

Smjernice Guidelines

<https://doi.org/10.26800/LV-140-9-10-31>

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTICIRANJE, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA DEBELOG CRIJEVA

CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

EDUARD VRDOLJAK¹, STJEPKO PLEŠTINA², TOMISLAV OMRČEN¹, ANTONIO JURETIĆ²,
INGRID BELAC LOVASIĆ³, ŽELJKO KRZNARIĆ⁴, JOSIPA FLAM⁵, HRVOJE ŠOBAT⁶,
ROBERT ŠEPAROVIĆ⁶, ANTE BOLANČA⁷, ŽELJKO VOJNOVIĆ⁸, MARIJO BOBAN¹,
ZDRAVKO PERKO⁹, LEONARDO PATRLJ¹⁰, MARKO ZELIĆ¹¹, SLAVKO GAŠPAROV¹²,
ILIJAN TOMAŠ¹³, LIANA CAMBJ SAPUNAR¹⁴, DAMIR MILETIĆ¹⁵, DAVOR ŠTIMAC¹⁶

Deskriptori: Kolorektalni tumori – dijagnoza, liječenje, patologija; Kombinirani protutumorski kemoterapijski protokoli; Adjuvantna kemoterapija; Multimodalno liječenje; Tumorski stadij; Tumorske metastaze; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak debelog crijeva jedan je od najčešćih zloćudnih tumora u zapadnim zemljama. Ishod liječenja bolesnika s ovom bolešću posljednjih se godina znatno poboljšao zbog napretka u dijagnostici (patohistologija, radiologija, nuklearna medicina), kirurškom i onkološkom liječenju (kemoterapija, imunoterapija, radioterapija) te provođenju probira. Dodatan je napredak postignut u definiranju prognostičkih i prediktivnih čimbenika raka debelog crijeva. Neobično je važno naglasiti multidisciplinarni pristup bolesnicima s rakom debelog crijeva te donošenje odluke o optimalnom cilju i strategiji liječenja na temelju dokaza.

Descriptors: Colorectal neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Chemotherapy, adjuvant; Combined modality therapy; Neoplasm staging; Neoplasm metastasis; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors in Western countries. The treatment outcomes of this disease have improved significantly in recent years due to the improvement of diagnostic methods (pathohistology, radiology, nuclear medicine), screening and treatment improvements: surgical and oncological (chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy). Additional progress has been made in the definition of prognostic and predictive factors of CRC. It is very important to emphasize the multidisciplinary approach to patients with CRC and to make a decision on optimal treatment based on evidence.

Liječ Vjesn 2018;140:241–247

Ove su smjernice napisane za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u dijagnosticanju, liječenju i praćenju bolesnika s rakom debelog crijeva. Cilj je pisanja ovih smjernica postizanje najviših standarda u dijagnostici-

ranju, liječenju i praćenju bolesnika s rakom debelog crijeva.

U izradi ovih smjernica sudjelovali su članovi Hrvatskog onkološkog društva, Hrvatskog društva za interni-

¹Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.; doc. dr. sc. Marijo Boban, dr. med.), ²Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.), ³Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (doc. dr. sc. Ingrid Belac Lovasić, dr. med.), ⁴Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), ⁵Zavod za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (dr. sc. Josipa Flam, dr. med.), ⁶Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice (doc. dr. sc. Hrvoje Šobat, dr. med.; dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.), ⁷Zavod za onkologiju i radioterapiju, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice (prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med.), ⁸Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, Opća bolnica Varaždin (dr. sc. Željko Vojnović, dr. med.), ⁹Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (prof. dr. sc. Zdravko Perko, dr. med.), ¹⁰Zavod za abdominalnu kirurgiju,

Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava (prof. dr. sc. Leonardo Patrlj, dr. med.), ¹¹Zavod za digestivnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (doc. dr. sc. Marko Zelić, dr. med.), ¹²Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet u Zagrebu, KB Merkur (prof. dr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.), ¹³Zavod za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, KBC Osijek (doc. dr. sc. Ilijan Tomaš, dr. med.), ¹⁴Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (prof. dr. sc. Liana Cambj Sapunar, dr. med.), ¹⁵Klinički zavod za radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.), ¹⁶Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčeva 1, 21000 Split; e-mail: edo.vrdoljak@gmail.com

Primljeno 13. ožujka 2018., prihvaćeno 9. srpnja 2018.

stičku onkologiju, Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, Hrvatskog društva radiologa i Hrvatskoga kirurškog društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

Inicijalni plan liječenja bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva donosi multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: gastroenterologa, abdominalnog kirurga, radiologa, patologa i onkologa.

Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Incidencija raka debelog crijeva u Hrvatskoj iznosi 72,2 na 100.000 stanovnika na godinu ($M = 90,5$ i $\bar{Z} = 55,2$).¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti: na osnovi biopsije ili kirurškog zahvata. Tumori koji se nalaze do 5 cm od anokutane granice klasificiraju se kao tumori donjeg rektuma, oni između 5 i 10 cm kao tumori srednjeg rektuma, a oni između 10 i 15 cm kao tumori gornjeg rektuma. Tumori smješteni proksimalnije od 12 cm od anokutane granice liječe se kao tumori kolona.² Desnostrani tumori smješteni su u cekumu, uzlaznom kolonu, jetrenoj fleksuri i desnoj (proksimalnoj) polovici poprečnog kolona, dok su lijevostrani tumori smješteni u lijevoj (distalnoj) polovici poprečnog kolona, slezenskoj fleksuri, silaznom kolonu, sigmoidu i rektumu.³

Patologija

Patološki opis mora sadržavati: stupanj zloćudnosti, dubljinu perirektalnoga masnog tkiva, dubinu prodora kroz stijenku i širenje tumora na okolne organe i strukture (T), broj pregledanih regionalnih limfnih čvorova, broj zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova (N), podatak o postojanju invazije u limfne i krvne žile, podatak o postojanju perineuralne invazije (PNI), postoje li nakupine tumorskih stanica u perikoličnome masnom tkivu, izvan limfnih čvorova (tumorski depoziti), status proksimalnoga reznog ruba, status distalnoga reznog ruba, status cirkumferencijskoga (radijalnog) ruba, status mezenterijskog ruba, status rubova staplerskih prstenova, status mezorektalne fascije (potpuna ekscizija, gotovo potpuna ekscizija ili nepotpuna ekscizija) (IIIB), status RAS-a (IA), status BRAF-a (samo pri metastatskoj ili inoperabilnoj bolesti) (IB), mikrosatelitsku (ne)stabilnost (MSI ili MSS) (IIB).⁴⁻⁹

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

Dijagnostička obrada mora sadržavati: anamnezu i klinički pregled, kompletnu krvnu sliku, biokemijske pretrage krvi, CEA-test, RDG srca i pluća, MSCT abdomena i male zdjelice (s iv. i peroralnim kontrastom; rabi se pri određivanju stadija bolesti, procjeni učinka liječenja i praćenju bolesnika), kolonoskopiju. Prije radikalne resekcije rektuma, a radi definiranja točne udaljenosti tumora od analnog ušća gastroenterolog (kirurg) mora bolesnika pregledati rigidnim rektoskopom (IIIA). Kod bolesnika s operabilnim rakom rektuma kao standardnu metodu potrebno je načiniti transrektalni ultrazvuk (TRUS). Pri sumnji na transmuralnu invaziju (stadiji T3 ili T4), klinički nejasan odnos tumora prema mezorektalnoj fasciji, analnom sfinkteru ili mišićima levatorima (nejasan status

potencijalnoga kirurškog resekcijskog ruba) te kod suspektne limfadenopatije kao komplementarnu metodu potrebno je učiniti MR zdjelice s protokolom za rektum koji obvezatno uključuje tanke transverzalne presjeke (1 – 3 mm) u T2-mjerenoj slici visoke rezolucije (HR T2WI), koju treba učiniti u centru s potrebnim iskustvom (prema procjeni interdisciplinarnog tima) (IIIA). U bolesnika kod kojih je provedena neoadjuvantna kemoradioterapija potrebno je ponoviti MR zdjelice identičnim protokolom uz obvezatnu radiološku procjenu terapijskog odgovora (bez odgovora, djelomični terapijski odgovor, potpuni terapijski odgovor) prema zadanim kriterijima.^{10,11,12} MR jetre može se rabiti u detekciji jetrenih rasadnica (posebice < 10 mm u promjeru). Prema kliničkoj indikaciji, valja napraviti i scintigrafiju skeleta (i/ili RDG kostiju) i MSCT toraksa (osobito kod rektalnih tumora).¹³ PET/CT može se obaviti u procjeni proširenosti bolesti (posebice procjeni ekstrahepatalne bolesti pri planiranju resekcije jetre) (IVB). Potrebno je određivanje stadija bolesti prema TNM-klasifikaciji (tablica 1.).⁴

Stadiji bolesti

Na tablici 1. prikazano je 8. izdanje TNM-klasifikacije raka debelog crijeva.

Na tablici 2. prikazano je određivanje stadija prema TNM-klasifikaciji.

Preporučeno liječenje lokaliziranoga resektabilnog raka kolona

Radikalna resekcija (kolektomija) sa širokim (*en bloc*) uklanjanjem regionalnih limfnih čvorova.¹⁴ Za prikladnu procjenu stadija bolesti nužno je pregledati najmanje 12 regionalnih limfnih čvorova.^{5,6,15}

Bolesnicima s rakom debelog crijeva T1-2, N0, M0 savjetuje se redovito kliničko praćenje.⁷

Za rak debelog crijeva T1-4, N1-2 preporučuje se primjena adjuvantne kemoterapije (IA):¹⁶⁻¹⁹

- šestomjesečni 5-fluorouracil s leukovorinom (5-FU/LV)¹⁶ ili
- šestomjesečna primjena kapecitabina¹⁷ ili
- primjena protokola FOLFOX ili CAPEOX.¹⁸⁻²⁰

– u III. stadiju raka debelog crijeva niskog rizika (T1-3, N1) bolesnicima se može predložiti liječenje prema protokolu CAPEOX u trajanju od 3 mjeseca

– u III. stadiju raka debelog crijeva visokog rizika (T4 bez obzira na N-status ili N2 bez obzira na T-status) indicirano je liječenje prema protokolu FOLFOX ili CAPEOX tijekom 6 mjeseci.

