

## NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAZSEJANEGA RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

### *Advances in the Systemic Treatment of Metastatic Colorectal Cancer*

**Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.**<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Onkološki inštitut Ljubljana*

<sup>2</sup>*Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju*

<sup>3</sup>*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) ostaja eden najpogostejših malignomov v razvitih državah in pomemben vzrok smrti zaradi raka. Kljub preventivnim programom presejanja se pri približno 20 % bolnikov bolezen odkrije že v razsejani fazi, pri nadaljnjih 30 % pa pride do ponovitve bolezni po začetnem kirurškem zdravljenju. Napredek v razumevanju bioloških značilnosti tumorja je v zadnjem desetletju bistveno spremenil pristop k sistemskemu zdravljenju metastatske bolezni.

Sodobno zdravljenje temelji na molekularnem profiliranju tumorja. Ključni biomarkerji, ki usmerjajo izbiro terapije, vključujejo:

- RAS (KRAS/NRAS) – mutacije napovedujejo odpornost na anti-EGFR terapijo.
- BRAF V600E – označuje slabšo prognozo; omogoča uporabo kombiniranih tarčnih zdravil.
- MSI-H/dMMR – bolniki z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo dobro odgovarjajo na imunoterapijo.
- HER2 amplifikacija in NTRK fuzije – redkejše tarče, ki omogočajo uporabo specifičnih zaviralcev.

Temelj sistemskega zdravljenja ostajajo fluoropirimidini (5-FU, kapecitabin) v kombinaciji z oksaliplatinom (FOLFOX, CAPOX) ali irinotekanom (FOLFIRI, XELIRI). Včasih se odločimo tudi za trojnček kemoterapije (FOLFOXIRI) Izbor kemoterapevtske sheme je odvisen od cilja zdravljenja (paliativni ali konverzijski namen), splošnega stanja bolnika in predhodnega zdravljenja. Kombinacije z biološkimi zdravili so standard pri večini bolnikov z ohranjenim splošnim stanjem zmogljivosti.

V zadnjih letih je uporaba tarčnih zdravil postala standard:

- Anti-VEGF zdravila (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab) – zmanjšujejo angiogenezo in izboljšujejo preživetje, ne glede na RAS status.
- Anti-EGFR zdravila (cetuksimab, panitumumab) – uporabljajo se pri RAS/BRAF-wild-type tumorjih, zlasti pri levostranskih primarnih tumorjih.
- Kombinacije za BRAF-mutirane tumorje – encorafenib + cetuksimab je postal nova standardna možnost najprej v drugi liniji in sedaj tudi kot prvo zdravljenje.

Za bolnike z MSI-H ali dMMR tumorji so imunoterapevtiki, kot sta pembrolizumab in nivolumab ± ipilimumab, postali prva linija zdravljenja. Odzivi so pogosto dolgotrajni, kar pomeni pomemben premik v obravnavi podskupine bolnikov.

Nove raziskave trenutno potekajo na več področjih kot so: Uporaba imunoterapije tudi pri MSS tumorjih (kombinacije z anti-VEGF ali onkolitičnimi virusnimi terapijami); personalizirano zdravljenje z uporabo tekočinske biopsije (ctDNA) za zgodnje zaznavanje minimalne preostale bolezni; uporaba bispecifičnih protiteles in celične terapije (CAR-T) v metastatskem CRC, sekvenciranje terapij glede na molekularni razvoj bolezni.

Napredek v sistemskem zdravljenju razsejanega raka debelega črevesa in danke temelji na natančnem poznavanju bioloških značilnosti tumorja in individualizaciji pristopa. Integracija molekularne diagnostike, imunoterapije in novih tarčnih zdravil omogoča daljše preživetje ter v posameznih primerih celo ozdravitev sicer neozdravljive bolezni.