

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19)

Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer

Piotr Potemski¹, Krzysztof Bujko², Andrzej Rutkowski³, Maciej Krzakowski⁴

¹Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi

²Zakładu Teleradioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁴Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0030.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: rak okrężnicy, rak zagięcia esiczo-odbytniczego, wytyczne, diagnostyka, leczenie
Key words: colon cancer, rectosigmoid junction cancer, guidelines, diagnostics, treatment

Spis treści

1. Uwagi metodologiczne	246
2. Epidemiologia	247
3. Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania	247
4. Ocena zaawansowania	247
5. Postępowanie terapeutyczne	247
5.1. Zalecenia dotyczące leczenia chirurgicznego	248
5.2. Zalecenia dotyczące zastosowania radioterapii	250
5.3. Zalecenia dotyczące leczenia systemowego	251
6. Schemat prowadzenia obserwacji po leczeniu	254
7. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadkach szczególnych	254
7.1. Rodzinna polipowatość jelita grubego (FAP)	254
7.2. Dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (HNPCC)	255
7.3. Rak w polipie okrężnicy	255
7.4. Rak okrężnicy i synchroniczne, nieresekcyjne przerzuty odległe	256
Piśmiennictwo	256

1. Uwagi metodologiczne

Wytyczne zostały opracowane na podstawie zaleceń opublikowanych w latach 2012–2019 przez:

- *French Research Group of Rectal Cancer Surgery* (GRECCAR);
- *French National Society of Coloproctology* (SNFCP);
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO);
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN);
- *European CanCer Organisation* (ECCO);
- *Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* (ACPGBI).

Autorzy każdorazowo starali się odnosić poszczególne rekomendacje do opublikowanych zaleceń z uwzględnieniem publikacji źródłowej oraz — tam, gdzie to było możliwe — klasy zaleceń i poziomu wiarygodności danych, według przedstawionych poniżej kryteriów.

Poziomy dowodów

- I. Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanaliz dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności.
- II. Małe badania z losowym doбором chorych lub duże próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności.
- III. Prospektywne badania kohortowe.
- IV. Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków.
- V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

Stopnie rekomendacji

- A. Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną — postępowanie zdecydowanie zalecane.
- B. Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną — postępowanie ogólnie zalecane.
- C. Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) — zazwyczaj niezalecane.
- D. Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik — zazwyczaj niezalecane.
- E. Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik — zdecydowanie niezalecane.

2. Epidemiologia

W ostatnich latach nowotwory złośliwe okrężnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego są rozpoznawane u około 12 500 osób rocznie, a liczba zgonów wynosi około 8500. W populacji mężczyzn utrzymuje się stały wzrost zachorowalności i umieralności, natomiast wśród kobiet wzrost umieralności został zahamowany i od ponad dekady pozostaje na stałym poziomie, mimo rosnącej zachorowalności [1].

3. Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania

- Kolonoskopia (do kątnicy) z pobraniem wycinków z guza i/lub usunięciem polipa/polipów — NCCN [2], ECCO [3], ESMO [4], GRECCAR/SNFCP (III) [5].
- Badanie tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy — NCCN, ECCO, ESMO (III, A).
- Rentgenografia (RTG) klatki piersiowej (TK klatki piersiowej w przypadku wątpliwości w RTG) — NCCN, ECCO, ESMO (III, A).
- Oznaczenie stężenia antygenu karcynoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) — NCCN, ESMO (III, A).
- Podstawowe badania laboratoryjne [morfologia, stężenia kreatyniny, bilirubiny, białka, aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*), aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*), fosfatazy zasadowej] — w celu oceny wydolności narządowej (III, A).

W indywidualnych przypadkach wartościowym uzupełnieniem wskazanego profilu badań może być wykonanie badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej. W ramach diagnostyki wstępnej nie zaleca się rutynowego wykonywania badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), gdyż jego fałszywie dodatnie wyniki mogą być spowodowane m.in. uchyłkowatością esicy lub chorobami zapalnymi jelita grubego. Badanie to może jednak być pomocne w diagnostyce przerzutów odległych, gdy wcześniej wykonane badania [TK, rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*), USG] nie pozwalają na ustalenie rozpoznania. Ponadto, badanie PET jest wykonywane w diagnostyce nawrotu choroby nowotworowej w przypadkach wzrostu stężenia CEA bez widocznych w innych badaniach zmian mogących odpowiadać wznowie miejscowej i/lub uogólnionej.

4. Ocena zaawansowania

Określenie stopnia zaawansowania opiera się na klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastasis*), edycji 8. z 2017 roku. Szczegóły przedstawiono w tabelach 1 i 2.

5. Postępowanie terapeutyczne

Rekomendowany sposób leczenia chorych na raka okrężnicy opiera się na wyniku oceny zaawansowania choroby nowotworowej (ryc. 1).