Bolesnicima s rakom debelog crijeva T3, N0, a visokim rizikom od povratka bolesti (*loši prognostički čimbenici jesu: slaba diferenciranost tumora, mucinozni tip tumora, MSS, limfovaskularna i perineuralna invazija, opstrukcija crijeva kao prva prezentacija bolesti, perforacija debelog crijeva na mjestu tumora, nedovoljan broj pregledanih limfnih čvorova – mora biti prisutan barem jedan čimbenik*) može se predložiti nastavak liječenja adjuvantnom kemoterapijom samo prema odluci multidisciplinarnog tima (IIB). Ti se bolesnici mogu i pažljivo pratiti.²¹

Preporučeno liječenje lokaliziranoga resektabilnog raka rektuma

Za bolesnike s tumorima T1-2 u obzir dolazi i transanalna ekscizija ako su zadovoljeni ovi kriteriji: tm zahvaća < 30% cirkumferencije, tm < 3 cm, tm je mobilan, ne-

Tablica – Table 1. *TNM-klasifikacija raka debelog crijeva / TNM classification of colorectal cancer*

Primarni tumor (T) / Primary tumor (T)	
TX	Primarni se tumor ne može procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0	Nema dokaza primarnog tumora / No evidence of primary tumor
Tis	Karcinom <i>in situ</i> : intraepitelni ili intramukozni karcinom (zahvaćenost lamine proprije bez širenja u mišićni sloj sluznice) / Carcinoma in situ: intraepithelial or intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through the muscularis mucosa)
T1	Tumor prodire u submukozu (kroz mišićni sloj sluznice, ali ne u mišićni dio stijenke) / Tumor invades submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)
T2	Tumor prodire u mišićni dio stijenke / Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor prodire kroz mišićni dio stijenke u perikolorektalno tkivo
T4	Tumor zahvaća visceralni peritonej ili zahvaća okolne organe ili strukture ili prijanja na njih / Tumor invades through the muscularis propria into the pericorectal tissues
T4a	Tumor invades the visceral peritoneum or invades or adheres to adjacent organ or structure
T4b	Tumor prodire kroz visceralni peritonej (uključujući veliku perforaciju crijeva na mjestu tumora i prodor kroz područje upale do površine visceralnog peritoneja) / Tumor invades through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)
T4b	Tumor izravno zahvaća ostale organe ili strukture ili prijanja na njih / Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures
Regionalni limfni čvorovi (N) / Regional lymph nodes (N)	
NX	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se opisati / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	Bez rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima / No regional lymph node metastasis
N1	Rasadnice u 1 – 3 regionalna limfna čvora (tumor u limfnim čvorovima mjeri $\geq 0,2$ mm) ili postojanje tumorskih depozita bez zahvaćenosti limfnih čvorova / Metastasis in 1-3 regional lymph nodes (tumor in lymph nodes measuring ≥ 0.2 mm) or any number of tumor deposits are present and all identifiable nodes are negative
N1a	Rasadnice u 1 regionalnom limfnom čvoru / Metastasis in 1 regional lymph node
N1b	Rasadnice u 2 – 3 regionalna limfna čvora / Metastasis in 2-3 regional lymph nodes
N1c	Tumorski depoziti u supserozi, mezenteriju ili neperitonealiziranom, perikoličnom ili perirektalnom/mezorektalnom tkivu bez zahvaćenosti limfnih čvorova / Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized, pericolic, or perirectal/mesorectal tissues without regional nodal metastasis
N2	Rasadnice u 4 ili više limfnih čvorova / Metastasis in 4 or more lymph nodes
N2a	Rasadnice u 4 – 6 regionalnih limfnih čvorova / Metastasis in 4-6 regional lymph nodes
N2b	Rasadnice u 7 ili više regionalnih limfnih čvorova / Metastasis in 7 or more regional lymph nodes
Udaljene rasadnice (M) / Distant metastasis (M)	
M0	Bez radiološkog ili drugog dokaza udaljenih rasadnica, bez dokaza tumora na udaljenim sjelima ili organima. (Ova kategorija nije određena od patologa.) / No distant metastasis by imaging or other studies, no evidence of tumor in distant sites or organs. (This category is not assigned by pathologists.)
M1	Rasadnice u jednom ili više udaljenih sjela ili organa ili rasadnice po peritoneju / Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis
M1a	Rasadnice ograničene na 1 organ ili sjelo (jetra, pluća, jajnik, neregionalni limfni čvorovi) bez rasadnica po peritoneju
M1b	Rasadnice u 2 ili više sjela ili organa bez rasadnica po peritoneju / Metastasis confined to 1 organ or site (e.g. liver, lung, ovary, nonregional node) without peritoneal metastasis
M1c	Metastasis to two or more sites or organs without peritoneal metastasis
M1c	Rasadnice po površini peritoneja s rasadnicama ili bez njih u drugim sjelima ili organima / Metastasis to the peritoneal surface alone or with other site or organ metastases

