

# Trifluridin-tipiracil u liječenju metastatskog raka debelog crijeva : retrospektivna analiza iskustva liječenja u Klinici za onkologiju KBC-a Split

---

**Barać, Marica**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:546772>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marica Barać**

**TRIFLURIDIN-TIPIRACIL U LIJEČENJU METASTATSKOG RAKA DEBELOG  
CRIJEVA – RETROSPEKTIVNA ANALIZA ISKUSTVA LIJEČENJA U KLINICI  
ZA ONKOLOGIJU KBC-a SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2021./2022.**

**Mentor:  
Izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen**

**Split, listopad 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marica Barać**

**TRIFLURIDIN-TIPIRACIL U LIJEČENJU METASTATSKOG RAKA DEBELOG  
CRIJEVA – RETROSPEKTIVNA ANALIZA ISKUSTVA LIJEČENJA U KLINICI  
ZA ONKOLOGIJU KBC-a SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2021./2022.**

**Mentor:  
Izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen**

**Split, listopad 2022.**

# Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Rak debelog crijeva.....	2
1.2. Epidemiologija.....	3
1.3. Etiologija.....	4
1.4. Patohistologija.....	6
1.5. Dijagnostika.....	9
1.6. Klasifikacija.....	11
1.6.1. Tumor (T).....	12
1.6.2. Limfni čvorovi (N).....	13
1.6.3. Presadnice (M).....	13
1.7. Klinička slika.....	17
1.8. Liječenje rane bolesti.....	18
1.8.1. Kirurška resekcija.....	18
1.8.2. Neoadjuvantna terapija.....	19
1.8.3. Adjuvantna terapija.....	19
1.8.4. Imunoterapija.....	20
1.8.5. Kemoterapija za neresektabilni rak debelog crijeva.....	20
1.9. Terapija metastatskog raka debelog crijeva.....	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	23
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	25
3.1. Ustroj istraživanja.....	26
3.2. Mjesto istraživanja.....	26
3.3. Ispitanici.....	26
3.3.1. Metode prikupljanja podataka.....	26
3.4. Postupci.....	26
3.5. Etička načela.....	27
3.6. Statistička obrada podataka.....	27
4. REZULTATI.....	28
5. RASPRAVA.....	33
6. ZAKLJUČCI.....	36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	38
8. SAŽETAK.....	48
9. ŽIVOTOPIS.....	<b>Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.</b>

## Popis skraćenica

AJCC - engl. American Joint Committee on Cancer

AFAP - engl. Attenuated familial adenomatous polyposis

APC - engl. Adenomatous polyposis coli

BRAF - engl. Human gene that encodes a protein called B-Raf

CA 19-9 - engl. Cancer antigen 19-9

CapeOX - engl. Capecitabine plus oxaliplatin

CEA - engl. Carcinoembryonic antigen

CCE - engl. Colon capsule endoscopy

CIMP - engl. The CpG island methylator phenotype

CIN - engl. Chromosomal instability

CR - engl. Complete response

CRC - engl. Colorectal cancer

CT - engl. Computed tomography

CTLA-4 - engl. Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

DNA - engl. Deoxyribonucleic acid

ER - engl. Endoscopic resection

EGFR - engl. Epidermal growth factor receptor

ECOG - engl. Eastern Cooperative Oncology Group

FAP - engl. Familial Adenomatous Polyposis

FIT - engl. Fecal immunochemical test

FOLFOX - engl. A combination of chemotherapy drugs used to treat bowel cancer It is made up of: folinic acid (also called leucovorin, FA or calcium folinate) fluorouracil (5FU).

FU - Fluorouracil

Hb - Hemoglobin

HB-EGF - engl. Heparin-binding EGF-like growth factor

HER2 - engl. Human epidermal growth factor receptor 2

HIF1 $\alpha$  - engl. Hypoxia-inducible factor 1-alpha

HNPCC - engl. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

IL-8 - Interleukin 8

KRAS - engl. Kirsten rat sarcoma virus gene

LV - Leucovorin  
MAP - engl. MUTYH Associated Polyposis  
mCRC - engl. Metastatic colorectal cancer  
MoAb - engl. Monoclonal Antibodies  
MUC2 - engl. Oligomeric mucus gel-forming  
MLH1 - engl. MutL homolog 1  
MMR - engl. Mismatch Repair  
MRI - engl. Magnetic resonance imaging  
MSI-H - engl. Microsatellite instability-high  
MUTYH - engl. MutY homologue gen  
OS - engl. Overall survival  
ORR - engl. Objective response rate  
PD - engl. Progressive Disease  
PD-L1 - engl. Programmed death-ligand 1  
PI3K/AKT - engl. Phosphatidylinositol 3-kinase) and Akt (protein kinase B)  
PJS - engl. Peutz-Jeghers syndrom  
PFS - engl. Progression-free survival  
PR - engl. Partial Response  
RAS - engl. Rat sarcoma virus  
RCT - engl. Randomized Controlled Trials  
RNA - engl. Ribonucleic Acid  
ROS - engl. Reactive oxygen species  
SD - engl. Stable disease  
STAT13 - engl. Signal transducer and activator of transcription 3  
TAM - engl. Tumor-associated macrophages  
TAS-102 - engl. Tipiracil hydrochloride  
TNM - engl. Classification of Malignant Tumors  
TME - engl. Tumor microenvironment  
TP53 - engl. Tumor suppressor 53 protein  
TT - engl. Trifluridine/Tipiracil  
VEGF - engl. Vascular endothelial growth factor  
VEGFR - engl. Vascular endothelial growth factor receptor

*Zahvaljujem svojem mentoru, izv. prof. dr. sc. Tomislavu Omrčenu na pristupačnosti, uloženom vremenu i stručnim savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala svim mojim prijateljima koji su ovo razdoblje studiranja učinili lakšim i ljepšim, posebno kolegicama i prijateljicama Vedrani Čović i Tei Zdilar.*

*Najveće hvala mojoj obitelji, roditeljima i sestri te Nevenki Županović i njenom pokojnom mužu, profesoru emeritusu Ivanu Županoviću, na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju kroz cjelokupno školovanje i što su mi vlastitim primjerom pokazali da je obrazovanje put, a ne cilj, a učenje blago koje prati vlasnika tijekom cijelog života.*

## **1. UVOD**



## 1.1. Rak debelog crijeva

Rak debelog crijeva (CRC) najčešći je zloćudni tumor probavnog sustava koji nastaje iz epitelnih stanica debelog crijeva. Promjena normalnog epitela debelog crijeva u premalignu leziju i konačno u invazivni karcinom, zahtijeva nakupljanje genetskih mutacija tijekom vremena. Razvoj CRC odvija se kroz nekoliko stupnjeva koji uključuju brojne histološke, morfološke i genetske promjene pri čemu se očituje kao hiperplazija sluznice debelog crijeva, odnosno, kao polip u kojem se mutacije pojavljuju kontinuirano, što na posljétku dovodi do displazije ili zloćudne promjene koja se očituje kao adenokarcinom *in situ* ili invazivni karcinom (1, 2). Za muškarce je druga najsmrtonosnija bolest, nakon raka pluća, a u žena je smrtonosniji u odnosu na rak dojke (3). Broj novooboljelih posljednji je godina u stalnom porastu, posebno kod mlađih odraslih osoba (mlađih od 50 godina), što se povezuje s porastom probira raka i boljim modalitetima terapije (4). Nekoliko je čimbenika povezano s povećanim rizikom od bolesti. Pojedini čimbenici rizika podložni su promjeni, kao što su prehrana, nedostatak tjelesne aktivnosti, pretilost, pušenje i umjerena do teška konzumacija alkohola. Iako promjena ovih čimbenika može rezultirati smanjenim rizikom od CRC, niti jedan učinak nije dovoljan za smanjenje potrebe za probirom. Ostali čimbenici rizika ne mogu se mijenjati, poput osobne ili obiteljske povijesti polipa debelog crijeva ili CRC, osobne povijesti upalne bolesti crijeva, nasljednih stanja poput Lynchovog sindroma, obiteljske adenomatozne polipoze, rasne i etničke pripadnosti i prisutnost dijabetes tipa 2 (5, 6). Više od polovine CRC sporadični su slučajevi dok su ostali obiteljski. Oko 85% sporadičnih slučajeva raka debelog crijeva pokazuje kromosomske nestabilnost (CIN), a praćeni su promjenama na kromosomu kao brojčane i strukturne abnormalnosti (7). Razvoj CRC uključuje dva ključna genska puta, APC/β-kateninski put i put mikrosatelitne nestabilnosti, od kojih se potonji vezuje uz gore navedeni Lynchov sindrom, gdje se očituje nemogućnošću popravka pogrešno sparenih baza, takozvani *DNA mismatch repair deficiency* i povezan je s mutacijom BRAF onkogen, dok je APC/β-kateninski put povezan s mutacijama KRAS i TP53 onkogen (8). Za potvrdu CRC kolonoskopija, kao probirni ili dijagnostički korak, ima ključnu ulogu jer omogućuje biopsiju tkiva. Sam kirurški zahvat, poput lokalne endoskopske ekscizije, može biti svojstvo izlječenja za bolesnike prvog stadija ove bolesti, a potpuna resekcija tumora je glavni cilj kod invazivnog oblika uz resekciju limfnih čvorova. Stoga, uz kirurški zahvat u dijela bolesnika, preporučuje se adjuvantna terapija nakon kompletne resekcije primarnog CRC jer su neki bolesnici skloniji povratu bolesti ili razvoju presadnica nakon kirurškog zahvata (9). Modaliteti liječenja CRC,

uz kirurški zahvat te neoadjuvantnu kemoradioterapiju i adjuvantnu kemoterapiju, uključuju i sustavnu kemoterapiju kod neoperabilne, lokalno uznapredovale bolesti ili metastaske bolesti kao jednog od najčešćih očitovanja CRC (10).

## 1.2. Epidemiologija

Kao treća najčešća zloćudna bolest i drugi najsmrtonosniji rak u svijetu, CRC uzrokovao je procijenjenih 1,9 milijuna slučajeva incidencije i 0,9 milijuna smrtnih slučajeva diljem svijeta u 2020. Učestalost CRC-a veća je u visoko razvijenim zemljama, a raste u srednje razvijenim zemljama. Predviđa se da će globalni novi slučajevi CRC dosegnuti 3,2 milijuna 2040. godine (11). Unatoč jedinstvenom porastu učestalosti među mladima u Sjedinjenim Američkim Državama, kao i u mnogim razvijenim zemljama, uključujući Australiju, Kanadu, Njemačku i Ujedinjeno Kraljevstvo, bilježi se pad smrtnosti uzrokovane CRC kod odraslih (12). Razlozi za ovaj pad uključuju probir CRC i uklanjanje prekanceroznih lezija metodom kolonoskopske polipektomije pa je češći probir CRC bio uzrok pada učestalosti CRC za oko 2% svake godine u razdoblju od 2014. do 2018. godine, u odraslih u dobi od 50 godina i starijih (13). Suprotno ovom općem trendu, učestalost i smrtnost povezane s CRC povećavaju se u bolesnika mlađih od 50 godina zbog brzog napredovanja bolesti u mlađoj dobi, kao i općenito lošijoj prognozi mlađih bolesnika (14). Jedan od potencijalnih razloga malignijeg očitovanja bolesti u mlađoj populaciji u odnosu na starije, je i taj što se u starijih sukladno procesu starenja tijela, i u limfnim čvorovima odvijaju degenerativne promjene što rezultira zamjenom raznolikih imunoloških stanica limfnih čvorova vezivnom stromom i smanjenom mogućnošću bržeg napredovanja zloćudne bolesti (15).

CRC jedna je od učestalijih zloćudnih bolesti u Hrvatskoj, posebno u muškaraca, u kojih na ljestvici učestalosti zauzima treće mjesto, odmah nakon raka prostate i pluća, što se može objasniti zaštitnom ulogom djelovanja aktivacije estrogenskih receptora kod žena koja posljedično podregulira rast adenomatoznog polipa i modulira relevantne putove u CRC, kao što su ravnoteža epitelne proliferacije/apoptoze i neusklađenost funkcije popravka krivo sparenih baza (16, 17). Prema posljednjim podacima Registra za rak, u 2019. godini u Hrvatskoj od CRC oboljelo je 3660 osoba, od čega 60% muškaraca, a prosječna dob prilikom oboljenja bila je 69 godina. U odnosu na zemlje svijeta, u Hrvatskoj, trend smrtnosti je u posljednjih nekoliko godina u porastu i iznosi oko 2100 osoba godišnje, kao i pojavnost CRC koja iznosi oko 1% godišnje u posljednjih 20 godina (16).

