

Lijevi i desni kolorektalni karcinom - razlike u farmakoterapiji

Škvorc, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:762998>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Tena Škvorc

**Lijevi i desni kolorektalni karcinom – razlike u
farmakoterapiji**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za Farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Petri Turčić na pomoći, strpljenju te uloženom vremenu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Najviše zahvaljujem svojoj obitelji, prijateljima i Marku što su uvijek bili uz mene i učinili mi ovaj period života ljepšim.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. KOLOREKTALNI KARCINOM.....	1
1.2. ANATOMSKE RAZLIKE	1
1.3. EPIDEMIOLOGIJA	2
1.4. PATOFIZIOLOGIJA.....	3
1.4.1. Ključne genetske i epigenetske promjene	3
1.4.2. Putovi karcinogeneze	3
1.4.3. Molekularne značajke lijevog i desnog kolorektalnog karcinoma.....	4
1.5. ČIMBENICI RIZIKA	5
1.5.1. Dob, spol i rasa.....	5
1.5.2. Genetska predispozicija.....	6
1.5.3. Životne navike.....	6
1.5.4. Intestinalna mikrobiota.....	8
1.5.5. Upalne bolesti crijeva.....	8
1.6. KLASIFIKACIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA	9
1.7. KLINIČKA SLIKA	10
1.7.1. Metastatski kolorektalni karcinom	10
1.8. DIJAGNOSTIKA KOLOREKTALNOG KARCINOMA	11
1.8.1. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva	12
1.9. LIJEČENJE	12
2. OBRAZLOŽENJE TEME	14
3. MATERIJALI I METODE	15
4. REZULTATI I RASPRAVA	16
4.1. KEMOTERAPIJA.....	16
4.1.1. Kemoterapijski režimi	18
4.1.2. Uvođenje kemoterapije	18
4.2. CILJANA TERAPIJA.....	22
4.2.1. Ciljana terapija usmjerena na EGFR.....	22
4.2.2. Ciljana terapija usmjerena na VEGF.....	25
4.2.3. Ciljana terapija usmjerena na BRAF protein	29
4.2.4. Ciljana terapija usmjerena na HER2-pozitivni tumor	30
4.2.5. Ciljana terapija usmjerena na TRK-protein	32
4.2.6. Ostala ciljana terapija	33
4.3. INHIBITORI IMUNOSNIH KONTROLNIH TOČAKA	35

4.3.1. Inhibitori PD-1	35
4.3.2. Inhibitori CTLA-4	36
5. ZAKLJUČCI	38
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	39
7. LITERATURA	41
8. SAŽETAK/SUMMARY	49
Temeljna dokumentacijska kartica	51

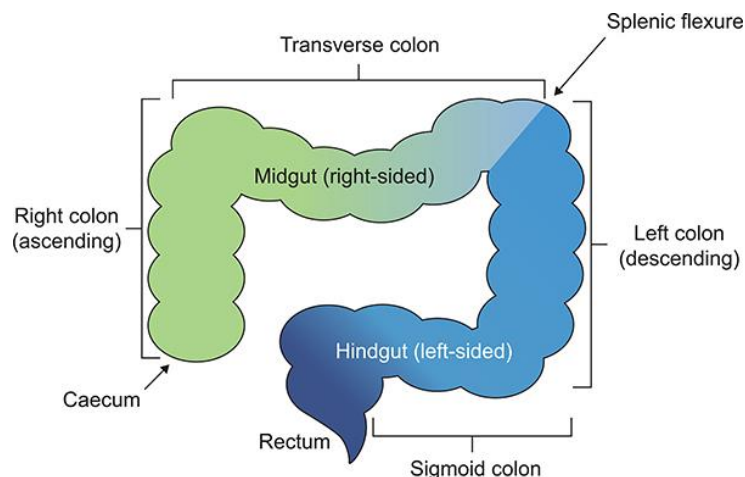
1. UVOD

1.1. KOLOREKTALNI KARCINOM

Kolorektalni karcinom (CRC, engl. *colorectal cancer*) heterogena je bolest koja zahvaća debelo crijevo. Prema anatomskom položaju razlikuju se lijevi i desni kolorektalni karcinom koji, iako zahvaćaju isti organ, pokazuju različito ponašanje (Baran i sur., 2018.). Nakon karcinoma dojke i karcinoma pluća, kolorektalni je karcinom treći po broju novodijagnosticiranih slučajeva u oba spola u svijetu, a drugi po smrtnosti nakon karcinoma pluća (Sung i sur., 2021). Kao takav, CRC predstavlja veliki financijski i javnozdravstveni problem (Xi i sur, 2021).

1.2. ANATOMSKE RAZLIKE

Debelo crijevo dugo je oko 1,6 m, a proteže se od ilealnog ušća do analnog otvora. Dijeli se na slijepo crijevo, obodno crijevo, ravno crijevo i analni kanal. Obodno crijevo dodatno je podijeljeno na uzlazni, poprečni, silazni i sigmoidalni dio (Krpmotić-Nemanić i Marušić, 2007). Desni CRC zahvaća područja nastala iz srednjeg crijeva koja obuhvaćaju slijepo crijevo te uzlazni dio i oko dvije trećine poprečnog dijela obodnog crijeva. Zadnja trećina poprečnog crijeva, silazni i sigmoidalni dio obodnog crijeva te ravno crijevo nastaju iz stražnjeg crijeva i mjesta su razvoja lijevog CRC-a. Kao granica lijeve i desne strane debelog crijeva koristi se lijenalna fleksura, pa se dio proksimalno od lijenalne fleksure smatra desnom, a distalno od nje lijevom stranom (Slika 1) (Stintzing i sur., 2017).



Slika 1: Podjela debelog crijeva na lijevu i desnu stranu (preuzeto iz Stintzing i sur., 2017)

Ovisno o zahvaćenoj strani, kolorektalni se karcinomi razlikuju i histološki. Adenokarcinomi su najčešći kolorektalni karcinomi, s nešto većom učestalošću u pacijenata s lijevim CRC-om. S druge strane, u pacijenata s desnim CRC-om češće su dijagnosticirani mucinozni, nediferencirani i karcinomi sa stanicama izgleda prstena pečatnjaka (Benedix i sur., 2010).

1.3. EPIDEMIOLOGIJA

Prema podacima GLOBOCAN-a, u 2020. godini broj novodijagnosticiranih slučajeva karcinoma iznosio je oko 19,2 milijuna, od čega je u čak 10% slučajeva bio CRC što ga čini trećim najčešćim karcinomom u svijetu. Prema smrtnosti, CRC zauzima drugo mjesto u svijetu s otprilike 9,4% od ukupnog broja smrtnih slučajeva uzrokovanih malignim bolestima, a koji je iznosio nešto više od 9,9 milijuna. Incidencija CRC-a značajno varira među regijama, a može se smatrati svojevrsnim pokazateljem socioekonomskog razvoja pojedine države. Najveću incidenciju pokazuju razvijene regije kao što su Sjeverna Amerika, Australija, Novi Zeland, Istočna Azija i Europa, no sve veći porast bilježe zemlje u razvoju u kojima se značajno mijenjaju životne navike stanovništva (Sung i sur., 2021). Regije se mogu podijeliti u tri skupine ovisno o indeksu ljudskog razvoja (HDI, engl. *human development index*), a svaku skupinu karakterizira različito kretanje stopa incidencije i mortaliteta. U zadnjih deset godina zemlje srednjeg HDI-a poput Brazila, Kine i baltičkih država, bilježe porast i mortaliteta i incidencije, a kao jedan od mogućih razloga, navodi se ekonomska tranzicija. S druge strane, Kanada, UK, Danska i ostale države visokog HDI-a, iako bilježe porast incidencije, stopa mortaliteta se smanjuje što je vjerojatno posljedica puno boljih mogućnosti u liječenju. Treća skupina obuhvaća zemlje najvećeg HDI-a, poput SAD-a, Japana, Francuske i Islanda koje osim mortaliteta, pokazuju i smanjenje incidencije, kao rezultat i naprednijeg liječenja, ali i prevencije (Rawla i sur., 2019). Više od 90% pacijenata s dijagnosticiranim CRC-om je starije od 50 godina, no posljednjih godina bilježi se porast incidencije među mlađom populacijom (Baran i sur., 2018). Ovisno o anatomske položaju CRC-a, lijevi CRC razvija se češće nego desni CRC (Kotromanović i sur., 2019; Benedix i sur., 2010; Nawa i sur., 2008).

Prema podacima Registra za rak, u Hrvatskoj je CRC najčešća maligna bolest s prosječnim brojem novooboljelih od oko 3600 godišnje, dok se prema smrtnosti od malignih bolesti nalazi na drugom mjestu. Češće se javlja u muškaraca i starijoj životnoj dobi. Na razini Europe, Hrvatska je prema incidenciji deveta po redu, a prema smrtnosti zauzima drugo mjesto (<https://www.hzjz.hr>).

1.4. PATOFIZIOLOGIJA

1.4.1. Ključne genetske i epigenetske promjene

Glavni događaj koji prethodi inicijaciji i daljnjoj progresiji CRC-a je gubitak genetske i epigenetske stabilnosti koji dovodi do akumulacije mutacija i promjena u onkogenima i tumor supresorskim genima. Posljedično tome, stanice debelog crijeva podliježu malignoj transformaciji, a najčešće se radi o intestinalnim matičnim stanicama smještenima na dnu crijevnih kripti (Kuipers i sur., 2015). U karcinogenezi CRC-a glavnim aberacijama smatraju se mikrosatelitna nestabilnost (MSI, engl. *microsatellite instability*), fenotip metilatora CpG otoka (CIMP, engl. *CpG island methylator phenotype*) i kromosomska nestabilnost (CIN, engl. *chromosomal instability*) (Xi i Xu, 2021). U više od 80% slučajeva CRC-a prisutna je kromosomska nestabilnost koja rezultira raznim promjenama kromosoma, kako brojčanim tako i strukturalnim (Grady i Markowitz, 2015). Neki od mehanizama koji dovode do CIN-a su defekti u segregaciji kromosoma, disfunkcija telomera, gubitak heterozigotnosti i pogreške u popravku DNA. CIMP podrazumijeva epigenetsku promjenu koja se odnosi na metilaciju CpG otoka, a uslijed njihove hipermetilacije unutar promotorskih regija tumor supresorskih gena inhibira se transkripcija istih. MSI se odnosi na nestabilnost mikrosatelitne DNA odnosno na dijelove DNA s kratkim ponavljajućim dijelovima, a koja se javlja zbog defekta u popravku DNA (Kim i sur., 2018). Budući da se hipermetilacijom CpG otoka mogu inaktivirati geni odgovorni za popravak DNA, CRC koji pokazuje visok stupanj MSI-a u većini slučajeva je i CIMP-pozitivan (Keum i Giovannucci, 2019).

1.4.2. Putovi karcinogeneze

Tri su glavna puta karcinogeneze kojima se opisuje razvoj CRC-a. Adenom-karcinom slijed odnosno klasični put, najčešći je put razvoja većine slučajeva CRC-a. Kao preteča karcinomu smatra se adenom koji nastaje kao posljedica akumuliranih genetskih i epigenetskih promjena. Tumor-supresorski gen *APC* inaktivira se uslijed mutacija nakon čega slijedi inaktivacija signalnog puta Wnt/ β -katenin, što u konačnici rezultira nekontroliranom staničnom proliferacijom i razvojem adenoma. Mutacija onkogene *KRAS*, a potom i inaktivacija tumor supresorskog gena *TP53* podupirat će daljnji razvoj adenoma u karcinom. Navedeni put razvoja CRC-a najčešće se povezuje s CIN pozitivnim CRC-om. Put preko nazubljenih adenoma naziva se još i alternativnim putem. Najprije mutacija onkogene *BRAF* putem MAP

kinaze aktivira nekontroliranu staničnu proliferaciju koja vodi do razvoja hiperplastičnog polipa. Daljnju progresiju polipa do nazubljenog adenoma, a potom i do karcinoma potiče CIMP. Treći put karcinogeneze uključuje kroničnu upalu, a obuhvaća svega 2% slučajeva CRC-a. Pod utjecajem kronične upale najprije se javlja nedefinirana displazija koja s vremenom progredira do karcinoma. U odnosu na klasični put karcinogeneze, ovdje se u ranoj fazi najprije javlja mutacija gena *TP53*, a tek kasnije mutacija gena *APC*. Neovisno o kojem se putu karcinogeneze radi, na početku su uvijek prisutne benigne lezije kojima je potrebno 10 do 15 godina da progrediraju u karcinom (Keum i Giovannucci, 2019).

1.4.3. Molekularne značajke lijevog i desnog kolorektalnog karcinoma

Lijevi i desni CRC pokazuju različite molekularne karakteristike (Slika 2). Na desnoj strani najčešće se razvija CRC kojeg karakterizira visoka razina CIMP-a i MSI-a, dok se CIN-pozitivni CRC češće razvija na lijevoj strani debelog crijeva. CRC desne strane povezuje se s povećanom frekvencijom mutacija gena *RAS* i *BRAF*, fosfoinozimid 3-kinaza signalnog puta, ali i gena za receptor transformirajućeg faktora rasta- β (*TGF- β 2*) (Kim i sur., 2018). Kod CRC-a lijeve strane učestalije su mutacije gena *APC*, *TP53* i *KRAS*. Češće je prisutna i pretjerana ekspresija amfiregulina i epiregulina, liganada receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR), te pojačana signalizacija putem EGFR-a i receptora tipa 2 za humani epidermalni faktor rasta (HER2). Vrlo važan čimbenik u progresiji CRC-a je vaskularni endotelni faktor rasta-1 (VEGF-1), a čija je ekspresija značajno veća u slučaju lijevog CRC-a (Stintzing i sur., 2017).



Slika 2: Razlike u molekularnim karakteristikama između lijevog i desnog CRC-a (preuzeto iz Kim i sur., 2019)

1.5. ČIMBENICI RIZIKA

Niz čimbenika doprinosi povećanju rizika za razvoj CRC-a. Iako se na određene čimbenike, kao što su osobna i obiteljska anamneza, dob, spol i rasa te genetska predispozicija, ne može utjecati, promjenom određenih životnih navika rizik razvoja CRC-a može se reducirati (Hossain i sur., 2022).

1.5.1. Dob, spol i rasa

Životna dob smatra se jednim od značajnijih rizičnih faktora, što dokazuje i činjenica da je čak oko 90% slučajeva CRC-a dijagnosticirano u osoba starijih od 50 godina (Thélin i Sikka, 2015). Rizik od pojave CRC-a u osoba starijih od 65 godina je skoro pa tri puta veći u odnosu na one starosti od 50 do 64 godina, dok je i do 30 puta veći u odnosu na osobe u dobi od 25 do 49 godina (Rawla i sur., 2019). Nekoliko studija pokazalo je kako je dob pacijenata s dijagnosticiranim desnim CRC-om nešto veća u odnosu na pacijente s dijagnosticiranim lijevim CRC-om (Kotromanović i sur, 2019; Jess i sur., 2013; Benedix i sur., 2010). Muški spol skloniji je razvoju CRC-a. Razlike u incidenciji i mortalitetu uočavaju se uglavnom nakon 50. godine, kada je stopa incidencije 1,4 puta veća u odnosu na žene, a stopa mortaliteta veća 1,5 puta (Keum i Giovannucci, 2019). Žene naspram muškaraca pokazuju veću sklonost razvoja desnog CRC-a koji je često dijagnosticiran u poodmakloj fazi, što je

možda i razlog nižoj petogodišnjoj stopi preživljavanja u žena (Kim i sur., 2015). Razlike se uočavaju i kod pripadnika različitih rasa, te najveće stope incidencije i mortaliteta pokazuju pripadnici crne rase, i žene i muškarci. Slijede ih pripadnici bijele rase, Azijati, a potom Nativni Amerikanci (Hossain i sur., 2022).

1.5.2. Genetska predispozicija

Kolorektalni se karcinom u većini slučajeva javlja sporadično, no u 35 do 40% slučajeva radi se o CRC-u kojeg se povezuje s određenim nasljednim komponentama. One uključuju slučajeve CRC-a unutar obitelji, nasljedne sindrome, ali i neke druge nasljedne mutacije (Xi i Xu, 2021). U općoj populaciji zemalja visoke incidencije, za razvoj CRC-a prije 75. godine, rizik iznosi oko 5%, a značajno se povećava u pojedinaca s CRC-om u obiteljskoj anamnezi. Rizik je oko dva puta veći za osobe s barem jednim rođakom u prvom koljenu kojemu je dijagnosticiran CRC, a utjecaj je i snažniji ukoliko im je CRC dijagnosticiran prije navršene 50. godine života (Keum i Giovannucci, 2019).

