



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



SAŠA M. JUNGIĆ

**ZNAČAJ PRIMJENE INHIBITORA
ANGIOGENEZE U LIJEČENJU
METASTATSKOG KOLOREKTALNOG
KARCINOMA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2019.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE



SAŠA M. JUNGIĆ

**THE ROLE OF THE INHIBITOR OF
ANGIOGENESIS IN THE TREATMENT
OF METASTATIC COLORECTAL
CARCINOMA**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2019.

Doktorska disertacija je urađena kao sastavni dio naučno istraživačkog projekta ORA11092006 koji je sufinansiran od strane Ministarstva za naučno tehnološki razvoj, visoko obrazovanje i informaciono društvo Republike Srpske.

KOMISIJA ZA OCJENU I ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE

MENTOR

Prof. dr Dušan Jovanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

ČLANOVI KOMISIJE

Prof. dr Zdenka Gojković, predsjednik

Medicinski fakultet, Univerziteta u Banjoj Luci

Prof. dr Radoslav Gajanin, član

Medicinski fakultet, Univerziteta u Banjoj Luci

Doc sc dr Suad Jaganjac, član

Medicinski fakultet, Univerziteta u Tuzli

Doc sc dr Goran Marošević, rezervni član

Medicinski fakultet, Univerziteta u Banjoj Luci

Datum odbrane

Zahvaljujem,

Mentoru, Prof. Dušanu Jovanoviću na godinama podrške koje mi je pružio kako primjerom i savjetima, tako i stalnim ukazivanjem na značaj unapređenja mogu naučno-istraživačkog rada.

Prof. Zdravku Mariću, istinskom i neumornom poštovaocu rada i učenja

Biljani Tubić, verus amicus est tamquam alter idem

Jeleni Berendiki na angažmanu i pomoći tokom izrade

Kolektivu klinike za onkologiju na razumijevanju i saradnji

Slobodanu Ratkoviću na prijateljstvu i podršci

Porodici, roditeljima i sestri koji sve oboje smislom.

Doktorsku disertaciju posvećujem mojoj majci, koja je uvijek prema meni gajila nadu, vjeru i ljubav, i tako hranila ono dobro u meni.

Saša Jungić

Mentor: Prof. dr Dušan Jovanović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

ZNAČAJ PRIMJENE INHIBITORA ANGIOGENEZE U LIJEČENJU METASTATSKOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Uvod: Hemoterapijski protokoli zasnovani na fluoropirimidinima (FOLFOX i FOLFIRI) uspješno se primjenjuju u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma (mCRC) već dugi niz godina. U ovom radu ispitana je značaj uvođenja inhibitora angiogeneze – bevacizumaba u navedene hemoterapijske protokole na efikasnost i bezbjednost liječenja pacijenata sa mCRC-om.

Metode istraživanja: U retrospektivno-prospektivnom ispitivanju, pacijenti sa mCRC-om liječeni su primjenom hemoterapijskog protokola za prvu liniju terapije u kombinaciji sa bevacizumabom (FOLFOX/bev, odnosno, FOLFIRI/bev). Efikasnost liječenja ocjenjena je na osnovu parametara ukupni odgovor (eng. *overall response rate* - ORR), preživljavanje do progresije bolesti (eng. *Progression-free survival* – PFS) i ukupno preživljavanje (eng. *overall survival* - OS), a bezbjednost liječenja praćenjem neželjenih reakcija.

Rezultati: ORR je bio 70 % u FOLFIRI/Bev grupi i 50 % u FOLFOX/Bev grupi. Mediana PFS-a za FOLFIRI/Bev (n=30) bila je 15,6 mjeseci, odnosno, 12,1 mjeseci za FOLFOX/Bev (n=30) (HR, 0,85; 95% interval pouzdanosti (CI) 0,47 – 1,53; $P = 0,5591$). Mediana OS-a bila je 24,7 mjeseci u FOLFIRI/Bev grupi i 19,9 mjeseci u FOLFOX/Bev grupi (HR, 0,67; 95% interval pouzdanosti (CI) 0,37 – 1,23; $P = 0,1552$). Neželjenih dejstava gradusa 3 bilo je 7 % u FOLFIRI/bev grupi *versus* 27 % u FOLFOX/bev grupi, od toga dijareja 3,3 % u obe grupe pacijenata, neutropenija 6,7 % u FOLFIRI/bev grupi i 3,3 % u FOLFOX/bev grupi, leukopenija 23,3 % u FOLFOX/bev grupi, GI perforacija 6,7 % u FOLFIRI/bev grupi i 13,3 % u FOLFOX/bev grupi.

Zaključak: Rezultati ispitivanja podržavaju iopravdavaju dodatak bevacizumaba hemoterapijskim protokolima koji se zasnivaju na fluoropirimidinima u prvoj liniji liječenja bolesnika sa mCRC.

Ključne riječi: irinotekan, oksaliplatin, bevacizumab, kolorektalni karcinom

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Onkologija

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifarniku: B200

Tip odabrane licence kreativne zajednice (Creative Commons): autorstvo – nekomercijalno (CCBY – NC)

Mentor: Prof. dr Dušan Jovanović, Faculty of Medicine, University of Novi Sad
**THE ROLE OF THE INHIBITOR OF ANGIOGENESIS IN THE TREATMENT
OF METASTATIC COLORECTAL CARCINOMA**

Introduction: Chemotherapy protocols based on fluoropyrimidines (FOLFOX and FOLFIRI) have been successfully applied in the first line of treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) for many years. In this paper it was demonstrated role of including of inhibitor of angiogenesis - bevacizumab into the mentioned chemotherapy protocols on the efficacy and safety of the treatment of patients with mCRC.

Patients and methods: In a retrospective-prospective study, patients with mCRC were treated with a chemotherapy protocols for the first line in combination with bevacizumab (FOLFOX/bev, respectively, FOLFIRI/bev). Treatment efficacy was evaluated on the basis of overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), and the safety of treatment was evaluated by monitoring adverse drug reactions.

Results: ORR was 70% in the FOLFIRI/bev group and 50% in the FOLFOX/bev group. Median PFS for FOLFIRI/bev ($n = 30$) and for FOLFOX/bev ($n = 30$) was 15.6 months and 12.1 months respectively (HR, 0.85; 95% confidence interval (CI) 0.47-1.53; $P = 0.5591$). Median OS for FOLFIRI/bev and for FOLFOX/bev was 24.7 months and 19.9 months respectively (HR, 0.67; 95% confidence interval (CI) 0.37-1.23; $P = 0.1552$). The adverse drug reactions grade 3 and 4 were 7% in the FOLFIRI/bev group versus 27% in the FOLFOX/bev group - diarrhea was 3.3% in both observed groups, neutropenia was 6.7% in the FOLFIRI/bev group and 3.3% in FOLFOX/bev group, leukopenia was 23.3% in the FOLFOX/bev group, gastrointestinal perforation was 6.7% in the FOLFIRI/bev group and 13.3% in the FOLFOX/bev group.

Conclusion: Test obtained results support and justify the addition of bevacizumab to Chemotherapy protocols based on fluoropyrimidines in the first-line systemic treatment for mCRC.

Keywords: irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab, colorectal cancer

Scientific area: Medicine

Scientific field: Oncology

Classification code for the scientific field according to the CERIF code book: B200

Type of selected license of the Creative Commons: authorship - non-commercial (CCBY-NC)

SADRŽAJ

1 UVOD	1
1.1 Kolorektalni karcinom (eng. <i>Colorectal Cancer - CRC</i>)	2
1.1.1 Epidemiologija kolorektalnog karcinoma	2
1.1.2 Patogeneza kolorektalnog karcinoma.....	3
1.1.3 Karakteristike maligne ćelije kolorektalnog karcinoma.....	4
1.1.4 Heterogenost kolorektalnog karcinoma.....	6
1.1.5 Značaj i uloga angiogeneze u razvoju kolorektalnog karcinoma.....	9
1.2 Tretman kolorektalnog karcinoma	13
1.2.1 Hirurško liječenje	14
1.2.2 Radiološko liječenje	14
1.2.3 Hemoterapija metastatskog kolorektalnog karcinoma (mCRC-a)	16
1.3 Opcije farmakološkog liječenja mCRC-a u prvoj liniji.....	20
1.3.1 Standardni hemoterapijski protokol za liječenje mCRC-a – algoritmi liječenja [107]	24
1.4 Hemoterapeutici prisutni u standardnim hemoterapijskim protokolima zatretman mCRC-a.....	26
1.4.1 5-fluorouracil i leukovorin.....	26
1.4.2 Irinotekan.....	27
1.4.3 Oksaliplatin.....	29
1.5 Biološki lijekovi u liječenju mCRC-a	31
1.5.1 Anti VEGF terapija	32
1.5.2 Anti EGFR terapija.....	34
1.6 Pauza u liječenju i koncept terapije održavanja	35
2 HIPOTEZA RADA	37
3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA	38
4 METODOLOGIJA – ISPITANICI I METODE.....	39
4.1 Ispitivani hemoterapijski protokoli	39
4.1.1 Indukciona terapija	39
4.1.2 Terapija održavanja	40
4.2 Kriterijumi za uključenje	41
4.3 Kriterijumi za isključenje	43
4.4 Uslovi za prestanak/prekid davanja hemoterapijskog protokola	43
4.5 Praćenje neželjenih efekata i procjena terapijskog odgovora.....	43

5 REZULTATI	45
5.1 Karakteristike pacijenta	45
5.1.1 Lokalizacija tumora.....	47
5.1.2 Lokalizacija metastaza.....	48
5.1.3 Hirurška resekcija druga	49
5.2 Ocjena terapijskog odgovora	50
5.2.1 Odgađanje terapije.....	55
5.3 Bezbjednosni profil – neželjene reakcije pacijenata sa mCRC-om liječenih posmatranim protokolima	56
5.3.1 Neželjene reakcije u grupi pacijenata liječenih protokolom FOLFOX/bev	56
5.3.2 Neželjene reakcije u grupi pacijenata liječenih protokolom FOLFIRI/bev	59
5.3.3 Pregled ukupnog bezbjednosnog profila oba posmatrana protokola	61
5.3.4 Neželjene reakcije pacijenata u zavisnosti od broja ciklusa terapije	66
5.3.5 Učestalost pojavljivanja neželjenih reakcija	73
5.3.6 Učestalost i vrste neželjenih reakcija u zavisnosti od pola.....	74
5.3.7 Pregled karakteristika živućih pacijenata	75
6 DISKUSIJA	77
6.1 Efikasnost inhibitora angiogeneze – bevacizumaba - primjenjenog uz standardne hemoterapijske protokole tokom liječenja mCRC-a.....	77
6.2 Neželjena dejstva inhibitora angiogeneze - bevacizumaba - primjenjenog uz standardne hemoterapijske protokole tokom liječenja mCRC-a	91
6.3 Značaj terapije održavanja u liječenju mCRC-a	100
6.4 Jetrene metastaze u liječenju mCRC-a	102
6.5 Nova saznanja i mogući smjerovi u liječenju mCRC.....	104
7 ZAKLJUČAK.....	107
8 LITERATURA	108
9 PRILOZI.....	124
9.1 Najčešće skraćenice u tekstu.....	124

1 UVOD

Danas, u prvim dekadama 21. vijeka, svjedoci smo da su nezarazne bolesti najveći uzročnik smrtnosti, a među njima su vodeće bolesti kardiovaskularnog sistema i maligne bolesti. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za 2015. godinu maligne bolesti su bile najčešći ili drugi po učestalosti uzrok smrtnosti kod stanovništva starosti do 70 godina u devedeset jednoj državi, a na trećem ili četvrtom mjestu uzročnika smrtnosti u još dvadeset dve države od ukupno sto sedamdeset dve države na svijetu[1].

Broj novooboljelih (incidenca) i broj smrtnih slučajeva (mortalitet) od malignih bolesti raste velikom brzinom širom svijeta. Prema posljednjim objavljenim podacima svjetskog registra za rak (eng.*Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence– GLOBOCAN 2018*) incidenca je u 2018. godini bila 18.078.957, a mortalitet 9.555.027. Posmatrajući podatke za mušku i žensku populaciju, jedna polovina novooboljelih i jedna polovina smrtnih slučajeva nalazi se u Aziji gdje živi oko 60 % svjetske populacije. Za razliku od Azije, u Evropi je 23,4 % od ukupnog broja novooboljelih, odnosno 20,3 % od svih smrtnih slučajeva gdje živi samo 9 % ukupnog svjetskog stanovništva. Posmatrajući oba pola, među novooboljelimaj najčešće se javlja karcinom pluća (11,6 %) koji je ujedno i vodeći uzročnik smrtnosti (18,4 %). Iza karcinoma pluća na drugom mjestu je, prema incidenci, karcinom dojke (11,6 %), potom kolorektalni karcinom (10,2 %) i karcinom prostate (7,1 %). Prema mortalitetu na drugom mjestu je kolorektalni karcinom (9,2 %), slijedi karcinom želuca (8,2 %) i karcinom jetre (8,2 %)[1, 2].

Posmatrajući podatke u zavisnosti od pola vidi se da je kod muškaraca karcinom pluća vodeći i prema incidenci i prema mortalitetu. Iza karcinoma pluća, prema incidenci, slijede karcinom prostate i kolorektalni karcinom, a prema mortalitetu slijede karcinom jetre i karcinom želuca. Kod žena karcinom dojke je vodeći uzročnik smrtnosti. Slijedi kolorektalni karcinom i karcinom pluća, dok je *vice versa* po pitanju mortalitata kod žena. Posmatrajući ukupne podatke za sve karcinome i za oba pola, incidenca je kod muškaraca za oko 20 % viša nego kod žena, a mortalitet je za oko 50 % viši kod muškaraca nego kod žena[1].

1.1 Kolorektalni karcinom (eng. Colorectal Cancer- CRC)

Debelo crijevo kao anatomska i funkcionalna cjelina predstavlja jedinstven organ, ali u literaturi malignih oboljenja autori odvojeno posmatraju maligne tumore rektuma u odnosu na maligne tumore ostalog dijela debelog crijeva što je zasnovano na razlikama u embriološkom porijeklu (rektum nema serozni omotač) na specifičnostima arterijske vaskularizacije, venske i limfne drenaže kao i na razlikama u inervaciji. Razlike između rektuma i ostalog dijela debelog crijeva prisutne su i u terapijskom pristupu, što je posljedica različitog terapijskog odgovora.

1.1.1 Epidemiologija kolorektalnog karcinoma

Tokom 2018. godine zabilježeno je preko 1.800.000 novooboljelih i 881.000 smrtnih slučajeva od kolorektalnog karcinoma prema podacima GLOBOCAN2018. Najviša incidenca kolorektalnog karcinoma zabilježena je u Evropi (Mađarska, Slovenija, Slovačka, Holandija i Norveška). Posmatrajući oba pola najviša incidenca je u Mađarskoj i Norveškoj[2].

Mada je incidenca rektalnog karcinoma ujednačena širom svijeta, najviša stopabilježi se u Koreji među muškarcima, a među ženama u Makedoniji. Posmatrajući karcinom i rektuma i kolona, najniža incidenca je u pojedinim regionima Afrike i u Jugozapadnoj Aziji.

Prema podacima Međunarodne Agencije za istraživanje karcinoma (eng. *International Agency for cancer research – IARC*) koja radi sa SZO i čije podatke objavljuje GLOBOCAN, kolorektalni karcinom je na trećem mjestu u odnosu na incidencu, i na drugom mjestu u odnosu na mortalitet.U odnosu na pol, kolorektalni karcinom je treći po učestalosti maligni tumor u muškoj populaciji, a drugi u ženskoj populaciji. Približno 25 % pacijenata sa metastazama pri inicijalnoj dijagnozi, i skoro 50 % pacijenata sa kolorektalnim karcinomom kod kojih se naknadno razvijaju metastaze,pokazuju visoku stopu smrtnosti od CRC-a.Petogodišnja stopa preživljavanja je oko 60 %.

Prema podacima GLOBOCAN 2018, u Bosni i Hercegovini je ukupan broj novooboljelih 14.385 (7.666 muškaraca i 6.719 žena). Među novooboljelima, najzastupljeniji je karcinom pluća (2.424 novooboljelih, odnosno 16,9 %), slijedi kolorektalni karcinom (1.818 novooboljelih, odnosno 12,6 %) i na trećem mjestu je karcinom dojke (1386 novooboljelih, odnosno 9,6 %). Zasebno posmatrano, u odnosu na pol, kolorektalni karcinom je na drugom mjestu prema incidenci i kod muškaraca i kod žena: kod žena 772 slučaja ili 11,5 %, a kod muškaraca 1.046 slučajeva ili 13,6 %[2].

Kada su u pitanju podaci o mortalitetu, u Bosni i Hercegovini je u 2018. godini zabilježeno 585 smrtnih ishoda zbog karcinoma rektuma (drugo mjesto prema učestalosti) i 489 smrtnih ishoda zbog karcinoma kolona (sedmo mjesto prema učestalosti).

Prema podacima Instituta za zaštitu zdravlja Republike Srpske kolorektalni karcinom predstavlja drugi vodeći malignitet i kod muškaraca i kod žena. Kod muškaraca je znatno veći broj novootkrivenih slučajeva, ali i smrtnih ishoda. Evidentira se porast broja novootkrivenih slučajeva i kod muškaraca i kod žena, takođe i broj smrtnih ishoda kod oba pola je u blažem porastu. Broj novooboljelih od kolorektalnog karcinoma u 2014. godini bio je 644 (351 muškaraca i 283 žene), a broj umrlih u istoj godini bio je 373 (219 muškaraca 154 žene)[3].

1.1.2 Patogeneza kolorektalnog karcinoma

Kao i kod većine malignih oboljenja, ni kod kolorektalnog karcinoma nije moguće identifikovati specifičnog uzočnika, ali brojne epidemiološke studije dokazuju da ključnu ulogu ima ishrana bogata mesom, posebno goveđim, i životinjskim masnoćama. Riziku oboljevanja doprinosi smanjen unos nesvarljivih biljnih vlakana, koja imaju izvjesnu zaštitnu ulogu protiv djelovanja kancerogenih faktora[4]. Međutim, ono što rezultati dosadašnjih epidemioloških istraživanja potvrđuju jeste činjenica da pojavi CRC-au najvećem broju slučajeva prethodi postojanje prekancerognog stanja tj. displazija crijevnog epitela.

Displazija sluzokože debelog crijeva po pravilu je ograničena na uska područja i lokalizirana na površini egzofitnih izbočenja, pošto se skoro isključivo razvija na epitelu adenomatoznih polipa. Izuzetno rijetko, karcinom, kao i displazija koja mu prethodi, mogu se javljati na makroskopski neizmjenjenoj sluzokoži (eng.*flat mucosa*), što se označava terminom "razvoj kancera *de novo*". Smatra se da dugotrajna inflamacija udružena sa permanentnom regeneracijom dovodi do povećanja mase ćelija stvarajući na taj način povećanu populaciju ćelija prijemčljivih za proces patogeneze[5]. Važna je i činjenica da većina polipa ne dostiže krajnji stepen evolucije, tj. pojavu kancera, računa se da taj broj iznosi čak 95%. Od dužine životnog vijeka zavisi mogućnost da polipi postepenim rastom dostignu veličinu kada se na njima javlja maligna alteracija. Konačno, karcinom se pet puta češće javlja u osoba koje su nosioci polipa debelog crijeva. Rizik je povećan i kod bolesnika sa Kronovom bolešću.

Prema današnjim saznanjima, razvoj CRC-a je rezultat serije genetskih alteracija, čija progresivna akumulacija dovodi do sve izraženijeg poremećaja mehanizama kontrole rasta. Razvoj tumora odvija se postepeno, od povećanja proliferativnosti crijevne sluzokože, preko nastanka polipa, njegovog uvećanja, malignog alterisanja epitela, invazivnog rasta, i konačno

metastaziranja. Svi ovi procesi uslovljeni su određenim događanjima na nivou genetskog materijala. Baš na modelu CRC-a tokom 80-tih godina dobro su proučene genetske alteracije i uočena je akumulacija multiplih genetskikh abnormalnosti koje se odigravaju tokom polip-karcinomsekvence.

U osnovi, radi se o aktivaciji onkogena koji ovaj proces stimulišu, ili pak o gubitku supresivnih gena (supresor gena) koji ga kontrolišu.

1.1.3 Karakteristike maligne ćelije kolorektalnog karcinoma

Kao što je navedeno, prema najnovijim saznanjima kojima danas raspolažemo, karcinogeneza, odnosno nastanak, opstanak i umnožavanje malignih ćelija (formiranje malignog tkiva) započinje u osnovi mutacijom proto-onkogena u onkogen. Proto-onkogen je odgovoran za sintezu faktora rasta – proteina koji učestvuju u signalnom putu koji ćeliju uvodi u proliferaciju. S druge strane, postoje tumor-supresor geni koji su odgovorni za sintezu proteina koji imaju ulogu da odstranjuju oštećene ćelije i koji kontrolišu rast ćelije. U uslovima normalne funkcije oba gena postoji homeostaza i svakodnevno odstranjivanje malignih ćelija iz organizma procesom apoptoze.

Međutim, mutacijom proto-onkogena, odnosno nastankom (aktivacijom) onkogena započinje proces pojačane i nekontrolisane proliferacije, što za posljedicu ima povećanu ekspresiju faktora rasta i/ili autofosforilaciju faktora rasta i poremećaj kontrole rasta. Izmjenjena aktivnost faktora rasta utiče na: povećanu proliferaciju ćelija i pojavu ćelijske pokretljivosti, diseminacije tumorskih ćelija i nastanak metastaza.

Signal za proliferaciju ovako izmjenjene ćelije se održava i ona postaje neosjetljiva za inhibitore rasta i kontaktну inhibiciju.

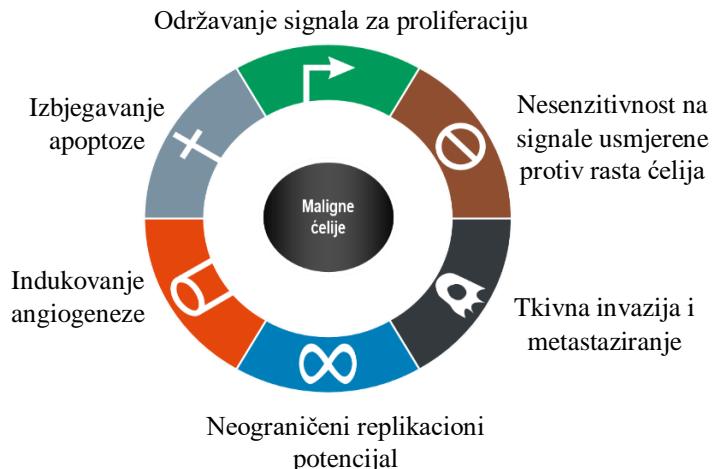
Dodatno, mutacijom tumor-supresor gena javlja se gubitak aktivnosti supresivnih gena (supresor gena) koji kontrolišu aktivnost onkogena, odnosno, kontrolišu rast (proliferaciju ćelije). Gubitkom aktivnosti tumor-supresor gena smanjuje se sinteza proteina koji imaju glavnu ulogu u odstranjivanju oštećenih ćelija. Ćelija ulazi u proces izbjegavanja apoptoze (autonomnost)(slika 1).

Nakon nabrojanih procesa dešava se ispoljavanje invazije (anaplastija) malignih ćelija – one postaju sposobne da se putem sistemske cirkulacije i limfe raznose na druge organe čime započinje proces metastaze i invazije.

Maligne ćelije pokazuju neograničen replikacioni potencijal zbog aktiviranih onkogena.

Kao još jednu značajnu karakteristiku maligne ćelije treba istaći proces indukovana angiogeneze – maligne ćelije razvijaju sopstveni krvni sistem razgradnjom

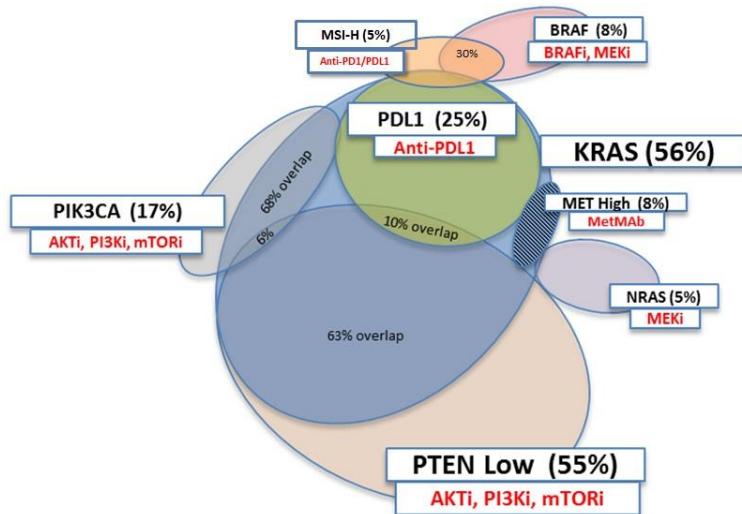
ekstracelularnog matriksa, odnosno pojačanom aktivnošću matriks-metaloproteaza. Ulaze u proces angiogeneze.



Slika br. 1. Obilježja maligne ćelije kolorektalnog karcinoma (*Hallmarks of cancer* - Hanahan & Weinberg. Cell 2011)[6]

Naše poznavanje molekularnog razvoja CRC-a značajno se poboljšalo posljednjih godina, uz otkriće različitih signalnih transdukcionalnih puteva i njihovih varijacija među pojedincima. Uvođenje jedinstvenih nukleotidnih polimorfizama (eng. *Single Nucleotide Polymorphisms*-SNPs) usmjerilo je pažnju na individualno profilisanje svakog pacijenta. Dijelom zbog prisustva jasnih prekursorskih lezija, postepena patogeneza kolorektalnog karcinoma dobro je opisana prije dvije decenije[7].

Većina kolorektalnih karcinoma pokazuje aktivaciju *wnt/B-catenin* puta, dijelom zbog inaktivacije tumor supresorskog gena APC. Relevantno za terapijsko ciljanje, kod metastatskih bolesti, RAS (KRAS ili NRAS) mutacije se vide kod preko 50% pacijenata, sa BRAF mutacijama viđenim u 5-10% (slika 2)[8-10]. Dodatne mete uključuju HER-2 amplifikacije, viđene kod 2-5% svih kolorektalnih karcinoma[8, 11]. Pri razmatranju genomske nestabilnosti kod različitih tipova karcinoma, kolorektalni karcinom spada u sredinu u smislu prosječnog opterećenja tumorskih mutacija, iako postoji izrazita heterogenost[8,11]. Podgrupa kolorektalnih karcinoma ima izrazito povećanu stopu mutacija. Predominantno, ove tumore karakteriše disfunkcija gena za popravak krivo sparene baze (eng. *Mismatch Repair Deficiency* – dMMR)



Slika br. 2. Molekularna obilježja malignih ćelija kolorektalnog karcinoma[8]

Tumori sa visokofrekventnom mikrosatelitskom nestabilnošću (eng. *Microsatellite Instability High* - MSI-H) čine manjinu kolorektalnih karcinoma, sa smanjenom frekvencijom kod tumora sa uznapredovalim stadijumom bolesti. Prevalenca MSI-H u stadijumima II, III i IV kolorektalnog karcinoma iznosi 22%, 12% i 3% [8, 12, 13]. Mali dio hipermutiranih tumora posjeduje polimeraza mutacije, posebno u katalitičkom domenu DNK polimeraze epsilon (POLE) ili delta (POLD1). Ovi hipermutirani tumori su od velikog značaja u našem sadašnjem shvatanju podjele kolorektalnog karcinoma i uloge imunoterapije.

1.1.4 Heterogenost kolorektalnog karcinoma

Kolorektalni karcinom (CRC) je heterogena bolest sa različitim ishodom i različitim odgovorom na terapiju. Do danas, patohistološka klasifikacija kao i ekspresija gena ne mogu tačno predvidjeti povrat bolesti i prognozu. *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) i međunarodne konsenzusne grupe su kolektivno preduzele važne korake za formiranje konsenzusa o definisanju podtipova kolorektalnog karcinoma (eng. *Consensus Molecular Subtype* - CMS), sa ciljem da pomognu buduća istraživanja.

U pokušaju da se identifikuju četiri homogena biološka podtipa CRC-a nastala je klasifikacija:

- ⤵ CMS1 (imuni): hipermutirani, mikrosatelitski nestabilan sa jakom imunom aktivacijom;
- ⤵ CMS2 (kanonikal): epitelni, hromozomski nestabilan, sa *WNT* i *MYC* aktivacijom signalnog puta;
- ⤵ CMS3 (metabolički): epitelni sa metaboličkom disregulacijom;
- ⤵ CMS4 (mezenhimalni): transformišući faktor rasta (eng. *Transforming Growth Factor - TGF*)-beta aktivacija, stromalna invazija i angiogeneza.

Ovaj sistem klasifikacije je baziran na analizama ekspresije gena, slično donošenju konsenzusa o podtipovima raka dojke. Trenutno je ova klasifikacija pretežno sa primjenom u istraživanjima, a ne u rutinskoj njezi pacijenta. Interesantno, najnoviji podaci sugerisu da ovi podtipovi mogu biti precizno dodijeljeni kroz direktne imunohistohemiske (eng.*Immunohistochemistry-IHC*) zasnovane analize, iako ostaje da se to potvrdi dodatnim podacima[8, 14]. CMS 1 tumore (imuni, 14%) karakteriše hipermutacija, MSI i snažna imunološka aktivacija. CMS2 (kanonikal, 37%) su epitelni, sa hromozomskom nestabilnošću (CIN) i izraženom WNT i MYC aktivacijom signala. CMS3 (metabolički, 13%) su epitelni, koje karakteriše metabolička disregulacija. Na kraju, CMS4 (mezenhimalni, 23%) posjeduje izraženu aktivaciju transformišućeg faktora rasta beta (TGF-beta), stromalnu invaziju i angiogenezu. Preostalih 13% ima mješovite karakteristike.

Nedavna analiza prikazala je nekoliko nezavisnih kohortnih studija kolorektalnih karcinoma, sa ciljem boljeg opisivanja mikrookoline tumora, što se odnosi na podtipove CMS-a[8, 15]. Dok su CMS1 tumori okarakterisani prekomjernom ekspresijom gena specifičnih za citotoksične limfocite, CMS2 i CMS3 tumori pokazuju nizak upalni i imunski potencijal. Sa druge strane, CMS4 podtip posjeduje markere limfocitnog i monocitnog porijekla i karakteriše ga angiogenezu, upala i imunosupresiju, sa velikom gustinom fibroblasta koja se vidi na histološkom pregledu. Stoga, za uspjeh imunoterapije u različitim podtipovima tumora mogle bi biti potrebne različite strategije. Imuna inhibicija kontrolne tačke i terapije koje bi mogle da reaktiviraju slab imunski odgovor, mogle bi imati najveći uspjeh kod CMS1 tumora. S druge strane, CMS4 tumori će vjerovatnije zahtijevati pristup koji je usmjeren na supresivne monocitne ćelije i povezane citokine, samostalno ili u kombinaciji sa imunskom inhibicijom kontrolne tačke. CMS2 i CMS3 tumori predstavljaju klasične "hladne" tumore, koji bi mogli imati korist od imunske stimulacije, kao što su zračenje, vakcina ili kostimulativno jedinjenje kao glavni dio strategije. Trenutno, sve ove strategije su u razvoju.

Mikrosatelitna nestabilnost

Kao glavna komponenta CMS1 kategorije kolorektalnog karcinoma, MSI-H kolorektalni karcinom zaslužuje individualnu pažnju jer predstavlja inicijalnu grupu kolorektalnih karcinoma gdje su se imunoterapije pokazale uspješnim. Mikrosatelitska nestabilnost (eng. *Microsatellite Instability-MSI*) je marker disfunkcionalnih mismatch popravaka proteina unutar tumora; MSI se prvi put koristio na kliničkom nivou da bi se identificirali pacijenti koji bi se trebali podvrgnuti ispitivanjima germline za *Lynch*-ov sindrom.[8, 16] Međutim,

važno je shvatiti da, dok se 15% kolorektalnih karcinoma svrstava kao MSI-H, samo oko 3% svih kolorektalnih karcinoma imaju germline MMR mutaciju (*Lynch* sindrom)[8, 17, 18].

Prema tome, većina MSI-H kolorektalnih karcinoma je sporadična, uslijed stečenih somatskih defekata u MMR genskoj funkciji, najčešće sekundarno za hipermetilaciju promotora MLH1[8, 19]. Rijedje, dvije odvojene somatske mutacije mogu izazvati nedostatak mismatch repair sistema.

MSI je test baziran na PCR-u gdje se obično procjenjuje nestabilnost pet mikrosatelita; ako su $\geq 2 / 5$ nestabilna, uzorak se smatra MSI-H pozitivan. Alternativni rezultati su niskofrekventni mikrosatelitski nestabilni tumori(eng. *Microsatellite Low Frequency Instability* - MSI-L1/5) ili mikrosatelitski stabilni (eng. *Microsatellite Stable* - MSS 0/5), s tim da su MSI-L i MSS ekvivalentni u svrhu diskusije rada. Alternativni test, koji je sličan senzitivni skrining test za *Lynch*-ov sindrom, uključuje procjenu MMR proteina od strane IHC: MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2. Odsustvo bojenja ili "negativnog" rezultata je ekvivalentno MSI-H tumoru; tumor koji je negativan za jedan ili dva MMR proteina smatra se deficijentnim za popravak krivo sparenih baza (dMMR). MMR test ima neke potencijalne prednosti u odnosu na pravi MSI test, jer se ova procedura može obaviti u većini laboratorija za patologiju, znatno je jeftinije a omogućava više fokusirana mutacijska testiranja prilikom razmatranja *Lynchovog* sindroma.

Relevantno za ovu diskusiju, već dugo je poznato da MSI-H tumori imaju bolju prognozu u ranom stadijumu kod kolorektalnog karcinoma[8, 20]. Dok su takvi tumori povezani sa BRAF mutacijama, sinonimima za medularnu histologiju, mnogo češće loše diferentovani i mucinozni, MSI-H tumori se takođe češće karakterišu obimnim limfocitnim infiltratom kao kod Kronove bolesti[8, 21]. Ovo može doprinijeti poboljšanju prognoze u ranom stadijumu bolesti. Obiman limfocitni odgovor ranije je smatrana da je povezan sa imunogenom, visoko neo-antigenom aktivnošću, zbog povišene mutacijske stope. Detaljna genomska analiza je u novije vrijeme podržala ovaj koncept[8, 22]. Međutim, da imunološki sistem može biti terapijski usmjeren na rak debelog crijeva, konkretno MSI-H karcinom debelog crijeva, nije bilo univerzalno prihvaćeno dugo nakon prvog izvještaja o takvom događaju. Kao dio početnog kliničkog ispitivanja o nivolumabu (Opdivo), među mnogim pacijentima sa kolorektalnim karcinomima koji nisu imali korist od ove terapije, jedan pacijent je imao dobar odgovor koji je trajao tri godine nakon prestanka terapije[8, 23]. Detaljno ispitivanje je pokazalo da pacijenti čiji tumori imaju ekspresiju receptora za aktiviranje programirane smrti ćelije (eng. *Programmed death-ligand 1+ - PD L1+*) sa infiltracijom makrofaga i limfocita, imaju MSI-H tumor. Ovo otkriće dalje je podržalo hipotezu da bi ovi upalni tumori mogli biti

meta imunomodulatornih lijekova u razvoju(eng. *Programmed cell death protein 1–PD1*)inhibitora.

DNK Polimeraza mutacije

TCGA podaci u 2013. godini naglašavaju da značajan procenat testiranih hipermutiranih tumora nisu MSI-H: 7/30 (23%). Umesto toga, većinu ovih hipermutiranih tumora MSS karakterišu POLE mutacije[8, 24]. POLE i POLD mutacije su identifikovane kod srodnika sa kolorektalnim karcinom ili polipozom, što je potvrđeno u više kohorti[8, 23]. Mutacije u ovim kritičnim genima obilježavaju glavne domene čitanja DNK polimeraza ε i δ, što otežava korekciju pogrešno-uparenih baza i značajno utiče na tačnost replikacije DNK[8, 23, 25]. Kao takvi, čini se da tumori imaju "ultramutacijski" fenotip. Prava učestalost klinički značajnih polimeraza mutacija je nejasna i najvjerovatnije varira od stadijuma bolesti i karakteristika samog pacijenta, iako u jednom izvještaju od 224 tumora koja su obuhvaćena analizom, identifikovane su tri (1,3%) POLE mutacije[8, 25]. Različiti rezultati su zabilježeni u drugim analizama. U kohorti koja obuhvata pacijente sa polipozom ili koji su ispunili Amsterdam kriteriju, POLE mutacije su zabilježene u 1,5% slučajeva, dok je Njemačka kohorta objavila znatno veću stopu mutacija putem klasičnog Sanger Sequencing (12,3%).[8, 26, 27] Važno je istaći da postoje kliničke anegdote vezane za reagovanje na PD-1 inhibiciju kod POLE mutiranog endometrijalnog karcinoma i odskora kod POLE mutiranog kolorektalnog karcinoma[8, 28]. Ukratko, iako POLE mutacije nisu česte, takve mutacije mogu se pokazati važnim kao što je uloga imunih checkpoint inhibitora kod kolorektalnog karcinoma.

1.1.4.1 Definisanje heterogenosti značajne za kliničku praksu

U odnosu na kliničku praksu i značaj karakteristike se dijele na molekularne karakteristike i karakteristike u odnosu na lokaciju tumora. Među molekularnim karakteristikama CRC-a bitne za kliničku praksu su status RAS, BRAF, HER2, MSI status i genska ekspresija.

Kada je lokacija u pitanju značajna je pozicija malignog tumora (desna, lijeva).

1.1.5 Značaj i uloga angiogeneze u razvoju kolorektalnog karcinoma

Maligne ćelije, poput normalnih ćelija, trebaju kiseonik i druge hranljive materije za rast i preživljavanje. Svaka normalna ćelija u organizmu udaljena je 100 do 200 mikrometara od kapilara da bi mogla putem difuzije da prima kiseonik i druge hranljive materije. Na isti način ćelije koje prolaze malignu transformaciju zavise od obližnjih kapilara. Ove preneoplastične ćelije mogu da rastu kao sferna ili elipsoidna grupa ćelija (ćelijski agregat).

Kada ta grupa ćelija dostigne difuzijski limit za kiseonik i hranljive materije ona može postati „dormant“ (stanje u kome se ćelije prestaju dijeliti ali preživljavaju u stanju mirovanja dok uslovi sredine ne dozvole ponovnu proliferaciju).

Maligne ćelije mogu ostati u ovom stanju duži niz godina i to zbog balansa koji postoji između proliferacije i apoptoze. Čim dođu u kontakt sa novim krvnim sudovima ove ćelije rastu i metastaziraju.

Skoro jedan vijek poznata je činjenica da je vaskularni sistem povezan sa rastom malignog tkiva kod čovjeka i kod životinja[29]. Tehnike pomoću kojih je ispitivana neovaskularizacija kod transplantiranih tumora razvijene su 1940-ih godina[30-33].

1968. godine prvi put je pomenuta mogućnost da maligni tumori produkuju angiogene supstance. Ubrzo nakon toga, 1971. godine, postavljena je hipoteza da blokiranje angiogeneze blokira i rast tumora i njegovo metastaziranje[34]. Koncept da tkivo treba nove krvne sudove tokom neoplastične transformacije, i da možemo djelovati na tu angiogenezu da spriječimo razvoj malignog tumora predstavljen je 1978. godine[35]. Normalan i patološki proces angiogeneze određen je ravnotežom između proangiogenih i antiangiogenih faktora[6, 36]. U fiziološkim uslovima ova ravnoteža je vremenski i prostorno regulisana tako da je angiogeneza „aktivirana“ onda kada je to potrebno (za vrijeme embriogeneze, zarastanja rana i formiranja žutog tijela) a neaktivna u drugim. Za vrijeme neoplastične (maligne) transformacije i progresije tumora ova regulacija je poremećena i krvni sudovi se formiraju ektočično pa bi mogli ishranjivati tumorsku masu koja raste.

