

Utjecaj kemoterapije i biološke terapije kod bolesnika s metastatskim rakom debelog crijeva na mogućnost operativnog zahvata metastaza i utjecaj operativnog zahvata na preživljenje

Kordić, Valentin

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:645000>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE**

Valentin Kordić

**UTJECAJ KEMOTERAPIJE I BIOLOŠKE
TERAPIJE KOD BOLESNIKA S
METASTATSKIM RAKOM DEBELOG
CRIJEVA NA MOGUĆNOST
OPERATIVNOG ZAHVATA METASTAZA
I UTJECAJ OPERATIVNOG ZAHVATA
NA PREŽIVLJENJE**

Diplomski rad

Osijek, 2019.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE**

Valentin Kordić

**UTJECAJ KEMOTERAPIJE I BIOLOŠKE
TERAPIJE KOD BOLESNIKA S
METASTATSKIM RAKOM DEBELOG
CRIJEVA NA MOGUĆNOST
OPERATIVNOG ZAHVATA METASTAZA
I UTJECAJ OPERATIVNOG ZAHVATA
NA PREŽIVLJENJE**

Diplomski rad

Osijek, 2019.

Rad je ostvaren u Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ilijan Tomaš, dr. med., specijalist onkologije i radioterapije

Rad sadrži 27 stranica i 13 tablica.

ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Ilijanu Tomašu, dr. med., na stručnim savjetima, trudu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem svojoj mami, bratu i obitelji na velikoj potpori, podršci, ljubavi i svemu drugom tijekom cijelog mog obrazovanja.

Veliko hvala i mojim prijateljima i kolegama zbog kojih je bilo ljepše studirati.

Najviše zahvaljujem dragom Bogu i svim svecima koji su me čuvali, pratili i davali snagu kroz cijeli moj život te doveli do ovog trenutka!

Ovaj rad posvećujem svome tati koji se molio za moj uspjeh s nekog boljeg mjesta.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija debelog crijeva	1
1.2. Epidemiologija	2
1.3. Etiologija	2
1.4. Patogeneza i patologija.....	3
1.5. Klinička slika i dijagnostika.....	3
1.6. Liječenje	4
1.6.1. Kemoterapija	4
1.6.2. Biološka terapija	5
1.7. Preživljenje, prognostički čimbenici i prevencija	6
2. CILJ RADA.....	7
3. ISPITANICI I METODE.....	8
3.1. Ustroj studije	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode.....	8
3.4. Statističke metode	9
4. REZULTATI	10
5. RASPRAVA.....	18
6. ZAKLJUČAK.....	21
7. SAŽETAK.....	22
8. SUMMARY.....	23
9. LITERATURA	24
10. ŽIVOTOPIS.....	27

POPIS KRATICA

APC	adenomatozna polipoza kolona
Ca 19-9	karbohidratni antigen
CEA	karcinoembrionalni antigen
CRC	kolorektalni karcinom
CT	kompjuterizirana tomografija
EGFR	epitelni čimbenik rasta
FOBT	test na okultno krvarenje u stolici
KBC	Klinički bolnički centar
M	muškarci
MR	magnetna rezonanca
OP	operacija
PET CT	pozitronska emisijska tomografija
5-FU	5-fluorouracil
RTG	radiografija
VEGF	vaskularni endotelni čimbenik rasta
Ž	žene

1. UVOD

Rak debelog crijeva ili kolorektalni karcinom (CRC) jedan je od najčešćih zloćudnih tumora kod ljudi u zapadnim zemljama. Otprilike jedna četvrtina pacijenata prezentira se s metastatskom bolesti, a oko 50 % pacijenata razvije metastatsku bolest. Ishod liječenja takvih pacijenata svakim se danom poboljšava zbog značajnog napretka u dijagnostici, kirurškom i onkološkom liječenju, koje uključuje kemoterapiju, radioterapiju i biološku terapiju. Dodatan napredak postignut je zahvaljujući testovima probira i multidisciplinarnom pristupu bolesnicima sa CRC (1, 2).

1.1. Anatomija debelog crijeva

Debelo crijevo čini posljednji dio probavne cijevi. Njegova duljina u odraslog čovjeka iznosi oko 1,6 metara, a započinje slijepo od ilealnog ušća i završava na analnom otvoru. Sastoji se od četiri dijela: *caecum* (slijepo crijevo) s *appendix vermiformis* (crvuljak); *colon* (obodno crijevo), koje se također dijeli na četiri dijela: *colon ascendens* (uzlazni dio), *colon transversum* (poprečni dio), *colon descendens* (silazni dio) i *colon sigmoideum* (sigmoidni dio); *rectum* (ravno crijevo) i *canalis analis* (analni kanal).

Stijenka debelog crijeva slična je drugim dijelovima crijeva, a sastoji se od unutrašnjeg sloja (*tunica mucosa*, sluznica) koji nema crijevne resice te mišićnog sloja (*tunica muscularis*) s unutrašnjim kružnim slojem (*stratum circulare*) i vanjskim uzdužnim slojem (*stratum longitudinale*). Uzdužni sloj nije cjelovit, nego je sveden na tri trake (*taenia libera*, *taenia mesocolica* i *taenia omentalis*) na slijepom, uzdužnom, poprečnom i silaznom obodnom crijevu, a u gornjem dijelu rektuma na dvije tenije (prednja i stražnja). Cjelovit je samo na crvuljku i donjem dijelu rektuma pa oni imaju jednoliko raspoređene uzdužne mišiće. Mišićni dio od sluznice je odvojen slojem vezivnog tkiva i naziva se *tela submucosa*. S vanjske strane intraperitonealne dijelove crijeva (slijepo crijevo s crvuljkom, poprečni i sigmoidni dio kolona) pokriva visceralni peritoneum (*tunica serosa*). Retroperitonealni dijelovi (uzlazni i silazni dio kolona i gornji dio rektuma) pričvršćeni su za vezivno tkivo retroperitonealnog prostora s *tunica adventitia*.

Osim navedenih tenija, debelo je crijevo specifično i razlikuje se od tankog crijeva čak i makroskopski zbog prisutnosti vrećastih poprečnih izbočenja, *haustra coli* te malih potrbušnih zatona s masnim tkivom nazvanih *appendices omentales* ili *epiploicae*. Ostale različitosti su i

haustreae coli, takozvane vrećice, koje nastaju nabiranjem debelog crijeva između tenija, a na sluznici razlikujemo polumjesečaste nabore, *plicae semilunares* (3, 4).