Među najčešće nasljedne sindrome ubrajaju se obiteljska adenomatozna polipoza (FAP, engl. *familial adenomatous polyposis*) te nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC, engl. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*), poznat i kao Lynch sindrom. Kod HNPCC-a prisutne su mutacije u genima odgovornima za popravak DNA (*MMR* geni, engl. *mismatch repair genes*), a najčešće se radi o *MLH1* i *MSH2* genima (Hagggar i Boushey, 2009). Za HNPCC je karakterističan razvoj CRC-a s visokom mikrosatelitnom nestabilnošću (*MSI-high*) i najčešće zahvaća desnu stranu debelog crijeva (Keum i Giovannucci, 2019). Kod FAP-a je prisutna mutacija u tumor supresorskom genu *APC*, a karakteristično je stvaranje preko stotinu polipa od kojih neki podliježu malignoj transformaciji (Hagggar i Boushey, 2009).

1.5.3. Životne navike

Iako incidencija CRC-a varira diljem svijeta, posljednjih godina primijećene su značajne promjene u incidenciji, a koje se dovode u vezu s promjenama u prehrani i životnim navikama koje se sve više prilagođavaju „zapadnjačkom“ načinu života (Murphy i sur., 2019).

Crveno meso i mesne preradevine

Jednim od najznačajnijih vanjskih faktora uključenih u razvoj CRC-a smatra se prehrana budući da određene komponente kao što su zasićene masti, crveno meso i rafinirani

ugljikohidrati pokazuju proupalna svojstva, ali utječu i na intestinalnu mikrobiotu (De Almeida i sur., 2019). Prema jednoj meta-analizi, za svakih unesenih 100 g crvenog mesa i mesnih prerađevina, rizik od razvoja CRC-a raste za 12%. Smatra se da je ovakav rizik povezan sa sadržajem različitih kancerogena kao što su N-nitrozo spojevi (NOC), heterociklički amini (HCA) i policiklički aromatski ugljikovodici (PAH) (Murphy i sur., 2019). Osim navedenih kancerogena, crveno meso sadrži i hemsko željezo koje može inducirati oksidativni stres, proliferaciju epitelnih stanica debelog crijeva i formiranje NOC-a (Song i sur., 2015).

Konsumacija alkohola

Značajan utjecaj na razvoj CRC-a pokazuje i redovita konzumacija alkohola. Smatra se da se kod osoba koje alkohol konzumiraju u srednjim i velikim količinama, odnosno više od 4 alkoholna pića dnevno, rizik od razvoja CRC-a kreće od 21 do 52%. Osim same količine, na povećan rizik utječe i vremenski period kroz koji se alkohol konzumira redovito. Acetaldehid i ostali metaboliti etanola pokazuju kancerogeni učinak, a uključeni su u oksidativni stres, lipidnu peroksidaciju, mogu mijenjati propusnost crijevnog epitela te uzrokovati epigenetičke promjene (Hossain i sur., 2022).

Pušenje

Pod povećanim rizikom su i pušači koji u odnosu na nepušače imaju 38% veći rizik od razvoja CRC-a, dok je rizik kod bivših pušača veći za 18%. Rizik je u korelaciji s količinom cigareta i periodom izlaganja duhanskom dimu, te kako se oni povećavaju raste i rizik razvoja CRC-a (Fagunwa i sur., 2017). Niz kancerogena koji se nalaze u duhanskom dimu, kao što su N-nitrozoamini, aromatski amini, PAH-ovi, aldehidi i metali, dovode do oštećenja DNA (Sawicki i sur., 2021). Posljedično se javljaju mutacije, posebice u genima *BRAF* i *P53*. Pušenje se povezuje s povećanim rizikom od CRC-a kojeg karakterizira visoka MSI i hipermetilacija CpG otoka (*CIMP-positive*). Osim toga, kod pušača je utvrđena veća učestalost desnog CRC-a i karcinoma rektuma (Fagunwa i sur., 2017).

Pretilost i fizička neaktivnost

Pretilost je karakterizirana prekomjernom akumulacijom adipoznog tkiva, a kao mjera pretilosti najčešće se koristi indeks tjelesne mase (BMI, engl. *body mass index*). Zapravo je bolji pokazatelj opseg struka koji odražava količinu abdominalnog masnog tkiva. Rizik razvoja CRC-a raste za 4% na svako povećanje od 10 cm u opsegu struka. Visceralno masno tkivo, kao jedan oblik abdominalnog masnog tkiva, stvara brojne proupalne faktore i u većoj je mjeri infiltrirano stanicama imunosnog sustava. Posljedično tomu stvara se kronična upala koja pogoduje stvaranju takvog mikrookoliša koje će podupirati rast tumora. S druge strane,

razvija se i inzulinska rezistencija koja dovodi do signaliziranja preko inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF1), za kojeg se smatra kako potiče proliferaciju stanica i suprimira apoptozu, čime se promovira kancerogeneza (Keum i Giovannucci, 2019). Povećanom riziku doprinosi i sjedilački način života. Redovita fizička aktivnost ima brojne prednosti kao što su reduciranje upale i stresa, poboljšavanje funkcije imunskog sustava, normalizacija razine hormona i prevencija prekomjerne tjelesne težine, što u konačnici može pozitivno utjecati na smanjenje rizika razvoja karcinoma (Sawicki i sur., 2021).

1.5.4. Intestinalna mikrobiota

Brojne populacije različitih mikroorganizama čine intestinalnu mikrobiotu koja je ključna u održavanju intestinalne barijere, protekciji organizma od raznih patogena, ali i u održavanju imunosti (Cheng i sur., 2020). Na sastav mikrobiote veliki utjecaj imaju brojni vanjski faktori kao što su primjerice prehrana i primjena određenih lijekova. Kod pacijenata s dijagnosticiranim CRC-om utvrđena je smanjena raznolikost intestinalne mikrobiote, ali i porast broja određenih bakterija kao što su *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis* i mnoge druge. Disbioza dovodi do poremećaja crijevne barijere, pogoduje razvoju oportunističkih patogena te potiče proupalni odgovor. Uslijed disbioze promijenit će se i spektar metabolita koje stvara mikrobiota, a koji mogu sudjelovati u razvoju i progresiji CRC-a (Sanchez-Alcoholado i sur., 2020).

1.5.5. Upalne bolesti crijeva

Pacijenti s upalnim bolestima crijeva (IBD, engl. *inflammatory bowel disease*), kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis, imaju povećani rizik od razvoja CRC-a i on je za 2 do 6 puta veći u odnosu na zdrave pojedince. Rizik je ovisan o trajanju IBD-a, a počinje rasti u pravilu 8 do 10 godina nakon postavljanja dijagnoze. Osim toga, pacijenti s CRC-om ovisnim o IBD-u, u pravilu razvijaju CRC ranije u odnosu na osobe sa sporadičnim CRC-om. Smatra se da je za inicijaciju i razvoj karcinoma odgovorna kronična upala, a kao jedan od glavnih medijatora je faktor nekroze tumora- α (TNF- α) koji aktivira nuklearni faktor- κ B (NF κ B), a posljedično dolazi do ekspresije niza proupalnih gena (Keller i sur., 2019).

1.6. KLASIFIKACIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

U svrstavanju CRC-a u određene stadije, koristi se nekoliko načina klasifikacije kao što su, Astler-Collerova, Dukesova i TNM klasifikacija (Tablica 1). Prema TNM klasifikaciji, stadiji CRC-a određuju se prema proširenosti primarnog tumora kroz crijevnu stijenku (T), prisutnosti metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (N) i prisutnosti udaljenih metastaza (M). Primarni tumor može biti intraepitelni (Tis), može zahvaćati submukozu (T1), mišićni diostijenke (T2), subserozu ili perikolorektalno tkivo (T3), visceralni peritoneum (T4a) ili ostale strukture (T4b). Tumor može dodatno zahvaćati 1 do 3 regionalna limfna čvora (N1a i N1b), 4 do 6 (N2a) ili više (N1b), a tumorski depoziti mogu se naći u subserozu, mezenteriju, perikoličnom i perirektalnom tkivu (N1c). Ukoliko su prisutne udaljene metastaze, tumor se klasificira kao M1a ukoliko su prisutne u jednom organu i M1b ukoliko se radi o više organa i/ili peritoneumu (Mihčić i sur., 2021; Vrdoljak i sur., 2018).

Tablica 1: TNM klasifikacija kolorektalnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno prema Mihčić i sur., 2021)

KLINIČKI STADIJ	T (tumor)	N (limfni čvor)	M (metastaze)
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T4a	N0	M0
IIc	T4b	N0	M0
IIIa	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIb	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIc	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVa	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a
IVb	Bilo koji T	Bilo koji N	M1b

1.7. KLINIČKA SLIKA

Razvoj CRC-a popraćen je dugim asimptomatskim razdobljem. Simptomi mogu biti više ili manje specifični, a na njih će utjecati i sami položaj karcinoma. U najčešće simptome CRC-a ubrajaju se abdominalna bol, promjene u pražnjenju crijeva te pojava krvi u stolici. CRC koji zahvaća desnu stranu debelog crijeva češće je popraćen abdominalnim bolovima na desnoj strani te nespecifičnim simptomima kao što su umor i gubitak tjelesne težine, a koji ukazuju na razvoj anemije. Anemija se razvija kao posljedica dugotrajnog krvarenja. CRC lijeve strane karakteriziran je izmjenama perioda opstipacije popraćene grčevima i dijareje. Za razliku od desne strane, lumen lijeve strane debelog crijeva je uži, što uz rast karcinoma i pojavu tvrde formirane stolice povećava vjerojatnost razvoja opstrukcije. Karcinomi koji zahvaćaju niži dio debelog crijeva, sigmoidalni dio i rektum, popraćeni su tenezmima i stolicom promijenjenog oblika te s primjesama svježije krvi. Mogu biti prisutni i bolovi u dnu zdjelice, a posebno tijekom defekcije. Često se javljaju jutarnji proljevi koje zapravo čine primjese velike količine sluzi s krvlju, a bez fekalne mase. Kod uznapredovalog CRC-a može se razviti opstrukcija ili ileus, a uslijed širenja karcinoma moguće je i stvaranje fistula s rodnicom ili mokraćnim mjehurom. Također, pacijenti su uslijed dugotrajne bolesti podložni razvoju kaheksije (Mihčić i sur., 2021; Vrdoljak i sur., 2018).

1.7.1. Metastatski kolorektalni karcinom

Razvoj metastaza glavni je uzrok mortaliteta kod pacijenata s CRC-om, a njihova prisutnost zabilježena je čak u 25% pacijenata tijekom inicijalne dijagnoze (Vatandoust i sur., 2015). Ukoliko se radi o pacijentima s dijagnosticiranim lokaliziranim CRC-om, u 50% pacijenata će se eventualno razviti metastaze (Binefa i sur., 2014). Na pristup liječenju i sveukupnu prognozu uvelike ovisi lokacija metastaza te mogućnost njihove resekcije. Najčešća mjesta metastaziranja CRC-a su jetra i pluća, a nešto rjeđe je zahvaćen peritoneum. Vrlo rijetko metastaze mogu zahvatiti kosti, mozak, slezenu i adrenalne žlijezde. U dvije trećine pacijenata s metastatskim CRC-om (mCRC), metastaze se javljaju u jetri. Rizik od pojave metastaza u plućima nešto je veći u pacijenata s karcinomom koji zahvaća rektum, dok je kod desnostranog CRC-a nešto veći rizik od metastaza u peritoneumu. Metastaze u mozgu nisu tipične, no nešto su češće kod pacijenata s primarnim CRC-om na lijevoj strani (Vatandoust i sur., 2015).

1.8. DIJAGNOSTIKA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Osim kliničke slike, za postavljanje dijagnoze koriste se endoskopske i slikovne metode te brojni laboratorijski testovi. Budući da je CRC izlječiv ukoliko se pravovremeno otkrije, od izrazite su važnosti metode probira koje uključuju testiranje stolice na okultno krvarenje i kolonoskopiju (Mihčić i sur., 2021).

Test na okultno krvarenje

Kao najčešća metoda probira koristi se test za otkrivanje skrivene krvi u stolici, a provodi se na tri uzorka stolice kroz tri dana. Skrivena krv u stolici posljedica je dugotrajnog i polaganog krvarenja koje nije vidljivo golim okom. Test može biti pozitivan i u drugim stanjima poput sindroma iritabilnog crijeva, upalnih bolesti crijeva te hemoroida, a može biti i lažno negativan ukoliko krvarenje nije kontinuirano. Test na okultno krvarenje može se provesti na način da se odredi pseudoperoksidazna aktivnost hema, no kvalitetnije rezultate daju imunokemijske metode kojima se detektira ljudski hemoglobin u stolici (Mihčić i sur., 2021).

Endoskopske metode

Metoda izbora je kolonoskopija pomoću koje se vizualizira stijenka crijeva te eventualno prisutne promjene. Uz vizualizaciju omogućeno je istovremeno uzimanje uzorka sluznice u svrhu patohistološke obrade, ali i uklanjanje eventualno prisutnih promjena. Ukoliko iz nekog razloga kolonoskopija nije izvediva, provodi se kompjutorizirana tomografska kolonografija (CTC) ili irigografija, međutim one ne omogućuju uzorkovanje tkiva (Mihčić i sur., 2021).

Slikovne metode

Slikovne metode prvenstveno se koriste u određivanju stupnja lokalne proširenosti karcinoma te prisutnosti metastaza u udaljenim organima. U tu svrhu, najčešće se provodi CT zdjelice, abdomena i prsnog koša. Ukoliko je karcinom lokaliziran u rektumu, u procjeni proširenosti karcinoma pogodna je magnetska rezonanca (MRI) (Mihčić i sur., 2021).

Tumorski biomarkeri

U dijagnostici CRC-a od tumorskih markera određuje se karcinoembrionalni antigen (CEA) koji služi kao prognostički čimbenik. Prijeoperativne vrijednosti CEA ukazuju na lošiji ishod ukoliko prelaze vrijednost od 5 ng/ml. Također, razinu CEA korisno je pratiti i tijekom liječenja kako bi se procijenio odgovor na terapiju (Mihčić i sur., 2021). Važan prognostički čimbenik je i MSI/MMR status, a kojim se određuje gubitak ekspresije MMR proteina odnosno razina MSI-a. Osim kao prognostički čimbenik, koristan je prilikom izbora terapije te kako bi se isključila mogućnost Lynch sindroma. Kao dodatan čimbenik kojim se može izraziti rizik od relapsa je i vrijednost cirkulirajuće tumorske DNA (ctDNA) (Argilés i sur.,

2020). Kod pacijenata s mCRC-om provodi se testiranje na *KRAS*, *NRAS* i *BRAF* mutacije te određivanje ekspresije HER2 u svrhu odabira prikladne terapije (Cervantes i sur., 2023).

1.8.1. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva

S ciljem smanjenja incidencije i smrtnosti, od 2007. godine u Hrvatskoj se provodi Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Poziv se upućuje osobama od 50. do 74. godine starosti u svrhu obavljanja pregleda stolice na skrivenu krv. Ukoliko se nalaz pokaže pozitivnim, kako bi se otkrio uzrok pojave krvi u stolici, osobu se dalje upućuje na kolonoskopiju prilikom koje je moguće i uzorkovanje tkiva. Redovitim kontroliranjem omogućuje se rano otkrivanje i sprječavanje napredovanja karcinoma (www.hzjz.hr).

1.9. LIJEČENJE

Primarni izbor u liječenju CRC-a je kirurško liječenje, a koja će se vrsta zahvata izvoditi i na koji način, primarno ovisi o lokaciji i veličini tumora. U nekim slučajevima CRC-a stadija 0 ili I izvodi se polipektomija ili lokalna ekscizija, a oba se postupka provode tijekom kolonoskopije. U većini slučajeva izvodi se kolektomija odnosno uklanjanje cijelog ili dijela debelog crijeva, a cilj je ukloniti tumorsku masu zajedno s regionalnim limfnim čvorovima i osigurati da rezni rubovi budu čisti bez tumora. Ovisno o položaju mogući zahvati su lijeva i desna hemikolektomija, resekcija transverzalnog kolona, proširena resekcija sigmoidalnog kolona, mezorektalna resekcija, abdominoperinealna ekstirpacija rektuma i transanalna ekscizija. Kirurški zahvat može biti otvoren ili se može izvesti laparoskopski. U slučaju resektabilnog mCRC-a pacijenti podliježu metastazektomiji koju je moguće izvesti istodobno s resekcijom primarnog tumora ili kao zasebni postupak (Mihić i sur., 2021; www.cancer.org).