Tabela 1. Klasyfikacja TNM — rak jelita grubego

Guz pierwotny	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i> — naciekający blaszkę mięśniową błony śluzowej
T1	Nowotwór nacieka błonę podśluzową
T2	Nowotwór nacieka mięśniówkę właściwą ściany jelita
T3	Nowotwór nacieka błonę surowiczą, a w miejscach jej pozbawionych — tkankę okołookrężniczą
T4	Naciek nowotworu przekracza błonę surowiczą i przechodzi przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne i/lub powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4a	Naciek nowotworu powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4b	Naciek nowotworu przekracza błonę surowiczą i przechodzi przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne
Regionalne węzły chłonne	
NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w 1 regionalnym węzle chłonnym
N1b	Przerzuty w 2–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1c	Depozyty nowotworowe
N2	Przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4–6 regionalnych węzłach chłonnych
N2b	Przerzuty w ≥ 7 regionalnych węzłach chłonnych
Przerzuty odległe	
M0	Bez przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe
M1a	Przerzuty obecne, ale ograniczone do jednego narządu lub lokalizacji (np. pozaregionalny węzeł chłonny)
M1b	Przerzuty obecne w więcej niż jednym organie
M1c	Przerzuty do otrzewnej, bez lub z przerzutami do innych organów

Tabela 2. Stopnie zaawansowania wg TNM — rak jelita grubego

		Tis	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0 M0		0	I		IIA	IIB	IIC
N1 M0	N1a	IIIA			IIIB		IIIC
	N1b						
	N1c						
N2 M0	N2a	IIIA		IIIB		IIC	
	N2b	IIIB			IIIC		
M1	M1a	IVA					
	M1b	IVB					
	M1c	IVC					

5.1. Zalecenia dotyczące leczenia chirurgicznego

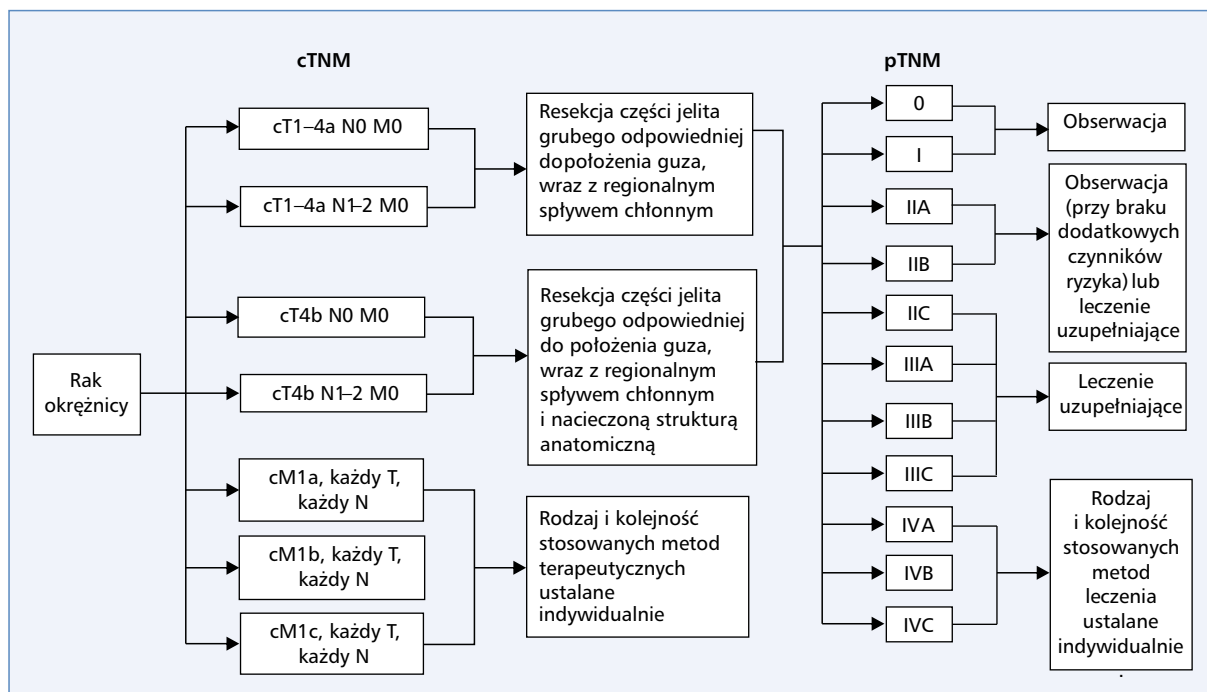
Wytyczne dotyczące leczenia chirurgicznego zostały oparte na rekomendacjach Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.

• **cT1–4 N0–2 M0** — należy wykonać resekcję odcinkową jelita grubego wraz z guzem oraz regionalnym układem chłonnym odpowiedniej części okrężnicy.