Podjela na lijevi i desni kolon nastala je na temelju različitog embriološkog podrijetla i anatomske, histološke, genetske i imunološke razlike između lijevog i desnog kolona. Desni kolon obuhvaća cekum, ascendentni kolon i dvije trećine poprečnog kolona, krvlju ga opskrbljuje gornja mezenterička arterija, a razvilo se od srednjeg crijeva. Nasuprot tome, lijevi kolon opskrbljuje donja mezenterička arterija, a obuhvaća distalnu trećinu poprečnog kolona, silazni i sigmoidni kolon, sve do rektosigmoidnog prijelaza, a razvija se od stražnjeg crijeva (5, 6).

1.2. Epidemiologija

Rak debelog crijeva jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema. U Republici Hrvatskoj nalazi se na drugom mjestu po učestalosti u žena, a na trećem mjestu kod muškaraca. Kod muškaraca se nalazi iza karcinoma pluća i prostate, a kod žena odmah iza karcinoma dojke. Njegova incidencija u Hrvatskoj iznosi 72,2 na 100 000 stanovnika na godinu (M = 90,5 i Ž = 55,2). Vršna je incidencija oko i nakon 60. godine (7).

U svijetu je drukčija epidemiološka slika pa se tako rak debelog crijeva u svijetu u oba spola nalazi na trećem mjestu po učestalosti. U razvijenim zemljama prisutan je trend smanjenja incidencije i mortaliteta kolorektalnog karcinoma zahvaljujući programima ranog otkrivanja i prevencije te modernog liječenja. Ipak, kod osoba mlađih od 50 godina stopa incidencije je u stalnom porastu (8).

1.3. Etiologija

Uzroci nastanka karcinoma debelog crijeva nisu u cijelosti poznati, ali postoje određeni faktori rizika koji utječu na njegov razvoj. Oni se mogu podijeliti u tri skupine: genetski čimbenici, kronične upalne bolesti crijeva i prehrane i navike. Od genetskih bolesti, veliku opasnost predstavlja obiteljska adenomatozna polipoza i Lynch sindromi, a od kroničnih upalnih bolesti ulcerozni kolitis. Različita epidemiološka istraživanja dokazala su korelaciju nastanka kolorektalnog karcinoma i prehrane. Hrana s visokim udjelom životinjskih masti i manjkom celuloznih vlakana povećava aktivnost slobodnih radikala koji dovode do oštećenja stanica i potiču aktivnost anaerobnih bakterija u crijevnoj flori koje vrše pretvorbu žučnih kiselina u različite kancerogene (1, 9).

1.4. Patogeneza i patologija

Kao i kod drugih tipova raka, genomska nestabilnost igra glavnu ulogu u patogenetskom mehanizmu nastanka CRC-u. Za oko 80 % nastanka sporadičnih karcinoma odgovoran je APC put, u kojem dolazi do gubitka funkcije gena adenomatozne polipoze kolona (APC) i nastanka karcinoma iz adenoma. U polovini slučajeva nalazi se i aktivacijska mutacija RAS onkogeno koja koči programiranu staničnu smrt i potiče proliferaciju stanica. Tri humana RAS gena (KRAS, NRAS i HRAS) najčešće su mutirani onkogeni u ljudskom raku i pojavljuju se u 90 % pankreasa, 35 % pluća i 45 % karcinoma debelog crijeva. Ove visoke pojave čine RAS jednim od najvažnijih ciljeva u onkologiji za razvoj lijekova (9, 10).

Drugi put koji je važan za nastanak CRC jest put mikrosatelitske nestabilnosti koji je uključen u oko 20 % karcinoma kolona. Kod takvih tumora dolazi do mutacija onkogeno BRAF i slabljenja funkcija niza gena zbog metilacije i mutacije gena za popravak pogrešno sparenih baza DNA.

Karcinom debeloga crijeva najčešće je smješten u rektumu i sigmoidnom kolonu i to u 50 % slučajeva – 20 % u cekumu i ascendentnom kolonu, 15 % u transverzalnom i 15 % u descendentom kolonu. Kolorektalni karcinomi su adenokarcinomi koji mogu biti dobro i slabo diferencirani. Oni se mogu izravno širiti i metastazirati kroz crijevnu stijenku u okolne strukture. Putem portalne vene hematogeno se šire i daju metastaze u jetri, a oni koji su smješteni nisko u rektumu metastaziraju najprije u pluća putem donje šuplje vene. Limfogeno se najprije šire u regionalne limfne čvorove. U uznapredovalim fazama bolesti karcinom se može proširiti po cijeloj trbušnoj šupljini, što se naziva karcinoza peritoneuma te se također može proširiti u druge organe (9).

1.5. Klinička slika i dijagnostika

Simptomi, odnosno znakovi bolesti, prvi pobuđuju sumnju na prisustvo bolesti i glavni su razlog dolaska liječniku i potrebe daljnje dijagnostike. Simptomi ovise o lokalizaciji tumora, prisustvu metastaza i komplikacijama. Kod pacijenata koji imaju desnostrani karcinom krvarenje je skriveno i simptomi se uglavnom odnose na osjećaj umora i slabosti uzrokovane teškom anemijom. Kod lijevostranih karcinoma vidljivo je prisustvo krvi u stolici ili poremećaji pražnjenja crijeva u vidu izmjena opstipacija i proljeva zbog manjeg lumena lijevog kolona. U težim oblicima bolesti može doći do razvoja ileusa s peritonitisom pa se tako karcinom otkrije prilikom hitnog

kirurškog zbrinjavanja toga. Kod metastatske bolesti može biti prisutna hepatomegalija, ascites, uvećanje supraklavikularnih limfnih čvorova...