Osim kirurškog liječenja moguće je uvođenje i farmakoterapije, a koja obuhvaća kemoterapiju, ciljanu terapiju te imunoterapiju. Odluka o vrsti farmakoterapije i na koji će se način primijeniti, ovisit će o brojnim čimbenicima kao što su vrsta i stadij CRC-a, mogućnost resekcije i rizik od povratka bolesti (Cervantes i sur., 2023; Argilés i sur., 2020). U određenim slučajevima CRC-a indicirana je i radioterapija koja se provodi ili kao adjuvantna ili kao neoadjuvantna terapija. Radioterapija se može primijeniti samostalno ili u kombinaciji s kemoterapijom (Vrdoljak i sur., 2018).

Kako lokacija tumora utječe na prognozu bolesti u ranijim stadijima još nije u potpunosti utvrđeno. Kod pacijenata s CRC-om stadija I, neke su studije zabilježile bolju prognozu kod CRC-a desne strane, dok u nekim studijama značajna razlika nije utvrđena. Kada se radi o stadiju II CRC-a, studije su dale oprečne rezultate, dok se u stadiju III, CRC desne strane povezuje s nešto boljom prognozom. Kod mCRC-a utjecaj lokacije na prognozu bolesti jasno je utvrđen te se lijevi mCRC povezuje s boljom prognozom bolesti (Hanna i sur., 2020).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kolorektalni karcinom treći je po učestalosti karcinom na globalnoj razini, dok se u Republici Hrvatskoj nalazi na prvom mjestu. Kao takav, ovaj malignitet predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Iako su stope incidencije i mortaliteta vrlo varijabilne ovisno o geografskom području, usvajanjem i provođenjem rane dijagnostike te novih pristupa u liječenju, može se utjecati na trend kretanja stopa incidencije i mortaliteta. Iako zahvaća debelo crijevo, ovisno o položaju unutar njega, CRC se može definirati kao lijevi ili desni CRC. Između ostalog, karakterizira ih različita tumorigeneza što u konačnici utječe i na odgovor na terapiju. Iako je kirurški zahvat standardno liječenje, kod kasnijih stadija CRC-a, značajnu ulogu ima farmakoterapija. Cilj ovog diplomskog rada je predstaviti farmakoterapiju koja se primjenjuje u liječenju KRK-a, a koja obuhvaća brojne lijekove različitog djelovanja. Budući da su lijevi i desni KRK po mnogočemu različiti, postojat će i razlika u odgovoru na primijenjenu farmakoterapiju.

3. MATERIJALI I METODE

Prilikom izrade diplomskog rada proučavani su brojni znanstveni radovi bibliografskih baza podataka kao što su PubMed, Medscape, ScienceDirect i Hrčak. Baze su pretraživane prema ključnim riječima: *colorectal cancer*, *left and right colorectal cancer*, *colorectal cancer epidemiology*, *pathophysiology of colorectal cancer*, *colorectal cancer therapy*, *chemotherapy for colorectal cancer*, *targeted therapy for colorectal cancer*, *immunotherapy for colorectal cancer*. Korišteni su udžbenici iz područja anatomije, onkologije i farmakologije. Također, posjećivane su i mrežne stranice Europske agencije za lijekove, Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode te Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Za izradu diplomskog rada korišten je program Microsoft Office Word.

4. REZULTATI I RASPRAVA

U zadnja dva desetljeća bilježi se napredak u sistemske terapiji, a posebice onoj namijenjenoj mCRC-u (Kuipers i sur., 2015). Farmakoterapija se može primijeniti kao adjuvantna i neoadjuvantna terapija. Adjuvantna terapija podrazumijeva primjenu farmakoterapije nakon resekcije tumora, dok se neoadjuvantna terapija odnosi na onu primijenjenu prije kirurškog liječenja s ciljem smanjenja tumora kako bi se omogućila njegova resekcija (Mihić i sur., 2021). Kako će se farmakoterapija primijeniti i kroz koji vremenski period ovisit će o lokalizaciji tumora, resektabilnosti i stadiju tumora te o procijenjenom riziku od relapsa. Neki od čimbenik koji se povezuju s povećanim rizikom od povratka bolesti su tumori s visokom razinom MSI-a, pT4 tumori, nediferencirani tumori, uklanjanje manje od 12 limfnih čvorova te vaskularna, limfna i perineuralna invazija. Od velike je važnosti multidisciplinarni tim koji će uzeti u obzir sve navedene faktore s ciljem da se za svakog pojedinog pacijenta s CRC-om odabere optimalna terapija. Kod izbora optimalne terapije bitno je postaviti primarni cilj liječenja, uzeti u obzir podnošljivost terapije te utjecaj terapije na kvalitetu života pacijenta (Argilés i sur., 2020; Vrdoljak i sur., 2018; Glynne-Jones i sur., 2017).

4.1. KEMOTERAPIJA

Kemoterapija i danas predstavlja osnovu farmakoterapijskog liječenja, a obuhvaća nekoliko kemoterapeutika: 5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin, oksaliplatin i irinotekan. Navedeni se kemoterapeutici najčešće koriste u kombinacijama koje predstavljaju prvi izbor u sistemske liječenju. (Xie i sur., 2020). U svrhu jačeg citotoksičnog učinka, uz 5-FU primjenjuje se leukovorin (www.halmed.hr).

5-Fluorouracil je citostatik iz skupine antimetabolita, a po strukturi je pirimidinski analog. U stanice ulazi koristeći mehanizam ulaska uracila nakon čega podliježe konverziji u aktivne metabolite, ribozil i deoksiribozil-nukleotide. Aktivni metaboliti ometaju sintezu DNA i RNA na način da dolazi do ugradnje neadekvatnih nukleotida te inhibicijom enzima timidilat sintaze (TD) odgovornog za sintezu timidilata potrebnog za replikaciju i popravak DNA. Budući da je za eliminaciju 5-FU-a i stvaranje manje toksičnih metabolita odgovoran enzim dihidropiridin dehidrogenaza (DPD), razina DPD-a odrazit će se na toksičnost 5-FU-a (McQuade i sur., 2017; www.halmed.hr). Deficijencija aktivnosti DPD-a prisutna je u oko 5%

pacijenata, a s obzirom da utječe na toksičnost, preporučuje se genotipska ili fenotipska karakterizacija deficijencije DPD-a prije uvođenja 5-FU u terapiju (Argilés i sur., 2020). 5-FU dolazi u obliku otopine koja se može primijeniti kao intravenska injekcija te kao intravenska ili intraarterijska infuzija (www.halmed.hr).

Leukovorin, odnosno folinatna kiselina, dolazi u obliku aktivnog kalcijevog folinata. U terapiji CRC-a primjenjuje se uz 5-FU kojemu pojačava citostatski učinak i to na način da dovodi do inhibicije sinteze TD-a. Posljedično dolazi do nakupljanja folata unutar stanice koji utječu na stabilizaciju veza između TS-a i aktivnog metabolita 5-FU-a. Kalcij folinat primjenjuje se ili kao intravenska injekcija ili intravenska infuzija (McQuade i sur., 2017; www.halmed.hr).

Kapecitabin je citostatik iz skupine antimetabolita. Primjenjuje se peroralno u obliku tablete. Nakon što se apsorbira, podliježe enzimskoj aktivaciji u nekoliko koraka. U posljednjem se koraku uz enzim timidin fosforilazu (ThyPase) stvara aktivni metabolit 5-FU koji interferira sa sintezom DNA i RNA, kako je prethodno navedeno. Iako je ThyPase prisutna i u zdravom tkivu, u tumorskom je tkivu prisutna u većoj koncentraciji stoga je tamo učinak lijeka najznačajniji. Budući da u eliminaciji lijeka sudjeluje DPD, kao i u slučaju 5-FU-a, prije uvođenja lijeka preporuča se testiranje na deficijenciju DPD-a (Katzung i sur., 2020.; www.ema.europa.eu).

Oksaliplatin je citostatik koji pripada skupini analoga platine, a primjenjuje se intravenskom infuzijom. Nakon aktivacije u vodenom mediju, aktivni metaboliti povezuju se s DNA na način da formiraju veze između i unutar lanaca. Takvi stvoreni adukti blokirat će sintezu DNA. Dodatni citotoksični učinak ostvaruje se vezanjem raznih proteina citoplazme i jezgre. (Katzung i sur., 2020.; www.halmed.hr).

Irinotekan je polusintetski analog citostatika kamptotekina, a namijenjen je za primjenu u obliku intravenske infuzije. Za citostatski učinak, potrebna je aktivacija hidrolizom uz enzim karboksilesterazu u aktivni metabolit SN-38. Navedeni metabolit veže se za topoizomerazu I koja se nalazi u kompleksu s DNA. Inhibiranjem topoizomeraze I sprječava se povezivanje lanaca DNA što rezultira blokiranjem replikacije DNA i zaustavljanjem staničnog ciklusa (Katzung i sur., 2020; McQuade i sur., 2017).

4.1.1. Kemoterapijski režimi

Iako se pojedini kemoterapeutici mogu primijeniti samostalno, kemoterapija se najčešće primjenjuje kao kombinacija dva ili tri citostatika. Ovisno o stadiju i karakteristikama pacijenata, kemoterapijski režimi mogu se kombinirati s radioterapijom, ciljanom terapijom te imunoterapijom.

Mogući kemoterapijski režimi su:

- LV5FU2 (de Gramont) – leukovorin + 5-fluorouracil
- FOLFOX – leukovorin (FOL) + 5-fluorouracil (F) + oksaliplatin (OX)
- CAPOX – kapecitabin (CAP) + oksaliplatin (OX)
- FOLFIRI – leukovorin (FOL) + 5-fluorouracil (F) + irinotekan (IRI)
- FOLFOXIRI – leukovorin (FOL) + 5-fluorouracil (F) + oksaliplatin (OX) + irinotekan (IRI)
- CAPEOX – kapecitabin (CAP) + oksaliplatin (OX)
- CAPIRI – kapecitabin (CAP) + irinotekan (IRI)

(Cervantes i sur., 2023; Benson i sur., 2021; Argilés i sur., 2020).

4.1.2. Uvođenje kemoterapije

Uvođenju adjuvantne kemoterapije prethodi procjena omjera koristi i rizika određenih kemoterapijskih režima. Bitno je procijeniti rizik od relapsa nakon resekcije kolona, pri čemu se prvenstveno u obzir uzima stadij karcinoma prema TNM klasifikaciji i MSI status.

Prema smjernicama Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO, engl. *European Society for Medical Oncology*), adjuvantna kemoterapija nakon resekcije lokaliziranog CRC-a stadija III temelji se na primjeni kombinacije fluoropirimidina i oksaliplatina. Prednost se daje kombinacijama kemoterapeutika u odnosu na monoterapiju fluoropirimidinima, a režimi izbora su FOLFOX i CAPEOX (Argilés i sur., 2020). Provedene studije MOSAIC i NO16968, utvrdile su benefite kombinacijske kemoterapije u odnosu na monoterapiju. U MOSAIC studiji pacijenti s CRC-om stadija II i III te prethodnom resekcijom bili su nasumično raspoređeni u dvije skupine, jednoj je primijenjen LV5FU2, a drugoj FOLFOX4 režim, a oba u trajanju od 6 mjeseci. Rezultati studije prikazani su preko ukupnog preživljenja (OS, engl. *overall survival*) i preživljenja bez bolesti (disease-free survival, DFS). Petogodišnji DFS iznosio je 73,3% za FOLFOX4, a za LV5FU2 67,4%. Kod pacijenata s

CRC-om stadija III utvrđena je razlika u šestogodišnjem OS-u, a koji je iznosio 72,9% za FOLFOX4 protokol i 68,7% za LV5FU2 (Andre i sur., 2009). Studija NO16968 uspoređivala je DFS dvije grupe pacijenata koji su nakon resekcije tumora stadija III primali ili LV5FU2 ili CAPEOX režim kroz 6 mjeseci. Za grupu pacijenata s CAPEOX režimom sedmogodišnji DFS iznosio je 63%, dok je za grupu s LV5FU2 režimom iznosio 56%. Primjena CAPEOX režima također je rezultirala i višim sedmogodišnjim OS-om od 73%, dok je za LV5FU2 režim on iznosio 67% (Schmoll i sur., 2015). Trajanje kemoterapije ovisit će o stupnju rizika, te se za pacijente niskog rizika preporuča FOLFOX u trajanju od 6 mjeseci ili CAPEOX kroz 3 mjeseca, a kod visokorizičnih pacijenata izbor je FOLFOX kroz 6 mjeseci ili CAPEOX u jednakom trajanju. Također, vrlo je važan vremenski period od kirurškog zahvata do uvođenja kemoterapije te se optimalnim vremenom uvođenja smatra ne ono dulje od 8 tjedana od operacije (Argilés i sur., 2020).

Za CRC stadija II, uvođenje adjuvantne kemoterapije nije rutinski indicirano, no može se razmotriti ukoliko se radi o pacijentu srednjeg i visokog rizika. U tom slučaju moguće je uvesti LV5FU2 ili kapecitabin samostalno kroz 6 mjeseci kod srednjerizičnih pacijenata, dok je kod onih s vrlo visokim rizikom indicirano kombinirano liječenje s FOLFOX ili CAPEOX režimom (Argilés i sur., 2020; Baxter i sur., 2021).

Za CRC koji zahvaća područje rektuma moguće farmakoterapijske opcije su adjuvantna ili neoadjuvantna kemoterapija i kemoradioterapija, te njihove kombinacije. Ukoliko se radi o karcinomu T1 i T2 bez zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova, a patohistološki nalaz nakon kirurškog zahvata pokazuje negativne karakteristike, preporučuje se adjuvantna kemoradioterapija koja podrazumijeva kombinaciju radioterapije uz infuziju kapecitabina ili 5-FU-a. Ovisno o ishodu, može se razmatrati nastavak liječenja s FOLFOX ili CAPEOX režimom. Hoće li se najprije primijeniti kemoradioterapija ili kombinacijska kemoterapija ovisit će o patohistološkim karakteristikama nakon kirurškog zahvata. Kod karcinoma stadija T3 i T4 kreće se s neoadjuvantnom terapijom. Preferira se provođenje totalne neoadjuvantne terapije (TNT) koja podrazumijeva primjenu FOLFOX ili CAPEOX režima te primjenu kemoradioterapije ili kratkotrajne radioterapije, nakon čega pacijent podliježe kirurškom zahvatu. Moguća je i primjena neoadjuvantne kemoradioterapije i adjuvantne kemoterapije poput FOLFOX i CAPOX režima, a koji slijede nakon kirurškog zahvata (Benson i sur., 2022; Vrdoljak i sur., 2018). Usporedba ishoda TNT-a i samostalne neoadjuvantne kemoradioterapije u liječenju karcinoma rektuma iznesena je u jednoj meta-analizi koja je obuhvatila rezultate 28 studija, a prema kojoj primjena TNT-a rezultira većim postotkom

