



DOI: 10.63696/TMJ202502184

EFIKASNOST I BEZBEDNOST BEVACIZUMABA U KOMBINACIJI SA HEMIOTERAPIJOM KOD METASTATSKOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA — ANALIZA IZ STVARNE KLINIČKE PRAKSE JEDNOG CENTRA

Jovana Trifunović¹, Sara Filipović¹, Nemanja Trifunović², Marina Stojanović¹, Sofija Milanović¹

1. Bolnica za Onkologiju, KBC Zemun, Beograd, Srbija
2. Služba opšte hirurgije, KBC Zemun, Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Jovana Trifunović, Vukova 9, Beograd, Srbija
Tel: +381669783355, Email: jovanaaaaaa16@gmail.com*

EFFICACY AND SAFETY OF BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER — A SINGLE-CENTER REAL-WORLD ANALYSIS

Jovana Trifunović¹, Sara Filipović¹, Nemanja Trifunović², Marina Stojanović¹, Sofija Milanović¹

1. Oncology Department, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia
2. Department of General Surgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

*Corresponding author: Jovana Trifunović, Vukova 9, Belgrade, Serbia
Tel: +381669783355, Email: jovanaaaaaa16@gmail.com*

SAŽETAK

Uvod: Bevacizumab, monoklonsko antitelo usmereno protiv vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF-A), predstavlja važan deo sistemske terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma (mCRC). Inhibicijom angiogeneze i postizanjem vaskularne normalizacije, bevacizumab poboljšava efikasnost citotoksičnih lekova. Ipak, pored dokazane koristi, i dalje postoje dileme u vezi sa bezbednosnim profilom, posebno rizikom od gastrointestinalne perforacije i drugih vaskularnih toksičnosti.

Materijali i metode: Ova retrospektivna, jednocentrična, opservaciona studija obuhvatila je pacijente sa histološki potvrđenim mCRC koji su lečeni kombinovanom hemioterapijom sa bevacizumabom (FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab) u Bolnici za onkologiju KBC Zemun od jula 2022. do jula 2025. godine. Efikasnost je procenjivana prema RECIST 1.1 kriterijumima kroz objektivnu stopu odgovora (ORR), stopu kontrole bolesti (DCR), vreme do progresije bolesti (PFS) i trajanje odgovora (DoR). Neželjeni događaji su klasifikovani prema CTCAE v6.0.

Rezultati: Analizirano je 74 pacijenta (56,8% muškaraca; prosečna starost 67 ± 9 godina). Medijana PFS iznosila je 6,5 meseci (IQR 3–9,8), a DoR 7,3 meseca (95% CI 5,2–9,5). ORR je bio 35,1%, a DCR 82,4%. Najčešće toksičnosti bile su hipertenzija (12,2%) i proteinurija (10,9%), dok je gastrointestinalna perforacija zabeležena kod 4,1% pacijenata, nešto

češće nego u većim real-world serijama, što se može povezati sa lokalno uznapredovalom bolešću, karcinomatozom ili intaktnim primarnim tumorom.

Zaključak: Terapija zasnovana na bevacizumabu pokazala je konzistentnu efikasnost i prihvatljiv bezbednosni profil kod pacijenata sa mCRC. Iako je učestalost perforacija i fistula bila nešto viša, terapija je ostala bezbedna uz pažljivu selekciju pacijenata i praćenje.

Ključne reči: *bevacizumab, metastatski kolorektalni karcinom, hemioterapija, efikasnost, bezbednost*

ABSTRACT

Background: Bevacizumab, a monoclonal antibody targeting vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), represents an important component of systemic therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC). By inhibiting angiogenesis and promoting vascular normalization, bevacizumab enhances the efficacy of cytotoxic drugs. However, despite proven benefits, some uncertainties remain regarding its safety profile, particularly the risk of gastrointestinal perforation and other vascular toxicities.

Materials and Methods: This retrospective, single-center, observational study included patients with histologically confirmed mCRC treated with combination chemotherapy and bevacizumab (FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab) at the Oncology Department of Zemun Clinical Hospital Center between July 2022 and July 2025. Efficacy was assessed according to RECIST 1.1 criteria, including objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), and duration of response (DoR). Adverse events were classified according to CTCAE v6.0.