ESMO, NCCN, ECCO

Rekomendacje:

— zakres resekcji okrężnicy jest uzależniony od lokalizacji nowotworu;



Rycina 1. Schemat postępowania terapeutycznego w zależności od stopnia zaawansowania określonego klinicznie (cTNM) i patomorfologicznie (pTNM)

- minimalna liczba regionalnych węzłów chłonnych, które powinny zostać usunięte wraz z jelitem, to 12;
- marginesy resekcji jelita oceniane na świeżym preparacie przed (proksymalnie) i za (dystalnie) guzem nowotworowym powinny wynosić minimum 5 cm;
- w przypadku guza naciekającego przez ciągłość inne narządy (cT4b) należy wykonać resekcję *en bloc* bez rozwarstwiania nacieku;
- resekcję laparoskopową raka jelita grubego należy obecnie uznać za standardową metodę operacyjną, której wyniki onkologiczne nie odbiegają od tych, jakie obserwuje się po operacjach z dostępu przez klasyczną laparotomię. Resekcyjny zabieg laparoskopowy jest jednak dopuszczalny tylko w ośrodkach o odpowiednio dużym doświadczeniu.

• **cM1 (pTNM IV)** — leczenie chirurgiczne chorych na raka okrężnicy w IV stopniu zaawansowania choroby powinno być zawsze dobierane indywidualnie.

Rekomendacje:

- w przypadku obecności przerzutów w wątrobie należy rozważyć możliwość ich radykalnego wycięcia (R0), zwykle w sekwencji z przed- lub pooperacyjną chemioterapią; ESMO (III, A), NCCN
- ablację przerzutów w wątrobie można wykonać w przypadku braku kwalifikacji do wycięcia. Współczesne kryteria braku kwalifikacji do metastazektomii są zdefiniowane na podstawie objętości mięszu wątroby pozostałego po wycięciu ($\leq 30\%$) oraz liczby zmian (≥ 5) i współwystępowania przerzutów w innych narządach [6];
- możliwe jest leczenie złożone przerzutów w wątrobie, obejmujące anatomiczną i nieanatomiczną resekcję wątroby oraz metody ablacyjne (np. resekcja segmentu II i III oraz ablacja ogniska w segmencie VII);
- można rozważyć resekcję lub ablację pojedynczych ognisk przerzutowych raka jelita grubego w innych narządach (np. w płucu), o ile ognisko pierwotne w jelicie grubym i ewentualne ogniska wtórne (np. w wątrobie) można doszczętnie wyciąć lub poddać skutecznej ablacji;
- u chorych z obecnością zrakowacenia otrzewnej do oceny zakresu zaawansowania zmian wykorzystuje się tzw. wskaźnik zrakowacenia otrzewnej (PCI, *peritoneal cancer index*) (tab. 3). Każdy obszar jamy otrzewnej można ocenić liczbą 0–3 pkt. Wartość wskaźnika PCI otrzymuje się po zsumowaniu punktów ze wszystkich obszarów (tab. 3). Jeżeli wartość PCI wynosi < 20 pkt, można rozważyć kwalifikację do operacji cytoredukcyjnej w połączeniu z chemioterapią dootrzewnową w hipertermii (HIPEC) — ESMO (IV, B), NCCN. W badaniu z randomizacją wykazano jednak, że u leczonych systemowo chorych poddanych skutecznej cytoredukcji zastosowanie HIPEC nie wpływa na rokowanie w porównaniu z samym zabiegiem operacyjnym (II, E) [7].

Tabela 3. Wskaźnik zrakowacenia otrzewnej (PCI, *peritoneal cancer index*)

Region jamy otrzewnej	Liczba punktów w zależności od wielkości stwierdzanych przerzutów (LS, <i>lesion score</i>)			
	LS = 0 (bez zmian)	LS = 1 (≤ 0,5 cm)	LS = 2 (≤ 5 cm)	LS = 3 (> 5 cm lub zmiany w pakietach)
Śródbrzusze				
Okolice podżebrza prawa				
Nadbrzusze				
Okolice podżebrza lewa				
Okolice boczna lewa				
Podbrzusze lewe				
Okolice nadłonowa				
Podbrzusze prawe				
Okolice boczna prawa				
Górna część jelita czczego				
Dolna część jelita czczego				
Górna część jelita krętego				
Dolna część jelita krętego				
Wartość PCI	Suma punktów LS ze wszystkich regionów =			

Odsetek przeżyć 5-letnich u chorych po radykalnej resekcji zarówno guza pierwotnego, jak i zmian przerzutowych w wątrobie zawiera się w przedziale 25–55%, podczas gdy u chorych, u których radykalna resekcja nie jest możliwa, nie przekracza 5%. Celem leczenia chirurgicznego chorych na uogólnioną postać raka okrężnicy z obecnością nieresekcyjnych przerzutów odległych jest wydłużenie czasu przeżycia. Postępowanie i jego kolejność (leczenie objawowe, chemioterapia–chirurgia, chirurgia–chemioterapia, wyłącznie chemioterapia) należy indywidualizować w zależności od stanu ogólnego chorego i możliwych do osiągnięcia korzyści terapeutycznych — ESMO, NCCN.

