавестићете истраживача у писаном облику (адреса је наведена). Одлука о прекиду учествовања у истраживању ни на који начин неће утицати на начин, поступке и ток Вашег лечења.

Својим потписом потврђујем да сам информисан/а о циљевима, предностима и ризицима овог истраживања и пристајем да учествујем у њему.

У Нишу, \_\_\_\_\_ (датум).

\_\_\_\_\_  
Потпис истраживача

Др Миљана Џунић

Адреса: Париске комуне 11/63

18000 Ниш, Србија

Ја, лекар истраживач, потврђујем да сам усмено пружила потребне информације о овом испитивању и дала фотокопију Информисаног пристанка потписаног од стране испитаника и истраживача.

\_\_\_\_\_  
Потпис истраживача

\_\_\_\_\_  
Потпис испитаника

## 12. BIOGRAFIJA

Dr Miljana Džunić je rođena u Nišu, 6. juna 1981.godine. Osnovne studije na Medicinskom fakultetu u Nišu upisala je 2000.godine, a diplomirala 2007.godine sa prosečnom ocenom 9,73. Zaposlena je na Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu od decembra 2009. godine. Specijalističke studije iz internističke onkologije završila je na Medicinskom fakultetu u Nišu 2019. godine sa ocenom odličan. Bavi se lečenjem i praćenjem bolesnika sa solidnim malignim tumorima. Učestvuje u radu Konzilijuma Univerzitetskog kliničkog centra Niš za lečenje malignih tumora gastrointestinalnog i hepatobilijarnog trakta i tumora glave i vrata.

Autor je više naučnih radova iz oblasti onkologije i metastatskog kolorektalnog karcinoma, objavljenih u recenziranim međunarodnim časopisima sa impakt faktorom, koji su prezentovani na nacionalnim i regionalnim kongresima onkologa. Usavršavala se pohađanjem više internacionalnih seminara i naučno-stručnih radionica u organizaciji Evropske Onkološke Škole (ESO) i Evropskog Udruženja Medikalnih Onkologa (ESMO). Predavač je po pozivu na nacionalnim onkološkim skupovima u organizaciji renomiranih profesionalnih udruženja.

Član je predsedništva Udruženja Medikalnih Onkologa Srbije (UMOS), Evropskog Udruženja Medikalnih Onkologa (ESMO) i Srpskog Lekarskog Društva (SLD).

Udata je i majka troje dece.

## ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

Поређење ефикасности два типа биолошке терапије у комбинацији са хемиотерапијом у првој линији лечења пацијената са колоректалним карциномом без мутација у РАС генима и са метастазама у јетри

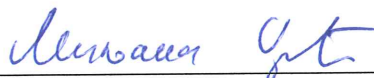
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:



Др Миљана Џунић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**


Наслов дисертације:

Поређење ефикасности два типа биолошке терапије у комбинацији са хемиотерапијом у првој линији лечења пацијената са колоректалним карциномом без мутација у RAS генима и са метастазама у јетри

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:



Др Миљана Џунић

## ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Поређење ефикасности два типа биолошке терапије у комбинацији са хемиотерапијом у првој линији лечења пацијената са колоректалним карциномом без мутација у RAS генима и са метастазама у јетри

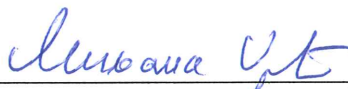
Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:



Др Миљана Џунић