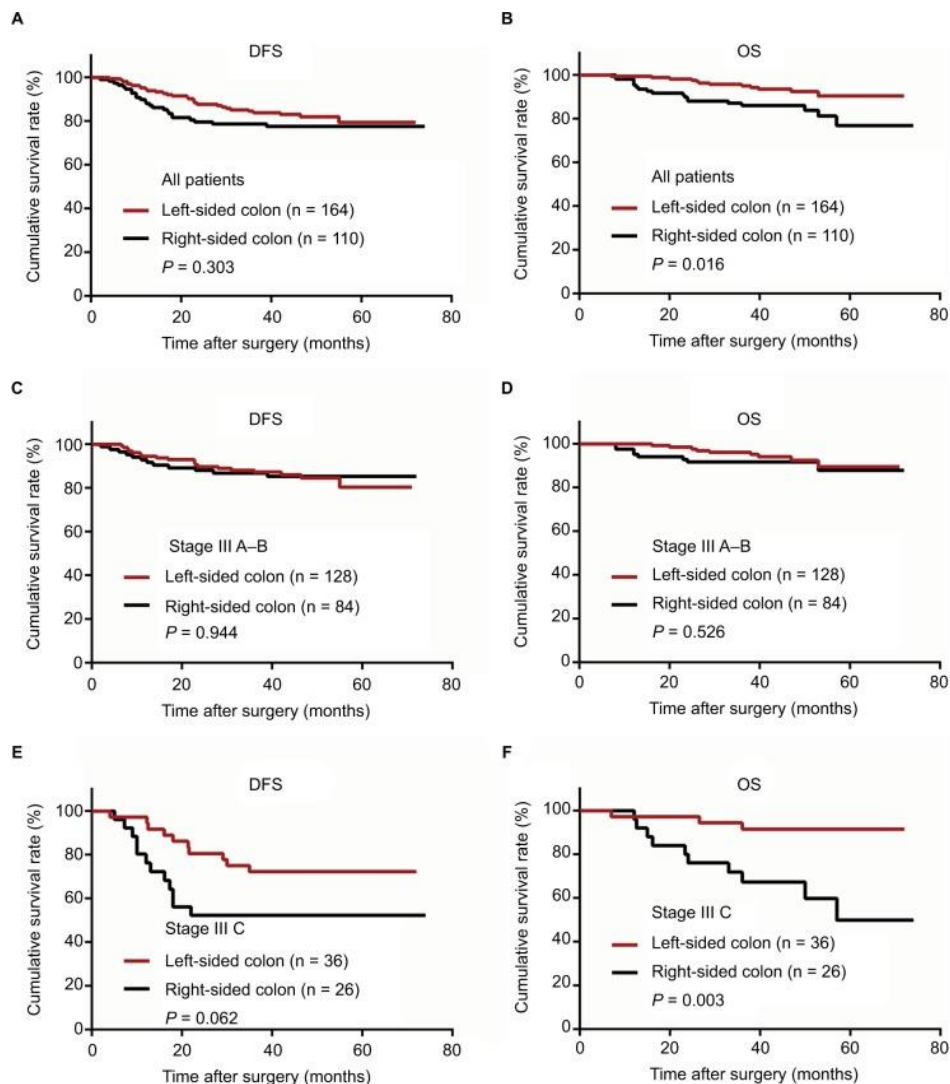
patološkog kompletnog odgovora (Petrelli i sur., 2020). Kod usporedbe ishoda liječenja neoadjuvantnom kemoradioterapijom i samostalnom adjuvantnom kemoradioterapijom, utvrđena je niža petogodišnja stopa lokoregionalne rekurencije bolesti kod neoadjuvantne kemoradioterapije (Song i sur., 2017).

U slučaju operabilnog mCRC-a s dobrim prognostičkim čimbenicima, provodi se adjuvantno liječenje FOLFOX ili CAPEOX režimom, no ukoliko prognoza nije jasna, navedeni se kemoterapijski režimi uvode kao neoadjuvantna terapija. Kod potencijalno resektabilnog mCRC-a, kao najučinkovitija terapija pokazala se dvojna ili trojna kemoterapija (FOLFOX, CAPEOX, FOLFOXIRI), ali uz primjenu biološke terapije. Kod neresektabilnog mCRC-a također je zastupljena primjena kemoterapijskih režima s dva ili tri lijeka, a indicirani su u prvoj liniji, terapiji održavanja, ali i u trećoj i četvrtoj liniji liječenja. Iako je kemoterapija široko zastupljena u liječenju mCRC-a, u ovoj fazi bolesti do izražaja dolazi biološka terapija (Cervantes i sur., 2023; Vrdoljak i sur., 2018).

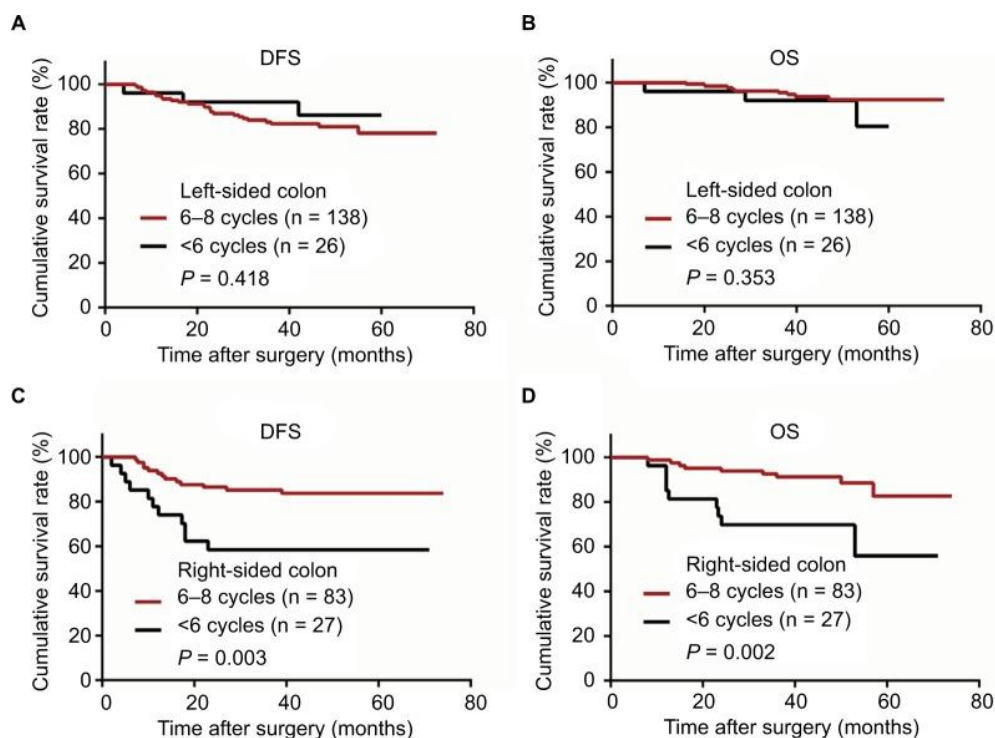
Iako su iz mnogih studija proizašla različita saznanja, smatra se da bi pozicija CRC-a u ranijem stadiju bolesti, osim na prognozu, mogla utjecati i na odgovor na kemoterapiju (Hanna i sur., 2020). Weiss i suradnici (2014) su pomoću SEER-Medicare podataka analizirali ishode adjuvantne kemoterapije primijenjene u ranijim stadijima CRC-a. Primjena adjuvantne kemoterapije rezultirala je boljim ishodom u vidu preživljenja i kod lijevog i desnog CRC-a stadija III, dok za stadij II nije utvrđen benefit adjuvantne kemoterapije niti kod lijevog niti kod desnog CRC-a. Još jedna studija analizirala je primjenu adjuvantne kemoterapije u obliku CAPEOX režima u pacijenata s CRC-om stadija III. Kod pacijenata s desnim CRC-om zabilježen je kraći trogodišnji OS u odnosu na pacijente s lijevim CRC-om dok značajnije razlike u trogodišnjem DFS-u nisu zamijećene. Bitno je napomenuti kako je razlika u OS-u zabilježena samo u pacijenata sa stadijem IIIc (Slika 3). Također na ishod liječenja adjuvantnom kemoterapijom utjecao je i broj primijenjenih ciklusa kemoterapije, ali samo kod pacijenata s desnim CRC-om kod kojih je nakon 6 do 8 ciklusa zabilježeno poboljšanje OS-a i DFS-a u odnosu na pacijente s desnim CRC-om koji su primili manje od 6 ciklusa kemoterapije (Slika 4) (Peng i sur., 2018).

Tharin i suradnici (2021) analizirali su utjecaj lokacije tumora na ishode liječenja FOLFIRI i FOLFOX režimom u prvoj liniji liječenja mCRC-a. U ovoj analizi CRC se prema položaju podijelio na 3 tipa: desni i lijevi CRC te karcinom koji zahvaća rektum. Kod pacijenata s lijevim mCRC-om nije zabilježena razlika u ishodu liječenja FOLFOX i FOLFIRI režimom, dok je kod pacijenata s desnim mCRC-om FOLFIRI režim rezultirao nešto dužim periodom

bez progresije bolesti (PFS, engl. *progression-free survival*), no unatoč tome, razlike u OS-u nije bilo. Za razliku od prethodne dvije skupine, pacijenti s metastatskim karcinomom rektuma liječeni FOLFIRI režimom pokazali su bolji PFS od 21,2 mjeseca u odnosu na 12,2 mjeseca za skupinu liječenu FOLFOX režimom. Različiti režimi odrazili su se i na OS koji je iznosio 3,6 godina za FOLFIRI režim i 2,9 godina za FOLFOX režim. Također, jedino je kod pacijenata s metastatskim karcinomom rektuma zabilježen benefit trojne kemoterapije u odnosu na dvojni kombinaciju. FOLFIRINOX režim rezultirao je PFS-om od 23,9 mjeseci, a za skupinu na dvojnjoj kemoterapiji PFS je iznosio 13,3 mjeseci. Budući da su dvojni kemoterapijski režimi pokazali podjednaki učinak, kod pacijenata s lijevim i desnim mCRC-om može se u obzir uzeti i FOLFOX i FOLFIRI režim. Kod pacijenata s metastatskim karcinomom rektuma u obzir se, osim dvojne kemoterapije, može uzeti i trojna kombinacija zbog dokazanog benefita.



Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja DFS-a i OS-a pacijenata s lijevim i desnim kolorektalnim karcinomom stadija III (preuzeto iz Peng i sur.,2018)



Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja DFS-a i OS-a pacijenata s lijevim i desnim kolorektalnim karcinomom koji su primili različiti broj ciklusa CAPEOX režima (preuzeto iz Peng i sur., 2018)

4.2. CILJANA TERAPIJA

Ciljana terapija podrazumijeva terapiju u kojoj je lijek usmjeren na specifičan protein koji je uključen u kontrolu brojnih procesa odgovornih za rast, diobu i širenje tumora (www.cancer.gov). Ovakva vrsta terapije najznačajniju ulogu ima u liječenju mCRC-a, a može se koristiti samostalno ili uz klasičnu kemoterapiju. Kako bi izbor ciljane terapije bio optimalan za liječenje mCRC-a, potrebno je uzeti u obzir karakteristike i pacijenta i tumora te provesti testiranje na tumorske biomarkere (Argilés i sur., 2020).

4.2.1. Ciljana terapija usmjerena na EGFR

Vrlo važnu ulogu u rastu i progresiji tumora ima signaliziranje putem EGFR-a, koji je prekomjerno eksprimiran u različitim tumorima, pa tako i u CRC-u. EGFR pripada skupini receptora tirozin kinaza, a građen je od izvanstanične domene koja veže ligande i unutarstanične domene s tirozin kinaznom aktivnošću. Aktivacija EGFR-a dovodi do dimerizacije receptora i u konačnici rezultira aktivacijom nizvodnih signalnih putova što

utječe na proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu. Stoga je cilj lijekova usmjerenih na EGFR inhibiranje njihove aktivacije, a posljedično i tumorskog rasta (Saletti i sur., 2015).

Cetuksimab

Cetuksimab je kimerično monoklonsko protutijelo (mAb) klase IgG1, a namijenjen je liječenju mCRC-a. U kimeričnim protutijelima cijele varijabilne regije su životinjskog podrijetla. Cetuksimab je usmjeren na izvanstaničnu domenu EGFR-a i veže se za nju afinitetom koji je i do 10 puta veći od afiniteta vezanja prirodnih liganada. Time se sprječava njihovo vezanje i aktivacija signalnih putova, a potiče se i povlačenje EGFR-a u stanice. Dodatni se učinak ostvaruje i imunološkim mehanizmima na način da se potiče stanična citotoksičnost ovisna o protutijelu (ADCC) u kojoj stanice imunskog sustava djeluju citotoksično na tumorsko tkivo s eksprimiranim EGFR-om. U konačnici, inhibirat će se proliferacija tumorskih stanica i potaknuti njihova apoptoza, te će se smanjiti angiogeneza i migracija tumora. Cetuksimab se primjenjuje u obliku infuzije, a u liječenju se može koristiti samostalno ili u kombinaciji s kemoterapijskim režimima baziranim na irinotekanu ili oksaliplatinu. Bitno je naglasiti kako je primjena cetuksimaba indicirana kod mCRC-a s eksprimiranim divljim tipom *RAS* gena (*RAS*-wt), odnosno *RAS* genom bez mutacija. Stoga je kod uvođenja cetuksimaba u terapiju nužno odrediti mutacijski status *RAS* gena (Katzung i sur., 2020; www.ema.eu).

Panitumumab

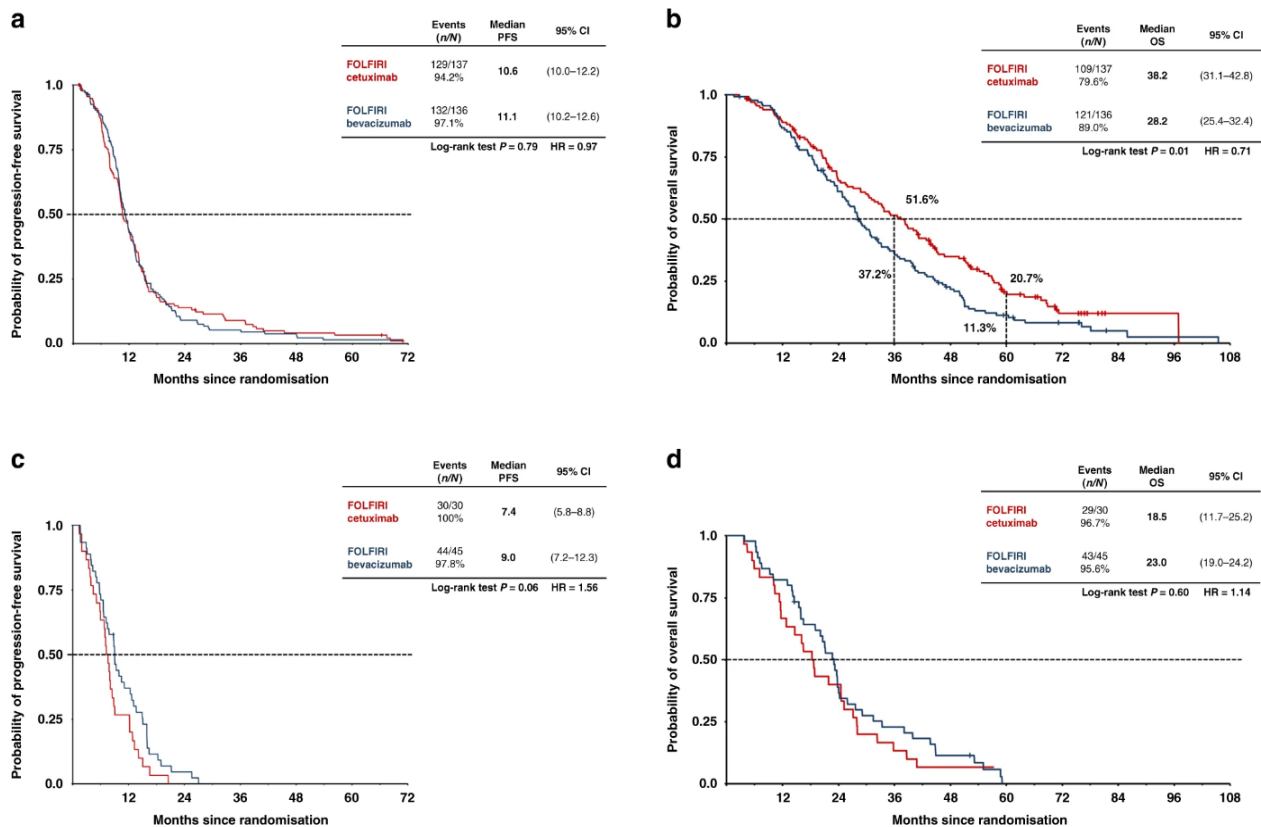
Za razliku od cetuksimaba, panitumumab je u cijelosti humano IgG2 mAb. Pokazuje visoki afinitet vezanja za EGFR, a veže se na mjesto vezanja liganada što rezultira inhibicijom aktivacije EGFR-a. Slijedi internalizacija EGFR-a te inhibicija rasta tumorskih stanica i njihovog preživljenja. Panitumumab ne dovodi do aktivacije ADCC-a, kao što to radi cetuksimab. Primjenjuje se kao infuzija samostalno ili uz kemoterapijske režime s oksaliplatinom ili irinotekanom. Budući da se radi o istoj meti djelovanja, kao i kod cetuksimaba, potrebno je odrediti status *RAS* gena prije započinjanja terapije (Katzung i sur., 2020; www.ema.eu).

