

## 154 Dispenzarizace po komplexní léčbě kolorektálního karcinomu.

Cwiertka K.<sup>1</sup>, Vysloužil K.<sup>2</sup>, Klementa I.<sup>2</sup>, Kapustová M.<sup>3</sup>, Šrámek V.<sup>1</sup>, Skalický P.<sup>2</sup>, Starý L.<sup>2</sup>, Beneš P.<sup>1</sup>, Krejčí E.<sup>1</sup>

1) Onkologická klinika LF UP Olomouc a FN Olomouc

2) I. chirurgická klinika LF UP Olomouc a FN Olomouc

3) Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

Dispenzarizaci po onkologické léčbě provádíme běžně prakticky u nemocných s jakoukoliv onkologickou diagnózou. Zřejmé místo má ve sledování výskytu, diagnostice a léčbě komplikací po protinádorové terapii. Stejně lze její význam spatřovat v časně diagnostice dalších nádorových onemocnění. Její význam pro časnou diagnostiku relapsu nádorového onemocnění ještě před několika léty byl předmětem diskuse. Z celé řady studií nebylo zřejmé, zda časný záchyt relapsu a jeho časná léčba má vliv na délku a kvalitu života. Často diskutovanou otázkou je frekvence návštěv a spektrum vyšetření, která by měla být provedena. Vývoj na poli diagnostiky, chirurgické a systémové léčby jaterních nebo plicních metastáz v poslední době zdůrazňuje význam poléčebné dispenzarizace. V případě metastatického postižení jednoho orgánu (jater nebo plic) časný záchyt zvyšuje šanci na radikální chirurgické odstranění všech metastatických ložisek a spolu se současnou systémovou terapií (5-fluorouracil, oxaliplatin, irinotekan, bevacizumab, cetuximab) zvyšuje šanci na významné prodloužení života bez známek onemocnění.

Cílem poléčebné dispenzarizace by měl být záchyt vzdálených metastáz v rozsahu umožňujícím jejich radikální chirurgické odstranění. Intenzivní protokol sledování by měl být zaměřen zvláště na pacienty s vyšším rizikem návratu onemocnění – tj. nemocné s postižením lymfatických uzlin, s níže diferencovanými či anaplastickými karcinomy, s nádory se známkami perivaskulárního nebo perineurálního šíření. Samozřejmě měl by zahrnovat zvláště ty nemocné, jejichž celkový stav a přidružené nemoci nevyklučují budoucí chirurgický zákrok v případě metastatického postižení. Z analýzy dat 12915 nemocných léčených v rámci klinických studií zaměřených na adjuvantní léčbu kolorektálního karcinomu prezentované Sargentem na kongresu ASCO v roce 2004 vyplývá, že 85% relapsů po iniciální chirurgické léčbě (+/- adjuvantní chemoterapii) se odehrává v průběhu prvních tří let. Z tohoto důvodu by v tomto období frekvence vyšetření měla být vyšší. Většinou jsou doporučovány kontroly 1x za tři měsíce, které zahrnují anamnézu, klinické vyšetření a odběr na CEA. Ultrazvukové vyšetření jater bývá doporučováno 2x ročně, rentgen plic 1x ročně a kolonoskopie 1x ročně (v řadě zemí 1x za 2 roky). V případě podezření na relaps onemocnění je nutno doplnit CT vyšetření hrudníku a břicha. U nemocných s karcinomem rekta pak CT pánve.