Results: A total of 74 patients were analyzed (56.8% male; mean age 67 ± 9 years). The median PFS was 6.5 months (IQR 3–9.8), and DoR 7.3 months (95% CI 5.2–9.5). ORR was 35.1%, and DCR 82.4%. The most common toxicities were hypertension (12.2%) and proteinuria (10.9%), while gastrointestinal perforation was observed in 4.1% of patients—slightly higher than in larger real-world series, which may be related to locally advanced disease, peritoneal carcinomatosis, or an intact primary tumor.

Conclusion: Bevacizumab-based therapy demonstrated consistent efficacy and an acceptable safety profile in patients with mCRC. Although the incidence of perforation and fistula formation was somewhat higher, the therapy remained safe with careful patient selection and monitoring.

Keywords: *bevacizumab, metastatic colorectal cancer, chemotherapy, efficacy, safety*

UVOD

Metastatski kolorektalni karcinom (mCRC) i dalje predstavlja značajan izazov u onkološkoj praksi, s obzirom na visoku stopu diseminacije i relativno ograničene mogućnosti definitivnog izlječenja. Sistem-ska terapija kojom se kombinuju hemioterapija i ciljane terapije ostaje standardni pristup za većinu pacijenata, pri čemu je uključivanje antiangiogenetskih agenasa ključno za usporavanje progresije bolesti (1).

Bevacizumab je humanizovano monoklonsko antitelo koje se vezuje za vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF-A) i sprečava njegovo vezivanje za odgovarajuće receptore na endotelnim ćelijama, čime inhibira angiogenezu i rast tumorskih krvnih sudova. Na ovaj način smanjuje se dotok kiseonika i hranljivih materija u tumorsko tkivo, što rezultira usporavanjem tumorske proliferacije i metastaziranja. Pored direktnog antiangiogenog efekta, bevacizumab doprinosi i fenomenu vaskularne normalizacije – privremenoj reorganizaciji tumorske mikrocirkulacije, koja inače karakteriše neregularnu, propustljivu i funkcionalno neefikasnu vaskulaturu. Inhibicijom VEGF-a smanjuje se vaskularna permeabilnost i intersticijalni pritisak unutar tumora, što poboljšava perfuziju i oksigenaciju i omogućava efikasiju isporuku hemioterapijskih agenasa. Ovaj proces, poznat kao „prozor vaskularne normalizacije“, stvara uslove za sinergijski efekat između bevacizumaba i citotoksičnih lekova. Zahvaljujući ovakvom mehanizmu delovanja, bevacizumab je postao ključni deo kombinovanih protokola u lečenju metastatskog kolorektalnog karcinoma, sa dokazanim kliničkim koristima i prihvatljivim bezbednosnim profilom (2,3).

Klinička ispitivanja i real-world analize dosledno potvrđuju da dodavanje bevacizumaba standardnim hemioterapijskim režimima produžava vreme do progresije bolesti (PFS), povećava stopu objektivnog odgovora (ORR) i doprinosi boljoj kontroli bolesti (DCR) kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Uprkos dokazanom terapijskom benefitu, primena antiangiogenih agenasa nije bez rizika. Inhibicija VEGF-signalnih puteva može kompromitovati integritet crevnog zida i vaskularnog sistema, što se u retkim slučajevima manifestuje kao gastrointestinalna perforacija (GIP) ili formiranje fistula — ozbiljne, ali potencijalno reverzibilne komplikacije. Najvažniji faktori rizika za pojavu neželjenih događaja višeg gradusa (III–IV) uključuju intaktan primarni tumor, peritonealnu karcinomatizu, tumorsku nekrozu i prethodne epizode intestinalne opstrukcije. Stoga klinička primena bevacizumaba zahteva individualizovanu procenu rizika, adekvatnu selekciju pacijenata i kontinuirano praćenje toksičnosti tokom terapije.

Razumevanje efekata bevacizumaba u realnoj kliničkoj praksi, kao i identifikacija kliničkih i bioloških faktora koji utiču na terapijski odgovor i bezbednost, od suštinskog su značaja za optimizaciju lečenja i dugoročno poboljšanje ishoda kod pacijenata sa mCRC (4,5).