Cetuksimab i panitumumab mogu se uvesti već kao prva linija liječenja neresektabilnog mCRC-a, a preporuka je uvesti ih u kombinaciji s FOLFOX, CAPOX ili FOLFIRI režimom, naravno ukoliko je prethodno potvrđen *RAS*-wt status, budući da se *RAS* mutacije povezuju s lošijim odgovorom na terapiju. U obzir se može uzeti i monoterapija cetuksimabom ili

panitumumabom ukoliko se radio o starijim pacijentima koji ne toleriraju klasičnu kemoterapiju, a prisutan je *RAS*-wt. Ukoliko nakon prve linije liječenja nema vidljive progresije, nastavlja se s terapijom održavanja u kojoj se anti-EGFR mAb koriste uz 5-FU ili kapecitabin. U drugoj liniji liječenja na izboru su kombinacije kao i u prvoj liniji, dok je u trećoj liniji i na dalje potrebno uzeti u obzir prethodnu terapiju, ali i prisutnost tumorskih biomarkera (npr. HER2-pozitivni mCRC) (Cervantes i sur., 2023).

U izboru anti-EGFR terapije kod pacijenata s *RAS*-wt mCRC-om, veliku ulogu ima lokacija tumora, a benefit uvođenja anti-EGFR terapije najviše se primjećuje kod CRC-a lijeve strane (Cervantes i sur., 2023). Uz to, lijevi CRC povezuje se većom učestalošću pretjerane ekspresije epiregulina i amfiregulina, liganada EGFR-a (Stintzing i sur., 2017). Utjecaj položaja CRC-a u liječenju *RAS*-wt mCRC-a anti-EGFR terapijom, proučavan je u nekoliko studija, a čiji su rezultati obuhvaćeni retrospektivnom analizom. U svim skupinama, uključujući i kontrolnu, kod karcinoma desne strane uočena je značajno lošija ukupna prognoza bolesti u odnosu na lijevi CRC. Kod pacijenata s karcinomom lijeve strane zabilježeno je značajno poboljšanje PFS-a i OS-a tijekom anti-EGFR terapije, što nije bio slučaj kod pacijenata s desnostranim CRC-om (Arnold i sur., 2017). Jedna od obuhvaćenih studija bila je i FIRE-3 studija faze 3. Nakon petogodišnjeg praćenja *RAS*-wt pacijenata utvrđen je značajno bolji OS skupine liječene cetuksimabom u kombinaciji s kemoterapijom. Stopa trogodišnjeg i petogodišnjeg preživljenja je za tu skupinu iznosila 43 i 18% u odnosu na 33 i 9% za skupinu s bevacizumabom u terapiji. Navedeni benefiti cetuksimaba bili su limitirani na pacijente s CRC-om lijeve strane. Nadalje, u obje skupine zabilježen je lošiji terapijski odgovor kod pacijenata s CRC-om desne strane. Za pacijente s lijevom CRC-om trogodišnji i petogodišnji OS za skupinu s cetuksimabom i bevacizumabom iznosio je oko 52 i 37% odnosno 21 i 11% (Slika 5). Značajno manji OS zabilježen je kod pacijenata s desnim CRC-om, a koji je za obje skupine nakon tri godine iznosio 13 i 23%, a 7 i 0% nakon pet godina. Rezultati studije potvrdili su superiornost anti-EGFR terapije u kombinaciji s kemoterapijskim režimom kod pacijenata s *RAS*-wt CRC-om lijeve strane (Heinemann i sur., 2021).

Učinkovitost uvođenja cetuksimaba ili panitumumaba potvrđena je i u drugoj liniji liječenja mCRC-a s *RAS*-wt statusom ukoliko je došlo do progresije nakon prethodne kemoterapije. Stoga se njihovo uvođenje u drugoj liniji predlaže kod karcinoma lijeve strane s *RAS*-wt statusom, a u kombinaciji s FOLFIRI režimom ili uz irinotekan (Cervantes i sur., 2023).



Slika 5: PFS i OS pacijenata s lijevim (a, b) i desnim (c, d) RAS-wt mCRC-om liječenim FOLFIRI režimom uz cetuximab ili bevacizumab (preuzeto iz Heinemann i sur., 2021).

4.2.2. Ciljana terapija usmjerena na VEGF

Proces angiogeneze izrazito je važan za rast i metastaziranje tumora, a podrazumijeva formiranje krvnih žila oko tumorskog tkiva. Regulacija angiogeneze je vrlo kompleksna i u njoj sudjeluju brojni proangiogeni i antiangiogeni čimbenici. Kao najznačajniji proangiogeni čimbenici smatraju se članovi VEGF skupine molekula, a koja obuhvaća faktore VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i placentni faktor rasta. Navedeni čimbenici djeluju preko VEGF receptora (VEGFR) koji obuhvaća tri tipa receptora, a to su VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Vežanjem VEGF-a na receptore, potiče se njihova aktivaciju, a koji će se nizvodni signalni putovi aktivirati ovisit će o tipu VEGF-A i VEGFR-a. Rezultat aktivacije može biti poticanje diferencijacije i migracije endotelnih stanica, rezistencija endotelnih stanica na apoptozu, sinteza proupalnih citokina i migracija upalnih stanica te mnogi drugi. (Katzung i sur., 2020; Xie i sur., 2020).

Bevacizumab

Bevacizumab je humanizirano mAb koje se primjenjuje kao intravenska infuzija. Bevacizumab je usmjeren na VEGF-A čimbenik, na kojeg se veže i posljedično onemogućuje njegovo vezanje na VEGFR tipa 1 i 2. Budući da se time blokira proliferacija endotelnih stanica, smanjuje se opskrba tumora krvnim žilama, a posljedično i tumorski rast. Indiciran je za liječenje mCRC-a, a primjenjuje se u kombinaciji s pojedinačnim kemoterapeutikom ili s dvostrukim (CAPEOX, FOLFOX, FOLFIRI) i trostrukim (FOLFOXIRI) režimom kemoterapije (Katzung i sur., 2020; www.ema.eu).

Aflibercept

Aflibercept je fuzijski protein dobiven metodom rekombinantne DNA. Čine ga komponente ekstracelularnih domena VEGFR-a tipa 1 i 2, a koje su povezane s Fc regijom na humanom IgG1. Aflibercept se ponaša kao topljivi receptor koji veže faktore skupine VEGF-a, ali najveći afinitet pokazuje prema VEGF-A faktoru. Kao takav, onemogućuje vezanje VEGF faktora za njihove receptore i koči daljnju signalizaciju. Učinak se odražava na proces angiogeneze koji se inhibira. Aflibercept je odobren za terapiju mCRC-a i to u kombinaciji s FOLFIRI režimom tek kada je nastupila progresija ili kada nema odgovora na terapiju temeljenu na oksaliplatinu (Katzung i sur., 2020; www.ema.eu).

Ramucirumab

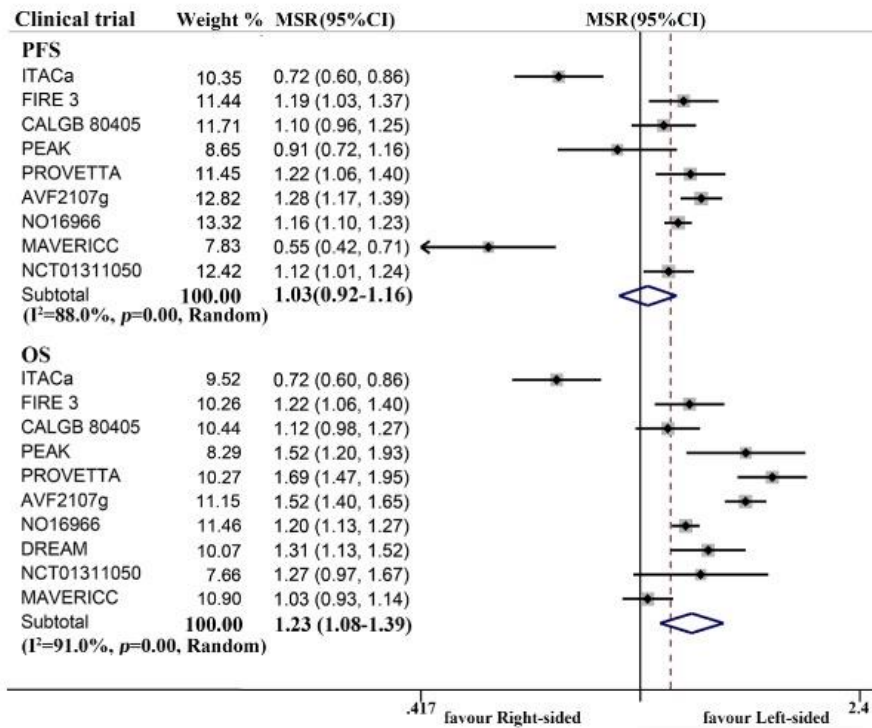
Ramucirumab je humano mAb tipa IgG1 usmjereno na VEGFR tipa 2, na koje se selektivno veže i time onemogućuje vezanje liganada. Posljedično se inhibira aktivacija receptora, a samim time i proliferacija te migracija endotelnih stanica. Primjenjuje se kao intravenska infuzija, a indiciran je za liječenje mCRC-a u kombinaciji s FOLFIRI režimom i to ukoliko je nastupila progresija za vrijeme ili nakon liječenja s bevacizumabom u kombinaciji s FOLFOX ili CAPEOX režimom (www.ema.eu).

Anti-VEGF lijekovi se u liječenju mCRC-a ne koriste kao monoterapija, već uvijek u kombinaciji s kemoterapijskim režimima. Bevacizumab se uz FOLFOX, CAPEOX, FOLFIRI ili FOLFOXIRI režim, može uvesti u svim koracima liječenja neresektabilnog mCRC-a i to neovisno o *RAS* statusu. U prvoj liniji liječenja, najbolje ishode liječenja iz anti-VEGF skupine lijekova daje bevacizumab, stoga se aflibercept i ramucirumab uvode tek od druge linije liječenja. Također, ukoliko se radi o mCRC-u s *RAS* mutacijama koji je progredirao nakon prvolinijskog liječenja, u obzir se može uzeti kombinacija klasične kemoterapije s

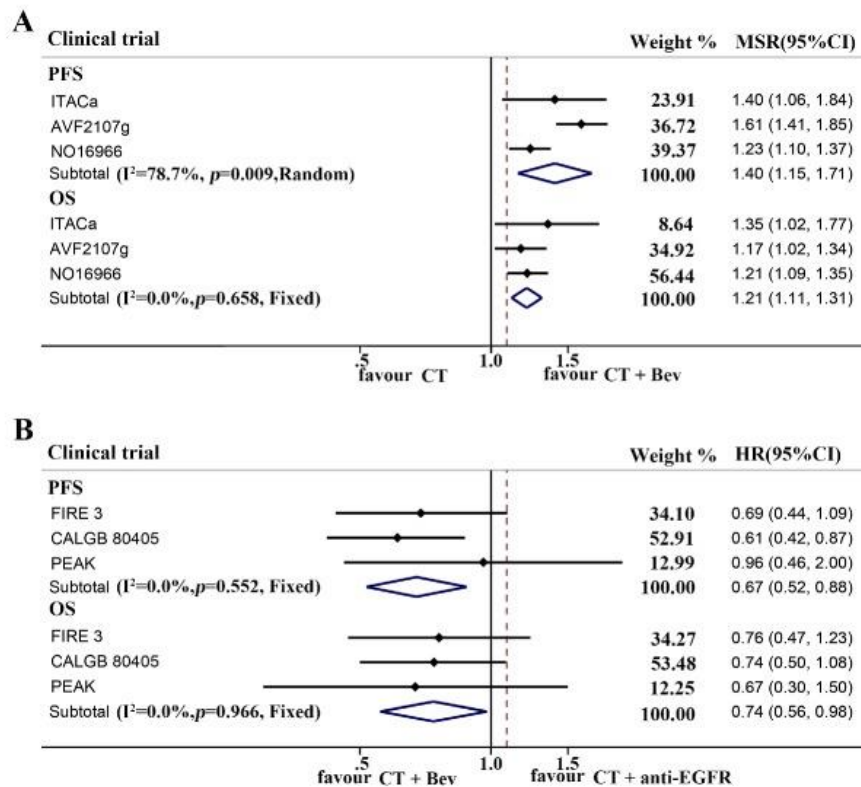
afliberceptom ili ramucirumabom. Lokacija mCRC-a, prema ESMO smjernicama, igra ulogu jedino kada su u pitanju *RAS* i *BRAF* mutacije. Ukoliko se radi o *RAS* ili *BRAF*-wt statusu, kod pacijenata s desnim CRC-om preferira se anti-VEGF terapija uz dvojnju ili trojnu kemoterapiju, iako se može uvesti i kombinacija kemoterapije i anti-EGFR mAb, no samo u slučaju prve linije liječenja. U slučaju lijevog CRC-a indicirana je samo kombinacija anti-EGFR terapije uz dvojnju kemoterapiju. Ukoliko se radi o mCRC-u s *BRAF* mutacijom, bilo da zahvaća lijevu ili desnu stranu, indiciran je bevacizumab kao anti-VEGF terapija uz kemoterapijski režim (Cervantes i sur., 2023; Vrdoljak i sur., 2018).

Prethodno spomenuta studija FIRE-3 usporedila je učinkovitost anti-EGFR i anti-VEGF terapije u kombinaciji s FOLFIRI režimom kod pacijenata s *RAS*-wt mCRC-om i utvrdila da terapija cetuksimabom rezultira boljom stopom objektivnog odgovora (ORR, engl. *objective response rate*) i OS-om, dok je PFS bio usporediv u obje grupe. Gledajući isključivo pacijente s CRC-om koji zahvaća desnu stranu, u skupini s bevacizumabom u terapiji primijećen je duži PFS u odnosu na skupinu s cetuksimabom. Iako je kod desnog *RAS* i *BRAF*-wt mCRC-a primarno indicirana kombinacija s bevacizumabom, ukoliko je primarni cilj postići brže smanjenje tumorske mase, a ne sveukupno preživljenje, u obzir se uzima kombinacija s cetuksimabom (Heinemann i sur., 2021).

Prema meta-analizi koja je obuhvatila 10 studija, također je zabilježeno različito preživljenje pacijenata s lijevim i desnim mCRC-om tijekom samostalne kemoterapije te kemoterapije uz bevacizumab. I u ovom slučaju, pacijenti s desnim mCRC-om povezuju se s lošijom prognozom, a koja je zabilježena i u skupini na kemoterapiji i u skupini u kojoj je kemoterapiji dodan bevacizumab (Slika 6). Proučavajući samo pacijente s desnim mCRC-om, u skupini s bevacizumabom u terapiji zabilježen je značajno veći PFS, ali i OS u odnosu na pacijente koji su primili samo kemoterapiju. Uspoređujući anti-EGFR i anti-VEGF terapiju kod pacijenata s desnim *RAS*-wt mCRC-om, bevacizumab uz kemoterapiju rezultirao je boljim učinkom u odnosu na anti-EGFR terapiju (Slika 7). U konačnici se zaključilo kako anti-VEGF terapija uz kemoterapiju predstavlja optimalan izbor u prvoj liniji liječenja mCRC-a desne strane (You i sur., 2020).