V posledních letech byly publikovány tři metaanalýzy studií srovnávajících intenzivnější program dispenzarizace (více vyšetřovacích metod, velmi často včetně CT, 2-4x ročně) s méně intenzivním. Závěr je jednoznačný intenzivnější program poléčebného sledování vede ke snížení rizika úmrtí v pěti letech od diagnózy o 20% (viz tabulka č. 1).

| metaanalýza    | počet pacientů |            | 5-letá úmrtnost |            | 95% CI  | p         |        |
|----------------|----------------|------------|-----------------|------------|---------|-----------|--------|
|                | kontrolní      | intenzivní | kontrolní       | intenzivní |         |           |        |
| Renehan 2002   | 676            | 666        | 37%             | 30%        | RR=0.81 | 0.70-0.94 | 0.0070 |
| Jeffery 2002   | 676            | 666        | 37%             | 30%        | OR=0.67 | 0.53-0.84 |        |
| Figueredo 2002 | 821            | 858        | 37%             | 30%        | RR=0.80 | 0.70-0.91 | 0.0008 |

**Tabulka č. 1:**

Výsledek metaanalýz klinických studií zaměřených na poléčebné sledování nemocných s kolorektálním karcinomem

## KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Jaká pravidla můžeme najít v různých doporučeních?

- NCCN (verze 1.2007) doporučuje klinické vyšetření, včetně anamnézy a CEA 1x za 3-6 měsíců v průběhu prvních dvou let, následně 2x ročně do pěti let. Dále je doporučováno CT hrudníku, břicha a pánve jednou ročně během prvních tří let a kolonoskopie za rok, za 3 roky a dále v 5-letých intervalech (v případě, že nikdy nebyly zjištěny nové polypy v tlustém střevě), u karcinomů rekta je doporučováno zvážit ještě rektoskopii 2x ročně po dobu pěti let u nemocných po nízkých předních resekcích zaměřené na recidivy v oblasti anastomózy.
- ESMO (verze 2005) doporučuje klinické vyšetření včetně CEA 1x za 3-6 měsíců v průběhu prvních 3 let pak další 2 roky v intervalu 6-12 měsíců, UZ jater 1x za 6 měsíců 3 roky pak jednou ročně do 5 let, kolonoskopii po roce a následně každé 3 roky. U nemocných s karcinomy distálního sigmoidea ještě doporučuje v prvních dvou letech rektosigmoidoskopii 1x za 6 měsíců. Pro karcinom rekta po radikální léčbě nejsou žádná doporučení pro dispenzarizaci, pouze 2 roky 1x za 6 měsíců provedení rektosigmoidoskopie.
- ASCO doporučuje klinické vyšetření, anamnézu 1x za 3-6 měsíců v prvních třech letech, v 6-měsíčních intervalech ve 4. a 5. roce dále pak dle úvahy lékaře, CEA každé 3 měsíce nejméně po dobu 3 let u nemocných v klinickém stadiu II a III. Dále doporučuje CT vyšetření hrudníku a břicha jednou ročně po dobu tří let a zvážit CT pánve u nemocných s karcinomem rekta, kteří nebyli léčeni radioterapií. Kolonoskopie je doporučována po roce, po 3 letech a následně jednou za 5 let. U nemocných s karcinomem rekta, kteří nebyli ozařováni, doporučuje flexibilní proktosigmoidoskopii 1x za 6 měsíců po dobu 5 let.

|                              | ESMO  | NCCN   | ASCO  | KOC FN Olomouc                                      |
|------------------------------|---|--|---|---|
| klinické vyšetření, anamnéza | 1x za 3-6 měsíců – 3 roky, 4. a 5. rok 1x za 6-12 měs.  | 1x za 3-6 měsíců – 2 roky, 3. - 5. rok 1x za 6-12 měs. | 1x za 3-6 měsíců – 3 roky, 4. a 5. rok 1x za 6 měs. | 1x za 3 měsíce – 3 roky, 4. a 5. rok 1x za 4-6 měs. |
| CEA                          | 1x za 3-6 měsíců – 3 roky, 4. a 5. rok 1x za 6-12 měs.  | 1x za 3-6 měsíců – 2 roky, 3. - 5. rok 1x za 6-12 měs. | 1x za 3 měsíce – nejméně 3 roky,                    | 1x za 3 měsíce – 3 roky, 4. a 5. rok 1x za 4-6 měs. |
| ultrazvuk jater              | 1x za 6 měsíců – 3 roky, 4. a 5. rok 1x ročně           | -  | -   | 1x za 6 měsíců – 3 roky, 4. a 5. rok 1x ročně       |
| rentgen hrudníku             | 1x ročně – 5 let  | -  | -   | 1x ročně – 5 let                                    |
| CT hrudníku a břicha         | pouze při podzření na relaps                            | 1x ročně – 3 roky                                      | 1x ročně – 3 roky                                   | pouze při podzření na relaps                        |
| CT pánve                     | pouze při podzření na relaps                            | 1x ročně – 3 roky u karcinomů rekta po ALR             | 1x ročně – 3 roky u karcinomů rekta bez RT          | pouze při podzření na relaps                        |
| kolonoskopie                 | po roce a následně 1x za 3 roky                         | po roce, po 3 letech a dále 1x za 5 let                | po roce, po 3 letech a dále 1x za 5 let             | 1x ročně – 3 roky, dále 1x za 2 roky                |
| rektosigmoidoskopie          | 1x za 6 měsíců – 2 roky, u distálního sigmoidea a rekta | 1x za 6 měsíců – 5 let                                 | 1x za 6 měsíců – 5 let                              | 1x ročně – 3 roky, dále 1x za 2 roky                |