Uwagi końcowe

- W zmianach nieresekcyjnych należy rozważyć założenie stomii odbarczającej (ileostomii lub kolostomii) albo wykonanie zespolenia omijającego.
- W niedrożności zabieg może mieć charakter resekcyjny (z zespoleniem i/lub założeniem stomii) lub wyłącznie odbarczający. W tym drugim przypadku, po ustabilizowaniu stanu chorego, zawsze należy rozważyć, czy możliwa jest radykalna resekcja.
- Radykalna resekcja guza nowotworowego okrężnicy musi obejmować nie tylko zmieniony nowotworowo odcinek jelita wraz z odpowiednimi marginesami, ale również cały obszar regionalnego splotu chłonnego. Szczegółowy opis topograficznego zakresu resekcji w zależności od umiejscowienia guza w obrębie jelita grubego opisano w podręcznikach chirurgii onkologicznej (Chirurgia onkologiczna, t. 3, PZWL 2019).

- W przypadku resekcji guza nowotworowego okrężnicy decyzja dotycząca wykonania jednoczesnego zespolenia uzależniona jest od wielu czynników, które dotyczą zarówno zaawansowania choroby nowotworowej, jak i stanu ogólnego chorego, śródoperacyjnej oceny warunków niezbędnych do wygojenia zespolenia oraz doświadczenia chirurga. Resekcja guza i wyłonienie stomii nie wykluczają technicznych możliwości przywrócenia ciągłości przewodu pokarmowego w drugim etapie leczenia chirurgicznego.
- Decyzja o konkretnym postępowaniu zależy od stanu ogólnego chorego oraz od zaawansowania nowotworu.

5.2. Zalecenia dotyczące zastosowania radioterapii

Napromienianie zarówno przed-, jak i pooperacyjne nie jest rutynowo stosowane u chorych na raka okrężnicy. Badanie z losowym doбором chorych, w którym analizowano napromienianie pooperacyjne skojarzone z pooperacyjną chemioterapią w odniesieniu do wyłącznej chemioterapii pooperacyjnej, nie wykazało poprawy przeżyć po napromienianiu, przy większej toksyczności. Tłumaczy się to rzadkim występowaniem nawrotu miejscowego jako jedyne miejsce niepowodzenia; zazwyczaj wznowie towarzyszą przerzuty odległe. Poza tym napromieniana jest duża objętość jelita cienkiego, co powoduje znaczącą toksyczność.

Rzadko — tylko w zaawansowanych przypadkach szczególnych — powinno się rozważać napromienianie

przedoperacyjne. Takie postępowanie jest uzasadnione, gdy badanie TK lub MRI wskazuje na rozległe naciekanie raka, które zagraża marginesowi chirurgicznemu lub wręcz powoduje brak możliwości resekcji guza. Przykładem może być rak esicy, który rozległe zajmuje pęcherz moczowy lub boczną ścianę miednicy w okolicy dużych naczyń. Napromienianie przedoperacyjne skutkuje zmniejszeniem się guza, co z kolei może umożliwić operację R0. Obszar napromieniania obejmuje wyłącznie widoczne zmiany nowotworowe z odpowiednim marginesem, ale nie obejmuje elektrycznego obszaru regionalnych węzłów chłonnych. Stosowane są schematy radio(chemio)terapii takie same jak u chorych na raka odbytnicy. Innym możliwym postępowaniem jest jednak zastosowanie chemioterapii indukcyjnej (II, A) [8, 9].

Rzadko występują wskazania do radio(chemio)terapii pooperacyjnej — wyłącznie w przypadku operacji R2 z pozostawieniem niewielkiego fragmentu raka lub operacji R1 bądź bardzo bliskiego wolnego marginesu chirurgicznego (< 1 mm). Oprócz klasycznych schematów napromieniania stosuje się radioterapię stereotaktyczną, tzw. SBRT (*stereotactic body radiotherapy*).

5.3. Zalecenia dotyczące leczenia systemowego

Chemioterapia uzupełniająca

I stopień zaawansowania

Ze względu na bardzo dobre rokowanie leczenie uzupełniające nie powinno być stosowane, a standardem postępowania jest obserwacja (IV, E).

