

## Ścisłe badania kontrolne po radykalnym leczeniu raka jelita grubego są konieczne

Marek Bębenek

Rak jelita grubego jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem litym i drugą najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów onkologicznych. Optymalizacja technik leczenia chirurgicznego przekłada się na stały wzrost odsetka doszczętnych resekcji raka jelita grubego, jednak pomimo to u znacznego odsetka chorych (30–50%) dochodzi do nawrotu. Uzasadnia to prowadzenie intensywnego nadzoru po leczeniu. Na korzystne efekty takiego postępowania wskazują wyniki badań klinicznych i metaanaliz. Szczególnie intensywny nadzór wskazany jest w ciągu pierwszych 3 lat po zakończeniu leczenia; minimalny okres trwania nadzoru to 5 lat. Niezbędnymi komponentami kontroli po leczeniu są: badanie lekarskie, kolonoskopia, badania obrazowe jamy brzusznej i klatki piersiowej oraz oznaczanie poziomu antygenu rakowo- płodowego (CEA) w surowicy.

### **Necessity for an intensive follow-up after curative resection of colorectal cancer**

Colorectal cancer is the second most frequent type of solid tumour and the second leading cause of mortality in oncological patients. Optimisation of surgical techniques results in a gradual increase in the percentage of curative resections of colorectal tumours. Nevertheless, a considerable fraction of patients (30–50%) suffer from recurrent colorectal cancer. This justifies intensive follow-up after treatment. Beneficial effects of such approach are confirmed by the results of clinical trials and meta-analyses. Follow-up should be particularly intensive during the initial three years after treatment, and should be continued for at least five years. Vital components of the follow-up are physical examination, colonoscopy, imaging of the abdominal cavity and chest, and determination of serum level of carcinoembryonic antigen (CEA).

NOWOTWORY Journal of Oncology 2015; 65, 5: 411–414

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, nawrót, nadzór po leczeniu, badania obrazowe, antygen rakowo- płodowy, kolonoskopia

**Key words:** colorectal cancer, recurrence, follow-up, imaging, carcinoembryonic antigen, colonoscopy

### **Wprowadzenie**

Rak jelita grubego jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem litym kobiet i mężczyzn oraz drugą najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów onkologicznych [1]. Standardem leczenia raka jelita grubego pozostaje resekcja chirurgiczna, w zależności od stopnia zaawansowania guza uzupełniona o przed- i pooperacyjną chemioterapię i/lub radioterapię [2]. Optymalizacja technik leczenia chirurgicznego przekłada się na stały wzrost odsetka doszczętnych resekcji raka jelita grubego [3], jed-

nak pomimo to, głównie ze względu na pozostawienie mikroskopowych depozytów komórek nowotworowych w łożu operacyjnej, nieoptymalny margines wycięcia czy występowanie przerzutów *in transit*, u znacznego odsetka chorych (30–50%) dochodzi do nawrotu raka jelita grubego [4]. Zatem leczenie onkologiczne nie kończy się w momencie uzyskania kompletnej cytoredukcji na drodze postępowania chirurgicznego i adiuwantowego. Jest to jedynie punkt zwrotny, od którego zaczyna się kolejny etap terapii — nadzór po leczeniu.

Wdrożenie dodatkowych procedur medycznych, w tym nadzoru po zakończeniu leczenia cytoredukcyjnego, jest uzasadnione tylko wówczas, gdy przynosi wymierne korzyści medyczne, a także ekonomiczne. Zatem nadzór po leczeniu ma sens wyłącznie wtedy, jeśli wykryty dzięki niemu nawrót będzie w pełni wyleczalny. Implikuje to konieczność wykrywania nawrotów w jak najwcześniejszych, bezobjawowych stadiach. Tylko odpowiednio wczesne wykrycie nawrotu umożliwi bowiem kompletne wycięcie zmiany wtórnej z intencją wyleczenia lub zastosowanie innych technik terapeutycznych, takich jak termoablacja czy ukierunkowane leczenie biologiczne. Wykrycie bezobjawowego nawrotu możliwe jest tylko dzięki zastosowaniu planowych badań kontrolnych, wykonywanych według ściśle określonego schematu. Szanse wyleczenia nawrotu spadają natomiast drastycznie, jeśli badania kontrolne wykonuje się dopiero wówczas, gdy chory sam zgłosi jakieś niepokojące objawy.