Slika 6: Usporedba preživljenja pacijenata s desnim i lijevim mCRC-om nakon prve linije liječenja kemoterapijom uz bevacizumab (preuzeto iz You i sur., 2020)



Slika 7: Preživljenje pacijenata s desnim mCRC-om. Usporedba kemoterapije i kombinacije kemoterapije uz bevacizumab (A) te kemoterapije i kombinacije kemoterapije uz anti-EGFR mAb (B) (preuzeto iz You i sur., 2020)

4.2.3. Ciljana terapija usmjerena na BRAF protein

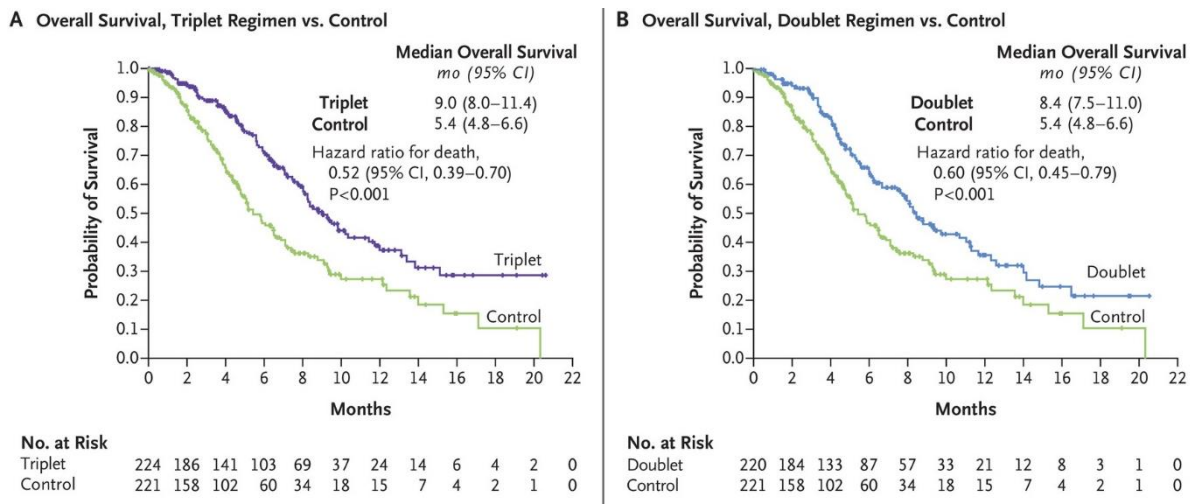
BRAF je proteinska-kinaza iz skupine RAF proteina, uključena u signalni put koji vodi do proliferacije i diferencijacije stanica te angiogeneze, a koji u slučaju disregulacije može potaknuti proces tumorigeneze. Aktivira se vezanjem RAS GTP-aze, a potom se pokreće RAF/MEK/ERK signalizacija koja rezultira transkripcijom gena za faktore uključene u proliferaciju stanica. Kod karcinoma pozitivnih na BRAF mutaciju, prisutna je abnormalna kinazna aktivnost i nizvodna signalizacija, što za posljedicu ima abnormalnu staničnu proliferaciju (Djanani i sur., 2020).

Enkorafenib

Enkorafenib je lijek koji selektivno inhibira protein-kinazu RAF. Usmjeren je na tumorske stanice s pretjeranom ekspresijom mutirane BRAF-kinaze u kojima blokira aktivaciju nizvodnog signalnog puta, a u konačnici i rast tumora. Odobren je za liječenje mCRC-a kojeg karakterizira BRAF V600E mutacija kod prethodno liječenih pacijenata. Primjenjuje se peroralno u obliku kapsula, a u terapiji se koristi uz cetuksimab. Prije uvođenja enkorafeniba, budući da mu je djelovanje usmjereno na tumorske stanice s BRAF V600E mutacijom, potrebno je provesti testiranje kako bi se potvrdilo da je mCRC pozitivan na mutaciju. Lijek nosi oznaku preokrenutog crnog trokuta (▼), što znači da se zbog sigurnosnih razloga, lijek još uvijek prati (www.ema.eu).

Prisutnost BRAF V600E mutacije povezuje se s lošijim ishodima liječenja u odnosu na pacijente s *BRAF*-wt mCRC-om, a prevalencija je veća u pacijenata s desnim CRC-om (Stintzing i sur., 2017). ESMO smjernice predlažu uvođenje enkorafeniba uz cetuksimab u drugoj ili trećoj liniji liječenja mCRC-a s BRAF V600E mutacijom (Cervantes i sur., 2023). Monoterapija usmjerena na stanice s BRAF mutacijom limitirane je učinkovitosti, budući da se inhibicija može prevladati aktivacijom putem EGFR-a, te je veću učinkovitost pokazala dvojna terapija s anti-EGFR mAb. Studija faze 3, uključila je pacijente s BRAF V600E mCRC-om čija je bolest progredirala nakon prve ili druge linije liječenja. Dvije skupine pacijenata primale su dvojni ili trojni terapiju s enkorafenibom (enkorafenib + cetuksimab +/- binimetinib), a treća skupina, odnosno kontrolna skupina, primala je kombinaciju cetuksimaba s irinotekanom ili FOLFIRI režimom. U svakoj ispitivanoj skupini veći broj pacijenata imao je CRC desne strane. Skupina s dvojnou terapijom pokazala je veći medijan OS-a od 8,4 mjeseca u odnosu na 5,4 mjeseci kontrolne skupine. Skupina na dvojnou terapiji

pokazala je i veće šestomjesečno preživljenje od 65%, dok je za kontrolnu skupinu ono iznosilo 47% (Slika 8). Također, ORR je bio značajno veći za skupinu na dvojnoj terapiji, a iznosio je 20% u odnosu na 2% kontrolne skupine. Značajne razlike uočene su i u PFS-u a čiji je medijan iznosio 4,2 mjeseca za dvojnu kombinaciju u odnosu na 1,5 mjeseci kontrolne skupine (Kopetz i sur., 2019).



Slika 8: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja pacijenata s BRAF V600E mCRC-om na trojnoj (A) i dvojnoj (B) terapiji u odnosu na cetuximab u kombinaciji s kemoterapijom (preuzeto iz Kopetz i sur., 2019)

4.2.4. Ciljana terapija usmjerena na HER2-pozitivni tumor

HER2 je tirozin kinaza iz porodice EGFR-a, a koja inducira aktivaciju nekoliko signalnih putova odgovornih za staničnu proliferaciju i tumorigenezu. HER2 za svoju aktivaciju ne zahtjeva vezanje liganada, već se može aktivirati homo- ili heterodimerizacijom s ostalim članovima EGFR porodice nakon čega slijedi transfosforilacija unutarstanične domene i pokretanje nizvodnih signalnih putova poput RAS/RAF/ERK ili JAK/STAT3. Prekomjerna ekspresija HER2 prisutna je u svega 3 do 5% pacijenata s CRC-om. Uslijed prekomjerne ekspresije dolazi do hiperaktivacije receptora i pojačanog signaliziranja što se odražava na prekomjerni rast tumora (Ahcene Djaballah i sur., 2022).

Trastuzumab

Trastuzumab je humanizirano mAb IgG1 usmjereno na izvanstaničnu domenu HER2. Nakon specifičnog vezanja za HER2 inhibira se o ligandu neovisna aktivacija HER2 i daljnja

signalizacija, a posljedično i pretjerana proliferacija stanica. Dodatno djelovanje trastuzumaba rezultat je aktivacije ADCC-a, u kojoj su mete djelovanja stanice s abnormalnom ekspresijom HER2. Trastuzumab je namijenjen liječenju samo onih pacijenata s dokazanom povećanom HER2 ekspresijom, stoga je nužno prije početka terapije provesti testiranje na razinu ekspresije (www.ema.eu).

Pertuzumab

Pertuzumab je, poput trastuzumaba, humanizirano IgG1 mAb, a usmjereno je na ekstracelularnu domenu HER2 čime onemogućuje vezanje liganada, a time i o ligandu ovisnu aktivaciju receptora. Ovakav način inhibicije HER2 blokirat će signalizaciju koja se odvija putem MAP-kinaze te PI3K puta, što će onemogućiti rast tumorskih stanica i potaknuti njihovu apoptozu. Kako mu je djelovanje usmjereno na HER2, potreban je nalaz kojim se potvrđuje pojačana ekspresija HER2 u tumorskom tkivu kako bi se mogao uvesti u terapiju (www.ema.eu).

Lapatinib i Tukatini

Lapatinib i tukatinib, male su molekule koje inhibiraju EFGR i HER2, odnosno njihove unutarstanične domene s tirozin-kinaznom aktivnošću, s time da puno veći afinitet vezanja pokazuju prema HER2. Ove male molekule inhibirat će aktivaciju tirozin-kinaznih domena i nizvodnu signalizaciju odgovornu za proliferaciju i preživljenje stanica. Zbog ciljanog djelovanja potrebno je utvrditi stupanj tumorske ekspresije HER2 (www.ema.eu).

Pretjerana ekspresija HER2 je vrlo rijetka u slučaju mCRC-a, a javlja se u svega 3% slučajeva s nešto većom prevalencijom kod *RAS* i *BRAF*-wt CRC-a. (Benson i sur., 2021). Iako su brojne studije pokazale kako je prevalencija amplifikacije HER2 veća kod CRC-a lijeve strane, prema nekim drugim studijama razlike u amplifikaciji HER2 ovisno o lokaciji tumora nema (Siena i sur., 2018). Osim što pozitivan HER2 status ukazuje na prednost primjene anti-HER2 terapije, također se smatra i lošim prognostičkim čimbenikom kod primjene anti-EGFR terapije (Benson i sur., 2021). Prema ESMO smjernicama, u kasnijim linijama liječenja mCRC-a, može se razmotriti uvođenje terapije usmjerene ciljano na HER2. Ova terapija biti će izbor ukoliko se radi o mCRC-u pozitivnom na HER2 koji je progredirao unatoč prethodnoj terapiji, a posebno ako se radi o *RAS* ili *BRAF*-wt mCRC-u. Stoga se za takve pacijente preporuča analiza HER2 ekspresije kako bi se utvrdila eventualna prednost anti-HER2 terapije. Zbog značajnog antitumorskog učinka, prednost u anti-HER2 terapiji daje se

dvojnoj blokadi primjenom kombinacije mAb i male molekule, kao što je kombinacija trastuzumaba i lapatiniba (Cervantes i sur., 2023). Dvojna kombinacija trastuzumaba i tukatiniba, odobrena je od strane FDA-a u terapiji HER2-pozitivnog *RAS*-wt mCRC-a, a učinkovitost terapije potvrdila je MOUNTAINEER studija koja je uspoređivala monoterapiju tukatinibom i kombinaciju tukatiniba i trastuzumaba (www.ccalliance.org).

HERACLES-B studija također je analizirala učinkovitost dvojne anti-HER2 terapije, ali u ovom slučaju radilo se o kombinaciji trastuzumaba primijenjenog intravenski i lapatiniba za oralnu primjenu. Uključeni pacijenti imali su prethodno liječeni *RAS*-wt mCRC, a u više od 80% pacijenata CRC je bio lokaliziran na lijevoj strani. ORR je iznosio 28% gdje je jedan pacijent imao potpuni odgovor na terapiju, dok je djelomični odgovor bio zamijećen kod 8 pacijenata. U nešto više od 40% pacijenata bolest se stabilizirala, a u više od 50% pacijenata postignuta je kontrola bolesti u trajanju duljem od 4 mjeseca. Medijan OS-a iznosio je 10 mjeseci, a PFS-a 4,7. Kao takva, dvojna anti-HER2 se može uzeti u obzir kod uznapredovalog HER2 pozitivnog mCRC-a (Tosi i sur., 2020).

4.2.5. Ciljana terapija usmjerena na TRK-protein

NTRK (neutrofna tropomiozin receptorska kinaza) geni su geni koji kodiraju za tropomiozin receptorske tirozin-kinaze (TRK), a jedna od aberacija kojoj su podložni je fuzija gena. Ovakva aberacija nije uobičajena u slučaju mCRC-a i svega je manje od 1% pacijenata s mCRC-om pozitivno na *NTRK* fuziju. Fuzija *NTRK* gena podrazumijeva intra- ili interkromosomalnu preraspodjelu gena u kojoj se *NTRK* gen pridružuje nekom drugom partnerskom genu, a koji je uglavnom odgovoran za kontinuirano TRK-signaliziranje. Nastali fuzijski TRK proteini pojačano će signalizirati preko MAPK i PI3K puta, čime će podupirati procese tumorskog rasta, invazije i angiogeneze (Hechtman, 2022; www.ema.eu).

Larotrektinib i entrektinib

Larotrektinib i entrektinib usmjereni su na inhibiciju proteina TRK porodice koji pokazuju tumorogeni potencijal u slučaju fuzije *NTRK* gena. Entrektinib je dodatno usmjeren i na inhibiciju kinaza ROS i ALK. Indicirani su u slučaju solidnih tumora pozitivnih na fuziju *NTRK* gena i to u pacijenata s uznapredovalom bolesti, kada ostala terapija nije zadovoljavajuća. Namijenjeni su peroralnoj primjeni, a koriste se isključivo kao monoterapija. Uvođenju TRK-inhibitora u terapiju prethodi testiranje tumora na prisutnost *NTRK* fuzije.

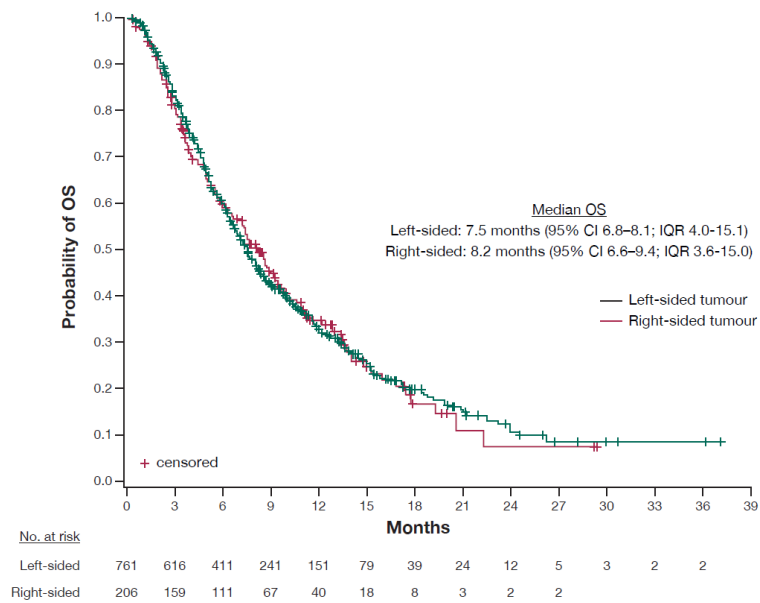
Oba lijeka se trenutno dodatno prate, što je označeno crnim preokrenutim jednakokraničnim trokutom (▼) (www.ema.eu).

Budući da je *NTRK* fuzija iznimno rijetka pojava kod mCRC-a, testiranje na ovu aberaciju nije uobičajeno. Iako se može provesti u bilo kojoj fazi, *NTRK* status će utjecati na izbor terapije tek ukoliko dođe do progresije bolesti nakon barem dva prethodna pokušaja liječenja (Cervantes i sur., 2023). Utvrđeno je da je pojava *NTRK* fuzije ograničena na one slučajeve CRC-a s *RAS* i *BRAF*-wt statusom, a u većini slučajeva javlja se kod CRC-a desne strane (Cervantes i sur., 2023; Benson i sur., 2021). Učinkovitost larotrektriniba proučavana je u tri studije koje su obuhvatile pacijente s različitim tumorima pozitivnim na *NTRK* fuziju. Analizom studija utvrđeno je da je od 159 pacijenata, svega 5% bilo s CRC-om. 80% ukupnih pacijenata pokazalo je dobar odgovor na terapiju, dok je odgovor na terapiju u pacijenata s CRC-om nastupio u 50% slučajeva (Hong i sur., 2020).