Deskriptori T, N, M 8. izdanja TNM-klasifikacije raka debelog crijeva / T, N, M descriptors 8th edition TNM classification of colorectal cancer

fiksiran, do 8 cm od analnog ruba, bez limfadenopatije na predterapijskoj radiološkoj obradi (IIIA).^{22,23}

Bolesnicima kojima je izvedena transanalna ekscizija, a imaju tumor T1 bez negativnih osobitosti (pozitivan rub, slabo diferencirani tumor, limfovaskularna invazija, invazija najdublje trećine submukoze) nije potrebno adjuvantno liječenje. Kod bolesnika s tumorom T1 i prisutnim navedenim negativnim osobitostima ili s tumorom T2 potrebno je radikalno liječenje transabdominalnom resekcijom s kasnijim liječenjem ovisno o definitivnome patohistološkom nalazu ili liječenje kemoradioterapijom koja uključuje infuzijski 5-FU ili kapecitabin ili bolus 5-FU u kombinaciji s radioterapijom i kasnijim liječenjem ovisno o ishodu kemoradioterapije (IA).^{22,23}

Kod bolesnika s rakom rektuma T3-4, N1-2 preporučuje se neoadjuvantna kemoradioterapija. Radioterapija

se primjenjuje u dozi od 45 do 50 Gy s 25 – 28 frakcija uz konkomitantnu primjenu kapecitabina ili kontinuiranu infuziju 5-FU ili bolus 5-FU/leukovorina u prvom i posljednjem tjednu zračenja (IA).^{24,25}

Kao alternativa navedenome u obzir dolazi hipofrakcionirana radioterapija u dozi od 25 Gy s 5 Gy po frakciji (ne preporučuje se kod tumora T4). Kod hipofrakcionirane radioterapije konkomitantna se primjena citostatika ne preporučuje (IA).²⁶

Nakon završetka neoadjuvantne kemoradioterapije radikalni kirurški zahvat trebao bi uslijediti poslije 6 – 8 tjedana: za tumore donjeg dijela rektuma abdominoperinealna resekcija ili niska prednja restorativna resekcija s koloanalnom anastomozom, a za tumore srednjeg i gornjeg rektuma niska prednja resekcija. Oba kirurška zahvata moraju uključiti potpunu mezorektalnu resekciju.²²

Tablica 2. *Stadiji raka debelog crijeva određeni prema TNM-klasifikaciji*
Table 2. *Overall stage according TNM classification*

Stadij	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	–	–
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-2	N1/1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-4a	N1/1c	M0	C	C2
	T2-3	N2a	M0	C	C1/2
	T1-2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-2	M0	C	C3
IVA	Bilo koji T / Any T	Bilo koji N / Any N	M1a		
IVB	Bilo koji T / Any T	Bilo koji N / Any N	M1b		
IVC	Bilo koji T / Any T	Bilo koji T / Any T	M1c		

Prikladna mezorektalna resekcija znači resekirati rektum 4 – 5 cm zdravog tkiva ispod distalnog ruba tumora: kod distalnih rektalnih tumora (< 5 cm od anokutane granice) dovoljan je zdravi rub od 1 do 2 cm (patohistološka analiza mora potvrditi odsutnost tumorskih stanica) uz potpunu resekciju mezorektalne fascije.²⁷

Nakon kirurškog zahvata bolesnicima se ordinira adjuvantna kemoterapija temeljena na oksaliplatinu (FOLFOX, CAPEOX) ili kao alternativa kapecitabin ili 5-FU/LV (IIC).²⁸

Neoadjuvantno liječenje može započeti u obliku kemoterapije temeljene na oksaliplatinu (FOLFOX, CAPEOX) ili kapecitabinu ili 5-FU/LV, praćeno prethodno opisanom kemoradioterapijom te zatim već opisanom kirurškom resekcijom.^{29,30}

Adjuvantna kemoradioterapija indicirana je bolesnicima s rakom rektuma T3-4, N1-2, a primjenjuje se na isti način kao i neoadjuvantna kemoradioterapija, nakon čega slijedi nastavak adjuvantne kemoterapije prema prije definiranim smjernicama adjuvantnog liječenja (IA).^{28,31-34} Perioperativno onkološko liječenje ne bi trebalo trajati više od 6 mjeseci.³⁴

