

Anna Janiak^{ID}, Joanna Połowinczak-Przybyłek^{ID}, Rafał Czyżykowski^{ID}, Piotr Potemski^{ID}

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Znaczenie kliniczne umiejscowienia raka w jelicie grubym

Clinical significance of primary tumour location in colorectal cancer — a review

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Janiak A, Połowinczak-Przybyłek J, Czyżykowski R, Potemski P. Clinical significance of primary tumour location in colorectal cancer — a review. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0043.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Anna Janiak
 Klinika Chemioterapii Nowotworów,
 Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny
 w Łodzi; Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
 Centrum Onkologii i Traumatologii
 im. Mikołaja Kopernika w Łodzi
 e-mail: a.janiak@yahoo.com

STRESZCZENIE

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących na świecie nowotworów złośliwych. Heterogenny przebieg choroby oraz różnice genetyczne i molekularne pomiędzy guzami występującymi w różnych odcinkach jelita grubego przyczyniły się do podjęcia próby oceny znaczenia umiejscowienia ogniska pierwotnego nowotworu oraz podziału tego nowotworu na raka jelita grubego z prawostronną lub lewostronną lokalizacją ogniska pierwotnego. Wyniki retrospektywnych analiz badań III fazy wskazują, że prawostronna lokalizacja nowotworu jest negatywnym czynnikiem rokowniczym w IV i III stopniu zaawansowania choroby. Korzyść z dodania przeciwciała anti-EGFR do pierwszej linii chemioterapii paliatywnej wykazano dla chorych z guzem pierwotnym zlokalizowanym po stronie lewej, a efekt leczenia wydaje się lepszy niż terapia anti-VEGF połączona z cytostatykami. Wyniki leczenia chorych z prawostronną lokalizacją guza pierwotnego są gorsze niezależnie od rodzaju zastosowanego leczenia. U chorych z prawostronną lokalizacją guza pierwotnego można zakładać, że leczenie bewacyzumabem przynosi większą korzyść niż terapia anti-EGFR, choć wnioski takie są wyciągane na podstawie analiz mniej licznych grup chorych. Skuteczność leczenia bewacyzumabem jest niezależna od lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworu. Nie jest pewne, czy pierwotne umiejscowienie nowotworu należy uznać za samodzielny czynnik prognostyczny lub predykcyjny, czy też powinno się poszukiwać specyficznych zaburzeń genetycznych i molekularnych odpowiadających za wykazane i potencjalne różnice.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, lokalizacja ogniska pierwotnego nowotworu, chemioterapia paliatywna, cetuksymab, panitumumab, bewacyzumab

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant neoplasms worldwide. The heterogeneous course of disease, as well as, genetic and molecular differences between tumours localized in different parts of the large intestine, resulted in an attempt to evaluate the significance of the primary tumour location and divide colorectal cancer into right- and left-sided. The results of the retrospective analyses of the phase III studies indicate that the right-sided location is a negative prognostic factor in stage IV and III of disease. The benefit of adding an anti-EGFR antibody to the first-line palliative chemotherapy was clearly demonstrated for patients with primary tumour located on the left side and the effect of treatment seems to be better than anti-VEGF therapy combined with chemotherapy. Treatment results of patients with right-sided primary tumour location are worse regardless of the type of treatment. In patients with right-sided cancer, it seems that bevacizumab treatment might be more beneficial in comparison with anti-EGFR therapy, although these suggestions are based on small groups of patients. The efficacy of bevacizumab seems to be independent of primary tumour location. It is still unclear whether the primary tumour location should be considered as an independent prognostic or predictive factor, or rather it is necessary to look for specific genetic and molecular disorders responsible for demonstrated and possible differences.

Key words: colorectal cancer, primary tumour location, palliative chemotherapy, cetuximab, panitumumab, bevacizumab

Wprowadzenie

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących na świecie nowotworów złośliwych. Rocznie odnotowuje się ok. 1,8 mln nowych zachorowań i ok. 880 tys. zgonów z tego powodu [1]. Nowotwór ten jest traktowany jak jedna jednostka chorobowa z wyodrębnieniem raka okrężnicy i odbytnicy, dla których — z uwagi na inne zasady postępowania — formułowane są oddzielne zalecenia [2]. Obserwowane heterogenne przebiegi choroby i różnice w odpowiedzi na leczenie w rakach jelita grubego o podobnych cechach kliniczno-patologicznych skutkowałe poszukiwaniem biologicznych przyczyn tego zjawiska [3–10]. Międzynarodowe konsorcjum, którego cele obejmowały m.in. ujednoczenie dotychczasowego stanu wiedzy i identyfikację jak najbardziej homogennych genetycznie guzów oraz charakterystykę mechanizmów kluczowych dla funkcjonowania nowotworu, wyróżniło — na podstawie analizy ekspresji wielu genów — cztery różniące się rokowaniem podtypy molekularne raka jelita grubego (CMS, *consensus molecular subtype*): CMS1 — immunologiczny, CMS2 — kanoniczny, CMS3 — metaboliczny, CMS4 — mezenchymalny [11]. Jednak powyższa klasyfikacja nie została powszechnie przyjęta w praktyce klinicznej. Poszukuje się prostszych w użyciu biomarkerów odpowiedzi na leczenie i czynników rokowniczych, a najczęściej badane są mutacje genów *RAS* i *BRAF* oraz ocena niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*) [12]. Od niedawna duże zainteresowanie budzi także kliniczne znaczenie umiejscowienia ogniska pierwotnego nowotworu i związany z nim podział raka jelita grubego zależnie od lokalizacji ogniska pierwotnego na raki prawo- i lewostronne.