MATERIJAL I METODE

Ova retrospektivna, opservaciona single-center, single-arm studija obuhvatila je pacijente sa metastatskim kolorektalnim karcinomom (mCRC) koji su u prvoj liniji sistemske terapije lečeni kombinovanom sistemskom hemioterapijom uz bevacizumab u periodu od jula 2022. do jula 2025. godine u Bolnici za onkologiju Kliničko-bolničkog centra Zemun.

Svi analizirani podaci bili su anonimizovani, a istraživanje je sprovedeno u skladu sa načelima Helsinške deklaracije. S obzirom na retrospektivan karakter i isključivo analizu postojećih medicinskih zapisa, formalno odobrenje etičkog odbora nije bilo potrebno.

DIZAJN STUDIJE I POPULACIJA

U studiju su uključeni pacijenti sa histološki potvrđenim adenokarcinomom kolona ili rektuma u IV kliničkom stadijumu (M1), sa dostupnim podacima o primenjenoj prvoj liniji

sistemske terapije i sprovedenim najmanje četiri ciklusa standardnih hemioterapijskih režima uz bevacizumab, kao i kompletnim kliničkim, laboratorijskim i radiološkim praćenjem.

Iz analize su isključeni pacijenti kod kojih je bevacizumab primenjen kraće od tri ciklusa, bez potvrđene metastatske bolesti, sa nedostajućim podacima o praćenju, kao i pacijenti čije je lečenje započeto u poslednjih šest meseci pre zaključenja baze (n = 15).

TERAPIJSKI PROTOKOLI I PRAĆENJE

Prva linija sistemske terapije primenjivana je prema standardnim protokolima FOLF-
OX + bevacizumab (oksaliplatin 85 mg/m², 5-FU bolus i kontinuirana infuzija, leukovorin, uz bevacizumab 5 mg/kg svake dve nedelje) ili FOLFIRI + bevacizumab (irinotekan 180 mg/m², 5-FU/LV, uz bevacizumab 5 mg/kg svake dve nedelje). U studiji je bevacizumab primenjivan u obliku originalnog leka (Avastin) i biosimilara (Oyavas), u skladu sa dostupnošću leka i odlukom multidisciplinarnog tima.

Terapijski odgovor je evaluisan CT pregledima grudnog koša, abdomena i male karlice u intervalima od 8 do 16 nedelja, laboratorijskim analizama sa tumorskim markerima i kliničkim stanjem pacijenta. Terapijski odgovor procenjivan je prema kriterijumima RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1), a najbolji ukupni odgovor (best overall response, BOR) klasifikovan je kao kompletan odgovor (CR), parcijalni odgovor (PR), stabilna bolest (SD) i progresija bolesti (PD).

Neželjeni događaji prikupljani su iz medicinske dokumentacije i kategorizovani prema kriterijumima CTCAE v6.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 6.0), sa posebnim osvrtom na gastrointestinalne komplikacije (perforacije, fistule).

PRIKUPLJANJE, OBRADA PODATAKA I STATISTIČKA ANALIZA

Podaci su dobijeni iz bolničkog informacionog sistema i medicinske dokumentacije, nakon čega su sistematizovani i statistički obrađeni. Sprovedena je obimna deskriptivna analiza zbog prikaza demografskih, kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata. Numerički podaci prikazani su kao medijana i interkvartilni opseg (IQR), dok su kategorijalne promenljive predstavljene kao apsolutni brojevi i procenti. Statistička obrada podataka sprovedena je korišćenjem R statističke platforme (verzija 4.3.3) i Microsoft Excel.