### 1.3. Etiologija

Višestruka povezanost okolišnih čimbenika i načina života, kao što su unos alkohola, određene prehrambene navike, smanjena tjelesna aktivnost, i posljedično pretilost te pušenje uvjetuje razvoj sporadičnog CRC, bilo da se radi o izravnom utjecaju ili da prethode stanjima koja doprinose razvoju samog karcinoma. Hrana koju konzumiramo razlikuje se po sastavu, ali ujedno i prema djelovanju na mikroorganizme čovjekovog probavnog sustava. Potencijalna uloga povezanosti crijevne mikrobiote u posredovanju prehrambenih obrazaca kod osoba s CRC potvrđuje se značajnom razlikom u crijevnoj mikrobioti i profilu metabolita ovisno o različitim prehrambenim navikama među populacijama (18, 19). Tako kombinacija prehrane s visokim udjelom masti, uz fekalnu transplantaciju, inducira profil izražajnosti gena koji ima djelomičnu sličnost s onim uočenim kod ljudi s CRC za razliku od djeteta s bogatim udjelom vlakana i nemasnih proizvoda. Ovi nalazi ističu potencijalne interakcije između pretilosti i mikrobioma koji primarno ostvaruju učinak kao induktori zloćudnih transformacija u epitelu debelog crijeva, mijenjajući tako epigenom domaćina (19, 20). Omega-3 masne kiseline povezane su s povećanjem protuupalnih bakterija, dok visok sadržaj zasićenih masti u crvenom i prerađenom mesu služi kao supstrat za metabolizam crijevnih mikroba i doprinosi karcinogenezi CRC (21). Konzumacija hrane s visokim udjelom zasićenih masti, kao što je crveno meso rezultira povećanim izlučivanjem žučnih kiselina u jetri potrebnih za emulgiranje prehrambenih masti zbog apsorpcije hrane tankim crijevom. Neapsorbirane u tankom crijevu ulaze u debelo crijevo gdje ih metaboliziraju anaerobne bakterije u sekundarne žučne kiseline, uključujući litokolnu i deoksikolnu kiselinu, potencijalne mutagene koji mogu izazvati oštećenje DNK i apoptozu i rezultirati razvojem oksidativnog stresa koji uzrokuje mutacije DNK, displaziju i time olakšava razvoj tumora što je posebno vidljivo u slučaju kolecistektomiranih osoba (20, 22).

Veza između ovih uvjeta je, osim unosa karcinogena, poremećaj crijevne flore i razvoj kronične upale potpomognute taloženjem proupalnog organa, visceralnog masnog tkiva, uslijed nezdravog načina života što bi moglo objasniti i povećanje učestalosti CRC u mladima. Visceralno masno tkivo djeluje proonkogeno izlučivanjem leptina i utjecanjem na proces metilacije, a također je povezano s agresivnijim vrstama tumora, posebno kod muškaraca (23). Dijabetes melitus tip 2 vrlo je čest komorbiditet u bolesnika s CRC djelujući procesom hiperinzulinemije, koja povećava cirkulirajući IGF-1 stimulator epitelnih stanica debelog crijeva, ili hiperglikemije, koja je pogodno stanje za ionako pojačan metabolizam zloćudnih

stanica. Mnoga istraživanja potvrđuju da pacijenti s CRC imaju metabolički sindrom češće, ali imaju i više njegovih komponenti. Bolesnici s metaboličkim sindromom imaju visoku prevalenciju adenomatoznih polipa pa je rizik od razvoja raka debelog crijeva oko 2,62 puta veći u odnosu na populaciju bez metaboličkog sindroma (24).

Članovi obitelji s određenim neuobičajenim nasljednim stanjima imaju veći rizik od raka debelog crijeva, kao i drugih vrsta raka. Najčešći nasljedni CRC sindromi su obiteljska adenomatozna polipoza (FAP) i Lynchov sindrom (nasljedni nepolipozni CRC - HNPCC) koji su za razliku od sporadičnog CRC, često povezani s povišenim doživotnim rizikom za dodatne tumore izvan debelog crijeva. FAP kao autosomno dominantni polipozni sindrom očituje se stanjem prekobrojnih polipa debelog crijeva uslijed inaktivacije gena adenomatozne polipoze kolona (APC). Lynchov sindrom je uz obiteljsku adenomatoznu polipozu najčešći uzrok nasljednog oblika raka debelog crijeva (25). Nastaje kao autosomno dominantni oblik uzrokovan nemogućnošću popravka pogreška replikacije DNA koje mogu uključivati nepodudarnost jednog nukleotida, umetanja i delecije, a također nosi i povećan rizik za dodatna sijela tumora izvan debelog crijeva, poput endometrija, jajnika, hepatobilijarnog trakta, urinarnog trakta i središnjeg živčanog sustava. MUTYH povezana polipoza (MAP) je autosomno recesivno stanje koje je povezano s povećanim rizikom razvoja CRC. Gen MUTYH je zadužen za popravak ekscizije baze DNK koji popravljiva oštećenje DNK uzrokovano oksidativnim stresom, a bialelne MUTYH mutacije dovode do razvoja više adenoma debelog crijeva. S obzirom na brojne adenomatozne polipe vidljive tijekom kolonoskopske obrade može nalikovati kliničkoj slici bolesnika s FAP (26). Ostali rizični nasljedni oblici koji uvjetuju pojavnost raka debelog crijeva su atenuirana familijarna adenomatozna polipoza (AFAP) i Gardnerov sindrom kao podtipovi obiteljske adenomatozne polipoze, Muir-Torre sindrom kao podtip Lynchovog sindroma te Peutz-Jeghers sindrome (PJS) i Turcotov sindrome. Ljudi s prethodnom osobnom poviješću raka debelog crijeva ili dijagnozom raka jajnika ili raka maternice imaju veću vjerojatnost da će razviti rak debelog crijeva, kao i osobe s upalnom bolesti crijeva, poput ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti koje značajno povećavaju rizik obolijevanja od raka debelog crijeva (13).

## 1.4. Patohistologija

Kripte CRC prikazuju kaotičan raspored kojeg karakteriziraju razgranate kripte nepravilnog oblika i velike količine dezoplastične strome, za razliku od normalnog epitela debelog crijeva s ravnomjerno raspoređenim nerazgranatim kriptama pravilnog oblika (27). Ranije se smatralo da adenomatozna neoplazija ima slijed transformacije epitela odozdo prema periferiji tijekom procesa diferencijacije kako bi se epitel zamijenio novim. Međutim, povećana proliferacija u površinskom epitelu, uz proces invaginacije površinskog epitela zbog akumulacije neoplastičnih stanica, dovodi do prividnog obrata slijeda uzrokujući da se te stanice nalaze na bazi nove adenomatozne žlijezde, između dvije već postojeće normalne žlijezde, što dovodi do pogrešne pretpostavke da tumorogeneza započinje u bazi kripte. Uz "up to down" slijed razvoja događaja, bitnu ulogu u nastanku CRC imaju i matične stanice debelog crijeva, subpopulacija stanica s embrionalnim matičnim stanicama koje se asimetrično dijele i proizvode diferencirane stanice raka, ali koje su izgubile kontrolu nad replikacijom i diferencijacijom, što također dovodi do tumorogeneze (28). U jednu od brojnih teorija značajne stanične aktivnosti u patogenezi CRC, ubraja se i teorija metaboličke disfunkcije i aktivnosti makrofaga. Aktivacija makrofaga i metabolički putovi koji su uključeni u aktivaciju i reprogramiranje, od velike su važnosti u procesu kroničnog upalnog zbivanja što posljedično utječe na nastanak i razvoj CRC. Makrofagi povezani s tumorom (TAM) imaju središnju ulogu u dinamičkim procesima unutar tumorskog mikrookoliša (TME), bilo da doprinose procesima poticanja nastanka tumora ili mehanizmima suzbijanja nastanka tumora. Metaboliti koji potiču tumor, poput itakonata kojeg proizvode proupalne podvrste TAM i koji je regulator staničnog metabolizma, izravno reguliraju određene procese potičući karcinogenezu. Međutim, metaboličko reprogramiranje u TAM može izgraditi barijeru između metaboličke disfunkcije kao i početka progresije CRC kroz upalne puteve, osobito u mlađih bolesnika s ranim početkom CRC (14, 29). Itakonat regulira glikolizu i inhibira sukcinat dehidrogenazu dovodeći tako do nakupljanja sukcinata i rezultira smanjenom proizvodnjom reaktivnih vrsta kisika (ROS) i promijenjenom aktivacijom brojnih faktora transkripcije (NF- $\kappa$ B, HIF1 $\alpha$ , STAT3). Budući da protuupalni makrofagi igraju bitnu ulogu u progresiji tumora kod CRC, itakonat utječe na rast CRC tako što pospješuje protuupalne funkcije (29).

Poznato je da se put razvoja CRC odvija putem abnormalnosti u različitim molekularnim procesima na razini stanice. Neki od najbolje proučenih molekularnih puteva uključenih u patogenezu CRC uključuju put kromosomske nestabilnosti (CIN), koji se očituje

kao mutacija nasljednih slučajeva obiteljske adenomatozne polipoze (FAP), put popravka nepodudarnosti DNK koji je vidljiv u bolesnika s Lynchovim sindromom i fenotipom hipermetilacije CIMP (hipermetilacija CpG fenotip) koji uzrokuje nenormalnu DNA metilaciju CpG otoka s naknadnim utišavanjem gena kada se to dogodi u promotorskoj regiji enzima za popravak krivo sparenih baza (MMR) kao što su MLH1 (30).

Onkogeni imaju svojstva slična onima normalnih staničnih gena, ali nastanak mutacija dovodi do nekontroliranog dijeljenja stanica i proliferacije. Smatra se da su promjene u nekoliko onkogenata na molekularnoj razini zaslužne za ispoljavanje konstitutivne aktivnosti gena koji pretvaraju zdravu stanicu u tumorsku stanicu. Aktivacija onkogenata može biti uzrokovana kromosomskim rearanžiranjem, dupliciranjem gena ili intragenim mutacijama među kojima su RAS, BRAF i HER2 onkogeni od kliničke i terapijske važnosti, uglavnom u metastatskom CRC (31, 32). Protoonkogen c-Myc igra ključnu ulogu kao transkripcijski čimbenik rasta i diferencijacije stanica u normalnim stanicama, proliferacije, apoptoze, kao i obnavljanja matičnih stanica, a shodno tome, često je i meta signalnih puteva protein-kinaza aktiviranih mitogenom, koji su izmijenjeni u CRC (33). S druge strane, anti-onkogeni, tj. tumor supresorski geni (APC, TP53), posjeduju inhibitornu regulaciju diferencijacije i rasta stanica, stoga genetske promjene tumor supresorskih gena, poput točkastih mutacija, delecija ili utišavanja, dovode do nekontroliranog rasta stanica i rezultiraju nastankom raka debelog crijeva. Jedan od najpoznatijih tumor supresora je TP53 poznatiji kao "čuvar" genoma, transkripcijski protein koji regulira stanično dijeljenje i djeluje kao vratar stanične diobe i koji je najčešće promijenjen gen u ljudskim karcinomima. Posljedično oštećenju TP53 dolazi do induciranja različitih gena koji igraju važnu ulogu u zaustavljanju staničnog ciklusa i stimulacije apoptoze interakcijom s brojnim kaspazama što je loš prognostički faktor za CRC i dovodi do kraćeg preživljavanja oboljelih od raka debelog crijeva (34).

