

Lipská L., Visokai V., Štrupová L., Levý M.

Chirurgická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou Praha

## Úvod

Stále ještě platí, že kolorektální karcinom je nejlépe léčitelný, pokud je operovatelný, to znamená, pokud lze docílit R0 resekce. Stejně je tomu i u recidivy tohoto onemocnění a včasný záchyt zvyšuje pravděpodobnost operability. Doporučená schémata sledování pacientů po operacích s kurativním záměrem pro kolorektální karcinom se liší podle země a v průběhu let jsou upravována a doplňována. V tomto sdělení je předkládána retrospektivní analýza výsledků dlouhodobého sledování nemocných po operacích s kurativním záměrem s ohledem na využití FDG-PET a FDG-PET/CT na jednom chirurgickém pracovišti.

## Materiál a metody

Na chirurgické klinice 1. LFUK a FTNsP jsou pacienti po operacích pro kolorektální karcinom vedeni v dispensárním programu a v elektronické databázi je dnes 1280 pacientů. Jedná se o jednotný protokol sledování, protokol není „risk adapted“. Během let bylo do systému sledování postupně zařazeno vyšetření PET a později PET/CT. Tabulka č.1. Charakteristika celého sledovaného souboru je v tabulce č. 2. Od roku 2001 do června roku 2006 bylo z dispenserizovaných pacientů vyšetřeno 328 pacientů pomocí PET nebo PET/CT vyšetření, z nichž 21 bylo pro neúplná data ze zpracování vyřazeno. Hodnotili jsme tedy soubor 307 nemocných, z toho 106 pacientů v rámci stagingu a 201 z důvodů restagingu. Při restagingu bylo u 124 nemocných provedeno vyšetření PET a u 77 PET/CT. Tabulka č.3. Indikací k provedení PET vyšetření bylo zvýšení nádorových markerů CEA, CA 19-9 ve 44%, suspektní nález na CT vyšetření rovněž ve 44%, z jiných důvodů ve 12%. PET/CT vyšetření bylo indikováno na základě zvýšených nádorových markerů v 55%, pro suspektní CT nález ve 26% a z jiných důvodů v 19%.

	Měsíce po operaci														
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96, 120	108, 144, 166
Anamnéza	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Klinické vyšetření	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CEA, CA19-9	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SONO břicha	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT			X		X		X		X		X	X	X	X	X
Koloskopie			X		X		X		X		X	X	X	X	X
RTG S+P					X				X			X		X	
PET, PET/CT	Pokud jsou elevovány markery a ostatní vyšetření negativní anebo před indikací k reoperaci														

Tab. č. 1 Protokol follow-up

Celkem pacientů ve sledování	n	1275
Věk v době operace	29 - 95 let	
Radikalita	R0	845
	R1	141
	R2	339
	RX	56
Operace	Akutní	228
	Plánovaná	1047
TNM stadium	I	164
	II	447
	III	227
	IV	343
	X	94
Lokalizace tumoru - tračník/konečník	C18	838
	C19+C20	437

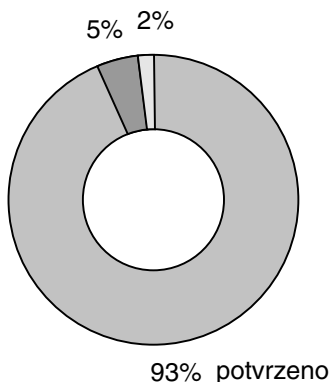
Tab. č. 2 Charakteristika celého souboru dispenserizovaných pacientů po operaci pro KRC