U vaskularizaciji tumora učestvuju četiri mehanizma[37]:

1. Invaginacija – krvni sudovi malignog tkiva se povećavaju i u lumenu se od intersticijalnog tkiva odvajaju novi krvi sudovi koji formiraju mrežu.
2. Vaskulogeneza – endotelna ćelija prekursor iz koštane srži ili iz periferne krvi oblaže nove krvne sudove malignog tkiva.
3. Angiogeneza pomoću stvaranja novih izdanaka krvnih sudova – postojeća mreža krvnih sudova se širi tako što se od postojećih krvih sudova odvajaju novi ogranci.
4. *Co-option* - maligne ćelije oko postojećih krvnih sudova rastu i formiraju perivaskularnu mrežu (ove ćelije ne mogu rasti preko difuzijskog limita za hranljive materije i može se dogoditi da nakupine ćelija uzrokuju kolaps krvih sudova zbog pritiska na njih).

Postojeći krvni sudovi mogu se povećati pod dejstvom faktora rasta koje oslobađa tumor. Takođe rastu i kolonije koje se formiraju u lumenu od intersticijalnog tkiva i formiraju nove vaskularne mreže (ovaj način rasta mikrovaskularne mreže uočen je kod tumorskog rasta, zarastanja rana i pod dejstvom genske terapije)[38-41]. Angiogeneza u kojoj se od postojećih

krvnih sudova odvajaju novi izdanci je do sada najvise proučavan mehanizam nastanka novih krvnih sudova.

Postojeći krvni sudovi postaju propustljivi pod dejstvom faktora rasta koji otpuštaju normalne ili maligne ćelije; razlažu se bazalna membrana i intersticijalni matriks, periciti se odvajaju od krvnih sudova; endotelne ćelije migriraju i formiraju nove izdanke u kojima se kasnije stvara lumen (proces kanalisanja). Anastomozom tih izdanaka formiraju se novi krvni sudovi u kojima je omogućen protok krvi. Za vrijeme fiziološke angiogeneze, ovi novi nezreli krvni sudovi diferenciraju se u zrele arteriole, kapilare i venule. Za vrijeme tumorske angiogeneze ovi krvni sudovi ostaju uglavnom nezreli[33, 37, 42, 43]. Za vrijeme embrionalnog razvoja, primitivni vaskularni pleksus se formira iz endotelnih prekursorskih ćelija tj. angioblasta tokom procesa koji se naziva vaskulogeneza. Kod odraslih angioblasti, koji se mobilišu iz koštane srži u perifernu cirkulaciju, takođe doprinose procesu neovaskularizacije (postnatalna vaskulogeneza) u tumorima i drugim tkivima[44-46]. Nedavno je otkriveno da dio endotelnih ćelija u tumorskim krvnim sudovima možda nastaje transdiferencijacijom iz tumorskih ćelija [47], ili iz tumorskih ćelija nalik na matične tumorske ćelije (npr. kod glioblastoma)[37, 48, 49]. Ovaj koncept opisuje neovaskularizaciju kod tumora kao proces koji nastaje iz tumorskih matičnih ćelija[50]. Tumorska vaskulogeneza može nastati i od angioblasta koji nisu porijeklom iz koštane srži. Takvi angioblasti se mobilišu iz okolnih organa i/ili cirkulacije[51, 52]. Izazov predstavlja otkriti kolika je tačno uloga svakog od ovih mehanizama tokom rasta tumora kao i za vrijeme i nakon liječenja[50, 53].

1.1.5.1 Molekularni mehanizmi angiogeneze

Vaskularni endotelni faktor rasta (eng.*Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF*) se danas smatra ključnom proangiogenom molekulom. Otkriven je 1983 godine kao faktor koji utiče na vaskularnu permeabilnost, a kloniran je 1989. godine. VEGF povećava vaskularnu propustljivost, podstiče migraciju i proliferaciju endotelnih ćelija, utiče na njihovo preživljavanje, mobilije populaciju endotelnih prekursorskih ćelija iz koštane srži i poboljšava adheziju leukocita na endotelne ćelije[38, 54-56]. Za vrijeme tumorske progresije, ili za vrijeme liječenja, broj molekula angiogeneze koje produkuje tumor se može povećati[57, 58]. Nakon što se blokira VEGF signalni put tumor se oslanja na druge alternativne angiogene molekule:osnovni faktor rasta fibroblasta (eng.*Basic Fibroblast Growth factor -bFGF*), 1 alfa faktor porijeklom iz strome (eng. *Stromal cell-derived factor-a- SDF1 α*), placentalni faktor rasta (eng. *Placental growth factor-PIGF*) ili interleukin 8 (IL8)[31].

Ostali pozitivni regulatori angiogeneze su angiopoetini koji učestvuju u stabilizaciji krvnih sudova i kontrolisu njihovu propustljivost; proteaze koje razgrađuju matriks i otpustaju faktore rasta i nedavno otkriveni organ specifični stimulatori angiogeneze (npr. faktor rasta koji potiče iz endokrinih žlijezda)[43, 59, 60]. Inhibitori angiogeneze su endogeni solubilni receptori na koje se vezuju različiti proangiogeni ligandi (sVEGFR1/sFLT1) i molekule koje inhibišu ekspresiju stimulatora (interferon) ili ometaju otpuštanje stimulatora ili njihovo vezivanje za receptor (faktor trombocita 4). Trombospondini su endogeni inhibitori koji utiču na rast, adheziju, migraciju i preživljavanje endotelnih ćelija[36]. Ostali endogeni inhibitori su fragmenti različitih plazma proteina ili proteina matriksa (angiotatin fragment plazminogena, endostatin faktor kolagena XVIII i tumstatin fragment kolagen IV)[61-63]. Mehanizam dejstva ovih inhibitora kao i njihova fiziološka uloga nisu do sada razjašnjeni[64].

Nastanak proangiogenih kao i antiangiogenih molekula može da aktivira metabolički stres (nizak pO₂, nizak pH ili hipoglikemija), mehanički stres, imune/zapaljenske ćelije koje infiltrisu tkivo i genetske mutacije[6, 36, 65-68]. Ove molekule mogu nastati iz tumorskih ćelija, endotelnih ćelija, ćelija strome, krvi i ekstraćelijskog matriksa[69-72]. Normalne ćelije domaćina su različite u zavisnosti od ograna, tako da detaljni mehanizam agiogeneze može zavisiti od interakcije tumor –domaćin u zavisnosti od organa u kome se dešava[73-80]. Profil proangiogenih i antiangiogenih molekula se mijenja u zavisnosti od prostora i vremena (i tumorska mikrosredina se mijenja za vrijeme rasta tumora, regresije i relapsa)[81, 82]. Izazov je razviti uniformisani pristup prema ovom širokom spektru faktora koji djeluju na angiogenezu. Na taj način moguće je razviti efikasan model liječenja[83-86].

Prvi antiangiogeni lijek odobren za liječenje pacijenata sa karcinomom je bio bevacizumab, antitijelo specifično za vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF). Lijek je odobren na osnovu povećanog preživljavanja kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa standardnom terapijom u randomizovanim studijama faze III[87]. Danas traje ispitivanje velikog broja antiangiogenih i proangiogenih lijekova kojima bismo spriječili nastanak ili liječili veliki broj bolesti, uključujući i rak[37, 88, 89]. Napredak u našem razumijevanju nastanka tumora i uloge koje u tome imaju ćelijski signalni putevi do kojeg je došlo u posljednjem desetljeću, dovelo je do uvođenja novog liječenja usmjerenog prema specifičnim molekularnim činiocima uključenim u rast malignog tkiva. Djelujući na maligne ćelije znatno selektivnije terapija novijim i novim lijekovima omogućila je bolju efikasnost i manju toksičnost u poređenju sa standardnom hemoterapijom.

1.2 Tretman kolorektalnog karcinoma

Prije započinjanja bilo kakvog tretmana potrebno je kliničkim metodama odrediti stadijum proširenosti i izvršiti patohistološku verifikaciju biopsijom tumora. Naravno, ovo ne važi ukoliko se zbog vitalnih indikacija operacija preduzima urgentno.

Na izbor modaliteta liječenja utiču: opšte stanje pacijenta, životna dob, veličina promjene, lokalizacija promjene, postojanje ili nepostojanje smetnji u pasaži, postojanje udaljenih metastaza, histološki stepen diferencijacije tumora itd.

Osnovni način liječenja kolorektalnog karcinoma jeste hirurški. Efekti hirurškog liječenja izvanredni su po onkološkim mjerilima, sa 50% pa i više pacijenata trajno izlječenih nakon radikalno učinjene resekcije. Ovakvi rezultati neuporedivo su povoljniji od onih koje je moguće postići kod većine malignih neoplazmi. Ipak, kod znatnog broja radikalno operisanih bolesnika krajnji rezultat liječenja je neuspješan uprkos kompletnoj, naizgled kurativnoj resekciji tumora. Nemogućnost hirurgije da sama riješi problematiku kolorektalnog karcinoma već decenijama podstiče traganja za drugim modalitetima liječenja.

Razvoj radioterapije dao je izvjestan, ali ipak relativno skroman doprinos u tretmanu ovog oboljenja, i to isključivo karcinoma rektuma.

U pokušajima citostatskog liječenja hirurški inkurabilnih pacijenata sa CRC-om u odmakloj fazi, kada je u organizmu oboljelog bila prisutna velika tumorska masa, svi do sada otkriveni citostatici pokazali su se kao nedovoljno efikasni.

Trajno izlječenje nije moguće, a privremeno smanjenje tumorske mase u manjem ili većem stepenu postiže se samo kod oko 20% bolesnika.

Posljednjih godina svjedoci smo velikog pomaka u onkologiji u terapijskom smislu, do kojeg je došlo upravo zahvaljujući uvođenju i primjeni novih grupa tzv. pametnih lijekova, prvenstveno biološke ili ciljane terapije.

1.2.1 Hirurško liječenje

Sa hirurške strane pacijent se procjenjuje kao inoperabilan ukoliko:

- Postoje opšti uslovi koji ne dozvoljavaju operaciju u opštoj anesteziji; u slučaju poboljšanja opšteg stanja vrši se ponovna procjena.
- Postoje znaci diseminacije osnovne bolesti gdje se neočekuje preživljavanje duže od 3 mjeseca: metastaze u mozgu, metastaze u jetri i plućima, multiple metastaze u jetri, karcinoza peritoneuma i ascites.

CRC se širi ponajprije limfogeno i hematogeno, a znatno manje intramuralno. Zbog toga je u većine bolesnika moguće osigurati resekciju "u zdravom" ako je linija resekcije udaljena najmanje 5 cm od granice tumora.

Operativna strategija kod nisko lociranih karcinoma rektuma, odnosno kod svih nisko diferenciranih karcinoma rektuma je abdominoperinealna amputacija po *Millesu*.

Novi koncept u hirurgiji rektuma, totalna ekskizija mezorektuma (TEM) koga je uveo *Bill Heald* osamdesetih godina, umnogome je doprinio smanjenju lokalnih recidiva nakon niskih resekcija.

1.2.2 Radiološko liječenje

Za radiološki tretman pogodni su samo tumori rektuma. Radioterapijski pristup karcinomu rektuma može biti kurativan, palijativan, kombinovan sa hirurškim tretmanom (preoperativno, intraoperativno, postoperativno), te kombinovan sa hemoterapijom. Radioterapijski pristup karcinomu rektuma u određenim slučajevima može biti primaran (transkutana i endokavitarna radioterapija, brahiterapija). Primarna radioterapija, kao jedini način liječenja karcinoma rektuma, primjenjuje se u bolesnika s proširenom bolesti kada nije moguć hirurški zahvat i kada postoje kontraindikacije za hirurški tretman. Petogodišnje preživljavanje samo zračenih pacijenata značajno je manje od operisanih bolesnika. Stoga se radioterapija kombinuje sa hirurškim zahvatom i hemoterapijom u stadiju *Dukes B* i *C*.

Zračenje je često palijativna terapija kada pokušavamo umanjiti tegobe pacijenta.

Preoperativnim zračenjem izbjegava se perioperativna diseminacija tumorskih ćelija, postiže se sterilizacija tumora ili njegove periferije, pošteđuje se kolon koji može biti upotrebljen za eventualnu kolorektalnu anastomozu.

Nedostatak ovog pristupa je katkad promjena hirurškog plana operacije, i mogućnost komplikacija prouzrokovanih zračenjem (adhezije tankog crijeva, edem sluznice, fistule, kasna perinealna cikatrizacija, pojava fibroze). Postoperativno zračenje se primjenjuje kao adjuvantna terapija na osnovu patohistoloških prognostičkih faktora.

Bolesnici u kojih je izvršena potpuna tumorska resekcija, i u kojih je nađeno da se tumor širi u perirektalno tkivo i/ili regionalne limfne čvorove, kandidati su za postoperativno zračenje i citostatsku terapiju.

Adjuvantno zračenje nakon operacije nije produžilo preživljavanje, ali je kod zračenih broj lokalnih recidiva dvostruko manji nego kod neozračenih.

Kod bolesnika kod kojih je urađena resekcija rektuma po *Milles-u*, a histološki je konstatovano da se radi o stadijima B2 i C2 zrači se mala karlica i perineum, 2 Gy svakodnevno 5 dana u nedjelji ukupno 40-48 Gy što traje 4,5 - 5,5 nedjelja.

Na osnovu mnogih randomiziranih studija danas se preporučuje kombinovana postoperativna radioterapija i hemoterapija za bolesnike s karcinomom rektuma u II stadiju (*Dukes B* ili *T3N0, T4N0*) i III stadiju (*Dukes C* ili *TN1-3*). Kombinacija radioterapije i hemoterapije nakon hirurškog zahvata superiornija je od same hirurške intervencije.

Palijativna radioterapija sprovodi se kod bolesnika s velikim inoperabilnim karcinomom, u bolesnika lošijeg opšteg stanja i s lokalnim recidivom u karlici. Tada je uloga palijativne radioterapije antidolorozna (smanjenje kompresije u karlici) i poboljšanje kvaliteta života.

Neželjeni efekti zračenja karlice: jačina neželjnih efekata zračenja karlice zavisi od volumena, doze i vremena zračenja, energije i tehnike primjenjenog zračenja.

Rane i kasne posljedice su veće ako se zrači samo prednjim i stražnjim poljem, veliki volumen dnevnim frakcijama većim od 2Gy, telekobalt terapijom s ukupnim dozama većim od 50Gy. Ako je tanko crijevo u polju zračenja može doći do njegovog oštećenja.

Faktori koji nisu vezani za radioterapijsku tehniku, a utiču na pojavu komplikacija su prethodni hirurški zahvat, dijabetes, istovremena primjena hemoterapije, debljina i upalni proces u karlici. Najčešći simptomi akutnih neželjenih efekata su mučnine, proliv, bolovi u abdomenu, krvave i sluzave stolice, tenezmi i akutni proktitis.

Rani simptomi ovise o dnevnoj dozi zračenja i ponekad zahtijevaju prekid zračenja i pojačano liječenje. Oni se smiruju nakon završenog zračenja, a mukoza crijeva se oporavlja 1-3 mjeseca nakon radioterapije. Ponekad su prisutne dizurične tegobe, leukopenija i trombocitopenija.

Kasne posljedice zračenja u obliku stalnih proljevastih stolica, proktitisu ili opstrukcije crijeva pojavljuju se 6-18 mjeseci nakon zračenja karlice. Takođe se mogu pojaviti posljedice zračenja mokraćnog mjehura (atrofija, inkontinencija, krvarenje) kao i perinealna i skrotalna fibroza[90].

1.2.3 Hemoterapija metastatskog kolorektalnog karcinoma(mCRC-a)

Optimalna strategija liječenja za svakog pacijenta se određuje na osnovu kliničkog pregleda, laboratorijskih analiza, određivanja parametara jetrene i bubrežne funkcije, vrijednosti tumorskih markera (najbitniji jekarcinoembrionalni antigen, eng. *Carcinoembryonic Antigen*- CEA), kompjuterizovane tomografije (eng. *Computed Tomography Scan* – CT)/magnetne rezonance (eng. *Magnetic resonance imaging*- MRI) grudnog koša, abdomena i male karlice i procjene pacijentovog opšteg stanja nezavisno od njegove maligne bolesti. Opšte stanje i performans status pacijenta su značajni prognostički i prediktivni faktori za hemoterapiju.

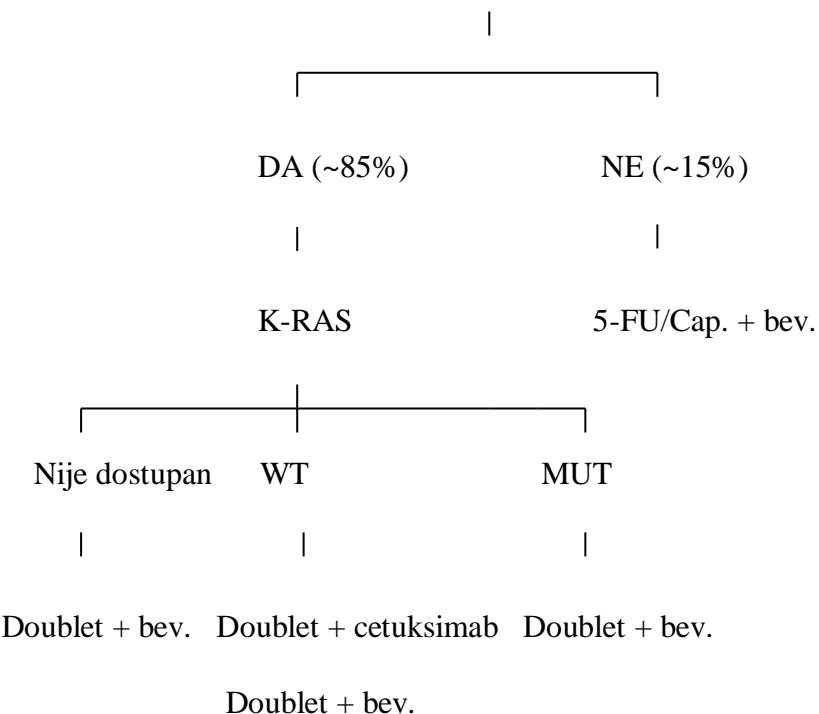
U izboru optimalne terapijske opcije za pacijente sa metastatskim kolorektalnim karcinomom od glavnog značaja su određivanje terapijskog cilja i strategije. Treba uzeti u obzir mogućnost resekcije jetrenih (ili plućnih) metastaza. U tom cilju, kao i zbog veće aktivnosti, mnogim pacijentima se preporučuju kombinovani hemoterapijski protokoli, mada je za podgrupu pacijenata sa neresekabilnim metastazama bez simptoma, ili rizika od rapidne deterioracije i sa komorbiditetima opravdan sekvenčnalni pristup (tabela 1). Kod pacijenata koji su kandidati za kombinovanu terapiju, određivanje KRAS statusa tumora omogućava jasan odabir najboljeg kombinovanog protokola (slika 3).

Tabela br. 1. Strategija liječenja

Klinička situacija	Šta je potrebno?	Intenzitet tretmana
Jetrene (plućne) metastaze <ul style="list-style-type: none">– Potencijalno resektabilne Multiple metastaze sa <ul style="list-style-type: none">– Rapidnom progresijom– Simptomima vezanim za tumor– Rizikom za rapidno pogoršanje	Potrebno maksimalno smanjenje tumora Kontrola progresije bolesti	Početnakombinovana terapija: polihemoterapijski protokoli
Neresektabilne metastaze <ul style="list-style-type: none">- Nema opcije za resekciju- Nema simptoma- Rizik za rapidnu deterioraciju- Komorbiditet	Smanjenje tumora je manje važno Kontrola dalje progresije Prevencija toksičnosti	Početak sa monoterapijom (sekvenčnalni pristup) ili sa dvojnom terapijom

Strategija za prvu liniju terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma

Da li je pacijentu potrebna agresivna terapija (ili je želi)?



Slika br. 3. Algoritam za prvu liniju terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma

Wild type (WT); mutant (MUT); kapecitabin (Cap); bevacizumab (bev); dvojna citotoksična terapija (doublet), 5-fluorouracil (5-FU)

Danas se na osnovu procjene da li je pacijent „fit“ ili „unfit“ određuje da li će primiti intenzivniji (kombinacija dva ili tri lijeka uz biološku terapiju) ili manje intenzivan protokol liječenja.

Odluka da li pacijent inicijalno ima resekabilnu ili nerezekabilnu metastatsku bolest treba da bude donesena na onkološkom konzilijumu. Pacijentima koji imaju inicijalno rezekabilnu metastatsku bolest trebalo bi odmah preporučiti resekciju ili započeti sa perioperativnom hemoterapijom sve sa ciljem da se postigne kompletan R0 resekcijski rezultat i/ili stvore uslovi za neki od lokalnih ablativnih tretmana. Za pacijente koji imaju oligometastatsku bolest cilj je postići “stanje bez dokaza o postojanju bolesti,” (eng. *No Evidence of Disease*- NED)

Postoje dvije kliničke značajne kategorije pacijenata koji su dobrog opšteg stanja, *fit* pacijenti, ali imaju metastatsku bolest koja je nerezekabilna u startu:

- A) 1. Pacijenti koji treba da primaju intenzivan tretman sa ciljem citoredukcije i konverzije u rezekabilnu bolest.

2. Pacijenti koji treba da primaju intenzivan tretman da bi se smanjila veličina tumora sa ciljem smanjenja simptoma bolesti (ni nakon terapije neće biti kandidati za operaciju ili lokalni ablativni tretman (LAT).

B) Pacijenti kojima intenzivan tretman nije potreban i kod kojih je cilj samo kontrola bolesti. U oligometastatskoj bolesti takođe treba razmotriti upotrebu LAT i indukcione hemoterapije nakon koje slijedi LAT (bez nastavka daljeg sistemskog liječenja). Poznavanje KRAS i BRAF statusa u obe kategorije pacijenata pomaže prilikom donošenja odluke o daljem liječenju.

1.2.3.1 Prognostički faktori

Prognozu određuje nekoliko faktora, posebno stadijum i biološko ponašanje tumora kao i karakteristike pacijenta, koje se potencijalno mogu mijenjati tokom liječenja. Prognostički kvalifikacioni poeni [8-14] definišu se kombinacijom nekih navedenih faktora (tabele 2-4). Identifikacija prognostičkih podgrupa određenih zbirom poena nije relevantna van kliničkih testiranja, s ozirom da ne utiče na izbor liječenja. Molekularni i genetički markeri kao što su status visoko frekventne mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H) ili deficitarnost nepodudarne popravke (dMMR) i mutacija KRAS-Codon 12 ili GI3D ili BRAF imaju sve veću važnost u određivanju prognoze za rani i za uznapredovali (metastatski) CRC[91-93].

Tabela br. 2. Ustanovljeni slabi prognostički faktori u ranom CRC-u [91]

Grupa	Faktori za lošu prognozu
Klinička/patološka	N+ poslije prijeoperativne hemioradijacije (rekatalne) CRM obuhvaćenost (rekatalna) Opstrukcija/perforacija Ruptura za vrijeme hirurgije Manje nego 12 analiziranih (restoracija) limfnih čvorova Vaskularna/limfatična/perineuralna invazija (V1, L1, PN1) Slaba diferencijacija (G3/4)
Molekularna/genetička	MSI – H/dMMR

CRM-cirkumferentna resekcionalna margina; N limfni čvor

Tabela br. 3. Ustanovljeni slabi prognostički faktori u uznapredovalom (metastatskom) CRC-u [91]

Grupa	Faktori za lošu prognozu
Pacijent povezana (srodnji)	ECOG status ≥ 2 (Biološki) dob ≥ 70 godina
Biohemija	CEA $> 50 \mu\text{g/L}$ Alkalne fosfataze $\geq 300 \text{ U/L}$ Trombociti $> 400 \times 10^9 / \text{L}$ Hemoglobin $< 11 \times 10^9 \text{ g/dL}$ Visok LDH Niski serumski albumin
Molekularna/genetička	BRAF mutacija

Performans skala Istočne kooperativne onkološke grupe (eng. Eastern Coopertive Oncology Group -ECOG) CEA-karcinoembrionalni antigen; LDH-laktat dehidrogenaza

Tabela br. 4. Potencijalni prognostički faktori za uznapredovali (metastatski) CRC[91]

Grupa	Faktori za lošu prognozu
Pacijent povezana (srodnji)	Prisutnost teške komorbidnosti Visok socio-ekonomski status
Tumor povezana (srodnji)	Simptomatska bolest Metastatska mjesta Jutra + - pluća nasuprot multiplim mjestima/organima Prethodni adjuvantni tretman sa oksaliplatinom Rano ponovno pojavljivanje (relaps) poslije adjuvantne terapije (< 6 mjeseci) Prethodne linije tretmana
Centar povezana (srodnji)	Manji volumen/manje iskustvo Devijacija u odnosu na standardnu kliničku praksu
Molekularna/genetička	MSI-H EGFR (IHC) KRAS (mutacije)
Tretman povezana (srodnja)	Kožni osip za vrijeme liječenja sa EGFR monoklonskim antitijelima

MSI-H-visoko frekventna mikrosatelitna nestabilnost; EGFR-receptor epidermalnog faktora rasta

1.3 Opcije farmakološkog liječenja mCRC-a u prvoj liniji

Pacijenti sa stadijumom IV bolesti (bilo koji T, bilo koji N, M1) su pacijenti sa metastatskim kolorektalnim karcinom (mCRC). Ovaj stadijum bolesti okarakterisan je postojanjem sinhronih jetrenih metastaza, plućnih metastaza ili abdominalnih peritonealnih metastaza. U 50%-60% slučajeva kolorektalni karcinom se dijagnostikuje u fazi metastatske bolesti, u 15%- 25% slučajeva prisutne su sinhronne jetrene metastaze, a kod 80%-90% dijagnostikuje se nerezekabilna metastatska bolest.

Metastatska bolest češće nastaje kao metahrona, a i tada je najčešće u jetrenom tkivu. Prema podacima studija, sinhronne metastaze su sa većom diseminacijom, sa više lokacija u jetri, sa češćom zahvaćenošću oba lobusa i sa lošijom prognozom.

Prema rezultatima brojnih studija, pacijenti sa neoperabilnim mCRC i sa metastazama u jetri imaju 5-godišnje ukupno preživljavanje 20%, dok je kod pacijenata sa reseciranim jetrenim metastazama ukupno preživljavanje 50%. Iz navedenih razloga odluka o modalitetu liječenja mCRC-a u prvom redu treba da bude zasnovana na procjeni operabilnosti jetrenih metastaza, a ona je zasnovana na procjeni postojanja/odsustva ekstrahepatičnih metastaza, na broju jetrenih metastatskih depozita, njihovom rasporedu u jetrenom tkivu, mogućnosti resekcije sa negativnim marginama, kvaliteti ostatnog zdravog dijela jetre, kao i na opštim kliničkim karakteristikama određenog pacijenta. Procjenu i odluku donosi multidisiplinarni tim u čijem sastavu je ekspert za jetrenu hirurgiju. Kod većine pacijenata sa mCRC bolest se inicijalno klasificira kao nerezekabilna. Takvi pacijenti primaju najprije preoperativnu hemioterapiju sa ciljem smanjenja metastatskih depozita i eventualnim "prevođenjem" nerezekabilne u rezekabilnu bolest.

Prema smjernicama Evropskog udruženja onkologa (eng. *European Society of Medical Oncology - ESMO*) iz 2014. pacijenti sa primarno rezekabilnim jetrenim metastazama treba da prime 3 ciklusa hemioterapije prije operacije i 3 ciklusa nakon operacije. Preporučuje se 5-fluorouracil/leukovorin/oksaliplatin (FOLFOX) protokol +/- bevacizumab ili antitijela za receptor epidermalnog faktora rasta (eng. *epidermal growth factor receptor - EGFR*) (EORTC 40983 studija, EORTC BOS-2). U slučaju da se ne sprovede preoperativna terapija kod R0 resekcije preporučuje se adjuvantna terapija.

Dakle, u pogledu tretmana mCRC-a, ukoliko je metastaza rezekabilna, prva terapijska opcija je resekcija rektalne lezije i metastazektomija ili neoadjuvantno ordiniranje kontinuirane infuzione terapije 5-fluorouracil/leukovorin (5-FU/LV) uz iradijaciju pelvisa ili kapecitabin uz iradijaciju pelvisa ili FOLFOX ili 5-FU/leukovorin/irinotekan (FOLFIRI) (sa ili bez biološke terapije) uz iradijaciju pelvisa, te nakon "smanjenja stadija" operativni zahvat.

Sistemsko liječenje se, i nakon resekcije, nastavlja u terapijskom režimu koji se primjenjuje za metastatsku bolest, sa ciljem eradikacije mikrorezidualne bolesti u adjuvantnom miljeu.

Preporučeni hemoterapijski protokoli za prvu liniju liječenja mCRC-a su: FOLFOX (FOLFOX4 ili mFOLFOX6); kapecitabin/oksaliplatin (XELOX); FOLFIRI; 5-FU/LV ili 5-FU/leukovorin/oksaliplatin/irinotekan(FOLFOXIRI) uz biološku, ciljanu terapiju (Tabela 5).

Ako je metastatska bolest inoperabilna, u zavisnosti da li je sa izraženim simptomima od primarne bolesti, donosi se odluka o sistemskoj terapiji, resekciju zahvaćenog rektalnog segmenta ili postavljanje stenta.

Iradijacija se provodi kod metastatske bolesti i u smislu palijativnog tretmana lokalno proširene bolesti ili rješavanja simptoma nastalih metastatskim procesom.

U određenim situacijama uz metastazektomije kod jetrenih metastaza, može se provesti intraarterijalna hemoembolizacija, krioterapija, radiofrekventna ablacija i stereotaksičko zračenje jetrenih metastaza (eng.*Stereotactic Body Radiotherapy* - SBRT), samostalno ili u kombinaciji sa sistemskim hemoterapijama i sa hirurškim zahvatima.

Kolorektalni karcinom daje često i metastaze na plućima. Sve preporuke za tretman jetrenih metastaza, važe i za plućne metastaze. Kombinacija plućnih i jetrenih metastaza se može samo u rijetkim slučajevima razmatrati u smislu metastazektomija. Cilj liječenja kod ovakvih slučajeva je palijativna njega.

Približno 5 - 10% bolesnika sa CRC-om ima karcinozu peritoneuma u trenutku dijagnoze, a oko 25% je razvije kasnije kod povratka bolesti. Terapijske opcije su sistemska hemoterapija koja produžava preživljavanje kod takvih bolesnika, te novije metode liječenja koje kombinuju citoreduktivnu hirurgiju uključujući peritonektomiju s intraoperativnom hemoterapijom. Tu se koristi intraoperativna aplikacija citostatika kombinovana s hipertermijom (eng. *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*- HIPEC). Aplicirati se mogu različiti citostatiki, a najčešće su to dokxorubicin, soli platine cisplatin i oksaliplatin, te mitomicin prema protokolima. Primjenom tih metoda u selezioniranih skupina bolesnika srednje preživljavanje dostiže i do 5 godina. U centrima koji je mogu primjenjivati navedena metoda je postala standard u liječenju bolesnika s karcinozom peritoneuma.

Tabela br. 5. Opcije za prvu liniju terapije[94]

Grupa	KRAS wild-type	Preporuka ^a	KRAS mutant	Preporuka ^a
1	FOLFIRI + cet	+++	FOLFOX/XELOX+bev	+++
	FOLFOX+pan/cet	+++	FOLFOXIRI	++(+) ^b
	FOLFOX/XELOX+bev	++(+)	FOLFIRI/XELIRI+bev	++(+) ^c
	FOLFOXIRI	++(+) ^b	FOLFOX/XELOX	+
	FOLFIRI/XELIRI+bev	++(+) ^c	FOLFIRI/XELIRI	+
	FOLFOX/XELOX	+	IRIS	+
	FOLFIRI/XELIRI	+		
	IRIS	+		
2	FOLFIRI + cet	+++	FOLFOX/XELOX+bev	+++
	FOLFOX+pan	+++	FOLFIRI/XELIRI+bev	++(+) ^c
	FOLFOX/XELOX+bev	+++	FOLFOX/XELOX	++
	FOLFIRI/XELIRI+bev	++(+) ^c	FOLFIRI/XELIRI	++
	FOLFOXIRI	+(+) ^b	FOLFOXIRI	++ ^b
	FOLFOX+cet	+(+)	IRIS	+
	FOLFOX/XELOX	+		
	FOLFIRI/XELIRI	+		
3	FUFOL/kapecitabin (mono)	+++	FUFOL/kapecitabin (mono)	+++
	FUFOL/kapecitabin (mono)+bev	+++	FUFOL/kapecitabin(mono)+bev	+++
	XELOX/FOLFOX	++	XELOX/FOLFOX	++
	FOLFIRI/XELIRI	++	FOLFIRI/XELIRI	++
	IRIS	+	IRIS	+
	cet/pan (mono)	(+)	Oprezno čekati	+ selektovani pacijenti ^d
	Oprezno čekati	+	Triplet (\pm bev)	+ opcija za specijalne situacije ^e
	Triplet (+/-bev ili cet/pan)	+ opcija za specijalne situacije ^e		

^aprihvaćena preporuka, međutim, odluka može biti drugačija na osnovu individualnih objektivnih i subjektivnih parametara;

^bFOLFOXIRI: samo dva klinička ispitivanja faze III sa kontradiktornim rezultatima;

^cnema randomiziranih podataka za FOL(XEL)IRI + Bev;

^dopcija u slučaju male tumorske mase, asimptomatske, indolentne bolesti; bez nadzora i kontrole do dokazane progresije (ne do pojave simptoma);

^epacijenti koji su grupa 3 ali zaslužuju (i tolerišu) intenzivniju terapiju tokom trajanja specifičnih razloga

XELIRI, kapecitabin + irinotekan; IRIS, irinotekan + S1

Kod pacijenata koji nisu kandidati za agresivniju terapiju baziranu na irinotekanu i oksaliplatini može se koristiti terapija fluoropirimidinima (leucovorin i 5-FU). Jednako efikasna u prvoj liniji liječenja je i primjena kapecitabina.

Koji od preporučenih i navedenih režima uključiti u prvu liniju liječenja zavisi od niza faktora:

- ⇒ na prvom mjestu od predispozicija pacijenta za ispoljavanje toksičnih efekata primjenjenih lijekova (antineoplastika) - o kliničkom nalazu pacijenta,
- ⇒ od bioloških obilježja tumora (poput postojanja KRAS mutacije),
- ⇒ od planiranog daljeg terapijskog protokola (operativni zahvat ili dalje ordiniranje terapije kao palijativne u smislu postizanja redukcije i održavanja stabilne bolesti),
- ⇒ od prethodnog onkološkog tretmana, itd.

Niti jedna studija nije do sada izdvojila neki od ovih režima kao superiorniji u odnosu na druge.

Optimalno trajanje terapijenije određeno, ali se preporučuje primjena u trajanju 4-6 mjeseci.

Rezultati velikih kliničkih studija OPTIMOX2, MRC COIN i NO 16966 sugerisu da potpuni prekid hemoterapijskih protokola baziranih na oksaliplatinu mogu rezultirati lošijim ishodom i ne mogu biti bazna strategija.

S druge strane razumno je prekinuti liječenje samom oksaliplatinom ako se razvije klinički ozbiljna neuropatija (obično nakon 4 mjeseca liječenja oksaliplatinom u dozi od 85 mg/m² svake 2 sedmice) i nastaviti s terapijom održavanja koja ne sadrži oksaliplatinu (fluoropirimidini+/- biološka terapija). U slučaju progresije može se re-indukovati oksaliplatin.

Kod pacijenata kod kojih dođe do progresije bolesti tokom prve linije liječenja, primjenjuje se druga linija liječenja. Primjena druge linije liječenja koja uključuje hemio-biološku ili samo hemoterapiju rezervisana je za pacijente dobrog opšteg stanja (ECOG 0-2), a odabir između ponuđenih opcija zavisi od primjenjenog režima tokom prve linije liječenja.

Zanimljivo je da samo 50% - 70% pacijenata koji započnu liječenje po jednom protokolu prime sljedeću liniju liječenja. Razlozi su različiti, a uključuju kliničko pogoršanje stanja pacijenta, odluku samog pacijenta, te ljekara, o dalnjem nastavku liječenja.

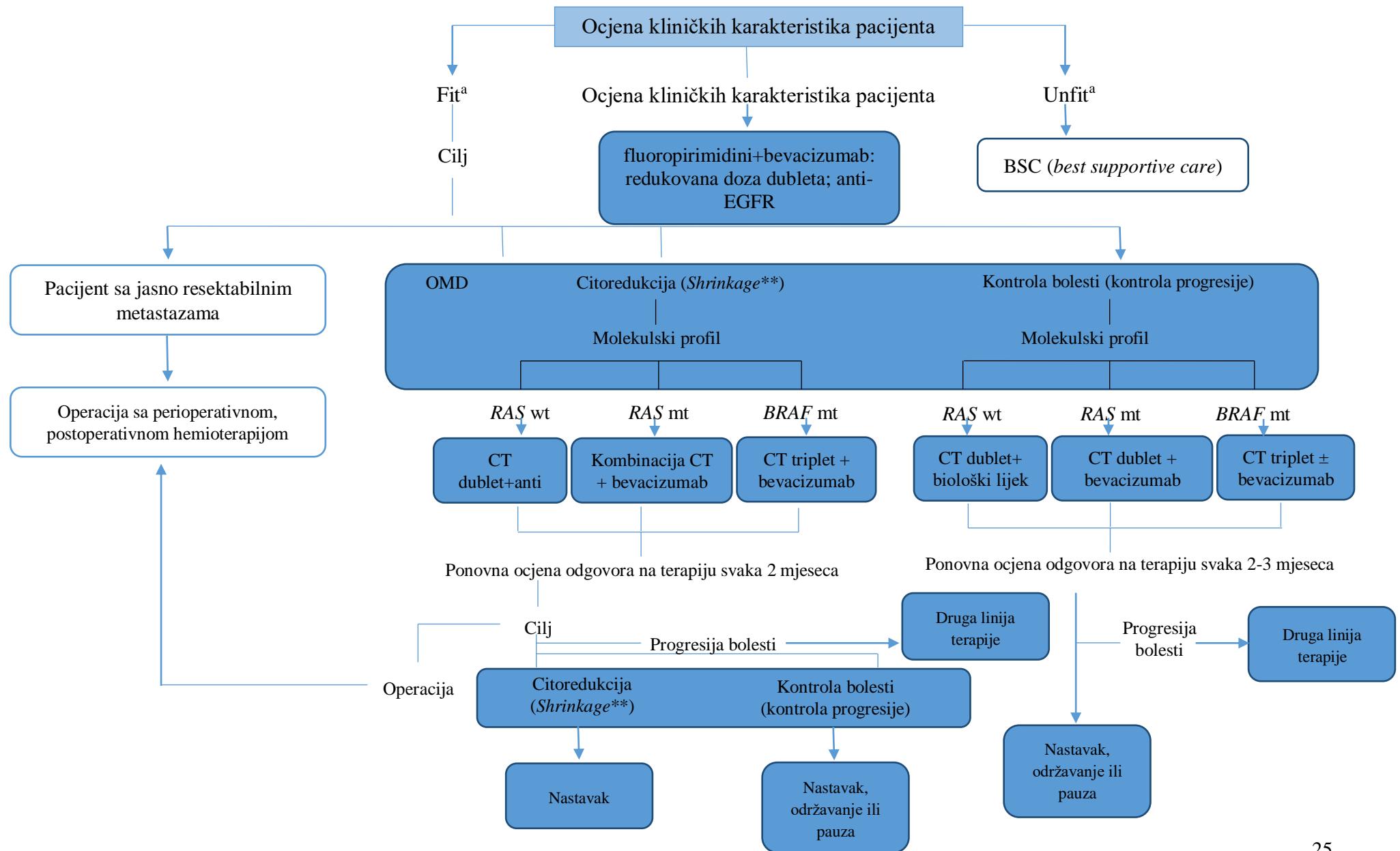
Može se zaključiti da su osnova prve linije terapije fluoropirimidinski derivati (intravenski 5-FU ili oralno kapecitabin) u kombinaciji sa irinotekanom ili oksaliplatinom.