Definicja strony, charakterystyka kliniczno-patologiczna i molekularna nowotworu w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego

Definicje prawej i lewej strony w odniesieniu do chorych na raka jelita grubego mogą się różnić. Odwołując się do pochodzenia embrionalnego, jako prawą stronę jelita określa się jego część wywodzącą się z jelita środkowego (*midgut*), unaczynioną przez tętnicę krezkową górną. Obejmuje ona kątnicę, okrężnicę wstępującą, zagięcie wątrobowe jelita grubego oraz dwie trzecie proksymalne poprzecznicę. Lewa strona jelita wywodzi się z jelita tylnego (*hindgut*) unaczynionego przez tętnicę krezkową dolną i obejmuje jedną trzecią dystalną część poprzecznicę, zagięcie śledzionowe, zstępnicę i odbytnicę [13]. Jednak na ogół brak precyzyjnych danych dotyczących określenia położenia guza w poprzecznicę uniemożliwia praktyczne zastosowanie podziału opar-

tego na rozwoju embrionalnym. Z uwagi na dyskusyjną przynależność poprzecznicę do danej strony część autorów wyłącza guzy poprzecznicę z badań dotyczących znaczenia położenia [14], jednak w większości przeprowadzonych analiz całą poprzecznicę włączano do prawej strony jelita grubego [15–17].

Chorzy z rakiem jelita grubego zlokalizowanym po stronie prawej to częściej kobiety i osoby w starszym wieku. Częściej występuje u nich zespół Lyncha i powszechniejsze są mutacje genów *BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA*, *PTEN*, *CTNNB1*, *ATM* oraz *BRCA1*. Większa liczba mutacji somatycznych (TML, *tumour mutational load*) może świadczyć o większej immunogenności nowotworu. Nowotwory zlokalizowane po stronie lewej częściej dotyczą mężczyzn i osób w młodszym wieku. W lewostronnym raku jelita grubego częściej występuje zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP, *familial adenomatous polyposis*) i mutacje genów *APC*, *TP53*, *NRAS* oraz amplifikacja genów *EGFR* i *HER2*. Charakterystyczne dla chorych z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym po stronie prawej są: MSI, podtyp CMS1, CMS3, metylacja wysp CpG (CIMP-H, *CpG island methylator phenotype — high*), podtyp śluzotwórczy nowotworu, a po stronie lewej: podtyp CMS2 oraz niestabilność chromosomowa (CIN, *chromosomal instability*) [18–20].

W badaniu oceniającym immunologiczne środowisko guza (n = 638) w guzach zlokalizowanych po prawej stronie stwierdzono większy naciek komórek układu odpornościowego, reprezentowanych najliczniej przez limfocyty T, oraz aktywację immunologiczną ocenioną poprzez szereg aktywnych mechanizmów immunologicznych. Natomiast w guzach zlokalizowanych po lewej stronie stwierdzano więcej limfocytów NK CD56+. Podwyższone stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego typu A (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor type A*) po prawej stronie było związane ze zmniejszoną aktywnością limfocytów T CD8+ [21].

Chorzy z prawostronną lokalizacją guza cechują się krótszym czasem przeżycia. Nie jest jasne, czy gorsze rokowanie jest wynikiem częściej występujących w guzach prawostronnych znanych niekorzystnych czynników rokowniczych, czy też samej lokalizacji prawostronnej. Istnieją dane, które wskazują, że po wyłączeniu z analiz chorych z mutacją V600 *BRAF* [22] lub chorych z mutacją *BRAF* i podtypem śluzotwórczym [17] osoby z pierwotnym nowotworem zlokalizowanym po prawej stronie nadal cechują się gorszym rokowaniem. Jednak w innych badaniach, w których prawostronna lokalizacja guza wiązała się z gorszym rokowaniem w całej badanej grupie, po uwzględnieniu niekorzystnych czynników kliniczno-patologicznych [23] lub obecności mutacji *BRAF* i *RAS* [24] nie stwierdzano, by lokalizacja ogniska pierwotnego miała wpływ na przeżycie.

Analiza badań klinicznych dotyczących pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego

Ze względu na pojawiające się doniesienia dotyczące różnic między prawo- i lewostronnym rakiem jelita grubego rozpoczęto retrospektywne analizy przeprowadzonych wcześniej prospektywnych badań klinicznych, które dotyczyły skuteczności pierwszej linii leczenia paliatywnego. Pod kątem wpływu lokalizacji ogniska pierwotnego na czas przeżycia chorych bez mutacji w genach *RAS* najczęściej analizowano pięć badań: cztery III fazy (CRYSTAL, PRIME, FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405) oraz jedno II fazy (PEAK). Dwa badania (CRYSTAL i PRIME) dotyczyły porównania chemioterapii w połączeniu z przeciwciałem przeciwko receptorowi dla nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) z samą chemioterapią, trzy kolejne (FIRE-3, CALGB/SWOG 80405 i PEAK) porównywały dwie różne strategie leczenia: terapię anti-EGFR oraz anti-VEGF skojarzone z chemioterapią. Po dokonaniu retrospektywnych analiz wyników tych badań lokalizacja guza po prawej stronie okazała się niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Zaobserwowano także pewne różnice w zakresie wpływu dołączenia leków ukierunkowanych molekularnie na czas przeżycia.