**Tabulka č. 2:** Srovnání doporučení poléčebné dispenzarizace (ESMO – European Society for Medical Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, ASCO – American Society for Medical Oncology, CEA – karcinoembryonální antigen)

V našem centru je klinické vyšetření, anamnéza a CEA prováděno v tříměsíčních intervalech v průběhu první tří let, v následujících dvou letech 2-3 x ročně a dále jednou ročně. UZ vyšetření jater 2x ročně a rentgenové vyšetření plic jednou ročně po dobu 5 let. Kolonoskopie je prováděna v prvních třech letech jednou ročně dále pak v dvouletých intervalech. Vyšetření CT je indikováno pouze v případě podezření na relaps onemocnění. Přehledně doporučení jsou uvedena v *tabulce č. 2*.

### Závěr

Pečlivá dispenzarizace po radikální léčbě kolorektálního karcinomu může vést k časnému záchytu relapsu onemocnění. V případě, že se jedná o postižení jednoho orgánu (jater nebo plic) může adekvátní léčba vést k významnému prodloužení života. V dnešní době, kdy máme k dispozici celou řadu nových a bohužel nákladných léků, je nutné zvažovat jejich optimální indikaci. Z tohoto pohledu použití u metastazujícího onemocnění s cílem umožnit radikální chirurgické odstranění všech ložisek nebo v případě resekabilních metastáz zlepšit dlouhodobé výsledky se jeví jako zvláště smysluplné.

### Literatura

1. Desch, C. E., Benson, A. B., Somerfield, M. R. et al.: Colorectal Cancer Surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 23, 2005, s. 8512-8519.
2. Figueredo, A., Rumble, R.B., Maroun, J. et al.: Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: A practice guideline. *BMC Cancer* 3, 2003, s. 26.
3. Jeffery, G.M., Hickey, B.E., Hider P.: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Database System Review). Oxford United Kingdom, Cochrane Library, CD002200, 2002.
4. NCCN Practice guidelines in oncology – v.1.2007. Colon cancer. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf).
5. NCCN Practice guidelines in oncology – v.1.2007. Colon cancer. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf).

**KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM**

6. Renehan, A.G., Egger, M., Saunders, M.P. et al.: Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br. Med. J.* 324, 2002, s. 813
7. Sargent, D.J., Wieand, S., Benedetti et al.: Disease-free (DS) vs. overall survival (OS) as a primary endpoint for adjuvant colon cancer studies: Individual patient data from 12,915 patients on 15 randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 22, 2004, s. 244 (abs 3502).
8. Van Cutsem, E. J. D., Kataja, V. V.: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of colon cancer. *Ann. Oncol.* 16 (Suppl.1), 2005, s. i16-i17.
9. Van Cutsem E. J. D., Kataja V. V.: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of rectal cancer. *Ann. Oncol.* 16 (Suppl.1), 2005, s. i20-i21.