FOLFOX ili FOLFIRI omogućavaju bolju stopu odgovora (eng. *Overall Response Rate* – ORR) i bolji period bez progresije bolesti (eng. *Progression Free Survival* – PFS) i djelimično ukupno preživljavanje (eng. *Overall Survival* – OS), u odnosu na samo 5-FU/LV [I,B][91, 95]. 5-FU/LV kada se daju u infuziji manje su toksični nego kada se daju u bolusu[96, 97] pa je i preporuka da se daju u infuziji.

Kapecitabin se može koristiti kao alternativa za 5-FU/LV ili u kombinaciji sa oksaliplatinom[98]. Kapecitabin se rijetko koristi u kombinaciji sa irinotekanom jer se ranije smatralo da jeova kombinacija više toksična u odnosu na FOLFIRI (današnji rezultati su kontroverzni)[99-102]. Bevacizumab kao i cetuximab i panitumumab poboljšavaju klinički ishod kada se koriste u prvoj liniji liječenja u kombinaciji sa hemoterapijskim protokolima [I,B][91]. FOLFOXIRI je u italijanskoj studiji pokazao superiornost u odnosu na FOLFIRI[103]. FOLFOXIRI plus bevacizumab se takođe pokazao superiorniji u odnosu i na FOLFIRI+bevacizumab i na FOLFOX6+bevacizumab[104-106].

Za pacijente sa asimptomatskim primarno nerezekabilnim metastazama, a koji nisu kandidati za kombinovanu hemoterapiju, opcija liječenja je monoterapija fluoropirimidima.

1.3.1 Standardni hemoterapijski protokol za liječenje mCRC-a – algoritmi liječenja[107]



Slika br. 4. Standardni hemoterapijski protokol za metastatski kolorektalni karcinom [107]

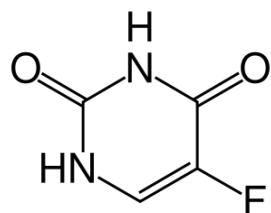
1.4 Hemoterapeutici prisutni u standardnim hemoterapijskim protokolima zatretman mCRC-a

Većina pacijenata ima metastatsku bolest koja inicijalno nije resekabilna. Međutim, važno je odabrati pacijente sa inicijalno nerezekabilnom bolešću, kod kojih metastaze mogu postati pogodne za resekciju nakon postizanja dobrog odgovora na kombinovanu hemoterapiju. Cilj liječenja ove grupe pacijenata je prevesti inicijalno nerezekabilni metastatski kolorektalni karcinom u rezekabilni kolorektalni karcinom.

Uprikazanom standardnom hemoterapijskom protokolu zatretman mCRC-a (algoritam liječenja), pored opisanih bioloških lijekova prisutnih u hemoterapiji 5-fluorouracil, leukovorin, irinotekan i oksaliplatin o kojima će više riječi biti u nastavku teksta.

1.4.1 5-fluorouracil i leukovorin

Od 1957. godine kada je sintetisan fluoropirimidinski derivat 5-fluorouracil pa do današnjih dana ovaj hemoterapijski agens bio je najviše korišćen u liječenju pacijenta sa kolorektalnim karcinomom. Tokom proteklih 45 godina većina istraživačkih pokušaja bila je usmjerena ka povećanju efikasnosti 5-FU-a. U periodu 1960-tih i 1970-tih korišten je uglavnom kao monoterapija sa opisanim terapijskim odgovorom 8-85%. Drugi lijekovi, kao što su derivati nitrozouree i mitomicin-C nisu uspjeli da povećaju terapijsku efikasnost u kombinaciji u odnosu na monoterapiju 5-FU[108].

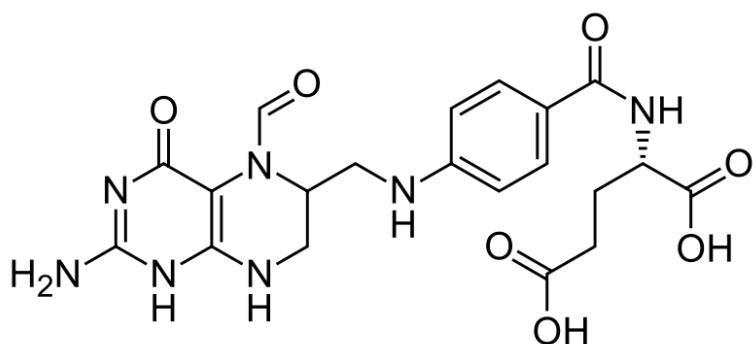


Slika br. 5. 5-fluorouracil (5-FU)

5-fluorouracil (5-FU) blokira konverziju uridilata do timidilata što dovodi do inhibicije biosinteze DNK. Tokom 1980-tih pomoću biomodulacija i modifikacija terapijskih šema sa 5FU postignut je izvjestan napredak. Kontinuirana infuzija doveća je do signifikantnog povećanja terapijskog odgovora i skromnog pomaka u ukupnom preživljavanju.

Veliki broj supstanci korišteni su sa različitim uspjehom kao biomodulator dejstva 5-FU.

Većina ih je odbačena kao neefikasna. Jedino se biomodulacija sa leukovorinom pokazala kao efikasna u terapijskom odgovoru, ali bez značajnog pomaka u ukupnom preživljavanju i kao takva uvedena je u većinu standardnih terapijskih šema[109].



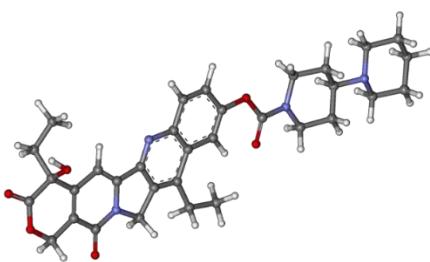
Slika br. 6. Leukovorin (kalcijum/natrijum-folinat, kalcijum/natrijum-leukovorin, folinska kiselina, vitamin M)

Leukovorin (kalcijum-folinat) povećava stabilnost kompleksa 5-FU sa enzimom timidilat-sintetaza, pri čemu je osjetljivost tumora u korelaciji sa stepenom inhibicije ovog enzima. Tako su nastale poznate i najčešće korištene šeme *Mayo Clinic, de Gramon, Roswell Park, AIO Geman, Ardalan*.

Tokom 1990-tih pojavilo se nekoliko novih lijekova čiji je mehanizam dejstva drugačiji od inhibitora timidilat sintetaze, među njima su irinotekan i oksaliplatin. Ovi lijekovi pokazali su značajan pomak u preživljavanju bolesnika korišteni kao prva linija terapije u kombinaciji sa 5-FU, ili kao monoterapija za metastatsku bolest u sekundarnom pristupu.

1.4.2 Irinotekan

Irinotekan je inhibitor DNK topoizomeraze 1. Spriječava DNK odvijanje. Hemski, to je polusintetski analog prirodnog alkaloida kampotecina (slika 7).



Slika br. 7. Irinotekan

Uvećinitkiva,metabolišega karboksilesterazadoaktivnog metabolita SN-38,kojije aktivnijiodirinotekanauinhibiciji izolovanetopoizomeraze I iucitotoksičnomdejstvuna humane imišjetumorskećelijskelinije. Inhibicija DNK topoizomeraze I irinotekanomili SN-38izazivajenostrane lezije DNKlanca štospriječava njegovo rasplitanje iodgovornojeza citotoksičnost.Pokazano jedajecitotoksičnodejstvovremenskizavisnoidajespecifičnoza S fazu.

P-glikoproteinski MDR transporter u *invitro* uslovima ne prepoznaju u značajnoj mjerini irinotekanni SN-38 što za posljedicu imala da ispoljava jucito ksično djelovanje i protiv ćelijskih linija koje su rezistentne nadoksorubicin i vinblastin.

Irinotekan je poljava anti tumor skup aktivnosti širokog spektra, *invivo* protiv viših tumora (modeli P03 adenokarcinoma kanaličapankreasa, MA16/Cadenokarcinom dojke, C38 i C51 adenokarcinoma kolona) i protiv humanih ksenografa (Co-4 adenokarcinom kolona, Mx-1 adenokarcinom dojke, ST-15 i SC-16 adenokarcinom želuca). Irinotekan je takođe efikasan protiv tumora koji eksprimiraju P-glikoproteinski MDR transporter (P388 leukemije rezistentne navinkristin idoksorubicin).

Osim anti tumor skup aktivnosti, najvažnije je farmakološka dejstvo i rino tekanje inhibicija acetilholinesteraze. Irinotekan je prvi put odobren za primjenu u Sjedinjenim Američkim Državama 1994. godine. Danas je u dobren zaprimjenu u velikom broju država. Najčešće se primjenjuje u infuzionom obliku.

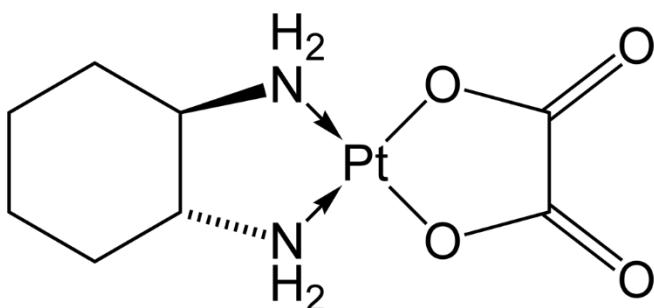
Namjenjen zaličenje bolesnika sa odmaklim stadijumom kolorektalnog karcinoma:

- ⇒ U kombinaciji sa 5-fluorouracilom (5-FU) i folinskom kiselinom, kod pacijenata koji su prethodno primili terapiju za odmakli stadijum bolesti;
- ⇒ U monoterapiji, kod pacijenata koji su prethodno neuspješno liječeni standardnim terapijskim protokolom sa 5-fluorouracilom.
- ⇒ U kombinaciji sa 5-fluorouracilom, folinskom kiselinom i bevacizumabom, predstavlja terapiju prve izborakod pacijenata s metastatskim karcinomom kolon ili rektuma.
- ⇒ U kombinaciji sa kapcitabinom, sa libezbevacizumabom, predstavljalini je prvi vug terapijskog izborakod pacijenata s metastatskim kolorektalnim karcinomom.
- ⇒ U kombinaciji sa cetaksabom namijenjen je za liječenje pacijenata s boljih od metastatskog kolorektalnog karcinoma kod kojih je prisutan KRAS divlji gen tip pas izraženim epidermalnim faktorom rasta (EGFR), a koji prethodno nisu bili liječeni od metastatske bolesti ili nakon neuspjeli citotoksične terapije koja je uključivala rino tekan.

Najčešće, podozio graničavajuće aneželjenje dejstvija rino tekanu se odgođeni proliv (koji se dešava više od 24 sata nakon primjene) i poremećaj krvnih uključujući neutropenu, anemiju i trombocitopeniju. Neutropenija je toksični efekt koji jedozno-zavisana, reverzibilna je i nije kumulativna. Vrlo često se uočava teški prolazni akutni holinergični sindrom. Glavni simptomi su definisani kao raniproli virazličiti drugi simptomi kao što su bol u abdomenu, znojenje, mioza i pojačana salivacija koji se javljaju tokom mili uokviru prva 24 sata na koninfuzije rino tekanu.

1.4.3 Oksaliplatin

Oksaliplatin pripada novoj klasi antineoplastika, lijekovabaziranih naplatini u kojoj je atom platina povezan s 1,2-diaminocikloheksanom („DACH“) i jednom oksalatnom grupom.



Slika br. 8. Oksaliplatin

Oksaliplatin pokazuje širokispektar antitumorskoj aktivnosti, u različitim tumorskim modelima kolorektalnog karcinoma. Oksaliplatin takođe pokazuje *invitro* i *invivo* aktivnost u različitim rezistentnim nacisplatin. Opaženo je *invitro* i *invivo* synergistički citotoksično djelovanje u kombinaciji sa 5-fluorouracilom (5-FU). Ispitivanja ukazuju na različite mehanizme djelovanja oksaliplatina, iako nije potpuno razjašnjeno, pokazuju da vodeniderativi koji nastaju biotransformacijom oksaliplatina, djeluju međusobno DNK inaktivirajući inter-i intra-lančane eukrštene veze, nemoguće avajući tako sintezu DNK što zaposljenicu ima citotoksični i antitumorski učinak.

Najčešća neželjena dejstva oksaliplatina primijenjenog zajedno sa skombinacijom 5-fluorouracila i folinatne kiseline (5-FU/FA) bila su gastrointestinalna (proljev, mučnina, povraćanje mukozitis), hematološka (neutropenijska, trombocitopenija) i neurološka (periferne senzornene neuropatijske, akutne i oneuslijed kumulacijske doze). Neurološka citotoksičnost ograničava je pri redovanju visine doze. Ona uključuje senzornu perifernu neuropatijsku karakteristiku dizestezijom ili parestezijom, ekstremitetsku i licezgrčevu često izazvanu hladnoćom. Ovi simptomi pojavljaju se kod 95% liječenih pacijenata. Trajanje navedenih simptoma, koji jesu najčešći povlačeci između pojedinih ciklusa terapije, produžava se brojem ciklusa liječenja. Pojavabolijski i funkcionalni poremećaji indikacije, ovisno o trajanju simptoma, zaprilagodavanje doze ili čak prekid terapije. Uvećan je slučajeva neuroloških znakova i simptoma popravljenih u lipotunu povlačenju nakon prekida terapije. U adjuvantnoj terapiji karcinoma kolonu, 6 mjesecima nakon prekida, 87% pacijenata nemanički većili imasamoblage neurološke simptome.

Tabela br. 6. Uporedna analiza najčešćih neželjenih efekata lijekova koji su u sastavu posmatranih protokola

LIJEK	Najčešći neželjeni efekti
5-FU	EKG promjene Reakcija na mjestu primjene Malaksalost, umor Poremećaj kože i potkožnog tkiva Alopecija Dijareja Mučnina i povraćanje Gubitak apetita Stomatitis Leukopenija Pancitopenija Trombocitopenija Anemija
IRINOTEKAN	Dugotrajna dijareja Mučnina i povraćanje Neutropenija Infekcije i infestacije
OKSALIPLATINA	Dijareja Mučnina i povraćanje Stomatitis Neutropenija toksični efekt je dozno-zavisan; reverzibilna je i nije bila kumulativna Trombocitopenija Neuropatija
BEVACIZUMAB	Hipertenzija Febrilna neutropenija Leukopenija Trombocitopenija Neutropenija Periferna senzorna neuropatija Proliv, mučnina, povraćanje, slabost i umor.

1.5 Biološki lijekovi u liječenju mCRC-a

Biološka terapija je indikovana u prvoj liniji liječenja kod pacijenata sa mCRC-om osim u slučajevima kada postoje kontraindikacije (smanjena funkcija organa, loš performans status ili kardiovaskularna insuficijencija). Terapija bazirana na kapecitabinu ne bi se trebala koristiti u kombinaciji sa terapijom EGFR antitijelima[110].

Kombinacije za prvu liniju liječenja sistemske terapije:

- ⇒ Biološka (ciljana terapija) je indikovana u prvoj liniji za većinu pacijenata [I,A], osim ako postoje kontraindikacije;
- ⇒ Bevacizumab bi se trebao koristiti u kombinaciji sa:
 - a) FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI
 - b) FOLFOXIRI za fit pacijente ako je cilj citoredukcija i potencijalno za fit pacijente s BRAF mutacijom [II,B]
- ⇒ Monoterapija fluoropirimidini kod pacijenata koji ne mogu tolerisati agresivnije protokole [I,B]
- ⇒ EGFR antitijela bi se trebala koristiti u kombinaciji sa:
 - a) FOLFOX/FOLFIRI [I,A]
 - b) Režimi zasnovani na kapecitabinu i bolus 5-FU se ne bi trebali koristiti u kombinaciji sa EGFR antitijelima [I,E]

Postoje jasni dokazi da bi pacijenti za vrijeme njihovog liječenja kada god je to moguće trebalo da prime sva tri citotoksična lijeka (fluoropirimidine, oksaliplatin ili irinotekan) kao i svu ciljanu terapiju (antitijela za VEGF i,ako ima RAS divlji tip bolesti, anti EGFR)[110].

Do danas ne postoje jasni dokazi da li je jedna vrsta biološke terapije superiornija u odnosu na drugu (bevacizumab versus EGFR) u prvoj liniji liječenja pacijenata sa RAS divljim tipom tumora. Kombinacija sa EGFR antitijelima dovela je do povećane stope odgovora u obe studije faze tri (FIRE 3 i CALGB) i po povećanog OS-a u studiji FIRE 3 ali ne i u studiji CALGB. Vrijeme do progresije je bilo identično u obe studije[110]. Primjer studija *head to headu* kojima je pacijent pobjednik – trenutno se vrši eksploracija obe studije sa osvrtom na CMS grupe i mikrookolinu tumora, o čemu će biti više riječi u poglavljju nova saznanja i smjerovi.

1.5.1 Anti VEGF terapija

Angiogeneza je postavljena kao cilj terapije namjenjene za tretman karcinoma prije 4 decenije od strane naučnika *Judah Folkman-a*. Vaskularni endotelni faktor rasta A (VEGF-A) ima pojačanu ekspresiju kod većine solidnih tumora i zbog toga je dominantni cilj u razvoju lijekova. Glavna receptorna tirozin kinaza koja učestvuje u signalnim putevima ćelijske proliferacije je VEGF receptor 2 (VEGFR2), a druge receptorne tirozin kinaze VEGFR su VEGFR1 (poznata i kao FLT1) i VEGFR3 (poznata kao FLT3).

Lijek koji je usmjeren na ligand VEGF koji se vezuje na odgovarajući receptor čime podstiče njegovu aktivnost, odnosno, aktivnost za njega vezanih tirozin kinaza što pokreće kaskadu signala koji ćeliju vode u proliferaciju, je bevacizumab. On vezuje VEGF-A. Postoji još i afibbercept koji je dizajniran na način da vezuje VEGF-A, VEGF-B, i placentni faktor rasta (eng. *Placental Growth Factor - PLGF*). Lijekovi koji blokiraju signalne puteve vezujući se za VEGF-receptor su: monoklonsko antitijelo (ramucirumab) i tirozin kinazni inhibitori koji blokiraju kinaznu aktivnost VEGFR1, VEGFR2, i VEGFR3 (sorafenib, sunitinib, pazopanib). Tirozin-kinazni inhibitori nisu u velikoj mjeri selektivni, tako da blokiraju aktivnost i na drugim receptorima kao na primjer trombocitni faktori rasta (PDGFRs), c-KIT, i FLT3.

Bevacizumab je humanizovano monoklonsko antitijelo koje se vezuje na vaskularni endotelni faktor rasta A (VEGF-A). Vezivanjem na VEGF spriječava se njegova interakcija sa ćelijskim receptorima VEGFR1 (poznat i kao FLT-1) i VEGFR2 (poznat i kao KDR) koji se nalaze na površini endotelne ćelije. VEGF je angiogeni faktor rasta koji reguliše proliferaciju i permeabilnost ćelija koje čine krvno-žilni sistem, te koči apoptozu novih krvnih sudova. Kada se na VEGF veže bevacizumab on ne može poticati rast krvnih žila, te se na taj način smanjuje prokrvljenost tumora, snabdijevanje kiseonikom i drugim hranjivim supstancama potrebnim za rast. Primjenjuje se kao i.v. infuzija svake 2 sedmice. Preporučena doza u metastatskom kolorektalnom karcinomu je 5 mg/kg. Ne koristi se samostalno već u kombinaciji s hemoterapijom. Najčešća neželjena dejstva su astenija, dijareja, hipertenzija, glavobolja, stomatitis i leukopenija. Ozbiljne komplikacije su gastrointestinalna (GI) perforacija, usporeno zarastanje rana, krvarenje, nefritički sindrom i tromboembolija. Zbog usporenog zacijeljivanja rana koje je uočeno u ispitivanjima na eksperimentalnim životinjama, bevacizumab se ne smije davati najmanje 4 sedmice prije i nakon hirurškog zahvata.

Odobren je prvi put od strane Američke agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*– FDA) još 2004. godine u indikaciji metastatskog kolorektalnog tumora u kombinaciji s irinotekanom.

To je zasnovano na studiji *Hurvitz-a* i saradnika u kojoj je 813 bolesnika s metastatskim kolorektalnim tumorom dobivalo kombinaciju irinotekana, fluorouracila i leukovorina sa ili bez bevacizumaba. Studija je pokazala da je dodatak bevacizumaba hemoterapiji značajno produžio ukupno preživljavanje - OS (20,3 prema 15,6 mjeseci; p=0.001), vrijeme bez progresije - PFS (10,6 prema 6,2 mjeseca; p=0.001), ukupan odgovor - ORR (44,8% prema 34,8%) i trajanje odgovora.

Kombinacija bevacizumaba s hemoterapijskim protokolom koji sadrži oksaliplatinu takođe je ispitivana u prvoj i drugoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog tumora. U studiji faze III N016966, 1401 bolesnik primao je u prvoj liniji liječenja ili XELOX (kapecitabin/oksaliplatin) ili FOLFOX4 (5-fluorouracil/leukovorin/oksaliplatin) protokol sa ili bez bevacizumaba. Iako je dodatak bevacizumaba protokolu s oksaliplatinom doveo do statistički značajnog produženja perioda bez bolesti, razlika u ukupnom preživljavanju nije bila statistički značajna i odgovor je bio sličan u oba protokola s bevacizumabom. U drugoj liniji liječenja u studiji faze III E3200, 829 bolesnika s metastatskim kolorektalnim tumorima primali su ili FOLFOX4 sa bevacizumabom, FOLFOX4 bez bevacizumaba ili bevacizumab bez hemoterapije. Ukupni terapijski odgovor bio je 22,7%, 8,6% i samo 3,3% za grupu bolesnika koji su liječeni samo bevacizumabom. Kombinacija FOLFOX4 protokola i bevacizumaba bila je značajno bolja od same hemoterapije u ukupnom preživljavanju (12,9 prema 10,2 mjeseca) i u periodu bez bolesti (7,3 prema 4,7 mjeseci; p<0.001).

Novija meta analiza 5 randomiziranih studija faze III u bolesnika s uznapredovalim metastatskim kolorektalnim karcinomom pokazala je da dodatak bevacizumaba hemoterapiji značajno poboljšava ukupno preživljavanje, terapijski odgovor i vrijeme bez progresije bolesti. Rezultati objavljeni u studiji ML18147 faze III, pokazali su da održavanje inhibicije VEGFa primjenom bevacizumaba u kombinaciji sa standarnom hemoterapijom u drugoj liniji nakon progresije ima kliničku korist (11,2 prema 9,8 mjeseci). Time su potvrđeni rezultati nerandomizovanih opservacijskih studija (BRITE i ARIES) u kojima je nastavljena terapija bevacizumabom u kombinaciji sa standarnom terapijom nakon progresije u prvoj liniji liječenja kod bolesnika s metastatskim kolorektalnim tumorima.

Iako je bevacizumab odobren još 2004. godine u kombinaciji s hemoterapijom postoji još cijeli niz neriješenih pitanja o njegovom korištenju. Prvi je problem nepostojanje

odgovarajućeg biomarkera kojim bi mogli odrediti grupu bolesnika koji bi imali korist od terapije. Nažalost, uprkos brojnim istraživanjima do danas takav biomarker nije nađen.

Drugo, bevacizumab kao monoterapija ima vrlo mali klinički efekat na citoredukciju i veličinu tumora kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom i efekat se postiže samo ako se kombinuje sa hemoterapijom. I treće, nije pokazan efekat u adjuvantnom liječenju. Naime, u adjuvantnom liječenju sve studije u kojima je standardnoj hemoterapiji dodavan bevacizumab bile su negativne (nažalost ni drugi ključan biološki lijek u liječenju kolorektalnog karcinoma, cetuximab, također ne pokazuje efekat u adjuvantnoj primjeni). Bevacizumab povećava: stopu odgovora (eng. *Response Rate* - RR, PFS i/ili OS kad se daje u kombinaciji sa bolus 5-FU/LV/irinotekan i u kombinaciji samo sa 5-FU/LV ili kapecitabinom [I,B][110]. Podaci iz velike studije faze tri pokazali su da bevacizumab u kombinaciji sa fluoropirimidima + oksaliplatin povećava PFS ali ne i RR ili OS. [I,B]. U manjim randomizovanim studijama dodatak bevacizumaba FOLFOX-u ili FOLFIRI-ju nije uticao na poboljšanje ishoda [110] što je donekle u suprotnosti sa poređenjima iz randomizovanih studija gdje su upoređivani HT protokoli uz dodatak bevacizumaba „*head to head*„, [110] FOLFOXIRI u kombinaciji sa bevacizumabom povećava RR i PFS u odnosu na FOLFIRI + bevacizumab[110], ali se ovaj režim, koristi samo kod malog broja pacijenata. Bevacizumab se obično nastavlja u kombinaciji sa jednim lijekom ili u kombinaciji sa više citotoksičnih lijekova do progresije bolesti ili do pojave toksičnosti koja se ne može tolerisati[110].

Trenutno ne postoji značajan prediktivni marker za bevacizumab.

1.5.2 Anti EGFR terapija

EGFR antitijela cetuximab i panitumumab koriste se za liječenje pacijenata koji nemaju RAS mutacije. Proširena analiza RAS mutacija koja uključuje KRAS mutacije na egzonu 3 i 4 i NRAS mutacije na egzonu 2 ,3 i 4 je superiornija u odnosu na analizu mutacije KRAS na egzon 2 kada se određuje koji pacijenti neće odgovoriti na terapiju (negativan prediktivni faktor) ili kod kojih pacijenata bi upotreba EGFR terapije mogla biti štetna. RAS mutacija u tumoru je negativan prediktivni marker za ishod liječenja sa EGFR antitijelima [II,B]. Proširena analiza RAS mutacija je preduslov za upotrebu cetuximaba ili panitumumabu prema zahtjevu Evropske medicinske agencije (eng. *European Medicines Agency*-EMA)[110]. Proširena analiza RAS mutacija trebala bi se raditi u vrijeme postavljanja dijagnoze da bi se moglo odrediti da li će pacijent imati koristi od EGFR terapije. Čak postoji sve više dokaza da je BRAF mutacija prediktor za nedostatak odgovora na ciljanu terapiju

EGFR antitijelima kada se koriste kao monoterapija u kasnijim linijama liječenja.(110) Kod pacijenata sa RAS divlјim tipom tumora cetuximab poboljšava RR, medianu PFS-a i OS kada se koristi u kombinaciji sa FOLFIRI-jem u prvoj liniji liječenja u poređenju sa FOLFIRI monoterapijom [I,B][110].

I cetuximab i panitumumab povećavaju efikasnost citotoksičnih lijekova (FOLFOX) kod pacijenta sa divlјim tipom tumora[110]. Suprotno tome dodavanje EGFR antitijela terapiji koja se bazira na oksaliplatini, a fluoropirimidini nisu aplicirani intavenski(bolus 5-FU ili kapecitabin), nije dalo nikakav benefit[110].

1.6 Pauza u liječenju i koncept terapije održavanja

Ranije je u kliničkim studijama bila praksa nastaviti hemoterapiju do progresije bolesti ili do razvoja neprihvatljive toksičnosti. Podaci iz dole navedenih studija, kao i iskustvo iz kliničke prakse ukazali su na štetnost kontinuirane citotoksične terapije, pogotovo terapije bazirane na oksaliplatini. Kumulativna toksičnost se često dogodi prije progresije bolesti.

Kao rezultat toga u velikom broju kliničkih studija istraživani su pauza u liječenju i terapija održavanja kao opcija za pacijente koji imaju regresiju ili stabilnu bolest. U studiji UKMRC CR06 pacijenti su nakon tri mjeseca mono terapije sa fluoropirimidima (imali su objektivan odgovor ili stabilnu bolest) randomizovani da nastave hemoterapiju ili naprave pauzu u liječenju do progresije bolesti[110]. Nije bilo jasne razlike u ukupnom preživljavanju između ove dvije grupe pacijenata (eng. *Hazard Ratio* - HR 0,87 je bio u korist intermitentne terapije).

U GISCAD studiji nije bilo razlike u efikasnosti u liječenju između pacijenata koji su primali FOLFIRI kontinuirano u odnosu na pacijente koji su primali intrmitentnu terapiju[110]. U studiji OPTIMOX-1 pacijenti su primali FOLFOX4 do progresije (ili neprihvatljive toksičnosti) ili FOLFOX7(veće doze oksalipaltine) šest ciklusa. Pacijenti koji su imali odgovor na terapiju nastavili su terapiju održavanja sa 5-FU sa nastavkom oksalipaltine kod progresije bolesti[110].

Nije bilo razlike u PFS-u i OS-u što je shvaćeno kao indikacija da interval bez oksalipaltine nije skratio vrijeme preživljavanja. U randomizovanim studijama OPTIMOX-2 i UKMRC COIN istraživana je pauza u liječenju bez održavanja sa 5-FU[110].U obe studije štetan efekat zbog prekida terapije nije mogao biti isključen, ali je njegova vjerovatnoća mala (indukciona faza terapije je trajala kratko). Randomizovane studije u kojima je učestvovalo više od hijadu pacijenata ispitivale su koncept terapije održavanja kao posebnu fazu u sklopu plana liječenja[110]. Podaci iz ovih studija faze 2/3 (terapija održavanja biološka terapija +/-

hemoterapija *versus* period bez hemoterapije)[110] pokazali su da fluoropirimidini+bevacizumab imaju najbolji uticaj na PFS interval i pokazuju trend produženja preživljavanja. Iako studija nordijske grupe nije pokazala korist od kombinacije bevacizumaba i erlotiniba DREAM studija je pokazala značajnu prednost u ukupnom preživljavanju kada je taj protokol korišten u terapiji održavanja.

Ipak ova kombinacija se ne smatra standardnom opcijom liječenja zbog malog broja pacijenata i nedostatka aktivnosti erlotiniba u mCRC-mu. Nakon indukcione faze terapija održavanja je moguća opcija posebno kod pacijenata koji primaju terapiju baziranu na oksaliplatinu. Optimalna terapija održavanja nakon indukcione faze sa kombinacijom fluoropirimidini/oksaliplatin + bevacizumab je kombinacija kapecitabin + bevacizumab (studije CAIRO i AIO 0207)[110].

Ova terapija održavanja može se razmatrati i kod pacijenata koji su inicijalno primali FOLFOXIRI ± bevacizumab[110]. Izazov za budućnost je odrediti koji pacijenti trebaju terapiju održavanja a kod kojih se terapija može prekinuti. Pacijenti koji primaju FOLFIRI mogu nastaviti indupcionu fazu najmanje dok god se tumor smanjuje i pacijent toleriše terapiju. Indukcionala terapija ili druga linija hemoterapije moraju se nastaviti kod prvih znakova radiološke ili simptomatske progresije.

2 HIPOTEZA RADA

Nakon detaljnog pregleda literature, definisanje problema i pravaca istraživanja postavljene su hipoteze istraživanja.

1. Ukupan terapijski odgovor (ORR) je statistički sličan u obe ispitivane grupe pacijenata sa mCRC-om, koji su u prvoj liniji liječeni primjenom dva hemoterapijska protokola u kombinaciji sa biološkim lijekom – inhibitorom angiogeneze: FOLFIRI/bev *versus* FOLFOX/bev.
2. Period preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i period ukupnog preživljavanja (OS) su statistički slični u obe ispitivane grupe pacijenata sa mCRC-om, koji su u prvoj liniji liječeni primjenom dva hemoterapijska protokola u kombinaciji sa biološkim lijekom – inhibitorom angiogeneze: FOLFIRI/bev *versus* FOLFOX/bev.
3. Prihvatljiv je sigurnosni profil u obe ispitivane grupe pacijenata sa mCRC-om, koji su u prvoj liniji liječeni primjenom dva hemoterapijska protokola u kombinaciji sa inhibitorom angiogeneze. U grupi pacijenata liječenih primjenom hemoterapijskog protokola FOLFIRI/bev biće statistički veći broj gastrointestinalnih smetnji, a u grupi pacijenata liječenih primjenom hemoterapijskog protokola FOLFOX/bev biće statistički veći broj neuropatija.

3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Postavljeni su sljedeći ciljevi istraživanja kako bi se optimizovao model liječenja pacijenata sa mCRC-om:

1. Uporediti ukupan terapijski odgovor (ORR) u dve ispitivane grupe pacijenata sa mCRC-om, koji su u prvoj liniji liječeni primjenom dva hemoterapijska protokola u kombinaciji sa biološkim lijekom – inhibitorom angiogeneze: FOLFIRI/bev *versus* FOLFOX/bev.
2. Uporediti period preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i period ukupnog preživljavanja (OS) u dve ispitivane grupe pacijenata sa mCRC-om, koji su u prvoj liniji liječeni primjenom dva hemoterapijska protokola u kombinaciji sa biološkim lijekom – inhibitorom angiogeneze: FOLFIRI/bev *versus* FOLFOX/bev.
3. Uporediti sigurnosni profil u dve ispitivane grupe pacijenata sa mCRC-om, koji su u prvoj liniji liječeni hemoterapijskim protokolima u kombinaciji sa biološkim lijekom – inhibitorom angiogeneze: FOLFIRI/bev *versus* FOLFOX/bev.

4 METODOLOGIJA – ISPITANICI I METODE

U retrospektivno-prospektivnom ispitivanju praćeno je 60 pacijenata sa mCRC-om, koji su liječeni primjenom hemoterapijskog protokola za prvu liniju terapije FOLFIRI, odnosno FOLFOX u kombinaciji sa biološkim lijekom – inhibitorom angiogeneze: bevacizumabom. Planiran je približan odnos zastupljenosti muškaraca i žena. Svi pacijenti su podjeljeni u dve grupe. Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske.

Svi pacijenti su imali mCRC sa prethodno verifikovanom primarnom neoplazmom na debelom crijevu ili rektumu, koji nisu prethodno primali hemoterapiju ili su primali adjuvantnu ili neoadjuvantnu terapiju koja je završila 6 mjeseci prije početka liječenja terapijskom šemom koja je predmet ispitivanja. Pacijenti su iz cijele Republike Srpske i svi su prikazani na konzilijumu za tumore gastrointestinalnog trakta, kada im je određen hemoterapijski protokol koji je primjenjivan uz dodatak bevacizumaba. Period uključivanja pacijenata bio je od 01.01.2014. do 31.12.2016, a pacijenti su praćeni do 15.06.2018.

4.1 Ispitivani hemoterapijski protokoli

4.1.1 Indukciona terapija

Pacijentima je primjenjivan intenzivan protokol u trajanju od minimalno VI ciklusa do maksimalno XII ciklusa, sljedećeg sastava:

⇒ **FOLFOX4+bevacizumab**

Tabela br. 7.FOLFOX4 + bevacizumab

Folinska kiselina (leukovorin)	200 (ili 100) mg/m ²	i.v. (2 h inf)	D 1+2
Oksaliplatin	85 mg/m ²	i.v. (2 h inf)	D1zatim folinska kiselina (leukovorin)
5-FU	400 mg/m ² 600mg/m ²	i.v. (bolus) i.v. (22 h inf)	D 1+2 i D 1+2
Bevacizumab	5 ili 10 mg/kg	i.v.(30-90 min inf)	D1

Terapija se ponavlja svake 2 sedmice (ukupno 24 sedmice u terapiji)

⇒ **FOLFIRI+bevacizumab**

Tabela br. 8. FOLFIRI + bevacizumab

Irinotekan	180 mg/m ² ili 100 mg/m ²	i.v. (90 min inf)	D 1 D1, D3
Folinska kiselina (leukovorin)	400 mg/m ²	i.v. (2 h inf) d 1	D 1
5-FU	400 mg/m ² 240mg/m ² ili 2000 mg/m ²	i.v. (bolus) i.v. (46 h inf)	D 1 i D 1+2 D 1+2
Bevacizumab	5 ili 10 mg/kg	i.v.v (30-90 min inf)	D1

Terapija se ponavlja svake 2 sedmice.

4.1.2 Terapija održavanja

Odluku o nastavku terapije, o izboru protokola, kao i o dužini trajanja terapije održavanja, donosi istraživač na osnovu parametara bolesti pacijenta i ciljeva liječenja.

Terapije održavanja su bile sljedećeg sastava:

⇒ **Kapecitabin + oksaliplatin (XELOX)**

Tabela br. 9.XELOX

Oksaliplatin	130 mg/m ²	i.v. (30 min* ili 2h inf)	D 1
Kapecitabin	1000 mg/m ²	b.i.d. p.o.	D 1 + 14

Terapija se ponavlja svake 3 sedmice

⇒ **Kapecitabin (monoterapija)**

Tabela br. 10.Kapecitabin

Kapecitabin	1250 mg/m ²	b.i.d.* p.o.	D 1 + 14
-------------	------------------------	--------------	----------

Terapija se ponavlja svake 3 sedmice.

⇒ **Kapecitabin + bevacizumab (AVAX)**

Tabela br. 11.Kapecitabin

Kapecitabin	1000 mg/m ²	b.i.d. p.o.	D 1 + 14
Bevacizumab	5 ili 10 mg/kg	i.v.v (30-90 min inf)	D1

4.2 Kriterijumi za uključenje

Karakteristike bolesti:

Dijagnoza kolorektalnog adenokarcinoma, definisana jednim od sljedećeg:

- a) histološki potvrđen primarni adenokarcinom kolona ili rektuma sa kliničkim ili radiološkim dokazima o uznapredovaloj bolesti;
- b) histološki ili citološki potvrđen metastatski adenokarcinom sa kliničkim ili radiološkim dokazima o primarnom kolorektalnom tumoru;
- c) inoperabilna metastatska ili lokoregionalna bolest;
- d) nemogućnost hepatalne resekcije metastaza;
- e) mjerljiva bolest u skladu sa Kriterijumom procjene odgovora kod solidnih tumora (eng.*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*-RECIST).

Prethodna/konkurentna terapija:

- a) *Biološka terapija*
 - Nema stimulisanih faktora unutar 24 sata u toku prvog dana svakog toka.
 - Nema konkurentne imunoterapije.
- b) *Hemoterapija*
 - Najmanje 6 mjeseci poslije adjuvantne terapije.
 - Bez prethodne sistemske hemoterapije metastatske bolesti.
 - Bez prethodne hepatične arterijske infuzijske hemoterapije metastatske bolesti.
 - Bez druge konkurentne hemoterapije.
- c) *Endokrinološka terapija*
 - Nije specifikovana
- d) *Radioterapija*
 - Najmanje 12 mjeseci poslije adjuvantne radioterapije.
- e) *Hirurgija*
 - Više od 21 dan poslije abdominalne eksploracije (sa intestinalnom resekcijom ili bez nje)
- f) *Drugo*
 - Bez prethodne antiEGFR - regulisane terapije.
 - Dozvoljena prethodna krioterapija.

Karakteristike pacijenata:

Dob

- 18 i više godina

Karakteristike statusa

- ECOG 0-2

Očekivanost trajanja života

- Minimalno 6 mjeseci

Nalaz krvi:

- Hemoglobin ≥ 9 g/dl;
- apsolutni broj neutrofila $\geq 1,500/\text{mm}^3$;
- broj trombocita $\geq 100000/\text{mm}^3$

Nalazi jetrene funkcije:

- AST ≤ 3 puta više od gornjeg limita normalnog (eng. *Upper Limit of Normal* - ULN);
- Bilirubin \leq ULN;
- Nema prethodne postojeće hronične hepaticne bolesti (odnosno, hroničnog aktivnog hepatitisa, ciroze) koja bi mogla isključiti operativnu resekciju metastaza.

Nalazi bubrežne funkcije:

- Kreatinin $\leq 1,5$ puta ULN

Kardiovaskularni nalazi

- Bez miokardnog infarkta unutar prethodnih 6 mjeseci.
- Bez kliničkog dokaza kongestivog srčanog zastoja.
- Bez značajne kardiološke bolesti.
- Bez nekontrolisane hipertenzije.
- Bez nestabilne angine.
- Bez kongestivnog srčanog zastoja.
- Bez nekontrolisanih aritmija.