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i trajanje odgovora (DoR) procenjeni su Kaplan–Meier metodom, uz poređenje grupa log-rank testom. Za vizuelni prikaz toka terapije i trajanja odgovora korišćen je swimmer plot, izrađen u okviru R platforme. Na osnovu kriterijuma RECIST 1.1 izračunati su:

Objective Response Rate (ORR) – zbir kompletnih i parcijalnih odgovora (CR + PR),

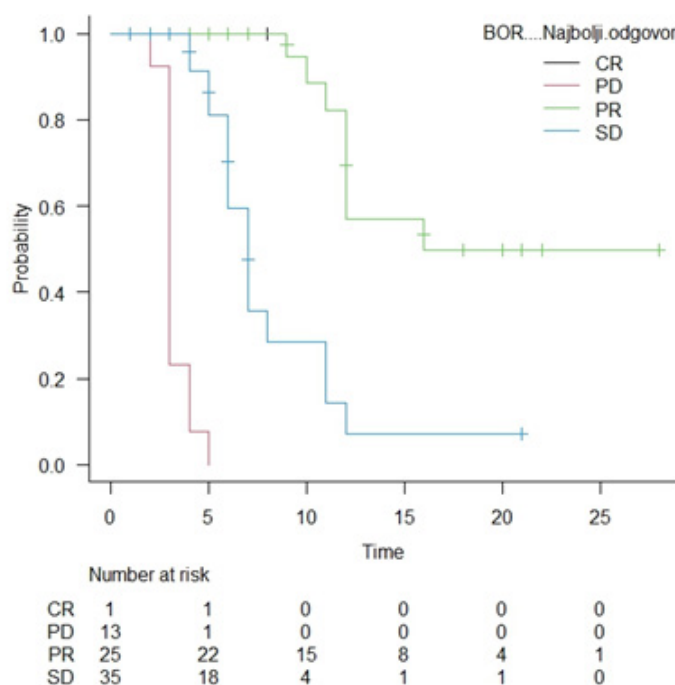
Disease Control Rate (DCR) – zbir kompletnih, parcijalnih odgovora i stabilne bolesti (CR + PR + SD). Obe stope su izražene u procentima, sa pripadajućim 95% intervalima poverenja (CI).

REZULTATI

U studiju je bilo uključeno ukupno 74 pacijenta sa metastatskim kolorektalnim karcinomom lečenih kombinovanom hemioterapijom uz bevacizumab. Muškarci su činili 56,8%, a žene 43,2% ispitanika, što ukazuje na blagu dominaciju muškog pola. Prosečna starost pacijenata iznosila je $67,0 \pm 9,2$ godina ($n = 74$).

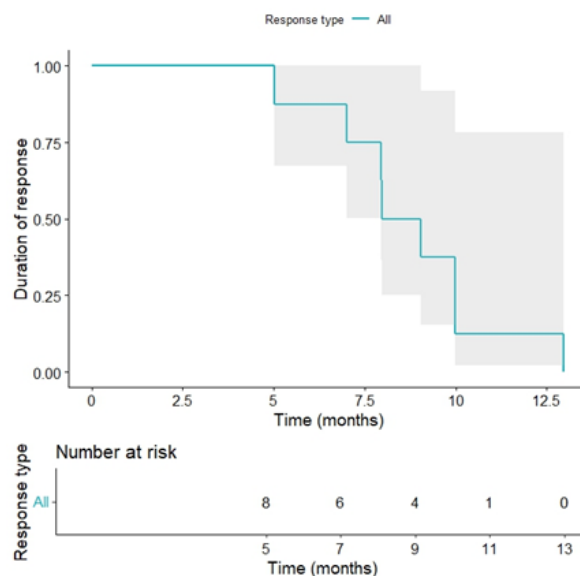
Najčešća lokalizacija primarnog tumora bila je rektum (32,4%), zatim sigmoidni kolon (27,0%), dok su ostale lokalizacije, uključujući cekum, ascendentni i transversalni kolon, bile ređe zastupljene. Većina tumora (73,1%) bila je lokalizovana na levoj strani kolona, dok su desnostrani tumori činili 26,9% slučajeva.

Medijana vremena bez progresije bolesti (PFS) iznosila je 6,5 meseci (IQR 3–9,8). Kaplan–Meier analiza je pokazala da je najveći broj progresija registrovan tokom prvih 10 meseci terapije, nakon čega se kriva izravnava, što ukazuje na postojanje podgrupe pacijenata sa produženim periodom stabilne bolesti.