II stopień zaawansowania

Przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją nie wykazały bezspornego wpływu chemioterapii uzupełniającej na poprawę rokowania. Włączano do nich z reguły chorych obciążonych większym ryzykiem nawrotu i obserwowano niewielkie zwiększenie odsetka chorych żyjących co najmniej 5 lat bez choroby (< 5 pkt procentowych). Z wyjątkiem badania QUASAR, do którego włączano także chorych na raka odbytnicy (zwiększenie odsetka ogólnych przeżyć 5-letnich < 4 pkt procentowych), nie stwierdzono wpływu leczenia uzupełniającego na czas przeżycia ogólnego [10].

U większości chorych nie należy zatem stosować leczenia uzupełniającego, a standardem pozostaje obserwacja (II, D). Trwająca przez pół roku chemioterapia uzupełniająca fluoropirymidyną może być stosowana u osób z czynnikami dużego ryzyka nawrotu [obecność przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: pT4 (cecha pT4b uznawana jest na ogół za wystarczającą do kwalifikacji do leczenia uzupełniającego), liczba usuniętych węzłów < 12, duży stopień złośliwości histologicznej, naciekanie okołonerkowe, zatory w naczyniach

wewnątrzguzowych, perforacja lub niedrożność], ale w równym stopniu należy uwzględniać czynniki zależne od chorego, mogące stanowić przeciwwskazanie do leczenia (np. choroby współistniejące lub oczekiwany czas przeżycia) (II, B). Dodanie oksaliplatin nie zwiększa istotnie skuteczności chemioterapii uzupełniającej stosowanej w II stopniu zaawansowania (II, D).

III stopień zaawansowania

U wszystkich chorych bez przeciwwskazań do chemioterapii powinno się stosować leczenie uzupełniające, ponieważ wpływa ono na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby i czasu przeżycia ogólnego (I, A). Leczenie uzupełniające powinno się rozpoczynać jak najszybciej po zabiegu, najlepiej w ciągu 4–6 tygodni, ponieważ im większe opóźnienie, tym mniejszy wpływ na poprawę rokowania (IV, A). Uzasadnieniem opóźnienia rozpoczęcia chemioterapii uzupełniającej mogą być tylko względy medyczne (np. powikłania pooperacyjne) (IV, B).

Trwająca przez 6 miesięcy chemioterapia fluorouracylem z folinianem wapniowym albo kapecytabiną znamienne zmniejsza ryzyko nawrotu oraz zwiększa odsetek przeżyć ogólnych (nawet o kilkanaście pkt procentowych po 5 latach) (I, A). Nie wykazano, że kapecytabina jest skuteczniejsza od fluorouracylu — w badaniu III fazy zaobserwowano jedynie nieznamienny trend na jej korzyść [11].

Dodanie oksaliplatin do fluoropirymidyny (zwykle schemat FOLFOX lub CAPOX; schemat FLOX jest rzadziej stosowany ze względu na toksyczność) powoduje istotne (zwykle o kilka pkt procentowych) zwiększenie wieloletnich przeżyć ogólnych i takie leczenie powinno być standardem (I, A) [12, 13]. Czynnikiem mogącym wpływać na zmniejszenie korzyści z dodania oksaliplatin jest wiek powyżej 65–70 lat (II, C).

Nie udowodniono, aby trwające 3 miesiące leczenie uzupełniające zawierające oksaliplatinę było nie gorsze niż standardowa terapia trwająca 6 miesięcy (I, D) [14]. Analiza utworzonych *post hoc* podgrup badania IDEA wskazuje na możliwość zastosowania u chorych z lepszym rokowaniem (pT1–3, pN1) trwającej 3 miesiące (zamiast 6 miesięcy) chemioterapii przy użyciu schematu CAPOX (II, B). U pozostałych chorych standardem powinno być leczenie 6-miesięczne, a modyfikacje chemioterapii (w tym zmniejszenie dawki lub odstawienie oksaliplatin) powinny być uwarunkowane jej toksycznością (I, A).

Schematy z irynotekaniem nie mają przewagi nad monoterapią fluoropirymidyną, a leki anty-EGFR (ukierunkowane na zahamowanie funkcji receptora czynnika wzrostu naskórka; *epidermal growth factor receptor*) i bewacyzumab dodane do chemioterapii są w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym nieskuteczne (I, E).

U chorych otrzymujących fluorouracyl w przedłużonych wlewach zastosowanie przenośnych infuzorów po-

zwala na skrócenie czasu trwania hospitalizacji (IV, A). Należy jednak przedtem zapewnić dostęp do dużego naczynia (tzw. port naczyniowy), aby uniknąć miejscowych powikłań (zapalenie żył obwodowych) związanych z dużym stężeniem leku cytotoksycznego.