W badaniu CRYSTAL w grupie 364 chorych z prawidłowymi genami *RAS* w przypadku lewostronnej lokalizacji pierwotnego nowotworu (n = 280) dodanie cetuksymabu do chemioterapii korzystnie wpłynęło na parametry przeżycia. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 12,0 miesięcy dla chemioterapii FOLFIRI z cetuksymabem (n = 142) wobec 8,9 miesiąca dla leczenia wyłącznie cytostatykami (n = 138) [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,50; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,34–0,72; p < 0,01], a mediana czasu ogólnego przeżycia (OS, *overall survival*) — odpowiednio — 28,7 i 21,7 miesiąca (HR = 0,65; 95% CI: 0,5–0,86; p < 0,02). W przypadku prawostronnej lokalizacji guza (n = 84) nie zaobserwowano wyraźnych korzyści; mediana PFS chorych otrzymujących przeciwciało z chemioterapią (n = 33) wyniosła 8,1 miesiąca w porównaniu z 7,1 miesiąca w grupie z wyłączną chemioterapią (n = 51) (HR = 0,87; 95% CI: 0,47–1,62; p = 0,66), a mediana OS — odpowiednio — 18,5 i 15,0 miesięcy (HR = 1,08; 95% CI: 0,65–1,81; p = 0,76). Dodanie cetuksymabu do chemioterapii przy lewostronnej lokalizacji guza korzystnie wpłynęło na zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) [73% w porównaniu z 41%; iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 3,99; 95% CI: 2,40–6,62; p < 0,001], a w przypadku prawostronnej lokalizacji guza dodanie przeciwciała nie wpłynęło istotnie na ORR (42% w porównaniu z 33%; OR = 1,45; 95% CI: 0,58–3,64; p = 0,43) [15].

W badaniu PRIME w grupie chorych z lewostronną lokalizacją ogniska pierwotnego nowotworu (n = 328) mediana PFS wyniosła 12,9 miesiąca u osób poddawanych chemioterapii wg schematu FOLFOX z panitumumabem (n = 169) wobec 9,2 miesiąca u osób otrzymujących wyłącznie chemioterapię (n = 159) (HR = 0,72; 95% CI: 0,57–0,90; p < 0,005), a mediana OS wyniosła — odpowiednio — 30,3 i 23,6 miesiąca (HR = 0,73; 95% CI: 0,57–0,93; p < 0,011). W grupie z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym po stronie prawej (n = 88) mediana PFS wyniosła 7,5 miesiąca w przypadku terapii zawierającej lek biologiczny (n = 39) i 7,0 miesięcy, gdy była stosowana tylko chemioterapia (n = 49) (HR = 0,80; 95% CI: 0,51–1,26), a mediana OS wyniosła — odpowiednio — 15,4 i 11,1 mies. (HR = 0,87; 95% CI: 0,55–1,37). Jeśli pierwotne ognisko było położone po lewej stronie, ORR był istotnie większy, gdy stosowano chemioterapię z panitumumabem wobec wyłącznej chemioterapii — odpowiednio 68% oraz 53% (OR = 1,91; 95% CI: 1,18–3,07), a po stronie prawej nie zaobserwowano istotnej różnicy — odpowiednio ORR 42% oraz 35% (OR = 1,36; 95% CI: 0,51–3,62) [16].

W obydwu badaniach korzystny wpływ dołączenia przeciwciała monoklonalnego na PFS, OS oraz ORR odnotowano zatem przede wszystkim u chorych z pierwotnym guzem położonym po lewej stronie. Po prawej stronie nie wykazano tego wpływu, ale liczebności analizowanych grup były małe, a randomizacja nie była stratyfikowana ze względu na położenie guza. Dlatego nie można wykluczyć występowania istotnych różnic między porównywanymi grupami w odniesieniu do innych czynników prognostycznych i predykcyjnych.

Do retrospektywnej analizy badania FIRE-3 włączono 400 chorych bez obecności mutacji w genach *RAS*, którym podawano chemioterapię wg schematu FOLFIRI z dołączeniem cetuksymabu albo bewacyzumabu. Chorzy z ogniskiem pierwotnym po lewej stronie (n = 306) leczeni cetuksymabem (n = 157) żyli istotnie dłużej niż chorzy leczeni bewacyzumabem (n = 149) (mediana OS 38,3 wobec 28,0 miesięcy; HR = 0,63; 95% CI: 0,48–0,85, p = 0,002). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w PFS i ORR. W przypadku prawostronnej lokalizacji guza pierwotnego (n = 88) nie wykazano istotnych różnic między przeciwciałami; mediana OS wyniosła 23,0 wobec 18,3 miesiąca, odpowiednio dla bewacyzumabu (n = 50) i cetuksymabu (n = 38) (HR = 1,31; 95% CI: 0,81–2,11, p = 0,28) [15].

W retrospektywnej analizie badania II fazy PEAK u 143 chorych bez mutacji w genach *RAS* leczonych schematem FOLFOX w połączeniu z panitumumabem (n = 75) albo bewacyzumabem (n = 68) nie zaobserwowano istotnej różnicy zarówno w PFS, jak i OS między obydwoa badanymi ramionami niezależnie od lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworu, chociaż

różnica w PFS na korzyść leku anty-EGFR w przypadku położenia guza po lewej stronie niemal osiągnęła znamienność [16].

W amerykańskim badaniu CALGB/SWOG 80405, do którego włączono 1137 chorych bez mutacji w genie *KRAS*, porównywano cetuksymab + FOLFIRI/FOLFOX z bewacyzumabem + FOLFIRI/FOLFOX [25]. Autorzy badania przedstawili wynik przeprowadzonego testu interakcji sugerujący, że w odniesieniu do OS i PFS lokalizacja guza może mieć wpływ na skuteczność leku biologicznego. Leczenie cetuksymabem wydawało się korzystniejsze dla chorych z lewostronną lokalizacją nowotworu, a leczenie bewacyzumabem — dla chorych z prawostronną lokalizacją nowotworu [26]. W przypadku chorych z lewostronną lokalizacją guza leczonych cetuksymabem mediana OS wyniosła 39,3 miesiąca, a leczonych bewacyzumabem — 32,6 miesiąca (HR = 0,77; 95% CI: 0,59–0,99, p = 0,04). Natomiast u osób z prawostronnym położeniem guza mediana OS wyniosła — odpowiednio — 13,7 i 29,2 miesiąca (HR = 1,36; 95% CI: 0,93–1,99; p = 0,10). Zostało to zinterpretowane jako możliwość odniesienia przez chorych z guzami położonymi po lewej stronie większej korzyści z leczenia cetuksymabem, a w przypadku lokalizacji prawostronnej — większej korzyści z leczenia bewacyzumabem [27]. Należy jednak zauważyć, że większość pacjentów biorących udział w badaniu CALGB/SWOG 80405 otrzymała schemat FOLFOX — w badaniu klinicznym III fazy NO16966 dodanie bewacyzumabu do chemioterapii pierwszej linii zawierającej oksaliplatinę nie przedłużyło OS [28].