Većina CRC mikroskopski su dobro, do umjereno ili slabo diferencirani ili nediferencirani adenokarcinomi (90%) ovisno o stvaranju žlijezdanog tkiva i sličnosti s adenokarcinomima iz drugih dijelova probavnog sustava. Ostale morfološke varijante koje se nalaze u oko 10% slučajeva karcinoma debelog crijeva jesu: mucinozni, nazubljeni, kribriiformni, mikropapilarni i medularni (8). Adenokarcinomi visokog stupnja imaju tijesno zbijene tumorske stanice sa žlijezdama koje obuhvaćaju manje od 50% volumena tumora. Intestinalni tip adenokarcinoma velikih žlijezda poredanih stanica s ovalnim jezgrama, grubim kromatinom i brojnim mitotskim figurama koje su obložene pseudostratificiranim epitelom,

dobro su diferencirani adenokarcinomi nalik epitelu u drugim adenomima bez popratne dezmozoplastične reakcije uz obilan luminalni nekrotični debris i s boljim ishodom prognoze kolorektalnog karcinoma. U slučaju slabije diferenciranog raka debelog crijeva, sadržaj žlijezdane komponente je značajno niži, a mikroskopski se očituje solitarnim, pleomorfnim stanicama s atipijom (27).

Mucinozni adenokarcinomi su neoplazme visokog stupnja koje pokazuju ekspanzivan, gurajući rast raslojavajući slojeve crijevne stijenke zbog lučenja velikih količina izvanstanične sluzi, tvoreći tako posebnu podvrstu tumora stanica izgleda prstena pečatnjaka, koji se ubraja u slabo diferencirane tumore debelog crijeva čije citološke karakteristike određuju lošiju prognozu (35). Za razliku od nemucinoznih karcinoma, prekomjerna izraženost bjelančevine MUC2 jedan je od najočitijih molekularnih aberacija, uz povećanu učestalost mikrosatelitne nestabilnosti, mutacija u RAS/RAF/MAPK i PI3K/AKT putu i korelaciju s Lynchovim sindromom, koje razlikuju mucinozni adenokarcinom i njegovu onkogenezu od ostalih tipova (36). MUC-2 proizvodi sekretorni hormon mucin koji funkcionira kao prirodna barijera neophodna za zaštitu tijekom fizioloških procesa koji se odvijaju u gastrointestinalnom traktu. Izraženost MUC-2 povezana je s pojavom ulceroznog kolitisa i povećava rizik od raka debelog crijeva što objašnjava poticanje karcinoma probavnog sustava iz stanica koje izražavaju MUC2 i da sam MUC-2 ne djeluje u onkogenezi raka debelog crijeva s obzirom na tvrdnje u literaturi o supresiji upale (37).

Karcinomi građeni od stanica poput prstena pečatnjaka iako čine, manje od 1% CRC, povezani su s lošijom prognozom i češće se otkrivaju kod pacijenata mlađih od 40 godina, osobito onih s upalnom bolesti crijeva. Prepoznatljivi su po karakterističnom izgledu koji je obilježen velikim ekscentričnim hiperkromatskim jezgrama koje čine više od polovice stanice s mucinoznom citoplazmom (38). Nazubljeni adenokarcinomi sastoje se od neoplastičnih epitelnih stanica s prozirnom jezgrom i čine približno 8% svih CRC. Karakterizira ih rubno pupanje tumora uz područja mucinozne diferencijacije koje daje karakterističan izgled nazubljenosti s izostankom obilnog luminalnog nekrotičkog debrisa koji je tipičan za intestinalni tip karcinoma (39). Kribriiformni karcinomi komedo tipa tipovi su CRC s lošijom prognozom i patohistološkom slikom žlijezda okruglog lumena i malim udjelom strome uz periferni obod tumorskih stanica kribriiformnog rasta koje okružuju nekrotični materijal podsjećajući na dukatalni karcinom in situ dojke (40). Ostali tipovi poput mikropapilarnog i medularnog CRC, puno su rjeđi. Očitovanje mikropapilarne diferencijacije uvijek je

nepovoljan prognostički znak uz sklonost limfovaskularnoj invaziji dok su limfociti medularnog tipa karcinoma povezani s Crohnovim limfoidnim nakupinama na rubu rastućeg tumora (27).

## 1.5. Dijagnostika

Programi probira imaju za cilj prevenirati razvoj CRC u bolesnika s povećanim rizikom od razvoja s prekanceroznim lezijama. U Hrvatskoj od 2008. godine postoji Nacionalni program ranog otkrivanja CRC testom na okultno krvarenje u stolici jer se rane i kasne prekancerozne lezije u probavnom sustavu mogu manifestirati mikroskopskim krvarenjem. Nacionalni program ranog otkrivanja CRC usmjeren je poboljšanju zdravlja i kvalitete života populacije jer se pravodobnim otkrivanjem u ranijem stadiju ili predstadiju bolesti, omogućava potencijalno sprječavanje bolesti te smanjenje smrtnosti jednog od vodećih uzroka smrtnosti, općenito (16). Test fekalne okultne krvi otkriva hemoglobin (Hb) pomoću aktivnosti peroksidaze. Iako je nedovoljno specifičan za ljudski hemoglobin i povezan je s rizikom od lažno pozitivnih rezultata, unatoč svojim nedostacima, značajno pridonosi smanjenju smrtnosti od CRC za 33%. Danas je test na okultno krvarenje zamijenjen fekalnim imunokemijskim testom (FIT) temeljenim na ispitivanju protutijela, koji pruža kvalitativne rezultate koncentracije Hb po gramu fecesa (41, 42).

Endoskopski pregled debelog crijeva kolonoskopijom predstavlja zlatni standard dijagnostike raka debelog crijeva jer omogućava vizualizaciju cijele stijenke debelog crijeva, preciznu lokalizaciju, uzorkovanje za patološku potvrdu karcinoma biopsijom tkiva, ali i potpuno uklanjanje potencijalne prekancerozne lezije. Glavni nedostaci ove pretrage su njena invazivnost i neugodnost zahvata, ograničenja prehrane i pripreme crijeva. Sigmoidoskopija u usporedbi s kolonoskopijom smanjuje vrijeme pregleda i nelagodu pacijenata pružajući manji rizik od komplikacija bez potrebe za sedacijom, ali dopušta ispitivanje samo rektuma i sigme čime smanjuje učestalost CRC za 33%, a smrtnost za 43% za razliku od kolonoskopije koja dovodi do 76-90% smanjenja učestalosti CRC (43). Kapsula za endoskopiju debelog crijeva (CCE) je neinvazivna metoda pogodna za osobe koje se ne žele ili ne mogu podvrgnuti kolonoskopiji zbog nelagode ili bilo koje druge prepreke. Iako CCE nije toliko točan kao što je kolonoskopija, mogla bi smanjiti potrebu za primjenom kolonoskopije. Radiološki probir pomoću kompjutorizirane tomografske (CT) kolonografije može vizualizirati cijelo debelo crijevo bez potrebe za sedacijom. Iako i dalje zahtijeva pripremu crijeva, relativno je



neinvazivna tehnika i može otkriti samo velike adenome i tumore veličine 10 mm, ali s osjetljivošću od 90%. CT prsnog koša, trbuha i zdjelice s kontrastom predstavlja dijagnostičku metodu izbora prije kirurške resekcije (44). Za otkrivanje presadnica u limfnim čvorovima (N+ bolesti), rezultati MRI i CT bili su slični. Za otkrivanje izravne invazije krvnih žila rakom tj. hematogenih presadnica, MRI je pokazao bolje rezultate od CT-a sa značajno većom osjetljivošću što govori da MRI može ponuditi bolju dijagnostičku izvedbu od CT-a pri otkrivanju bolesti stadija T3-4 i invazije krvnih žila, podupirući time njegovu alternativnu primjenu CT-u kod lokalnog stadija raka debelog crijeva (45).

Molekularni biobiljezi iz krvi omogućuju dijagnosticiranje CRC utvrđivanjem prisutnosti određenih bjelančevina, interleukina ili određenih vrsta DNK ili RNK koje se mogu otpustiti u periferiju iz stanica raka pa su detektabilne u serumu i plazmi kod specifičnih bolesti. Uz navedene biomarkere, neizostavnu ulogu ima i interleukin 8 (IL-8) koji inducira stanice debelog crijeva značajne za procese proliferacije i migracije te ima važnu ulogu za vezanje heparina na epidermalni faktor rasta (HB-EGF), glavnog liganda ovog puta (46).

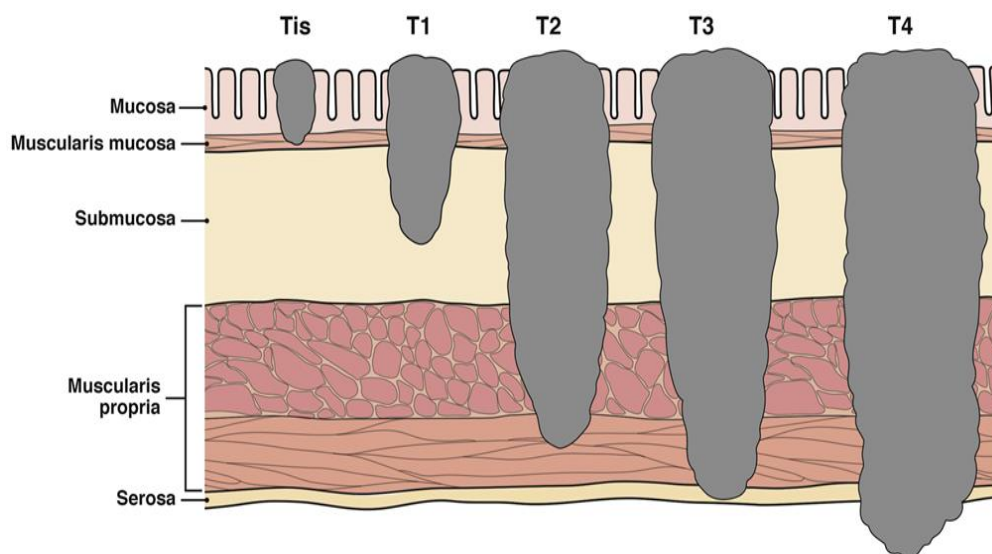
Karcioembrionalni antigen (CEA) kao bjelančevina nije savršen test jer su razine visoke samo za oko 60% ljudi s CRC koji se iz debelog crijeva proširio na druge organe, ali i druga medicinska stanja mogu uzrokovati porast CEA pa tako CEA i CA 19-9 imaju nisku osjetljivost i specifičnost za probir CRC i stoga se uobičajeno koriste se za praćenje odgovora na liječenje CRC (13). Svi bolesnici s CRC trebali bi se testirati na mutacije u bjelančevinama za popravak krivo sparenih baza (dMMR) za traženje nasljednih sindroma, ali i za razmatranje imunoterapije posebno kod osoba s metastatskom bolešću. Međutim, kako većina mutacija još nije u potpunosti razjašnjena, molekularna svojstva u ulozi dijagnostičkih testova i odluka o liječenju još uvijek su ograničena (47). Nove ciljane terapije za metastatski CRC potrebne su za personalizaciju liječenja vođenjem specifičnih biobiljega odabranih prema genetskom profilu pacijenata. HER2 je biobiljeg u nastajanju CRC. Najčešći tipovi HER2 promjena u CRC uključuju amplifikaciju gena i mutacije, a samim time i prekomjernu ekspresiju proteina, tako ovaj onkogen igra ključnu ulogu u regulaciji stanične proliferacije, diferencijacije, migracije i, općenito, tumorogeneze i progresije tumora što bitno doprinosi određivanju ciljane terapije metastatskog CRC (48). Inhibitori RAS i BRAF razvijeni su za pacijente koji ne reagiraju na standardne terapije, dok molekula imunološke kontrolne točke programirane smrti ligand 1 (PD-L1) ima vodeću ulogu među imunomodulatorima koji djeluju protiv putova uključenih u imunološku supresiju što rezultira blokadom imunološke kontrolne točke (49, 50).

## 1.6. Klasifikacija

Sustav klasifikacije raka koji se najčešće koristi za kolorektalni rak je TNM sustav *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, a koji je u obnovljenoj, osmoj verziji stupio na snagu u siječnju 2018. Koristi patološki stadij, također poznat kao kirurški stadij, koji se utvrđuje pregledom tkiva uklonjenog tijekom operacije određujući stadij preciznije u odnosu na klinički stadij, koji uzima u obzir rezultate fizičkog pregleda, biopsije i slikovnih testova, obavljenih prije operacije. Temelji se na 3 ključna kriterija:

- opsegu (veličini) tumora (T), odnosno koliko je rak urastao u stijenku debelog crijeva. Slojevi stijenke debelog crijeva, od unutarnjeg do vanjskog, uključuju:

unutarnju ovojnicu (mucosa), koja je sloj u kojem počinju gotovo svi kolorektalni karcinomi, tanki mišićni sloj (muscularis mucosa), fibrozno tkivo ispod ovog mišićnog sloja (submukoza), debeli mišićni sloj (muscularis propria), tanki, najudaljeniji slojevi vezivnog tkiva (subserosa i serosa) koji prekrivaju veći dio debelog crijeva što prikazuje slika 1.;



**Slika 1.** TNM klasifikacija CRC uz prikaz dijelova stijenke debelog crijeva (51)

- širenju na obližnje limfne čvorove (N)
- širenju (presadnice) na udaljena mjesta (M), udaljene limfne čvorove ili udaljene organe, kao što su jetra ili pluća.