Nalazi gastrointestinalne funkcije

- Adekvatna oralna prehrana sa procijenjenim doprinosom kalorija od ≥ 1500 kalorija na dan.
- Nema značajne anoreksije ili učestalog proljeva i/ili povraćanja.
- Nema istorije gastrointestinalnog krvarenja koje nije bilo odgovarajuće lokalizovano.

Nalazi funkcije centralnog nervnog sistema (CNS):

- nepostojanje metastaza u CNS-u

Ostalo

- Bez trudnoće ili dojenja.
- Negativan test na trudnoću.

- Pacijenti u reproduktivnoj dobi moraju koristiti adekvatnu kontracepciju.
- Sposobnost tolerancije glavne operacije.
- Bez prethodnih alergijskih reakcija ili poznate osjetljivosti na himere ili murine terapije monoklonalnim antitijelima.
- Bez dokumentovane prisutnosti humanih antimističnih antitijela.
- Bez poznate alergije na druge komponente platine.
- Bez drugih tumora unutar 5 godina, osim tumora bazalnih ćelija ili skvamocelularnog karcinoma kože, karcinoma u začetku, ili tumora udruženih sa manje od 10% vjerovatoće smrti unutar 5 godina od dijagnoze.
- Bez prethodne neuropatiјe \geq stadijuma 2.

Pisani pristanak bolesnika za provođenje dijagnostičko-terapijskih procedura

- Da.

4.3 Kriterijumi za isključenje

- Odstupanja po bilo kojem osnovu od zadatih parametara u kriterijumima za uključenje.
- Prekid terapije na zahtjev bolesnika.

4.4 Uslovi za prestanak/prekid davanja hemoterapijskog protokola

- Intolerancija ili alergija na jedan od preparata;
- Pojave neprihvatljivih neželjenih efekata jednog ili više preparata;
- Progresija bolesti.

4.5 Praćenje neželjenih efekata i procjena terapijskog odgovora

Praćenje neželjenih reakcija na terapiju, gradacija toksičnih i neželjenih efekata i eventualna modifikacija doze prikazana kao intezitet doze (“*Dose intensity*”) vršena je prema *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0* (CTCAE)[111].

Procjena terapijskog odgovora vršena je na osnovu RECIST kriterijuma, koristeći ultrasonografiju, hematološke i biohemijske analize, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca, tumorski markeri CEA i karbohidratni antigen 19-9 (eng. *Carbohydrate Antigen-CA 19-9*)

Statistička obrada podataka vršiće se deskriptivnim putem i multivarijacionim statističkim metodama primjenom statističkog paketa u *Microsoft office* paketu i primjenom *MedCalc® easy-to-use statistical software*za određivanje *Kaplan-Meier*-ove krive.

Rezultati rada biće prikazani tekstualno, tabelarno i grafički.

5 REZULTATI

U retrospektivno-prospektivnom ispitivanju, koje je sprovedeno u Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske prerađeno je 60 pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom (mCRC) koji nisu prethodno primali hemoterapiju, ili su primali adjuvantnu ili neoadjuvantnu hemoterapiju, koja je završila 6 mjeseci prije početka liječenja bili su podjeljeni u dvije grupe. Pacijenti su bili iz cijele Republike Srpske i svi su prikazani na konzilijumu za tumore gastrointestinalnog trakta, kada im je određen hemoterapijski protokol koji je primjenjivan uz dodatak bevacizumaba. Period uključivanja pacijenata bio je od 01.01.2012. do 31.12.2014, a pacijenti su praćeni do 15.06.2018.

Prva grupa pacijenata (n=30) liječena je u skladu sa hemoterapijskim protokolom FOLFOX uz dodatak bevacizumaba (FOLFOX/bev). Druga grupa pacijenata (n=30) liječena je u skladu sa hemoterapijskim protokolom FOLFIRI uz dodatak bevacizumaba (FOLFIRI/bev).

Od ukupno 60 pacijenata koji su uključeni u ispitivanje u grupi FOLFIRI/bev je još uvijek živih 6, a u grupi FOLFOX/bev je još uvijek živih 9.

5.1 Karakteristike pacijenta

U tabeli 11 prikazane su osnovne karakteristike pacijenata. Prosječna starost pacijenata u grupi FOLFOX/bev bila je 56 godina, a u grupi FOLFIRI/bev 51,5 godina. Broj muškaraca je u obe grupe bio veći nego broj žena (u grupi FOLFIRI/bev 20 muškaraca i 10 žena, naspram 17 muškaraca i 13 žena u grupi FOLFOX/bev).

U tabeli su dati podaci o lokalizaciji primarnog tumora, što je grafički prikazano na slici 5.1. Dati su podaci o broju pacijenata koji su bili na adjuvantnoj terapiji, kao i podaci o vrsti adjuvantne terapije koja je kod istih primjenjena.

Naveden je broj pacijenata koji je primio 6, odnosno, 12 ciklusa indukcijske terapije. Iz navedenog se uočava da je u grupi FOLFIRI/bev veći broj pacijenata dobio 12 ciklusa indukcijske terapije.

Terapiju održavanja primilo je po 13 pacijenata u obe grupe pacijenata.

Redukcija doze bila je kod 5 pacijenata u grupi FOLFOX/bev zbog neželjenih reakcija.

Hirurškoj operaciji primarnog tumora podvragnuto je 28 pacijenata u grupi FOLFIRI/bev, a 23 pacijenta u grupi FOLFOX/bev.

Hirurškoj operaciji sekundarnog tumora podvragnuto je 10 pacijenata u grupu FOLFIRI/bev i 7 pacijenata u grupi FOLFOX/bev.

Tabela br. 11.Osnovne karakteristike pacijenata

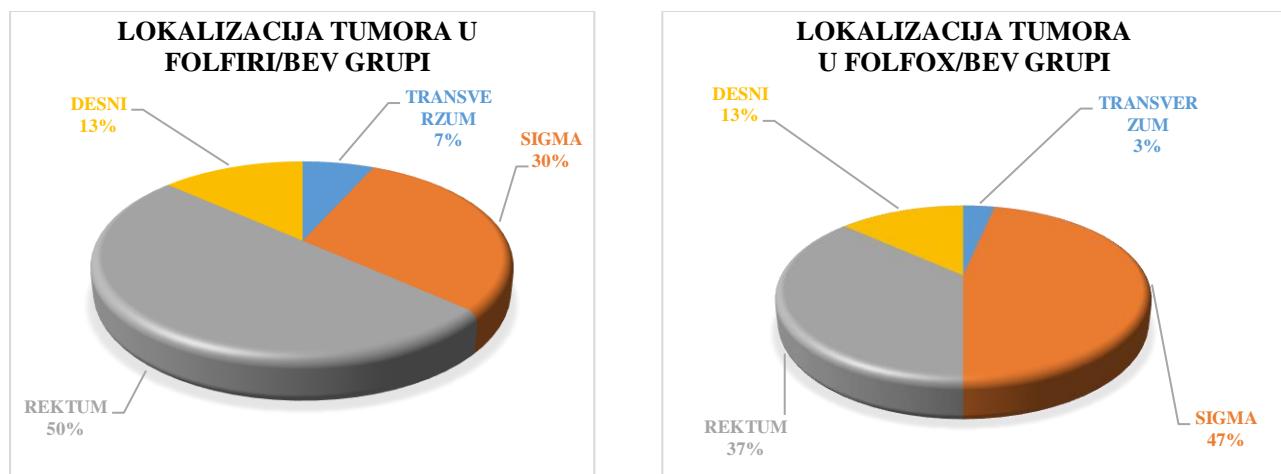
Karakteristike	FOLFIRI/bev	FOLFOX/bev
	Broj pacijenata (%)	
Broj pacijenata	30	30
Godine starosti (srednja vrednost i granične vrednosti)	51,5 (od 41 do 62)	56,0 (od 39 do 73)
Pol		
Muški	20 (67%)	17 (57 %)
Ženski	10 (33%)	13 (43 %)
Lokalizacija tumora*	2/9/15/4 (transverzum/sigma/rektum/desni)	1/14/11/4 (7/30/50/13)
Desni	4	4
Lijevi	24	25
Adjuvantna terapija	10 (33,33 %)	4 (13,34 %)
Kapecitabin/oksaliplatina	3 (10 %)	0 (0 %)
Kapecitabin/oksaliplatina/radioterapija	2 (6,67 %)	0 (0 %)
Kapecitabin	2 (6,67 %)	2 (6,67 %)
5-FU/LV	2 (6,67 %)	2 (6,67 %)
Cisplatina/5-FU	1 (3,33 %)	0 (0 %)
Raspodjela broja metastatskih lokalizacija		
1	18 (60,00 %)	8 (26,66 %)
2	8 (26,66 %)	14 (46,66 %)
3	4 (13,33%)	8 (26,66 %)
Radioterapija palijativna	1 (3,33 %)	8 (26,6 %)
Indukciona hemioterapija		
Primljeno 6Ciklusa indukcione terapije	2 (6,67 %)	4 (13,33 %)
Primljeno 12Ciklusa indukcione terapije	15 (50,00 %)	5 (16,67 %)

Karakteristike	FOLFIRI/bev	FOLFOX/bev
	Broj pacijenata (%)	
Terapija održavanja	13	13
AVAX	2 – 30 ciklusa	2 - 37 ciklusa
FOLFOX	1	0
Kapecitabin	0	1
Redukcija doze	0 (0,00 %)	5 (16,67 %)
Odgađanje terapije	3 (10,00 %)	5 (16,67 %)
Prekid terapije	1 (3,33 %)	1 (3,33 %)
Hirurška resekcija primarnog tumora	28/30 (93,3 %)	23/30 (76,67 %)
Hirurška resekcija sekundarnog tumora	10/30 (33,33 %)	7/30 (23,33 %)
Kurativna	5 (16,67 %)	3 (10,00) %
Palijativna	5 (16,67 %)	4 (13,33 %)

*slike broj 9; AVAX=bevacizumab+kapecitabin; FOLFOX=5-FU+oksaliplatin

5.1.1 Lokalizacija tumora

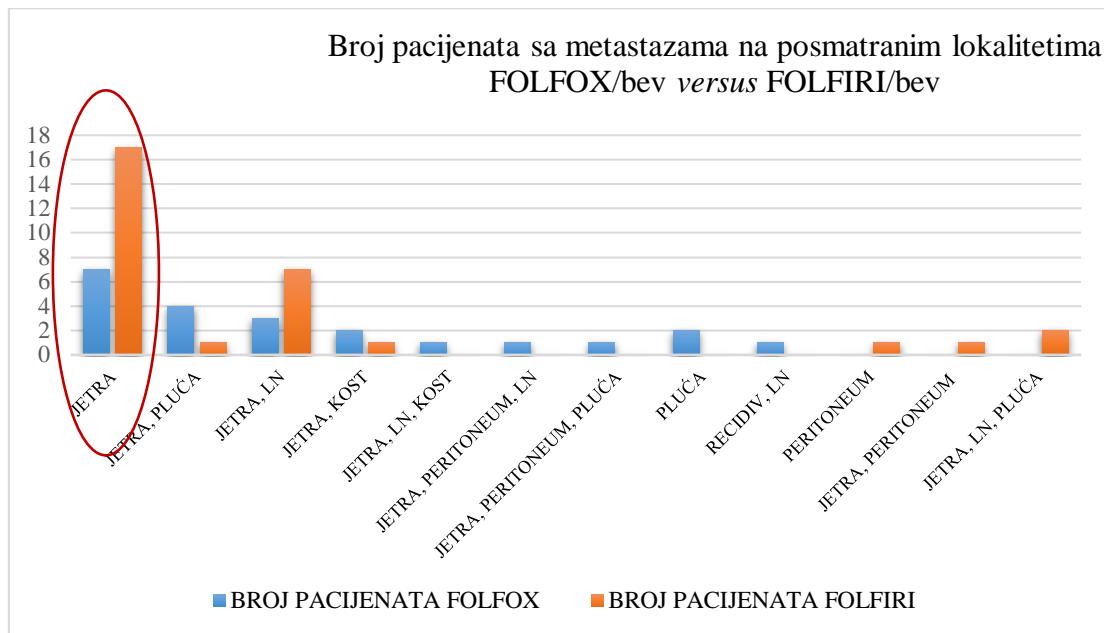
Na slici 9. prikazana je lokalizacija tumora kod pacijenata u grupi FOLFOX/bev i u grupi FOLFIRI/bev. U grupi FOLFIRI/bev veći je broj pacijenata imao primarni tumor u rektumu, za razliku od grupe FOLFOX/bev u kojoj je veći broj pacijenata imao primarni tumor u sigmoidnom kolonu .



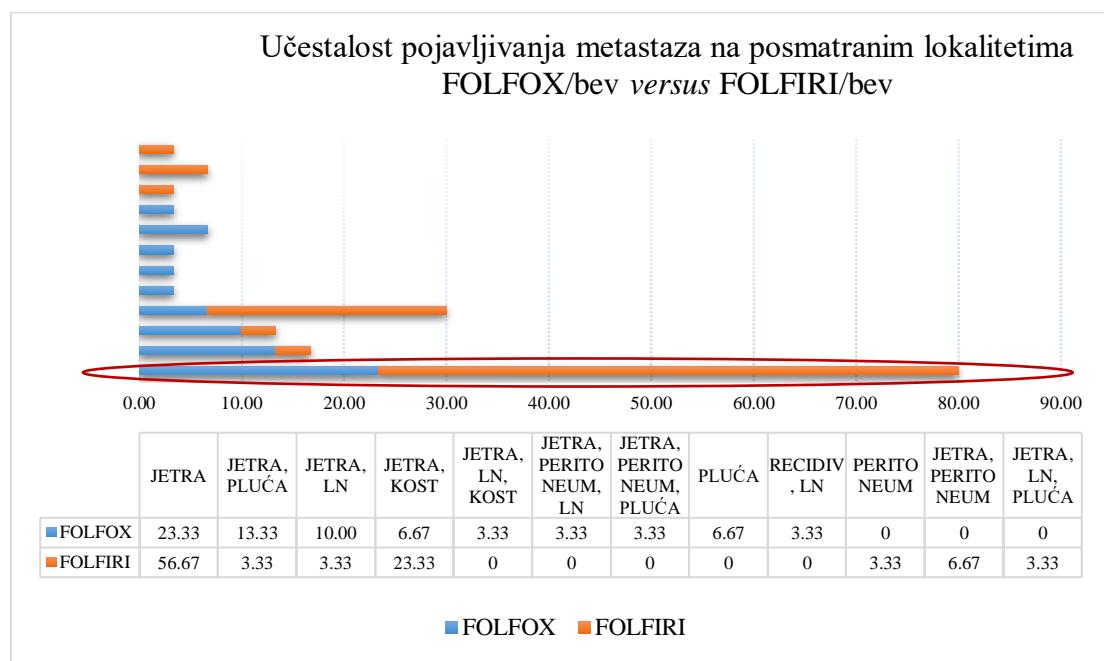
Slikabrv. 9.Lokalizacija tumora u FOLFIRI/bev grupi (lijeva slika) versus FOLFOX/bev grupi (desna slika)

5.1.2 Lokalizacija metastaza

Na slici 10. i 11. dati su podaci o broju pacijenata koji su imali metastaze na posmatranim lokalitetima, odnosno, % udio pacijenata koji su imali metastaze na posmatranim lokalitetima u grupi FOLFOX/bev i grupi FOLFIRI/bev. Iz grafikona na slikama 10. i 11. vidi se da je u grupi FOLFIRI/bev bio značajno veći broj pacijenata sa metastazama samo u jetri, za razliku od pacijenata u grupi FOLFOX/bev.

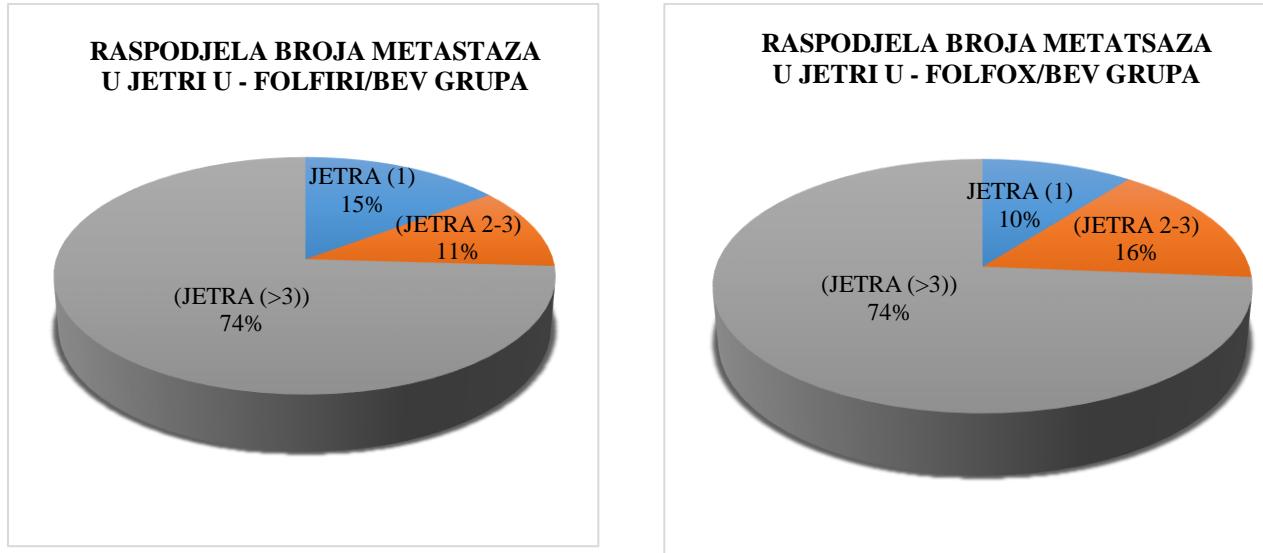


Slika br. 10. Broj pacijenata sa metastazama na posmatranim lokalitetima u FOLFOX/bev grupi versus FOLFIRI/bev grupa



Slika br. 11. Procentualna učestalost pojavljivanja metastaza na posmatranim lokalitetima kod pacijenata u FOLFOX/bev grupi versus FOLFIRI/bev grupa

Jednu metastazu u jetri imalo je 15 % pacijenata u grupi FOLFIRI/bev i 10 % pacijenata u grupi FOLFOX/bev. Dvije do tri metastaze u jetri imalo je 11 % pacijenata u grupi FOLFIRI/bevi 16 % pacijenata u grupi FOLFOX/bev, a više od 3 metastaze u jetri imalo je 74 % pacijenata u obe ispitivane grupe (slika 12).



Slika br. 12.Raspodjela broja metastaza u jetri u FOLFIRI/bev grupi *versus* FOLFOX/bev grupa

5.1.3 Hirurška resekcija druga

U grupi pacijenata FOLFIRI/bev bilo je 10 pacijenata koji su podvrgnuti drugoj operaciji. Od ovih 10 pacijenata 5 pacijenata je bilo na palijativnoj operaciji, a 5 pacijenata je bilo na kurativnoj operaciji:

- 4 pacijenta na kurativnoj operaciji jetre bez terapije,
- 1 pacijent na kurativnoj operaciji jetre i primao je kapecitabin/oksaliplatin (XELOX) u trajanju od 6 ciklusa.

U grupi pacijenata FOLFOX/bev bilo je 7 pacijenata koji su podvrgnuti drugoj operaciji. Od ovih 7 pacijenata 4 pacijenta su bila na palijativnoj operaciji, a 3 pacijenta su bila na kurativnoj operaciji:

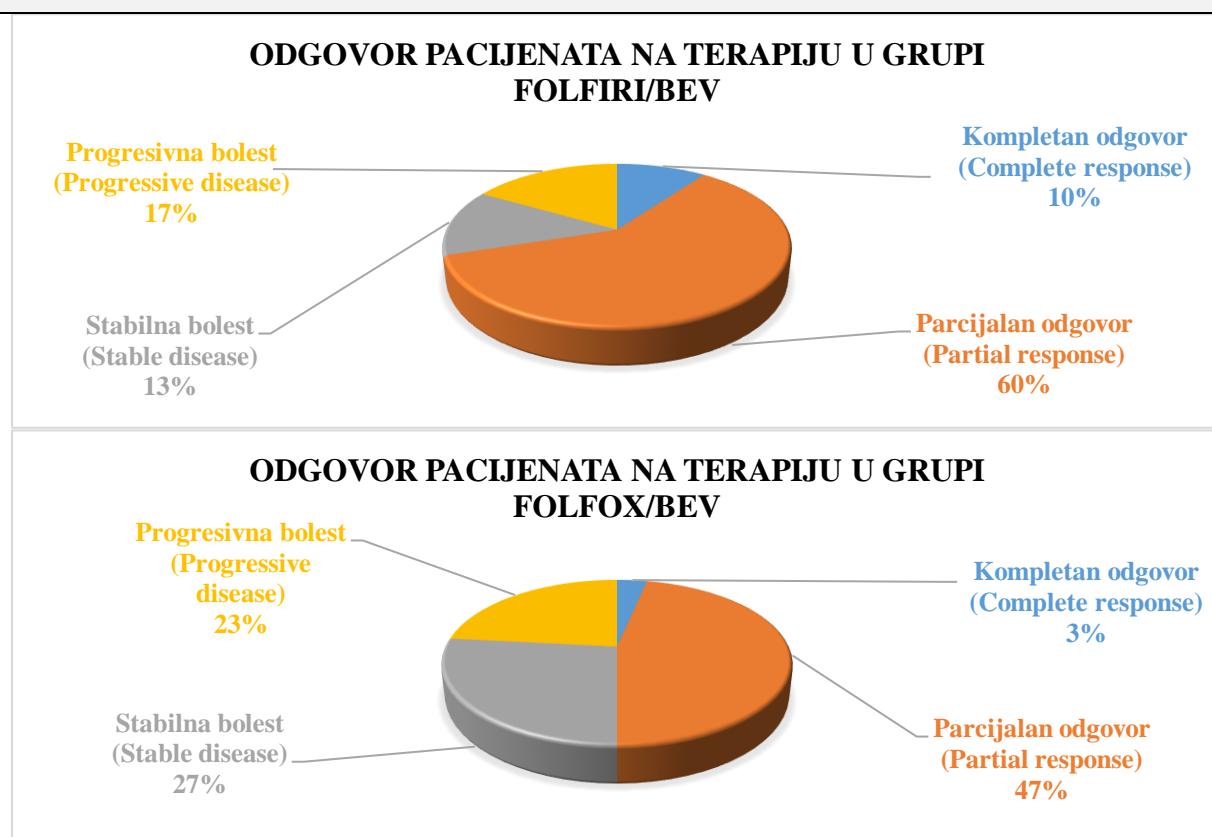
- 1 pacijent je bio na kurativnoj operaciji jetre i primao je FOLFOX/bev u trajanju od 4 ciklusa,
- 1 pacijent je bio na metastazektomiji i primao je XELOX i
- 1 pacijent je bio na kurativnoj operaciji jetre i primao je kapecitabin u trajanju od 4 ciklusa.

5.2 Ocjena terapijskog odgovora

Procjena odgovora na terapiju izvršena je prema RECIST kriterijumu, koristeći ultrasonografiju, hematološke i biohemijске analize, kompjuterizovanu tomografiju, magnetnu rezonancu, tumorske markere CEA i CA 19-9. Dobijeni su rezultati kako je prikazano u tabeli 12. i na slici 13. U obe posmatrane grupe najveći broj pacijenata imao je parcijalni odgovor na terapiju (60% u FOLFIRI/bev grupi i 46,67 % u FOLFOX/bev grupi).

Tabela br. 12. Terapijski odgovor pacijenata na primjenjenu terapiju.

Terapijski odgovor	FOLFIRI/bev	FOLFOX/bev
	Broj pacijenata (%)	
Kompletan odgovor (eng. <i>Complete response</i>)	3 (10,00 %)	1 (3,33 %)
Parcijalan odgovor (eng. <i>Partial response</i>)	18 (60,00 %)	14 (46,67 %)
Stabilna bolest (eng. <i>Stable disease</i>)	4 (13,33 %)	8 (26,67 %)
Progresivna bolest (eng. <i>Progressive disease</i>)	5 (16,67)	7 (23,33 %)



Slika br. 13. Odgovor na terapiju - FOLFIRI/bev versus FOLFOX/bev

Terapijski odgovor, odnosno, efikasnost primjenjenih terapijskih protokola ocjenjena je primjenom *MedCalc® easy-to-use statistical software*za određivanje *Kaplan-Meier*-ove krive, odnosno, određivanjem perioda do progresije bolesti (PFS), perioda ukupnog preživljavanja (OS) i ukupnog terapijskog odgovora (ORR) (tabela 13. i 14. i slike 14. i 15.)

PFS je bio 15,6 mjeseci u FOLFIRI/bev grupi i 12,1 mjesec u FOLFOX/bev grupi.

OS je bio 24,7 mjeseci u FOLFIRI/bev grupi i 19,9 mjeseci u FOLFOX/bev grupi.

ORR je bio 70 % u FOLFIRI/bev grupi i 50 % u FOLFOX/bev grupi.

Tabela br. 13.Parametri efikasnosti terapijskog odgovora pacijenata na primjenjenu terapiju

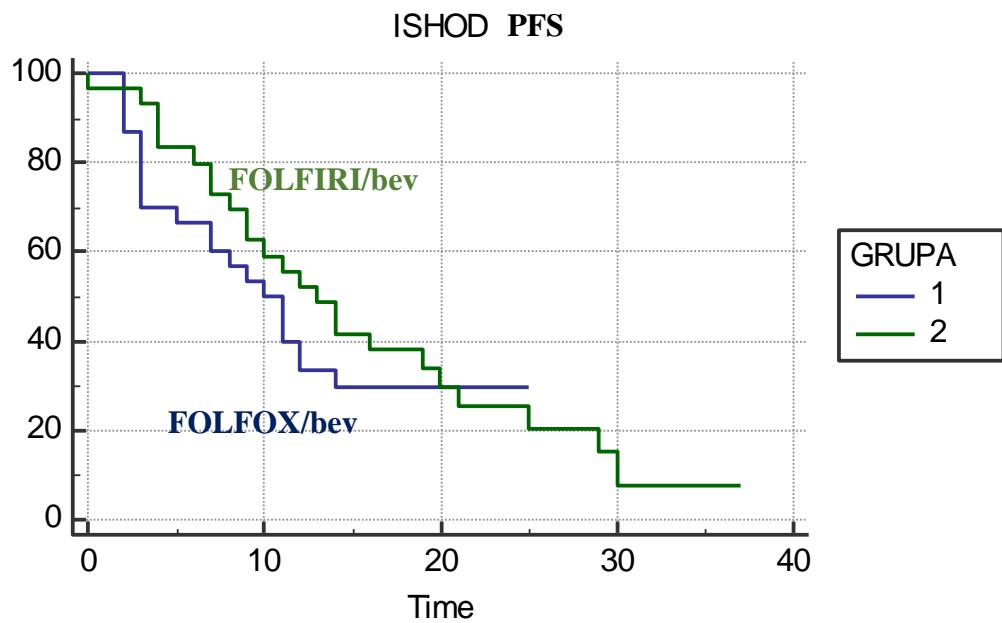
Parametri efikasnosti terapijskog odgovora	FOLFIRI/bev (mjeseci)	FOLFOX/bev (mjeseci)
Period do progresije bolesti <i>(Progression free survival)</i>	15,637 (95% CI 11,728 - 19,545)	12,126 (95% CI 8,888 - 15,363)
Period ukupnog preživljavanja <i>(Overall survival)</i>	24,681 (95% CI 20,685 - 28,678)	19,869 (95% CI 15,245 - 24,493)
Ukupan terapijski odgovor <i>(Overall response rate)</i>	70 %	50 %
Živi pacijenti kod kojih nije dostignut PFS i OS	6 (4 pts sa 37 mjeseci)	9 (1 pts sa 37 mjeseci)

Tabela br. 14.Statistički parametri paralelne krive preživljavanja za period do progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljavanja (OS)

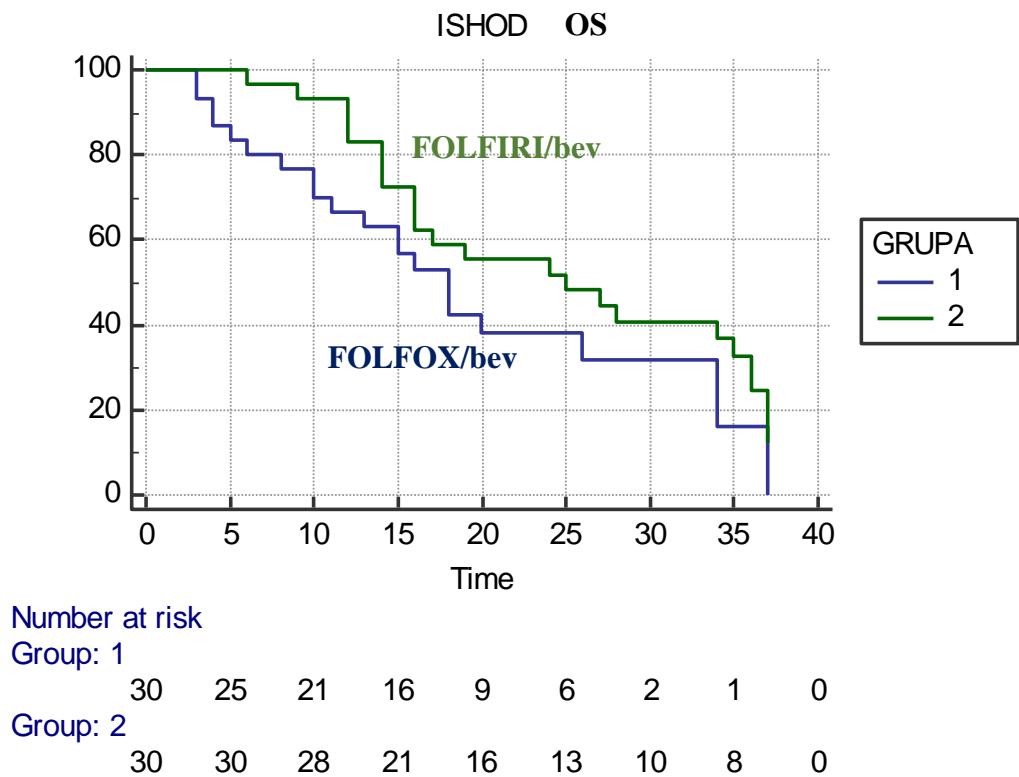
Parametri efikasnosti terapijskog odgovora	Grupa	HR 95% - CI	P
PFS	FOLFOX/bev	0,85 0,47 – 1,53	0,5591
	FOLFIRI/bev	1,18 0,65 – 2,13	
OS	FOLFOX/bev	0,67 0,37 – 1,23	0,1552
	FOLFIRI/bev	1,48 0,81 – 2,72	

CI confidence interval = interval pouzdanosti; HR Hazard ratio = omjer hazarda;

P vrijednost objavljena od strane American Society of Clinical Oncology



Slika br. 14. Paralelne Kaplan-Meier-ove krive perioda do progresije bolesti - PFS



Slika br. 15. Paralelne Kaplan-Meier-ove krive ukupnog preživljavanja- OS

Terapijski odgovor, odnosno, vrijednosti za parametre efikasnosti terapijskog odgovora, PFS i OS, ocjenjen je u odnosu na:

- ⇒ broj primjenjenih ciklusa,
- ⇒ lokalizaciju primarnog tumora i
- ⇒ metastaze samo u jetri.

Posmatrana je efikasnost odgovora na terapiju kod pacijenata koji su primili 9 i manje ciklusa, u odnosu na efikasnost odgovora kod pacijenata koji su primili više od 9 ciklusa intenzivne (indukcione) hemoterapije. U obe grupe pacijenata uočavaju se značajno više vrijednosti i PFS i OS-a kod pacijenata koji su primili više od 9 ciklusa intenzivne hemoterapije uz bevacizumab. Razlika je uočljivija u FOLFIRI/bev grupi pacijenata (tabela 15).

Lokalizacija primarnog tumora je posmatrana u odnosu na lijevi ili desni. U obe grupe pacijenata pokazano je da je bolji odgovor na terapiju ukoliko je primarni tumor lijevi. Kod pacijenata kod kojih je primarni tumor lijevi bolje su vrijednosti i PFS-a i OS kod obe grupe pacijenata. Razlika je uočljivija u grupi FOLOFOX/bev (tabela 15).

Posmatrani su pacijenti koji imaju metastaze samo u jetri u odnosu na pacijente koji imaju metastaze u jetri, ali i na drugim lokalitetima. Dobijene su više vrijednosti i za PFS i za OS kod pacijenata koji su imali metastaze samo u jetri. Razlika je značajnija bila u grupi FOLOFOX/bev (tabela 15).

Tabela br. 15.Zavisnost perioda do progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljavanja (OS) od: a) broja ciklusa, b) lokalizacije tumora, c) metastaze u jetri

PARAMETAR	FOLFOX/bev					FOLFIRI/bev						
	PFS	HR	P	OS	HR	P	PFS	HR	P	OS	HR	P
BROJ CIKLUSA^{a)}												
≤9 = 0	9,7 (95 % CI 0,14-0,82)	0,34	P=0,0305	17,6 (95 % CI 0,20-0,29)	0,51	P=0,1958	9,0 (95 % CI 0,13-1,03)	0,36	P=0,0084	18,0 (95 % CI 0,13-1,03)	0,36	P=0,0075
veći>9 = 1	16,9 (95 % CI 1,22-6,96)	2,92		22,1 (95 % CI 0,78-4,90)	1,95		18,8 (95 % CI 0,97-7,90)	2,76		27,7 (95 % CI 0,97-7,83)	2,76	
LOKALIZACIJA TUMORA^{b)}												
Desni = 0	5,8 (95 % CI 0,10-1,54)	0,39	P=0,0432	15,4 (95 % CI 0,19-1,98)	0,62	P=0,3203	10,5 (95 % CI 0,18-1,88)	0,57	P=0,2440	20,3 (95 % CI 0,22-2,07)	0,68	P=0,4113
Levi = 1	13,4 (95 % CI 0,65-10,05)	2,56		21,2 (95 % CI 0,51-5,16)	1,62		16,7 (95 % CI 0,53-5,70)	1,74		25,8 (95 % CI 0,48-4,50)	1,47	
METASTAZE U JETRI^{c)}												
Bez metastaza = 0	11,1 (95 % CI 0,28-2,13)	0,77	P=0,6280	17,3 (95 % CI 0,18-1,07)	0,44	P=0,0946	14,8 (95 % CI 0,41-2,09)	0,92	P=0,8477	23,4 (95 % CI 0,42-2,14)	0,95	P=0,8907
Sa metastazama = 1	13,8 (95 % CI 0,47-3,55)	1,29		27,1 (95 % CI 0,94-5,62)	2,29		15,9 (95 % CI 0,48-2,45)	1,08		25,5 (95 % CI 0,47-2,38)	1,06	

5.2.1 Odgadanje terapije

U grupi FOLFOX/bevprimjenjena terapija bila je prekinuta ili odgođena kod ukupno 5 pacijenata i to zbog pojave neželjenih reakcija na način kako je opisano u nastavku:

- ↗ Bevacizumab je prekinut zbog pojave plućne embolije gradusa 4;
- ↗ Kompletna terapija je odgođena za 7 dana zbog pojave leukopenije ipancitopenije gradusa 2;
- ↗ Kompletna terapija je odgođena za 10 dana zbog pojave dijareje, umora i bola gradusa 2;
- ↗ Kompletna terapija je odgođena za 7 dana zbog pojave leukopenije i neutropenije gradusa 2, trombocitopenije gradusa 1 i plućne embolije gradusa 1;
- ↗ Kompletna terapija je odgođena za 15 dana zbog pojave leukopenije gradusa 3, dijareje gradusa 2 i sindroma šaka i stopala (eng. *Hand-Foot Syndrome- HF Sy*) gradusa 2.

U grupi FOLFIRI/bevprimjenjena terapija bila je prekinuta ili odgođena kod ukupno 3 pacijenata.

- ↗ Kompletna terapija je prekinuta kod jednog pacijenta zbog pojave ileusa gradusa 4;
- ↗ Kompletna terapija je odgođena za 7 dana zbog pojave neutropenije gradusa 2;
- ↗ Kompletna terapija je odgođena za 7 dana zbog pojave mučnine i povraćanja gradusa 1;

5.3 Bezbjednosni profil – neželjene reakcije pacijenata sa mCRC-om liječenih posmatranim protokolima

Neželjene reakcije tokom liječenja bilježene su i klasifikovane prema *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0* (CTCAE). U nastavku je dat pregled neželjenih reakcija zabilježenih kod pacijenata u obe posmatrane grupe.

5.3.1 Neželjene reakcije u grupi pacijenata liječenih protokolomFOLFOX/bev

Neželjene reakcije u grupi FOLFOX/bev date su u tabeli 16, kao i na slikama 16. i 17.

Najčešće zabilježene neželjene reakcije bile su hipertenzija (26,67 %), leukopenija (23,33 %), neutropenija (16,67 %) i proteinurija (16,67 %).

Najozbiljnije neželjene reakcije gradusa 4 bile su: leukopenija, fistula, ileus, subileus, leukopenija, neutropenija i plućna tromboembolija.

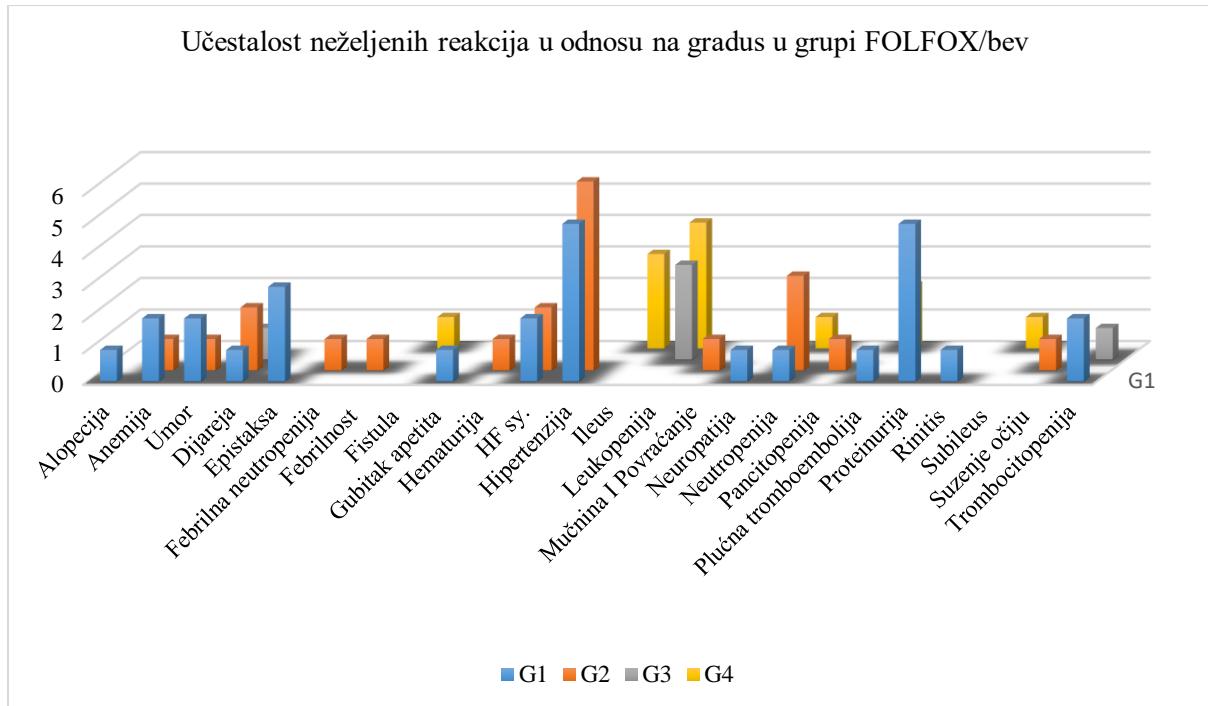
Učestalost neželjenih reakcija prikazana je u odnosu na broj pacijenata kod kojih je zabilježena na slici 16. i u odnosu na % učestalosti slike 17.