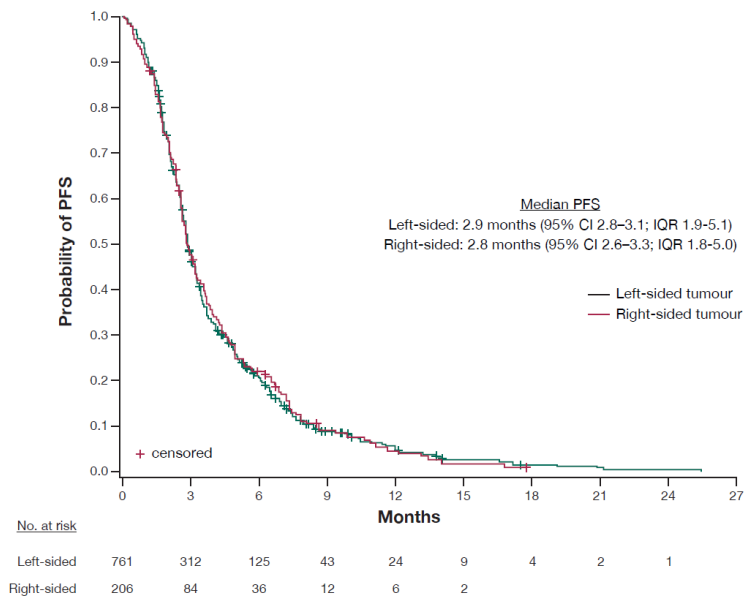
4.2.6. Ostala ciljana terapija

Regorafenib

Regorafenib je lijek usmjeren je na inhibiciju nekoliko protein-kinaza, kao što su VEGFR, KIT, BRAF, RAF, PDGFR te mnoge druge, a čija signalizacija dovodi do tumorskog rasta, angiogeneze, i metastaziranja tumora. Jedna od indikacija za primjenu regorafeniba je mCRC kod kojeg prethodno liječenje standardnom terapijom nije bilo uspješno (www.ema.eu). Prema ESMO smjernicama, regorafenib je jedna od opcija u trećoj liniji liječenja mCRC-a sa ili bez *RAS* i *BRAF* mutacija (Cervantes i sur., 2023). Observacijska studija CORRELATE analizirala je učinkovitost primjene regorafeniba kod nešto više od 1000 pacijenata s prethodno liječenim mCRC-om. Medijan dobi skupine pacijenata iznosio je 65 godina, bilo je zastupljeno nešto više muškaraca, a s obzirom na lokaciju tumora, kod nešto više od 70% pacijenata radilo se o tumoru lijeve strane. Učinkovitost regorafeniba promatrala se preko OS-a i PFS, a čiji su medijani iznosili 7,7 i 2,9 mjeseci. Uspoređujući odgovor na terapiju regorafenibom u ovisnosti o lokaciji tumora, stope OS-a i PFS-a nisu bile značajno različite (Slika 9 i 10). Medijan OS-a za desnostrani mCRC iznosio je 8,2 mjeseca, a za CRC lijeve strane 7,5 mjeseci. Medijan PFS-a iznosio je 2,8 odnosno 2,9 mjeseci za desni odnosno lijevi CRC. Iako se lokacija CRC-a smatra jednim od prognostičkih čimbenika u procjeni prognoze liječenja, u ovoj fazi liječenja mCRC-a lokacija tumora nije pokazala učinak na ishode liječenja regorafenibom (Ducieux i sur., 2019).



Slika 9: Kaplan-Meierova krivulja OS-a lijevog i desnog mCRC-a (preuzeto iz Ducreux i sur., 2019)



Slika 10: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a lijevog i desnog mCRC-a (preuzeto iz Ducreux i sur., 2019)

4.3. INHIBITORI IMUNOSNIH KONTROLNIH TOČAKA

U terapiji mCRC-a, osim izravne inhibicije signalnih puteva odgovornih za tumorigenezu, sve se veća pažnja posvećuje terapiji s djelovanjem na naš imunski sustav u svrhu boljeg prepoznavanja i djelovanja protiv tumorskog tkiva. Meta djelovanja imunoterapije je imunski sustav domaćina odnosno imunski kontrolni točki u kojima sudjeluju receptor programirane smrti 1 (PD-1) i antigen 4 citotoksičnih T-limfocita (CTLA-4). U normalnim okolnostima, T-limfociti prepoznaju tumorske antigene prezentirane od strane antigen-prezentirajućih stanica (APC), ali je za aktivaciju ili inhibiciju potreban dodatni signal, a koji se ostvaruje preko navedenih kontrolnih točaka. Ovakva je dvostruka provjera nužna kako ne bi došlo do pretjeranog ili pak preslabog odgovora imunskog sustava. Tumori ponekad mogu izbjeći djelovanje imunskog sustava domaćina, a jedan od načina je i ekspresija liganada receptora programirane smrti 1 i 2 (PD-L1 i PD-L2). Ovakav tip terapije pokazao se učinkovitim kod pacijenata s mCRC-om koji pokazuje visoku MSI ili deficijenciju MMR-a (dMMR), a smatra se kako je jedan od razloga izrazito veliki broj mutacija kod takvog tipa mCRC-a (Xie i sur., 2020).

4.3.1. Inhibitori PD-1

Pembrolizumab i nivolumab

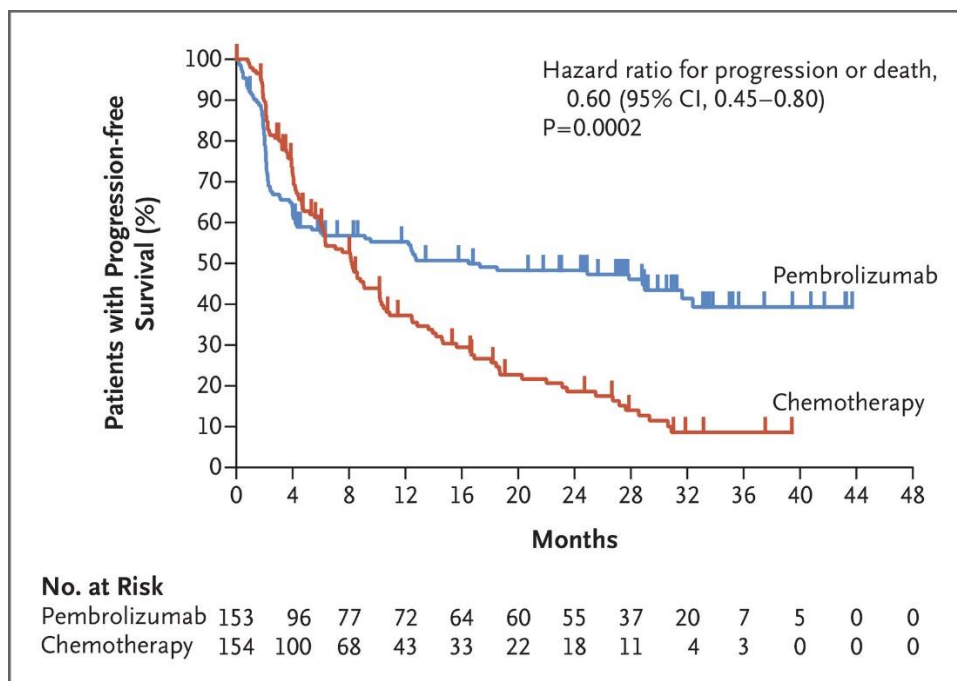
Pembrolizumab i nivolumab humanizirana su IgG4 mAb, a usmjerena su na PD-1 receptore na T-limfocitima. Vezanje ovih protutijela omogućuje daljnje vezanje PD-L1 i PD-L2 na PD-1, što aktivira T-stanice i pojačava odgovor imunskog sustava koji se usmjerava protiv tumorskog tkiva. Jedna od indikacija za primjenu pembrolizumaba i nivolumaba je CRC s visokom MSI ili dMMR-om, i to kao prva linija mCRC-a ili nakon provedene kombinacijske kemoterapije s fluoropirimidinom. Ukoliko se navedena mAb namjeravaju uvesti u liječenje, potrebno je odrediti MSI-H/dMMR status tumorskog tkiva. Dolaze u obliku koncentrata za pripremu infuzijske otopine i primjenjuju se intravenskom infuzijom kao monoterapija ukoliko se radi o pembrolizumabu ili u kombinaciji s ipilimumabom ukoliko je riječ o nivolumabu. (www.ema.eu).

4.3.2. Inhibitori CTLA-4

Ipilimumab

Ipilimumab je humano je mAb usmjereno na CTLA-4 putem kojeg se inače koči aktivnost T-limfocita prema tumoru. Uslijed vezanja na CTLA-4, onemogućit će se interakcija s CD80 i CD86 ligandima, što će rezultirati aktivacijom i proliferacijom T-limfocita koji će se usmjeriti na tumorsko tkivo. U kombinaciji s nivolumabom, odobren je za liječenje mCRC-a s visokom MSI ili dMMR statusom kojeg je potrebno utvrditi prije uvođenja u terapiju. Primjenjuje se kada prethodna terapija kemoterapijskim režimom temeljenim na fluoropirimidinu nije pokazala učinkovitost. Kao i prethodna imunoterapija, ipilimumab se primjenjuje intravenskom infuzijom (Katzung i sur., 2020; www.ema.eu).

Udio pacijenata s CRC-om pozitivnim na MSI-H/dMMR kreće se oko 15% i uvelike ovisi o tumorskom stadiju, a smatra se jednim od prognostičkih čimbenika. Udio pacijenata s MSI-H/dMMR CRC-om u fazi II i III kreće se od 5 do 20% i pacijenti ove skupine imaju puno bolju prognozu u odnosu na one s MSI-L/pMMR CRC-om. U fazi IV tek je oko 5% pacijenata s MSI-H/dMMR statusom, gdje on predstavlja loš prognostički čimbenik, no unatoč lošoj prognozi, ovaj tip CRC-a pokazuje vrlo dobar odgovor na imunoterapiju (Fan i sur., 2021). Također, incidencija MSI-H statusa veća je u slučajevima desnog CRC-a (Loree i sur., 2018). KEYNOTE-177 studija faze 3, obuhvatila je pacijente s mCRC-om pozitivnog MSI-H/dMMR statusa, a uspoređivala je učinkovitost primjene pembrolizumaba u odnosu na kemoterapijski režim baziran na 5-FU (FOLFOX, FOLFIRI) sa ili bez bevacizumaba ili cetuksimaba. Studija je obuhvatila 307 pacijenata od kojih je gotovo 70% imalo desni CRC. Djelotvornost se primarno izrazila preko PFS-a, pri čemu je terapija pembrolizumabom pokazala značajno poboljšanje u odnosu na drugu skupinu liječenu kemoterapijom (Slika 11). Medijan PFS vrijednosti je za pembrolizumab iznosio 16,5 mjeseci u odnosu na 8,2 mjeseca kod klasične kemoterapije. Postotak preživjelih bez progresije bolesti nakon 12 i 24 mjeseca iznosio je 55,3 i 48,3% u skupini liječenoj pembrolizumabom, dok je u skupini na kemoterapiji on iznosio 37,3 i 18,6%. Terapija pembrolizumabom također je pokazala i veći postotak pacijenata s potpunim i djelomičnim odgovorom. (André i sur., 2020).



Slika 11: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a pacijenata s MSI-H/dMMR mCRC-om liječenim pembrolizumabom i kemoterapijom (preuzeto iz Andre i sur., 2020)

Ukoliko se radi o prethodno liječenom MSI-H/dMMR mCRC-u kemoterapijom, kao druga linija liječenja preporuča se uvođenje kombinacije nivolumaba i ipilimumaba (Cervantes i sur., 2023). Studija faze 2 koja je obuhvatila dvije skupine pacijenata s prethodno liječenim MSI-H/dMMR mCRC-om, pratila je ishode liječenja monoterapijom nivolumaba i kombinacijske terapije nivolumabom i ipilimumabom. Iako pacijenti ove dvije kohorte nisu nasumično izabrani te ishodi nisu idealni za usporedbu, skupina liječena kombinacijom PD-1 i CTLA-4 inhibitora pokazala je značajno bolji odgovor u odnosu na monoterapiju. Skupina pacijenata na kombinacijskoj terapiji pokazala je ORR od 55% s 80% pacijenata kojima je bolest bila pod kontrolom najmanje 12 mjeseci. ORR za skupinu pacijenata na monoterapiji iznosio je 31%. Također, kombinacijska terapija pokazala je i bolji OS koji je nakon 12 mjeseci iznosio oko 85%, dok je za monoterapiju iznosio oko 73% (Overman i sur., 2018).

5. ZAKLJUČCI

- Kolorektalni je karcinom malignitet koji zahvaća debelo crijevo te predstavlja vrlo veliki javnozdravstveni problem, budući da je jedan od karcinoma s najvećim stopama incidencije i mortaliteta u svijetu.
- Jedna od klasifikacija kolorektalnog karcinoma je i ona prema anatomskom položaju, a prema kojoj se kolorektalni karcinom klasificira kao lijevi i desni kolorektalni karcinom. Karcinomi lijeve i desne strane očituju se razlikama u tumorigenezi, molekularnim karakteristikama, učestalosti, kliničkoj slici, ali i razlikama u odgovoru na terapiju.
- Iako se glavnim liječenjem smatra kirurški zahvat, od velike je važnosti i farmakoterapija koja se može provoditi kao adjuvantna i neoadjuvantna terapija ili se provodi neovisno o kirurškom zahvatu. Također, osim što se može provoditi samostalno, moguće su i kombinacije s radioterapijom.
- Glavne farmakoterapijske opcije su klasična kemoterapija, ciljana terapija te imunoterapija. U primjeni su najčešće klasični kemoterapeutici koji se uglavnom primjenjuju u međusobnim kombinacijama kao kemoterapijski režimi kojima se, ovisno o stadiju bolesti, može dodati ciljana ili imunoterapija. Niz je faktora koje je potrebno uzeti u obzir prilikom izbora optimalne terapije, a najvažniji su: stadij, mogućnost resekcije te lokalizacija tumora. Utjecaj lokacije kolorektalnog karcinoma na farmakoterapijski odgovor posebno se primjećuje kod anti-EGFR i anti-VEGF terapije.
- Anatomske položaj kolorektalnog karcinoma od velike je važnosti prilikom postavljanja dijagnoze i procjene stanja same bolesti, te ga je uz niz ostalih faktora potrebno uzeti u obzir prilikom odabira optimalne terapije s ciljem najboljeg mogućeg ishoda za pojedinog pacijenta.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

CRC – kolorektalni karcinom (engl. *colorectal cancer*)

HDI – indeks ljudskog razvoja (engl. *human development index*)

MSI – mikrosatelitna nestabilnost (engl. *microsatellite instability*)

CIMP – fenotip metilatora CpG otoka (engl. *CpG island methylator phenotype*)

CIN – kromosomska nestabilnost (engl. *chromosomal instability*)

EGFR – receptor za epidermalni faktor rasta

HER – receptor za humani epidermalni faktor rasta

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

FAP – obiteljska adenomatozna polipoza (engl. *familial adenomatous polyposis*)

HNPCC – nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (engl. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*)

MMR – geni odgovorni za popravak DNA (engl. *mismatch repair genes*)

MSI-high, MSI-H – visoka mikrosatelitna nestabilnost

NOC – N-nitrozo spojevi

HCA – heterociklički amini

PAH – policiklički aromatski ugljikovodici

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

IGF1 – inzulinu sličan faktor rasta 1

IBD – upalna bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*)

TNF- α – faktor nekroze tumora α

NF κ B – nuklearni faktor- κ B

mCRC – metastatski kolorektalni karcinom

CTC – kompjutorizirana tomografska kolonografija

MRI – magnetska rezonanca

CEA – karcinoembrionalni antigen

ctDNA – cirkulirajuća tumorska DNA

5-FU – 5-fluorouracil

TD – timidilat sintaza

DPD – dihidropiridin dehidrogenaza

ThyPase – timidin fosforilaza

ESMO – Europsko društvo za medicinsku onkologiju (engl. *European Society for Medical Oncology*)

OS – ukupno preživljenje (engl. *overall survival*)
DFS – preživljenje bez bolesti (engl. *disease-free survival*)
TNT – totalna neoadjuvantna terapija
PFS – period bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*)
mAb – monoklonsko protutijelo
ADCC – stanična citotoksičnost ovisna o protutijelu
RAS-wt – divlji tip *RAS* gena
VEGFR – receptor za vaskularni endotelni faktor rasta
ORR – stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*)
NTRK – neutrofna tropomiozin receptorska kinaza
TRK – tropomiozin receptorska tirozin-kinaza
PD-1 – receptor programirane smrti 1
CTLA-4 – antigen 4 citotoksičnih T-limfocita
APC – antigen-prezentirajuće stanice
PD-L1 – ligand receptora programirane smrti 1
PD-L2 – ligand receptora programirane smrti 2
dMMR – deficijencija MMR-a
MSI-L – niska mikrosatelitna nestabilnost

7. LITERATURA

Ahcene Djaballah S, Daniel F, Milani A, Ricagno G, Lonardi S. HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2022, 42, 1-14.

André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*, 2009, 27, 3109-16.

André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 2020, 383, 2207-2218.

Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taieb J, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2020, 31, 1291-1305.

Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, Heinemann V, Van Cutsem E, Pignon JP, Tabernero J, Cervantes A, Ciardiello F. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*, 2017, 28, 1713-1729.

Avastin, 2009., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 23. 3. 2023.

Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterol Res*, 2018, 11, 264-273.

Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, Gold PJ, Hantel A, Jones L, Lieu C, Mahmoud N, Morris AM, Ruiz-Garcia E, You YN, Meyerhardt JA. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2022,40, 892-910.

Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53, 57-64.

Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Farkas L, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Johung KL, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Gregory KM, Gurski LA. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19, 329-359.

Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*, 2014, 20, 6786-808.

Braftovi, 2018., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 23. 3. 2023.

Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2023, 34, 10-32.

Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*, 2020, 11, 615056.

Cyramza, 2015., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 23. 3. 2023.

De Almeida CV, de Camargo MR, Russo E, Amedei A. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation. *World J Gastroenterol*, 2019, 25, 151-162.

Djanani A, Eller S, Öfner D, Troppmair J, Maglione M. The Role of BRAF in Metastatic Colorectal Carcinoma-Past, Present, and Future. *Int J Mol Sci*, 2020, 21, 9001.

Ducreux M, Petersen LN, Öhler L, Bergamo F, Metges JP, de Groot JW, Wang JY, García Paredes B, Dochy E, Fiala-Buskies S, Cervantes A, O'Connor JM, Falcone A; CORRELATE Investigators. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. *Eur J Cancer*, 2019, 123, 146-154.

Epidemiologija raka debelog crijeva u Hrvatskoj, 2023., <https://www.hzjz.hr>, pristupljeno 5. 3. 2023.

Erbitux, 2009., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 23. 3. 2023.

Eylea, 2012., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 23. 3. 2023.

Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31, 561-568.

Fan A, Wang B, Wang X, Nie Y, Fan D, Zhao X, Lu Y. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci*, 2021, 17, 3837-3849.

First FDA-Approved Treatment for HER2-Positive Colorectal Cancer, 2023., www.ccalliance.org, pristupljeno 25. 3. 2023.

Fluorouracil Pliva, 2010., <https://www.halmed.hr>, pristupljeno 19. 3. 2023.

Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci*, 2015, 60, 762-72.

Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009, 22, 191-7.

Hanna DL, Lenz HJ. How we treat left-sided vs right-sided colon cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2020, 18, 253-257.

Hechtman JF. *NTRK* insights: best practices for pathologists. *Mod Pathol*, 2022, 35, 298–305.

Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Moehler M, Scheithauer W, Held S, Miller-Phillips L, Modest DP, Jung A, Kirchner T, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer*, 2021, 124, 587-594.

Herceptin, 2010., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 25. 3. 2023.

Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, van Tilburg CM, Nagasubramanian R, Berlin JD, Federman N, Mascarenhas L, Geoerger B, Dowlati A, Pappo AS, Bielack S, Doz F, McDermott R, Patel JD, Schilder RJ, Tahara M, Pfister SM, Witt O, Ladanyi M, Rudzinski ER, Nanda S, Childs BH, Laetsch TW, Hyman DM, Drilon A.

Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*, 2020, 21, 531-540.

Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi J, John A, Lim YC, Kibria KMK, Mohiuddin AKM, Ming LC, Goh KW, Hadi MA. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers (Basel)*, 2022, 14, 1732.

Jess P, Hansen IO, Gamborg M, Jess T; Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open*, 2013, 3, e002608.

Kalcijev folinat Pliva, 2010., <https://www.halmed.hr>, pristupljeno 19. 3. 2023.

Kapicitabin Teva, 2012., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 19. 3. 2023.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmakogenimika. U: Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2020, str. 74-89.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Imunofarmakologija. U: Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2020, str. 977-1003.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Lijekovi za liječenje malignih bolesti. U: Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2020, str. 948-977.

Keller DS, Windsor A, Cohen R, Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Tech Coloproctol*, 2019, 23, 3-13.

Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16, 713-732.

Keytruda, 2015., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 26. 3. 2023.

Kim K, Castro EJT, Shim H, Advincula JVG, Kim YW. Differences Regarding the Molecular Features and Gut Microbiota Between Right and Left Colon Cancer. *Ann Coloproctol*, 2018, 34, 280-285.

Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M,

Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 2019, 381, 1632-1643.

Kotromanović, D, Kotromanović Z, Tomaš I, Flam J, Kotromanović S, Kotromanović Ž, Penc-Šambić M. The difference between left and right colon cancer patients' characteristics - single center experience. *Libri Oncologici* , 2019, 47, 41-47.

Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Systema digestorum, probavni sustav. U: Anatomija čovjeka, Zagreb, Medicinska naklada, 2007, str. 342-348.

Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, van de Velde CJ, Watanabe T. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1, 15065.

Loree JM, Pereira AAL, Lam M, Willauer AN, Raghav K, Dasari A, Morris VK, Advani S, Menter DG, Eng C, Shaw K, Broaddus R, Routbort MJ, Liu Y, Morris JS, Luthra R, Meric-Bernstam F, Overman MJ, Maru D, Kopetz S. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*, 2018, 24,1062-1072.

McQuade RM, Stojanovska V, Bornstein JC, Nurgali K. Colorectal Cancer Chemotherapy: The Evolution of Treatment and New Approaches. *Curr Med Chem*, 2017, 24, 1537-1557.

Mihić D, Mirat J, Včev A. Bolesti organa probavnog sustava. U: Interna medicina. Medicinski fakultet Osijek, 2021, str. 720-731.

Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, Vodicka L, Vodicka P, Aglago EK, Gunter MJ, Jenab M. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Aspects Med*, 2019, 69, 2-9.

Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23, 418-23.

Opdivo, 2015., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 26. 3. 2023.

Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlisch A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, Ledine JM, Cao ZA, Kamble S, Kopetz S, André T. Durable Clinical Benefit With

Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2018, 36, 773-779.

Oxaliplatin Kabi, 2018., <https://www.halmed.hr>, pristupljeno 19. 3. 2023.

Peng J, Li C, Wang F, Zhang H, Xiao W, Li H, Lu Z, Pan Z, Wu X, Zhang R. Right- and left-sided stage III colon cancers present different prognostic outcomes of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy after curative resection. *Cancer Manag Res*, 2018, 10, 2095-2103.

Perjeta, 2013., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 25. 3. 2023.

Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschi L, Rausa E, Ghidini M, Turati L. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg*, 2020, 271, 440-448.

Rano otkrivanje raka debelog crijeva, 2022., <https://www.hzjz.hr>, pristupljeno 7. 3. 2023.

Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*, 2019, 14, 89-103.

Rozlytrek, 2020., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 25. 3. 2023.

Saletti P, Molinari F, De Dosso S, Frattini M. EGFR signaling in colorectal cancer: a clinical perspective. *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy*. 2015, 5, 21-38.

Sánchez-Alcoholado L, Ramos-Molina B, Otero A, Laborda-Illanes A, Ordóñez R, Medina JA, Gómez-Millán J, Queipo-Ortuño MI. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response. *Cancers (Basel)*, 2020, 12, 1406.

Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)*, 2021, 13, 2025.

Schmoll HJ, Taberero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Hoersch S, Rittweger K, Haller DG. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 2015, 33, 3733-40.

Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz HI, McCall SJ, Penault-Llorca F, Srock S, Bardelli A, Trusolino L. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2018, 29, 1108-1119.

Song JH, Jeong JU, Lee JH, Kim SH, Cho HM, Um JW, Jang HS; Korean Clinical Practice Guideline for Colon and Rectal Cancer Committee. Preoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemoradiotherapy for stage II-III resectable rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiat Oncol J*, 2017, 35, 198-207.

Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*, 2015, 148, 1244-60.e16.

Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*, 2017, 84, 69-80.

Stivarga, 2013., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 26. 3. 2023.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca-A Cancer J Clin*, 2021, 71, 209-249.

Surgery for Colon Cancer, 2020., www.cancer.org, pristupljeno 8. 3. 2023.

Targeted therapy drugs for colorectal cancer, 2023., www.cancer.org, pristupljeno 20. 3. 2023.

Tharin Z, Blanc J, Alaoui IC, Bertaut A, Ghiringhelli F. Influence of first line chemotherapy strategy depending on primary tumor location in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12, 1509-1517.

Thélin C, Sikka S. Epidemiology of Colorectal Cancer — Incidence, Lifetime Risk Factors Statistics and Temporal Trends, *Screening for Colorectal Cancer with Colonoscopy*. InTech, 2015.

Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Amatu A, Leone F, Ghezzi S, Martino C, Bencardino K, Bonazzina E, Bergamo F, Fenocchio E, Martinelli E, Troiani T, Siravegna G, Mauri G, Torri V, Marrapese G, Valtorta E, Cassingena A, Cappello G, Bonoldi E, Vanzulli A, Regge D, Ciardiello F, Zagonel V, Bardelli A, Trusolino L, Marsoni S, Siena S. Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2020, 19, 256-262.e2.

Tukyssa, 2021., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 25. 3. 2023.

Tyverb, 2009., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 25. 3. 2023.

Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J Gastroenterol*, 2015, 21, 11767-76.

Vectibix, 2009., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 23. 3. 2023.

Vitrakvi, 2019., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 25. 3. 2023.

Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Tumori probavnoga sustava. U: Klinička onkologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2018a, str. 146-151.

Vrdoljak E, Pleština S, Omrčen T, Juretić A, Belac Lovasić I, Krznarić Ž, Flam J, Šobat H, Šeparović R, Bolanča A, Vojnović Ž, Boban M, Perko Z, Patrlj L, Zelić M, Gašparov S, Tomaš I, Cambj Sapunar L, Miletić D, Štimac D. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva. *Liječ Vjesn*, 2018, 140, 241-247.

Weiss JM, Schumacher J, Allen GO, Neuman H, Lange EO, Loconte NK, Greenberg CC, Smith MA. Adjuvant chemotherapy for stage II right-sided and left-sided colon cancer: analysis of SEER-medicare data. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21, 1781-91.

Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*, 2021, 14, 101174.

Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020, 5, 22.

Yervoy, 2011., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 26. 3. 2023.

You XH, Jiang YH, Fang Z, Sun F, Li Y, Wang W, Xia ZJ, Wang XZ, Ying HQ. Chemotherapy plus bevacizumab as an optimal first-line therapeutic treatment for patients with right-sided metastatic colon cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *ESMO Open*, 2020, 4, e000605.

8. SAŽETAK/SUMMARY

Kolorektalni karcinom jedan je od najučestalijih maligniteta u svijetu koji bilježi vrlo visoke stope morataliteta. Jedna od podjela kolorektalnog karcinoma je i ona prema položaju primarnog tumora prema kojoj se razlikuju lijevi i desni kolorektalni karcinom. Različiti položaj karcinoma očituje se razlikama u procesu razvoja tumora i molekularnim karakteristikama što rezultira različitom kliničkom prezentacijom bolesti, ali i različitim odgovorom na farmakoterapiju. Iako nije zlatni standard, farmakoterapija je iznimno bitan dio liječenja kolorektalnog karcinoma. Osim što je izbor kod reduciranja tumorske mase prije operativnog zahvata, uvodi se i kada se želi smanjiti rizik ponovnog povratka bolesti, poboljšati kvalitetu života pacijenta ili kada je to jedina opcija liječenja. Farmakoterapija kolorektalnog karcinoma obuhvaća klasične kemoterapeutike, ciljanu terapiju te inhibitore imunskih kontrolnih točaka. Budući da je kod pojedinih lijekova primijećen različit farmakoterapijski odgovor, izbor prikladne farmakoterapije jednim će dijelom ovisiti o tome radi li se o lijevom ili desnom kolorektalnom karcinomu. Farmakoterapija kod koje je primijećena najznačajnija razlika u odgovoru u ovisnosti o položaju karcinoma je ona usmjerena na EGFR i VEGF. Zbog navedenih razlika, tijekom postavljanja dijagnoze od velike je važnosti u obzir uzeti i položaj tumora kako bi se pacijentu osigurala optimalna terapija.

Colorectal cancer is one of the most common malignancies worldwide and is associated with high mortality rates. One of the classifications of colorectal cancer is based on the location of the primary tumor, distinguishing between left-sided and right-sided colorectal cancer. The different positions of the cancer result in variations in tumor development processes and molecular characteristics, leading to distinct clinical presentations of the disease and different responses to pharmacotherapy. Although not the gold standard, pharmacotherapy plays a crucial role in the treatment of colorectal cancer. It is used to reduce tumor mass before surgical intervention, decrease the risk of disease recurrence, improve the patient's quality of life, or when it's the only treatment option left. Pharmacotherapy for colorectal cancer includes conventional chemotherapeutics, targeted therapy, and immune checkpoint inhibitors. Since different pharmacotherapeutic responses have been observed with certain drugs, the choice of appropriate pharmacotherapy partially depends on whether it is left-sided or right-sided colorectal cancer. The pharmacotherapy that shows the most significant difference in response depending on the tumor location is directed towards EGFR and VEGF.

Considering these differences, it is essential to take into account the tumor's position when establishing a diagnosis to ensure optimal therapy for the patient.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

LIJEVI I DESNI KOLOREKTALNI KARCINOM – RAZLIKE U FARMAKOTERAPIJI

Tena Škvorc

SAŽETAK

Kolorektalni karcinom jedan je od najučestalijih maligniteta u svijetu koji bilježi vrlo visoke stope morataliteta. Jedna od podjela kolorektalnog karcinoma je i ona prema položaju primarnog tumora prema kojoj se razlikuju lijevi i desni kolorektalni karcinom. Različiti položaj karcinoma očituje se razlikama u procesu razvoja tumora i molekularnim karakteristikama što rezultira različitom kliničkom prezentacijom bolesti, ali i različitim odgovorom na farmakoterapiju. Iako nije zlatni standard, farmakoterapija je iznimno bitan dio liječenja kolorektalnog karcinoma. Osim što je izbor kod reduciranja tumorske mase prije operativnog zahvata, uvodi se i kada se želi smanjiti rizik ponovnog povratka bolesti, poboljšati kvalitetu života pacijenta ili kada je to jedina opcija liječenja. Farmakoterapija kolorektalnog karcinoma obuhvaća klasične kemoterapeutike, ciljanu terapiju te inhibitore imunskih kontrolnih točaka. Budući da je kod pojedinih lijekova primijećen različit farmakoterapijski odgovor, izbor prikladne farmakoterapije jednim će dijelom ovisiti o tome radi li se o lijevom ili desnom kolorektalnom karcinomu. Farmakoterapija kod koje je primijećena najznačajnija razlika u odgovoru u ovisnosti o položaju karcinoma je ona usmjerena na EGFR i VEGF. Zbog navedenih razlika, tijekom postavljanja dijagnoze od velike je važnosti u obzir uzeti i položaj tumora kako bi se pacijentu osigurala optimalna terapija.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 50 stranica, 1 tablica, 11 slika i 90 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Karcinom kolona, desni i lijevi kolon, biološka terapija, EGFR inhibitori, VEGF inhibitori

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Ivana Perković, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Željka Vanić, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: svibanj 2023.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

LEFT AND RIGHT SIDED COLON CARCINOMA – DIFFERENCES IN PHARMACOTHERAPY

Tena Škovrc

SUMMARY

Colorectal cancer is one of the most common malignancies worldwide and is associated with high mortality rates. One of the classifications of colorectal cancer is based on the location of the primary tumor, distinguishing between left-sided and right-sided colorectal cancer. The different positions of the cancer result in variations in tumor development processes and molecular characteristics, leading to distinct clinical presentations of the disease and different responses to pharmacotherapy. Although not the gold standard, pharmacotherapy plays a crucial role in the treatment of colorectal cancer. It is used to reduce tumor mass before surgical intervention, decrease the risk of disease recurrence, improve the patient's quality of life, or when it's the only treatment option left. Pharmacotherapy for colorectal cancer includes conventional chemotherapeutics, targeted therapy, and immune checkpoint inhibitors. Since different pharmacotherapeutic responses have been observed with certain drugs, the choice of appropriate pharmacotherapy partially depends on whether it is left-sided or right-sided colorectal cancer. The pharmacotherapy that shows the most significant difference in response depending on the tumor location is directed towards EGFR and VEGF. Considering these differences, it is essential to take into account the tumor's position when establishing a diagnosis to ensure optimal therapy for the patient.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 50 pages, 11 figures, 1 table and 90 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Colorectal carcinoma, left and right colon, biologic therapy, EGFR inhibitors, VEGF inhibitors

Mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Ivana Perković, Ph.D. *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Željka Vanić, Ph.D. *Full Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2023.