Nakon prikupljanja svih znakova i simptoma bolesti anamnezom i fizikalnim uz digitorektalni pregled, pristupamo slikovnim metodama dijagnostike i dijagnozu potvrđujemo biopsijom. Ostale metode dijagnostike uključuju rektoskopiju, sigmoidoskopiju i kolonoskopiju koja je zlatni standard jer pomoću nje imamo mogućnost kvalitetnog i izravnog prikaza sluznice i biopsije sumnjivih promjena. Osim toga, moguće je napraviti i kompjuteriziranu tomografiju (CT) ili magnetnu rezonancu (MR) cijelog abdomena kako bi mogli procijeniti dubinu prodora tumora u crijevnu stijenku ili regionalne limfne čvorove. U metastatskoj bolesti potrebno je učiniti i CT cijelog abdomena, radiografiju (RTG) pluća, a u novo doba i pozitronsku emisijsku tomografiju (PET CT) koja je trenutno najsuvremenija i najpreciznija metoda dijagnostike tumora i važna je u otkrivanju proširenosti bolesti.

U dijagnostici i praćenju bolesti veliku ulogu imaju i tumorski biljezi iz krvi, CEA (karcinoembrionalni antigen) i Ca 19-9 (karbohidratni antigen). Oni nisu specifični, međutim važna nam je njihova poslijeterapijska kontrola, ukoliko su prvotno bili povišeni, jer omogućuju uvid u daljnje napredovanje bolesti i rano otkrivanje recidiva (1, 2, 9).

1.6. Liječenje

Razvojem medicine došlo je do velikih pomaka u liječenju karcinoma debelog crijeva. Osim razvoja kirurgije, intervencijske radiologije i radioterapije, znatno je napredovala i sustavna terapija. Razvili su se citotoksični lijekovi čije kombinacije koristimo u više linija kemoterapije. Najveći pomak u liječenju mnogih bolesti, a time i karcinoma, doveo je razvoj molekularne tehnologije kojom su se razvili ciljani biološki lijekovi i uvelike promijenili koncept liječenja CRC. Kirurško liječenje i dalje je najčešći i najučinkovitiji način liječenja CRC i ono se koristi i u operaciji metastaza, bilo prije onkološkog liječenja ukoliko je moguće ili nakon sistemnog liječenja ako su metastaze dovedene u operabilno stanje (11).

1.6.1. Kemoterapija

Kemoterapija podrazumijeva primjenu citotoksičnih lijekova koji uništavaju tumorske stanice te zaustavljaju njihov rast i razmnožavanje. Takvi lijekovi djeluju sistemski i, nažalost, zbog toga uništavaju i zdrave stanice tijela, naročito one koje se brzo dijele (npr. stanice koštane

srži, vlasište, crijevnu sluznicu...). Upravo iz navedenih razloga javljaju se nuspojave kemoterapije, a one uključuju: mučninu, povraćanje, proljev, febrilitet, opadanje kose, slabokrvnost i mnoge druge (11, 12, 13). Na tržištu je, zahvaljujući razvoju farmaceutske industrije, svakim danom sve više lijekova koji su se pokazali učinkovitim u terapiji CRC, a plan liječenja i smjernice u liječenju onkoloških bolesnika donosi multidisciplinarni tim. Razlikujemo različite planove u liječenju CRC ovisno o tome je li i koliko je tumor diseminiran ili resektabilan. Preporučeno liječenje nediseminiranoga resektabilnog CRC jest šestomjesečna ordinacija 5-fluorouracila s leukovorinom ili šestomjesečna ordinacija kapecitabina ili protokola temeljenih na oksaliplatini FOLFOX ili XELOX (2, 14).

Značajan napredak u liječenju diseminiranog, metastatskog kolorektalnog karcinoma napravljen je tijekom zadnjih deset godina. Uglavnom se raspolaže sa četiri citotoksična lijeka - 5-fluorouracil, oralni fluoropirimidin kapecitabin, oksaliplatina i irinotekan te tri biološka lijeka. Temeljni protokol kod metastatskog CRC jest XELIRI protokol (kombinacija irinotekana i kapecitabina), ali postoji još i FOLFIRI protokol (5-fluorouracil + leukovorin + irinotekan). Oni se upotrebljavaju u prvoj liniji liječenja, dok se u drugoj liniji primjenjuju kemoterapijski protokoli temeljeni na oksaliplatini, a to su XELOX (oksalipatina + kapecitabin) ili FOLFOX protokol (5-fluorouracil + leukovorin + oksaliplatina). Ako je potrebno, može se liječiti i trećom linijom liječenja u kojoj se uglavnom upotrebljava Mitomycin + 5-fluorouracil.

Svim navedenim djelotvornim lijekovima treba liječiti bolesnike i kontinuirano ih pratiti i skrbiti o njima kako bi postigli maksimalnu terapijsku korist i povećali preživljenje bolesnika i unaprijedili im kvalitetu života (2, 11).

1.6.2. Biološka terapija

Sve bolje razumijevanje interakcije tumora i imunološkog sustava dovelo je do razvoja imunoterapije koja se odlikuje tzv. biološkim ili pametnim lijekovima sa ciljanim mehanizmom djelovanja i puno manje štetnog djelovanja od djelovanja klasičnih citostatika. Tu najmoderniju liniju liječenja predstavljaju tri lijeka dostupna na našem tržištu za CRC: bavacizumab (Avastin), cetuksimab (Erbix) i panitumumab (Vectibix). Avastin jest anti-VEGF (vaskularni endotelni čimbenik rasta) protutijelo i ono sprječava nastanak novih krvnih žila tumora i njegovo širenje (11, 15).

Erbitux i Vectibix jesu anti-EGFR (epitelni čimbenik rasta) protutijela i koriste se kod KRAS- nemutiranih tumora (16).

Navedeni biološki lijekovi u kombinaciji s kemoterapijom smanjuju njenu toksičnost i imaju poboljšanu učinkovitost te mogu odgoditi napredovanje bolesti i poboljšati kvalitetu života bolesnika (17).

1.7. Preživljenje, prognostički čimbenici i prevencija

Prognoza najviše ovisi o stadiju tumora i opsežnosti njegovog prodora kroz crijevnu stjenku i o broju zahvaćenih limfnih čvorova. Tako je petogodišnje preživljenje za CRC ograničene na sluznicu veće od 90 %, a za slučaj metastatske bolesti preživljenje iznosi manje od 20 %. Za razliku od velike većine ostalih metastatskih bolesti, 20 – 40 % bolesnika s izoliranim plućnim ili jetrenim presadnicama, nakon njihove resekcije i učinkovite kemoimunoterapije, uspije se izliječiti. Ako metastatski CRC ipak nije operabilan, središnje preživljenje tih bolesnika iznosi oko 20 mjeseci. Na preživljenje pacijenata bitno utječu i opće stanje i komorbiditeti pacijenata (1).

