

DISPENZARIZACE NEMOCNÝCH PO RADIKÁLNÍ RESEKCI KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Pavel Skalický, Kamil Vysloužil

I. chirurgická klinika LF UP a FN, Olomouc

Navzdory provedení kurativní resekce kolorektálního karcinomu dojde přibližně u poloviny pacientů k recidivě onemocnění. Kromě recidivy primárního onemocnění jsou nemocní operovaní pro kolorektální karcinom také ohroženi vyšším rizikem vzniku metachronního karcinomu v jiné části tlustého střeva nebo konečníku. Dlouhodobá dispenzarizace po radikální operaci pro kolorektální karcinom zvyšuje přežívání nemocných. Děje se tak díky časně detekci recidivy nádorového onemocnění, která umožňuje provedení kurativní léčby. Autoři se věnují cílům dlouhodobého sledování nemocných po operaci pro kolorektální karcinom. Na základě rešerše literatury a vlastních zkušeností zdůrazňují nutnost intenzivního sledování s doporučením vhodných vyšetřovacích metod, intervalů a délky sledování nemocných. Klíčová slova: kolorektální karcinom, dispenzarizace, prognóza, recidiva.

FOLLOW-UP OF PATIENTS AFTER RADICAL RESECTION OF COLORECTAL CANCER

Despite performing curative resection of colorectal cancer, recurrence occurs in about half of such patients. Aside from recurrence of the primary disease, patients operated for colorectal cancer also have a higher risk of developing metachronous cancer in other locations of the colon or rectum. Long-term follow-up after radical resection of colorectal cancer increases patient survival. This is due to early detection of recurrence of tumour disease, which enables curative treatment. The authors address the aims of long-term patient monitoring after operations for colorectal cancer. Based on research from literature and personal experiences, they emphasize the necessity of intensive monitoring and present recommendations of appropriate examination methods, intervals and duration of patient monitoring.

Key words: colorectal cancer, dispensarization, prognosis, recurrence.

Onkologie, 2008; 2(1): 24–27

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) patří mezi tři nejčastější maligní nádory ve vyspělých zemích. Incidence KRK a s ním spojená úmrtnost v České republice patří mezi nejvyšší na světě. U přibližně 75 % nově diagnostikovaných případů onemocnění se jedná o lokalizované onemocnění s postižením části tlustého střeva nebo konečníku a regionálních lymfatických uzlin. Kompletní odstranění tumoru en-bloc s resekci mezokolón resp. mezorekta je považováno za kurativní resekci. Navzdory provedení této kurativní resekce dojde přibližně u poloviny pacientů k recidivě onemocnění a jejich medián přežití nepřesahuje dva roky (1–4). S pokročilostí onemocnění vzrůstá riziko recidivy onemocnění, a proto jsou více ohroženi nemocní, u nichž nádor přerůstal přes stěnu střeva (II. b stadium) nebo měli v době operace metastaticky postižené uzliny (III. stadium). Kromě recidivy onemocnění mají nemocní operovaní pro kolorektální karcinom vyšší riziko vzniku metachronního karcinomu v jiné části tlustého střeva nebo konečníku (5–10), a to obzvláště ve věkové skupině pod 60 let (8, 9).

Základním cílem dispenzarizačního programu po komplexní léčbě KRK je zlepšení přežívání nemocných. Již v úvodu je třeba uvést, že v literatuře není obecná shoda o intervalech a intenzitě sledování nemocných. Základními důvody pro dispenzarizaci jsou:

a) detekce recidivy nádorového onemocnění v časném nebo asymptomatickém stadiu

- b) zjištění komplikací souvisejících s provedeným operačním výkonem – hojení rány, problémy se stomií, urologické a sexuální potíže po operacích rekta
- c) časná detekce metachronních tumorů kolón a rekta
- d) poskytnutí psychologické a informační podpory nemocným
- e) získání zpětné vazby díky sledování dlouhodobých výsledků chirurgické léčby.