U ovom sustavu stadiji se dodjeljuju na temelju karakteristika primarnog tumora (T), opsega zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (N) i udaljenih presadnica (M). Brojevi ili slova nakon T, N i M daju više pojedinosti o svakom od ovih čimbenika, a veći brojevi označavaju uznapredovale stadije raka. Nakon što se odrede kategorije T, N i M, te se informacije kombiniraju u procesu koji se naziva grupiranje stupnjeva kako bi se dodijelio ukupni stupanj samog tumora.

### **1.6.1. Tumor (T)**

TX-Primarni tumor se ne može procijeniti, dok za T0-Nema dokaza primarnog tumora.

Tis- Karcinom in situ: intraepitelni ili intramukozni karcinom koji zahvaća laminu propriju bez proširenja kroz sluznicu (muscularis mucosa).

T1 znači da je tumor izolirano u unutarnjem sloju crijeva prodirući u submukozu, kroz muscularis mucosa, ali ne u muscularis propria. T2 znači da je tumor izrastao u mišićni sloj stijenke crijeva, invadirajući muscularis propria. T3 znači da je tumor izrastao u vanjsku sluznicu stijenke crijeva i prodire kroz muscularis propria u perikolorektalno masno tkivo.

T4 invadira visceralni peritoneum ili prijanja na susjedne organe ili strukture. Podijeljen je u dva stadija, T4a i T4b:

- T4a znači da je tumor izrastao kroz vanjsku sluznicu stijenke crijeva prodirući kroz visceralni peritoneum i kontinuirano invadira kroz područja upale na površinu visceralnog peritoneuma.
- T4b znači da je tumor izrastao kroz stijenku crijeva u obližnje organe, odnosno, izravno invadira ili prijanja na druge organe ili strukture.

### 1.6.2. Limfni čvorovi (N)

Postoje nekoliko stadija koji opisuju nalaze li se stanice raka u limfnim čvorovima - NX, N0, N1 i N2. NX znači da se ne može procijeniti zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, dok N0 ukazuje da nema limfnih čvorova koji sadrže stanice raka.

N1 je podijeljen u 3 dijela - N1a, N1b i N1c:

- N1a prisutne su presadnice u 1-3 regionalna limfna čvora (tumor u limfnim čvorovima veličine  $\geq 0,2$  mm) ili prisutan bilo koji broj tumorskih naslaga uz negativne sve čvorove koji se mogu identificirati
- N1b znači da postoje stanice raka u 2 ili 3 obližnja limfna čvora
- N1c označava tumorske depozite u subserozi, mezenteriju ili neperitonealnom, perikoličnom ili perirektalnom/mezorektalnom tkivu, bez regionalnih nodalnih presadnica, što znači da obližnji limfni čvorovi ne sadrže rak, ali postoje stanice raka u tkivu blizu tumora.

N2 je podijeljen u 2 stupnja - N2a i N2b:

- N2a - presadnice u 4 do 6 obližnjih limfnih čvorova
- N2b - presadnice u više od 7 obližnjih limfnih čvorova.

### 1.6.3. Presadnice (M)

Presadnica (M) opisuje je li se rak proširio na drugi dio tijela. Postoje dva stadija širenja raka. M0 znači da se rak nije proširio na druge organe, što znači da nema udaljenih presadnica prema slikama ili drugim studijama i da nema dokaza o tumoru na udaljenim mjestima ili organima (ovu kategoriju ne dodjeljuju patolozi).

M1 identificira presadnice na jednom ili više udaljenih mjesta ili organa, tj. rak se proširio na druge dijelove tijela, poput pluća ili jetre, ili postoje peritonealne presadnice. Podijeljen je u 3 dijela: M1a, M1b i M1c.

- M1a - presadnice ograničene na 1 organ ili mjesto identificiraju se bez peritonealnih presadnica (rak se proširio na jedno udaljeno mjesto ili organ, na primjer jetru, ali nije se proširio na peritoneum).

- M1b - rak se proširio na 2 ili više udaljenih mjesta ili organa, ali nije se proširio na peritoneum.
- M1c - presadnice na površini peritoneuma same ili s presadnicama na drugom mjestu ili organu.

Termini pM0 i Mx nisu važeće kategorije u TNM sustavu stoga dodjeljivanje kategorije M za kliničku klasifikaciju može biti cM0, cM1 ili pM1, a bilo koja od kategorija može se koristiti s grupiranjem patološkog stadija. Uključivanjem patohistološkog dokaza postojanja presadnica klasifikaciju dijeli na:

- pM1- presadnice na jedno ili više udaljenih mjesta ili organa ili peritonealne presadnice koje se identificiraju i mikroskopski potvrđuju
- pM1a - presadnice na jednom mjestu ili organu identificiraju se bez peritonealnih presadnica i mikroskopski potvrđuju
- pM1b - presadnice na dva ili više mjesta ili organa identificiraju se bez peritonealnih presadnica i mikroskopski potvrđuju
- pM1c - presadnice na površini peritoneuma identificiraju se same ili s presadnicama na drugom mjestu ili organu i mikroskopski se potvrđuju (52, 53).

T i N kategorije se nisu mijenjale. Tumori koji invadiraju seroznu površinu (visceralni peritoneum) nazivaju se T4a, ali T4a nije primjenjiv na sva područja debelog crijeva, posebno kada se radi o tumorima u području stražnjih dijelova ulaznog i silaznog kolona, gdje su navedene anatomske strukture bez peritonealnog pokrova.

N kategorija također nije promijenjena, međutim, naglasak je stavljen na detaljnije informacije o izoliranim tumorskim stanicama u limfnim čvorovima i mikropresadnicama. Izolirane tumorske stanice, koje se općenito sastoje do 20 stanica unutar subkapsularnog limfnog čvora, imaju opskurnu prognostičku vrijednost. Prema AJCC 8, trebali bi biti označeni kao N0 (ili N0i+), ali njihova prisutnost ne uvjetuje progresiju bolesti u stadij III. Mikropresadnice su nakupine od 20 ili više stanica ili metastaza promjera između 0,2 mm do 2 mm i povezane su s lošijom prognozom, a limfni čvorovi koji posjeduju promjenu karakteriziranu u obliku mikropresadnica, trebaju se smatrati pozitivnima i biti označeni kao N1. Kategorija M je proširena pa je tako glavna razlika između AJCC-7th i AJCC-8th u tome što je sustav određivanja stadija CRC revidiran s dodatkom M1c za peritonealne presadnice kako bi uključio novi stadij nazvan stadij IVC koji uključuje peritonealne presadnice zbog kojih

bolesnici imaju lošiju prognozu od onih s presadnicama visceralnim organima kako je i prikazano u tablici 1.

Glavni dodatak u AJCC 8 je naglasak na personaliziranom pristupu dijagnostici i liječenju CRC, a donosi i potpuniju raspravu o ispravnoj resekciji samog tumora, uključujući mjerenje udaljenosti tumora od obodnog ruba i mogućnosti potpune resekcije (54,55).

Određivanje prognoze i preživljenja pojednostavljeno je korištenjem Dukesovog sustava koji kroz pet stadija komparira zahvaćenost stijenke debelog crijeva i petogodišnjeg preživljenja. Ovisno o zahvaćenosti stijenke crijeva, tumori se dijele na stadij A ako su ograničeni na samu stijenku uz preživljenje od 90%, stadij B ako prodiru stijenku, stadij C ako prodiru kroz stijenku i zahvaćaju limfne čvorove, gdje preživljenje ovisi o broju zahvaćenih limfnih čvorova i iznosi 35-65% te stadij D s presadnicama u druge organe s preživljenjem od oko 4% (8).

**Tablica 1.** Prikaz TNM klasifikacije prema AJCC-u (55)

<b>7. izdanje</b>				<b>8. izdanje</b>			
<b>Stage</b>	T	N	M	<b>Stage</b>	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0	<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1-2	N0	M0	<b>I</b>	T1-2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0	<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-2	N1/N1c	M0	<b>IIIA</b>	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0		T1	N2a	M0
<b>IIIB</b>	T3-4a	N1/N1c	M0	<b>IIIB</b>	T3-4a	N1/N1c	M0
	T2-3	N2a	M0		T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0		T1-2	N2b	M0
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0	<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0		T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0		T4b	N1-2	M0
<b>IVA</b>	T	N	M1a	<b>IVA</b>	T	N	M1a
<b>IVB</b>	T	N	M1b	<b>IVB</b>	T	N	M1b
				<b>IVC</b>	T	N	M1c

## 1.7. Klinička slika

Ovisno o kliničkoj slici CRC, bolesnici se mogu podijeliti u tri skupine: bolesnici sa sumnjivim simptomima ili znakovima koji potencijalno ukazuju na rak debelog crijeva, asimptomatske osobe kojima je u nedostatku simptoma dijagnoza postavljena rutinskim pregledom ili kao rezultat probira i bolesnike s manifestacijom hitnog gastrointestinalnog stanja kao posljedicom uznapredovale bolesti, poput intestinalne opstrukcije, perforacije ili akutnog gastrointestinalnog krvarenja, što je i najrjeđa klinička prezentacija raka debelog crijeva. Iako je sve veća primjena probira CRC dovela do toga da se više slučajeva dijagnosticira u asimptomatskoj fazi, većina CRC (70 do 90%) dijagnosticira se nakon pojave simptoma. Simptomi CRC obično su posljedica rasta tumora u lumen ili susjedne strukture, a kao rezultat toga, sustavna prezentacija obično odražava relativno uznapredovali CRC (56). Pojedina medicinska stanja, poput hipertenzije, šećerne bolesti i ciroze jetre, dokazano su povezana s razvojem adenoma i raka debelog crijeva pa je sveobuhvatna iscrpna obiteljska anamneza od velike važnosti za prepoznavanje obiteljskih i inherentnih obrazaca koji bi promijenili prepoznavanje i nadzor visokorizičnog pacijenta (57). Tipični simptomi i znakovi povezani s rakom debelog crijeva uključuju hematokezijiju ili melenu, rektalnu ili trbušnu masu, bol u truhu, inače neobjašnjivu anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza, i/ili promjenu u navikama pražnjenja crijeva, poput proljeva, sluzi u stolici, promjena izgleda stolice ili bolovima prilikom samog pražnjenja stolice, od kojih su najčešći rektalno krvarenje u kombinaciji s promjenama u pražnjenju crijeva. Manje uobičajeni simptomi uključuju nadutost trbuha, mučninu i povraćanje koji mogu biti pokazatelji opstrukcije. Generalizirane manifestacije poput učestalo povišene temperature, gubitka tjelesne mase s primjetnom malaksalošću također spadaju u skupinu manje uobičajenih simptoma, ali obično su znakovi uznapredovale bolesti (8).

Opstruktivni simptomi češći su kod karcinoma koji okružuju crijevo, stvarajući takozvani izgled "jezgre jabuke" kao što se najčešće vidi dijagnostičkom metodom klistira s barijem, koja je danas manje korisna uslijed korištenja novijih dijagnostičkih alata. Među simptomatskim pacijentima, kliničke manifestacije također se razlikuju ovisno o lokaciji tumora pa je tako promjena u navikama pražnjenja crijeva češći simptom lijevostranog nego desnostranog tumora, a lijeva strana je ujedno i češće sijelo nižih stadija raka debelog crijeva. Hematohezija je češće uzrokovana rektosigmoidnim nego desnim CRC, dok je anemija uzrokovana nedostatkom željeza, zbog neprepoznatog gubitka krvi, češća kod desnostranih



oblika. Tumori proksimalnog dijela kolona, odnosno cekuma i uzlaznog kolona, imaju četverostruko veći prosječni dnevni gubitak krvi (približno 9 ml/dan) nego tumori na drugim mjestima debelog crijeva i rjeđe se očituju simptomima opstrukcije, stoga bi se kod starijih osoba uz isključenje ostalih bolesti koje mogu uzrokovati anemična stanja, sideropenična anemija trebala shvaćati kao potencijali karcinom gastrointestinalnog sustava dok se ne dokaže suprotno (55, 57).