## Výsledky

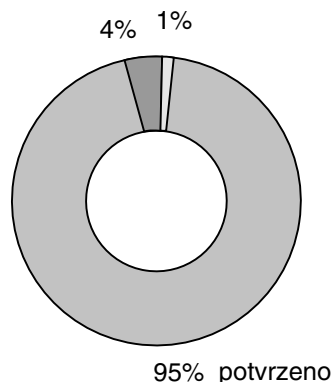
Výsledky FDG-PET vyšetření byly potvrzeny u 117 pacientů, to je v 93%. Operací a histologicky u 34 pacientů, dalším sledováním u 83 nemocných. Falešně pozitivní nálezy FDG-PET byly u 5 pacientů to je v 5% a u 2 nemocných, ve 2% byly falešně negativní. Ve všech případech falešně pozitivních nálezů byl potvrzen zánět. Ze dvou falešně negativních nálezů byla jedna nemocná po komplikované resekci centrálně uložené metastázy jater s pooperačním únikem žluči, kdy FDG-PET vyšetřením byla

## KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

lokální recidiva v játrech považována přechodně spíše za zánětlivou komplikaci. U druhého pacienta po amputaci konečnicku dle Milese s aktinoterapií, nebyla lokální recidiva ve fibrotické tkáni jasně na FDG-PET patrná. Graf č.1



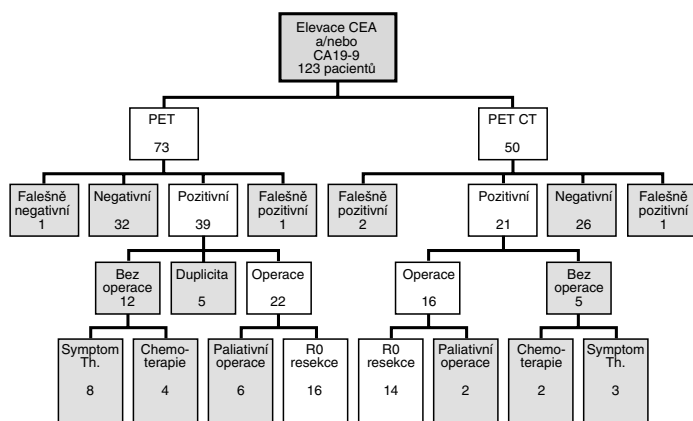
**Graf č. 1:** Výsledky PET korelované operací či dalším follow-up



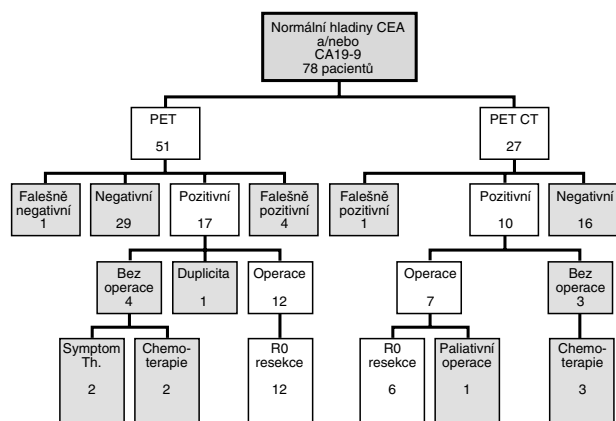
**Graf č. 2:** Výsledky PET/CT korelované operací či dalším follow-up

Výsledky FDG-PET/CT vyšetření byly potvrzeny u 73 pacientů, to je v 95%. Operací a histologicky u 23 pacientů, dalším sledováním u 50 nemocných. U 3 pacientů, ve 4% se jednalo o falešně pozitivní nález na FDG-PET/CT a u jednoho nemocného v 1% o falešně negativní nález. Falešně pozitivní nálezy na FDG-PET/CT vyšetření byly u dvou pacientů u kterých se jednalo o hojící se zlomeniny. U jednoho pacienta byl falešně pozitivní nález difúzně v játrech. Metastázy však nebyly prokázány ani dalším vyšetřením (MR) ani dalším sledováním. Falešně negativní nález byl u jednoho pacienta, který byl opakovaně vyšetřen pro elevaci CEA a teprve při druhém PET/CT vyšetření byla nalezena kumulace ve štítnici, poté byl pacient odeslán na endokrinologii. Graf č.2

Na základě zvýšení nádorových markerů CEA a/nebo CA19-9 bylo FDG-PET nebo FDG-PET/CT vyšetření indikováno u 123 pacientů. Pozitivní nálezy byly u 60 nemocných (49%). K operaci bylo indikováno 38 pacientů a kurativní operace byla provedena u 30 nemocných. Resekabilita v podskupině pacientů indikovaných na základě elevace markerů byla 50%. Graf č.3.