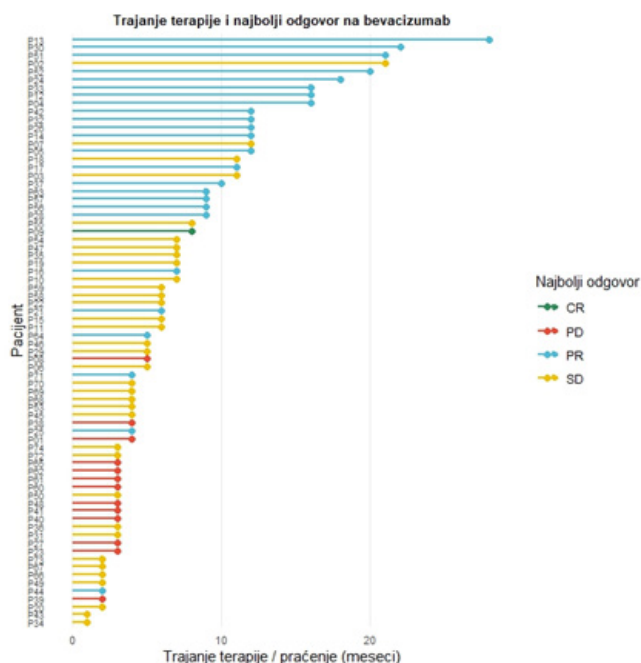
Slika 1. Kaplan–Meier krive preživljavanja bez progresije (PFS) prema najboljem terapijskom odgovoru (CR, PR, SD, PD). Kriva prikazuje razlike u trajanju PFS među grupama pacijenata definisanim prema najboljem ukupnom odgovoru na terapiju bevacizumabom, sa dužim preživljavanjem kod pacijenata koji su postigli parcijalni ili stabilni odgovor.

Medijana trajanja odgovora (DoR) među pacijentima koji su odgovorili na terapiju (CR + PR) iznosila je 7,3 meseca (95% CI 5,2–9,5).



Slika 2. Kaplan–Meier kriva trajanja odgovora na terapiju (Duration of Response, DoR). Grafikon prikazuje trajanje terapijskog odgovora kod pacijenata koji su postigli parcijalni ili kompletan odgovor na bevacizumab, sa medijanom DoR od približno 7 meseci i širim intervalom poverenja kod dužih perioda odgovora.

Ukupna stopa objektivnog odgovora (Objective Response Rate, ORR) iznosila je 35,1% (95% CI 24,4–47,1), dok je stopa kontrole bolesti (Disease Control Rate, DCR) iznosila 82,4% (95% CI 71,8–90,3). Najčešće registrovani terapijski ishod bio je stabilna bolest (47,3%), dok su parcijalni odgovor i progresija zabeleženi kod 33,8% i 17,6% pacijenata, redom. Kompletan odgovor je bio redak (1,35%).



Slika 3. Swimmer plot prikaz trajanja terapije i najboljeg odgovora na bevacizumab. Dijagram ilustruje individualno trajanje lečenja i vremenski odnos između početka terapije i najboljeg ukupnog odgovora kod svakog pacijenta. Najduže trajanje terapije uočeno je kod pacijenata sa parcijalnim i stabilnim odgovorom, dok su pacijenti sa progresijom bolesti imali kraće trajanje terapije.

Perforacija tumora zabeležena je kod 4,1% pacijenata, dok većina nije imala komplikacije ovog tipa. Arterijska hipertenzija je registrovana kod 12,2% pacijenata, a proteinurija bilo kog stepena kod 10,9%. Pojava fistula (gradus III–IV) i tromboze je bila prisutna kod 2,7% ispitanika.



Slika 4. Učestalost najčešćih neželjenih događaja tokom terapije bevacizumabom

DISKUSIJA

Rezultati retrospektivne analize pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom (mCRC) lečenih kombinovanom hemioterapijom i bevacizumabom potvrđuju značaj ovog anti-VEGF agensa kao standardne komponente sistemske terapije. Bevacizumab, humanizovano monoklonsko antitelo usmereno protiv VEGF-A, blokira angiogene signalne puteve neophodne za rast i održavanje tumorske vaskularizacije. Time se smanjuje dotok hranljivih materija i kiseonika u tumorsko tkivo, što dovodi do usporavanja progresije bolesti i potencijalnog produženja preživljavanja. Pored direktnog antiangiogenog efekta, bevacizumab doprinosi tzv. vaskularnoj normalizaciji, čime se omogućava efikasnija isporuka citostatika i povećava sinergijski efekat kombinovane terapije.