Liječenje primarno neresektabilnog raka rektuma i lokalnih recidiva

Kod fiksiranih neresektabilnih tumora ili lokalnih recidiva u bolesnika koji prethodno nisu liječeni radioterapijom savjetuje se primjena radioterapije s primjenom kemoterapije ili bez nje (ovisno o statusu bolesnika) te zatim valja pokušati radikalno operirati tumor 4 – 8 tjedana nakon radioterapije. Produžavanjem vremena do planirane operacije na 12 tjedana, tijekom kojih se primjenjuje sustavno liječenje prema protokolu FOLFOX ili CAPEOX, može se povećati vjerojatnost radikalnoga kirurškog zahvata.³⁵

Ako se ne može primijeniti radiokemoterapija (ili sama radioterapija) ili nije moguć radikalni kirurški zahvat, ordinira se terapija prema protokolima za lokalno uznapredovalu ili diseminiranu bolest.³⁴

Liječenje uznapredovalog raka debelog crijeva

Dijagnostičkom obradom potrebno je izdvojiti bolesnike s *operabilnim rasadnicama* (jetrenim i/ili plućnim) kod kojih treba napraviti radikalnu resekciju primarnog tumora i udaljenih rasadnica. Kod bolesnika koji su kandidati za radikalni kirurški zahvat potrebno je napraviti PET/CT.³⁶

Liječenje bolesnika s resektabilnim udaljenim rasadnicama može se započeti neoadjuvantnom kemoterapijom temeljenom na oksaliplatinu (FOLFOX ili CAPEOX) tijekom 2 – 3 mjeseca (bez uporabe bioloških lijekova) (IB).³⁷

Nakon potpune resekcije jetrenih ili plućnih rasadnica (resekcija R0) treba ordinirati postoperativnu („adjuvantnu“) kemoterapiju:

- temeljenu na oksaliplatinu (protokoli FOLFOX, CAPEOX) ili
- 5-FU/LV ili
- kapecitabin.

Perioperativno liječenje treba trajati 6 mjeseci.^{38,39}

Pri *granično operabilnim rasadnicama* (jetrene i/ili plućne) poželjno je ordinirati sustavnu terapiju (IIA):

- FOLFIRI (preferirani protokol) ili FOLFOX ili CAPEOX +/- bevacizumab (bez obzira na KRAS-status tumora) ili
- FOLFOXIRI +/- bevacizumab (bez obzira na KRAS-status tumora) ili
- FOLFIRI ili FOLFOX +/- cetuksimab ili panitumumab kod tumora s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa.⁴⁰⁻⁴⁵

Svaka dva mjeseca potrebno je procjenjivati status odgovora. Ako se sustavnom terapijom postigne resektabilnost rasadnica, indiciran je kirurški zahvat u obliku njihove resekcije (zahvat je potrebno učiniti što prije, čim se postigne resektabilnost, kako bi se izbjegla hepatotoksičnost kemoterapije i *overtreatment* resektabilnih bolesnika; očekuje se da se maksimalni učinak postigne nakon 12 – 16 tjedana sustavnoga predoperativnog liječenja).

Nakon potpune (R0) resekcije inicijalno neoperabilnih jetrenih ili plućnih rasadnica i primarnog tumora valja nastaviti liječenje prije ordiniranim protokolom, ali bez biološke terapije (ukupno perioperativno liječenje traje 6 mjeseci).

Primarni tumor nije nužno inicijalno operirati, već samo pri postojanju opasnih simptoma poput znatnog krvarenja, prijeteće opstrukcije ili perforacije. Kod bolesnika s opstrukcijom može se postaviti stent trajno ili kao metoda premošćivanja (*bridging*) do kirurškog zahvata.⁴⁶⁻⁴⁸

Pri *neresektabilnoj bolesti* savjetuje se primjena prve linije sustavne kemoimunoterapije metastatske bolesti (odabir terapije ovisi o obilježjima tumora – mutacijski status gena RAS, stanju i komorbiditetima bolesnika, očekivanom preživljenju te primijenjenoj adjuvantnoj terapiji). Kod bolesnika sa sinkronom peritonealnom diseminacijom bez znakova opstrukcije indicirano je liječenje sustavnom terapijom kako slijedi. U bolesnika s peritonealnom diseminacijom i znakovima opstrukcije prije sustavnog liječenja potrebno je osigurati crijevnu pasazu (resekcija crijeva ili postavljanje stome, premosnice ili stenta).

U bolesnika kod kojih se može provesti intenzivno liječenje primjenjuju se ovi protokoli:

- FOLFIRI + cetuksimab ili panitumumab za tumore s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa do progresije bolesti (IA) ili
- FOLFIRI +/- bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora (IA) ili

- FOLFOXIRI +/- bevacizumab (IIB) ili
- FOLFOX ili CAPEOX +/- bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora do progresije bolesti (IA) ili
- FOLFOX + cetuksimab ili panitumumab za tumore s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa do progresije bolesti (IA).

Kod bolesnika koji su primali adjuvantnu kemoterapiju temeljenu na oksaliplatinu, a nereseptabilne su se rasadnice razvile do 12 mjeseci od završetka liječenja, indicirano je prvolinijsko kemoterapijsko liječenje, s biološkom terapijom ili bez nje, temeljeno na irinotekanu kao što je prethodno opisano.