Interpretując przedstawione wyniki, ponownie należy podkreślić retrospektywny charakter analiz, utratę efektu randomizacji oraz dysproporcję liczebności porównywanych grup (zwykle ponad czterokrotna różnica w liczebności podgrup na niekorzyść lokalizacji prawostronnej). Co więcej, analizy te zazwyczaj nie uwzględniały stanu genu *BRAF*, a mutacja *BRAF* V600, która jest niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym dla leków anty-EGFR, częściej występuje w rakach zlokalizowanych po prawej stronie.

Jeszcze mniejsza liczba wiarygodnych danych na temat powiązania skuteczności leczenia z położeniem nowotworu w jelicie jest dostępna w odniesieniu do chorych leczonych przeciwciałem anty-VEGF dodanym do chemioterapii. Wynikiem analizy trzech badań: kohortowego badania farmakogenetycznego PROVETTA bez grupy kontrolnej (200 pacjentów otrzymujących FOLFIRI w połączeniu z bewacyzumabem) i dwóch badań III fazy: AVF2017g (n = 599) i NO16966 (n = 1269) z bewacyzumabem dodanym do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią — odpowiednio, IFL i FOLFOX/XELOX — był spójny wniosek wskazujący na gorsze rokowanie chorych z nowotworem zlokalizowanym po prawej stronie

[17]. Hazard względny OS dla lokalizacji lewej wobec prawej wynosił: AVF2017g — 0,55 (95% CI: 0,43–0,70; p < 0,001), NO16966 — 0,71 (95% CI: 0,62–0,82; p < 0,001), PROVETTA — 0,44 (95% CI: 0,28–0,70; p < 0,001), a hazard względny PFS dla lokalizacji lewej wobec prawej wynosił: AVF2017g — 0,68 (95% CI: 0,55–0,83, p < 0,001), NO16966 — 0,90 (95% CI: 0,79–1,03; p = 0,12), PROVETTA — 0,52 (95% CI: 0,36–0,75; p < 0,001). Dzięki dostępności danych zarówno klinicznych, jak i molekularnych w badaniu PROVETTA niekorzystne rokowanie w guzach prawostronnych nie tylko stwierdzono dla wszystkich chorych włączonych do badania, ale potwierdzono je także po wyłączeniu z analizy pacjentów ze znanymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi, tj. zmutovanym genem *BRAF* oraz śluzotwórczym podtypem nowotworu. Analizując badania z grupami kontrolnymi (AVF2017g, NO16966), autorzy nie postawili pytania, czy dodanie bewacyzumabu jest korzystniejsze w nowotworach z ogniskiem pierwotnym po prawej, czy po lewej stronie. Wskazano jedynie na podstawie braku istotności testu interakcji, że skuteczność bewacyzumabu dodanego do chemioterapii nie zależy od pierwotnej lokalizacji guza [17].

Jedno prospektywne chińskie badanie, do którego włączono chorych otrzymujących wyłącznie bewacyzumab z chemioterapią, wykazało w analizie podgrup, że pacjenci leczeni przeciwciałem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI z guzem położonym po lewej stronie cechowali się dłuższym PFS niż pacjenci z prawostronną lokalizacją guza. Jednak badana podgrupa liczyła wyłącznie 28 chorych i była niezbalansowana pod względem wieku i liczby miejsc zmian przerzutowych. Autorzy badania przeprowadzili następnie metaanalizę 21 badań z łączną liczbą 4416 chorych, leczonych w pierwszej lub drugiej linii przeciwciałem anty-VEGF w skojarzeniu z chemioterapią. Jej wyniki sugerują, że pierwotna lokalizacja guza może mieć wpływ na skuteczność leczenia bewacyzumabem, a chorzy z lewostronną lokalizacją nowotworu osiągają większe korzyści w zakresie ORR, PFS, OS niż chorzy z lokalizacją prawostronną zarówno w całej badanej grupie, jak i w grupie osób z prawidłowym stanem genów *RAS* i *BRAF* [29].

Metaanaliza badań — IV stopień zaawansowania

Przeprowadzono kilka metaanaliz dotyczących wpływu lokalizacji pierwotnego ogniska nowotworu. Jedną z nich obejmuje opublikowane do października 2016 roku 13 badań III fazy i 1 prospektywne badanie farmakogenetyczne, które dotyczyły pierwszej linii paliatywnego leczenia systemowego raka jelita grubego. Potwierdziła ona, że rokowanie chorych z prawostron-

na lokalizacją nowotworu, stanowiących średnio 27% (18–41%) badanych, jest istotnie gorsze w porównaniu z lokalizacją przeciwną, niezależnie od stosowanego leczenia (OS HR = 1,56; 95% CI: 1,43–1,70; $p < 0,0001$; PFS HR = 1,33; 95% CI: 1,20–1,48; $p < 0,0001$).

Ocenę predykcyjnej wartości umiejscowienia ogniska pierwotnego guza dla terapii anti-EGFR przeprowadzono na podstawie metaanalizy badań CRYSTAL oraz PRIME. Istotną korzyść kliniczną z dodania przeciwciała do chemioterapii w zakresie OS, PFS oraz ORR wykazano wyłącznie dla chorych z rakiem jelita grubego położonym po lewej stronie (OS HR = 0,69; 95% CI: 0,58–0,83; $p < 0,0001$; PFS HR = 0,62; 95% CI: 0,44–0,88, $p < 0,008$; ORR = 2,69; 95% CI: 1,3–5,57; $p < 0,007$).