Leczenie paliatywne

Uwagi ogólne

U chorych na przerzutowego raka jelita grubego zasadnicze znaczenie ma ustalenie, czy istnieje możliwość przeprowadzenia radykalnego leczenia miejscowego, zarówno w obrębie zmiany pierwotnej, jak i w odniesieniu do przerzutów. Dlatego u wielu chorych, u których leczenie miejscowe jest możliwe, w zależności od umiejscowienia przerzutów, niezbędne jest uzyskanie opinii chirurga z doświadczeniem w operacjach wątroby lub torakochirurga. W takich sytuacjach leczenie miejscowe z reguły kojarzy się z leczeniem systemowym i u części chorych możliwe jest uzyskanie wieloletnich przeżyć (IV, A).

Przed rozpoczęciem leczenia systemowego, poza informacjami o wydolności narządowej (m.in. morfologia, badania biochemiczne oceniające czynność wątroby i nerek), u chorych, u których planowana jest terapia co najmniej dwulekowa, niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej (stan eksonów 2.–4. genów *KRAS* i *NRAS*, mutacje V600 *BRAF*), stanowiącej warunek dołączenia leku biologicznego i dającej także informacje prognostyczne (niekorzystne rokowanie u chorych z mutacją V600 *BRAF*) (I, A).

W chorobie uogólnionej, kiedy radykalne leczenie operacyjne (włączając w to metastazektomię) nie jest możliwe, systemowa terapia wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (I, A).

Mediana czasu przeżycia chorych włączanych do badań klinicznych z randomizacją, oceniających leczenie systemowe pierwszej linii, na przestrzeni ostatnich kilkadziesiąt lat ulegała stopniowej poprawie, wynosząc około 12 miesięcy dla monoterapii fluoropirymidyną, kilkanaście miesięcy dla chemioterapii wielolekowej, aż do ponad 2 lat dla chemioterapii wielolekowej z lekiem biologicznym. Na poprawę rokowania istotny wpływ ma możliwość zastosowania kilku linii leczenia, a nie tylko rodzaj terapii pierwszej linii (I, A) [15].

Leczenie pierwszej linii

Wybór leczenia pierwszej linii, poza dostępnością poszczególnych leków, zależy przede wszystkim od:

- stanu sprawności chorych, współistniejącej choroby, wieku biologicznego (IV, A);
- dynamiki choroby nowotworowej, objawów nowotworu, wyników badań laboratoryjnych oraz stopnia zajęcia narządów krytycznych (IV, A);
- charakterystyki molekularnej nowotworu (I, A);
- wcześniejszego leczenia uzupełniającego (II, B);

— preferencji chorych, dotyczących spodziewanej toksyczności (V, A).

U chorych bez przeciwwskazań do intensywniejszego leczenia regułą stanowi stosowanie chemioterapii co najmniej dwulekowej z dodatkiem leku biologicznego (I, A). Wybór leku dodanego do fluoropirymidyny w pierwszej linii terapii paliatywnej musi uwzględniać rodzaj przebytego leczenia uzupełniającego (preferowane zastosowanie irynotekanu u chorych leczonych uzupełniająco z użyciem oksaliplatiną) (I, B).

Dla niektórych skojarzeń leków anty-EGFR z chemioterapią bezpośrednio wykazano w badaniach III fazy wpływ na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (różnica w medianach zwykle kilka miesięcy), np. cetuksymab skojarzony z chemioterapią FOLFIRI albo FOLFOX i panitumumab skojarzony z chemioterapią FOLFOX [16, 17]. Warunkiem odniesienia korzyści z podania leku anty-EGFR jest wykazanie w komórkach nowotworowych prawidłowego stanu eksonów 2.–4. genów *KRAS* i *NRAS*, czyli tzw. prawidłowego stanu genów *RAS* (I, A). Istotne znaczenie ma także potwierdzenie nieobecności mutacji V600 genu *BRAF* (II, B). Leki anty-EGFR nie powinny być kojarzone ze schematami zawierającymi kapecytabinę (II, E).

Dane dotyczące wartości leków antyangiogennych są niejednoznaczne, chociaż wykazano wpływ bewacyzumabu skojarzonego ze schematem IFL na wydłużenie czasu przeżycia. Praktyczna wartość tej obserwacji jest mała ze względu na to, że schemat IFL uznaje się obecnie za nieoptymalny i nie powinien być stosowany (I, C). Metaanaliza 7 badań z randomizacją wskazuje, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii zawierającej irynotekanu albo oksaliplatinę i fluorouracyl stosowany w przedłużonych wlewach wpływa na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, ale nie czasu przeżycia ogólnego (I, B) [18].