Kod bolesnika koji su primali adjuvantnu kemoterapiju temeljenu na oksaliplatinu, a prošlo je više od 12 mjeseci od njezina završetka ili su primali adjuvantnu kemoterapiju s 5-FU/LV ili kapecitabinom bez obzira na vrijeme proteklo od završetka liječenja, indicirano je sustavno liječenje prema prethodnim uputama.

U bolesnika kod kojih se ne može provesti intenzivno liječenje primjenjuju se:

- 5-FU/LV +/- bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora do progresije bolesti (IB) ili
- kapecitabin +/- bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora do progresije bolesti (IB)
- cetuksimab ili panitumumab za tumore s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa do progresije bolesti.^{34,45,49–51}

Primjena *drugolinjske* kemoimunoterapije/kemoterapije rezervirana je za bolesnike dobra općeg stanja (ECOG 0 – 2) i ovisi o primijenjenoj kemoimunoterapiji/kemoterapiji u prvoj liniji.

Kod bolesnika koji su u prvoj liniji primali kemoterapiju temeljenu na irinotekanu primjenjuju se:

- FOLFOX ili CAPEOX +/- bevacizumab bez obzira na KRAS/NRAS-status tumora do progresije bolesti (IA) ili
- irinotekan + cetuksimab ili panitumumab ako nisu primijenjeni u prvoj liniji za KRAS/NRAS divljeg tipa do progresije bolesti (IIA).

Kod bolesnika koji su u prvoj liniji primali kemoterapiju temeljenu na oksaliplatinu primjenjuju se:

- FOLFIRI +/- bevacizumab ili aflibercept ili ramucirumab bez obzira na status KRAS-a/NRAS-a (IA) ili
- irinotekan +/- bevacizumab ili
- FOLFIRI + cetuksimab ili panitumumab ako nisu primijenjeni u prvoj liniji kod tumora s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa (IIA) ili
- irinotekan + cetuksimab ili panitumumab ako nisu primijenjeni u prvoj liniji kod tumora s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa (IIA).^{52–57}

Primjena *treće* linije kemoimunoterapije/kemoterapije rezervirana je za bolesnike dobra općeg stanja (ECOG 0 – 2) i ovisi o ordiniranoj prethodnoj kemoimunoterapiji/kemoterapiji.

Nakon druge linije kemoterapije temeljene na oksaliplatinu primjenjuju se irinotekan + cetuksimab ili panitumumab kod divljeg tipa KRAS-a/NRAS-a ako prethodno nije ordinirana terapija usmjerena na EGFR (IIB).

Nakon druge linije kombinacije irinotekana i biološke antiEGFR-terapije primjenjuje se FOLFOX ili CAPEOX bez biološkog lijeka ako je terapija temeljena na oksaliplatinu u prvoj liniji liječenja imala dobar omjer učinkovitosti i toksičnosti te ako je prošlo dovoljno vremena od njezine primjene.

Za bolesnike koji su liječenje započeli prema protokolu FOLFOXIRI u drugoj je liniji indicirano liječenje irino-

tekanom + cetuksimab ili panitumumab kod KRAS-a/NRAS-a divljeg tipa.

Kod bolesnika koji su liječenje započeli manje intenzivnom terapijom (samo fluoropirimidini) bez oksaliplatine ili irinotekana, a opće im se stanje zatim poboljšalo, u obzir dolaze svi terapijski modaliteti kao i kod bolesnika koji su inicijalno bili prikladni za intenzivno liječenje.^{58,59}

Kod bolesnika s tumorima divljeg tipa RAS-a i BRAF-a, koji prethodno nisu liječeni cetuksimabom ili panitumumabom, ova terapija može biti jedna od opcija u trećoj liniji (IA).

Kod bolesnika refraktornih na irinotekan u trećoj liniji kombinacija cetuksimaba i irinotekana učinkovitija je nego monoterapija cetuksimabom (IIB).

Za bolesnike koji su progredirali na svu dostupnu prethodnu kemoimunoterapiju (irinotekan, oksaliplatin, bevacizumab, cetuksimab, panitumumab), a dobra su općeg stanja (ECOG 0 – 2) preporučuje se kemoterapija s trifluridinom uz tipiracil (IB).⁶⁰

Terapija održavanja

Bolesnicima s metastatskim nereseptabilnim rakom debelog crijeva nakon intenzivne prvolinijske kemo(imuno) terapije, postizanja najboljeg odgovora i stabilizacije bolesti može se predložiti terapija održavanja s manje intenzivnim protokolom (infuzijski 5-FU/LV ili kapecitabin) uz biološki lijek koji se prima do progresije nakon čega se pacijentima dobra općeg stanja savjetuje reintrodukcija prvolinijskog protokola (IB). Pacijentima koji primaju antiEGFR-imunoterapiju u prvoj liniji ne preporučuje se u terapiji održavanja njezina kombinacija s kapecitabinom.^{61,62}

Lokalna ablativna terapija i embolizacija

Kod bolesnika s nereseptabilnim jetrenim ili plućnim rasadnicama ili oligometastatskom jetrenom ili plućnom bolešću koja se ne može resecurirati zbog komorbiditeta bolesnika mogu se razmatrati lokalna ablativna terapija (npr., toplinska ablacija – radiofrekventna ablacija) (IIB) ili visokokonformalna radioterapija (SBRT) (IVB).