Bezpośrednie porównanie leków anti-EGFR z anti-VEGF — obydwie w połączeniu z chemioterapią — oparto na metaanalizie badań FIRE-3, PEAK, CALGB/SWOG80405. Dla lewostronnej lokalizacji guza za korzystniejsze od leczenia anti-VEGF uznano leczenie anti-EGFR. Istotne różnice zaobserwowano w odniesieniu do OS i ORR (OS HR = 0,71; 95% CI: 0,58–0,85; $p < 0,0003$; ORR = 1,49; 95% CI: 1,16–1,09, $p < 0,002$). Chorzy z guzem położonym po prawej stronie odnosili mniejszą korzyść z chemioterapii w połączeniu z lekami ukierunkowanymi molekularnie. W porównaniu obu strategii, tj. anti-EGFR i anti-VEGF, u chorych z guzami prawostronnymi lepszy wynik uzyskano dla bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią wyłącznie dla PFS (HR = 1,53; 95% CI: 1,16–2,01; $p < 0,003$) [30].

W 2018 roku ukazała się kolejna metaanaliza siedmiu badań (COIN, CRYSTAL, OPUS, PRIME, PEAK, FIRE-3 oraz CALGB/SWOG 80405), obejmująca 3805 chorych. Jej oczywistym ograniczeniem był mały odsetek chorych otrzymujących leczenie ukierunkowane molekularnie w dalszych liniach (36,6% — bewacyzumab i 33,2% — anti-EGFR). We wnioskach dotyczących znaczenia lokalizacji ogniska pierwotnego wskazano, że pacjenci z guzami lewostronnymi otrzymujący przeciwciało anti-EGFR połączone z chemioterapią cechują się dłuższym OS w porównaniu z osobami poddanymi tylko chemioterapii (CRYSTAL, PRIME) (HR = 0,69; CI: 0,54–0,83), a także osobami poddanymi chemioterapii z bewacyzumabem (HR = 0,70; CI: 0,54–0,85), oraz wykazano odwrotny trend, ale nieistotny statystycznie, u chorych z guzami prawostronnymi (HR = 1,29; CI: 0,81–1,77) (PEAK, FIRE-3, CALGB/SWOG 80405) [27].

Ostatnia metaanaliza 15 badań dotycząca pierwszej linii leczenia systemowego została opublikowana w 2020 roku. Analiza grupy chorych z lewostronną lokalizacją nowotworu bez mutacji w genach *RAS* wykazała, że dodanie każdego z badanych leków (bewacyzumabu, panitumumabu, cetuksymabu) do chemioterapii jest korzystniejsze niż sama chemioterapia w odniesieniu do ORR (OR = 1,92; 95% CI: 1,26–2,91, OR = 2,04; 95%

CI: 1,37–3,06, OR = 3,0; 95% CI: 2,17–4,13, odpowiednio). W porównaniu z leczeniem wyłącznie cytostatykami dodanie zarówno panitumumabu, jak i cetuksymabu zwiększało PFS (HR = 0,52; 95% CI: 0,34–0,79; HR = 0,48; 95% CI: 0,34–0,67, odpowiednio) oraz OS (HR = 0,59, 95% CI: 0,39–0,91; HR = 0,48, 95% CI: 0,34–0,66, odpowiednio). Cetuksymab wykazał większą skuteczność we wszystkich badanych punktach w porównaniu z bewacyzumabem (OR ORR = 1,56; 95% CI: 1,15–2,13; PFS HR = 0,71; 95% CI: 0,52–0,96; OS HR = 0,55; 95% CI: 0,40–0,75). U chorych z prawostronną lokalizacją nowotworu bez mutacji w genach *RAS* nie wykazano istotnych różnic pomiędzy terapiami w odniesieniu do ORR ani OS. Jednak u chorych otrzymujących bewacyzumab z chemioterapią PFS był istotnie dłuższy niż w przypadku chemioterapii z cetuksymabem lub wyłącznie chemioterapii (HR = 2,24, 95% CI: 1,35–3,73; HR = 0,31, 95% CI: 0,14–0,67). Autorzy konkludują, że dla pacjentów z prawidłowym stanem genów *RAS* oraz lokalizacją ogniska pierwotnego nowotworu po stronie lewej cetuksymab w połączeniu z chemioterapią stanowi najlepszą opcję terapeutyczną, a dla pacjentów z prawostronną lokalizacją preferowanym wyborem jest bewacyzumab z chemioterapią [31].

Intensyfikacja chemioterapii

W badaniu III fazy TRIBE porównano schemat chemioterapii FOLFOXIRI z bewacyzumabem do schematu FOLFIRI z bewacyzumabem w pierwszej linii paliatywnego leczenia systemowego ($n = 508$). Na podstawie przeprowadzonego testu interakcji wskazano, że większą korzyść z intensyfikacji leczenia cytostatykami mogą odnosić chorzy z prawostronną lokalizacją nowotworu [24].

Resekcyjne przerzuty do wątroby

Nie wiadomo, czy lokalizacja ogniska pierwotnego nowotworu w przypadku usunięcia przerzutów z wątroby ma wpływ na rokowanie. Wyniki opublikowanych badań są sprzeczne, jednak większość z nich sugeruje, że lokalizacja prawostronna może być negatywnym czynnikiem prognostycznym [32–36].