**Graf č. 3** Skupina pacientů s elevovanými markery CEA a/nebo CA 19-9



**Graf č. 4** Skupina pacientů s normálními hladinami markerů CEA a CA 19-9

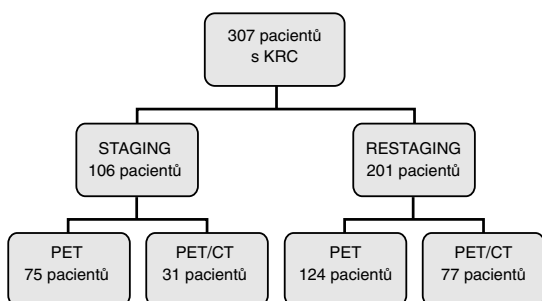
Ve druhé skupině jsou nemocní indikováni k vyšetření FDG-PET nebo FDG-PET/CT z důvodů suspektních a/nebo nejasných CT nálezů, UZ vyšetření, kolonoskopických nebo klinických nálezů při normálních hodnotách obou markerů. V této skupině bylo 78 pacientů, pozitivní nález na FDG-PET nebo FDG-PET/CT vyšetření byl u 27 nemocných (34%). Z 19 pacientů indikovaných k chirurgické léčbě byla R0 resekce provedena u 18 pacientů. Resekabilita recidivy kolorektálního karcinomu zjištěné při nezvýšených CEA a CA19-9 byla v našem souboru 66% (18 ze 27 pozitivních záchytů). Graf č.4.

Celkem bylo tímto způsobem kontrol zachyceno 87 relapsů onemocnění kolorektálním karcinomem a z nich u 48 bylo možné provést kurativní operaci, resekabilita 55%. Poměr radikálních operací k paliativním byl v našem souboru 48 / 9. Jako vedlejší nález bylo zjištěno 6 duplicit maligních onemocnění, pacienti byli odesláni k příslušným odborníkům. Graf č.5

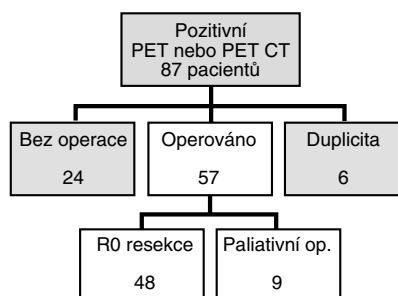
**KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM**

Vzhledem k tomu, že v souboru jsou recidivy kolorektálního karcinomu v nejrůznějších lokalizacích, (viz Tab. č.4), výpočet přežití z takto nehomogenního souboru nepovažujeme za relevantní. Vyhodnotili jsme proto soubor nemocných s metachronními metastázami do jater které jsou u kolorektálního karcinomu nejčastěji metastaticky postižené. Celkové pětileté přežití v souboru 23 pacientů po resekci metachronních metastáz do jater, je 52% a medián sledování byl 1,99 roku.

Náklady na sledování 1 pacienta/1 rok podle našeho protokolu činily 6 732,-Kč a po započítání výdajů na PET vzrostly na 10 268,- Kč/ 1 pacienta/ 1 rok.