U žena je potreban poseban oprez, bilo da se radi o manifestacijama anemije koje mogu ići uz sliku stanja povezanih s reproduktivnim sustavom uslijed menstrualnih krvarenja ili da se radi o potencijalnom lokalnom širenju koje može dovesti do nastanka fistula s organima mokraćnog i reproduktivnog sustava. Bol u truhu može se pojaviti kod tumora neovisno o njegovoj lokalizaciji, a može biti uzrokovan djelomičnom opstrukcijom, peritonealnim širenjem ili ozbiljnom komplikacijom poput perforacije crijeva koja dovodi do generaliziranog peritonitisa (59).

## **1.8. Liječenje rane bolesti**

### **1.8.1. Kirurška resekcija**

Mogućnosti liječenja i preporuke ovise o nekoliko čimbenika, uključujući vrstu i stadij raka, moguće nuspojave liječenja te bolesnikovo cjelokupno zdravstveno stanje. Uobičajene vrste liječenja koje se koriste za rak debelog crijeva jesu: kirurgija, kemoterapija, radioterapija, imunoterapija i ciljana terapija.

Kirurška resekcija je glavni modalitet liječenja za lokalizirani nemetastatski stadij u bilo kojoj dobi s prihvatljivim komorbiditetima, dok je lokalna incizija pomoću endoskopa, takozvana endoskopska resekcija (ER), kao alternativa radikalnom kirurškom zahvatu, rezervirana samo za odabrane CRC, s povoljnim rizikom i ranim stadijem, jer postiže potpunu resekciju tumora i susjednog tkiva u jednom bloku. Laparoskopski potpomognuta kolektomija, preferira se kod bolesnika s neopstruktivnim, neperforiranim CRC bez lokalnog širenja i koji prethodno nisu imali opsežnu operaciju u truhu, a u odnosu na otvoreni kirurški zahvat nudi jednak onkološki ishod uz manju perioperativnu smrtnost i brži oporavak. Invazija muscularis propria (T2), loš histološki gradus, polipi na peteljci ili plosnati/udubljeni sesilni polip smatraju se značajkama visokog rizika i zahtijevaju kiruršku resekciju.

Resekcija se preporučuje kod adenoma veličine 6 mm i više, kao i za površinske lezije čak i kad lezija veličine je  $\leq 5$  mm, dok se tipični hiperplastični polipi veličine do 5 mm, koji su prisutni u distalnom dijelu debelog crijeva, mogu ostaviti neliječeni. Multivisceralna resekcija je prikladna opcija za lokalno, potencijalno resektabilne primarne CRC koji zahvaćaju susjedne organe (60).

### **1.8.2. Neoadjuvantna terapija**

Neoadjuvantna terapija nije standardni postupak u liječenju CRC i rezervirana je za lokalno uznapredovali rak rektuma bolest s ciljem kirurške konverzije u kontekstu kurativne resekcije i smanjena stadija raka. Obično se kemoradioterapija s kapecitabinom ili 5FU primjenjuje u vremenskom okviru od 5 tjedana, a 6 do 9 tjedana kasnije izvodi se operacija. Cilj neoadjuvantne kemoradioterapije je resektabilnost i niska stopa lokalnih recidiva. Ishod primjene neoadjuvantne terapije očituje se smanjenjem mikropresadnica i primarnog tumora, ali nije pokazala korist u ukupnom preživljenju (OS) u usporedbi s primarnom operacijom i adjuvantnim liječenjem. Nakon neoadjuvantne kemoradioterapije i adekvatne resekcije tumora, u većine bolesnika preporučuje se primjena adjuvantnog liječenja u trajanju od 3 mjeseca (61).

### **1.8.3. Adjuvantna terapija**

Sam kirurški zahvat može biti dostatan za bolesnike s ranim stadijem bolesti i u velikoj većini bolesnika rezultira trajnim izlječenjem. Za stadij III stopa petogodišnjeg preživljenja je do 50% samo uz kiruršku resekciju. Stoga se preporučuje adjuvantna terapija, za sve tumore debelog crijeva stadija III s pozitivnim limfnim čvorovima, ali je individualizirana za stadij II, i to samo u slučaju značajnog visokog rizika od napredovanja bolesti odnosno kod lokalno uznapredovalih stanja. Adjuvantna kemoterapija bila je značajno povezana s povećanjem stope petogodišnjeg preživljenja među pacijentima koji su bili podvrgnuti neoadjuvantnoj i radikalnoj resekciji lokalno uznapredovalog raka rektuma pa adjuvantnu kemoterapiju treba razmotriti u svakog bolesnika nakon neoadjuvantne terapije, bez obzira na završni stadij patologije. Preporučeno trajanje adjuvantne kemoterapije je 6 mjeseci za bolesnike s visokim rizikom i tada se koristi FOLFOX ili CapeOX protokoli (5-fluorouracil, leukovorin, oksaliplatin, odnosno oksaliplatin i kapecitabin) dok se tromjesečni CapeOX protokol preporučuje za liječenje bolesnika s T1-3 i N1 tumorima malog rizika (61, 62).

#### **1.8.4. Imunoterapija**

Imunoterapija s inhibitorima imunološke nadzorne točke koji ciljaju na receptor programirane smrti 1 (PD-1; tj. nivolumab , pembrolizumab ), s ili bez inhibitora imunološke nadzorne točke koji ciljaju drugu nadzornu točku, citotoksični T limfocitni antigen 4 (CTLA-4, ipilimumab), može biti korisna za uznapređovalu visoku mikrosatelitsku nestabilnost (MSI-H) ili metastatski oblik bolesti s nedostatnim popravkom krivo sparenih baza (dMMR) (64).

#### **1.8.5. Kemoterapija za neresektabilni rak debelog crijeva**

Kirurgija u kombinaciji s kemoterapijom može pružiti opciju liječenja određenih metastatskih bolesti pluća i jetre. Palijativna sustavna kemoterapija nudi se nekirurškim kandidatima s neoperabilnom lokalno uznapređovalom bolešću ili velikim metastatskim opterećenjem koje ograničava poboljšanje kvalitete života i smanjuje produljenje očekivanog životnog vijeka.

Individualizirani bolesnici s lokalnom rekurentnom bolešću mogu postići izlječenje daljnjom multimodalnom terapijom.

### **1.9. Terapija metastatskog raka debelog crijeva**

Početna terapija za pacijente s neoperabilnom bolešću, odabire se na temelju općeg stanja pacijenta i komorbiditeta, statusa mutacije RAS i BRAF, sijela primarnog tumora i namjere terapije. Izražajnost prediktivnih biobiljega ključna je za donošenje terapijskih odluka u onkologiji, uključujući i metastatski oblik CRC (mCRC) pa bi profiliranje gena tumorskog tkiva trebalo poduzeti što je ranije moguće, odnosno, odmah po samoj dijagnozi mCRC (65).

U prvoj liniji mCRC koriste se fluoropirimidini, uključujući fluorouracil (FU), koji se obično daje intravenski u kombinaciji s leukovorinom (LV) i oralni lijek, kapecitabin. Kroz dugi niz godina, fluorouracil je bio jedino aktivno sredstvo za uznapređovali CRC sa značajnim poboljšanjem preživljenja bez progresije bolesti (PFS) što se drastično promijenilo odobrenjem irinotekana 2000. godine i kasnije, oksaliplatine koji se kombiniraju s fluoropirimidinom (protokoli FOLFIRI, FOLFOX, CapeOX).

Humana monoklonska protutijela (MoAbs) koja ciljaju vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEHF; bevacizumab), receptor vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGFR;

ramucirumab), receptor epidermalnog čimbeika rasta (cetuksimab i panitumumab), aflibercept, potpuno humanizirani rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od VEGF veznih dijelova iz ljudskih VEGF receptora, i regorafenib, oralno aktivni inhibitor angiogenih stromalnih i onkogenih kinaza koriste se u kombinaciji s kemoterapijom ili kao monoterapija u prvoj ili drugoj liniji liječenja. Bevacizumab se primjenjuje u bolesnika s RAS mutiranim tumorima, dok se anti-EGFR MoAbs primjenjuje kod RAS divljih tumora (66).

Terapija usmjerena na HER2 (trastuzumab) može se primijeniti u bolesnika s prekomjernom izražajnošću HER2, i to u kasnijoj liniji liječenja (32). Trifluridin-tipiracil (TAS-102), oralni citotoksični agens koji se sastoji od nukleozidnog analoga trifluridina, citotoksičnog antimetabolita koji inhibira timidilat sintetazu i ugrađuje se u deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) uzrokujući kidanje lanaca nakon modifikacije unutar tumorskih stanica. Tipiracil koji uz to što je potentni inhibitor timidin fosforilaze i inhibira metabolizam trifluridina, također ima i antiangiogena svojstva (67). Nakon oralne primjene trifluridin se brzo inaktivira pomoću timidin fosforilaze u crijevima i jetri pa je posljedično tome njegova oralna bioraspodjelivost niska, stoga se kombinira dodatkom tipiracil hidroklorida, oralno aktivnog inhibitora timidin fosforilaze koji smanjuje prvi prolaz i razgradnju trifluridina i time povećava njegovu sustavnu izloženost za liječenje bolesnika s refraktornom bolesti (68).

Pristup daljnjoj terapiji nakon početnog režima je promjenjiv i može uključivati ponovno liječenje izvornim režimom na kojem prethodno nije postojala otpornost bolesti ili potpuni prelazak na drugi režim zbog progresije bolesti ili nepodnošenja početnog režima. Model različitih "linija" kemoterapije, u kojem se režimi koji sadrže ne-rezistentne lijekove koriste jedan za drugim do progresije bolesti, napušta se u neizlječivom mCRC u korist pristupa "kontinuumu skrbi". To podrazumijeva individualiziranu strategiju liječenja koja može uključivati faze kemoterapije održavanja, isprepletene s agresivnijim protokolima liječenja, kao i ponovnu upotrebu prethodno primijenjenih kemoterapija u kombinaciji s drugim aktivnim lijekovima. Što se tiče treće linije liječenja, važno je istaknuti da anti-EGFR lijek sam ili u kombinaciji s kemoterapijom na bazi irinotekana može biti prikladan u prethodno neliječenih bolesnika s posebnim RAS divljim tipom tumora (69). Na temelju rezultata studije RECURSE, trifluridin-tipiracil odobren je za liječenje mCRC-a prethodno liječenog kemoterapijom na bazi fluoropirimidina, oksaliplatinu i irinotekana, antiangiogenog biološkog proizvoda i MoAb usmjerenog na EGFR, ako je RAS divlji tip (70). Također, u tijeku su

ispitivanja trifluridin-tipiracila, u kombinaciji s bevacizumabom u raznim linijama liječenja neresektabilnog metastatskog CRC (71).

Općenito, za bolesnike bez simptomatske bolesti, poticanje odgovora tumora nije toliko važan cilj koliko je važno odgađanje progresije tumora što je duže moguće. Tijekom kemoterapije, odgovor se tipično procjenjuje periodičnim ispitivanjem razina serumskog CEA, ako su inicijalno povišene, i intervalnom radiografskom procjenom. Iako su postojano rastuće razine CEA u visokoj korelaciji s progresijom bolesti, potvrđne radiološke provjere trebale bi se dobiti prije promjene terapijske strategije, uz značajnu iznimku potvrđene peritonealne karcinomatose koja nije radiografski mjerljiva. Otkrićem novih lijekova, uključujući molekularno ciljanje reagentne, sustavna kemoterapija za uznapredovale, metastatske stadije raka debelog crijeva, dramatično je povećala medijan ukupnog preživljenja za 2-3 godine (69).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj studije bio je usporediti liječenje trifluridin-tipiracilom (TT) u uvjetima svakodnevnih kliničkih prakse u KBC-u Split, u bolesnika s mCRC koji su prethodno bili liječeni s više linija kemoterapije, s rezultatima najvažnije studije za RECURSE. Primarni ciljevi ovog istraživanja bili su procjena učinkovitosti liječenja TT dobivanjem rezultata preživljenja bez progresije (PFS), ukupnog preživljenja (OS) te objektivne stope odgovora (ORR).