Tabela br. 16. Neželjene reakcije kod pacijenata u grupi FOLFOX/bev

NEŽELJENI EFEKTI	G1	G2	G3	G4	UKUPAN BROJ N	PROCENTUALNA ZASTUPLJENOST (%)
Alopecija	1				1	3,33
Anemija	2	1			2	10,00
Umor	2	1			3	10,00
Dijareja	1	2	1		4	13,33
Epistaksa	3				3	10,00
Febrilnost		1			1	3,33
Fistula			1		1	3,33
Gubitak apetita	1				1	3,33
Hematurija		1			1	3,33
HF Sy.	2	2			4	13,33
Hipertenzija	5	3			8	26,67
Ileus			3		3	10,00
Leukopenija			3	4	7	23,33
Mučnina i Povraćanje		1			1	3,33
NEŽELJENI	G1	G2	G3	G4	UKUPAN	PROCENTUALNA

EFEKTI	BROJ N	ZASTUPLJENOST (%)		
Neuropatija	2	6,67		
Neutropenija	4	1	5	16,67
Pancitopenija	1	1	3,33	
Plućna tromboembolija	1	2	3	10,00
Proteinurija	5	5	16,67	
Rhinitis	1	1	3,33	
Subileus		1	1	3,33
Suzenje očiju	1	1	3,33	
Trombocitopenija	2	1	3	10,00

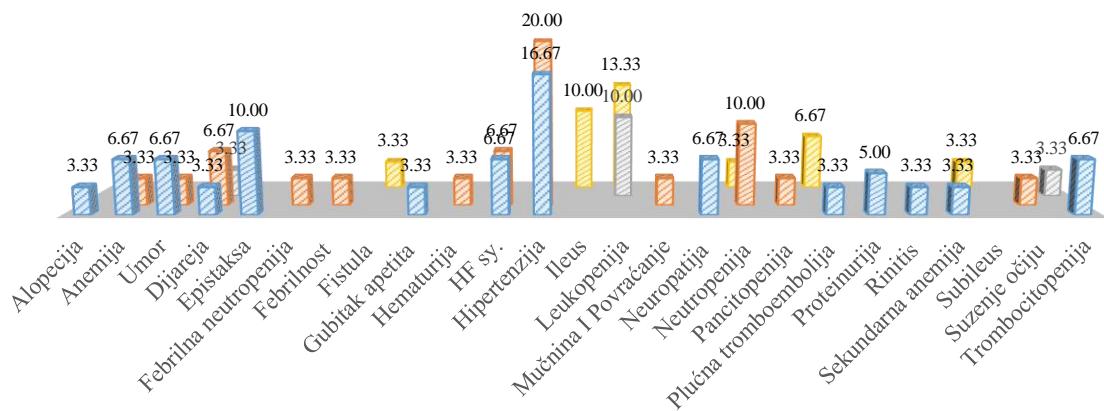
Učestalost neželjenih reakcija u odnosu na gradus u grupi FOLFOX/bev



Slikabrv. 16. Učestalost neželjenih reakcija u odnosu na gradus u grupi FOLFOX/bev

UČESTALOST NEŽELJENIH REAKCIJA U % U GRUPI FOLFOX/BEV

■ G1 ■ G2 ■ G3 ■ G4



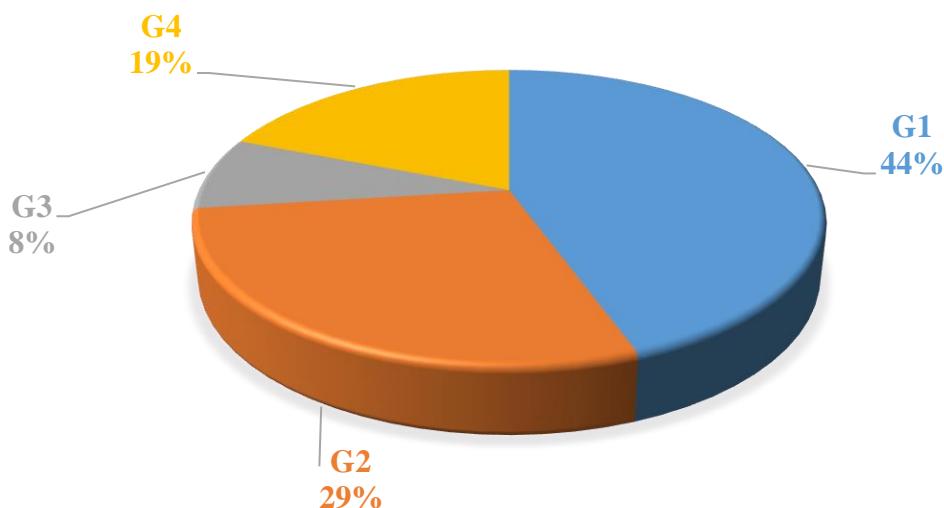
Slikabrv. 17.Učestalost neželjenih reakcija u odnosu na gradus u grupi FOLFOX/bev (%)

U tabeli 17. i na slici 18. data je raspodjela zabilježenih neželjenih reakcija prema gradusima. U grupi FOLFOX/bev zabilježeno je ukupno 63 neželjene reakcije od kojih je 17 bilo gradusa 3 i 4, odnosno, 27 %.

Tabela br. 17.Raspodjela neželjenih reakcija po gradusima u grupi pacijenata FOLFOX/bev

G1	G2	G3	G4	UKUPAN BROJ
28	18	5	12	63

RASPODJELA NEŽELJENIH REAKCIJA PO GRADUSIMA U GRUPI FOLFOX/BEV



Slika br. 18. Raspodjela neželjenih reakcija po gradusima u grupi pacijenata FOLFOX/bev

5.3.2 Neželjene reakcije u grupi pacijenata liječenih protokolom FOLFIRI/bev

Neželjene reakcije u grupi FOLFIRI/bev date su u tabeli 18, kao i na slikama 19. i 20.

Najčešće zabilježene neželjene reakcije bile su dijareja (36,67 %), hipertenzija (30 %), alopecija (23,33 %) imučnina i povraćanje (23,33 %).

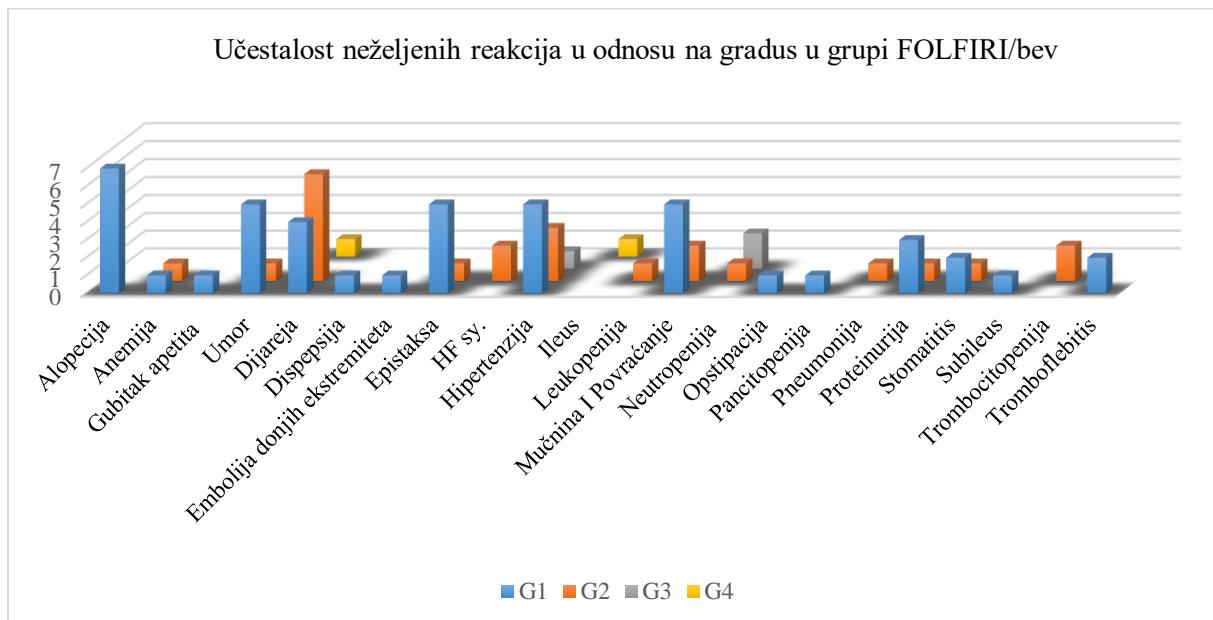
Najozbiljnije neželjene reakcije gradusa 4 bile su: dijareja i ileus.

Učestalost neželjenih reakcija prikazana je u odnosu na broj pacijenata kod kojih je zabilježena na slici 19. i u odnosu na % učestalosti slika 20.

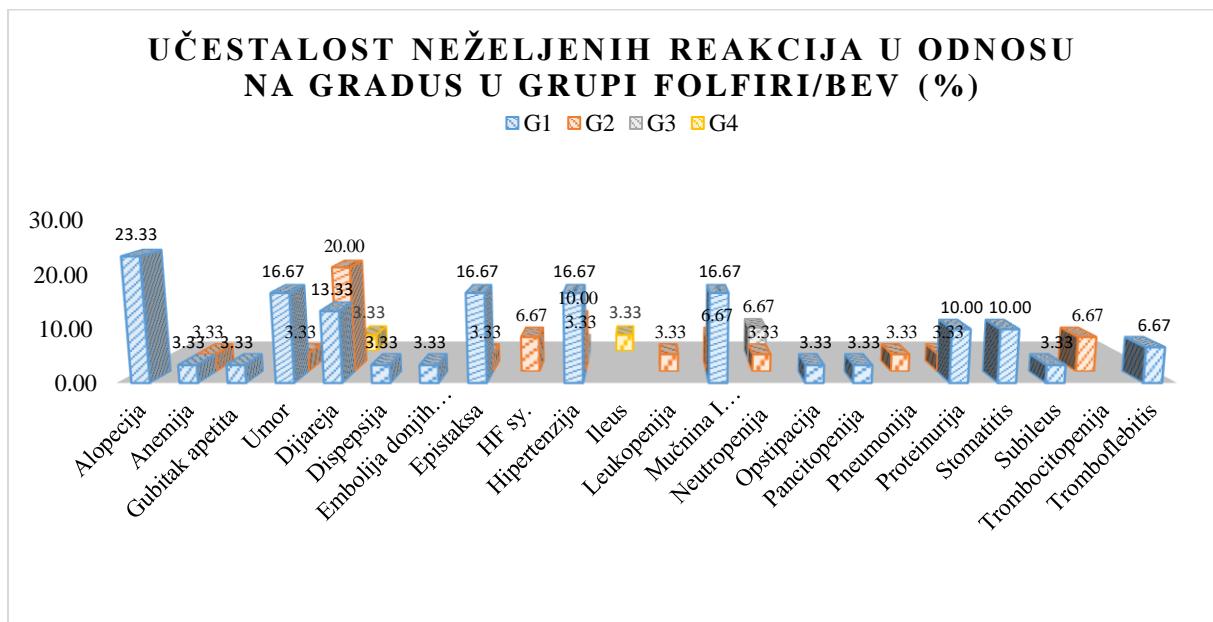
Tabela br. 18. Neželjenereakcije kod pacijenata u grupi FOLFIRI/bev

NEŽELJENI EFEKTI	G1	G2	G3	G4	UKUPAN BROJ (N)	PROCENTUALNA ZASTUPLJENOST (%)
Alopecija	7				7	23,33
Anemija	1	1			2	6,67
Gubitak apetita	1				1	3,33
Umor	5	1			6	20,00
Dijareja	4	6	1		11	36,67
Dispepsija	1				1	3,33
Embolija donjih ekstremiteta		1			1	3,33
Epistaksa	5	1			6	20,00
HF sy.		2			2	6,67
Hipertenzija	5	3	1		9	30,00
Ileus			1		1	3,33
Leukopenija		1			1	3,33
Mučnina i Povraćanje	5	2			7	23,33
Neutropenija		1	2		3	10,00
Opstipacija	1				1	3,33
Pancitopenija	1				1	3,33
Pneumonija		1			1	3,33
Proteinurija	3	1			4	13,33
Stomatitis	2	1			3	10,00
Subileus	1				1	3,33

NEŽELJENI EFEKTI	G1	G2	G3	G4	UKUPAN BROJ (N)	PROCENTUALNA ZASTUPLJENOST (%)
Trombocitopenija		2			2	6,67
Tromboflebitis	2				2	6,67



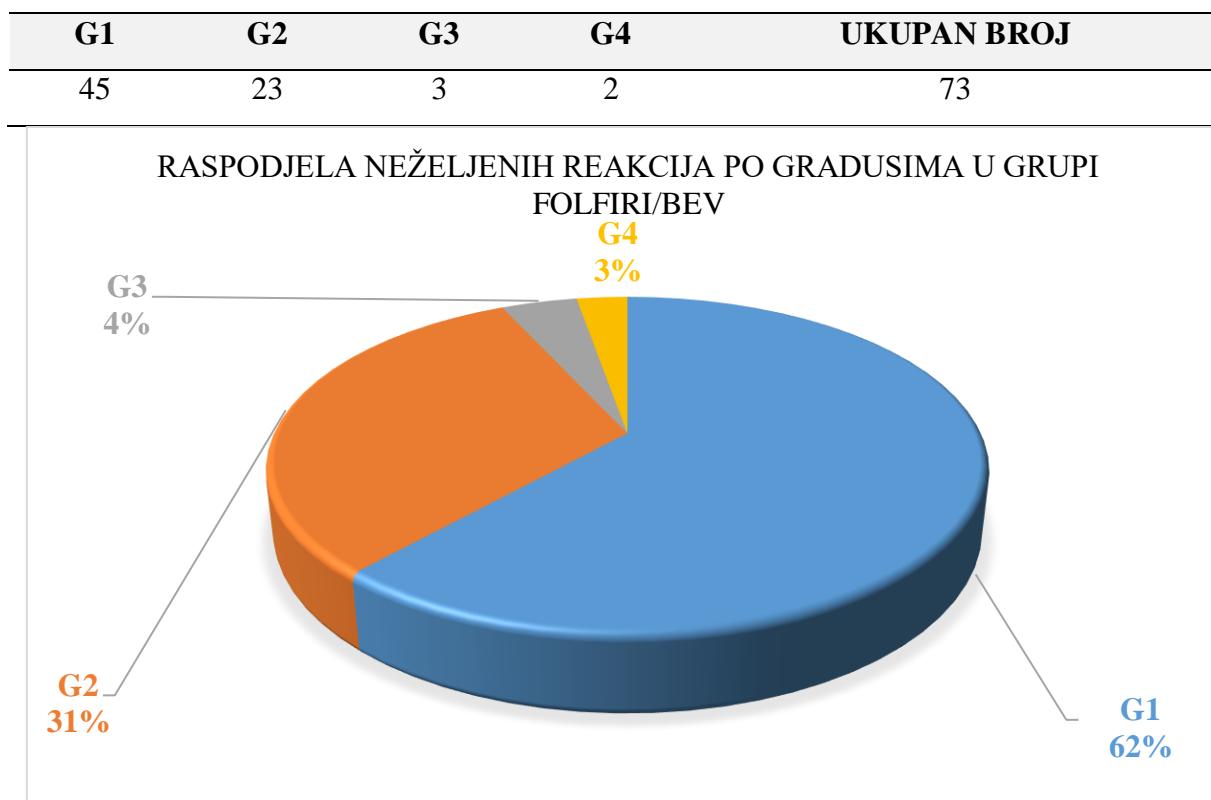
Slika br. 19. Učestalost neželjenih reakcija u odnosu na gradus u grupi FOLFIRI/bev



Slika br. 20. Učestalost neželjenih reakcija u odnosu na gradus u grupi FOLFIRI/bev (%)

U tabeli 19. i na slici 21. data je raspodjela zabilježenih neželjenih reakcija prema gradusima. U grupi FOLFIRI/bev zabilježeno je ukupno 73 neželjene reakcije od kojih je 5 bilo gradusa 3 i 4, odnosno, 7 %.

Tabela br. 19.Raspodjela neželjenih reakcija po gradusima u grupi pacijenata FOLFIRI/bev



Slika br. 21. Raspodjela neželjenih reakcija po gradusima u grupi pacijenata FOLFIRI/bev

5.3.3 Pregled ukupnog bezbjednosnog profila oba posmatrana protokola

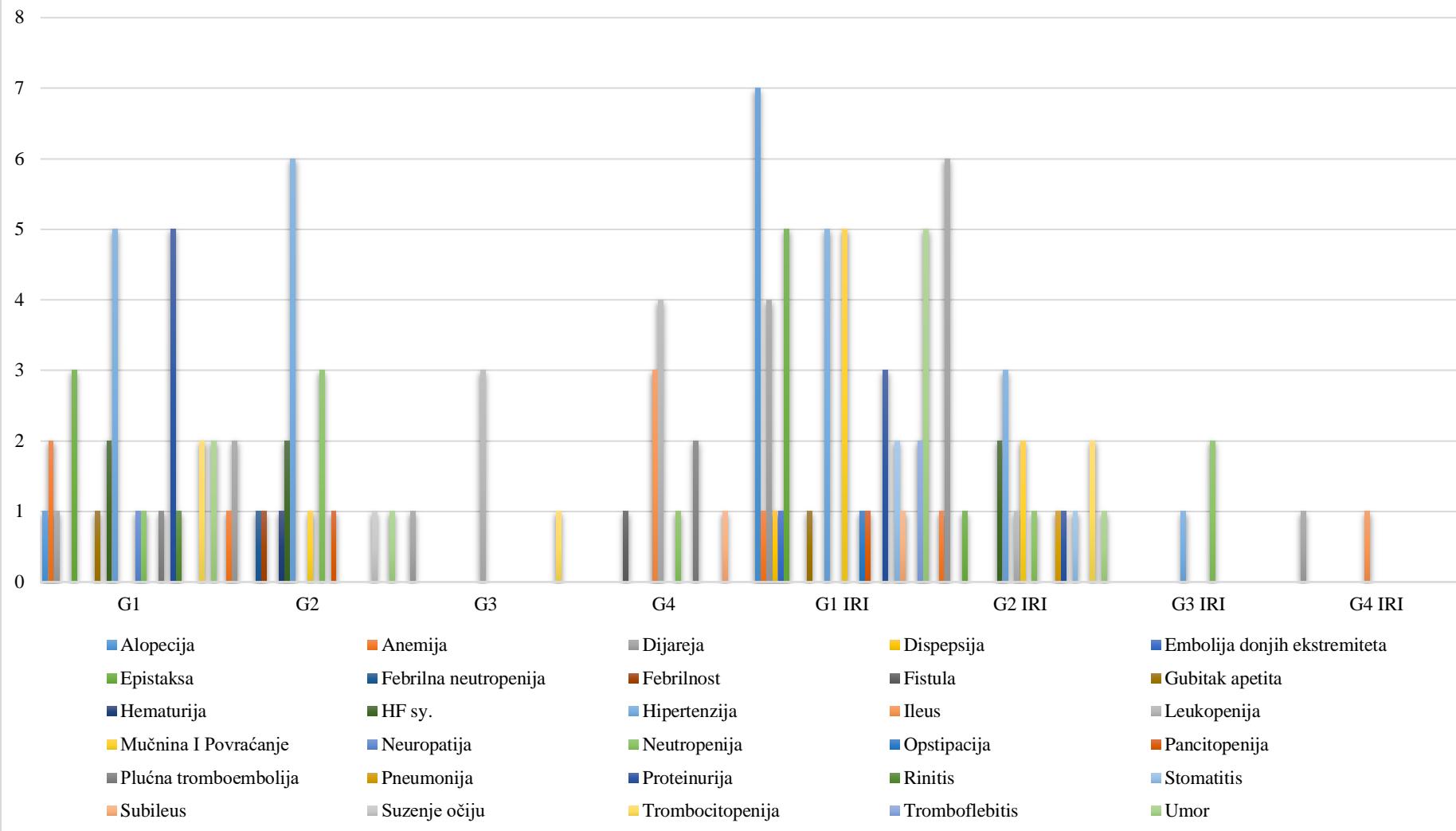
Paralelni prikaz broja vrste i broja zabilježenih neželjenih reakcija dat je na slici 22, odnosno, procentualna učestalost istih na slici 23. i u tabeli 20.

U grupi FOLFIRI/bev bilo je zabilježeno više neželjenih reakcija, ali je broj zabilježenih ozbiljnih neželjenih reakcija veći u grupi FOLFOX/bev.

Hipertenzija je bila najučestalija neželjena reakcija u obe posmatrane grupe pacijenata. Dijareja i mučnina i povraćanje bili su dominantniji u grupi FOLFIRI/bev, dok je leukopenija bila značajno dominantnija u grupi FOLFOX/bev (23,33 % versus 3,33 %).

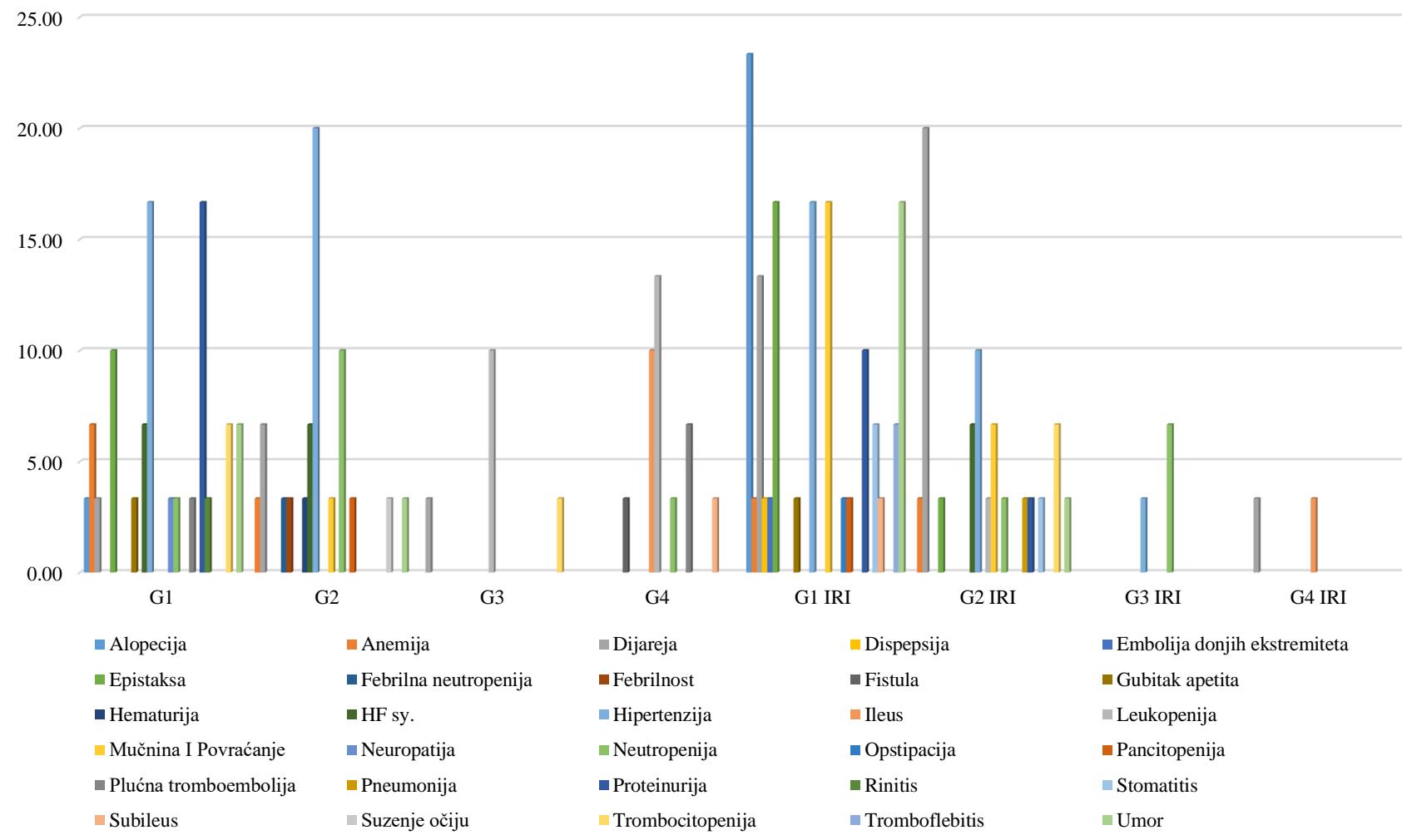
Najozbiljnija neželjena reakcija, gradusa 4, bila je ileus u obe grupe pacijenata, s tim što je u grupi FOLFOX/bev zabilježen veći broj različitih ozbiljnih neželjenih reakcija.

BEZBJEDONOSNI PROFIL POSMATRANIH PROTOKOLA FOLFOX/BEV VERSUS FOLFIRI/BEV



Slikabrv. 22. Bezbjednosni profil posmatranih protokola

UKUPAN BEZBJEDONOSNI PROFIL POSMATRANIH PROTOKOLA FOLFOX/BEV VERSUS FOLFIRI/BEV



Slika br. 23. Bezbjednosni profil posmatranih protokola (% učestalost)

Tabela br. 20.Pregled svih neželjenih efekata koji su zabilježeni kod pacijenata u obe posmatrane grupe FOLFOX/bevversus FOLFIRI/bev

NEŽELJENI EFEKTI	FOLFOX/bev					FOLFIRI/bev						
	G1	G2	G3	G4	UKUPAN BROJ (N)	PROCENTUALNA ZASTUPLJENOST (%)	G1	G2	G3	G4	UKUPAN BROJ (N)	PROCENTUALNA ZASTUPLJENOST (%)
Alopecija	1				1	3,33	7				7	23,33
Anemija	2	1			3	10,00	1	1			2	6,67
Dijareja	1	2	1		4	13,33	4	6	1	11		36,67
Dispepsija						0,00	1				1	3,33
Embolija donjih ekstremiteta						0,00	1				1	3,33
Epistaksia	3				3	10,00	5	1			6	20,00
Febrilnost		1			1	3,33						0,00
Fistula			1	1		3,33						0,00
Gubitak apetita	1				1	3,33	1				1	3,33
Hematurija		1			1	3,33						0,00
HF sy.	2	2			4	13,33		2			2	6,67
Hipertenzija	5	3			8	26,67	5	3	1	9		30,00
Ileus			3	3		10,00			1	1		3,33
Leukopenija		3	4	7		23,33		1			1	3,33
Mučnina I Povraćanje		1			1	3,33	5	2			7	23,33
Neuropatija	2				2	6,67						0,00
Neutropenija	4		1	5		16,67		1	2		3	10,00
Opstipacija						0,00	1				1	3,33
Pancitopenija		1			1	3,33	1				1	3,33
Plućna tromboembolija	1		2	3		10,00						0,00
Pneumonija						0,00		1			1	3,33
Proteinurija	5				5	16,67	3	1			4	13,33
Rinitis	1				1	3,33						0,00

NEŽELJENI EFEKTI	FOLFOX/bev					FOLFIRI/bev						
	G1	G2	G3	G4	UKUPAN BROJ N	PROCENTUALNA ZASTUPLJENOST (%)	G1	G2	G3	G4	UKUPAN BROJ (N)	PROCENTUALNA ZASTUPLJENOST (%)
Stomatitis						0,00	2	1			3	10,00
Subileus			1	1		3,33	1				1	3,33
Suzenje očiju		1			1	3,33						0,00
Trombocitopenija	2		1		3	10,00		2			2	6,67
Tromboflebitis						0,00	2				2	6,67
Umor	2	1		3		10,00	5	1		6		20,00
	28	18	5	12	63		45	23	3	2	73	

5.3.4 Neželjenereakcije pacijenata u zavisnosti od broja ciklusa terapije

S obzirom da u dosadašnjim ispitivanjima nije utvrđen tačan broj ciklusa hemoterapije u liječenju mCRC-a, tokom ovog ispitivanja upoređena je efikasnost i bezbjednost posmatranih protokola u subgrupama pacijenata koje su dobijene u zavisnosti od toga da li su primili devet i manje ciklusa ili više od devet, odnosno, liječenje indupcionom hemoterapijom 4-6 mjeseci. Rezultati efikasnosti liječenja u odnosu na broj primjenjenih ciklusa dati su u tabeli 15. Na osnovu rezultata PFS i OS pokazana je bolja efikasnost u subgrupama pacijenata koji su primili više od 9 ciklusa posmatranih hemoterapiskih protokola FOLFOX/bev, odnosno, FOLFIRI/bev.

U nastavku će biti prikazani rezultati toksičnosti u subgrupama pacijenata koje su formirane na osnovu toga da li je broj primjenjenih ciklusa posmatranih protokola bio manji od 9 ili viši od devet. Takođe, podgrupe pacijenata koji su primali devet i manje ciklusa posmatranih protokola bio je značajno veći u odnosu na broj pacijenata koji su primali više od devet ciklusa posmatranih protokola.

5.3.4.1 Neželjene reakcije pacijenata u zavisnosti od broja primjenjenih ciklusa terapije u grupi FOLFOX/bev

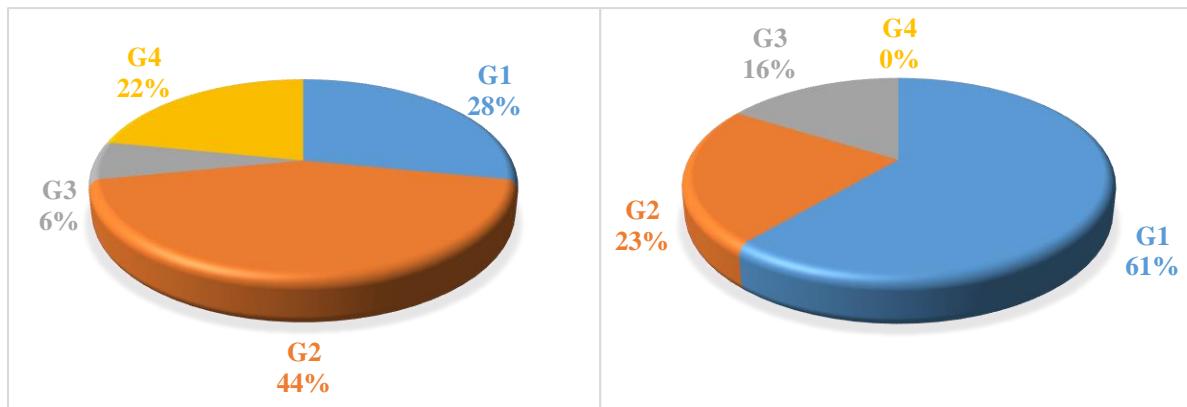
U tabeli 21. i na slici 24. prikazan je broj zabilježenih neželjenih reakcija razvrstan prema gradusima. Iz dobijenih podataka se uočava da je učestalost neželjenih reakcija gradusa 1-3 bila veća u podgrupi pacijenata koji su primili više od 9 ciklusa FOLFOX/bev, ali učestalost ozbiljnih neželjenih reakcija gradusa 4 bila je značajno veća u podgrupi pacijenata koji su primili 9 ili manje od 9 ciklusa hemoterapije. Dakle, sa povećanjem broja ciklusa u grupi FOLFOX/bev rasla je učestalost manje ozbiljnih neželjenih reakcija, ali istovremeno je zabilježeno odsustvo ozbiljnih neželjenih reakcija gradusa 4.

Ujedno, važno je naglasiti da kod 3 pacijenta nisu zabilježene neželjene reakcije, a primali su 7, 8, odnosno 9 ciklusa.

Značajna razlika u učestalosti između dvije posmatrane podgrupe u sklopu grupe FOLFOX/bev primjećena je za neželjenu reakciju leukopenija (3,3 % versus 20,0 %) i za neželjenu reakciju proteinurija (3,3 % versus 13,3 %) (tabela 22. i slika 25).

Tabela br. 21.Raspodjela neželjenih reakcija po gradusima u zavisnosti od broja primjenjenih ciklusa u grupi FOLFOX/bev

BROJ CIKLUSA	G1	G2	G3	G4
Broj ciklusa ≤ 9 (N=21 pacijent)	9	14	2	7
Broj ciklusa > 9 (N=9 pacijenata)	19	7	5	0



Slika br. 24. Raspodjela neželjenih reakcija po gradusima

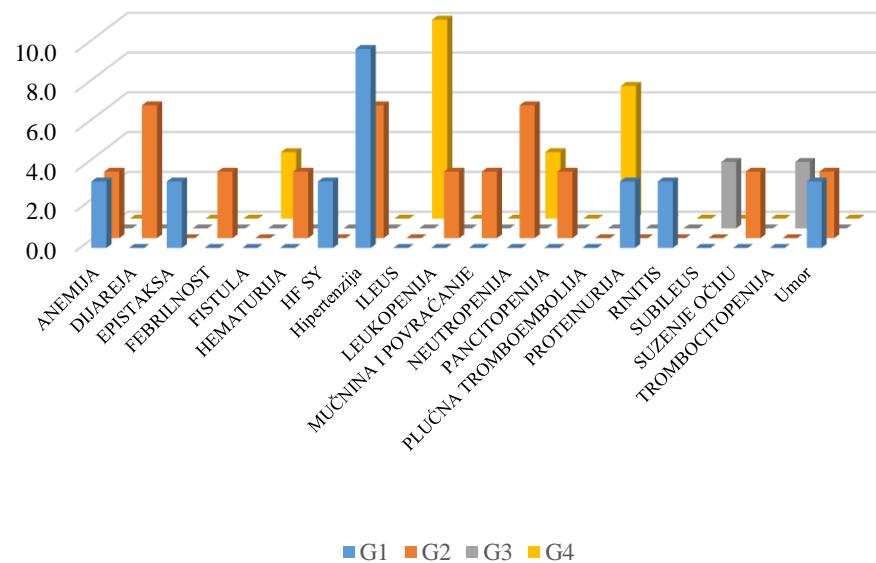
Lijevo – raspodjela kod pacijenata koji su primili devet i manje ciklusa FOLFOX/bev

Desno – raspodjela kod pacijenata koji su primili više od devet ciklusa FOLFOX/bev

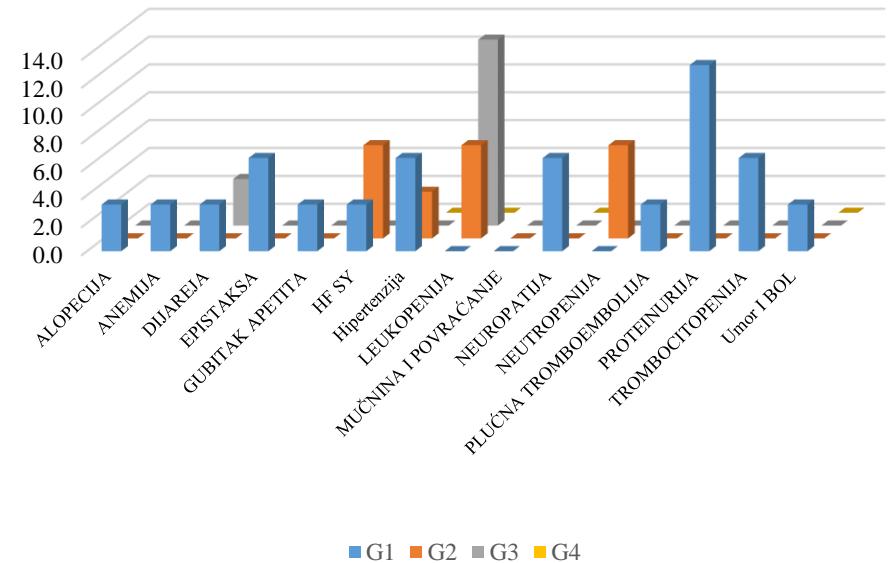
Tabela br. 22.Pregled neželjenih reakcija u zavisnosti od broja ciklusa primjenjene terapije FOLFOX/bev

NEŽELJENI DOGAĐAJ	FOLFOX/bev									
	Broj ciklusa ≤9 (broj pacijenata 21)					Broj ciklusa > 9 (broj pacijenata 9)				
	G1	G2	G3	G4	Ukupan broj (%)	G1	G2	G3	G4	Ukupan broj (%)
Alopecija						1				1 (3,3)
Anemija	1	1			2 (6,7)	1				1 (3,3)
Dijareja		2			2 (6,7)	1	1			2 (6,7)
Epistaksa	1				1 (3,3)	2				2 (6,7)
Febrilnost		1			1 (3,3)					
Fistula			1		1 (3,3)					
Gubitak Apetita						1				1 (3,3)
Hematurija		1			1 (3,3)					
Hf Sy	1				1 (3,3)	1	2			3 (10,0)
Hipertenzija	3	2			5 (16,7)	2	1			3 (10,0)
Ileus			3		3 (10,0)					
Leukopenija	1				1 (3,3)		2	4		6 (20,0)
Mučnina i povraćanje	1				1 (3,3)					
Neuropatija						2				2 (6,7)
Neutropenija	2		1		3 (10,0)		2			2 (6,7)
Pancitopenija	1				1 (3,3)					
Plućna tromboembolija			2		2 (6,7)	1				1 (3,3)
Proteinurija	1				1 (3,3)		4			4 (13,3)
Rinitis	1				1 (3,3)					
Subileus		1			1 (3,3)					
Suzenje očiju		1			1 (3,3)					
Trombocitopenija			1		1 (3,3)	2				2 (6,7)
Umor	1	1			2 (6,7)	1				1 (3,3)
	9	14	2	7	32	19	7	5	1	31

Procentualna raspodjela neželjenih reakcija kod pacijenata koji su primili 9 i manje ciklusa FOLFOX/bev



Procentualna raspodjela neželjenih reakcija kod pacijenata koji su primili više od 9 ciklusa FOLFOX/bev



Slika br. 25. Procentualna zastupljenost neželjenih reakcija u zavisnosti od broja ciklusa u grupi FOLFOX/bev

5.3.4.2 Neželjene reakcije pacijenata u zavisnosti od broja primjenjenih ciklusa terapije u grupi FOLFIRI/bev

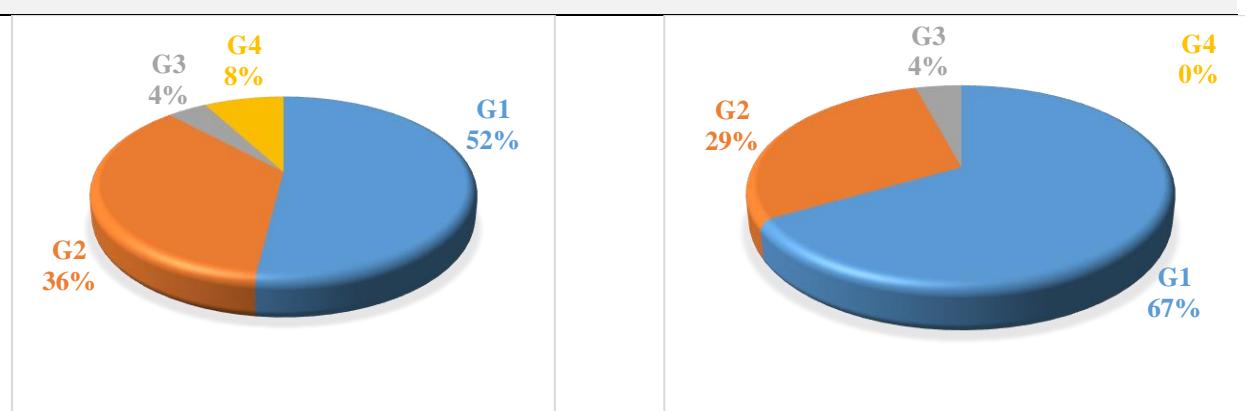
U tabeli 23. i na slici 26. prikazan je broj zabilježenih neželjenih reakcija razvrstan prema gradusima. Iz dobijenih podataka se uočava da je učestalost neželjenih reakcija gradusa 1-3 bila veća u podgrupi pacijenata koji su primili više od 9 ciklusa FOLFIRI/bev, ali učestalost ozbiljnih neželjenih reakcija gradusa 4 bila je značajno veća u podgrupi pacijenata koji su primili 9 ili manje od 9 ciklusa hemoterapije. Dakle, sa povećanjem broja ciklusa u grupi FOLFIRI/Bev rasla je učestalost manje ozbiljnih neželjenih reakcija, ali istovremeno je zabilježeno odsustvo ozbiljnih neželjenih reakcija gradusa 4.