**Tabulka 3:** Indikace k vyšetření a typy vyšetření (PET nebo PET/CT)



**Graf. č. 5:** Resekabilita relapsu diagnostikovaného follow-up protokolem

Lokalizace relapsu	Počet kurativních resekcí	%
Játra	23	48
Pľíce	11	23
Lokální recidiva	9	19
Metachronní KRC	2	4
Adnexa	2	4
Uzliny	1	2
Celkem	48	100

**Tab. č. 4:** Lokalizace a počty R0 resekcí provedených pro recidivu

**Diskuse**

Sledování pacientů po kurativních operacích pro kolorektální karcinom vyvolává mnoho otázek. Je nutné takového pacienta vůbec sledovat nebo máme řešit až symptomatickou recidivu? Pokud máme pacienta sledovat, podle jakého protokolu? Jaká vyšetření patří do tohoto protokolu? Jak časté mají být kontroly? Je možné sledovat pacienty v individuálním režimu podle předpokládaného rizika recidivy? Které jsou prediktivní faktory, podle nichž stanovíme pravděpodobné riziko? Co je minimální, standardní a intenzivní model sledování? Je rozdíl v jejich dlouhodobém výsledku, tedy přežití pacienta? S těmito otázkami souvisí další balík otázek týkající se standardizace stagingu a zejména radikality výkonu, tedy R kategorie. Co lze považovat za standardní staging a restaging, kdy je možné předpokládat, že před chirurgickým léčením známe všechna ložiska recidivujícího karcinomu? Jaké máme standardy při operaci, abychom mohli operaci nazvat kurativní? Jakou dostal pacient adjuvantní chemo a radioterapii? Je jistě chybou, když resekujeme lokální recidivu karcinomu rekta a díky nedokonalému restagingu nevíme o metastázách v plicích nebo při nedokonalé peroperační revizi přehlédneme ložiska karcinomy peritonea, či ve snaze neprovést multiorgánovou resekci, porušíme peroperačně tumor. Takové postupy vedou k devalvací výsledků operace i sledování a k diskreditaci snahy chirurga o léčení relapsu KRC. Pohled na význam sledování nemocných po kurativních operacích pro kolorektální karcinom se mění v čase. Stejně tak i doporučené postupy jsou v různých zemích různé. Původní téměř nihilismus ohledně významu sledování těchto pacientů se postupně mění, jednak v důsledku lepších zkušeností s léčbou recidivy jednak i proto, že se objevují studie srovnávající výsledky intenzivního sledování s minimálním nebo standardním. ASCO v roce 2005 doporučilo sledovat v určených intervalech CT vyšetření břicha a hrudníku a eventuelně pánve, kolonoskopii a sledování hladiny CEA. V doporučeních ASCO došlo k významnému posunu ve prospěch intenzivního follow-up na základě výsledků několika studií, které prokazují zlepšení přežití při intenzivním sledování. Jak vyplývá ze studie z roku 2006, v USA se většina lékařů, kteří tyto pacienty dispensarizují, existujícími doporučeními neřídí. Existuje přehledový článek, který na základě studia šesti randomizovaných studií a dvou metaanalýz, uznává nevelké, ale signifikantní zlepšení přežití pacientů sledovaných v intenzivním režimu. Tato publikace poskytuje rovněž doporučené postupy ke sledování nemocných po operacích pro kolorektální karcinom.

**Závěr**

V uvedeném souboru pacientů, při uvedeném protokolu sledování je na našem pracovišti resekabilita recidivy kolorektálního karcinomu 55%.

**KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM**

*Literatura*

1. Desch CE, Benson AB 3rd, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Pfister DG, Somerfield MR. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1312.
2. Chau I, Allen MJ, Cunningham D, Norman AR, Brown G, Ford HE, Tebbutt N, Tait D, Hill M, Ross PJ, Oates J. The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. J Clin Oncol. 2004 Apr 15;22(8):1420-9. Epub 2004 Mar 8.
3. Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Pfister DG, Virgo KS, Petrelli NJ. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol. 2005 Nov 20;23(33):8512-9. Epub 2005 Oct 31.
4. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer [Cochrane Database System Review]. Oxford, United Kingdom, Cochrane Library, CD002200, 2002
5. Giordano P, Efron J, Vernava AM 3rd, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Strategies of follow-up for colorectal cancer: a survey of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Tech Coloproctol. 2006 Oct;10(3):199-207. Epub 2006 Sep 20.
6. Cummings, Robin McLeod, Lisa Zuraw, Caroline Zwaal, and the members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline, BMC Cancer. 2003; 3: 26.