Stopnie zaawansowania I–III

Wyniki badań dotyczące położenia pierwotnego guza u chorych w IV stopniu zaawansowania choroby przyczyniły się do przeprowadzenia kolejnych retrospektywnych analiz, tym razem dotyczących niższych stopni zaawansowania [37–42]. W większości badań,

choć nie we wszystkich, potwierdzono, że prawostronne położenie ogniska pierwotnego jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym również dla chorych w III stopniu zaawansowania nowotworu. Wskazywały na to istotnie krótszy czas przeżycia wolnego od choroby i mniejszy odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych. Takich zależności nie wykazano natomiast dla II i I stopnia. W jednym z badań choroby z II stopniem zaawansowania i prawostronną lokalizacją guza cechowali się nawet lepszym rokowaniem [38]. Obserwacje te potwierdziła australijska analiza obejmująca 9509 chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem jelita grubego. Prawostronna lokalizacja guza wiązała się z istotnie dłuższym 5-letnim przeżyciem chorych w II stopniu zaawansowania (HR = 0,85; 95% CI: 0,75–0,98; p = 0,02) oraz istotnie krótszym w przypadku chorych w III stopniu zaawansowania choroby (HR = 1,13; 95% CI: 1,01–1,26; p = 0,032) [42]. Inna metaanaliza, do której włączono 581 542 chorych i 37 badań, także dotyczyła wpływu położenia pierwotnego ogniska we wczesnych stadiach choroby. Pacjenci z prawostronną lokalizacją w II stopniu zaawansowania choroby cechowali się dłuższym OS (HR = 0,89; 95% CI: 0,86–0,92), podczas gdy pacjenci z prawostronną lokalizacją w III stopniu zaawansowania — krótszym OS (HR = 1,12; 95% CI: 1,04–1,20) [43].

Metaanaliza badań — stopnie zaawansowania I-IV

Metaanaliza 66 badań obejmująca 1 437 846 chorych we wszystkich stopniach zaawansowania nowotworu wykazała, że lewostronna lokalizacja ogniska pierwotnego związana była z istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu z lokalizacją prawostronną (HR = 0,82; 95% CI: 0,79–0,84; p < 0,001). Efekt był bardziej nasilony w przypadku choroby rozsianej [44].

Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej

Dane dotyczące tak zwanej realnej praktyki w pierwszej linii leczenia systemowego rozsianego raka jelita grubego pochodzą z dwóch retrospektywnych badań wieloośrodkowych. Badanie włoskie obejmowało 351 chorych bez mutacji w genach *RAS*, leczonych w latach 2010–2016. Lewostronna lokalizacja nowotworu wiązała się z dłuższym przeżyciem niż prawostronna (OS: HR = 0,74; 95% CI: 0,55–0,99; p = 0,049). Dłuższy OS obserwowano u chorych z guzem po lewej, ale nie po prawej stronie, leczonych przeciwciałem anti-EGFR w porównaniu z anti-VEGF (mediana OS: 40,7 wobec 27,8 miesiąca; HR = 0,59; 95% CI: 0,41–0,86; p = 0,005). Natomiast skuteczność leczenia bewacyzumabem nie zależała od położenia pierwotnego guza.

Do badania amerykańskiego włączono 1312 chorych bez mutacji w genie *KRAS*, leczonych w latach 2013–2017. Potwierdzono rokowniczą wartość lokalizacji nowotworu, jednak nie jej wartość predykcyjną dla porównania cetuksymab vs. bewacyzumab. Dodatkowo, w portugalskim badaniu obserwacyjnym w grupie chorych niewyselekcjonowanych pod względem genów *RAS* z prawostronną lokalizacją nowotworu PFS był dłuższy u leczonych bewacyzumabem niż u leczonych cetuksymabem, choć liczebność grupy była mała (n = 58) (HR = 0,52; 95% CI: 0,29–0,93; p = 0,025) [47].

Podsumowanie

Wyniki przedstawionych badań wskazują, że prawostronna lokalizacja guza wiąże się z gorszym rokowaniem, jeśli dojdzie do rozsiewu nowotworu. Prawostronne położenie guza wydaje się stanowić niekorzystny czynnik prognostyczny także u chorych w III stopniu zaawansowania choroby. Większość danych wskazuje również na istotną korzyść z terapii anti-EGFR zastosowanej w pierwszej linii leczenia paliatywnego u chorych z guzami lewostronnymi. W przypadku tej lokalizacji nowotworu przeciwiało anti-EGFR w połączeniu z chemioterapią jest skuteczniejsze od samej chemioterapii i najprawdopodobniej także od chemioterapii w połączeniu z lekiem anti-VEGF. U chorych z prawostronną lokalizacją ogniska pierwotnego korzyść z dodania do chemioterapii leku anti-EGFR jest niepewna. Należy jednak podkreślić, że ten wniosek wynika z retrospektywnych analiz podgrup z badań z randomizacją i powinien być traktowany bardzo ostrożnie.

W odniesieniu do leczenia bewacyzumabem w kontekście lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworu dostępnych jest mniej danych. Wydaje się, że skuteczność leczenia bewacyzumabem nie zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, ale dostępne dane są sprzeczne. Wyniki dużego badania CAGB/SWOG80405 sugerują większą skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią niż cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z prawostronną lokalizacją nowotworu.

U chorych z prawostronną lokalizacją guza można również rozważyć intensyfikację samej chemioterapii z wykorzystaniem schematu FOLFOXIRI w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Odmienność nowotworów wywodzących się z prawej lub lewej strony jelita grubego ma istotne znaczenie poznawcze i wymaga dalszych badań oceniających ich charakterystyki molekularne. Odpowiedź na pytanie, czy ma to także znaczenie praktyczne, jest znacznie trudniejsza. Należy bowiem pamiętać, że dane wskazujące na wartość predykcyjną lokalizacji guza jelita grubego dla terapii ukierunkowanych molekularnie są mało wiarygodne. Najbardziej jednoznaczne dane wskazują na negatywny

charakter rokowniczy prawostronnej lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworu w III i IV stopniu zaawansowania choroby oraz na potwierdzoną wartość leczenia anty-EGFR w przypadku lewostronnej lokalizacji guza.

Prawdopodobnie jednak jest jeszcze za wcześnie na to, aby lokalizacja guza wpływała na decyzję dotyczącą wyboru leczenia. Otwarte pozostaje pytanie, czy lokalizację ogniska pierwotnego nowotworu należy uznać za samodzielny czynnik prognostyczny lub predykcyjny, czy też raczej powinno się poszukiwać specyficznych zaburzeń genetycznych i molekularnych odpowiadających za wykazane i potencjalne różnice.