Zbog svega navedenog, važno je što prije dijagnosticirati bolest, a to je prepoznala i Republika Hrvatska te 2007. razvila nacionalni program ranog otkrivanja CRC uz pomoć testa na okultno krvarenje u stolici (FOBT) za sve osobe od 50. do 74. godine života (18).

Ovu opaku bolest dijelom možemo i osobno spriječiti prehranom bogatom vlaknima, voćem i povrćem, uzimanjem vitamina D i nesteroidnih antireumatika uz umjerenu tjelesnu aktivnost, a rizični bolesnici, uz navedene mjere, trebaju se i redovito kontrolirati (9).

2. CILJ RADA

Ciljevi ove povijesno prospektivne studije jesu:

1. Ispitati broj bolesnika s metastatskim rakom debelog crijeva kojima je nakon prvobitno provedene kemoterapije bolest postala operabilna te je učinjena metastazektomija;
2. Ispitati vrijeme do ponovne pojave bolesti;
3. Ispitati ukupno preživljenje operiranih bolesnika;
4. Ispitati ukupno preživljenje neoperabilnih bolesnika;
5. Usporediti ukupno preživljenje operiranih bolesnika s ukupnim preživljenjem neoperabilnih bolesnika s metastatskom bolesti debelog crijeva.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ovo istraživanje ustrojeno je kao povijesna prospektivna studija (19).

3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek (KBC Osijek), u razdoblju od siječnja do svibnja 2019. godine, uz suglasnost predstojnika Zavoda i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanja Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Studijom je analizirana sva dostupna medicinska dokumentacija pacijenata s metastatskim rakom debelog crijeva koji su liječeni na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek u petogodišnjem razdoblju od 1. 1. 2012. godine do 31. 12. 2016. godine.

3.3. Metode

Podaci za analizu prikupljeni su obradom dostupne medicinske dokumentacije, prvenstveno povijesti bolesti, ambulantnih listova i otpusnih pisama Zavoda za onkologiju KBC-a Osijek. Prikupljeni su podaci o dobi i spolu pacijenata, provedenoj kemoterapiji i biološkoj terapiji, prisutnosti mutacije K-ras i N-ras gena, provedenim operativnim zahvatima, najčešćim nuspojavama kemoterapije i biološke terapije, vrijednostima tumorskih markera CEA i Ca 19-9 prije i poslije provedenog liječenja i ukupnom trajanju liječenja i praćenja bolesnika. Izdvojili su se bolesnici koji su nakon primarne kemoterapije za metastatsku bolest postali operabilni i utvrdio njihov postotak. Odredilo se njihovo preživljenje do ponovne pojave bolesti i ukupno preživljenje. Ukupno preživljenje uspoređivalo se s ukupnim preživljenjem bolesnika koji nisu uz kemoterapiju postali operabilni. Podaci o smrti pacijenata preuzeti su od strane nadležnog Matičnog ureda Republike Hrvatske.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli testirane su Mann Whitneyevim testom (20). Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18. 11. 3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 254 bolesnika s metastatskim rakom debelog crijeva, od kojih je inicijalno pri postavljanju dijagnoze 183 (72 %) imalo metastatsku bolest, a 71 (28 %) prethodno je imalo postavljenu dijagnozu raka debelog crijeva.

Tablica 1. Raspodjela bolesnika u odnosu na spol i skupine

	Broj (%) bolesnika			P*
	Inicijalno metastatski	Nije inicijalno metastatski	Ukupno	
Muškarci	106 (58,2)	42 (59,2)	148 (58,5)	0,90
Žene	76 (41,8)	29 (40,8)	105 (41,5)	
Ukupno	182 (100)	71 (100)	253 (100)	

* χ^2 test

Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika jest 61 godina (uz granice interkvartilnog raspona od 52 do 67 godina), u rasponu od 29 do 79 godina. Nema značajnih razlika u dobi bolesnika u odnosu na promatrane skupine (Tablica 2).

Tablica 2. Dob bolesnika u odnosu na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Inicijalno metastatski	Nije inicijalno metastatski	
Dob bolesnika	62 (53 – 69)	60 (51 – 65)	0,10

*Mann Whitney U test

Najmanje bolesnika je s dijagnozom C19, njih 19 (7,5 %) (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika u odnosu na dijagnozu

	Ukupno
C18	131 (51,6)
C19	19 (7,5)
C20	104 (40,9)
Ukupno	254 (100)

4. REZULTATI

Desnostranih tumora bilo je kod 54 (22,6 %) bolesnika, a lijevostranih kod 185 (77,4 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu je li tumor inicijalno metastatski ili ne.

RAS mutacija prisutna je kod 27 (40,9 %) bolesnika, R0 kod 5/8 bolesnika, a R1 kod 3/8 bolesnika, bez značajne razlike radi li se o desnostranom ili lijevostranom tumoru (Tablica 4).

Tablica 4. Bolesnici u odnosu na RAS mutaciju i R0/R1

	Broj (%) bolesnika			P*
	Desnostrani tumor	Lijevostrani tumor	Ukupno	
RAS mutacija				
Nema mutacije	11/16	28 (56)	39 (59,1)	0,37
Prisutna	5/16	22 (44)	27 (40,9)	
Ukupno	16/16	50 (100)		
R0/R1				
R0	1/2	4/6	5/8	> 0,99 [†]
R1	1/2	2/6	3/8	
Ukupno	2/2	6/6	8/8	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test

Metastaze u jetri ima 183 (76,6 %) bolesnika, metastaze na plućima 56 (23,4 %) bolesnika, a negdje drugdje 100 (41,8 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na zahvaćenu stranu (Tablica 5).