Ujedno, važno je naglasiti da kod 5 pacijenata nisu zabilježene neželjene reakcije, pri čemu su 4 pacijenta primila 12. ciklusa i 1 je primio 7. ciklusa hemoterapije FOLFIRI/bev.

Značajna razlika u učestalosti između dvije posmatrane podgrupe u sklopu grupe FOLFIRI/bev primjećena je za neželjenu reakciju hipertenzija (0,0 % *versus* 30,0 %), za neželjenu reakciju umor (0,0 % *versus* 20,0 %) neželjenu reakciju proteinurija (0,0 % *versus* 13,3 %) (tabela 24. i slika 27).

Tabela br. 23.Raspodjela gradusa neželjenih efekata u zavisnosti od broja primjenjenih ciklusa u grupi FOLFIRI/bev

BROJ CIKLUSA	G1	G2	G3	G4
Broj ciklusa≤9 (N=10 pacijenata)	13	9	1	2
Broj ciklusa>9 (N=20 pacijenata)	32	14	2	0

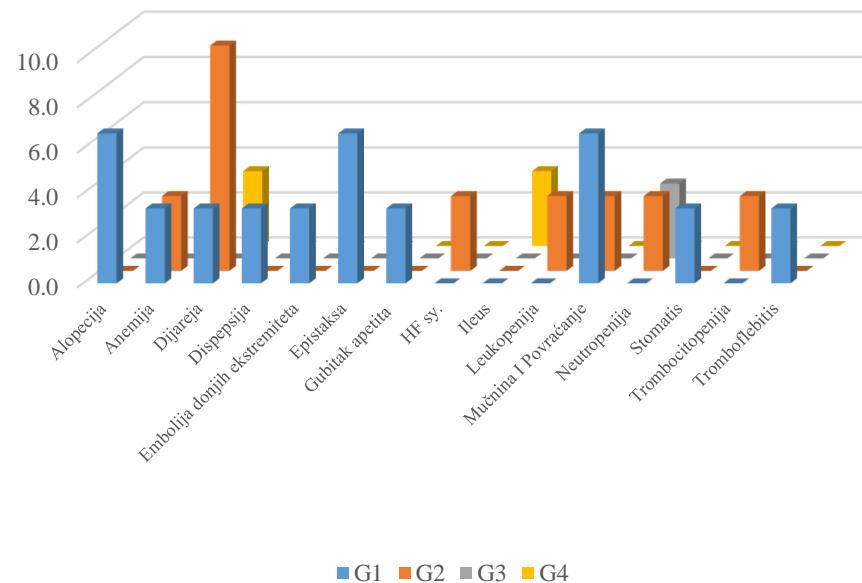


Slika br. 26. Raspodjela neželjenih efekata po gradusima za pacijente
Lijevo – raspodjela kod pacijenata koji su primili **devet i manje ciklusa** FOLFIRI/bev
Desno – raspodjela kod pacijenata koji su primili **više od devet ciklusa** FOLFIRI/bev

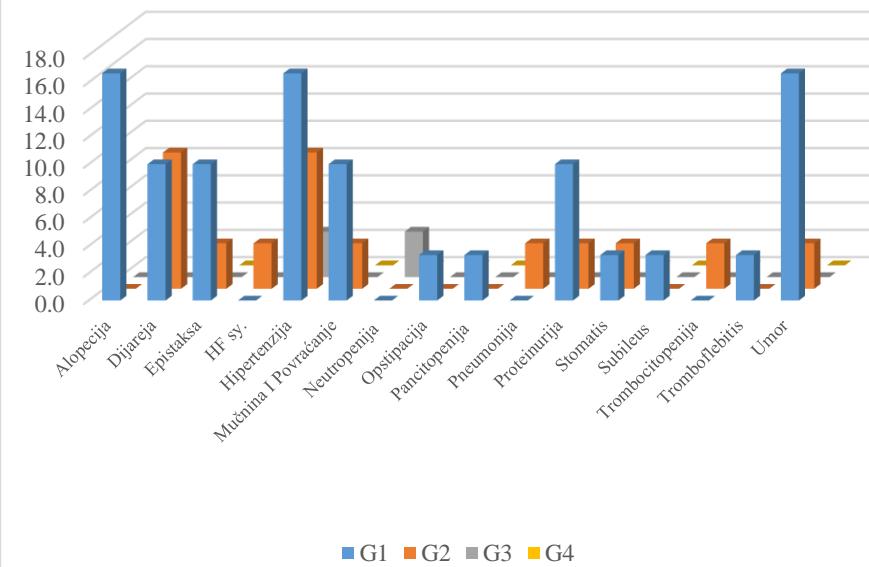
Tabela br. 24.Pregled neželjenih reakcija u zavisnosti od broja ciklusa primjenjene terapije FOLFIRI/bev

NEŽELJENI DOGAĐAJ	FOLFIRI/bev									
	Broj ciklusa ≤9 (broj pacijenata 21)					Broj ciklusa > 9 (broj pacijenata 9)				
	G1	G2	G3	G4	Ukupan broj (%)	G1	G2	G3	G4	Ukupan broj (%)
Alopecija	2				2 (6,7)	5				5 (6,7)
Anemija	1	1			2 (6,7)					0 (0)
Dijareja	1	3	1		5 (16,7)	3	3			6 (20,0)
Dispepsija	1				1 (3,3)					0 (0)
Embolija donjih ekstremiteta	1				1 (3,3)					0 (0)
Epistaksa	2				2 (6,7)	3	1			4 (13,3)
Gubitak Apetita	1				1 (3,3)					0 (0)
Hf sy		1			1 (3,3)		1			1 (3,3)
Hipertenzija					0 (0)	5	3	1		9 (30,0)
Ileus			1		1 (3,3)					0 (0)
Leukopenija		1			1 (3,3)					0 (0)
Mučnina i povraćanje	2	1			3 (10,0)	3	1			4 (13,3)
Neutropenija		1	1		2 (6,7)			1		1 (3,3)
Pancitopenija					0 (0)	1				1 (3,3)
Pneumonija					0 (0)		1			1 (3,3)
Proteinurija					0 (0)	3	1			4 (13,3)
Opstipacija					0 (0)	1				1 (3,3)
Stomatitis	1				1 (3,3)	1	1			2 (6,7)
Subileus					0 (0)	1				1 (3,3)
Trombocitopenija		1			1 (3,3)		1			1 (3,3)
Tromboflebitis	1				1 (3,3)		1			1 (3,3)
Umor					0 (0)	5	1			6 (20,0)
	13	9	1	2	25	32	14	2	0	48

Procentualna raspodjela neželjenih reakcija kod pacijenata koji su primili 9 i manje ciklusa FOLFIRI/bev



Procentualna raspodjela neželjenih reakcija kod pacijenata koji su primili više od 9 ciklusa FOLFIRI/bev



Slika br. 27. Procentualna zastupljenost neželjenih reakcija u zavisnosti od broja ciklusa FOLFIRI/bev

5.3.5 Učestalost pojavljivanja neželjenih reakcija

Tokom ispitivanja evidentirano je ukupno 136 neželjenih reakcija i to kod 27 pacijenata u grupi FOLFOX/bev i kod 25 pacijenata u grupi FOLFIRI/Bev (tabela 25. i slika 28)

Kod 8 pacijenata (27 %) u grupi FOLFOX/bev i kod 4 pacijenta (13 %) u grupi FOLFIRI/bev evidentirana je po jedna neželjena reakcija.

Kod 9 pacijenata (30 %) u grupi FOLFOX/bev i kod 4 pacijenta (13 %) u grupi FOLFIRI/bev evidentirane su po 2 neželjene reakcije.

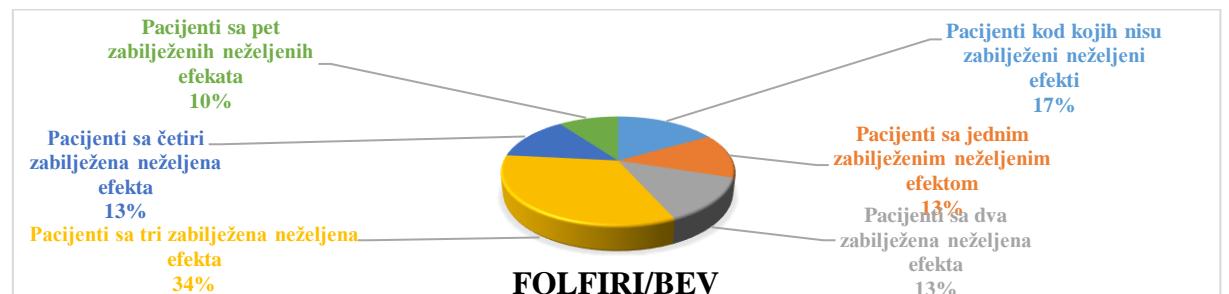
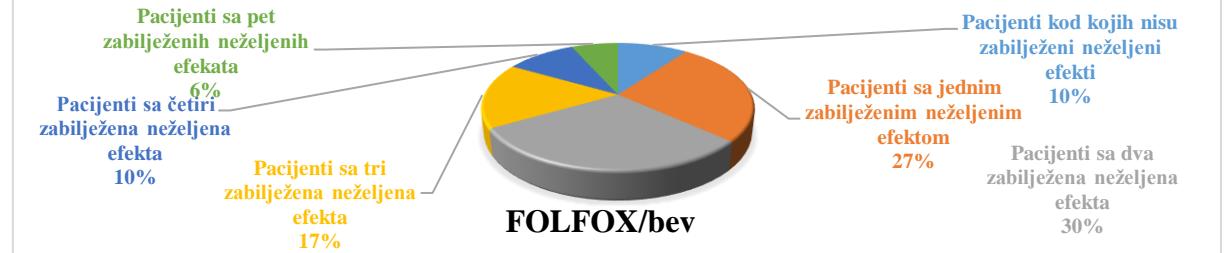
Kod 5 pacijenata (17 %) u grupi FOLFOX/bev i kod 10 pacijenta (34 %) u grupi FOLFIRI/bev evidentirane su po 3 neželjene reakcije.

Kod 3 pacijenata (10 %) u grupi FOLFOX/bev i kod 4 pacijenta (13 %) u grupi FOLFIRI/bev evidentirane su 4 neželjene reakcije.

Kod 2 pacijenata (6 %) u grupi FOLFOX/bev i kod 3 pacijenta (10 %) u grupi FOLFIRI/bev evidentirano je po 5 neželjenih reakcija.

Tabela br. 25. Učestalost pojavljivanja neželjenih reakcija kod obe grupe pacijenata

PARAMETAR	FOLFOX/bev	FOLFIRI/bev
Pacijenti kod kojih nisu zabilježene neželjene reakcije	3 (10 %)	5 (17 %)
Pacijenti sa jednom zabilježenom neželjenom reakcijom	8 (27 %)	4 (13 %)
Pacijenti sa dvije zabilježene neželjene reakcije	9 (30 %)	4 (13 %)
Pacijenti sa tri zabilježene neželjene reakcije	5 (17 %)	10 (34 %)
Pacijenti sa četiri zabilježene neželjene reakcije	3 (10 %)	4 (13 %)
Pacijenti sa pet zabilježenih neželjenih reakcija	2 (6 %)	3 (10 %)



Slika br. 28. Raspodjela pacijenata prema broju zabilježenih neželjenih reakcija u grupi FOLFOX/bev (gornja slika) i u grupi FOLFIRI/bev (donja slika)

5.3.6 Učestalost i vrste neželjenih reakcija u zavisnosti od pola

U tabeli 26. prikazana je učestalost pojavljivanja neželjenih reakcija u odnosu na pol.

Tabela br. 26.Raspodjela neželjenih reakcija u odnosu na pol u obe posmatrane grupe pacijenata

NEŽELJENI EFEKTI	FOLFOX/bev		FOLFIRI/bev	
	MUŠKI	ŽENSKI	MUŠKI	ŽENSKI
Alopecija		1	3	4
Anemija	1	2	1	1
Dijareja	3	1	9	2
Dispepsija			1	
Embolija donjih ekstremiteta	-	-	1	
Epistaksia	1	2	3	3
Febrilnost		1	-	-
Fistula	1		-	-
Gubitak apetita	1		1	
Hematurija	1			
HF Sy.	1	3	2	
Hipertenzija	5	3	6	3
Ileus	3		1	
Leukopenija	1	6	1	
Mučnina i Povraćanje	1		4	3
Neuropatija		1	-	-
Neutropenija	3	3		3
Opstipacija	-	-		1
Pancitopenija		1	1	
Plućna tromboembolija	1	2	-	-
Pneumonija	-	-	1	
Proteinurija	3	2	2	2
Rinitis	1		-	-
Stomatitis			2	1
Subileus		1		1
Suzenje očiju	1		-	-
Trombocitopenija	1	2	2	
Tromboflebitis	-	-	1	1
Umor	3		2	4
	32	31	43	30

5.3.7 Pregled karakteristika živućih pacijenata

U predmetnoj studiji bilo je 15 živućih pacijenata u trenutku *cut off-a* iz obe grupe pacijenata (6 pacijenata u grupi FOLFIRI/bev i 9 pacijenata u grupi FOLFOX/bev).

Svi živući pacijenti bili su sa primarnim tumorom lijevog kolona i uglavnom sa radikalno operisanim primarnim tumorom (9 od ukupno 15 živućih pacijenata).

Adjuvantnu hemio-radio terapiju primalasu 2 pacijenta iz grupe FOLFIRI/bev.

Posmatrani živući pacijenti primali su indukcionu terapiju u trajanju 9 - 12 ciklusa(4-6 mjeseci) i naknadnu hemoterapiju održavanja sa bevacizumabom.

Kurativnoj operaciji metastaza na jetri bilo je podvrgnuto ukupno 5živućih pacijenta (u FOLFIRI/bev grupi 3 pacijenta i u FOLFOX/bev grupi 2 pacijenta). Nakon navedene operacije oba pacijenta u FOLFOX/bev grupi liječena su hemoterapijom i 1 pacijent u FOLFIRI/bev grupi.

Pregled karakteristika živućih pacijenata

FOLFOX								
L	Da	da	Recidiv, kosti, pluća	da	10	U toku	SD	
L	Da, paliativna	ne	Prim tm, peritoneum	ne	10	ne	PR	
L	Da	ne	Jetra više od 3	ne	8	U toku	PR	da
L	Da, paliativna	ne	Jetra više od 3	ne	8	U toku	PR	
L	Da	ne	Jetra više od 3	ne	8	25	PR	da
L	Da	ne	Recidiv, limfne žlijezde	ne	8	28	SD	
L	Da	ne	Jetra više od 3	da	11	ne	CR	
L	Ne	ne	Primarni tumor, jetra više od 3	da	12	ne	PR	
L	ne	ne	Primarni tumor, jetra više od 3	ne	12	ne	PR	
FOLFIRI								
L	da	ne	Jetra više od 3	ne	12	7	PR	da
L	da	da	Jetra više od 3	ne	12	24	PR	da
L	da	ne	Peritoneum	ne	12	ne	CR	
L	ne	ne	Primarni tumor, jetra više od 3	ne	6	ne	PR	
L	da	da	Jetra više od 3	ne	12	5	PR	
Transverzum	da	ne	Jetra više od 3	ne	12	ne	PR	da

6 DISKUSIJA

Odluke o optimalnoj terapijskoj strategiji za pacijente sa mCRC-om treba da donosi multidisciplinarni tim.

Većina pacijenata ima metastatsku bolest koja inicijalno nije resekabilna. Međutim, važno je odabrati pacijente sa inicijalno neresekabilnom bolešću, a kod kojih metastaze mogu postati pogodne za resekciju nakon postizanja dobrog odgovora na kombinovanu hemoterapiju. Cilj liječenja ove grupe pacijenata je prevesti inicijalno neresekabilni metastatski kolorektalni karcinom u resekabilni kolorektalni karcinom.

U radu je ispitivana efikasnost i toksičnost terapijske šeme FOLFOX/bev i FOLFIRI/bev u prvoj liniji liječenja kod pacijenata sa mCRC-om. Ova terapijska šema predstavlja kombinaciju već poznatih hemoterapeutika (5-FU/leukovorin, oksaliplatin, irinotekan) sa inhibitorom angiogeneze, bevacizumabom.

Rezultati efikasnosti i toksičnosti dobijeni tokom prve linije liječenja pacijenata sa mCRC-om terapijskim šemama FOLFOX/bev, odnosno, FOLFIRI/bev, biće u diskusiji upoređivani međusobno i dodatno će biti upoređivani sa literaturnim podacima koji se odnose na rezultate liječenja navedenim lijekovima u istim i sličnim hemoterapijskim protokolima.

Objavljeni rezultati u međunarodnim časopisima pokazuju prednost uvođenja inhibitora angiogeneze u standardne hemoterapijske protokole za prvu liniju liječenja mCRC-a[112].

6.1 Efikasnost inhibitora angiogeneze – bevacizumaba - primjenjenog uz standardne hemoterapijske protokole tokom liječenja mCRC-a

Značaj primjene inhibitora angiogeneze (bevacizumaba) u prvoj liniji liječenja mCRC-a, ispitano je provođenjem više randomizovanih, aktivno kontrolisanih kliničkih studija. Bevacizumab je primjenjivan u preporučenoj dozi od 5 mg/kg tjelesne težine svake dvije nedelje i u kombinaciji sa hemoterapijskim protokolima baziranim na fluoropirimidinima:

- ⇒ FOLFOX4 (5-FU/LV/oksaliplatin),
- ⇒ XELOX (kapecitabin/oksaliplatin),
- ⇒ fluoropirimidin/irinotekan i
- ⇒ fluoropirimidin/oksaliplatin.

U nastavku je dat prikaz pomenutih kliničkih studija uz rezultate efikasnosti i bezbjednosti dobijene uvođenjem inhibitora angiogeneze (bevacizumaba) u prvu liniju liječenja mCRC-a uz nabrojane standardne hemoterapijske protokole.

a) AVF2107g[87]

Riječ je o randomizovanom, dvostruko slijepom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju faze III, u kojemu se proučavala primjena lijeka bevacizumab u kombinaciji s irinotekan/5-FU/folinska kiselina (IFL) kao prva linija liječenja mCRC-a. Randomizovano je 813 bolesnika, u grupu koja je primala IFL + placebo (grupa 1) ili u grupu koja je primala IFL + bevacizumab 5 mg/kg svake 2 nedjelje (grupa 2). Treća grupa sa 110 bolesnika primala je bolus 5-FU/FA + bevacizumab (grupa 3). Prema planu ispitivanja uključivanje u treću grupu prekinuto je čim je utvrđena i prihvatljivom ocijenjena sigurnost primjene lijeka bevacizumab u kombinaciji s protokolom IFL. Liječenje je kod svih pacijenata nastavljeno do progresije bolesti. Prosječna ukupna starost pacijenata iznosila je 59,4 godine; 56,6% bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0, njih 43% status 1, a 0,4% status 2. 15,5% bolesnika prethodno je primilo radioterapiju, a 28,4% hemoterapiju.

Primarna varijabla za ocjenu efikasnosti liječenja bilo je ukupno preživljavanje (OS). Dodatak lijeka bevacizumab IFL protokolu rezultiralo je statistički značajnim porastom OS-a, preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i ukupne stope odgovora (ORR) što je dato u tabeli 28.

Tabela br. 28. Rezultati efikasnosti za ispitivanje AVF2107g[87]

		AVF2107g	
		Grupa 1	Grupa 2
		IFL + placebo	IFL + bevacizumab ^a
Broj bolesnika		411	402
Ukupno preživljavanje (OS)			
Medijana vremena (mjeseci)		15,6	20,3
95% CI		14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Omjer hazarda ^b		0,660($p = 0,00004$)	
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)			
Medijana vremena (mjeseci)		6,2	10,6
Omjer hazarda		0,54($p < 0,0001$)	
Ukupna stopa odgovora (ORR)			
Stopa (%)		34,8	44,8
		$(p = 0,0036)$	

^a5 mg/kg svake 2 sedmice; ^bu odnosu na kontrolnu grupu

b) NO16966[113]

Riječ je o randomizovanom, dvostruko slijepom (za bevacizumab) kliničkom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivala primjena lijeka bevacuzumab:

- ⇒ u dozi od 7,5 mg/kg svake 3 nedjelje u kombinaciji *saper os* primijenjenim kapecitabinom i intravenski primijenjenom oksaliplatinom (XELOX) *versus*
- ⇒ u dozi od 5 mg/kg svake dvije nedjelje u kombinaciji sa leukovorinom i bolusom 5-FU, nakon čega je slijedila infuzija 5-FU uz intravensku primjenu oksaliplatina (FOLFOX4).

Ispitivanje se sastojalo od dva dijela: u početnom, otvorenom dijelu (dio I) pacijenti su randomizovani u dvije različite terapijske grupe (XELOX i FOLFOX4).

U sljedećem dijelu (dio II) prema faktorijalnom nacrtu 2 x 2 pacijenti su randomizovani u četiri terapijske grupe (XELOX + placebo, FOLFOX4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX4 + bevacizumab). U dijelu II je randomizacija pacijenata bila dvostruko slijepa gledebevacizumaba. U svaku od 4 grupe, u dijelu II ispitivanja, randomizovano je približno 350 bolesnika. U tabeli 29. prikazan je protokol liječenja u ispitivanju NO16966[113].

Tabela br. 29. Protokoli liječenja mCRC-a u ispitivanju NO16966 [113]

Protokol	Liječenje	Početna doza	Raspored
FOLFOX4	oksaliplatin	85 mg/m ² <i>i.v.</i> 2 h	oksaliplatin 1. dan
	leukovorin	200 mg/m ² <i>i.v.</i> 2 h	leukovorin 1. i 2. dana
ili	5-fluorouracil	400 mg/m ² <i>i.v.</i> bolus,	5-FUi.v. bolus/infuzija, oboje 1. i
		600 mg/ m ² <i>i.v.</i> 22 h	2. dana
FOLFOX4/bev	placebo ili bev	5 mg/kg <i>i.v.</i> 3090 min	1. dana prije primjene protokola FOLFOX4, svake 2 nedjelje
XELOX	oksaliplatin	130 mg/m ² <i>i.v.</i> 2 h	oksaliplatin 1. dana
		1000 mg/m ²	kapecitabin, peroralno, dva puta na
ili	kapecitabin	peroralno dva puta	dan tokom 2 nedjelje (slijedi
		na dan	jednonedjeljni prekid)
XELOX/bev	placebo ili bev	7,5 mg/kg <i>i.v.</i> 3090 min	1. dana prije primjene protokola XELOX, svake 3 nedjelje
5-fluorouracil:	intravenska bolus injekcija odmah nakon leukovorina		

Primarni parametar efikasnosti bio je PFS.

Ovo je ispitivanje imalo dva primarna cilja: pokazati neinferiornost protokola XELOX u odnosu na protokol FOLFOX4 i pokazati da je liječenje lijekom bevacizumab u kombinaciji sa hemoterapijskim protokolima FOLFOX4 ili XELOX superiornije od liječenja samo hemoterapijom. Oba su primarna cilja postignuta.

- ❖ Neinferiornost protokola XELOX u odnosu na protokol FOLFOX4 pokazana je u poređenju PFS-a i OS-a u populaciji pacijenata liječenih prema protokolu, koje je bilo moguće ocijeniti.
- ❖ Superiornost protokola kojima je dodavan bevacizumab u odnosu na samu hemoterapiju dokazana je upoređujući vrijednost PFS u populaciji pacijenata u kojoj je planirano liječenje (eng. *Intention to treat - ITT*) (Tabela 30).

Sekundarne analize PFS-a, na osnovu procjene odgovora tokom liječenja, potvratile su značajno superiorniju kliničku korist za bolesnike liječene bevacizumabom (Tabela 30), što je u skladu sa statistički značajnom koristi dobijenom analizom objedinjenih podataka.

Tabela br. 30. Rezultati efikasnosti (ITT populacija, ispitivanje NO16966)[113]

Mjera ishoda (mjeseci)	FOLFOX4	FOLFOX4	
	ili	ili XELOX/bev	pvrijednost
	XELOX/placebo	(n=699)	
Primarna mjera ishoda			
Medijana PFS-a**	8,0	9,4	0,0023
Omjer hazarda (97,5% CI) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Sekundarne mjere ishoda			
Medijana PFS-a (tokom liječenja)**	7,9	10,4	< 0,0001
Omjer hazarda (97,5% CI)	0,63 (0,52-0,75)		
Ukupna stopa odgovora (procjena ispitivača)**	49,2%	46,5%	
Medijana ukupnog preživljavanja*	19,9	21,2	0,0769
Omjer hazarda (97,5% CI)	0,89 (0,76-1,03)		

*analiza ukupnog preživljavanja prema podacima do 31. januara 2007; **primarna analiza;
^au odnosu na kontrolnu grupu.

U podgrupipacijenata liječenih protokolom FOLFOX medijanaPFS-a iznosila je 8,6 mjeseci u grupi pacijenata koji su primali placebo, a 9,4 mjeseca u grupi pacijenata liječenih bevacizumabom: omjer hazarda (eng. *Hazard Ratio*, HR) = 0,89; 97,5% interval pouzdanosti (eng. *Confidence Interval - CI*) = [0,73; 1,08]; $p = 0,1871$.

U podgrupipacijenata liječenih protokolom XELOX medijana PFS-a iznosila je 7,4 mjeseca u grupi pacijenata koji su primali placebo, naspram 9,3 mjeseca u grupi pacijenata liječenih bevacizumabom: HR = 0,77; 97,5% CI = [0,63; 0,94]; pvrijednost = 0,0026.

Medijana OS-a iznosila je 20,3 mjeseca u podgrupi pacijenata liječenoj protokolom FOLFOX koji su primali placebo, a 21,2 mjeseca u podgrupi pacijenata liječenih bevacizumabom: HR = 0,94; 97,5% CI = [0,75; 1,16]; pvrijednost = 0,4937.

U podgrupipacijenata liječenoj protokolom XELOX koji su primali placebo, medijana OS-a bila je 19,2 mjeseca, naspram 21,4 mjeseca u podgrupi pacijenata liječenih bevacizumabom, HR = 0,84; 97,5% CI = [0,68; 1,04]; pvrijednost = 0,0698.

c) **BICC-C studija**

U BICC-C studiji upoređivani su FOLFIRI/bev i modifikovani IFL protokol (mIFL)/bev. Medijana PFS-a bila je 8,3 mjeseca za mIFL/bev protokol i 9,9 mjeseciza FOLFIRI/bev. Medijana OS-a bila je značajno veća kod pacijenata koji su primali FOLFIRI/bev (28 mjeseci) u odnosu na 19,2 mjeseca kod pacijenata koji su primali mIFL/bev. Ova medijana OS-a je jedna od najdužih do sada zabilježenih u svim prospektivnim randomizovanim studijama koje su sprovedene do danas. Shodno tome, kada se planira terapija koja je bazirana na irinotekanu trebalo bi aplicirati 5-FU u kontinuiranoj infuziji[114].

d) **TREE studija[115]**

U TREE studiji ispitivana je sigurnost i efikasnost oksaliplatine u kombinaciji sa tri različita režima fluoropirimidina (kontinuirana infuzija, bolus i oralni) sa bevacizumabom (TREE 2 kohorta) ili bez bevacizumaba (TREE 1 kohorta). Medijana OS-abila je 26,1 mjeseci za pacijente koji su primali FOLFOX6/bev i 19,2 mjeseca za pacijente koji su primali FOLFOX6. Ostale medijane preživljavanja su iznosile: CAPOX 17,2 mjeseci, CAPOX/bev 26,4 mjeseci;

bFOL (bolus 5-FU , niskodozni LV i oksaliplatin) 17,9 mjeseci i bFOL/bev 20,4 mjeseca[115].

e) BRiTE studija[116]

BRiTE studija je prva koja je pokazala da nastavak bevacizumaba nakon progresije donosi korist kod pacijenata sa mCRC-om. Podanalizom sakupljenih rezultata u sklopu velike opservacione BRiTE studije, vršena je procjena faktora koji su uticali na kliničku evoluciju kod pacijenata nakon prve progresije bolesti, uzimajući u obzir upotrebu bevacizumaba. Među 1953 pacijenta uključena u ovu studiju, 1445 pacijenata (74%) imalo je progresiju bolesti zabilježenu od strane istraživača. Oni su klasifikovani u tri grupe prema tretmanu koji su primali nakon progresije, određenih po odluci nadležnog ljekara.

Analizirane su grupe:

- ⇒ bez tretmana nakon progresije bolesti(n=253),
- ⇒ hemoterapija nakon progresije bez bevacizumaba (n=531) i
- ⇒ hemoterapija nakon progresije uz bevacizumab (n=642).

Nekoliko pacijenata (n=19) koji su primali sam bevacizumab isključeni su iz analize.

Primarni cilj bio je preživljavanje poslije prve progresije. Sekundarni ciljevi uključivali su PFS i OS od početka prve linije liječenja.

Osnovne karakteristike (u vrijeme progresije bolesti) bile su slične u studijskim grupama, osim većeg udjela ECOG performans statusa 0 kod pacijenata koji su primali bevacizumab. Prosječna starost pacijenata bila je 64 godine, najčešća lokalizacija primarnog tumora bio je kolon (79%), a najčešće korišten hemoterapijski protokol u prvoj liniji bio je FOLFOX (56%). Prosječno trajanje aplikacije bevacizumaba u prvoj liniji bilo je duže (6,2 mjeseca) kod pacijenata koji su liječeni inhibitorom angiogeneze nakon progresije bolesti, u poređenju sa onima koji su nakon progresije primali hemoterapiju bez bevacizumaba (5,3 mjeseca) ili su bili bez terapije (4,4 mjeseca). Pacijenti iz bevacizumab grupe dobili su ovaj lijek u prosjeku 6,6 mjeseci nakon progresije, tako da je prosječno trajanje primjene bevacizumaba za ove pacijente bilo 12,8 mjeseci. Doza bevacizumaba korištена kod većine ovih pacijenata (oko 90%) u svim grupama bila je 5 mg/kg svake dvije nedjelje.

„Cutoff“ podataka (prekid skupljanja podataka) bio je pri srednjem vremenu praćenja od 19,6 mjeseci. Do tada, 44% pacijenata (n=850) bilo je živo, 5,0% je izgubljeno za praćenje i 3,8% se povuklo iz studije. Svi ciljevi efikasnosti procijenjeni u studiji bili su bolji u grupi pacijenata koji su primali terapiju nakon progresije, a koja je uključivala bevacizumab, a lošiji u grupi pacijenata koji nisu liječeni nakon progresije. Multivarijantne analize usklađene sa

osnovnim karakteristikama i prognostičkim faktorima potvrdile su da je primjena bevacizumaba snažno i nezavisno povezana sa poboljšanim preživljavanjem u poređenju sa pacijentima koji su nakon progresije liječeni hemoterapijom bez bevacizumaba.

U zaključku, ova velika prospektivna opservaciona studija po prvi put je ocijenila efekte bevacizumaba primjenjenog nakon progresije bolesti. Otkriveno je da bevacizumab obezbjeđuje značajnu kliničku korist u svim mjer enim ciljevima efikasnosti u poređenju sa pacijentima iz drugih studijskih grupa. Ovi podaci ukazuju da, za razliku od hemoterapijskih agenasa koje treba mjenjati tokom liječenja radi izbjegavanja rezistencije, mCRC-ine mogu da razviju rezistenciju na bevacizumab. Studija takođe ukazuje da bevacizumab dat u prvoj ili drugoj liniji može produžiti OS[116].

f) BEAT studija (protokol proširenog pristupa)[117]

Studija proširenog pristupa za bevacizumabom (BEAT) istraživala je efikasnost i bezbjednost dodatka bevacizumaba hemoterapijskim protokolima baziranim na fluoropirimidinima koji su izabrani od strane svakog istraživača, u prvoj liniji liječenja neresektabilnog mCRC. Studija je bila multicentrična i sprovedena je u 41 državi. U studiji su učestvovali odrasli pacijenti (n=1965; sa n=1914 pacijenata obrađenih u konačnoj analizi: muškarci 58%; srednja životna dob: 59 godina) sa ECOG performans statusom 0-1 i prethodno netretiranim mCRC-om, koji su trebali da primaju prvu liniju hemoterapije bazirane na fluoropirimidinima. Bevacizumab je primjenjivan u dozi od 5 mg/kg svake 2 nedelje uz protokole s 5-FU, i u dozi od 7,5 mg/kg kada je primjenjivanuz protokole bazirane na kapecitabinu. Primarni cilj bila je sigurnost, uključujući prospektivno skupljanje podataka kod pacijenata podvrgnutih nepredviđenim hirurškim zahvatima tokom studije. Sekundarni ciljevi bili su preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i sveukupno preživljavanje (OS).

Primjenjivani hemoterapijski protokoli bili su:

- ⇒ 5-FU/leukovorin plus oksaliplatin (FOLFOX, 29%),
- ⇒ irinotekan plus 5-FU/leukovorin (FOLFIRI, 26%),
- ⇒ kapecitabin plus oksaliplatin (XELOX, 18%) i
- ⇒ monoterapija (16%).

Srednje vrijeme ili medijana PFS-a(vrijeme od početka prve linije terapije do progresije procijenjene od strane istraživača ili do smrtnog ishoda, zavisno od toga šta se dogodilo prvo) bilo je 10,8 mjeseci (95% CI: 10,4 do 11,3 mjeseca).

Srednje vrijeme ili medijana OS-a (vrijeme od početka prve administracije bevacizumaba do smrtnog ishoda), (1124 događaja) bilo je duže kod pacijenata koji su primali dvojne protokole i dostignuta je vrijednost OS od 22,7 mjeseca (95% CI: 21,7 do 23,8 mjeseci) [117].

Rezultati PFS i OS kod svakog od posmatranih protokola dati su u tabeli 31.

Tabela br. 31. Rezultati efikasnosti u BEAT studiji[117]

Protokol	PFS		OS	
	medijana	95% CI	medijana	95% CI
FOLFOX/bev	11,3 mjeseci	10,3-12,4 mjeseca	25,9 mjeseci	22,4-28,1 mjeseci
FOLFIRI/bev	11,6 mjeseci	10,8-12,5 mjeseci	23,7 mjeseci	21,7-25,9 mjeseci
XELOX/bev	10,8 mjeseci	10,3-12,0 mjeseci	23,0 mjeseci	20,6-26,1 mjeseci
Monoterapija	8,6 mjeseci	8,0-9,8 mjeseci	18,0 mjeseci	15,8-20,6 mjeseci

U zaključku, BEAT studija je potvrdila efikasnost i bezbjednost primjene bevacizumaba u rutinskoj kliničkoj praksi, što je u skladu sa rezultatima koji su zapaženi u randomiziranim kliničkim studijama, kao i u BRiTE studiji.

g) E3200 studija[118]

U studiji faze III (ECOG) (E3200) ispitivana je uloga i značaj bevacizumaba u liječenju nakon progresije u prvoj liniji kod pacijenata sa mCRC-om koji su primali IFL protokol. Randomizovano je 829 pacijenata koji su u drugoj liniji primali FOLFOX4/bev (10 mg/kg), FOLFOX4 ili samo bevacizumab (10 mg/kg). Analizom rezultata pokazano je da je efikasnost u trećoj grupi bila manja nego u prve dvije, tako da je ispitivanje u ovoj grupi završeno ranije. Medijana OS-a u grupi koja je primala FOLFOX4/bev iznosila je 12,9 mjeseci u poređenju sa 10,8 mjeseci u grupi pacijenata koji su primali samo FOLFOX4 ($p=0,0011$). Medijana PFS-a u grupi FOLFOX4/bev bila je 7,4 mjeseca u poređenju sa 4,7 mjeseci u grupi FOLFOX4 ($p<0.0001$) a ukupna stopa odgovora (ORR) 22,7% naprema 8,6%($p<0,0001$). Na osnovu ovih rezultata odobrena je upotreba bevacizumaba u drugoj liniji liječenja u kombinaciji sa hemioterapijom.

Iako je dokazano da bevacizumab povećava ukupno preživljavanje kada se primjenjuje u prvoj i drugoj liniji još uvijek ne postoje prediktivni markeri za ovu terapiju. U nekoliko kliničkih studija faze III (NSABP C-08, AVANT) ispitivana je uloga i značaj bevacizumaba u adjuvantnom liječenju. Ove studije su pokazale da bevacizumab ne produžava PFS kod pacijenata koji su imali stadijum bolesti II i III[118].

Efikasnost i značaj bevacizumaba u prvoj liniji liječenja mCRC-a ispitana je prethodnih godina u kombinaciji sa različitim oksaliplatskim i irinotekanskim režimima.

h) CAIRO-2 studija[119]

U CAIRO-2 studiji je učestvovalo 368 pacijenata sa mCRC-om. Bevacizumab je pridružen oksaliplatskom režimu (kapecitabin 1000 mg/m^2 oralno dva puta dnevno 1. i 14. dana, oksaliplatin 130 mg/m^2 i.v. 1. dana i bevacizumab $7,5\text{ mg/kg}$ i.v. 1.dana).

U grupi pacijenata koja je liječena navedenim protokolom period do progresije bolesti bio je 10,7 mjeseci, a ukupno preživljavanje bilo je 20,3 mjeseca[119].

i) HORIZON III studija[120]

Oksaliplatskom režimu pridružen je i u HORIZON III studiji u kojoj je učestvovalo 713 pacijenata sa mCRC-om koji prethodno nisu liječeni inhibitorom angiogeneze. Bevacizumab je primjenjen uz hemoterapijski protokol FOLFOX i u grupi pacijenata koja je liječena ovim režimom PFS je bio 10,3 mjeseca, a OS je bio 21,3 mjeseca. Takođe, oksaliplatskom režimu bevacizumab je pridružen i u studiji MACRO u kojoj je PFS bio 10,4 mjeseca, a OS 23,4 mjeseca[120].

j) PACCE studija[121]

U studiji PACCE bevacizumab je pridruživan i oksaliplatskom i irinotekanskom režimu. U oksaliplatskom režimu PFS je bio 11,4 mjeseci, a OS je bio 24,5 mjeseca, dok je u irinotekanskom režimu PFS bio 11,7 mjeseci, a OS je bio 20,5 mjeseca[121].

k) AVIRI studija[122]

Irinotekanskom režimu bevacizumab je pridružen i u studiji AVIRI pri čemu su dobijene vrijednosti za PFS iznosile 11,6 mjeseci, a za OS 22,2 mjeseca[122].

l) WJOG4407G (japanska studija)[123]

Tokom studije ispitana je neinferiornost protokola FOLFIRI/bev u odnosu na mFOLFOX/bev. U studiji je učestvovalo 395 pacijenata. Pacijenti su bili podjeljeni u dvije grupe. Grupa u kojoj su pacijenti sa mCRC-om liječeni protokolom FOLFIRI/bev imala je

197 pacijenata, a grupa u kojoj su pacijenti sa mCRC-om liječeni protokolom mFOLFOX/bev imala je 198 pacijenata. Medijana PFS-a bila je 12,1 mjesec u FOLFIRI/bev grupi i 10,7 mjeseci u mFOLFOX/bev grupi.

Medijana OS-a bila je 31,4 mjeseca u grupi FOLFIRI/bev i 30,1 mjesec u mFOLFOX/bev grupi. Ukupni terapijski odgovor (ORR) u grupi FOLFIRI/bev bio je 64 % i u grupi mFOLFOX/bev bio je 62 %[123].

U studiji koja je predmet ove doktorske disertacije grupa pacijenata koja je primala FOLFIRI/bev imala je statistički značajno bolje rezultate efikasnosti u odnosu na grupu pacijenata koja je liječena protokolom FOLFOX/bev. Potencijalni razlozi su:

- ⤵ Značajno veći broj pacijenata koji je primao adjuvantnu hemoterapiju (HT),
- ⤵ Značajno veći broj pacijenata koji su imali resekciju primarnog tumora,
- ⤵ Značajno veći broj pacijenata koji su primali duže indukcionu HT,
- ⤵ Značajno veći broj pacijenata koji su imali metastatsku bolest samo u jetri.