PFS definira se kao vremenski period od dijagnosticiranja, početka liječenja bolesti ili jednostavno nasumičnog odabira u kliničkom ispitivanju, do progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. PFS rezultat je od interesa za različite discipline (poput onkologije i farmakologije) uz krajnju točku OS koja se smatra "zlatnim standardom" za procjenu novih sistemskih onkoloških terapija, s obzirom da se smrt lako definira, uspoređuje s različitim mjestima bolesti i nije predmet pristranosti istraživača (71, 72).

Stopa objektivnog odgovora tumora (ORR) procjena je tumorskog opterećenja nakon danog liječenja u bolesnika sa solidnim tumorima, a ujedno i važan je parametar koji dokazuje učinkovitost liječenja u onkologiji, vrijedan za donošenje kliničkih odluka u rutinskoj praksi i značajna krajnja točka za izvješćivanje o rezultatima kliničkih ispitivanja (74).

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**



### **3.1. Ustroj istraživanja**

Provedena je analitička retrospektivna studija u Klinici za onkologiju i radioterapiju, KBC-a Split.

### **3.2. Mjesto istraživanja**

Klinika za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split.

### **3.3. Ispitanici**

U ovo ispitivanje uključeno je 80 bolesnika (> 18 godina) s Klinike za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split s metastatskim rakom debelog crijeva koji su liječeni s više linija kemoterapije, uključujući TT.

#### **3.3.1. Metode prikupljanja podataka**

Analizirali su se bolesnici koji su liječeni TT od 2017.-2021. Prilikom provedbe ove kliničke studije, osobni podaci bolesnika uzeti su iz medicinske dokumentacije u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split, kao i podatci o liječenju i napredovanju same bolesti.

### **3.4. Postupci**

U ispitivanje su bili uključeni ispitanici s mCRC i neuspjelim liječenjem prethodnom terapijom temeljenom na fluoropirimidinima, irinotekanu i oksaliplatinu sa ili bez imunoterapije (bevacizumab, cetuksimab, panitumumab), a koji su progredirali nakon navedene terapije. Kriteriji uključivanja sudionika u istraživanje bili su kao i u studiji RECURSE:

- dob  $\geq 18$  godina
- potvrđeni adenokarcinom debelog crijeva ili rektuma
- ECOG status izvedbe 0 ili 1
- primili su najmanje 2 prethodna režima standardne kemoterapije i bili su otporni na liječenje ili su bili neuspješni na sve sljedeće unutar 3 mjeseca
- fluoropirimidin, irinotekan i oksaliplatin
- anti-VEGF biološka terapija

- anti-EGFR terapija (ako je RAS divlji tip)
- napredovanje bolesti na temelju snimanja tijekom ili unutar 3 mjeseca od zadnje primjene svake od standardnih kemoterapija

### **3.5. Etička načela**

Prilikom provedbe ove kliničke studije, osobni podaci bolesnika bili su zaštićeni i nisu bili distribuirani, sukladno Zakonu o zaštiti osobnih podataka pacijenata (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a odobreno je od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split, klasa: 500-03/22-01/133. Istraživanje je provedeno u skladu s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.), a prava i osobni podaci ispitanika bili su u potpunosti zaštićeni u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika

### **3.6. Statistička obrada podataka**

Podatci dobiveni iz medicinske dokumentacije su se bilježili uz pomoć Microsoft Excel za Windows, verzija 2017 (Microsoft Corporation, Washington, SAD). Rezultati su prikazani tablično, grafički i deskriptivno. Kvantitativni podaci prikazani su medijanom i rasponom, a kategorijske varijable opisane su apsolutnim brojevima i postocima.

## **4. REZULTATI**

Medijan praćenja je iznosio 7 mjeseci (raspon; 1,17-11). Tijekom razdoblja 2017.-2021. u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split ukupno se liječilo 80 bolesnika, od čega 58 muškaraca (72,5%) i 22 žene (27,5%), a medijan dobi iznosio je 66 godina (raspon; 48-85). Pema anatomske raspodjele, ovisno o desnostranoj ili lijevostranoj zahvaćenosti kolona, lijevi kolon bio je zahvaćen u 67 bolesnika (83,75%) dok je desni kolon bio zahvaćen u 13 bolesnika (16,25%). S obzirom na molekularne značajke tumora, svima je određen profil tumora, bilo da se radilo o RAS mutiranom (41; 51,25%) ili RAS divljem tipu (39; 48,75%) tumora, koji ujedno određuju i vrstu primanja terapije EGFR inhibitorima pa su bolesnici s RAS divljim tipom CRC primali EGFR inhibitore, a bolesnici s mutiranim tipom primali su bevacizumab. Od ukupnog broja bolesnika, 35 bolesnika primalo je bevacizumab (anti-VEGF), EGFR inhibitore (cetuksimab, panitumumab) primalo je 23 bolesnika, dok 22 bolesnika nije primalo nikakvu imunoterapiju. U 73,75% bolesnika terapija koja je prethodila TT bio je irinotekan, dok je oksaliplatin bila zastupljena u 12,5%, a 13,75% bolesnika primalo je neku drugu vrstu terapije (Tablica 2.).

**Tablica 2.** Osnovne osobitosti ispitanika

Osobitosti ispitanika		N (%)
Dob, medijan (godine)		66 (48-85)
Muškarci		58 (72,5)
Žene		22 (27,5)
Sijelo tumora	Lijevi kolon	67 (83,75)
	Desni kolon	13 (48,75)
ECOG status početak terapije	0	53,8
	1	45
	2	1,25
ECOG 3. linija terapije	0	35
	1	58,8
	2	6,3
Molekularna obilježja tumora	Mutirani tip	41 (51,25)
	Divlji tip	39 (48,75)
Imunoterapija	Nihil	22 (27,5)
	Bevacizumab	35 (43,75)
	EGFR inhibitor	23 (28,75)
Terapija koja je prethodila TT	Irinotekan	59 (73,75)
	Oksaliplatina	10 (12,5)
	Druga terapija	11 (13,75)

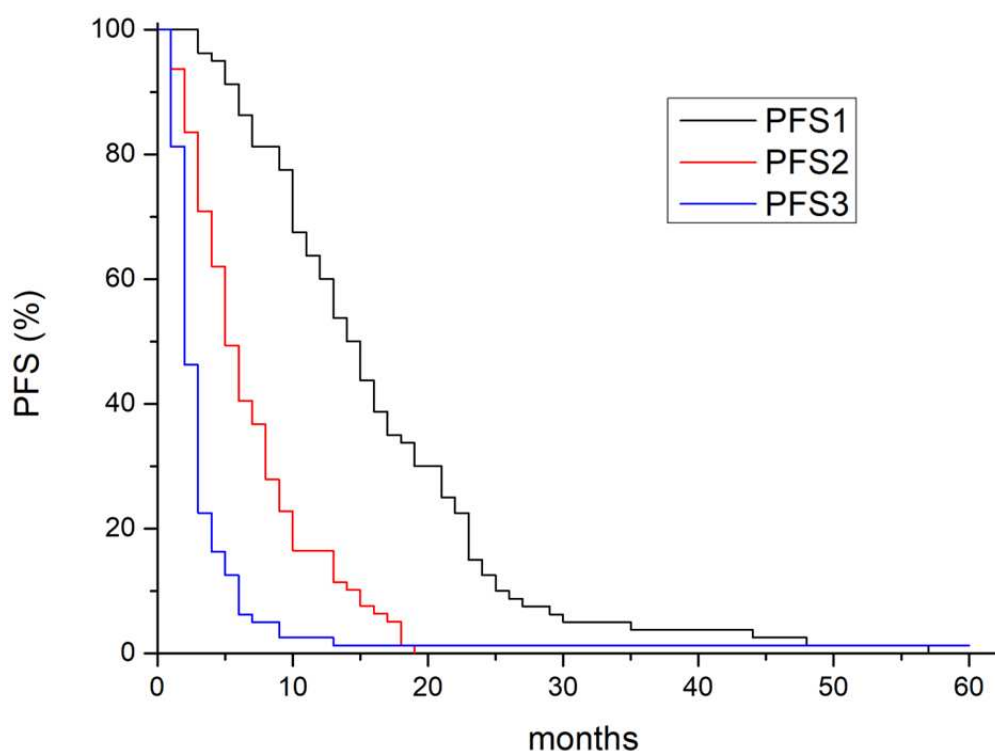
Odgovor bolesnika na liječenje prikazan je RECIST kriterijima za pojedinu terapijsku liniju prema Tablici 3 (75). Može se vidjeti da se odgovor na svaku liniju razlikuje kako se povećava red linije liječenja, odnosno stopa odgovora na liječenje se smanjuje sa svakom novom linijom. Potpuni odgovor (CR) u 2 bolesnika (2,5%) u prvoj liniji liječenja, dok u drugoj liniji i kod liječenja TT nije zabilježen. Djelomični odgovor (PR) u prvoj liniji je postignut kod 30 bolesnika (37,5%), u drugoj liniji u 5 bolesnika (6,25%) dok kod liječenja TT nije zabilježen. Najbolji odgovor na TT bio je stabilna bolest (SD) i zabilježena je kod 12 bolesnika

(15%). Progresija bolesti (PD) zabilježena je kod 65 bolesnika (81,25%) liječenih TT. ORR iznosila je 0%, dok je stopa kontrole bolesti (CR+PR+SD) iznosila 15%.

**Tablica 3.** RECIST kriteriji ispitanika

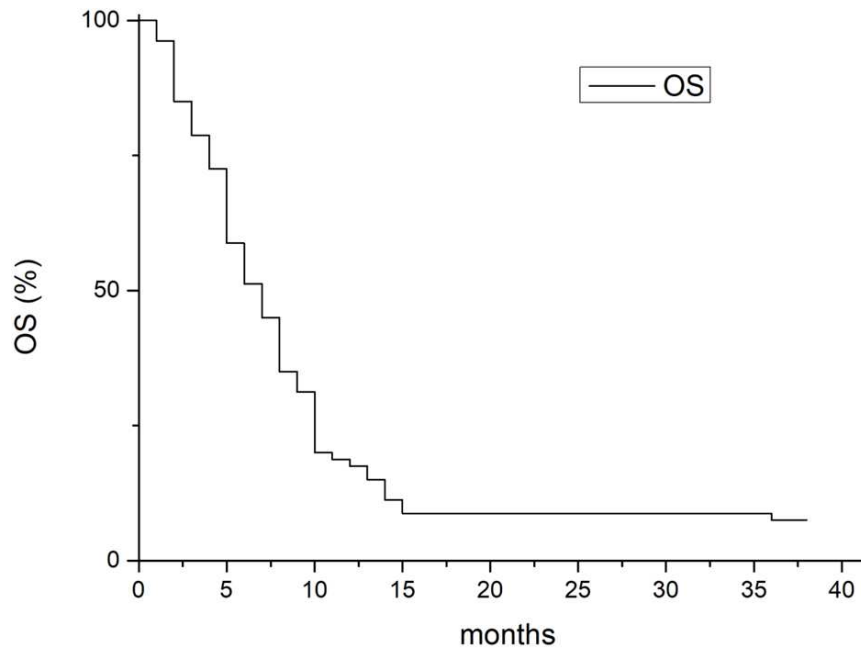
	Najbolji odgovor 1 N(%)	Najbolji odgovor 2 N(%)	Najbolji odgovor 3 N(%)
PR	30 (37,5)	5 (6,25)	0
SD	46 (57,5)	55 (68,75)	12 (15)
CR	2 (2,5)	0	0
PD	1 (1,25)	19 (23,75)	65 (81,25)

Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) određivano je medijanom mjeseci za svaku liniju. U prvoj liniji liječenja (PFS1) je iznosio 14,7 mjeseci (raspon; 2,5 – 56,7 mjeseci), u drugoj liniji (PFS2) iznosio 5,4 mjeseca (raspon; 0,6 – 19,2 mjeseca), a u trećoj liniji s TT (PFS3) 2,4 mjeseci (0,1 – 13,0 mjeseci) što je prikazano na Slici 2.