Tablica 5. Prisutne metastaze u odnosu na skupine

	Broj (%) bolesnika			P*
	Desnostrani tumor	Lijevostrani tumor	Ukupno	
Metastaze u jetri	43 (79,6)	140 (75,7)	183 (76,6)	0,59
Metastaze u plućima	11 (20,4)	45 (24,3)	56 (23,4)	0,59
Metastaze drugdje	24 (44,4)	76 (41,1)	100 (41,8)	0,75

* χ^2 test

4. REZULTATI

Operirano je ukupno 86 metastaza. Operiran je i primarni tumor i metastaze kod 42 (17,6 %) bolesnika, recidiv i metastaze kod 5 (2,1 %) bolesnika, a metastaze su operirane kod 39 (16,3 %) bolesnika od ukupnog broja bolesnika, što je 45 % od svih operiranih, bez značajne razlike u odnosu na skupine (Tablica 6).

Tablica 6. Operacije u odnosu na skupine

	Broj (%) bolesnika			P*
	Desnostrani tumor	Lijevostrani tumor	Ukupno	
Operiran i primarni tumor i metastaze	7 (13)	35 (18,9)	42 (17,6)	0,31
Operiran recidiv i metastaza	1 (1,9)	4 (2,2)	5 (2,1)	0,89
Operirana metastaza	8 (14,8)	31 (16,8)	39 (16,3)	0,73

* χ^2 test

Nema značajnih razlika u broju operiranih metastaza u odnosu na vrstu metastaze i skupine prema tome je li metastaza operirana ili ne (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela bolesnika prema tome jesu li im operirane metastaze

	Broj (%) bolesnika prema tome jesu li operirane metastaze			P*
	Nisu operirane	Operirane	Ukupno	
Me jetra	160 (76,9)	32 (69,6)	192 (75,6)	0,29
Me pluća	51 (24,5)	8 (17,4)	59 (23,2)	0,30
Me ostalo	89 (42,8)	24 (52,2)	113 (44,5)	0,25

* χ^2 test

Kod operiranih tumora značajno su niže vrijednosti CEA (Mann Whitney U test, P = 0,002), a u danima od operacije do I linije ili od prve dijagnoze do drugih sekundarizama (mjeseci) nema značajnih razlika (Tablica 8).

Tablica 8. Vrijednosti CEA, Ca 19-9 prije te dani od operacije od linije I i vrijeme od prve dijagnoze do drugih sekundarizama

	Medijan (interkvartilni raspon) prema tome jesu li operirane metastaze		P*
	Nisu operirane	Operirane	
CEA - prije	22 (2,9 – 111,9)	7,3 (1,7 – 16,5)	0,002
Ca 19-9 prije	24,6 (6,5 – 254,1)	17,3 (7,7 – 41,8)	0,27
Dani od OP do linija I	41 (32,5 - 54)	47 (26 – 92)	0,09
Vrijeme od prve dijagnoze do drugih sekundarizama (mjeseci)	16 (9,5 – 37)	23 (15,5 – 45)	0,26

*Mann Whitney U test

Najčešća kemoterapija, kod 205 (82,7 %) bolesnika, jest Xeliri, a biološka terapija Avastin kod 156 (93,4 %) ispitanika. Pauzu dužu od tri tjedna imala su 54 (21,3 %) bolesnika. Najčešća popratna pojava terapije jest proljev, kod 63 (24,8 %) bolesnika, a mučnina je bila značajnije češća kod bolesnika koji su operirani (Mann Whitney U test, P = 0,04) (Tablica 9).

Tablica 9. Terapija i popratne pojave u I liniji

I linija	Broj (%) bolesnika prema tome jesu li operirane metastaze			P*
	Nisu operirane	Operirane	Ukupno	
Vrsta kemoterapije				
Xeliri	168 (82,4)	37 (84,1)	205 (82,7)	0,34
Folfiri	27 (13,2)	7 (15,9)	34 (13,7)	
Xeloda u monoterapiji	9 (4,4)	0	9 (3,6)	
Ukupno	204 (100)	44 (100)	248 (100)	
Biološka terapija				
Avastin	123 (93,2)	33 (94,3)	156 (93,4)	> 0,99
Erbitux	5 (3,8)	1 (2,9)	6 (3,6)	
Vectibix	4 (3)	1 (2,9)	5 (3)	
Ukupno	132 (100)	35 (100)	167 (100)	
Pauza duža od tri tjedna	47 (22,6)	7 (15,2)	54 (21,3)	0,27
Nuspojave				
Duboka venska tromboza	13 (6,3)	3 (6,5)	16 (6,3)	0,95
Febrilitet	19 (9,1)	3 (6,5)	22 (8,7)	0,57
Mučnina	36 (17,3)	14 (30,4)	50 (19,7)	0,04
Proljev	52 (25)	11 (23,8)	63 (24,8)	0,88
Slabost	20 (9,6)	2 (4,3)	22 (8,7)	0,39
Problemi s kožom	14 (6,7)	5 (10,9)	19 (7,5)	0,35
Ukupno	208 (100)	46 (100)	254 (100)	

* χ^2 test

Značajno je veći broj mjeseci od linije I do linije II obzirom na skupine (Mann Whitney U test, $P = 0,04$), dok u vrijednostima CEA i Ca 19-9 nema značajnih razlika (Tablica 10).

Tablica 10. Mjeseci od linije I do linije II te vrijednosti CEA i Ca 19-9 poslije

	Medijan (interkvartilni raspon) prema tome jesu li operirane metastaze		P*
	Nisu operirane	Operirane	
Broj mjeseca od linije I do linije II	6 (3 – 12)	10,4 (4,8 – 19,03)	0,04
CEA – poslije	21,6 (3,9 – 143,5)	6,3 (2,9 – 25,1)	0,07
Ca 19-9 poslije	35,3 (9,6 – 95,9)	19,7 (10,2 – 84,5)	0,64

*Mann Whitney U test

U liniji II, 98 (81 %) bolesnika prima Xelox, a u liniji III, od 15 bolesnika, njih 9 uzima Mitomycin + 5-FU. Semiadjuvantnu terapiju uzima 6 bolesnika. Nema razlike poslije terapije niti u R0/R1 (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela bolesnika u odnosu na operaciju metastaza