ORRu obe posmatrane grupe bio je visok i statistički značajno veći u grupi FOLFIRI/bev(70%) u odnosu na drugu grupu FOLFOX/bev (50%)ali i u odnosu na komparativne protokole iz literature kada se posmatra oligometastatska bolest.

Prepostavka je da je navedeno u direktnoj vezi sa činjenicom da se u obe posmatrane grupe pacijenata nalazio veliki broj njih sa lijevostranim tumorima kolona, te da je u grupi FOLFIRI/bev značajno veći broj pacijenata imao resekciju primarnog tumora i dodatno, 56,6% pacijenata imalo je samo metastaze u jetri. Rezultati studija prikazani u tabeli 6.7 potvrđuju da je ORR u grupama pacijenata koji imaju metastaze samo u jetri i do 85%(npr.OLIVIA ORR 81%, GONO 80%, BOXER 78%). U prilog visokom % ORR ide i činjenica da je prosječna dob pacijenata značajno niža (FOLFIRI/bev grupa 51 godina, FOLFOX/bev grupa 56 god). U BRiTE studiji, u grupi mlađoj od 65 godina OS je bio 26,0 mjeseci.

Poznato je da su desnostrani tumori kolona češći u žena,imaju viši stadij bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze, mucinozni su, imunogenični, mikrosatelitski nestabilni, češće RAS i BRAF mutirani i kao takvi lošije su prognoze. Lijevostrani tumori kolona imaju češće hromozomsku nestabilnost i ekspresiju EGFR, te veću VEGF-A, što je ciljno mjesto bevacizumaba.

U obe grupe pacijenata, u studiji koja je predmet ovog rada, bio je značajno veći broj lijevo- stranih tumora kolona (FOLFIRI/bev grupa 24/30 i FOLFOX/bev grupa 25/30) i obe su primale bevacizumab što je i dovelo do visokog ORR-a. Shodno tome, i vrijednosti PFS-a i OS-asu posljedično tome bile visoke, što podržavaju i literurni podaci.

Uticaj lokalizacije primarnog tumora kao prognostičkog faktora poznat je od ranije,a na značaj lokalizacije u efikasnost liječenja bevacizumabom ukazao je *Frank Jordani* grupa autora u analizi koja je publikovana 2018[124].

Praćeno je 1080 pacijenata u periodu 2003 – 2016. Posmatrani su pacijenti sa tumorom u lijevom kolonu u odnosu na pacijente sa tumorom u desnom kolonu i analiziran je njihov odgovor na terapiju.

Pacijenti su u terapijskom smislu (u svim linijama liječenja) bili podjeljeni u dvije grupe: grupa pacijenata koja je primala bevacizumab i hemoterapiju i grupa pacijenata koja je primala samo hemoterapiju.

OS lijevostranih tumora u grupi HT/bev bio je 31,5 mjeseci *versus* 18,4 mjeseci koliki je OS bio u grupi pacijenata koja je liječena samo HT. Za razliku od lijevostranih tumora, kod pacijenata sa desnostranim tumorima OS je u grupi pacijenata HT/bev bio 21,09 mjeseci, a u grupi pacijenata koja je primala samo HT OS je bio 18,5 mjeseci. Navedeno ukazuje na činjenicu da dodatak inhibitora angiogeneze, bevacizumaba, u liječenje pacijenata sa mCRC-om ima značajan uticaj na produžetak OS-a kod pacijenata koji imaju lijevostrane tumore, za razliku od desnostranih. Navedeno potvrđuju i analize rezultata provedenih studija tokom kojih su pacijenti sa mCRC-om liječeni hemoterapijskim protokolom uz dodatak inhibitora angiogeneze – bevacizumab. Nije nađena korist dodatkom bevacizumaba u liječenju pacijenata sa desnostranim tumorom, odnosno, kod istih nisu postignute više vrijednosti OS-a i to bez obzira da li su ovi pacijenti imali resekciju metastaza u jetri. Za razliku od navedenog, dodatak bevacizumaba tokom liječenja pacijenata sa lijevostranim tumorom uslovio je bolje rezultate liječenja i jasnu korist čak i kod pacijenata koji nisu podvrgnuti resekciji metastaza u jetri.

U toku su ispitivanja CMS grupa u odnosu na primarnu lokalizaciju, kao i značaj mikrookoline tumora na efekte liječenja, što će dati dodatne informacije u vezi navedenog.

Dodatak inhibitora angiogeneze, bevacizumaba, uticao je na operabilnost metastaza u jetri. Naime, u grupi pacijenata koja je liječena hemoterapijom uz dodatak bevacizumaba (HT/bev) njih 25,3% bilo je podvrgnuto resekciji metastaza u jetri, u odnosu na 18,6 % pacijenata u grupi koja je liječena samo hemoterapijom bez bevacizumaba (HT).

Takođe u meta analizi *Tobiasa* objavljenoj u *BMC Cancer* 2016 godine[125]analizirana je efikasnost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom u odnosu na samu hemoterapiju. Analizom je bilo obuhvaćeno 3914 pacijanta iz 9 studija koje su se ticale prve linije liječenja mCRC-a. U zaključku se navodi da su pacijenti koji su primali kombinaciju

HT/bevimali bolji ORR, PFS i OS. Među njima, nešto bolji ishodi bili su kod pacijenata koji su liječeni protokolima sa irinotekanom (što je slučaj i u studiji koja je predmet ovog rada).

Za parametar efikasnosti PFS u *Tobias* analiziHR je iznosio 0,69, a za OS 0,87 sa srednjom heterogenošću[125].

U studiji koja je predmet ovog rada u grupi FOLFIRI/bev HR za PFS iznosio je 1,18,a HR za OS iznosio je 1,48; u FOLFOX/bev grupi HR za PFS iznosio je 0,85 i HR za OS iznosio je 0,67.

Meta Analiza *Baraniskin-a* objavljena u *European Journal of Cancer* novembra 2018 godine online[126],obuhvatila je 7 randomizovanih studija u kojima je analiziran dodatak bevacizumaba hemoterapiji u prvoj liniji liječenja mCRC-a. Kada se isključe iz posmatranja pacijenti koji su primali bolus 5-FU onda je dodatak bevacizumaba uticao na produženje PFS-a u svim studijama, ali ne i na produženje OS-a, izuzev grupe koja je primala samo 5-FU kontinuan uz bevacizumab. Navedena meta analiza ima svoja ograničenja u različitim dizajnima i ciljevima studija kao i različitim molekularnim podgrupama pacijenata[126].

Tabela br. 32. Rezultati efikasnosti bevacizumaba u terapiji mCRC-au randomizovanim kliničkim ispitivanjima

Naziv studije i/ili autor	TERAPIJSKI PROTOKOL	BROJ pts	OS ^{a)}			PFS ^{a)}		ORR (%)
			MEDIJANA (mjeseci)	1 godina (%)	HR, P value	MEDIJANA (mjeseci)	HR, P ^{b)} value	
Bevacizumab sa fluoropirimidinima i irinotekanom (AVF2107g, Hurwitz)	IFL/placebo	411	15,6	63,4		6,2		34,8
	IFL/BV	402	20,3	74,3	0,66; P<0,001	10,6	0,54; P<0,001 P=0,004	44,8
	5-FU/FA/BV	110	18,3	68 ^a		8,8		40,0
Bevacizumab sa fluoropirimidinima plus oksaliplatin (NO16966 - Saltz)	XELOX/FOLFOX4/ placebo	701	19,9	72 ^a		8,0		49,2
	XELOX/FOLFOX4/Bev	699	21,3	79 ^a 0,89 (95 % CI 0,76-1,03) P=0,0769	9,4	0,83 (95 % CI 0,72-0,95) P=0,0023		46,5 P=0,31
	5-FU/FA	36	13,8	-		5,2 ^c		17
Bevacizumab sa fluoropirimidinima (Kabbinavar)	5-FU/FA/bev (5 mg/kg)	35	21,5	-	0,63	9,0 ^c	0,46; P=0,005 ^c	40
	5-FU/FA/bev (10 mg/kg)	33	16,1	-	1,17	7,2 ^c	0,66; P=0,217 ^c	24
	5-FU/FA/bev (pooled)	68	18,0	-	0,86	7,4 ^c	0,54; P=0,013 ^c	32
(Kabbinavar)	5-FU/FA/placebo	105	12,9	53 ^a		5,5		
	5-FU/FA/bev	104	16,6	63 ^a 0,79 (95% CI 0,56-1,10) P=0,159	9,2	0,50 (95% CI 0,34-0,73) P=0,0002 ^b		26 P=0,0552 ^b
	FU (ili kapecitabin)/ irinotekan/bev	745	26,6	- 0,94 (95% CI 0,78-1,14) P=0,539	-	-	-	-
BEAT	FOLFIRI/bev	503	23,7	-	-	11,6	-	-
(Garcia)	irinotekan/kapecitabin/bev	35	23,7	- 1,176 (95% CI 0,689-2,005) P=0,4997	10,3	-	-	62,8

Naziv studije i/ili autor	TERAPIJA	BROJ pts	OS			PFS		ORR (%)
			MEDIJANA (mjeseci)	1 godina (%)	HR, P value	MEDIJANA (mjeseci)	HR, P value	
BICC-C	FOLFIRI/bev	57	28	-	-	11,2	-	57,9
	mIFL	60	19,2	-	-	8,3	-	53,3
PACCE	Oksaliplatinski režim	410	24,5	-	-	11,4	-	48,0
	Irinotekanski režim	115	20,5	-	-	11,7	-	40,0
TREE-2	mFOLFOX6/bev	71	26,1	-	-	9,9	-	52,0
	bFOL/bev	70	20,4	-	-	8,3	-	49,0
	XELOX/bev	72	24,6	-	-	10,3	-	36,0
	irinotekan/kapecitabin/bev	35	25,2	-	0,4038 (95% CI 0,20-0,81) P=0,0176	11,3	-	71,4
WJOG4407G	FOLFIRI/bev	197	31,4	-	0,990 (95% CI 0,78-1,25) P=0,730	12,1	0,905 (95% CI 0,723-1,33) P=0,427	64
	mFOLFOX/bev	198	30,1	-	0,990 (95% CI 0,78-1,25) P=0,730	10,7	0,905 (95% CI 0,723-1,33) P=0,003	62
	FOLFIRI/bev	30	24,7	-	1,48 (95% CI 0,81-2,72) P=0,1552	15,6	1,18 (95% CI 0,65-2,13) P=0,5591	70
	FOLFOX/bev	30	19,9	-	0,67 (95% CI 0,37-1,23) P=0,1552	12,1	0,85 (95% CI 0,47-1,53) P=0,5591	50

^aizračunato po Kaplan-Meier survival curves; ^bP vrijednost objavljena od strane American Society of Clinical Oncology abstract, not in full publication; NR = not reported; CI = confidence interval; HR = Hazard ratio

6.2 Neželjena dejstvainhibitora angiogeneze - bevacizumaba- primjenjenog uz standardne hemioterapijske protokole tokom liječenja mCRC-a

Bezbjednosni ilisigurnosni profil inhibitora angiogeneze, bevacizumaba, ispitan je tokom kliničkih ispitivanja koja su uključivala preko 3500 onkoloških pacijenata sa različitim indikacijama: mCRC, lokalno uznapredovali ili metastatski karcinom pluća (karcinom nemalih stanica), metastatski karcinom dojke, karcinom bubrega i karcinom prostate rezistentan na hormonsku terapiju, a u kojima se bevacizumab primjenjivao kao monoterapija ili u kombinaciji s kemoterapijom.

Ozbiljni neželjene reakcije zabilježene tokom kliničkog ispitivanja **AVF2107gbile** su: hipertenzija gradusa 3 (11% *versus* 2,3%), koja je liječena standardnom terapijom, oralnim antihipertenzivima i pojava gastrointestinalnih perforacija (1,5%). Nije bilo statistički značajnog povećanja krvarenja gradusa 3 i gradusa 4 (2,5% *versus* 3,1%) ili tromboembolijskih događaja (16,1% *versus* 19,3 %). Na osnovu ove studije FDA je odobrila upotrebu bevacizumaba u kombinaciji sa hemioterapijom baziranim na 5-FU u prvoj liniji liječenja pacijenata sa mCRC-om[87].

Učestalost neželjenih reakcijazabilježenih tokom kliničkog ispitivanja **BRiTEpovezanih** sa bevacizumabom bila je niska i slična u sve tri studijske grupe, mada su pacijenti koji su primali bevacizumab imali nešto višu stopu neželjenih efekata (neželjene efekte višeg gradusa, ozbiljnije). Oni su obuhvatili tromboembolijske događaje, krvarenje gradusa 3 do 4 i gastrointestinalnu perforaciju. Incidencu nove ili pogorošanje ranije hipertenzije bila je viša među pacijentima koji su liječeni bevacizumabom u poređenju sa pacijentima koji su liječeni bez bevacizumaba (19,2% prema 24,6%) ili sa ukupnom populacijom pacijenata. Na ove rezultate uticalo je duže izlaganje bevacizumabu u odgovarajućoj grupi[116].

Tokom kliničkog ispitivanja **BEAT** u kome je primarni cilj bio bezbjednost, zabilježeni su sljedeći ozbiljni neželjeni događaji (gradusa 3-5) kod kojih je ustanovljena uzročno-posljedična veza sa bevacizumabom: hipertenzija (5,3%), krvarenje (3%), gastrointestinalna perforacija (2%), arterijski tromboembolizam (1 %), proteinurija(1 %) i komplikacije pri zarastanju rana (1%). 60-dnevni mortalitet bio je 3%[117].

Najčešće zabilježene neželjene reakcije bevacizumaba bile su: hipertenzija, umor, proliv i bolovi u trbuhu. Ove su se neželjene reakcije značajno češće javljale kod pacijenata liječenih bevacizumabom u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata. Međutim, u pravilu se radilo o neželjenim reakcijama blagog karaktera (gradus 1 i 2), koje su se lako rješavale i nisu zahtijevale prekid liječenja bevacizumabom.

Među najozbiljnijim neželjenim reakcijama koje su sejavljale tokom primjene bevacizumaba bile su: perforacije gastrointestinalnog sistema, krvarenja, arterijske tromboembolije.

U nastavku je dat pregled do danas zabilježenih neželjenih reakcija koje se, prema ocjeni uzročno-posljetične veze, mogu pripisati bevacizumabu.

Hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima je kod pacijenata liječenih bevacizumabom zabilježena povećana učestalost pojave hipertenzije svih gradusa, do 34%, u poređenju sa 14% kod pacijenata u kontrolnoj grupi. Hipertenzija gradusa 3 i 4 (koja je zahtijevala peroralnu primjenu antihipertenzivnih lijekova) kretala se od 3% do 17,9% kod pacijenata koji su liječeni bevacizumabom. Hipertenzija gradusa 4 (hipertenzivna kriza) pojavljivala se u najviše 1,0% pacijenata koji su liječeni bevacizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom, u poređenju sa najviše 0,2% pacijenata koji su liječeni samo istom tom vrstom hemoterapije.

Hipertenzija je u načelu dobro kontrolisana peroralnom primjenom antihipertenziva, kao što su inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, diuretici i blokatori kalcijumovih kanala. Rijetko je došlo do prekida liječenja bevacizumabom ili hospitalizacije. Vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi hipertenzivne encefalopatije, od kojih su neki imali smrtni ishod. Rizik od hipertenzije povezane sa bevacizumabom nije bio u korelaciji sa karakteristikama pacijenta na početku liječenja, bolešcu koja se liječi niti propratnim liječenjem.

Proteinurija

Proteinurija, prijavljena kao neželjena reakcija, bila je primjećena u 23,3% pacijenata liječenih bevacizumabom. Po težini se kretala od klinički asimptomatske, kratkotrajne, proteinurije u tragovima, do nefrotskog sindroma, ali u najvećem broju slučajeva riječ je bila o proteinuriji gradusa 1. Proteinurija zabilježena tokom kliničkih ispitivanja nije imala veze s poremećajem rada bubrega te je rijetko bio potreban trajni prekid liječenja.

Tokom kliničkih ispitivanja koja su sprovedena na pacijentima sa mCRC-om, proteinurija je prijavljena kao neželjena reakcija u 21,7% do 38,0% pacijenata liječenih bevacizumabom. Nije prijavljen nijedan slučaj proteinurije gradusa 4.

Perforacije gastrointestinalnog sistema

Kod pacijenata sa mCRC-om koji su liječeni bevacizumabom zabilježeni su ozbiljni slučajevi gastrointestinalne perforacije. Tokom kliničkih ispitivanja sprovedenih sa pacijentima koji su imali mCRC i koji su liječeni bevacizumabom, gastrointestinalna perforacija primijećena je u 1,4% do 2,0%. Od njih je 0,4% do 1% imalo smrtan ishod. Manifestacija ove neželjene reakcije razlikovala se obilježjima i ozbiljnošću, krećući se u rasponu od slobodnog vazduha vidljivog na rendgenskom snimku abdomena koji nije trebalo liječiti, do perforacije debelog crijeva s razvojem abdominalnog apscesa i smrtnim ishodom. Zajednička karakteristika u svim tim slučajevima bila je intraabdominalna upala uzrokovana ulkusom želuca, nekrozom tumora, divertikulitisom ili kolitisom koji je u vezi sa hemoterapijom.

Komplikacije pri zacjeljivanju rana

Kod 10% - 20% pacijenata koji su bili podvrgnuti opsežnijoj operaciji tokom liječenja bevacizumabom zabilježena je neželjena reakcija postoperacijskog krvarenja i komplikacija pri zacjeljivanju rana.

Krvarenje

Kod pacijenata liječenih bevacizumabom primijećeno je u 4,0% slučajeva krvarenje gradusa 3 i 4. Tokom kliničkih ispitivanja bilo značajne razlike u pojavi krvarenja u grupi pacijenata sa mCRC-om koji su liječeni bevacizumabom (3,1% - 5,1%) u poređenju sa kontrolnom skupinom (2,5% - 2,9%). Slučajevi krvarenja koji su zabilježeni tokom kliničkih ispitivanja bila su najčešće krvarenje tumora i u manjoj mjeri krvarenja u koži i sluznici.

Tokom kliničkih ispitivanja u grupi pacijenata sa mCRC-om liječenih bevacizumabom, krvarenje u vezi s tumorom primjećeno je kod 1% do 3% pacijenata. Dodavanje bevacizumaba nije rezultiralo znatnim povećanjem učestalosti pojave ili težine krvarenja (gradusi 3. ili 4).

Epistaksia prijavljena je u 22,0% do 34,3% pacijenata liječenih bevacizumabom. Takođe, bilo je i manje uobičajenih slučajeva blažeg krvarenja u koži i sluznici na mjestima mimo tumora, kao što je krvarenje iz desni ili vaginalno krvarenje.

Tromboembolijske komplikacije

U kliničkim ispitivanjima u kojima su učestvovali pacijenti oboljeli od mCRC-a, učestalost pojave tromboembolijskih komplikacija bila je slična u grupi pacijenata koji su liječeni bevacizumabom (18,0% - 19,4%) kao i kod pacijenata u kontrolnoj grupi (16,2% - 18,3%).

Učestalost pojave arterijskih tromboembolijskih događaja, u koje se ubrajaju cerebrovaskularni inzult (CVI), tranzitorni ishemijski atak (TIA), infarkti miokarda (IMs) te drugi arterijski tromboembolijski događaji, bila je viša među pacijentima koji su liječeni bevacizumabom (3,3% - 10,0%) u poređenju sa pacijentima iz kontrolne grupe (1,3% - 4,8%). U pet randomizovanih ispitivanja koja su obuhvatala ispitivanja u vezi sa mCRC-om (N=1745) arterijski tromboembolijski događaji pojavili su se u 4,5% (45/1004) pacijenata liječenih bevacizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom, u poređenju sa 2,0% (15/741) pacijenata koji su liječeni samo hemoterapijom. Kod pacijenata liječenih kombinacijom bevacizumaba i hemoterapije arterijski tromboembolijski događaji u 0,8% (8/1004) slučajeva doveli su do smrtnog ishoda. Kod pacijenata koji su liječeni samo hemoterapijom smrtni ishod izazvan arterijskim tromboembolijskim događajima prijavljen je u 0,4% (3/741) slučajeva. Cerebrovaskularni incidenti(uključujući i tranzitorne ishemijske atake) pojavili su se kod 2,2% pacijenata liječenih bevacizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom i kod 0,5% pacijenata liječenih samo hemoterapijom. Infarkt miokarda pojavio se kod 1,9% pacijenata liječenih bevacizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom i kod 1,1% pacijenata liječenih samo hemoterapijom.

Za razliku od arterijske tromboembolije, venski tromboembolijski događaji, uključujući trombozu dubokih vena, plućnu emboliju i tromboflebitis, pojavili su se kod 9,0% do 16,6% pacijenata liječenih bevacizumabom, u poređenju sa 13,5% do 15,2% pacijenata u kontrolnoj skupini. Nije bilo moguće utvrditi da li je uzrok tih neželjenih događaja karcinom od kojeg pacijent boluje, citotoksična hemoterapija, bevacizumab ili drugi faktori rizika.

Kongestivno zatajenje srca /kardiomiopatija

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju faze III metastatskog karcinoma dojke prijavljena je pojava kongestivnog zatajenja srca/kardiomiopatije kod 3% pacijentkinja liječenih bevacizumabom, u poređenju sa 1% pacijentkinja u kontrolnoj grupi.

Događaji su se po stepenu ozbiljnosti razlikovali i kretali su se od asimptomatskog smanjenja ejekcione frakcije lijeve komore do simptomatskih kongestivnih zatajenja srca za koje je bila potrebna hospitalizacija i liječenje.

Sve pacijentkinje liječene bevacizumabom prethodno su liječene antraciklinima (raspon kumulativne doze doktorubicina 240–360 mg/m²). Mnoge od tih pacijentkinja prethodno su liječene radioterapijom lijeve stranegrudnogkoša. Većina tih pacijentkinja pokazala je smanjenje simptoma i/ili poboljšanje funkcije lijeve komore nakon odgovarajućeg liječenja. Nema podataka o pacijentkinjamakoje su prije početka terapije imale kongestivno zatajenje srca stadijuma dva do četiri, jer su takve pacijentkinje isključene iz studija.

Kod pacijenata sa mCRC-om koji su liječeni bevacizumabom nije bilo povećane učestalosti kongestivnog zatajenja srca.

Starosna dob pacijenta kao faktor rizika za pojavu neželjenih reakcija

Podaci iz pet randomizovanih kliničkih ispitivanja pokazali su da su bolesnici stariji od 65 godina skloniji riziku od razvoja arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući cerebrovaskularni incident (CVI), tranzitorni ishemijski atak (TIA) te infarkt miokarda (IM) prilikom liječenja bevacizumabom. Kod pacijenata sa mCRC-om starosne dobi iznad iznad 65 godina, koji su primali bevacizumab, nije bilo povećanja učestalosti pojave neželjenih reakcija u vezi sa bevacizumabom, uključujući gastrointestinalne perforacije, komplikacije pri zacjeljivanju rana, hipertenziju, proteinuriju, krvarenje i kongestivno zatajenje srca/kardiomiopatiju, u poređenju sa kontrolnom grupom.

U studiji faze III u liječenju mCRC-a (**AVF2107g**), 114 od 392 pacijenata koji su liječeni bevacizumabom bilo je starije od 65 godina. Kod pacijenata starijih od 65 godina primjećena je povećana učestalost jedino leukopenije gradusa 3/4 (pojavila se sa učestalošću $\geq 5\%$)[87].

U studiji faze II u liječenju mCRC-a (**AVF2192g**)(127) većina pacijenata koji su liječeni bevacizumabom bila je starija od 65 godina (83%). Ukupni sigurnosni profil bevacizumaba iz te studije može se usporediti s profilom ukupne sigurnosti u studiji AVF2107g[87].

Laboratorijska odstupanja

Smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj leukocita i prisutnost proteina u urinu mogu imati veze s primjenom bevacizumaba.

U svim do danas provedenim kliničkim ispitivanjima u kojima su bili uključeni pacijenti liječeni bevacizumabom, najčešće primijećena laboratorijska odstupanja gradusa 3 i 4 bila su smanjeni broj neutrofila i smanjeni broj leukocita.

Laboratorijska odstupanja gradusa 3 i 4 koja susepojavljivala kod više od 5% pacijenata liječenih bevacizumabom uz hemoterapiju ili bez nje, bila su smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj leukocita, prisutnost proteina u urinu, smanjen nivo kalijuma u krvi, smanjen nivo fosfora u krvi, povećan nivo glukoze u krvi i povećan nivo alkalne fosfataze u krvi.

Češća pojava smanjenog broja neutrofila i smanjenog broja leukocita primijećena je u grupipacijenata koja je liječena bevacizumabom u kombinaciji s IFL protokolom i vjerojatno je u vezi sa povećanom koncentracijom SN38, aktivnog metabolita irinotekana.

U tabeli 6.6 dat je prikaz učestalosti najčešćih i najozbiljnih neželjenihreakcija koje su zabilježene tokom randomizovanih kliničkih ispitivanja sa bevacizumabom. Iz prikazanih podataka može se primjetiti da učestalost pojavljivanja neželjenih reakcija, kao i ozbiljnost istih u posmatranoj studiji i u obe grupe pacijenata (FOLFOX/bev i FOLFIRI/bev) odgovaraju literarnim podacima. Statistički značajno odstupanje uočeno je jedino za GI perforacije (13,3 % u FOLFOX/bev grupi i 6,7 % u FOLFIRI/bev grupi). U ostalim prikazanim studijama učestalost GI perforacije bila je do 4,0 %. Razlog za navedeno, posebno kada je u pitanju grupa FOLFOX/bev, nalazi se u činjenici da nije rađena resekcija primarnog tumora, odnosno, pacijenti su bili inoperabilni. U grupi FOLFOX/bev operabilno je bilo 23 od ukupno 30 pacijenata, dok je u grupi FOLFIRI/bev operabilno bilo 27 od ukupno 30 pacijenata (tabela 11).

U obe posmatrane grupe značajno su manje zastupljeni neželjeni efekti gradusa 3. i 4. u odnosu na literurne podatke, dok ukupna učestalost i vrsta neželjenih efekata odgovaraju posmatranim protokolima iz literature i konzistentni su.

U studiji koja je predmet ovog rada, učestalost neželjenih efekata rasla je sa brojem aplikacija, ali ne i ozbiljnost neželjenih reakcija (gradusi 3 i 4) koji su se javljali u pravilu u prva tri mjeseca liječenja.

Odgovor na značajno nižu stopu neželjenih reakcija gradusa 3 i 4 u obe grupe pacijenata treba tražiti u relativno malom uzorku, kao i u specifičnoj populaciji pacijenata i znatno mlađoj ukupnoj populaciji pacijenata u obe grupe, što potvrđuju i studije - bolja je tolerancija kod mlađe populacije.

Statistički značajno veći broj GI perforacija(u rasponu od pojave zraka na radiografskom snimku do perforacija i ileusa) bio je u obe grupe pacijenata: 6% u FOLFIRI/bev *versus* 13% u FOLFOX/bev grupi.

Učestalost se povećavala kod mlađih pacijenata sa neoperisanim primarnim tumorom (FOLFOX/bev grupa 76% pacijenata sa operisanim primarnim tumorom u odnosu na 93% pacijenata sa operisanim primarnim tumorom u FOLFIRI/bev grupi) i kod onih koji su primali adjuvantnu hemoterapiju. Navedeni razlozi, uz podatke da se radi o relativno maloj grupi pacijenata, mogu biti odgovor na uočeno odstupanje.

Očekivano, u grupi FOLFIRI/bev bilo je više mučnine i povraćanja,a u grupi FOLFOX/bev više leukopenija,neuropatija i više neželjenih efekata gradusa 3 i 4.

U grupi FOLFIRI/bev neželjeni efekti umor,proteinurija i hipertenzija javili su se samo kod pacijenata koji su primili od 9 do 12 ciklusa indukcione terapije.

Tabela br. 33. Neželjenereakcijebevacizumaba u randomizovanim kliničkim ispitivanjama

NEŽELJENA REAKCIJA (AE)	Hurwitz	Saltz	Kabbinavar		BRiTE	BEAT	Garcia	POSMATRANA STUDIJA	
	IFL/bev (n=397) (%)	FOLFOX/ XELOX/bev (n=694) %	5FU/FA/bev 5 mg/kg (n=35) %	5FU/FA/bev 10 mg/kg (n=32) %	Učestalost neželjenih reakcija bev (n=1953) %	FOLFIRI/bev (n=503) %	irinotekan/ kapecitabin/bev (n=35) %	FOLFIRI/bev (n=30) %	FOLFOX/bev (n=30) %
AE gradusa 3 i 4	85,0	80,0	74,0	78,0	NR	NR	NR	7,0	27,0
Leukopenija									
Gradusa 3 ili 4	37,0	NR	6,0	3,0	NR	NR	NR	0,0	23,3
Dijareja									
Gradusa 3 ili 4	32,4	NR	29,0	31,0	NR	NR	15,6	3,3	3,3
Neutropenija									
Gradusa 3 ili 4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	9,1	6,7	3,3
Hipertenzija									
bilo kog gradusa	22,4	-	11,0	28,0	-	32,0	5,7	30,0	26,7
Gradusa 3 ili 4	11,0	1,0	9,0	25,0	19,4	5,0	2,6	3,3	0,0
Tromboza									
bilo kog gradusa	19,4	-	26,0	13,0	1,8	1,0	NR	10,0	10,0
Gradusa 3 ili 4	-	2,0	14,0	6,0	NR	1,0	2,6	0,0	6,7
Hemoragija									
Gradusa 3 ili 4	3,1	2,0	0,0	9,0	2,4	3,0	4,3	0,0	0,0
Proteinurija									
bilo kog gradusa	26,5	-	23,0	28,0	-	10,0	11,4	13,3	16,7
Gradus 3	<1,0	<1,0	-	-	-	1,0	1,3	0,0	0,0
GI perforacija	1,5	<1,0	-	-	1,8	2,0	3,9	6,7	13,3

Nastavak tabela br. 33. Neželjenereakcijebevacizumaba u randomizovanim kliničkim ispitivanjama

NEŽELJENA REAKCIJA (AE)	XIA irinotekan/ kapecitabin/ bev (n=117) %	TRIBE FOLFIRI/bev	OLIVIA mFOLFOX6/bev (n=37)	WJOG44O7G		POSMATRANA STUDIJA	
	FOLFIRI/bev (n=195) %	FOLFOX/bev (n=198) %	FOLFIRI/bev (n=73) %	FOLFOX/bev (n=63) %			
AE gradusa 3 i 4	4,3	NR	84,0	NR	NR	7,0	27,0
Leukopenija							
Gradusa 3 ili 4	11,1	NR	NR	11,0	5,0	0,0	23,3
Dijareja							
Gradusa 3 ili 4	0,0	12,0	14,0	9,0	5,0	3,3	3,3
Neutropenija							
Gradusa 3 ili 4	0,0	14,0	35,0	45,0	55,0	6,7	3,3
Hipertenzija							
bilo kog gradusa	17,1	-	22,0	43,0	41,0	30,0	26,7
Gradusa 3 ili 4	0,0	2,0	5,0	3,0	6,0	3,3	0,0
Tromboza							
bilo kog gradusa	5,7	-	16,0	12,0	6,0	10,0	10,0
Gradusa 3 ili 4	0,0	10,0	16,0	8,0	3,0	0,0	6,7
Hemoragija							
Gradusa 3 ili 4	0,0	-	5,0	0,0	1,0	0,0	0,0
Proteinurija							
bilo kog gradusa	20,0	-	5,0	39,0	43,0	13,3	16,7
Gradus 3	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GI perforacija	2,8	0,0	0,0	4,0	3,0	6,7	13,3

6.3 Značaj terapije održavanju liječenju mCRC-a

Definisanje optimalne dužine trajanja prve linije liječenja mCRC-a je kompleksno i zavisi od kumulativne toksičnosti, ciljeva liječenja, od stanja pacijenta i kvaliteta života i od povećanja troškova liječenja. Ali, dužim liječenjem ostvaruju se više vrijednosti PFS-a i OS-a, što pokazuju i rezultati sprovedene studije koja je predmet ove doktorske disertacije. U tabeli 5.6. dat je pregled vrijednosti PFS-a i OS-a kod pacijenata u obe posmatrane grupe (FOLFOX/bev i FOLFIRI/bev) u zavisnosti od toga da li su primili devet i manje ciklusa hemoterapije ili su primili više od devet ciklusa. Medijana PFS-a i OS-a imala je više vrijednosti u podgrupama pacijenata koji su primili više od 9 ciklusa hemoterapije, bez obzira na terapijski režim.

Optimalna dužina liječenja mCRC intenzivnim hemoterapijskim protokolima sa bevacizumabom iznosi od 4 do 6 mjeseci (8-12 ciklusa).

Nakon završetka liječenja intenzivnom terapijom preporučuje se hemoterapija održavanja. Cilj terapije održavanja jeste obezbijediti dovoljnu supresiju tumora. Terapija održavanja ne može se provoditi hemoterapijskim protokolima za prvu liniju liječenja, već je neophodno vršiti značajne modifikacije ili prekide.

U nastavku su navedene studije koje podržavaju primjenu hemoterapije održavanja sa bevacizumabom u cilju boljeg PFS-a i OS-a što potvrđuju razultati i studije koja je predmet ove disertacije.

a) CAIRO3

U studiji je ispitivana efikasnost terapije održavanja tokom faze III u kojoj je bilo uključeno 558 pacijenata sa mCRC-om prethodno netretiranih. Nakon 6 ciklusa liječenja protokolom CAPOX/bev pacijenti su randomizovano podjeljeni (1:1) u grupu pacijenata koja je bila na terapiji održavanja CAP/Bev i na opservacijsku grupu. Prilikom ocjene rezultata pacijenti su posmatrani u odnosu na RAS, BRAF mutacije i MMR deficijenciju.

Bolji rezultatiza parametre OS i PFS postignuti su svim podgrupama u kojima su pacijenti primali terapiju održavanja, a naročito kod pacijenata sa RAS divljim i BRAF divljim tipovima tumora kao i BRAF mutiranim. Viša vrijednost OS-a za 3,4 mjeseca (21,6 *versus* 18,4) postignuta je kod pacijenata koji su bili na terapiji održavanja. Takođe, viša vrijednost PFS-a za 3 mjeseca (11,0 *versus* 8,0) zabilježena je kod pacijenata koji su bili na terapiji održavanja. URAS podgrupi pacijenata koja je bila na terapiji održavanja postignuta je vrijednost OS-a za 9,9 mjeseci viša nego u V600E BRAF mutiranoj podgrupi koja je takođe bila na terapiji održavanja (ukupno 25,7 mjeseci)[128].

b) GERCOR OPTIMOX2 STUDY

U studiji je ispitivan prekid terapije kod neresektabilne metastatske bolesti mCRC. Pacijenti su bili randomizovani u dvije grupe. Jedna grupa je (OPTIMOX1) primala je 6 ciklusa FOLFOX7, iza čega je primala leukovorin/5-FU do progresije, a onda je ponovo uključivan FOLFOX7. Druga grupa pacijenata (OPTIMOX2) primala je 6 ciklusa FOLFOX7 i nakon toga je slijedio potpuni prekid terapije, a potom je ponovo uključen FOLFOX7 pred progresiju tumora. Medjana PFS-a bila je 8,3 *versus* 6,7 u grupi OPTIMOX1 odnosno OPTIMOX2. Medjana OS-a bila je 24,6 *versus* 18,9 u grupi OPTIMOX1 odnosno OPTIMOX2. OS je kod pacijenata sa dobrom prognozom bio 28,7 mjeseci[129].

c) U AIO KRK 0207

U ovoj neinferiornoj studiji ocjenjeno je da li je izostanak terapije održavanja ili terapija održavanja samo sa bevacizumabom neinferiora u odnosu na terapiju održavanja koja je bazirana na fluoropirimidinima uz dodatak bevacizumaba. Pacijenti su randomizovani u tri grupe. Cilj je bio ocjeniti efikasnost ova tri različita pristupa u terapiji održavanja.

Medjana PFS-a bila je 6,3 mjeseca u grupi pacijenata koja je primala fluoropirimidine sa bevacizumabom, 4,6 mjeseci u grupi koja je primala samo bevacizumab i 3,5 mjeseci u grupi pacijenata koja nije primala terapiju održavanja.

Medjana OS-a je bila 20,2 mjeseca u grupi pacijenata koja je primala terapiju održavanja sa bevacizumabom, 21,9 mjeseci u grupi pacijenata koja je primala samo bevacizumab, i 23,1 mjesec u grupi pacijenata koja nije primala terapiju održavanja.

U zaključku studije je izneseno da određivanje terapije održavanja zavisi od kliničke slike pacijenta i molekularnog profila i da određivanje terapije održavanja predstavlja zasebnu fazu liječenja [130].

6.4 Jetrene metastaze u liječenju mCRC-a

Poseban entitet i izazov u liječenju mCRC-a predstavljaju pacijenti koji imaju metastaze samo u jetri.

Oko 30 % pacijenata sa mCRC-om ima metastaze koje su ograničene samo na jetru. Ovi pacijenti i umiru sa metastazama samo u jetri. Resekcija metastaza kod pomenute podgrupe pacijenata značajna je opcija liječenja. Ova karakteristika mCRC-a nije značajna za karcinome drugih lokaliteta.

Grupa pacijenata sa metastazama u jetri predstavlja odličnu podlogu za primjenu multidisciplinarnosti u onkologiji, od kojih se kombinuje hemoterapija, radiofrekventna ablacija, stereotaksijsko zračenje, hemoembolizacija, a sve u cilju povećanja operabilnosti i postizanja kurativnosti u liječenju. Da je važno dovesti ove pacijente u potencijalnu resekabilnost govori činjenica da je 5-godišnje preživljavanje kod pacijenata koji su prošli resekciju 55,2 % u odnosu na 19,5 % kod pacijenata kod kojih nije mogla da se uradi jetrena resekcija, a desetogodišnje preživljavanje se bilježi kod 25 % pacijenata koji su prošli resekciju.

Dole navedene studije (tabela 34) pokazale su da je moguće stvoriti uslove za resekciju jetre kod 10 % - 15 % slučajeva nakon primjene intenzivnih hemoterapijskih protokola sa bevacizumabom, što značajno utiče i na ukupan terapijski odgovor (ORR). Navedene podatke podržava i naše istraživanje gdje je resekcija jetrenih metastaza rađena u 16,67 % u grupi FOLFIRI/bev, a u 10 % u grupi FOLFOX/bev, što je značajno uticalo na povećanje ORR-a u grupi FOLFIRI/bev (70 %).

U svim navedenim studijama, koje obrađuju pacijente sa metastazama samo u jetri, potvrđena je opravdanost primjene hemoterapijskih protokola u cilju konverzije tretmana u operativnost.

Nakon kurativnih resekcija jetrenih metastaza kliničke studije podržavaju primjenu bevacizumaba uz hemoterapiju (HEPATICA studija) gdje je dvogodišnji period bez bolesti za pacijente koji su primali CAPOX/bev iznosio 70 % u odnosu na one koji su primali samo CAPOX 52 %.

U studiji koja je predmet ovog rada, u grupi pacijenata koji su bili na terapiji FOLFIRI/bev bilo je 17 pacijenata sa metastazama samo u jetri (56,7 %), a u grupi FOLFOX/bev 7 pacijenata (23,3 %) (slike 10. i 11). Navedena razlika je uticala i na bolje rezultate efikasnosti liječenja u grupi FOLFIRI/bev u odnosu na grupu FOLFOX/bev (više vrijednosti PFS-a, OS-a i ORR-a).