Bezpośrednie porównania leków anty-EGFR i bewacyzumabu skojarzonych z chemioterapią dają sprzeczne wyniki. W badaniu FIRE-3 obserwowano istotnie dłuższy czas przeżycia ogólnego (różnica w medianach około 4 miesiące) u chorych otrzymujących wraz z chemioterapią FOLFIRI cetuksymab, a nie bewacyzumab, ale nie było różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji i odsetku obiektywnych odpowiedzi (II, B) [19, 20]. W badaniu CALGB/SWOG 80405, w którym większość chorych otrzymywała schemat mFOLFOX6, nie wykazano przewagi cetuksymabu i czas przeżycia był podobny, niezależnie od rodzaju zastosowanego przeciwciała. Retrospektywne analizy uwzględniające położenie guza pierwotnego (lewostronne albo prawostronne) mogą wskazywać na większą korzyść z zastosowania leków anty-EGFR niż bewacyzumabu u osób z guzami położonymi po lewej stronie, ale ta obserwacja nie powinna samodzielnie decydować o wyborze strategii postępowania, podobnie jak sugestie o możliwej warto-

ści predykcyjnej niektórych czynników molekularnych (m.in. niestabilność mikrosatelitarna, obciążenie mutacjami, podtyp molekularny) (IV, C).

Intensyfikacja chemioterapii, polegająca na podaniu trzech leków, a nie dwóch, z dodatkiem lub bez dodatku leku biologicznego, nie ma jednoznacznego wpływu na poprawę rokowania (II, C), jest natomiast postępowaniem związanym z większą toksycznością. U niektórych chorych, będących w bardzo dobrym stanie sprawności, ale zagrożonych wystąpieniem kryzy narządowej lub cechujących się niekorzystnym rokowaniem (np. mutacja *BRAF* V600), takie postępowanie (np. FOLFOXIRI ± bewacyzumab) może jednak stanowić preferowaną opcję (II, B).

Jeśli chemioterapia jest stosowana bez leku biologicznego, schematy z irynotekaniem albo oksaliplatiną mają podobną skuteczność (I, A) [21, 22], a decyzja o wyborze rodzaju chemioterapii powinna uwzględniać spodziewaną toksyczność.

U chorych preferujących mniej intensywne leczenie, a także będących w gorszym stanie sprawności, w podeszłym wieku lub z istotną współchorobowością stosuje się monoterapię fluoropirymidyną (fluorouracyl z kwasem folinowym, kapecytabina) (I, A). Dodanie do fluoropirymidyny bewacyzumabu wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu przeżycia ogólnego (I, B) [18].

Leczenie pierwszej linii prowadzi się do czasu wystąpienia progresji lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (I, A). Strategie deeskalacji leczenia systemowego są opcją, której wartość nie została potwierdzona w dobrze zaprojektowanych badaniach z randomizacją (II, D). W szczególności nie udowodniono, aby z góry zaplanowane przerwanie całości chemioterapii z oksaliplatiną i ponowne jej zastosowanie po stwierdzeniu progresji było postępowaniem nie gorszym w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji lub czasu trwania kontroli choroby niż leczenie ciągle (II, D). Jednak wystąpienie specyficznej dla oksaliplatyny toksyczności (np. polineuropatii) bardzo często wymusza odstawienie tego leku i kontynuację terapii samą fluoropirymidyną (IV, A). Wykazano natomiast, że 2-miesięczna terapia schematem FOLFIRI, po której każdorazowo następuje przerwa także trwająca 2 miesiące, jest nie gorsza w odniesieniu do czasu przeżycia ogólnego (wykluczono zwiększenie względnego hazardu zgonu o 36% lub więcej) niż leczenie ciągle (II, C) [23]. Dane dotyczące badań z lekami biologicznymi wskazują też, że z góry zaplanowane przerwanie chemioterapii i kontynuacja leczenia wyłącznie lekiem biologicznym może mieć niekorzystny wpływ na czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z leczeniem ciągłym lub odstawieniem tylko jednego leku cytotoksycznego (II, D).

Leczenie drugiej i kolejnych linii

Decyzja o zastosowaniu leczenia drugiej linii zależy w największym stopniu od stanu sprawności chorych oraz wartości wskaźników czynności ważnych narządów (IV, A).

Schemat leczenia zależy od tego, jakie leki były wykorzystywane w terapii pierwszej linii (I, A) [24]. Zasadą jest zmiana leku cytotoksycznego, tj. oksaliplatyny, na irynotekan albo odwrotnie i podanie go łącznie z fluoropirymidyną (jeśli w pierwszej linii podawano FOLFOX lub XELOX, to w drugiej linii podaje się FOLFIRI i na odwrót).

Dla niektórych skojarzeń leków antyangiogennych z chemioterapią w badaniach III fazy wykazano wpływ na niewielkie (różnice w medianach w przybliżeniu 1,5–2,0 miesięcy) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (bewacyzumab z FOLFOX, aflibercept z FOLFIRI i ramucyrumab z FOLFIRI) (I, A) [25–27]. Jeśli w pierwszej linii stosowany był bewacyzumab, kontynuacja podawania tego leku wraz ze zmianą chemioterapii także wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z wyłączeniem zmiany chemioterapii (I, B).