Konflikt interesów

Informację na temat konfliktu interesów podano w wersji pierwotnej.

Piśmiennictwo

- GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. www.globocan.iarc.fr.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon/Rectal Cancer 14. March 2018. www.nccn.org.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012; 487(7407): 330–337, doi: [10.1038/nature11252](https://doi.org/10.1038/nature11252), indexed in Pubmed: [22810696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22810696/).
- Budinska E, Popovici V, Tejpar S, et al. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol*. 2013; 231(1): 63–76, doi: [10.1002/path.4212](https://doi.org/10.1002/path.4212), indexed in Pubmed: [23836465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23836465/).
- Schlicker A, Beran G, Chresta CM, et al. Subtypes of primary colorectal tumors correlate with response to targeted treatment in colorectal cell lines. *BMC Med Genomics*. 2012; 5: 66, doi: [10.1186/1755-8794-5-66](https://doi.org/10.1186/1755-8794-5-66), indexed in Pubmed: [23272949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23272949/).
- Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med*. 2013; 19(5): 619–625, doi: [10.1038/nm.3175](https://doi.org/10.1038/nm.3175), indexed in Pubmed: [23584089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584089/).
- De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med*. 2013; 19(5): 614–618, doi: [10.1038/nm.3174](https://doi.org/10.1038/nm.3174), indexed in Pubmed: [23584090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584090/).
- Marisa L, de Reyniès A, Duval A, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med*. 2013; 10(5): e1001453, doi: [10.1371/journal.pmed.1001453](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001453), indexed in Pubmed: [23700391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23700391/).
- Perez-Villamil B, Romera-Lopez A, Hernandez-Prieto S, et al. Colon cancer molecular subtypes identified by expression profiling and associated to stroma, mucinous type and different clinical behavior. *BMC Cancer*. 2012; 12: 260, doi: [10.1186/1471-2407-12-260](https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-260), indexed in Pubmed: [22712570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22712570/).
- Roepman P, Schlicker A, Tabernero J, et al. Colorectal cancer intrinsic subtypes predict chemotherapy benefit, deficient mismatch repair and epithelial-to-mesenchymal transition. *Int J Cancer*. 2014; 134(3): 552–562, doi: [10.1002/ijc.28387](https://doi.org/10.1002/ijc.28387), indexed in Pubmed: [23852808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23852808/).
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015; 21(11): 1350–1356, doi: [10.1038/nm.3967](https://doi.org/10.1038/nm.3967), indexed in Pubmed: [26457759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457759/).
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(8): 1386–1422, doi: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235), indexed in Pubmed: [27380959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27380959/).
- Mik M, Berut M, Dzik L, et al. Right- and left-sided colon cancer — clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Arch Med Sci*. 2017; 13(1): 157–162, doi: [10.5114/aoms.2016.58596](https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58596), indexed in Pubmed: [28144267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28144267/).
- Venook A. Right-Sided vs Left-Sided Colorectal Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017; 15(1): 22–24. <https://www.hematologyandoncology.net/archives/january-2017/right-sided-vs-left-sided-colorectal-cancer/>.
- Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*. 2017; 3(2): 194–201, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.3797](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3797), indexed in Pubmed: [27722750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27722750/).
- Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol*. 2017; 28(8): 1862–1868, doi: [10.1093/annonc/mdx119](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx119), indexed in Pubmed: [28449055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28449055/).
- Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(3), doi: [10.1093/jnci/dju427](https://doi.org/10.1093/jnci/dju427), indexed in Pubmed: [25713148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713148/).
- Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget*. 2017; 8(49): 86356–86368, doi: [10.18632/oncotarget.21169](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21169), indexed in Pubmed: [29156800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156800/).
- Shimada Y, Kameyama H, Nagahashi M, et al. Comprehensive genomic sequencing detects important genetic differences between right-sided and left-sided colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(55): 93567–93579, doi: [10.18632/oncotarget.20510](https://doi.org/10.18632/oncotarget.20510), indexed in Pubmed: [29212173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212173/).
- Loree JM, Pereira AAL, Lam M, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(5): 1062–1072, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-2484](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2484), indexed in Pubmed: [29180604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29180604/).
- Zhang L, Zhao Y, Dai Y, et al. Immune Landscape of Colorectal Cancer Tumor Microenvironment from Different Primary Tumor Location. *Front Immunol*. 2018; 9: 1578, doi: [10.3389/fimmu.2018.01578](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01578), indexed in Pubmed: [30042763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30042763/).
- Boeckx N, Toler A, Beeck K, et al. Primary tumor sidedness impacts on prognosis and treatment outcome: results from three randomized studies of panitumumab plus chemotherapy versus chemotherapy or chemotherapy plus bevacizumab in 1st and 2nd line RAS/BRAF WT mCRC. *Ann Oncol*. 2016; 27: vi27, doi: [10.1093/annonc/mdw363.37](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw363.37).
- Leijssen LGJ, Dinaux AM, Kunitake H, et al. Pathologic factors are more important than tumor location in long-term survival in colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2018; 33(6): 709–717, doi: [10.1007/s00384-018-3027-5](https://doi.org/10.1007/s00384-018-3027-5), indexed in Pubmed: [29541894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29541894/).
- Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Retrospective analysis of the TRIBE trial by GONO. *Ann Oncol*. 2018; 29(7): 1528–1534, doi: [10.1093/annonc/mdy140](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy140), indexed in Pubmed: [29873679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29873679/).
- Innocenti F, Ou FS, Qu X, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317(23): 2392–2401, doi: [10.1001/jama.2017.7105](https://doi.org/10.1001/jama.2017.7105), indexed in Pubmed: [28632865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632865/).
- Venook A, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1^o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2016; 34(15_suppl): 3504, doi: [10.1200/jco.2016.34.15_suppl.3504](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.3504).
- Ottaiano A, Stefano ADe, Capozzi M, et al. First biologic drug in the treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: anti-EGFR or bevacizumab? Results from a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 441, doi: [10.3389/fphar.2018.00441](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00441).
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(12): 2013–2019, doi: [10.1200/JCO.2007.14.9930](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9930), indexed in Pubmed: [18421054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421054/).
- You XH, Wen C, Xia ZJ, et al. Primary tumor sidedness predicts bevacizumab benefit in metastatic colorectal cancer patients. *Front Oncol*. 2019; 9: 723, doi: [10.3389/fonc.2019.00723](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00723), indexed in Pubmed: [31475100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475100/).
- Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017; 70: 87–98, doi: [10.1016/j.ejca.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.007), indexed in Pubmed: [27907852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27907852/).
- Wu CC, Wang JH, Lin PC, et al. Tumor sidedness and efficacy of first-line therapy in patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*.