Přibližně u 50 % pacientů kurativně operovaných pro KRK dojde v průběhu následujících pěti let k recidivě onemocnění (11). Obvyklá místa recidivy a jejich četnost uvádí tabulka 1. Je-li možná kompletní resekce recidivujícího karcinomu, může být pětileté přežití 30–40 % (4). Údaje o resekabilitě recidivujícího onemocnění se v literatuře výrazně liší a jsou udávány v rozsahu od 10 % až do 30 % ve specializovaných centrech (12, 13). Některé studie potvrzují, že pacienti s asymptomatickou recidivou onemocnění mají vyšší šanci provedení potenciálně kurativní operace (14, 15).

Vzhledem k tomu, že není k dispozici univerzální screeningová metoda pro všechny sledované oblasti možné recidivy a detekci metachronního kolorektálního karcinomu, je vždy využíváno vzájemné kombinace screeningových testů v předem stanovených intervalech. Jedná se především o klinické vyšetření (anamnéza, fyzikální vyšetření), vyšetření onkomar-

kerů, ultrasonografii břicha, CT plic, břicha a pánve, rtg vyšetření plic, koloskopii event. další laboratorní nebo zobrazovací metody.

Riziko rekurence onemocnění KRK je nejvyšší v prvních třech letech od operace, proto i dispenzarizace nemocných v tomto období probíhá intenzivněji než v dalším období. Screening metachronního kolorektálního karcinomu naproti tomu musí probíhat po celou dobu života nemocného ve stejných intervalech, neboť incidence metachronního kolorektálního karcinomu je konstantní s kumulativním rizikem 3 % v každých šesti letech (6, 9).

V souvislosti s programem dispenzarizace nemocných po operaci pro KRK vyvstává hned několik otázek. Jedná se především o to, které z vyšetřova-

Tabulka 1. Lokalizace recidiv a jejich incidence po radikální operaci kolorektálního karcinomu. Převzato a upraveno podle Galandiuk a spol. (4)

Lokalizace recidivy	Podíl pacientů s recidivou v průběhu 5 let od operace (%)	
	Tlusté střevo	Rektum
játra	35	30
plice	20	30
peritoneum	20	20
retroperitoneum	15	5
periferní lymfatické uzliny	2	7
jiné (mozek, kosti)	<5	<5
lokoregionální	15	35
metachronní KRK	3	3

Tabulka 2. Výsledky randomizovaných studií srovnávajících rozdílné dispenzarizační programy po kurativních resekcích pro KRK. Převzato a upraveno podle Figueredo a spol. (24)

Studie, rok	Intenzita programu dispenzarizace	Počet pacientů	Medián délky sledování (měsíce)	Recidiva onemocnění (%)	Výskyt metachronního KRK (pacientů)	Podíl radikálních reoperací pro recidivu (%)	Pětileté přežívání (%)
Makela, 1995 (16)	nízká vysoká	54 52	>60	39 42	nesledováno	14 23	54 59
Ohlsson 1995 (17)	nízká vysoká	54 53	82	33 32	nesledováno	17 29	67 75
Kjeldsen 1997 (15)	nízká vysoká	307 290	>60	26 26	3 7	nesledováno	68 70
Schoemaker 1998 (18)	nízká vysoká	158 167	>60	nesledováno	5 3	nesledováno	70 76
Pietra 1998 (19)	nízká vysoká	103 104	>60	19 25	1 0	10 65	58 73
Secco 2002 (20)	nízká vysoká	145 192	>60	53 57	nesledováno	16 31	48 63

cích metod při sledování pacientů použít a v jakých časových intervalech. Vyhodnocení se týká jednak senzitivity uvedených screeningových metod, jednak jejich přínosu pro délku přežívání nemocných. Stranou diskuze není ani otázka vyhodnocení cost-effectiveness dispenzarizace resp. jednotlivých screeningových metod. Další otázky přináší nově dostupné vyšetřovací metody (PET/CT, molekulární biologické prognostické a prediktivní znaky nádorů) a jejich místo v algoritmu dispenzarizace resp. při zjištění recidivy onemocnění. Na všechny tyto otázky se pokusíme dát odpověď v následujícím textu na základě rešerše literárních údajů a našich vlastních zkušeností.