Klinička ispitivanja dosledno potvrđuju da primena bevacizumaba u kombinaciji sa standardnim hemioterapijskim režimima, poput FOLFOX ili FOLFIRI, značajno produžava vreme bez progresije bolesti (PFS) i povećava stopu objektivnog odgovora (ORR).

Pooled analiza sedam randomizovanih studija pokazala je da dodatak bevacizumaba hemioterapiji produžava PFS za približno 3–4 meseca u odnosu na samu hemioterapiju, uz DCR veću od 70%. Ovi nalazi su u skladu sa našim rezultatima, gde je zabeležena medijana PFS od 6,5 meseci i DCR od 82,4% (6,7).

Meta-analize iz poslednjih godina takođe potvrđuju ovu korist, sa medijanom PFS od 8 do 11 meseci i ORR u rasponu od 35 do 45%, što je u skladu sa objavljenim real-world serijama (4). Studija Jin i saradnika iz 2023. godine u realnoj kliničkoj praksi kod pacijenata sa mCRC lečenih prvi put sa bevacizumab biosimilarom prikazala je medijanu PFS od 8,6 meseci (95% CI 7,6–9,9) i stopu preživljavanja na 12 meseci od 71,4%. Ovi podaci potvrđuju

da efikasnost anti-VEGF strategije nije ograničena na striktno kontrolisane kliničke studije, već se održava i u heterogenim populacijama. U poređenju sa našim rezultatima (medijana PFS 6,5 meseci), naši nalazi se nalaze u približnom rasponu real-world iskustava, što dodatno sugeriše validnost primene terapije u svakodnevnoj kliničkoj praksi. (8)

Shan i saradnici (2024) su u multicentričnoj real-world studiji uporedili originalni bevacizumab (Avastin) i njegov biosimilar (Encoda), ne nalazeći značajne razlike u efikasnosti ili bezbednosnom profilu između preparata. Medijana PFS iznosila je 9,1 mesec, uz DCR od 79%, što potvrđuje ekvivalentnost biosimilara u kliničkoj praksi. Ovi rezultati su u skladu sa našim nalazima, budući da je u našem uzorku terapija obuhvatala i originalni bevacizumab (Avastin) i biosimilar Oyavas, pri čemu nije zabeležena razlika u terapijskom ishodu ili učestalosti neželjenih događaja između dve grupe. Time se dodatno potvrđuje klinička korist upotrebe biosimilara i njihova pouzdana primena u svakodnevnoj onkološkoj praksi (9). Profil bezbednosti bevacizumaba zahteva pažljivo praćenje, naročito zbog rizika od gastrointestinalne perforacije (GIP), hipertenzije, proteinurije i tromboembolijskih komplikacija. Incidencija GIP-a u kliničkim ispitivanjima procenjuje se između 0,3% i 3%, dok real-world podaci ukazuju na nešto veći rizik kod pacijenata sa peritonealnom karcinomatozom, intaktnim primarnim tumorom ili prethodnom opstrukcijom.

U našoj retrospektivnoj seriji, incidenca gastrointestinalne perforacije iznosila je 4,1%, što je nešto iznad proseka objavljenog u većim meta-analizama i real-world studijama. Hapani i saradnici (2009) u meta-analizi 17 kliničkih ispitivanja navode ukupnu učestalost GIP od 0,9%, sa rasponom od 0,3% do 3%, dok su Roohullah i saradnici (2015) u real-world populaciji pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom izvestili o incidenci od 1,9–2,4%, naročito povišenoj kod pacijenata sa intaktnim primarnim tumorom, peritonealnom karcinomatozom ili prethodnom opstrukcijom. Naši nalazi pokazuju nešto veću učestalost, što se može delom objasniti time što je u uzorak uključeno više pacijenata sa velikim tumorskim opterećenjem i prisutnim komplikacijama osnovne bolesti. Uprkos tome, ozbiljne komplikacije bile su retke, a svi slučajevi su uglavnom adekvatno zbrinuti, osim jednog sa letalnim ishodom, što potvrđuje da je terapija bevacizumabom bezbedna kada se sprovodi uz pažljivu selekciju i praćenje pacijenata (10,11). Roohullah i saradnici (2015) utvrdili su da su pacijenti sa aktivnim primarnim tumorom i difuznim peritonealnim zahvatanjem imali višestruko veći rizik od perforacije u odnosu na operisane pacijente. U novijim serijama, međutim, ozbiljne komplikacije su retke, zahvaljujući boljoj selekciji pacijenata i praćenju (11)