- 2020; 145: 102823, doi: [10.1016/j.critrevonc.2019.102823](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102823), indexed in Pubmed: [31783291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783291/).
32. Lee-Ying R, Bosma N, Tang P. Impact of primary tumor sidedness on survival after resection of colorectal liver metastases (CRLM). *J Clin Oncol*. 2017; 35(4_suppl): 694, doi: [10.1200/jco.2017.35.4_suppl.694](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.4_suppl.694).
33. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, et al. The impact of primary tumor location on long-term survival in patients undergoing hepatic resection for metastatic colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(2): 431–438, doi: [10.1245/s10434-017-6264-x](https://doi.org/10.1245/s10434-017-6264-x), indexed in Pubmed: [29181680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181680/).
34. Marques MC, C Ribeiro HS, Costa WL, et al. Is primary sidedness a prognostic factor in patients with resected colon cancer liver metastases (CLM)? *J Surg Oncol*. 2018; 117(5): 858–863, doi: [10.1002/jso.25048](https://doi.org/10.1002/jso.25048), indexed in Pubmed: [29611198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611198/).
35. McCracken EKE, Samsa GP, Fisher DA, et al. Prognostic significance of primary tumor sidedness in patients undergoing liver resection for metastatic colorectal cancer. *HPB (Oxford)*. 2019; 21(12): 1667–1675, doi: [10.1016/j.hpb.2019.03.365](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.03.365), indexed in Pubmed: [31155452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31155452/).
36. Gasser E, Braunwarth E, Riedmann M, et al. Primary tumour location affects survival after resection of colorectal liver metastases: A two-institutional cohort study with international validation, systematic meta-analysis and a clinical risk score. *PLoS One*. 2019; 14(5): e0217411, doi: [10.1371/journal.pone.0217411](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217411), indexed in Pubmed: [31150437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150437/).
37. Jung MK, Shin UIS, Ki YJ, et al. Is the location of the tumor another prognostic factor for patients with colon cancer? *Ann Coloproctol*. 2017; 33(6): 210–218, doi: [10.3393/ac.2017.33.6.210](https://doi.org/10.3393/ac.2017.33.6.210), indexed in Pubmed: [29354603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29354603/).
38. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results — Medicare data. *J Clin Oncol*. 2011; 29(33): 4401–4409, doi: [10.1200/JCO.2011.36.4414](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4414), indexed in Pubmed: [21969498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969498/).
39. Zhang Y, Ma J, Zhang S, et al. A prognostic analysis of 895 cases of stage III colon cancer in different colon subsites. *Int J Colorectal Dis*. 2015; 30(9): 1173–1183, doi: [10.1007/s00384-015-2273-z](https://doi.org/10.1007/s00384-015-2273-z), indexed in Pubmed: [26054387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054387/).
40. Schrag D, Weng S, Brooks G, et al. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(15_suppl): 3505, doi: [10.1200/jco.2016.34.15_suppl.3505](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.3505).
41. Karim S, Brennan K, Nanji S, et al. Association between prognosis and tumor laterality in early-stage colon cancer. *JAMA Oncol*. 2017; 3(10): 1386–1392, doi: [10.1001/jamaoncol.2017.1016](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1016), indexed in Pubmed: [28594974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28594974/).
42. Brungs D, Aghmesheh M, de Souza P, et al. Sidedness is prognostic in locoregional colon cancer: an analysis of 9509 Australian patients. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 251, doi: [10.1186/s12885-017-3255-z](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3255-z), indexed in Pubmed: [28390415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28390415/).
43. Ha GiW, Kim JH, Lee MRo. Oncologic effects of primary tumor-sidedness on patients with stages 1-3 colon cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(5): 1366–1375, doi: [10.1245/s10434-019-07164-7](https://doi.org/10.1245/s10434-019-07164-7), indexed in Pubmed: [30805809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805809/).
44. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017; 3(2): 211–219, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.4227](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4227), indexed in Pubmed: [27787550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787550/).
45. Grassadonia A, Di Marino P, Ficorella C, et al. Impact of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colon cancer treated with first-line chemotherapy plus anti-EGFR or anti-VEGF monoclonal antibodies: a retrospective multicenter study. *J Cancer*. 2019; 10(24): 5926–5934, doi: [10.7150/jca.34550](https://doi.org/10.7150/jca.34550), indexed in Pubmed: [31762802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31762802/).
46. Aggarwal H, Sheffield KM, Li Li, et al. Primary tumor location and survival in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *World J Gastrointest Oncol*. 2020; 12(4): 405–423, doi: [10.4251/wjgo.v12.i4.405](https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i4.405), indexed in Pubmed: [32368319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368319/).
47. Marques RP, Godinho AR, Heudtlass P, et al. Cetuximab versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a comparative effectiveness study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(5): 1321–1334, doi: [10.1007/s00432-020-03167-0](https://doi.org/10.1007/s00432-020-03167-0), indexed in Pubmed: [32144533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144533/).