Metodika

Základem studia literatury byly publikované výsledky randomizovaných studií a metaanalýz randomizovaných studií srovnávajících rozdílné dispenzarizační programy po kurativních resekcích pro KRK a současně sledujících přežívání těchto nemocných. Kromě celkové doby přežívání pacientů byly ve výsledcích studií hodnoceny i parametry rekurence onemocnění, asymptomatické recidivy onemocnění, počty reoperací pro recidivu, jejich komplikace a compliance nemocných s dispenzarizačním programem. Jednalo se o šest randomizovaných studií (15–21) a tři metaanalýzy těchto studií (22–24). V metaanalýze Figuereda a spol. (24) bylo hodnoceno všech šest randomizovaných studií – celkem bylo zahrnuto 1 679 pacientů a poměr mezi muži a ženami činil 1,17. V 837 případech se jednalo o tumor postihující kolon, v 505 případech rektum. Všechny studie obsahovaly nemocné stadií onemocnění A, B a C dle Dukese, přičemž stadium C bylo přítomno u 33 % pacientů. Pouze jedna studie používala rozdělení pacientů do dvou skupin dle rizika rekurence onemocnění (v závislosti na Dukesevě klasifikaci) a tomu přizpůsobila intenzitu dispenzarizačního programu (20). Ve všech studiích byl srovnáván intenzivní dispenzarizační program s konvenčním

nebo minimálním sledováním nemocných. I když se dispenzarizační programy v jednotlivých studiích značně lišily, můžeme uvést, že intenzivní sledování ve většině případů zahrnovalo klinické vyšetření, vyšetření CEA (4 ze 6 studií) a test okultního krvácení každé 3 měsíce, UZ nebo CT břicha (4 ze 6 studií) a rtg snímek plic každých 6 měsíců a koloskopii v intervalech 6–24 měsíců.

Výsledky

Základní sledované parametry a výsledky všech šesti randomizovaných studií jsou shrnuty v tabulce 2. Celkové přežití nemocných je ve skupinách s intenzivnější dispenzarizací statisticky signifikantně vyšší než v kontrolních skupinách minimálního sledování. V případě pětiletého přežívání činil v metaanalýze Figuereda a spol. (24) rozdíl mezi srovnávanými skupinami 7 % (70 % vs. 63 %). Podíl pacientů s recidivou onemocnění byl stejný v obou sledovaných skupinách, výskyt recidiv v asymptomatickém stadiu byl signifikantně vyšší ve skupině pacientů sledovaných intenzivnějším režimem. To zdůvodňuje i vyšší počet reoperací ve smyslu kurativního odstranění recidivy ve skupině s intenzivním sledováním. Metaanalýzou byl prokázán statisticky významný vliv sledování CEA a zobrazovacích metod jaterního parenchymu (sonografie, CT) na přežívání nemocných.

Vlastní zkušenosti vycházejí z dispenzarizace pacientů operovaných pro KRK na Chirurgické klinice v Olomouci. Ročně je na našem pracovišti provedeno přibližně 200 primárních kurativních resekci pro KRK. Lokoregionální recidivy po těchto resekcích v naší sestavě nemocných z let 1995–2005 tvoří 11,3 %, přičemž následnou kurativní resekci lokoregionální recidivy bylo možno provést u 28 % z nich. V letech 2005–2007 bylo na našem pracovišti provedeno 68 kurativních resekci jaterních metastáz, u dalších 43 nemocných byly jaterní metastázy ošetřeny paliativní resekci nebo radiofrekvenční ablací. Nemocní jsou dlouhodobě sledováni v ko-

loproktologické poradně Chirurgické kliniky, v době onkologické léčby jsou ve sledování Onkologické kliniky FN Olomouc.

Diskuze

Výsledkem metaanalýz zahrnujících randomizované studie srovnávající rozdílné dispenzarizační programy po kurativních resekcích pro KRK je statisticky signifikantně vyšší přežívání intenzivně sledovaných nemocných (19, 20, 24). Vzhledem k rozdílnosti dispenzarizačních schémat však výsledky výše uvedených studií nedovolují interpretaci ve smyslu doporučení jasného programu pooperačního sledování. Řada významných světových onkologických organizací vydala směrnice pro dispenzarizaci pacientů s KRK. Jako příklad můžeme uvést ASCO (American Society of Clinical Oncology) (25), ESMO (European Society of Medical Oncology) (26), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (27) nebo ASCRS (American Society of Colorectal Surgeons) (28). Doporučení těchto organizací většinou vznikají na podkladě panelové diskuze a jsou pravidelně aktualizována v intervalu 2–5 let na základě analýzy nově publikovaných prací. Je zajímavé sledovat, jakým způsobem se uvedená schémata dispenzarizace liší, a to hlavně ve využívání zobrazovacích metod.