U našoj retrospektivnoj seriji, arterijska hipertenzija je registrovana kod 12,2% pacijenata, dok je proteinurija bilo kog stepena zabeležena kod 10,9% ispitanika. Ove vrednosti su u skladu sa publikovanim podacima iz meta-analiza i real-world studija. Zhao i saradnici (2017) su pokazali da primena bevacizumaba značajno povećava rizik od hipertenzije i proteinurije u odnosu na kontrolne grupe, pri čemu je incidenca hipertenzije iznosila oko 23%, a proteinurije 11%, što je vrlo blisko našim nalazima. Novija studija Nihei i saradnika (2024) dodatno potvrđuje povezanost između kontrole krvnog pritiska i pojave proteinurije, ističući da adekvatna regulacija krvnog pritiska može značajno smanjiti rizik od renalne toksičnosti tokom terapije bevacizumabom. U skladu sa tim, i u našem uzorku su ovi neželjeni događaji bili blagog do umerenog intenziteta i reverzibilni nakon privremenog prekida terapije, bez trajnih posledica po funkciju bubrega (12,13).

Rezultati novijih ispitivanja, uključujući SUNLIGHT studiju, dodatno potvrđuju da produžena primena bevacizumaba u kombinaciji sa trifluridin/tipiracilom može produžiti ukupno preživljavanje u kasnijim linijama lečenja uz očuvanu bezbednost (14). Time bevacizumab ostaje važna terapijska opcija kroz sve linije lečenja mCRC, sa dokazanim balansom između efikasnosti i toksičnosti. Sveobuhvatno, dostupni podaci iz randomizovanih i opservacionih studija jasno ukazuju da bevacizumab značajno doprinosi kontroli bolesti i produženju PFS kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Njegova primena zahteva multidisciplinarni pristup, pažljivo odabrane indikacije i stalno praćenje mogućih komplikacija, uz individualizovano donošenje odluka. Iako naši nalazi potvrđuju efikasnost i prihvatljiv bezbednosni profil bevacizumaba u realnoj kliničkoj praksi, neophodno je napomenuti određena ograničenja studije. Kao retrospektivna analiza sa ograničenim brojem pacijenata, istraživanje ima manju statističku snagu i potencijalno ograničenu mogućnost generalizacije rezultata. Dodatno, heterogenost ispitivane populacije — uključujući razlike u starosnoj dobi, prisustvu komorbiditeta i lokalizaciji primarnog tumora — mogla je doprineti nešto kraćoj medijani PFS u poređenju sa većim prospektivnim studijama.

Takođe, u našoj seriji je profil toksičnosti u pogledu gastrointestinalnih perforacija i fistula bio nešto izraženiji u odnosu na većinu objavljenih real-world podataka. Ova razlika se može objasniti time što je značajan deo pacijenata imao veliko tumorsko opterećenje, peritonealnu diseminaciju ili neoperisani primarni tumor, što su poznati faktori rizika za ove komplikacije. Ipak, većina neželjenih događaja uspešno je zbrinuta konzervativnim ili hirurškim pristupom, sa jednim letalnim ishodom, što potvrđuje da je primena bevacizumaba, uz pažljiv odabir pacijenata i praćenje, bezbedna i u kompleksnim kliničkim situacijama.