### Optymalny schemat badań kontrolnych

Schemat badań kontrolnych po leczeniu powinien być determinowany najbardziej prawdopodobnym czasem wystąpienia wznowy miejscowej lub przerzutów odległych oraz ich najbardziej typową lokalizacją. Szacuje się, że aż 90% nawrotów raka jelita grubego występuje w ciągu pierwszych 5 lat po zakończeniu leczenia, głównie w ciągu pierwszych 36 miesięcy [5]. Fakt ten implikuje minimalny czas trwania nadzoru. Do wznowy miejscowej raka jelita grubego dochodzi najczęściej w obrębie miednicy mniejszej. Z kolei przerzuty odległe raka jelita grubego najczęściej lokalizują się w wątrobie i płucach (odpowiednio 60%–70% i 25%–40% przypadków). Rzadsze umiejscowienia przerzutów, które również należy uwzględnić w schemacie badań kontrolnych po leczeniu, to szkielet (10%–15%), jajniki (3%–5%), nadnercza i ośrodkowy układ nerwowy (po 1%) [6]. Nie należy też zapominać, że u nawet 8% chorych poddanych leczeniu

chirurgicznemu może pojawić się nowe metachroniczne ognisko raka w innej części jelita grubego [7].

Choć szereg towarzystw naukowych opublikowało swoje wytyczne w tym zakresie [8] (tab. I), dotychczas nie zdefiniowano jednego optymalnego schematu badań kontrolnych po leczeniu raka jelita grubego. Wynika to po części z ciągłego postępu w zakresie technik obrazowania; w krajach dysponujących większymi budżetami na leczenie onkologiczne zwykle wykorzystuje się nowsze, ale i droższe rozwiązania, natomiast w państwach mniej zasobnych (w tym w Polsce) rekomenduje się rozwiązania tańsze. W założeniu powinno się to przekładać na ich większą dostępność, ale niestety, zazwyczaj kosztem jakości.

Pomimo szeregu różnic można zdefiniować kilka elementów wspólnych wszystkim powszechnie rekomendowanych schematów badań kontrolnych po leczeniu raka jelita grubego. Dotyczą one zakresu oceny i jej częstotliwości. Stałymi elementami, przewijającymi się we wszystkich programach badań, są: 1) kolonoskopia, 2) obrazowanie narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej (tomografia komputerowa), 3) oznaczanie poziomu antygenu rakowo-płodowego (CEA) w surowicy oraz 4) badanie lekarskie. Niezależnie od wytycznych podobna jest też częstotliwość wykonywania badań kontrolnych: najwyższa w ciągu pierwszych 2–3 lat po leczeniu, a następnie mniejsza, aż do całkowitego zaniechania po upływie 5 lat od zakończenia terapii.

Powyższe zasady znalazły odzwierciedlenie w polskich wytycznych, przygotowanych w oparciu o rekomendacje ESMO. Zgodnie z tymi wytycznymi program badań po leczeniu raka jelita grubego powinien obejmować: 1) badanie lekarskie oraz oznaczanie poziomu CEA w surowicy — co 3–6 miesięcy przez pierwsze 3 lata oraz co 6 miesięcy w 4. i 5. roku po leczeniu, 2) tomografię brzucha i klatki piersiowej — co 6–12 miesięcy przez pierwsze 3 lata, tylko w grupie chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu, oraz

**Tabela I.** Schematy badań kontrolnych po leczeniu raka jelita grubego rekomendowane przez różne towarzystwa naukowe [8]

Towarzystwo	Rok	Kolonoskopia	Tomografia komputerowa	Antygen rakowo-płodowy	Badanie lekarskie
NCCN	2013	1 × rocznie do 3 lat, potem w 5. roku	1 × rocznie przez 5 lat	Co 3–6 miesięcy przez 2 lata, potem co 6 miesięcy przez 3 lata	Co 3–6 miesięcy przez 2 lata, potem co 6 miesięcy przez 3 lata
ASCO	2005	Po 2–3 latach, potem co 5 lat	1 × rocznie przez 3 lata	Co 3 miesiące przez 3 lata (II i III stopień)	Co 3–6 miesięcy przez 3 lata, potem co 6 miesięcy przez 2 lata
ESMO	2012	Po roku, potem co 5 lat	Co 6–12 miesięcy przez 3 lata + USG wątroby	Co 3–6 miesięcy przez 3 lata, potem co 6 miesięcy do 5 lat	Co 3–6 miesięcy przez 3 lata, potem co 6 miesięcy do 5 lat
ASCRS	2004	Po roku, potem co 3 lata	Nie zaleca się, do rozważenia USG i EUS	Co 4 miesiące przez 2 lata, potem co 6 miesięcy	Co 4 miesiące przez 2 lata, potem co 6 miesięcy
PTOK	2013	Po roku, potem co 3–6 lat	Co 6–12 miesięcy przez 3 lata u chorych z grupy wysokiego ryzyka	Co 3–6 miesięcy przez 3 lata, potem co 6 miesięcy w 4. i 5. roku	Co 3–6 miesięcy przez 3 lata, potem co 6 miesięcy w 4. i 5. roku

3) kolonoskopię – w ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia, a następnie co 3–6 lat [2].