Základem každého dispenzarizačního programu jsou **pravidelné klinické kontroly** s odběrem anamnézy a klinickým vyšetřením nemocného. Pacient by měl být informován o případných symptomech časných recidiv, upozorněn na možnost pooperačních komplikací, s celkovou zdravotní a psychologickou podporou. Přestože neexistuje práce, která by se zaměřila na vyhodnocení rozdílů mezi různou délkou intervalů mezi kontrolami a celkové délky sledování nemocných, je obecně doporučován interval kontrol mezi 3–6 měsíci v prvních 3 letech po operaci a každých 6 měsíců v průběhu 4. a 5. roku. (25). Z našich zkušeností se jednoznačně kloníme k intervalu 3 měsíců v prvních 3 letech, neboť umož-

ňuje vyšší záchyt potenciálně resektabilních recidiv nádorového onemocnění. Tento názor podporují i publikované výsledky rozsáhlých studií zahrnujících 12 915 pacientů s karcinomem tlustého střeva, které zaznamenaly, že 85 % recidiv karcinomu tlustého střeva je diagnostikováno v prvních třech letech po resekci primárního tumoru. Celková doporučená délka sledování resp. klinických kontrol je 5 let (27), případná delší dispenzarizace je ponechávána na volbě ošetřujícího lékaře u konkrétního pacienta (25). Dvě studie publikované v nedávné době ukazují na přetrvávající riziko rekurence po 5. roce u nemocných s lokálně pokročilým karcinomem rekta a nepříznivými prognostickými faktory (nádorové postižení uzlin, nízké diferencované tumory) (29–30). I na základě našich zkušeností nepovažujeme za vhodné ukončení dispenzarizace po 5 letech a je otázkou, zda půlroční frekvenci kontrol neprodloužit až do 8. roku od operačního výkonu. Opakovaně jsme zjistili solitární recidivy onemocnění v době mezi 5.–8. rokem od primární operace. Ukončení dispenzarizace se netýká kontrolních rektoskopických a koloskopických vyšetření, která by vzhledem k riziku vzniku metachronního karcinomu měla být prováděna doživotně.

V metaanalýze Figuereda a spol. (24) bylo prokázáno, že dispenzarizace využívající pravidelné **sledování hladiny onkomarkeru CEA** přináší statisticky signifikantní zlepšení přežívání nemocných. Obdobné závěry přinášejí i někteří další autoři (31, 32). Z tohoto pohledu mají pravidelné odběry onkomarkeru CEA jasnou pozici v pooperačním screeningu a jsou součástí doporučených schémat všech výše uvedených odborných společností. Odběry je doporučeno provádět každých 3–6 měsíců (25, 27), a to při pravidelných klinických kontrolách nemocných. Na základě našich zkušeností se opět kloníme k intervalu kratšímu. Zatímco předoperační hladinu onkomarkeru lze s dalšími výsledky využít pro orientační stanovení prognózy onemocnění, pooperační křivka hodnot onkomarkeru má nezanedbatelný význam. I když zvýšení onkomarkeru může být falešně pozitivní (záněty, cholelitiáza, nefrolitiáza, těhotenství), nacházíme u více než 70 % nemocných signifikantní zvýšení onkomarkeru při diseminaci onemocnění. Proto při signifikantním zvýšení CEA hladinu onkomarkeru kontrolujeme, a přetrvávali-li patologické hodnoty, nemocného komplexně přešetřujeme.

Z laboratorních testů byli v některých studiích při dispenzarizaci použity pravidelné odběry krevního obrazu, sedimentace nebo jaterních testů (15, 16, 18). Jejich přínos pro sledování nebyl v žádné z prací prokázán, a proto jejich rutinní využití není doporučováno (25). Obdobně platí i o pravidelném provádění testu okultního krvácení v pooperačním období.