	Broj (%) bolesnika prema tome jesu li operirane metastaze			P*
	Nisu operirane	Operirane	Ukupno	
Linija II				
Xelox	83 (82,2)	15 (75)	98 (81)	0,77
Folfox	12 (11,9)	4 (20)	16 (13,2)	
Irinocetan	5 (5)	1 (5)	6 (5)	
Oksaliplatina	1 (1)	0	1 (0,8)	
Ukupno	101 (100)	20 (100)	121 (100)	
Linija III				
Mitomycin + 5-FU	7/10	2/5	9/15	0,43 [†]
Erbitux	1/10	1/5	2/15	
Vectibix	0	1/5	1/15	
Lonsurf	2/10	1/5	3/15	
Ukupno	10/10	5/5	15/15	
Semiadjuvantna terapija	1 (0,5)	5 (10,9)	5 (2,4)	0,001[†]
R0 / R1				
R0	0	8/21	8/22	> 0,99 [†]
R1	1/1	13/21	14/22	
Ukupno	1/1	21/21	22/22	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test

Pozitivan ishod značajniji je kod bolesnika kojima je učinjena metastazektomija (χ^2 test, P = 0,001) (Tablica 12).

Tablica 12. Ishod u odnosu na skupine

	Broj (%) ispitanika prema tome jesu li operirane metastaze		P*
	Nisu operirane	Operirane	
Ishod			
Pozitivan	25 (12)	15 (32,6)	0,001
Negativan (smrt)	183 (88)	31 (67,4)	
Ukupno	208 (100)	46 (100)	

* χ^2 test

Preživljenje bolesnika značajno je kraće kod svih promatranih veličina, osim u skupini tumora koji su operirali metastaze. Negativan ishod značajniji je kod lijevostrano smještenih tumora (Tablica 13).

Tablica 13. Preživljenje u odnosu na skupine, smještaj tumora i operaciju metastaza

	Medijan (interkvartilni raspon) vremena preživljenja u odnosu na ishod (mjeseci)				P*
	Pozitivan	P*	Negativan (smrt)	P*	
Smještaj tumora					
Desnostrani	42,1 (34,3 – 44,1)	0,18	14,9 (7,9 – 23,2)	0,69	0,006
Ljevostrani	31,9 (27,9 – 41,7)		14,2 (6,9 – 19,8)		< 0,001
Operacija metastaza					
Ne	32,9 (28,7 – 43,6)	0,83	13,7 (6,3 – 19,4)	0,005	< 0,001
Da	31,7 (27,7 – 43)		20,9 (14,5 – 32)		0,04

*Mann Whitney U test

5. RASPRAVA

U provedenome istraživanju ispitani su podatci oboljelih od metastatskog kolorektalnog karcinoma tijekom petogodišnjega razdoblja, od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2016. godine. U studiju je uključeno 254 bolesnika, od kojih je 148 (58,5 %) muškaraca i 105 (41,5 %) žena.

Epidemiološki podaci ispitanika u skladu su s literaturnim podacima i podacima drugih studija, pokazujući da je središnja vrijednost dobi ispitanika oko 60 godina (u ovoj studiji 61 godina) i da je nešto veća dominacija muških bolesnika sa CRC (21).

U ovome se istraživanju ljevostrani tumor pokazao učestalijem sa 185 bolesnika (77,4 %) od desnostranog tumora, koji je bio kod 54 (22,6 %) bolesnika. Prema podacima drugih studija, ljevostrani tumor učestaliji je, ali kako su ispitanici ove studije oni s uznapredovalim CRR i prisustvom presadnica, kod takvih bolesnika je, prema drugim studijama, desnostrani tumor učestaliji. Razlog tome je različito embriološko podrijetlo, anatomske, histološke, genetske i imunološke razlike između ljevostranih i desnostranih tumora. Desnostrani tumori kasnije se i otkrivaju jer desni kolon ima veći lumen od lijevog te zbog toga kasnije nastaje opstrukcija i pacijent kasnije uočava simptome bolesti u vidu promjena stolica i krvarenja koje je kod desnostranih tumora skriveno (6, 22).

Najveći broj bolesnika ove studije imao je metastaze na jetri, njih 183 (76,6 %), dok je metastaze na plućima imalo 56 bolesnika (23,4 %), a ostala sijela metastaza imalo je 100 bolesnika (41,8 %). Svi podaci korelirajući su i s podacima drugih studija koje isto tako naglašavaju jetra kao glavno mjesto ekstralimfatičnog širenja CRC. Osim toga, on se može limfogeno, hematogeno, perineuralno ili pak transperitonealno proširiti i na pluća, kosti, bubrege, nadbubrežne žlijezde i mozak. Jetra su ujedno i glavno mjesto kirurškog liječenja metastaza (12, 23).

U našem istraživanju ukupno je bilo 86 operacija metastaza (33,9 %). Od toga je 42 (17,6 %) bolesnika operiralo metastaze prije početka onkološkog liječenja, zajedno s operacijom primarnog tumora na debelom crijevu. Taj broj bolesnika, kod kojih je moguće odmah operirati i primarni tumor i metastaze, u našem istraživanju jest nešto manji, nego po podacima drugim studija. U studiji Stelzner i suradnika, u Njemačkoj je broj bolesnika koji su uspjeli odmah operirati i primarni tumor i metastaze bio 30,6 % (24). Ta razlika u broju bolesnika koji mogu odmah

operirati metastaze naglašava da kod nas onkološko liječenje ima i dalje veliki temelj i u početnom liječenju metastatske bolesti. Ovom studijom pokazao se i utjecaj kemoterapije i biološke terapije u liječenju metastaza pa je tako 39 bolesnika (45 %) od bolesnika koji su uspjeli operirati metastaze, operirano nakon provedene terapije. Taj broj je nešto manji u odnosu na druge studije, ali je i ukupan broj mogućih operacija u našoj studiji manji (23, 24).

Istraživanja pokazuju važnost otkrivanja RAS mutacija kako bi se pacijenti mogli adekvatno liječiti. Odgovor na terapiju ovisi o mutacijama pa tako aktivacija RAS-a predviđa loš odgovor na terapiju monoklonalnim anti-EGFR protutijelima (25). Zbog toga je analizirana RAS mutacija i u ovoj studiji, a bila je prisutna kod 27 (40,9 %) bolesnika. Taj postotak prisutnih mutacija sličan je i u drugim studijama (26).