Tabela br. 34.Konverzija hemoterapijskog modela liječenja kod pacijenata sa *liver-limited disease* (LLD)[107]

Studija	Hemoterapijski protokol	Kontrolna studija	N	RR, %	Resekcija jetre, %
Vie-LM-Bev[131]	CAPOX + bevacizumab	Ne	56	73	93
CELIM[132]	FOLFOX6/FOLFIRI + cetuksimab	Ne	106	70	33
GONO[133]	FOLFOXIRI + bevacizumab	Ne	30	80	40
POCHER[134]	Chrono-IFLO + cetuksimab	Ne	43	79	60
BOXER[135]	CAPOX + bevacizumab	Ne	45	78	40
OLIVIA[136]	FOLFOXIRI + bevacizumab <i>versus</i> FOLFOX + bevacizumab	Da	80	81 <i>versus</i> 62	49 <i>versus</i> 23 (R0)
Ye et al.[137]	FOLFIRI/FOLFOX ± cetuksimab	Da	116	57 <i>versus</i> 29	26 <i>versus</i> 7 (R0)

CAPOX (XELOX), kapecitabin i oksaliplatin; Chrono-IFLO, vremenski moduliran irinotekan, 5-fluorouracil, leukovorin i oksaliplatina; FOLFIRI, infuzija 5-fluorouracila, leukovorina i irinotekana; FOLFOX, infuzija 5-fluorouracila, leukovorina i oksaliplatine; FOLFOXIRI, infuzija 5-fluorouracila, leukovorina, irinotekana i oksaliplatine; RR – stepen odgovora.

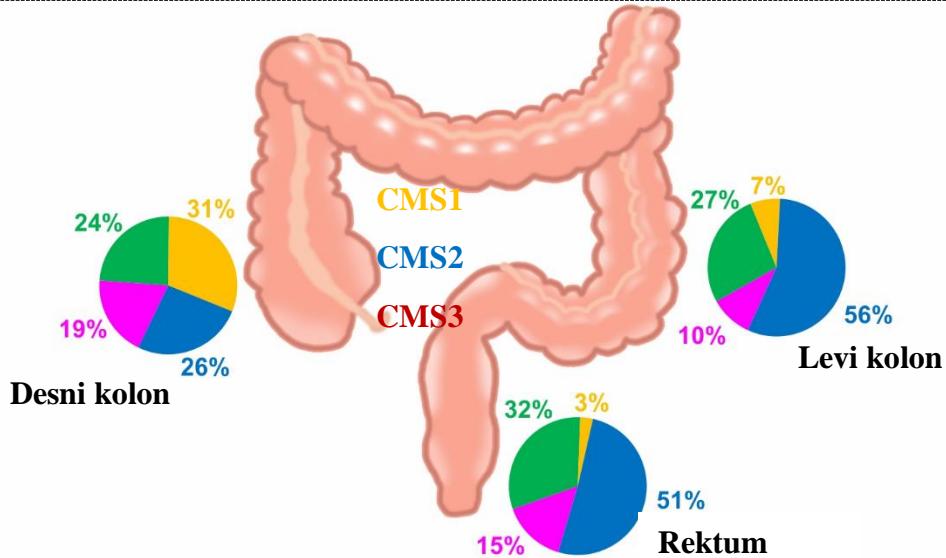
6.5 Nova saznanja i mogući smjerovi u liječenju mCRC

Značaj molekularnog testiranja KRAS, NRAS, BRAF HER2 i MSI, te značaj određivanja podtipova CMS 1-4, distribucija podtipova u odnosu na desni i lijevi kolon, te značaj mikrookoline tumora koji se trenutno istražuje u studijama biće osnov za odabir optimalnog hemoterapijskog protokola, biološkog agensa ili imunoterapije.

Podanaliza studija FIRE3[138]i CALGB[139], koju je uradio *Dan Aderkai* prikazao na *ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2018* (ESMO World GI 2018) , govori kako i na koji način terapijski odgovor zavisi od mikrookuženja tumora. Na primjeru bevacizumaba je objasnio na koji način mikrookruženje tumora utiče na odgovor pacijenta na primjenjeni režim liječenja, odnosno, da najlošiji odgovor na terapiju bevacizumabom daju pacijenti sa CMS4 tipom, potom sa CMS 1, a najbolji sa CM3 tipom. Na ovo je ukazao *iMoona* ESMO kongresu 2017 godine kad je postavio hipotezu da višak fibroblasta i monocita može da objasni rezistenciju na bevacizumab u CMS1 i CMS4 podgrupi. Ujedno, navedeni činioci (fibroblasti i monociti) utiču i na otpuštanje alternativnih proangiogenih faktora koji pomažu patološku vaskularizaciju tumora.Primjećeno je i da fibroblasti i monociti, pod uticajem oksaliplatine, mogu da antagonizuju efekat cetuksimaba preko IL-17A. Postavilo se pitanje da li je oksaliplatin bolji izbor za bevacizumab(prvenstveno za grupe CMS1, a onda iCMS2 iCMS4).Činjenicu da CMS4 podgrupa slabo reaguje na bevacizumab podrzava i studija AGITG MAX[140].

CMS1 MSI Imuni	CMS2 Kanonikal	CMS3 Metabolički	CMS4 Mezenhimalni
14 %	37 %	13 %	23 %
MSI, CIMP visok, hipermutacija	SCNA visok	Mješovit MSI status, SCNA nizak, CIMP* nizak	SCNA ** visok
BRAF mutacija		KRAS mutacija	
Imuna infiltracija i aktivacija	WNT i MYC aktivacija	Metabolička deregulacija	Infiltracija strome TGF-β*** aktivacija, angiogeneza
Slabije preživljavanje nakon relapsa			Slabije preživljavanje bez relapsai slabije ukupno preživljavanje

*CIMP – eng. CpG Island Methylator Phenotype **SCNA – eng. somatic copy number alterations *** TGF-β – eng. Transforming growth factor β			



Slika br. 29. Distribucija CMS podtipova u odnosu na desni i lijevi kolon

U lijevom kolonu zastupljenost podtipova je slijedeća: CMS2 (48%) i CMS4 (32%), CMS3 (13%) i CMS1(19%), a u desnom kolonu zastupljenost je: CMS1 (37%) i CMS4 (29%), potom CMS2 (23%) i CMS3 (12%) (slika 29).

Unazad 15-ak godina smatralo se da irinotekan i oksaliplatin imaju "identičan" klinički terapijski efekat što je i potvrdila studija GERCOR iz 2004. godine, ali novija saznanja govore da je dejstvo citostatika takođe određeno mikrookruženjem, te da oksaliplatin, nezavisno od biološkog agensa, najbolje djeluje na CMS2 podtip, pa onda na CM1 i CMS4 i zanemarljivođelovanje je zapaženo kod CMS3 podtipa[141].

Za razliku od oksaliplatine, irinotekan nezavisno djeluje od biološkog agensa i to najviše u CMS4 podgrupi, potom u CMS1, a onda manje, ali podjednako u CMS2 i CMS3.

Navedena istraživanja i zapažanja zaslužuju posebnu pažnju u cilju što racionalnije kliničke primjene antineoplastika i predstavlja predmet dalnjih istraživanja.

Američko društvo kliničke onkologije (eng. *American Society of Clinical Oncology-ASCO*) proglašilo je imunoterapiju za najveći klinički napredak u liječenju karcinoma za 2016. godinu. Uprkos godinama frustracije, počinjemo da uviđamo neki uspjeh kroz korištenje imunoterapijskog pristupa u kolorektalnom karcinomu, kroz PD-1 inhibiciju u MSI-H karcinomima. *National Comprehensive Cancer Network -NCCN* preporuke danas omogućavaju primjenu imunoterapije sa nivolumabom ili pembrolizumabom kod pacijenata koji imaju odgovarajuće karakteristike (dMMR ili MSI). Drugi imunoterapeutici su još uvijek u fazi istraživanja.

Takođe, nastoji se uticati na mikrosatelitski stabilne tumore, pa se ciljano liječenje MSS karcinoma i nehipermutiranih karcinoma ne čini tako daleko.

MEK i PD-L1 kombinacije su strogo testirane, multipli agensi i kombinacije su u razvoju, a mnoge kompanije su usmjerile fokus i ulaganja prema imunoterapeuticima. Zanemarena u ovom pregledu, ali imajući je na umu, značajan uspjeh je zabilježen korišćenjem prilagodljive ćelijske terapije putem tumor infiltrujućih limfocita (TILs) kod karcinoma debelog crijeva. Dakle, čini se da imunoterapijske strategije u liječenju karcinoma idu punom brzinom naprijed. Uprkos činjenici da nas očekuju mnogi neuspjesi na ovom putu, ostaje razlog za veliki optimizam.

7 ZAKLJUČAK

Primjena inhibitora angiogeneze bevacizumaba uz hemoterapijske protokole FOLFIRI i FOLFOX predstavlja danas standard u prvoj liniji liječenja i preporuku nivoa IA u ESMO i NCCN vodičima.

Multimodalnost i multidisciplinarnost u liječenju mCRC-a uz molekularnu analizu daju najbolje mogućnosti za najbolje liječenje.

1. Ukupan terapijski odgovor (ORR) je statistički značajno različit kod ispitivanih grupapacijenata sa mCRC-om koji su u prvoj liniji liječenja tretirani protokolima FOLFIRI/bev, odnosno, FOLFOX/bev.
2. Ukupan terapijski odgovor bio je veći u grupi FOLFIRI/bev (70 %) *versus* 50 % u grupi FOLFOX/bev.
3. Period preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) je statistički značajno različit u korist grupe pacijenata sa mCRC-om koja je liječena u prvoj liniji primjenom hemoterapijskog protokola FOLFIRI/bev (PFS=15,6 mjeseci;) *versus* FOLFOX/bev (PFS=12,1 mjesec)
4. Period ukupnog preživljavanja (OS) statistički je značajno različit u korist grupe pacijenata sa mCRC-om koja je liječena u prvoj liniji primjenom hemoterapijskog protokola FOLFIRI/bev (OS=24,6 mjeseci) *versus* FOLFOX/bev (OS=19,8 mjeseci).
5. Sigurnosni profil u obe ispitivane grupe pacijenata koji su u prvoj liniji liječeni primjenom dva hemoterapijska protokola u kombinaciji sa inhibitorom angiogeneze, bio je prihvatljiv u odnosu na literturne podatke po vrsti i po učestalosti.
6. Inhibitor angiogeneze, bevacizumab, nije značajno uticao na sigurnosni profil hemoterapije.
7. U grupi pacijenata liječenih primjenom hemoterapijskog protokola FOLFIRI/bev statistički je bio veći broj gastrointestinalnih neželjenih reakcija, a u grupi pacijenata liječenih primjenom hemoterapijskog protokola FOLFOX/bev statistički je bio veći broj neuropatija.
8. U obe grupe pacijenata zabilježen je statistički značajno manji broj neželjenih reakcija gradusa 3 i 4 u odnosu na literturne podatke.

8 LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.
2. WHO. <https://www.who.int/gho/DATABASE/en/>. (pristupljeno 15.12.2018)
3. IzzzR. Srpske Zdravstveno stanje stanovništva u 2017. godini <http://www.phi.rs.ba/index.php?view=publikacije&id=publikacije>. 2017. (pristupljeno 15.12.2018)
4. D Eljuga KK, M Turić. Klinička Onkologija. 1988.
5. Libutti S, Salz L, Willett C, Levine R. Chapter 57: Cancer of the colon. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology 10th ed Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2015.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. cell. 2011;144(5):646-74.
7. Van Cutsem E, Dicato M, Arber N, Berlin J, Cervantes A, Ciardiello F, et al. Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2009. Annals of oncology. 2010;21(suppl_6):vi1-vi10.
8. Koido S, Ohkusa T, Homma S, Namiki Y, Takakura K, Saito K, et al. Immunotherapy for colorectal cancer. World journal of gastroenterology: WJG. 2013;19(46):8531.
9. Kerr D. Clinical development of gene therapy for colorectal cancer. Nature Reviews Cancer. 2003;3(8):615.
10. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. The Lancet. 1998;352(9138):1413-8.

11. Tebbutt N, Cattell E, Midgley R, Cunningham D, Kerr D. Systemic treatment of colorectal cancer. *European Journal of Cancer*. 2002;38(7):1000-15.
12. Koido S, Homma S, Takahara A, Namiki Y, Tsukinaga S, Mitobe J, et al. Current immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011;2011.
13. Weng D, Song B, Durfee J, Sugiyama V, Wu Z, Koido S, et al. Induction of cytotoxic T lymphocytes against ovarian cancer-initiating cells. *International journal of cancer*. 2011;129(8):1990-2001.
14. Weng D, Song B, Koido S, Calderwood SK, Gong J. Immunotherapy of radioresistant mammary tumors with early metastasis using molecular chaperone vaccines combined with ionizing radiation. *The Journal of Immunology*. 2013;191(2):755-63.
15. Boon T, Coulie PG, Van den Eynde B. Tumor antigens recognized by T cells. *Immunology today*. 1997;18(6):267-8.
16. Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annual review of immunology*. 1991;9(1):271-96.
17. Finn OJ. Cancer immunology. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(25):2704-15.
18. Toes RE, Ossendorp F, Offringa R, Melief CJ. CD4 T cells and their role in antitumor immune responses. *Journal of Experimental Medicine*. 1999;189(5):753-6.
19. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nature medicine*. 2003;9(3):269.
20. Tanaka Y, Morita CT, Tanaka Y, Nieves E, Brenner MB, Bloom BR. Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human $\gamma\delta$ T cells. *Nature*. 1995;375(6527):155.
21. Kabelitz D, Wesch D, Pitters E, Zöller M. Potential of human $\gamma\delta$ T lymphocytes for immunotherapy of cancer. *International journal of cancer*. 2004;112(5):727-32.

22. Corvaisier M, Moreau-Aubry A, Diez E, Bennouna J, Mosnier J-F, Scotet E, et al. V γ 9V δ 2 T cell response to colon carcinoma cells. *The Journal of Immunology*. 2005;175(8):5481-8.
23. Roder JC, Pross HF. The biology of the human natural killer cell. *Journal of clinical immunology*. 1982;2(4):249-63.
24. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63(1):11-30.
25. Cheng M, Chen Y, Xiao W, Sun R, Tian Z. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cellular & molecular immunology*. 2013;10(3):230.
26. Saito S, Harada Y, Morodomi Y, Onimaru M, Yoshida K, Kyuragi R, et al. Ex vivo generation of highly purified and activated natural killer cells from human peripheral blood. *Human gene therapy methods*. 2013;24(4):241-52.
27. Hallett WH, Ames E, Motarjemi M, Barao I, Shanker A, Tamang DL, et al. Sensitization of tumor cells to NK cell-mediated killing by proteasome inhibition. *The Journal of Immunology*. 2008;180(1):163-70.
28. Wennerberg E, Sarhan D, Carlsten M, Kaminskyy VO, D'arcy P, Zhivotovsky B, et al. Doxorubicin sensitizes human tumor cells to NK cell-and T-cell-mediated killing by augmented TRAIL receptor signaling. *International journal of cancer*. 2013;133(7):1643-52.
29. Goldmann E. The growth of malignant disease in man and the lower animals: with special reference to the vascular system. *The Lancet*. 1907;170(4392):1236-40.
30. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1990;82(1):4-7.
31. Ide A. Vascularization of the Brown-Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber. *Am J Roentg*. 1939;42:891.
32. Jain RK, Munn LL, Fukumura D. Dissecting tumour pathophysiology using intravital microscopy. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(4):266.
33. Jain RK, Schlenger K, Hockel M, Yuan F. Quantitative angiogenesis assays: progress and problems. *Nature medicine*. 1997;3(11):1203.

34. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New england journal of medicine*. 1971;285(21):1182-6.
35. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *nature*. 2000;407(6801):249.
36. Bouck N, Stellmach V, Hsu SC. How tumors become angiogenic. *Advances in cancer research*. 69: Elsevier; 1996. p. 135-74.
37. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298.
38. Dvorak HF. Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor: A Critical Cytokine in Tumor Angiogenesis and a Potential Target for Diagnosis and Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(21):4368-80.
39. Patan S, Munn LL, Jain RK. Intussusceptive microvascular growth in a human colon adenocarcinoma xenograft: a novel mechanism of tumor angiogenesis. *Microvascular research*. 1996;51(2):260-72.
40. Patan S, Munn LL, Tanda S, Roberge S, Jain RK, Jones RC. Vascular morphogenesis and remodeling in a model of tissue repair: blood vessel formation and growth in the ovarian pedicle after ovariectomy. *Circulation research*. 2001;89(8):723-31.
41. Patan S, Tanda S, Roberge S, Jones RC, Jain RK, Munn LL. Vascular morphogenesis and remodeling in a human tumor xenograft: blood vessel formation and growth after ovariectomy and tumor implantation. *Circulation research*. 2001;89(8):732-9.
42. Jain RK, Carmeliet PF. Vessels of death or life. *Scientific American*. 2001;285(6):38-45.
43. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nature medicine*. 2003;9(6):685.
44. Duda DG, Cohen KS, Kozin SV, Perentes JY, Fukumura D, Scadden DT, et al. Evidence for incorporation of bone marrow-derived endothelial cells into perfused blood vessels in tumors. *Blood*. 2006;107(7):2774-6.
45. Isner JM. Myocardial gene therapy. *Nature*. 2002;415(6868):234.

46. Rafii S, Lyden D, Benezra R, Hattori K, Heissig B. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(11):826.
47. Sajithlal GB, McGuire TF, Lu J, Beer-Stolz D, Prochownik EV. Endothelial-like cells derived directly from human tumor xenografts. *International journal of cancer*. 2010;127(10):2268-78.
48. Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, Todaro M, Invernici G, Cenci T, et al. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. *Nature*. 2010;468(7325):824.
49. Wang R, Chadalavada K, Wilshire J, Kowalik U, Hovinga KE, Geber A, et al. Glioblastoma stem-like cells give rise to tumour endothelium. *Nature*. 2010;468:829.
50. Duda DG, Munn LL, Jain RK, Kozin SV. Neovascularization After Irradiation: What is the Source of Newly Formed Vessels in Recurring Tumors? *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(12):899-905.
51. Ergun S, Hohn HP, Kilic N, Singer BB, Tilki D. Endothelial and hematopoietic progenitor cells (EPCs and HPCs): hand in hand fate determining partners for cancer cells. *Stem cell reviews*. 2008;4(3):169-77.
52. Aicher A, Rentsch M, Sasaki K, Ellwart JW, Fandrich F, Siebert R, et al. Nonbone marrow-derived circulating progenitor cells contribute to postnatal neovascularization following tissue ischemia. *Circulation research*. 2007;100(4):581-9.
53. Kozin SV, Duda DG, Munn LL, Jain RK. Is vasculogenesis crucial for the regrowth of irradiated tumours? *Nature reviews Cancer*. 2011;11(7):532-.
54. Rafii S, Lyden D, Benezra R, Hattori K, Heissig B. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer*. 2002;2(11):826-35.
55. Fukumura D, Duda DG, Munn LL, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: novel insights through intravital imaging in pre-clinical models. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*. 2010;17(3):206-25.

56. Melder RJ, Koenig GC, Witwer BP, Safabakhsh N, Munn LL, Jain RK. During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium. *Nat Med.* 1996;2(9):992-7.
57. Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer cell.* 2005;8(4):299-309.
58. Qu Z, Van Ginkel S, Roy AM, Westbrook L, Nasrin M, Maxuitenko Y, et al. Vascular endothelial growth factor reduces tamoxifen efficacy and promotes metastatic colonization and desmoplasia in breast tumors. *Cancer research.* 2008;68(15):6232-40.
59. LeCouter J, Ferrara N. EG-VEGF and Bv8: a novel family of tissue-selective mediators of angiogenesis, endothelial phenotype, and function. *Trends in cardiovascular medicine.* 2003;13(7):276-82.
60. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature.* 2000;407(6801):242.
61. Maeshima Y, Sudhakar A, Lively JC, Ueki K, Kharbanda S, Kahn CR, et al. Tumstatin, an endothelial cell-specific inhibitor of protein synthesis. *Science.* 2002;295(5552):140-3.
62. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *cell.* 1997;88(2):277-85.
63. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *cell.* 1994;79(2):315-28.
64. Kalluri R. Angiogenesis: Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nature Reviews Cancer.* 2003;3(6):422.
65. Fukumura D, Xu L, Chen Y, Gohongi T, Seed B, Jain RK. Hypoxia and acidosis independently up-regulate vascular endothelial growth factor transcription in brain tumors *in vivo*. *Cancer research.* 2001;61(16):6020-4.

66. Garkavtsev I, Kozin SV, Chernova O, Xu L, Winkler F, Brown E, et al. The candidate tumour suppressor protein ING4 regulates brain tumour growth and angiogenesis. *Nature*. 2004;428(6980):328.
67. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):2039-49.
68. Xu L, Fukumura D, Jain RK. Acidic Extracellular pH Induces Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Glioblastoma Cells via ERK1/2 MAPK Signaling Pathway MECHANISM OF LOW pH-INDUCED VEGF. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(13):11368-74.
69. Brown EB, Campbell RB, Tsuzuki Y, Xu L, Carmeliet P, Fukumura D, et al. In vivo measurement of gene expression, angiogenesis and physiological function in tumors using multiphoton laser scanning microscopy. *Nature medicine*. 2001;7(7):864.
70. Fukumura D, Jain RK. Role of nitric oxide in angiogenesis and microcirculation in tumors. *Cancer metastasis reviews*. 1998;17(1):77-89.
71. Helmlinger G, Endo M, Ferrara N, Hlatky L, Jain RK. Formation of endothelial cell networks. *Nature*. 2000;405(6783):139-41.
72. Tsuzuki Y, Fukumura D, Oosthuysen B, Koike C, Carmeliet P, Jain RK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) modulation by targeting hypoxia-inducible factor-1alpha--> hypoxia response element--> VEGF cascade differentially regulates vascular response and growth rate in tumors. *Cancer Res*. 2000;60(22):6248-52.
73. Blouw B, Song H, Tihan T, Bosze J, Ferrara N, Gerber HP, et al. The hypoxic response of tumors is dependent on their microenvironment. *Cancer cell*. 2003;4(2):133-46.
74. Dellian M, Helmlinger G, Yuan F, Jain RK. Fluorescence ratio imaging of interstitial pH in solid tumours: effect of glucose on spatial and temporal gradients. *British journal of cancer*. 1996;74(8):1206-15.
75. Fukumura D, Yuan F, Monsky WL, Chen Y, Jain RK. Effect of host microenvironment on the microcirculation of human colon adenocarcinoma. *The American journal of pathology*. 1997;151(3):679-88.

76. Gohongi T, Fukumura D, Boucher Y, Yun CO, Soff GA, Compton C, et al. Tumor-host interactions in the gallbladder suppress distal angiogenesis and tumor growth: involvement of transforming growth factor beta1. *Nat Med.* 1999;5(10):1203-8.
77. Hobbs SK, Monsky WL, Yuan F, Roberts WG, Griffith L, Torchilin VP, et al. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1998;95(8):4607-12.
78. Monsky WL, Mouta Carreira C, Tsuzuki Y, Gohongi T, Fukumura D, Jain RK. Role of host microenvironment in angiogenesis and microvascular functions in human breast cancer xenografts: mammary fat pad versus cranial tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2002;8(4):1008-13.
79. Tsuzuki Y, Mouta Carreira C, Bockhorn M, Xu L, Jain RK, Fukumura D. Pancreas microenvironment promotes VEGF expression and tumor growth: novel window models for pancreatic tumor angiogenesis and microcirculation. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology.* 2001;81(10):1439-51.
80. Yuan F, Salehi HA, Boucher Y, Vasthare US, Tuma RF, Jain RK. Vascular permeability and microcirculation of gliomas and mammary carcinomas transplanted in rat and mouse cranial windows. *Cancer Res.* 1994;54(17):4564-8.
81. Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature.* 2002;416(6878):279-80.
82. Jain RK, Safabakhsh N, Sckell A, Chen Y, Jiang P, Benjamin L, et al. Endothelial cell death, angiogenesis, and microvascular function after castration in an androgen-dependent tumor: role of vascular endothelial growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1998;95(18):10820-5.
83. Jain RK, Duda DG, Willett CG, Sahani DV, Zhu AX, Loeffler JS, et al. Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy. *Nature reviews Clinical oncology.* 2009;6(6):327-38.

84. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*. 2005;307(5706):58-62.
85. Jain RK. Taming vessels to treat cancer. *Scientific American*. 2008;298(1):56-63.
86. Ramanujan S, Koenig GC, Padera TP, Stoll BR, Jain RK. Local imbalance of proangiogenic and antiangiogenic factors: a potential mechanism of focal necrosis and dormancy in tumors. *Cancer Res*. 2000;60(5):1442-8.
87. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(23):2335-42.
88. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*. 2005;438(7070):932-6.
89. Jain RK, Carmeliet PF. Vessels of death or life. *Scientific American*. 2001;285(6):38-45.
90. Drebini JA JN. Cancer of lower gastrointestinal tract, In: JE Niederhuber, ed. *Current therapy in oncology*. Current therapy in oncology ed1993. 426-31 p.
91. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(10):2479-516.
92. Roth A, Klingbiel D, Yan P, Fiocca R, Delorenzi M, Labianca R, et al. Molecular and clinical determinants of survival following relapse after curative treatment of stage II-III colon cancer (CC): Results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):3504-.
93. Roth AD, Tejpar S, Yan P, Fiocca R, Dietrich D, Delorenzi M, et al. Stage-specific prognostic value of molecular markers in colon cancer: Results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15_suppl):4002-.
94. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#colon

95. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24 Suppl 6:vi64-72.
96. Desch CE, Benson 3rd A, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8512-9.
97. Brændengen M, Tveit KM, Hjermstad MJ, Johansson H, Berglund Å, Brandberg Y, et al. Health-related quality of life (HRQoL) after multimodal treatment for primarily non-resectable rectal cancer. Long-term results from a phase III study. *European journal of cancer*. 2012;48(6):813-9.
98. Byström P, Frödin J-E, Berglund Å, Wilking N, Glimelius B. Phase I study of UFT plus leucovorin with radiotherapy in patients with inextirpable non-rectal gastrointestinal cancer. *Radiotherapy and oncology*. 2004;70(2):171-5.
99. Schiebe ME, Reese T, Wenz F, Schmidberger H, Engenhart-Cabillic R, Dunst J, et al. Phase I study of oral uracil and Tegafur plus leucovorin and pelvic radiation in patients with recurrent rectal cancer. *Anti-cancer drugs*. 2002;13(10):1005-9.
100. Jakobsen A, Ploen J, Vuong T, Appelt A, Lindebjerg J, Rafaelsen SR. Dose-effect relationship in chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a randomized trial comparing two radiation doses. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(4):949-54.
101. Vestermark LW, Jacobsen A, Qvortrup C, Hansen F, Bisgaard C, Baatrup G, et al. Long-term results of a phase II trial of high-dose radiotherapy (60 Gy) and UFT/l-leucovorin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC). *Acta oncologica*. 2008;47(3):428-33.
102. Schmoll H-J. Do we need oncology trials tailored for the elderly or frail? *The Lancet*. 2011;377(9779):1725-7.

103. Su X, Lacouture ME, Jia Y, Wu S. Risk of high-grade skin rash in cancer patients treated with cetuximab—an antibody against epidermal growth factor receptor: systemic review and meta-analysis. *Oncology*. 2009;77(2):124-33.
104. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(17):1731-40.
105. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncologica*. 2010;49(3):287-97.
106. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of afibbercept 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(28):3499-506.
107. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(8):1386-422.
108. Schmoll HJ. Development of treatment for advanced colorectal cancer: infusional 5-FU and the role of new agents. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1996;32A Suppl 5:S18-22.
109. Middleton G, Cunningham D. Current options in the management of gastrointestinal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1995;6 Suppl 1:17-25; discussion -6.
110. Govindan R, DeVita VT. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology Review: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
111. Trott A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al., editors. CTCAE v3. 0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in radiation oncology*; 2003: Elsevier.

112. Welch S, Spithoff K, Rumble R, Maroun J, Group GCDS. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Annals of oncology*. 2009;21(6):1152-62.
113. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*. 2011;105(1):58-64.
114. Fuchs CS, Marshall J, Barreco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):689-90.
115. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3523-9.
116. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5326-34.
117. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009;20(11):1842-7.
118. 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(12):1539-44.
119. Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, Cats A, Creemers GJ, Schrama JG, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch

- Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2008;19(4):734-8.
120. Schmoll HJ, Cunningham D, Sobrero A, Karapetis CS, Rougier P, Koski SL, et al. Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III). J Clin Oncol. 2012;30(29):3588-95.
121. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009;27(5):672-80.
122. Sobrero AF, Young S, Balcewicz M, Chiara S, Carrion RP, Mainwaring P, et al. Phase IV study of first-line bevacizumab plus irinotecan and infusional 5-FU/LV in patients with metastatic colorectal cancer: AVIRI. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(18_suppl):4068-.
123. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T, Murata K, et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016;27(8):1539-46.
124. Jordan F, Grundmann N, Schenkirsch G, Maerkl B, Messmann H, Anthuber M, et al. Impact of Primary Tumor Localization on the Efficacy of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer. Anticancer research. 2018;38(9):5539-46.
125. Botrel TEA, Clark LGO, Paladini L, Clark OAC. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC cancer. 2016;16:677.
126. Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, Graeven U, Holch JW, Schmiegel W, et al. Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A

systematic review and meta-analysis. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;106:37-44.

127. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr U-P. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. Journal of cancer research and clinical oncology. 2010;136(5):737-43.
128. Goey KK, Elias SG, van Tinteren H, Laclé MM, Willems SM, Offerhaus GJA, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. 2017;28(9):2128-34.
129. Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR study. 2006;24(18_suppl):3504-.
130. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens C-C, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. 2015;16(13):1355-69.
131. 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. Journal of clinical oncology. 2008;26(11):1830-5.
132. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab H-R, 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. The lancet oncology. 2010;11(1):38-47.
133. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as

first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2010;11(9):845-52.

134. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettorre G, Zeuli M, Campanella C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *British journal of cancer*. 2010;103(10):1542.
135. 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. *Annals of oncology*. 2011;22(9):2042-8.
136. 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. *Annals of Oncology*. 2014;26(4):702-8.
137. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, Wei Y, Zhu D-X, Zai S-Y, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(16):1931-8.
138. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2014;15(10):1065-75.
139. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(9):e431-e42.
140. Tebbutt NC, Gebski V, Wilson K, Cummins M, Chua Y, Robinson B, et al. International randomized phase III study of capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev), and mitomycin C (MMC) in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the AGITG MAX trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15S):4023-.

141. Song N, Pogue-Geile KL, Gavin PG, Yothers G, Kim SR, Johnson NL, et al. Clinical outcome from oxaliplatin treatment in stage II/III colon cancer according to intrinsic subtypes: secondary analysis of NSABP C-07/NRG oncology randomized clinical trial. 2016;2(9):1162-9.

9 PRILOZI

9.1 Najčešće skraćenice u tekstu

5-FU	5-Fluorouracil
ADL	Uobičajene dnevne aktivnosti
APC	eng. <i>Adenomatous polyposis coli</i>
ASCO	Američko društvo kliničke onkologije (eng. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
bFGF	Osnovni faktor rasta fibroblasta (eng. <i>Basic Fibroblast Growth factor</i>)
BP	Krvni pritisak (eng. <i>Blood Pressure</i>)
CA 19.9	Karcinomski antigen 19.9
CEA	Karcinoembrionalni antigen (eng. <i>Carcinoembryonic Antigen</i>)
CI	Interval pouzdanosti (eng. <i>Confidence Interval</i>)
CIMP	eng. <i>CpG Island Methylator Phenotype</i>
CMS	Podtipovi kolorektalnog karcinoma (eng. <i>Consensus Molecular Subtype</i>)
CRC	Kolorektalni karcinom (eng. <i>Colorectal cancer</i>)
CRM	Cirkumferentna resekcionalna margina
CT	Kompjuterizovane tomografije (eng. <i>Computed Tomography Scan</i>)
CTCAE	eng. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0</i>
CVI	Cerebrovaskularni incident
DDC	eng. <i>Dopa decarboxylase (aromatic L-amino acid decarboxylase)</i>
dMMR	Deficitarnost nepodudarne popravke
EGFR	Receptor epidermalnog faktora rasta (eng. <i>epidermal growth factor receptor - EGFR; ErbB-1; HER1 in humans</i>)
EMA	Evropska agencija za lijekove (eng. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Evropskog udruženja onkologa (eng. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
FA	Folinska kiselina
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove (eng. <i>Food and drug administration</i>)
FOLFIRI	5-FU/leukovorin/irinotekan
FOLFOX	5-fluorouracil/leukovorin/oksaliplatina
FU/FA	Fluorouracil, folinska kiselina
GLOBOCAN	eng. <i>Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence</i>

HIPEC	Intraoperativna aplikacija citostatika kombinovana s hipertermijom (eng. <i>Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy</i>).
HR	Omjer hazarda (eng. <i>Hazard Ratio</i>)
HT	Hemoterapija
IARC	Međunarodne Agencije za istraživanje karcinoma (eng. <i>International Agency for cancer research</i>)
IARC	eng. <i>International Agency for Research on Cancer</i>
IHC	eng. <i>Immunohistochemistry</i>
IL	Interleukin
IM	Infarkt miokarda
LDH	Laktat dehidrogenaza
LF	Leukovorin, Fluorouracil
LLN	Prihvaćena vrijednost na osnovu velikog broja urađenih eksperimenata (eng. <i>Law of large numbers</i>)
LV	Leukovorin
mCRC	Metastatski kolorektalni karcinom (eng. <i>metastatic colorectal carcinoma</i>)
MRI	Magnetna rezonanca (eng. <i>Magnetic resonance imaging</i>)
MSI	Mikrosatelitska nestabilnost (eng. <i>Microsatellite Instability</i>)
MSI-H	Disfunkcija <i>mismatch</i> popravke gena (eng. <i>microsatellite high</i>).
MSI-L 1/5	Niskofrekventni mikrosatelitski nestabilni tumorci (eng. <i>Microsatellite Low Frequency Instability</i>)
MSS 0/5	Mikrosatelitski stabilni (eng. <i>Microsatellite Stable</i>)
MUT	Mutiran (eng. <i>Mutant</i>)
NCCN	eng. <i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NCIC CTC	eng. <i>National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria</i>
NED	Stanje bez dokaza o postojanju bolesti (eng. <i>No Evidence of Disease</i>)
ORR	Ukupan terapijski odgovor (eng. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	ukupno preživljavanje (eng. <i>Overall Survival</i>)
PD 1	eng. <i>Programmed cell death protein 1</i>
PD L1+	eng. <i>Programmed death-ligand 1+</i>
PFS	Preživljavanje do progresije bolesti (eng. <i>Progression Free Survival</i>)

PLGF	Placentalni faktor rasta (eng. <i>Placental growth factor</i>)
RECIST	eng. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RR	eng. <i>Response rate</i>
SAD	Sjedinjene Američke Države
SBRT	Stereotaksičko zračenje jetrenih metastaza (eng. <i>Stereotactic Body Radiotherapy</i>)
SCNA	eng. <i>Somatic copy number alterations</i>
SDF1α	Alfa faktor porijeklom iz strome (eng. <i>Stromal cell-derived factor α</i>)
SNPs	eng. <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TEM	Totalna ekscizija mezorektuma
TGF	Transformišući faktor rasta (eng. <i>Transforming Growth Factor</i>)
TIA	Tranzitorni ishemijski atak
TP	Timidin fosforilaza
TPN	Totalna parenteralna ishrana (eng. <i>Total parenteral nutrition</i>)
ULN	Gornja granica normalnih vrijednosti (eng. <i>Upper Limit of Normal</i>)
VEGF	Vaskularni endotelni faktor rasta (eng. <i>Vascular endothelial growth factor</i>)
WBC	Broj bijelih krvnih zrnaca (eng. <i>Number of white blood cells</i>)
WNL	Unutar normalnih granica (eng. <i>Within normal limits</i>)
WT	eng. <i>Wild type</i>

BIOGRAFIJA

Saša Jungić je rođen 11.02.1966. godine u Banjaluci, gdje je završio osnovnu školu i srednju Medicinsku školu.

1994. godine završio je Medicinski Fakultet u Banjaluci. Specijalizaciju iz interne medicine završio je 2002. godine. Nakon toga, svoje stručno usavršavanje nastavlja pri Institutu za Onkologiju i Radiologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, gdje 2004. godine završava subspecijalizaciju iz medicinske onkologije. Magistarske studije je završio 2013. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci.

Nakon završenog fakulteta radio je kao ljekar opšte prakse u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Domu Zdravlja Kneževo.

Od 1996. godine radi na Klinici za Onkologiju Kliničkog centra u Banjaluci.

Dugi niz godina (od 1998. godine) radi istovremeno i kao saradnik na Katedri za Onkologiju na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci.

Od 2004 do 2012 radio je kao Nacionalni koordinator za maligne bolesti u Republici Srpskoj bio je predsjednik Komisije za citostatike Fondazdravstvenog osiguranja RS (FZORS). Učestvovao je u razvoju zdravstvene zaštite iz oblasti onkologije - sarađivao je sa strukovnim udruženjima, zdravstvenim ustanovama, Svjetskom zdravstvenom organizacijom i drugim međunarodnim organizacijama, što je rezultiralo donošenjem prve liste citostatika i formiranjem dnevnih onkoloških bolnica u Republici Srpskoj.

Od 2007 do 2009 bio je član Komisije za lijekove Agencije za lijekove Republike Srpske, a od 2009. do 2018. bio je član Komisije za lijekove BiH pri Agenciji za lijekove i medicinska sredstva.

Učestvovao je na brojnim stručnim, kao i naučnim skupovima i bio autor i koautor preko 40 stručnih i naučnih radova. Jedan je od koautora i nekoliko izdanja Registra lijekova RS/BiH, i Vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostiku i lijeчењe više vrsta tumora

Bio je predavač na mnogim nacionalnim i međunarodnim stručnim i naučnim skupovima.

2009. stekao je zvanje primarijusa, a 2010. godine dobio je nagradu od Komore doktora medicine za postignute rezultate i doprinos struci.

Od 2016. godine predsjednik je Udruženja onkologa Republike Srpske.

Izuzetno zalaganje i angažman u struci koje je pokazao dr Saša Jungić u dosadašnjem radu, urodili su brojnim postignutim rezultatima i priznanjima od strane kolega iz zemlje i šireg okruženja.Oženjen je i otac dvoje djece.

Izjava 1.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem
da je doktorska disertacija

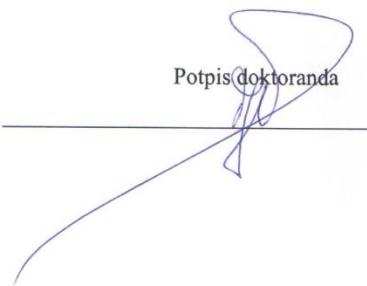
**ZNAČAJ PRIMJENE INHIBITORA ANGIOGENEZE U LIJEĆENJU
METASTATSKOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

**THE ROLE OF THE INHIBITOR OF ANGIOGENESIS IN THE TREATMENT OF
METASTATIC COLORECTAL CARCINOMA**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica

U Banjoj Luci, 2019.

Potpis doktoranda



Izjava 2.

**Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci
da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom**

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

**ZNAČAJ PRIMJENE INHIBITORA ANGIOGENEZE U LIJEĆENJU
METASTATSKOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

koja je moje autorsko delo, učini javno dostupnom.

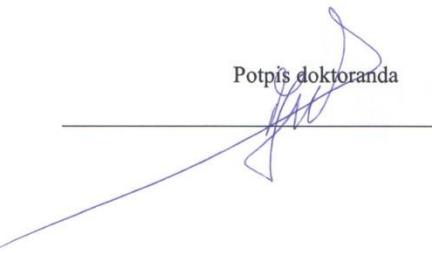
Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u d i g i t a l n i r e p o z i t o r i j u m Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (*Creative Commons*) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. *Autorstvo – nekomercijalno – djeliti pod istim uslovima*
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - djeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, 2019.

Potpis doktoranda



Izjava 3.

**Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije
doktorske disertacije**

Ime i prezime autora: **Saša Jungić**

Naslov rada: **Značaj primjene inhibitora angiogeneze u liječenju metastatskog
kolorektalnog karcinoma**

Mentor: **Prof. dr Dušan Jovanović**

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju
sam predao za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, 2019.

Potpis doktoranda