Jak je uvedeno v tabulce 1, nejčastějšími místy metastazování KRK jsou játra a plíce. K odhalení případné diseminace onemocnění do těchto oblastí je možno využít hned několika zobrazovacích metod – **ultrasonografické vyšetření břicha, CT břicha, rtg snímek plic nebo CT hrudníku**. Literární údaje a doporučené postupy se v této oblasti dispenzarizace značně liší. Zatímco někteří autoři nepovažují zobrazovací metody jaterního a plicního parenchymu za potřebné (28, 33), jiní doporučují provedení ultrasonografického nebo CT vyšetření břicha a CT plic každých 6–12 měsíců (24, 25). Na našem pracovišti bylo v minulosti standardně využíváno pravidelných ultrasonografických kontrol v intervalu 6 měsíců u všech dispenzarizovaných nemocných, nyní navíc provádíme CT plic, břicha a pánve 1× ročně u pacientů s vyšším rizikem recidivy, tj. ve II., III. a IV. stadiu onemocnění. Tento posun vychází jednak z vyšší všeobecné dostupnosti CT vyšetření, jednak z výsledků některých v nedávné době publikovaných studií. Ve třech metaanalýzách (22, 23, 24) bylo prokázáno vyšší přežití nemocných sledovaných s využitím CT vyšetření jater. Konkrétně se jedná o 25 % nižší mortalitu v pětiletém sledování oproti skupině pacientů dispenzarizovaných bez využití zobrazovacích metod.

V práci Chaua a spol. (34) byly publikovány výsledky sledování 530 pacientů s tumory tračníku ve II. a III. stadiu. U všech pacientů byly prováděny pravidelné odběry CEA v intervalu 3 měsíců, CT hrudníku, břicha a pánve v intervalu 12 měsíců. Přítomnost asymptomatické recidivy byla odhalena pomocí elevace CEA u 45 nemocných, CT vyšetření ji odhalilo u 49 nemocných (u 14 byla jak pozitivita CEA, tak CT nálezu). Na základě symptomů onemocnění byla recidiva odhalena u 65 nemocných. Srovnáním skupiny pacientů s CT diagnostikovanou recidivou oproti skupině se symptomy onemocnění byl zjištěn vyšší podíl radikálních resekcí recidivy a statisticky signifikantně vyšší přežívání těchto nemocných. Tato práce také jako první na velkém souboru pacientů prokázala vysoký podíl resektabilních plicních metastáz detekovaných CT vyšetřením hrudníku v intervalu 12 měsíců. Na základě těchto výsledků a faktu, že plicní metastázy jsou méně často doprovázeny elevací CEA, považujeme i my provádění CT hrudníku v intervalu 12 měsíců u pacientů stadia II a III za vhodné, a to po dobu prvních 3 let od operace, později při klinických příznacích nebo elevaci CEA.

Význam **rtg snímku plic** v programu dispenzarizace je sporný. Jedná se sice o všeobecně dostupnou a levnou vyšetřovací metodu, její senzitivita při detekci resektabilních plicních metastáz je však relativně nízká. Přesto bylo v naší sestavě několik pacientů, u nichž byla na základě pozitivní zjištěna metastáza plic s následnou radikální re-

sekcí. Obdobné výsledky byly publikovány více autory (35, 36). Z těchto důvodů se kloníme k názoru provádět pravidelné rtg vyšetření v intervalu 1 roku u všech nemocných, u kterých není prováděno CT hrudníku, jak je uvedeno výše.

Všichni pacienti operovaní pro KRK musí mít předoperačně provedenou kompletní **koloskopii** k vyloučení případného synchronního karcinomu nebo polypů v jiných lokalizacích. Pokud toto vyšetření nelze předoperačně provést, například z důvodu stenozy tlustého střeva neprostupného pro endoskop, potom by mělo být nahrazeno irrigografickým vyšetřením nebo virtuální koloskopií. V dalším sledování jsme pro aktivní přístup opakování rektoskopie s následnou koloskopií každých 12 měsíců od operace (16, 18). Nesouhlasíme s názory některých kolegů, převážně gastroenterologů, kteří považují každoroční endoskopické vyšetření za zbytečné. V naší sestavě nemocných máme 3 nemocné po resekcích rekta, pravidelně endoskopicky sledované, u nichž během roku vyrostl maligní tumor klasifikace T1 mezi anastomózou a řitním kanálem. Jistěže tyto nálezy lze posoudit jako přehlédnuté při předcházející rektoskopické kontrole, ale nelze vyloučit, že za rok se může vytvořit maligní polyp klasifikace T1. Na druhé straně jsme operovali 8 nemocných, kteří nebyli koloskopicky pravidelně vyšetřováni a u nichž se za 2–3 roky vytvořil maligní tumor vyžadující radikální chirurgickou léčbu. Pokud nebude nalezen jiný diagnostický postup u nádorů kolorekta, je nutné rektoskopické a koloskopické vyšetření považovat za jedinou metodu, která s vysokou spolehlivostí dá informaci o recidivě onemocnění resp. o nových polypech u rizikové skupiny, kterou nemocní po léčbě maligního nádoru kolorekta bezpochyby jsou.