ZAKLJUČAK

Ova retrospektivna analiza potvrdila je da kombinovana primena bevacizumaba i hemioterapije predstavlja efikasan i bezbedan terapijski pristup kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Postignute stope objektivnog odgovora (ORR) i kontrole bolesti (DCR), kao i medijana vremena bez progresije (PFS), u skladu su sa rezultatima većih kliničkih i real-world studija. Iako je u našoj seriji zabeležen nešto viši profil toksičnosti u pogledu gastrointestinalnih perforacija i fistula, većina neželjenih događaja je uspešno zbrinuto, što potvrđuje prihvatljiv bezbednosni profil uz adekvatnu selekciju pacijenata i pažljivo praćenje. Nešto kraća medijana PFS u odnosu na referentne vrednosti može se delom objasniti heterogenošću uzorka i prisustvom komorbiditeta. Uprkos ograničenjima koja proizlaze iz retrospektivnog dizajna i manjeg broja ispitanika, rezultati ukazuju da bevacizumab, uključujući i biosimilare, zadržava kliničku efikasnost i bezbednost u realnoj kliničkoj praksi lečenja mCRC uz pažljivu selekciju pacijenata.

SUKOB INTERESA I FINANSIRANJE

Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

Ovaj rad nije finansiran od strane nijedne institucije, organizacije ili fonda. Istraživanje i priprema rukopisa sprovedeni su isključivo u okviru redovnih profesionalnih aktivnosti autora.

REFERENCE:

1. Underwood PW, Yexley M, McDermott W, et al. Update on targeted therapy and immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Front Oncol.* 2024;14:112345. doi:10.3389/fonc.2024.112345
2. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS, et al. Vascular normalization as a therapeutic strategy for malignant and nonmalignant disease. *Cancer Res.* 2013;73(10):2913–23. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-2750
3. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. Bevacizumab-induced tumor vasculature normalization and its implications for chemotherapy delivery. *Clin Cancer Res.* 2012;18(22):6371–8. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-1522
4. Jang HJ, Kim BJ, Kim JH, Kim HS. The addition of bevacizumab in the first-line treatment for metastatic colorectal cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. *Oncotarget.* 2017;8(42):73009–16. doi:10.18632/oncotarget.20314
5. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Bevacizumab increases the risk of gastrointestinal perforation in cancer patients: a meta-analysis with a focus on different subgroups. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(8):893–906. doi:10.1007/s00228-014-1680-7
6. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist.* 2013;18(9):1004–12. doi:10.1634/theoncologist.2013-0107
7. Tjulandin SA, Tryakin AA, Besova NS, Sholokhova E, Ivanova JI, et al. Real-world treatment patterns among patients with advanced gastric cancer in Russia: a chart review study. *J Drug Assess.* 2019;8(1):150–8. doi:10.1080/21556660.2019.1669610
8. Jin R, Ogbomo AS, Accortt NA, Lal LS, Bishi G, et al. Real-world outcomes among patients with metastatic colorectal cancer treated first line with a bevacizumab biosimilar (bevacizumab-awwb). *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359231182386. doi:10.1177/17588359231182386
9. Shan H, Wang M, Huang S, Liu H, Liu J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab biosimilar (Encoda) compared with reference bevacizumab (Avastin) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter, real-world study. *Clin Med Insights Oncol.* 2024;18:11795549241303726. doi:10.1177/11795549241303726. PMID:39669102; PMCID:PMC11635854
10. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(6):559–68. doi:10.1016/S1470-2045(09)70112-3
11. Roohullah A, Chantrill L, Sjoquist K, et al. Gastrointestinal perforation in metastatic colorectal cancer patients with peritoneal metastases receiving bevacizumab. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5352–8. doi:10.3748/wjg.v21.i17.5352
12. Zhao T, Wang X, Xu T, Xu X, Liu Z, et al. Bevacizumab significantly increases the risks of hypertension and proteinuria in cancer patients: a systematic review and comprehensive meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(5):e0175406. doi:10.1371/journal.pone.0175406
13. Nihei S, Asaka J, Yaegashi M, Asahi K, Kudo K, et al. Effect of blood pressure

control on the risk of proteinuria during bevacizumab treatment in patients with colorectal cancer: a single-center retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci.* 2024;10:3. doi:10.1186/s40780-024-00372-8

14. Taieb J, Fakih M, Prager GW, Ciardiello F, Van Cutsem E, et al. Trifluridine–tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(2):190–200. doi:10.1056/NEJMoa2214963