### **Czynniki decydujące o włączeniu danego badania do programu nadzoru po leczeniu**

Decyzja o włączeniu określonego badania do programu nadzoru po leczeniu jest uwarunkowana jego dostępnością, względami klinicznymi i ekonomicznymi.

W przypadku polskich pacjentów w ostatnich miesiącach szczególnego znaczenia nabiera ten pierwszy czynnik. W wyniku wprowadzonych ostatnio zmian w systemie opieki zdrowotnej ciężar opieki po leczeniu onkologicznym został bowiem przeniesiony na lekarzy POZ, którzy nie dysponują odpowiednimi, zgodnymi z rekomendacjami narzędziami do realizacji tego typu zadań.

Wśród czynników klinicznych na pierwszy plan wysuwają się czułość i swoistość badania, a więc odpowiednio odsetek dawanych przez nie rozpoznanych prawdziwie dodatnich i prawdziwie ujemnych. Brak jest jednoznacznych danych na temat czułości i swoistości kolonoskopii w wykrywaniu nawrotów raka jelita grubego. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że czułość i swoistość poziomu CEA w surowicy jako markera wznowy miejscowej raka jelita grubego lub przerzutów tego nowotworu do wątroby albo płuca to odpowiednio 78% i 42% [9, 10]. Czułość i swoistość tomografii komputerowej w rozpoznawaniu nawrotów raka jelita grubego w obrębie narządów jamy brzusznej wynoszą odpowiednio 82% i 50% [11]. Wprawdzie wyższą czułość i swoistość w tym zakresie wykazują inne metody diagnostyki obrazowej, w tym MRI (odpowiednio 91% czułość i 100% swoistość w wykrywaniu wznowy w miednicy mniejszej) [12] oraz PET-CT (89% czułość i 92% swoistość w rozpoznawaniu nawrotów) [13], ale nie są one zalecane jako elementy rutynowego nadzoru po leczeniu ze względu na wysokie koszty i niewielką dostępność.

Szacuje się, że w zależności od rodzaju zastosowanych badań obrazowych roczny koszt nadzoru nad pacjentem po leczeniu raka jelita grubego może wahać się w przedziale od kilkuset do nawet kilkunastu tysięcy dolarów [14]. W obliczu tak znacznych nakładów nasuwa się oczywiste pytanie o opłacalność badań kontrolnych. Odpowiedzi na nie dostarczyły wyniki kilku przeprowadzonych ostatnio badań klinicznych i metaanaliz.

### **Dowody naukowe na skuteczność nadzoru po leczeniu raka jelita grubego**

Rola badań kontrolnych po leczeniu raka jelita grubego była przedmiotem 11 badań klinicznych, 7 metaanaliz oraz 1 przeglądu systematycznego, opublikowanego w bazie Cochrane. Wyniki najważniejszych i najbardziej aktualnych spośród tych badań podsumowano poniżej.

Ohlsson i Palsson [15] przeanalizowali wyniki 6 randomizowanych badań klinicznych oraz 4 metaanaliz, wykazując, że wdrożenie intensywnego programu nadzoru po leczeniu zwiększa szanse optymalnej resekcji nawrotu raka jelita grubego oraz skutkuje wydłużeniem przeżyć 5-letnich o 10% w porównaniu z mniej intensywnym schematem badań kontrolnych. Podobnych danych dostarczył przegląd wyników 8 badań z randomizacją (dotyczących łącznie blisko 3 tysięcy chorych), opublikowany przez Tjandę i Chana [16]. Autorzy ci wykazali, że szanse uzyskania optymalnej resekcji nawrotu raka jelita grubego u pacjentów poddanych intensywnemu nadzorowi po leczeniu są znamienne wyższe niż w grupie, w której zastosowano mniej intensywny schemat badań kontrolnych (24,3% vs 9,9%). Według tych samych autorów, wdrożenie intensywnego programu badań kontrolnych po leczeniu raka jelita grubego skutkuje istotną poprawą przeżyć całkowitych oraz około 10-procentowym zwiększeniem wykrywalności bezobjawowych nawrotów raka jelita grubego [16].