Nově dostupnou zobrazovací vyšetřovací metodou je **PET/CT**. Dosud nebyly publikovány výsledky žádné experimentální studie s jejím využitím v rutinní dispenzarizaci nemocných s KRK. Na našem pracovišti v současnosti využíváme tohoto vyšetření u nemocných s recidivou onemocnění před plánovanou komplexní léčbou k vyloučení generalizace onemocnění.

V posledním desetiletí bylo publikováno nespočet prací o nových **prognostických a prediktivních znacích kolorektálních tumorů** na molekulárně biologické úrovni. Jako příklad lze uvést tumor supresorové geny (18qLOH), onkogeny (c-myc), geny pro epidermální růstový faktor, vaskulární endotelální růstový faktor a další (37, 38, 39). Dosud publikované výsledky zatím neopravňují k využití některého z těchto znaků k vyhledávání rizikových skupin nemocných nebo pravidelné dispenzarizaci. Na našem pracovišti provádíme od roku 2004 ve spolupráci s Laboratoří experimentální medicíny LF UP Olomouc prospektivní studii detekce mini-

mální reziduální choroby u pacientů operovaných pro KRK. Jedná se o detekci viabilních nádorových buněk v krvi a kostní dřeni, které představují prekursorů vzniku mikrometastáz. K vyšetření využíváme vzorky krve a punkce kostní dřeně odebrané při operaci a následných kontrolách. Detekční metodou je RT-PCR s markery CEA, EGFR a CK-20, jejíž citlivost je 1:10⁷. Doposud byla zjištěna statisticky signifikantní závislost mezi pozitivitou reziduální nádorové choroby a některými klinicko-patologickými charakteristikami nádorů (pozitivita lymfatických uzlin, stadium onemocnění). Definitivní vyhodnocení možnosti využití detekce minimální reziduální choroby pro stanovení prognózy, sledování a případnou

indikaci adjuvantní onkologické terapie nemocných s KRK přinesou až klinické výsledky jejich dlouhodobého sledování.

Závěr

Dispenzarizační program pacientů po radikální operaci pro kolorektální karcinom zvyšuje přežívání těchto nemocných. Děje se tak díky časně detekci recidivy nádorového onemocnění, která umožňuje provedení kurativní léčby. Chirurgická intervence však musí splňovat jak aspekt prodloužení přežívání, tak i kvality života nemocného. Základem dispenzarizačního programu nemocných s kolorektálním karcinomem jsou pravidelné klinické kontroly,

vyšetření onkomarkerů, ultrasonografie břicha, rtg snímek plic, rektoskopie a koloskopie, u rizikových pacientů CT plic, břicha a pánve. Pokud má dispenzarizace nemocných vést k časně diagnostice recidivy onemocnění s možností jejího kurabilního léčení u co největšího procenta nemocných, měl by se jí věnovat specialista s dlouhodobými zkušenostmi s léčbou kolorektálních tumorů.

MUDr. Mgr. Pavel Skalický
I. chirurgická klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: skalip@seznam.cz