Kod bolesnika s bolešću ograničenom na jetru i neuspjehom sustavnog liječenja u obzir dolazi i (kemo)embolizacija (IVB).⁶³

Citoreduktivni kirurški zahvat i HIPEC kod bolesnika s peritonealnom bolešću

Potpuni citoreduktivni kirurški zahvat i HIPEC mogu se razmatrati kod bolesnika s ograničenom peritonealnom diseminacijom, i to u centrima koji imaju veliko iskustvo s primjenom HIPEC-a (IIIB).⁶³

Praćenje bolesnika s rakom debelog crijeva

Nakon kirurškog zahvata ili primjene adjuvantnog liječenja cilj praćenja bolesnika jesu detekcija novih primarnih tumora debelog crijeva, pravodobno otkrivanje potencijalno operabilnih udaljenih rasadnica ili lokalnog povratka bolesti te identifikacija bolesnika kojima je potrebna primjena različitih oblika palijativnog liječenja (IA).

U II. stadiju (niski i srednji rizik) klinički pregled i anamneza moraju se obavljati svakih 6 mjeseci, a u III. stadiju svaka 3 – 4 mjeseca u prve 2 godine od postavljanja dijagnoze, zatim svakih 6 mjeseci do 5. godine (IIB).

Hematološke i biokemijske pretrage krvi te određivanje tumorskog biljega CEA obavljaju se u bolesnika II. i III. stadija svaka 3 – 6 mjeseci u prve dvije godine, a zatim svakih 6 mjeseci do 5. godine (IIB).

Ako kolonoskopija cijeloga debelog crijeva nije učinjena prije operacije zbog nemogućnosti prolaska kolonoskopa izazvane opstrukcijom, mora se učiniti 3 – 6 mjeseci nakon operacije (IA). U II. i III. stadiju, ako je potpuna kolonoskopija učinjena prije radikalne operacije, prvu kontrolnu kolonoskopiju treba izvesti nakon godinu dana, a zatim svake 3 godine. Pri postojanju polipa kolonoskopije se trebaju raditi češće, u skladu s endoskopskim/patohistološkim nalazom (IIB).

U II. i III. stadiju savjetuje se UZ trbuha prve dvije godine svaka 3 – 4 mjeseca, a zatim od 3. do 5. godine svakih 6 mjeseci. MSCT trbuha i zdjelice s kontrastom savjetuje se jedanput na godinu tijekom prve 3 godine, a nakon toga prema kliničkoj indikaciji (IIB).

RDG srca i pluća savjetuje se jedanput na godinu. MSCT prsišta savjetuje se prema kliničkoj indikaciji (IIB).

Rutinska upotreba PET/CT-a ne preporučuje se osim pri kontinuiranom rastu tumorskog biljega CEA i negativnim radiološkim slikovnim metodama.

Druge kliničke, laboratorijske i radiološke pretrage rade se prema kliničkoj indikaciji.

Bolesnici u IV. stadiju koji nakon završenog liječenja (resekcija primarnog tumora, resekcija rasadnica i primjena sustavnoga perioperativnog liječenja) nemaju ostatne bolesti nastavljaju se redovito kontrolirati: klinički pregled, laboratorijske pretrage, tumorski biljeg CEA, MSCT prsišta ili trbuha i zdjelice svaka 3 – 6 mjeseci u prve 2 godine, a zatim svakih 6 mjeseci do 5. godine. Kolonoskopija je indicirana jedanput na godinu.⁶⁴⁻⁶⁶

Ove su smjernice nadopuna kliničkih uputa za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva objavljenih 2011. g.⁶⁷

Dodatak 1

Razina dokaza (I – V) i stupanj preporuke (A – E)