U zadnje vrijeme, brojne studije govore o različitim obilježjima i samoj prognozi pacijenata, obzirom imaju li lijevostrani ili desnostrani tumor debelog crijeva. Upravo iz tih razloga i u ovoj studiji smo radili usporedbe nekih obilježja i čimbenika u odnosu na lijevostrani ili desnostrani tumor.

Ovim istraživanjem uvidjeli smo da nema statistički značajne razlike u pojavnosti određivanih mutacija RAS gena uspoređujući lijevostrane i desnostrane karcinome debelog crijeva. Takve podatke dobili su i u studiji Tapia Rica i suradnika (26). Nešto drukčije podatke dobili su istraživači u drugim studijama, naglašavajući kako su RAS mutacije češće u desnom kolonu (27). Neusklađenost i različitost mišljenja između različitih studija naglašava da su potrebna daljnja istraživanja koja će razriješiti sve dvojbe.

Kako je u uvodu već naglašeno, velika je važnost biomarkera CEA i Ca 19-9 u praćenju bolesnika sa CRC. Njihovom analizom u ovoj smo studiji otkrili da su kod bolesnika kojima je učinjena metastazektomija značajno niže vrijednosti CEA i potvrdili njegovu važnost u praćenju onkoloških bolesnika sa CRC.

Ispitanici ove studije najčešće su od kemoterapije primali Xeliri, njih 205 (82,7 %), a od biološke terapije Avastin, njih 156 (93,4 %). Navedeni podaci slični su drugim studijama i potvrđuju da se bolesnici na Zavodu za onkologiju liječe po najnovijim hrvatskim smjernicama za liječenje bolesnika objavljenih u Liječničkom vjesniku 2018. godine (2, 28). Najčešća popratna pojava terapije na koje su se žalili bolesnici bile su mučnina i proljev, a na isto su se najviše žalili

i ispitanici u drugim studijama (29). U ovoj studiji pokazalo se da je mučnina statistički značajnije bila izražena kod bolesnika koji su operirani, što se može objasniti i posljedicama anestezije te postoperativnog oporavka i iscrpljenosti organizma uslijed operacije ili prisutnih komorbiditeta bolesnika.

U ovoj studiji pokazalo se da je pozitivan ishod bolesnika statistički značajniji kod bolesnika koji su imali operaciju metastaza pa je tako 32,6 % bolesnika koji su operirali metastaze imalo pozitivan ishod, a 88 % bolesnika koji nisu operirali metastaze imalo negativan ishod i umrli su. Takvi podaci slični su i u drugim studijama te naglašavaju važnost operativnog zahvata metastaza u preživljenju bolesnika i njegovu utjecaju na prognozu bolesti i kvalitetu života (30).

Ovim istraživanjem prikazano je također da postoji razlika u preživljenju u odnosu na smještaj tumora lijevo ili desno. Bolesnici s lijevostranim tumorom imali su statistički značajniji manji medijan vremena preživljenja. Taj podatak se razlikuje od drugih studija koje naglašavaju da bolesnici s desnostranim tumorima imaju manje preživljenje. Te studije također govore da je i veći udio bolesnika koji imaju metastatsku bolest s desnostranim tumorom, a u našoj studiji je bio veći udio bolesnika s lijevostranim tumorom pa je moguće da je razlika nastala zbog toga. Očigledno je, iz svih nabrojanih razlika, da postoje razlike između lijevostranih i desnostranih tumora kolona, ali se rezultati različitih studija međusobno ne preklapaju. Kako je i ranije naglašeno, potrebna su dodatna istraživanja i nove studije koje će sve razjasniti.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

- a) Metastatski kolorektalni karcinom najčešće imaju muškarci starije životne dobi;
- b) Postoji uloga kemoterapije i biološke terapije u provedbi metastaza u operabilno stanje;
- c) Pacijenti koji su operirali metastaze imaju statistički značajnije duže preživljenje;
- d) Prisutna je razlika u preživljenju obzirom na smještaj tumora u lijevom ili desnom kolonu;
- e) CEA biomarker ima ulogu u praćenju bolesnikova liječenja.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Odrediti utjecaj kemoterapije i biološke terapije kod bolesnika s metastatskim rakom debelog crijeva na mogućnost operativnog zahvata metastaza i utjecaj operativnog zahvata na preživljenje.

USTROJ STUDIJE: povijesno prospektivna studija.

ISPITANICI I METODE: Istraživanjem je obuhvaćeno 254 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su liječeni na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. 1. 2012. godine do 31. 12. 2016. godine. U radu se koristila postojeća medicinska dokumentacija Zavoda za onkologiju.

REZULTATI: U istraživanje je bilo uključeno 148 muškaraca (58,5 %) i 105 (41,5 %) žena s metastatskim kolorektalnim karcinomom. Središnja dob bolesnika bila je 61 godinu. Lijevostrani karcinom kolona pokazao se učestalijim, sa 185 bolesnika (77,4 %), od desnostranih, kojih je bilo 54 (22,6 %). Najveći broj bolesnika imao je metastaze na jetri, njih 183 (76,6 %). U istraživanju je bilo ukupno 86 operacija metastaza, od čega 39 (45 %) nakon provedene kemoterapije i biološke terapije. Pacijenti koji su operirali metastaze imaju bolju prognozu i duže preživljenje s medijanom od 31,7 mjeseci, a pacijenti koji nisu operirali metastaze imaju medijan od 13,7 mjeseci do smrti. Postoji razlika u preživljenju bolesnika s lijevostranim i desnostranim karcinomom - za lijevi medijan preživljenje iznosi 31,9 mjeseci, dok je za desni veće i iznosi 42,1 mjeseci.

ZAKLJUČAK: Pacijenti kojima su operirane metastaze imaju duže preživljenje i bolju prognozu. Uočena je uloga kemoterapije i biološke terapije u provedbi metastaza u operabilno stanje. Postoji razlika u preživljenju između lijevostranih i desnostranih tumora.

KLJUČNE RIJEČI: biološka terapija; kemoterapija; kolorektalni karcinom; metastaze

8. SUMMARY

The effects of chemotherapy and biological therapy in metastatic colorectal cancer patients on possible metastaticectomy and the survival effect of the surgery

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine the influence of chemotherapy and biological therapy on the possibility of metastatic operative intervention and the impact of the surgery on survival of metastatic colon cancer patients.