**Slika 2.** Prikaz PFS (vrijeme bez progresije bolesti) za sve 3 linije liječenja

Od ukupnog broja ispitanika u vrijeme analize, 6 bolesnika je bilo živo (7,5%), a medijan ukupnog preživljenja (OS) iznosio je 6,8 mjeseci (raspon 1,17-11) što prikazuje Slika 3.



**Slika 3.** OS (ukupno preživljenje) bolesnika liječenih trifluridin-tipiracilom

## **5. RASPRAVA**



Randomizirano kontrolirano ispitivanje (RCT) zlatni je standard za uvođenje novih terapija u kliničkoj onkologiji. Moderni RCT-ovi za rak dojke i CRC znatno su veći i međunarodnog opsega od onih iz ranijih desetljeća. Iako se čini da se metodologija i kvaliteta izvješćivanja s vremenom poboljšavaju, nedostaci i dalje postoje, osobito u identifikaciji primarne krajnje točke i neuključivanjem svih nasumično raspoređenih pacijenata u analize. Tijekom proteklih godina porasla je podrška novim terapijama, dok je relativna veličina učinka ostala stabilna. Zbog specifičnih kriterija za uključivanje bolesnika u studije i postupaka vezanih uz studiju, rezultate RCT često je teško ponoviti u općoj kliničkoj praksi jer puno puta odudaraju od stvarne kliničke prakse (76).

Kako određene bitne varijable (opterećenje tumorom, agresivna bolest) ne prikazuju situaciju bolesnika liječenih TT u stvarnom svijetu, podaci studije koju su izveli Montes i suradnici, govore o važnosti vanjske provjere prognostičkih ishoda dobivenih RCT-ovima u populaciji ispitanika iz stvarne kliničke prakse. Naime, često se dogodi da homogenost grupe dobivene diskriminativnim pristupom, upravo zbog strogo određenih kriterija uključenja, ne prikazuje stvarno stanje u odnosu na kliničke studije, a mnogo puta događa se da rezultati u kliničkoj praksi odstupaju od onih u RCT-ovima (77).

Upravo zbog toga, rezultate našeg istraživanja usporedili smo s RECURSE RCT studijom iz 2015. najvažnijom, ujedno i registracijskom studijom za TT u trećoj liniji liječenja mCRC, nakon što su bolesnici progredirali na prethodne linije liječenja koje su uključivale irinotekan, oksaliplatinu s ili bez imunoterapijom (bevacizumab, cetuksimab, panitumumab). Bez obzira na mali broj ispitanika u našoj studiji, uspjeli smo dokazati podudarnost pojedinih parametara s rezultatima studije RECURSE.

U dvostruko slijepoj studiji RECURSE provedenoj na 800 bolesnika s refraktornim CRC, TT, u usporedbi s placebom, bio je povezan sa značajnim kliničkim produljenjem ukupnog preživljenja u gotovo svim podskupinama liječenja, uključujući one čija je bolest bila otporna na fluorouracil (78). Prema rezultatima RECURSE studije, medijan OS iznosio je 7,1 mjeseci, a medijan PFS 2 mjeseca, što se podudara s rezultatima našeg istraživanja gdje je OS iznosio 6,8 mjeseci, dok je medijan PFS iznosio 2,4 mjeseca.

U populaciji s terapijom TT, u RECURSE studiji, 8 pacijenata u skupini imalo je djelomični odgovor, što je rezultiralo objektivnim stopama odgovora (ORR) od 1,6% za razliku

od naše skupine koja nije pokazala mjerljiv rezultat ORR (0%). Stopa kontrole bolesti u RECURSE studiji postignuta je u 221 bolesnika (44%) dok kod nas iznosi 15% (12 bolesnika). Prema studiji PRECONNECT iz 2020. koja je istraživala sigurnost, učinkovitost TT te ishode i kvalitetu života u bolesnika prethodno liječenog mCRC, u koju su bili uključeni bolesnici iz 13 zemalja, uključujući i Hrvatsku, ishod liječenja bio je povezan s medijanom PFS-a od 2,8 mjeseci, ORR 2,3% i SD 34,4%. Tako je PRECONNECT pokazao dosljedne rezultate uz prethodno dokazanu sigurnost i učinkovitost profila TT (79). Mogući razlog ovakvog ishoda još jedne studije krije se u samom broju ispitanika. PRECONNECT, kao i RECURSE, velike su studije koje rezultate temelje na skupini od oko 800 bolesnika, za razliku od grupe ispitanika ovog istraživanja koja je deset puta manja što je zasigurno značajno utjecalo na dobivene rezultate i njihovu interpretaciju, a što je ujedno i jedno od ograničenja naše studije.

TT pružio je statistički značajno smanjenje rizika od pogoršanja ECOG statusa >2 (34%) i rezultirao je značajnom odgodom u pogoršanju statusa izvedbe (PS) za 1,7 mjeseci, a rezultati našeg istraživanja pokazuju značajnu razliku u ECOG statusu među ispitanicima, no bez podataka o mjesečnoj odgodi pogoršanja koju nismo utvrđivali (80).

Procjena statusa tumora s obzirom na RAS mutaciju pokazala je da je 49% bolesnika u studiji RECURSE imalo divlji tip tumora, a 51% mutirani tumor, što se podudara s udjelom RAS divljeg oblika CRC u naših ispitanika. Nismo utvrđivali pojedinačnu korist terapije TT prema molekularnom profilu, dok je korist od TT u RECURSE studiji zabilježena bez obzira na molekularni profil tumora.

U zaključku, podaci liječenja iz svakodnevne kliničke prakse vrlo su važni za akademsku zajednicu jer su to podaci koji odražavaju pravu sliku primjene određenih lijekova u populaciji bolesnika koja se najčešće razlikuje od ispitanika iz RCT. U našoj malo retrospektivnoj studiji postignuti su rezultati liječenja koji su vrlo usporedivi s rezultatima pivotalne RECURSE studije za TT. Glavni nedostaci naše studije su: mali uzorak ispitanika, retrospektivni dizajn studije, nedostatak kontrolne skupine te provođenje u jednoj ustanovi. S obzirom da je naša ispitivana populacija bila vrlo slična podskupini ispitanika liječenih TT u studiji RECURSE ove podatke stoga treba smatrati dopunom prospektivnim kontroliranim ispitivanjima.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. TT ima značajan učinak na produljenje PFS kao treća linija liječenja mCRC.
2. Rezultati naše studije liječenja ispitanika TT u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split usporedivi su s rezultatima studije RECURSE prema PFS, ali odstupaju prema ORR.
3. Iako je RCT zlatni standard za istraživanja u medicinskim područjima i za uvođenje nove terapije, rezultate RCT treba pažljivo tumačiti jer je i naša studija pokazala da rezultati RCT odudaraju od stvarne kliničke prakse.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016 Jul 19;11:967-76.
2. Sokic-Milutinovic A. Appropriate Management of Attenuated Familial Adenomatous Polyposis: Report of a Case and Review of the Literature. *Dig Dis*. 2019;37:400-5.
3. Svjetski dan raka 2020 | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [cited 2022 Sep 16]. Available from: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-raka-2020/>
4. Dominic JL, Feroz SH, Muralidharan A, Ahmed A, Thirunavukarasu P. Aberrant Partial Chromosomal Instability With Chemotherapeutically Resistant Metachronous Colorectal Cancer Following a Synchronous Primary Colorectal Cancer: A Case Report. *Cureus*. 2020 Nov 3;12:e11308.
5. Colorectal Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
6. Colorectal Cancer Survival Rates | Colorectal Cancer Prognosis [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: [www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html](http://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html)
7. Wu Z, Li Y, Zhang Y, Hu H, Wu T, Liu S i sur. Colorectal Cancer Screening Methods and Molecular Markers for Early Detection. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19:1–9.
8. Tomić S, Jakić Rzumović J. Bolesti probavnog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Marin Nola, editors. *Patologija*. 4. Zgreb: Medicinska Naklada Zagreb; 2014. 455–60.
9. Itatani Y, Kawada K, Sakai Y. Treatment of Elderly Patients with Colorectal Cancer. *Biomed Res Int*. 2018 Mar 11;2018:2176056.
10. Siebenhüner A, De Dosso S, Meisel A, Wagner AD, Borner M. Metastatic Colorectal Carcinoma after Second Progression and the Role of Trifluridine-Tipiracil (TAS-102) in Switzerland. *Oncol Res Treat*. 2020;43:237-44.
11. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*. 2021 Oct;14:101174.

12. Boland CR. Colorectal Cancer in Persons Under Age 50 Colorectal cancer Lynch syndrome Adenoma Colonoscopy. 2020;30:441–55.
13. Colorectal Cancer: Statistics | Cancer.Net [Internet]. [cited 2022 Aug 7]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics>
14. Voer RM de, Diets IJ, Post RS van der, Weren RDA, Kamping EJ, Bitter TJJ de i sur. Clinical, Pathology, Genetic, and Molecular Features of Colorectal Tumors in Adolescents and Adults 25 Years or Younger. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;19:1642-51.
15. Hadamitzky C, Spohr H, Debertain AS, Guddat S, Tsokos M, Pabst R. Age-dependent histoarchitectural changes in human lymph nodes: an underestimated process with clinical relevance? J Anat. 2010 May;216:556-62.
16. Epidemiologija raka debelog crijeva u Hrvatskoj | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [cited 2022 Aug 7]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenicija-nezaraznih-bolesti/epidemiologija-raka-debelog-crijeva-u-hrvatskoj/>
17. Ditonno I, Losurdo G, Rendina M, Pricci M, Girardi B, Ierardi E i sur. Estrogen Receptors in Colorectal Cancer : Facts , Novelties and Perspectives. 2021;4256–63.
18. Zhou E, Rifkin S. Colorectal Cancer and Diet: Risk Versus Prevention, Is Diet an Intervention? Gastroenterol Clin North Am. 2021 Mar;50:101-11.
19. Zhong Y, Zhu Y, Li Q, Wang F, Ge X, Zhou G i sur. Association between Mediterranean diet adherence and colorectal cancer: A dose-response meta-analysis. American Journal of Clinical Nutrition. 2020;111:1214–25.
20. Song M, Chan AT. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan;17:275-89.
21. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. Nutrients. 2019 Jan 14;11:164.

22. Looijaard SMLM, Slee-Valentijn MS, Otten RHJ, Maier AB. Physical and Nutritional Prehabilitation in Older Patients with Colorectal Carcinoma: A Systematic Review. *Journal of Geriatric Physical Therapy*. 2018;41:236–44.
23. Healy LA, Howard JM, Ryan AM, Beddy P, Mehigan B, Stephens R i sur. Metabolic syndrome and leptin are associated with adverse pathological features in male colorectal cancer patients. *Colorectal Dis*. 2012 Feb;14:157-65.
24. Lesko J, Rastović P, Azinović A, Đurasović S, Bogut A, Zovko J i sur. Association of colorectal carcinoma and metabolic syndrome. *Med Glas*. 2020;17:151–7.
25. Heinimann K. Erblicher Darmkrebs: Klinik, Diagnostik und Management [Hereditary Colorectal Cancer: Clinics, Diagnostics and Management]. *Ther Umsch*. 2018;75:601-6.
26. Kanth P, Grimmert J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017 Oct;112:1509-25.
27. Johncilla M, Yantiss RK. Histology of Colorectal Carcinoma: Proven and Purported Prognostic Factors. *Surg Pathol Clin*. 2020 Sep;13:503-20.
28. Munro MJ, Wickremesekera SK, Peng L, Tan ST, Itinteang T. Cancer stem cells in colorectal cancer : a review. 2018;110–6.
29. Scheurlen KM, Galandiuk S, Brien SJO. Metabolic dysfunction and early-onset colorectal cancer – how macrophages build the bridge. 2020;1–15.
30. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;27:1423-31.
31. Naeem A, Tun AM, Guevara E. Molecular Genetics and the Role of Molecularly Targeted Agents in Metastatic Colorectal Carcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2020 Jun;51:387-400.
32. Nowak JA. HER2 in Colorectal Carcinoma: Are We There yet? *Surg Pathol Clin*. 2020 Sep;13:485-502.



33. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25;126:663-76.
34. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011 Feb 28;6:479–507.
35. Luo C, Cen S, Ding G, Wu W. Mucinous colorectal adenocarcinoma : clinical pathology and treatment options. 2019;1–13.
36. Hugén N, Simons M, Halilović A, van der Post RS, Bogers AJ, Marijnissen-van Zanten MA, de Wilt JH i sur. The molecular background of mucinous carcinoma beyond MUC2. *J Pathol Clin Res*. 2014 Nov 5;1:3-17.
37. Inamura K, Yamauchi M, Nishihara R, Kim SA, Mima K, Sukawa Y i sur. Prognostic significance and molecular features of signet-ring cell and mucinous components in colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015 Apr;22:1226-35.
38. Song IH, Hong SM, Yu E, Yoon YS, Park IJ, Lim SB i sur. Signet ring cell component predicts aggressive behaviour in colorectal mucinous adenocarcinoma. *Pathology*. 2019 Jun 1;51:384–91.
39. Hirano D, Urabe Y, Tanaka S, Nakamura K, Ninomiya Y, Yuge R i sur. Early-stage serrated adenocarcinomas are divided into several molecularly distinct subtypes. *PLoS One*. 2019 Feb 20;14:e0211477.
40. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, Herrera-Gómez A, Padilla-Rosciano A, Ramírez-Jaramillo M, Herrera-Goepfert RE i sur. Colonic cribriform carcinoma, a morphologic pattern associated with low survival. *Int J Surg Pathol*. 2015 Feb;23:13-9.
41. Schreuders EH, Grobbee EJ, Spaander MC, Kuipers EJ. Advances in Fecal Tests for Colorectal Cancer Screening. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016 Mar;14:152-62.
42. Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 14;20:6786-808.
43. Hissong E, Pittman ME. Colorectal carcinoma screening: Established methods and emerging technology. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020 Jan;57:22-36.

44. Siskova A, Cervena K, Kral J, Hucl T, Vodicka P, Vymetalkova V. Colorectal adenomas—genetics and searching for new molecular screening biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2020;21.
45. Liu LH, Lv H, Wang ZC, Rao SX, Zeng MS. Performance comparison between MRI and CT for local staging of sigmoid and descending colon cancer. *Eur J Radiol.* 2019 Dec;121:108741.
46. Youssef HMK, Radi DA, Abd El-Azeem MA. Expression of TSP50, SERCA2 and IL-8 in Colorectal Adenoma and Carcinoma: Correlation to Clinicopathological Factors. *Pathology and Oncology Research.* 2021;27:1–12.
47. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM i sur. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2021;325:1965–77.
48. Parisi A, Ivanova M, Venetis K, Guerini-Rocco E, Bottiglieri L, Mastropasqua MG i sur. HER2 in Metastatic Colorectal Cancer: Pathology, Somatic Alterations, and Perspectives for Novel Therapeutic Schemes. *Life.* 2022 Sep 9;12:1403.
49. Rosati G, Aprile G, Colombo A, Cordio S, Giampaglia M, Cappetta A i sur. Colorectal Cancer Heterogeneity and the Impact on Precision Medicine and Therapy Efficacy. *Biomedicines.* 2022 Apr 30;10:1035.
50. Zhang X, Yang Z, An Y, Liu Y, Wei Q, Xu F i sur. Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2022 Dec 1;20.
51. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, Robertson DJ, Anderson JC, Cruise M i sur. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2020 Nov;115:1751-67.
52. TNM Staging | Bowel Cancer | Cancer Research UK [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bowel-cancer/stages-types-and-grades/TNM-staging>

53. Određivanje stadija raka debelog crijeva: TNM klasifikacija raka debelog crijeva [Internet]. [cited 2022 Aug 9] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2006674-overview?reg=1>
54. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jun;25:1454-5.
55. Tong GJ, Zhang GY, Liu J, Zheng ZZ, Chen Y, Niu PP i sur. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol*. 2018 Nov 10;9:148-61.
56. Bohorquez M, Sahasrabudhe R, Criollo A, Sanabria-Salas MC, Vélez A, Castro JM, i sur. Clinical manifestations of colorectal cancer patients from a large multicenter study in Colombia. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95:e4883.
57. Chin CC, Kuo YH, Chiang JM. Synchronous colorectal carcinoma: predisposing factors and characteristics. *Colorectal Dis*. 2019 Apr;21:432-40.
58. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *Southern Medical Journal*. 1991 May;84:575-8.
59. Chen T ming, Huang Y ta, Wang G chyuan. Outcome of colon cancer initially presenting as colon perforation and obstruction. 2017;1-7.
60. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S i sur. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. 2020;219-39.
61. Jung KU, Kim HC, Park JO, Park YS, Park HC, Choi DH i sur. Adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemoradiation and curative resection for rectal cancer: is it necessary for all patients? *J Surg Oncol*. 2015 Mar 15;111:439-44.
62. Liu FQ, Cai SJ. [Adjuvant and perioperative neoadjuvant therapy for colorectal cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2019 Apr 25;22:315-20.

63. Voegeli M, Wicki A. Neoadjuvante, adjuvante und palliative onkologische Therapie beim kolorektalen Karzinom [Neoadjuvant, adjuvant and palliative systemic therapy of colorectal cancer]. *Ther Umsch.* 2018;75:622-6.
64. Lenz HJ, Parikh AR, Spigel DR, Cohn AL, Yoshino T, Kochenderfer MD i sur. Nivolumab (NIVO) + 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6)/bevacizumab (BEV) versus mFOLFOX6/BEV for first-line (1L) treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Phase 2 results from CheckMate 9X8. *Journal of Clinical Oncology.* 2022 Feb 1;40:8.
65. Systemic chemotherapy for cancer in older adults - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 11]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/treating/chemotherapy.html>
66. Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Selecting the initial therapeutic approach - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-selecting-the-initial-therapeutic-approach>
67. Siebenhüner A, De Dosso S, Meisel A, Wagner AD, Borner M. Metastatic Colorectal Carcinoma after Second Progression and the Role of Trifluridine-Tipiracil (TAS-102) in Switzerland. *Oncol Res Treat.* 2020;43:237-44.
68. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev.* 2015 Nov;41:777-83.
69. Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: General principles - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-metastatic-colorectal-cancer-general-principles>
70. Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Approach to later lines of systemic therapy - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-approach-to-later-lines-of-systemic-therapy>

71. Tabernero J, Taieb J, Prager GW, Ciardiello F, Fakih M, Leger C *i sur.* Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. *Future Oncology.* 2021;17:1977–85.
72. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19-21.
73. Dancey JE, Dodd LE, Ford R, Kaplan R, Mooney M, Rubinstein L *i sur.* Recommendations for the assessment of progression in randomised cancer treatment trials. *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45:281-9.
74. Aykan NF, Özatlı T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol.* 2020 Feb 24;11:53-73.
75. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R *i sur.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45:228-47.
76. Booth CM, Cescon DW, Wang L, Tannock IF, Krzyzanowska MK. Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 20;26:5458-64.
77. Fernández Montes A, Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Vázquez Rivera F, Martínez Lago N, Covela Rúa M *i sur.* Prediction of survival in patients with advanced, refractory colorectal cancer in treatment with trifluridine/tipiracil: real-world vs clinical trial data. *Sci Rep.* 2021 Jul 12;11:14321.
78. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N *i sur.* RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 14;372:1909-19.
79. Bachet JB, Wyrwicz L, Price T, Cremolini C, Phelip JM, Portales F *i sur.* Safety, efficacy and patient-reported outcomes with trifluridine/tipiracil in pretreated metastatic colorectal cancer: results of the PRECONNECT study. *ESMO Open.* 2020 Jan 1;5:1–10.

80. LONSURF® (trifluridine and tipiracil) tablets | Previously Treated mCRC Treatment | TAS-102 Efficacy [Internet]. [cited 2022 Sep 16]. Available from: <https://www.lonsurfhcp.com/mcrc-treatment/efficacy>

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Primarni ciljevi ovog istraživanja bili su procjena učinkovitosti liječenja TT dobivanjem rezultata preživljenja bez progresije (PFS), ukupnog preživljenja (OS) te objektivne stope odgovora (ORR).

**Ispitanici i postupci:** U ovo ispitivanje uključeno je 80 bolesnika (> 18 godina) s mCRC koji su liječeni s više linija kemoterapije, uključujući TT. Analizirali su se bolesnici koji su liječeni TT od 2017.-2021. U ispitivanje su bili uključeni ispitanici s mCRC i neuspjelim liječenjem prethodnom terapijom temeljenom na fluoropirimidinima, irinotekanu i oksaliplatinu sa ili bez imunoterapije (bevacizumab, cetuksimab, panitumumab), a koji su progredirali nakon navedene terapije. Kriteriji uključivanja sudionika u istraživanje bili su kao i u studiji RE COURSE.

**Rezultati:** Tijekom razdoblja 2017.-2021. u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split liječilo se 58 muškaraca (72,5%) i 22 žene (27,5%), a medijan dobi iznosio je 66 godina (raspon; 48-85). Pema anatomskoj raspodjeli, ovisno o desnostranoj ili lijevostranoj zahvaćenosti kolona, lijevi kolon bio je zahvaćen u 67 bolesnika (83,75%) dok je desni kolon bio zahvaćen u 13 bolesnika (16,25%). S obzirom na molekularne značajke tumora, svima je određen profil tumora, bilo da se radilo o RAS mutiranom (41; 51,25%) ili RAS divljem tipu (39; 48,75%) tumora, koji ujedno određuju i vrstu primanja terapije. Najbolji odgovor na TT, prema RECIST kriterijima bio je stabilna bolest (SD) i zabilježena je kod 12 bolesnika (15%). Progresija bolesti (PD) zabilježena je kod 65 bolesnika (81,25%) liječenih TT. ORR iznosila je 0%, dok je stopa kontrole bolesti (CR+PR+SD) iznosila 15%. Od ukupnog broja ispitanika u vrijeme analize, 6 bolesnika je bilo živo (7,5%), a medijan ukupnog preživljenja (OS) iznosio je 6,8 mjeseci (raspon 1,17-11), dok PFS za TT iznosio 2,4 mjeseca.

**Zaključci:** Rezultati ovog istraživanja pokazuju da TT kao treća linija liječenja mCRC značajno utječe na produljenje PFS, što se podudara sa studijom RE COURSE. Nemjerljivost ORR stope u našoj studiji ukazuje da rezultati RCT ipak odudaraju od stvarne kliničke prakse.



## **8. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Trifluridine-tipiracil in treatment of metastatic colon cancer - a retrospective analysis of the treatment experience at the Department of Oncology and Radiotherapy University Hospital of Split.

**Objectives:** The main aim of this study was to evaluate the efficacy of TT treatment by obtaining the results of progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and objective response rate (ORR).

**Patients and Methods:** This retrospective study included 80 patients (> 18 years) with mCRC who were treated with multiple lines of chemotherapy, including TT. Patients who were treated with TT from 2017-2021 were analyzed. Subjects with mCRC and failed treatment with previous therapy based on fluoropyrimidines, irinotecan, and oxaliplatin with or without immunotherapy (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) and who progressed after mentioned therapy were included in the trial. The criteria for the inclusion of participants in the research were the same as those in the RECURSE study.

**Results:** During the period 2017-2021. 58 men (72.5%) and 22 women (27.5%) were treated at the Oncology and Radiotherapy Clinic of Split, and the median age was 66 years (range: 48-85). According to the anatomical distribution, depending on the right- or left-sided involvement of the colon, the left colon was affected in 67 patients (83.75%), while the right colon was affected in 13 patients (16.25%). Considering the molecular features of the tumor, a tumor profile was determined for all, whether it was a RAS mutated (41; 51.25%) or RAS wild type (39; 48.75%) tumor, which also determines the type of received therapy. The best response to TT, according to RECIST criteria, was stable disease (SD) and was recorded in 12 patients (15%). Disease progression (PD) was recorded in 65 patients (81.25%) treated with TT. The ORR was 0%, while the disease control rate (CR+PR+SD) was 15%. Of the total number of subjects at the time of analysis, 6 patients were alive (7.5%), and the median overall survival (OS) was 6.8 months (range 1.17-11), while PFS for TT was 2.4 months.

**Conclusion:** The results of this study show that TT as a third-line treatment for mCRC significantly affects the prolongation of PFS, which coincides with the RECURSE study. The immeasurable ORR rate in our study indicates that the results of the RCT still deviate from the actual clinical practice.