- I – dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (niski potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti
- II – malena randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (niska metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti
- III – prospektivne kohortne studije
- IV – retrospektivne kohortne studije
- V – studije bez kontrolne skupine, izvješća o slučaju, mišljenja stručnjaka
- A – snažan dokaz o djelotvornosti sa znatnom kliničkom koristi, snažna preporuka
- B – snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka
- C – nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi ...), po izboru
- D – umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje
- E – snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Bilten br. 39. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016.
2. Nelson H, Petrelli N, Carlin A i sur. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2001;93:583–96. Dostupno na: <https://training.seer.cancer.gov/colorectal/anatomy/>. Pristupljeno: 19. 1. 2017.
3. Amin MB, Greene FL, Edge S i sur. AJCC Cancer Staging Manual. 8. izd. New York: Springer; 2016.
4. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer; 2004 and beyond. CA Cancer J Clin 2004;54:295–308.
5. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ i sur. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979–94.
6. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K i sur. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. J Surg Oncol 2003;84:127–131.
7. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM i sur. Mutations in KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:4217–9.
8. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G i sur. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28(20):3219–26.
9. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M i sur. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2012;19:2212–23.
10. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ i sur. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. Ann Surg 2011;253:711–9.
11. Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F i sur. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response – the MERCURY experience. AJR Am J Roentgenol 2012;199(4):W486–95.
12. Baltazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D i sur. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. AJR Am J Roentgenol 1988;150:301–6.
13. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. Semin Oncol 1991;18:381–7.
14. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL i sur. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. Ann Surg Oncol 2003;10:213–8.
15. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ i sur. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol 1997;15:246–50.
16. Twelves C, Wong A, Nowacki MP i sur. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352:2696–704.
17. Andre T, Boni C, Navarro M i sur. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009;27:3109–16.
18. Haller D, Tabernero J, Maroun J i sur. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011;29(11):1465–71.
19. Shi Q, Sobrebo A, Shields AF i sur. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. Chicago: ASCO meeting; 2017, Abstract LBA1.
20. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR i sur. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;22:3408–19.
21. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal surgery. Semin Oncol 1999;26:505–13.
22. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG i sur. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. Dis Colon Rectum 2009;52:577–82.
23. Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Song KS, Yoon WH. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54(2):403–8.
24. Sauer R, Becker H, Hohenberger W i sur. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004;351:1731–40.

25. Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pählman L, Rutqvist LE, Wilking N; Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980–7.
26. Parfitt JR, Driman DKJ. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 2007;60:849–55.
27. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D i sur. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex and local control-final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744–50.
28. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW i sur. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927–34.
29. Jalil O, Claydon L, Arulampalam T. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:219–36.
30. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS i sur. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502–7.
31. Hofheinz R, Wenz FK, Post S i sur. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579–88.
32. www.nccn.org. Clinical practice guidelines in oncology – Rectal Cancer v.2.2017. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. Pristupljeno: 22. 1. 2017.
33. Garcia-Aguilar J, Chow O, Smith D i sur. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):957–66.
34. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R i sur. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212–21.
35. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA i sur. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9073–8.
36. Khoo E, O'Neill S, Brown E i sur. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB (Oxford)* 2016;18(6):485–93.
37. Araujo R, Gonen M, Allen P i sur. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20(13):4312–21.
38. Pozzo C, Basso M, Cassano A i sur. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15(6):933–9.
39. Masi G, Vasile E, Loupakis F i sur. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an update analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:21–30.
40. Falcone A, Ricci S, Brunetti I i sur. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670–6.
41. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(8):997–1004.
42. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E i sur. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4779–86.
43. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W i sur. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–42.
44. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E i sur. 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):2013–9.
45. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB i sur. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379–84.
46. Bilchik AJ, Poston G, Adam R i sur. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol* 2008;26:5320–1.
47. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD i sur. Irinotecan combined with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;255:1041–7.
48. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio D i sur. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2006–12.
49. Kirstein MM, Lange A, Prenzler A i sur. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. *Oncologist* 2014;19(11):1156–68.
50. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ i sur. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539–44.
51. Peeters M, Price TJ, Cervantes A i sur. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706–13.
52. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R i sur. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499–506.
53. Bennouna J, Sastre J, Arnold D i sur. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;4(1):29–37.
54. Lee JJ, Sun W. Options for Second-Line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(1):46–54.
55. Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M i sur. Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Acta Oncol* 2007;46(5):697–701.
56. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL i sur. Ramucicromab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499–508.
57. Kennecke H, Chen L, Blanke CD i sur. Panitumumab monotherapy compared with cetuximab and irinotecan combination therapy in patients with previously treated KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2013;20(6):326–32.
58. Yoshino T, Uetake H, Fujita N i sur. TAS-102 Safety in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the First Postmarketing Surveillance Study. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(4):e205–11.
59. Simkens LH, van Tinteren H, May A i sur. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385(9980):1843–52.
60. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA i sur. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1355–69.
61. Pita-Fernández S, Alhayek-Ai M, González-Martín C i sur. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(4):644–56.
62. Primrose JN, Perera R, Gray A i sur. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(3):263–70.
63. www.nccn.org. Clinical practice guidelines in oncology – Colon Cancer v.3.2018. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Pristupljeno: 10. 10. 2018.
64. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA i sur.; United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2016;150(3):758–68.
65. Patel K, Hadar N, Lee J i sur. The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review. *J Nucl Med* 2013;54(9):1518–27.
66. Hyder O, Dodson RM, Mayo SC i sur. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases. *Surgery* 2013;154(2):256–65.
67. Vrdoljak E, Pleština S, Dintinjana RD i sur. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od kolorektalnog raka. *Liječ Vjesn* 2011;133(11–12):366–9.