STUDY DESIGN: Historical prospective study

PARTICIPANTS AND METHODS: The study included 254 patients with metastatic colorectal cancer who were treated at the Institute of Oncology of Clinical Hospital Center Osijek from 1st January 2012 to 31st December 2016. The data were obtained from the existing medical documentation of the Institute of Oncology of CHC Osijek.

RESULTS: The study included 148 men (58.5 %) and 105 (41.5 %) women with metastatic colorectal cancer. The average age of the patients was 61 years. Left-sided colon tumour was more frequent, it was found in 185 patients (77.4 %) in comparison to the right-sided tumour, found in 54 (22.6 %) patients. The largest number of patients had liver metastasis, 183 (76.6 %) of them. There were a total of 86 metastatic operations, 39 (45 %) of them after the chemotherapy and biological therapy. Patients who underwent metastases surgery have a better prognosis and longer survival with a median of 31.7 months, and patients who did not undergo metastases surgery survived for a median of 13.7 months. There is a significant difference in the survival of patients with left-sided and right-sided colon tumour; median survival for the left-sided tumour is 31.9 months and 42.1 months for the right-sided cancer.

CONCLUSION: Patients with metastatic surgery survive for a longer period and have better prognosis. The study observed an important role of chemotherapy and biological therapy metastases preparation for in the operative state. There is a difference in survival between left-sided and right-sided tumours.

KEYWORDS: biological therapy; chemotherapy; colorectal cancer; metastases

9. LITERATURA

1. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. 3.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
2. Vrdoljak E, Pleština S, Omrčen T, Juretić A, Belac I, Krznarić Ž, i sur. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva. Lijec Vjesn. 2018;140:241-7.
3. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
4. Marušić A, Bobinac D, Katavić V. Sobotta atlas anatomije čovjeka. 3. izd. Zagreb: Naklada slap; 2013.
5. Sadler TW. Langmanova medicinska embriologija. 10. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2009.
6. Stintzing S. Recent advances in understanding colorectal cancer. F1000Res. 2018;1:1-3.
7. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Čukelj P, Lončar J, Štruc K, i sur. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016. 2019;41:1-9.
8. Bailey CE, Hu CY, You YN et al. Increasing disparities in the age related incidences of colon and rectal cancers in United States, 1975-2010. JAMA Surg. 2015;150:18 – 24.
9. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
10. Porru M, Pompili L, Caruso C, Biroccio A, Leonetti C. Targeting KRAS in metastatic colorectal cancer: current strategies and emerging opportunities. J Exp Clin Cancer Res. 2018;37:37-57.
11. Katzung B, Masters S, Trevor A. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
12. Brkić T, Grgić M. Kolorektalni karcinom. Medicus. 2006;15:89-97.
13. Hrvatska liga protiv raka. Rak debelog crijeva. Dostupno na adresi: <http://hlpr.hr/rak/vijest/rak-debelog-crijeva>. Datum pristupa: 10.05.2019.
14. Vrdoljak E, Pleština S, Dobrila R, Tomaš I, Šobat H, Šeparović R, i sur. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od kolorektalnog raka. Lijec Vjesn. 2011;133:366-369.

15. Suzuki N, Hazama S, Nagasaka T, Tanioka H, Iwamoto Y, Negoro Y, i sur. Multicenter phase II study of biweekly CAPIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer (JSWOG-C3 study). *Int J Clin Oncol*. 2019;1:1-5.
16. Meriggi F, Di Biasi B, Abeni C, Zaniboni A. Anti-EGFR therapy in colorectal cancer: how to choose the right patient. *Curr Drug Targets*. 2009;10(10):1033-40.
17. Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:396.
18. Republika Hrvatska. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Dostupno na adresi: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strategije/Nacionalni%20program%20ranog%20otkrivanja%20raka%20debelog%20crijeva.pdf> f. Datum pristupa: 10.5.2019.
19. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
20. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
21. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, i sur. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
22. Lim DR, Kuk JK, Kim T, Shin EJ. Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):8241.
23. Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz S, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6113–6122.
24. Stelzner S, Radulova-Mauersberger O, Zschuppe E, Kittner T, Abolmaali N, Puffer E, i sur. Prognosis in patients with synchronous colorectal cancer metastases after complete resection of the primary tumor and the metastases. *J Surg Oncol*. 2019
25. Meriggi F, Di Biasi B, Abeni C, Zaniboni A. Anti-EGFR therapy in colorectal cancer: how to choose the right patient. *Curr Drug Targets*. 2009 Oct;10(10):1033-40.
26. Tapia Rico G, Price T, Tebbutt N, Hardingham J, Lee C, Buizen L. Right or Left Primary Site of Colorectal Cancer: Outcomes From the Molecular Analysis of the AGITG MAX Trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(2):141-8.

27. Takahashi Y, Sugai T, Habano W, Ishida K, Eizuka M, Otsuka K, i sur. Molecular differences in the microsatellite stable phenotype between left-sided and right-sided colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2016;139(11):2493-501.
28. Stintzing S. Recent advances in understanding colorectal cancer. *F1000Res*. 2018;7.
29. Lim SH, Kim TW, Hong YS, Han SW, Lee KH, Kang HJ, i sur. A randomised, double-blind, placebo-controlled multi-centre phase III trial of XELIRI/FOLFIRI plus simvastatin for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;113(10):1421-6.
30. Kim JY, Park IJ, Kim HR, Kim DK, Lee JL, Yoon YS, i sur. Post-pulmonary metastasectomy prognosis after curative resection for colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(22):36566-77.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Valentin Kordić, student 6. godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Datum i mjesto rođenja: 15. 11. 1994., Osijek

Adresa: Sjenjak 32, 31000 Osijek

Telefon: +385-99-502-51-42

E-mail: valentin.kordic94@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2001. - 2009. Osnovna škola Mladost Osijek

2009. – 2013. III. gimnazija Osijek

2013. – 2019. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

OSTALE AKTIVNOSTI:

2016. - 2019. demonstrator na Katedri za farmakologiju

2016. – 2017. volonter u projektu „Bolnica za medvjediće“

2017. sudionik na 4th International Monothematic Conference on Viral Hepatitis C u Virovitici