Najwięcej najbardziej aktualnych danych na temat korzyści wynikających z wdrożenia nadzoru po leczeniu raka jelita grubego dostarczyły wyniki metaanalizy opublikowanej ostatnio przez Pitę-Fernandeza i wsp. [17]. Autorzy ci przeanalizowali wyniki 11 badań z randomizacją obejmujących łącznie ponad 4 tysiące pacjentów, w tym 67% z rakiem okrężnicy i 33% z rakiem odbytnicy. Wśród uwzględnionych w metaanalizie badań znalazło się 9 porównujących programy badań kontrolnych o różnej intensywności oraz 2, w których wyniki intensywnego nadzoru po leczeniu porównano z wynikami uzyskanymi w grupach pacjentów nieobjętych żadnym programem badań kontrolnych. Wykazano, że wdrożenie programu intensywnego nadzoru skutkuje znamiennej poprawą przeżyć całkowitych, o odpowiednio 19% i 41% w porównaniu z mniej intensywnym nadzorem i jego całkowitym brakiem. Zastosowanie intensywnego nadzoru po leczeniu ponad dwukrotnie zwiększało szanse wykrycia bezobjawowego nawrotu raka jelita grubego i skracало czas do jego rozpoznania o ponad 5 miesięcy. Przekładało się to na blisko dwukrotnie większe szanse powodzenia operacji cytoredukcyjnej po wykryciu wznowy i przeżycia po tym zabiegu [17].

### **Podsumowanie**

Wysokiej jakości dowody naukowe potwierdzają korzystne efekty wdrożenia intensywnego programu badań kontrolnych po leczeniu raka jelita grubego. Szczególnie intensywny nadzór wskazany jest w ciągu pierwszych 3 lat po zakończeniu leczenia; minimalny okres trwania nadzoru to 5 lat. Niezbędnymi komponentami kontroli po leczeniu są: badanie lekarskie, kolonoskopia, badania obrazowe jamy

brzuszej i klatki piersiowej oraz oznaczanie poziomu CEA w surowicy.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Prof. dr hab. n. med. Marek Bębenek**

*I Oddział Chirurgii Onkologicznej*

*Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu*

*Pl. Hirszfelda 12, 53–413 Wrocław*

*e-mail: bebmar@dco.com.pl*

*Otrzymano i przyjęto do druku: 16 czerwca 2015 r.*

Na podstawie tekstu wystąpienia podczas III Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory* „Debaty onkologiczne”, 10–11 kwietnia 2015 roku

### Piśmiennictwo

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP i wsp. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 — a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23–34.
2. Krzakowski M, Warzocha K. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.* Gdańsk: Via Medica; 2013.
3. West NP, Morris EJ, Rotimi O i wsp. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 857–865.
4. Hohenberger W. The effect of specialization or organization of rectal cancer surgery. W: Soreide O, Norstein J (red.) *Rectal cancer surgery: optimization, standardization, documentation*. Berlin: Springer Verlag; 1997, s. 353–363.
5. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J i wsp. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.
6. Williams N, Northover J, Arnott S. Colorectal tumors. W: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, (red.) *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford: Oxford University Press; 1995, s. 1133–1168.
7. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C i wsp. The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomised study and the characteristics of diagnostic tests. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 329–334.
8. Young PE, Womeldorph CM, Johnson EK i wsp. Early detection of colorectal cancer recurrence in patients undergoing surgery with curative intent: current status and challenges. *J Cancer* 2014; 5: 262–271.
9. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS i wsp. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270: 943–947.
10. Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ i wsp. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surg Oncol* 2009; 18: 15–24.
11. Walter CJ, Al-Allak A, Borley N i wsp. Fifth-year surveillance computed tomography scanning after potentially curative resections for colorectal cancer. *Surgeon* 2013; 11: 25–29.
12. Pema PJ, Bennett WF, Bova JG i wsp. CT vs MRI in diagnosis of recurrent rectosigmoid carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 256–261.
13. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M i wsp. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 779–784.
14. Virgo KS, Vernava AM, Longo WE i wsp. Cost of patient follow-up after potentially curative colorectal cancer treatment. *JAMA* 1995; 273: 1837–1841.
15. Ohlsson B, Pålsson B. Follow-up after colorectal cancer surgery. *Acta Oncol* 2003; 42: 816–826.
16. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783–1799.
17. Pita-Fernandez S, Alhayek-Ai M, Gonzalez-Martin C i wsp. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26: 644–656.