Literatura

- Griffin M, Bergral E, Coffey R, Beart R, Metson L. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60: 2318–2324.
- Berge T, Ekelund G, Mellner C, Wenckert A. Carcinoma of the colon and rectum in a defined population. *Acta Chir Scand* 1973; 438(suppl): 1–86.
- Weinerman BH, Orr KB. Colorectal cancer: total provincial experience in a defined population. *Can J Gastroenterol* 1989; 3: 126–130.
- Galandiuk S, Wieand H, Moertel C, Cha S, Fitzgibbons R, Pemberton J et al. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 27–32.
- Enblad P, Adami H, Glimelius B, Krusemo U, Pahlman L. The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer* 1990; 65: 2091–2100.
- Bulow S, Svendsen LB, Mellemgaard A. Metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77: 502–505.
- Cali R, Pitsch R, Thorson A, Watson P, Tapia P, Blatchford G et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 388–398.
- Evans H, Moller H, Robinson D, Lewis C, Bell C, Hodgson S. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut* 2001; 50: 647–652.
- Shureiqi I, Coakley C, Morris J, Soliman A, Levin B, Lippman S. Effect of age on risk of second primary colorectal cancer. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 1264–1266.
- Green R, Metlay J, Probert K, Catalano P, Mayer R, Haller D. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy; an analysis of Intergroup 0089. *Ann Int Med* 2002; 136: 261–269.
- Scholefield JH, Steele RJ. Guidelines for follow up after resection of colorectal cancer. *Gut* 2002; 51: Suppl V: v3–v5.
- Zauber AG, Bond JH, Winawer SJ. Surveillance of patients with colorectal adenomas or cancer. In Young GP et al. Prevention and early detection of colorectal cancer. Philadelphia, WB. Saunders Comp. Ltd., 1996.
- Suzuki K, Dozois RR, Devine RM. Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 730–736.
- Ovaska J, Jarvinen H, Kujari, H. Follow-up of patients operated on for colorectal cancer. *Am J Surg* 1990; 159: 593–596.
- Kjeldsen B, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen O. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666–669.
- Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062–1067.
- Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Trannberg K. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619–626.
- Schoemaker D, Black R, Giles L, Touli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7–14.
- Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1127–1133.
- Secco G, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(4): 4418–4423.
- Lennon T, Houghton J, Northover J. What is the value of clinical follow-up for colorectal cancer patients? The experience of the CRC/NIH CEA second-look trial (abstract). In the proceedings of the Nottingham International Colorectal Cancer Symposium, Nottingham. 1995.
- Renahan A, Egger M, Saunders M, O'Dwyer S. Impact on survival of intense follow-up after curative resection of colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Brit Med J* 2002; 324: 1–8.
- Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane review). The Cochrane Library Issue 1, Oxford, Update Software, 2003.
- Figueredo A, Rumble R, Maroun J, Earle C, Cummings B, McLeod R et al. Follow-up of patients with curative resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26–39.
- Desch C, Benson A, Somerfield M, Flynn P, Krause C et al. Colorectal Cancer Surveillance: 2005 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512–8519.
- Van Cutsem EJ, Kataja VV. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: i16–i17.
- Engstrom PF, Benson AB. NCCN colon cancer clinical practice guidelines in oncology. (Online) <http://www.nccn.org>.
- Anthony T, Simmang C, Hyman N. Practice parameters for the surveillance and the follow-up of patients with colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 807–817.
- Tepper J, O'Connell M, Niedzwiecki D et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex, and local control – Final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1944–1950.
- Guillem J, Chessin D, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241: 829–836.
- Moertel C, Fleming T, MacDonald J et al. The value of the CEA test in monitoring patients with resected colon cancers. *JAMA* 1993; 270: 943–947.
- Averbach AM, Sugarbaker PH. Use of tumour markers and radiologic tests in follow-up. In Cohen AM, Winawer SJ. Cancer of the Colon, Rectum and Anus. New York, Mc Grow Hill, 1995.
- Tveit KM, Kataja W. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of rectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: i20–i21.
- Chau I, Allen M, Cunningham D et al. 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; 22: 1420–1429.
- McCormack PM, Giensberg RJ. Current management of colorectal metastases of the lung. *Chest Surg Clin North Am* 1998; 8: 119–126.
- Goldberg R, Fleming T, Tangen C, Moertel C, MacDonald J, Haller D et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. *Ann Int Med* 1998; 129: 27–35.
- Jernvall P, Makinen M, Karttunen T et al. Microsatellite instability: Impact in cancer progression in proximal and distal colorectal cancers. *Eur J Cancer* 1999; 35: 197–201.
- Allen WL, Johnston, PG. Role of genomic markers in colorectal cancer treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4545–4552.
- Berlin JD. Targeting vascular endothelial growth factor in colorectal cancer. *Oncology* 2002; 16(suppl 7): 13–15.