W badaniach III fazy nie wykazano, aby lek anty-EGFR dołączony do chemioterapii drugiej linii z irynotekaniem wpływał na wydłużenie czasu ogólnego przeżycia — zaobserwowano jedynie nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (różnica w medianach 2 miesiące w badaniu oceniającym panitumumab dołączony do FOLFIRI i 1,4 miesiąca w badaniu oceniającym cetuksymab dołączony do irynotekanu) oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio o 25 i 12 pkt procentowych) (I, C) [28].

W grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatiną wykazano w badaniu III fazy EPIC, że monoterapia cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (różnica w medianach 4,7 miesiąca) i poprawę jakości życia (I, A) [29]. W badaniu III fazy ASPECCT udowodniono, że panitumumab jest nie gorszy od cetuksymabu i zachowuje 82–130% wpływu cetuksymabu na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia wykazanego w badaniu EPIC (I, A) [30].

U chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne — standardowo wykorzystywane — leki, triflurydyna z typiracylem oraz regorafenib wpływają na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (różnica w medianach < 2 miesięcy) (I, A) [31, 32].

W badaniach II fazy bez grupy kontrolnej wśród wcześniej leczonych systemowo chorych z guzami wykazującymi cechy niestabilności mikrosatelitarnej lub z zaburzeniami czynności genów naprawy DNA wykazano, że immunoterapia pembrolizumabem lub niwolumabem, a także niwolumabem z ipilimumabem umożliwia uzyskanie 20–50% obiektywnych odpowiedzi, odsetka rocznych

przeżyć bez progresji wynoszącego ok. 70% i odsetka przeżyć ogólnych na poziomie ok. 80% (III, A) [33].

W badaniu III fazy przeprowadzonym u wcześniej leczonych systemowo chorych (około połowa z nich otrzymywała irynotekan) z obecną mutacją *BRAF* V600 wykazano, że połączenie enkorafenibu, binimetynibu i cetuksymabu, a także terapia dwulekowa enkorafenibem z cetuksymabem wpływają na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (różnice w medianach odpowiednio 3,6 miesiąca i 3,0 miesiące) w porównaniu z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią zawierającą irynotekan (II, A) [34].

Leczenie indukcyjne u chorych z potencjalnie operacyjnymi przerzutami do wątroby

Leczenie systemowe stwarza możliwość — w przypadku uzyskania dobrej bezpośredniej odpowiedzi — przeprowadzenia metastazektomii. Nie określono optymalnego schematu chemioterapii, jednak ze względu na dążenie do uzyskania bezpośredniej odpowiedzi stosowane są programy co najmniej dwulekowe. Ponieważ w badaniach III fazy wykazano, że dodanie leku anty-EGFR do chemioterapii zwiększa odsetek odpowiedzi, takie leczenie stanowi dobrą opcję także u chorych z przerzutami ograniczonymi do wątroby (II, B) [35, 36].

Z uwagi na możliwość uszkodzenia zdrowego miąższu wątroby podczas długotrwałej chemioterapii, co może utrudnić wykonanie rozległych resekcji, ocena operacyjności powinna zostać przeprowadzona dość wcześnie, już po 2–3 miesiącach terapii (IV, B).

Leczenie okołoperacyjne chorych z operacyjnymi przerzutami do wątroby

Przeprowadzone badania z randomizacją nie dostarczyły jednoznacznych dowodów, że leczenie okołoperacyjne wpływa na poprawę rokowania u chorych z operacyjnymi przerzutami do wątroby. Zaobserwowano graniczny wpływ chemioterapii FOLFOX na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, ale bez wpływu na czas przeżycia ogólnego (II, C) [37]. Dołączenie leku anty-EGFR do chemioterapii FOLFOX miało natomiast niekorzystny wpływ na czas przeżycia wolny od progresji (II, E) [38].

Decyzja o zastosowaniu leczenia okołoperacyjnego może jednak wynikać z konieczności odroczenia terminu wykonania drugiego zabiegu (na ogół najpierw usuwane jest ognisko pierwotne, a następnie wykonuje się metastazektomię) (V, A).

Po wykonanej metastazektomii stosuje się zwykle chemioterapię uzupełniającą, tak jak w III stopniu zaawansowania (preferowane są schematy z oksaliplatyną) (II, B). Wyjątek stanowią chorzy, u których przerzuty ujawniły się w stosunkowo krótkim czasie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej po pierwotnym zabiegu operacyjnym (V, D).

6. Schemat prowadzenia obserwacji po leczeniu

Główne cele prowadzenia czynnej obserwacji chorych po zakończonym leczeniu onkologicznym obejmują wczesne wykrycie nawrotu (miejscowa wznowa i/lub uogólnienie) i wdrożenie odpowiedniej terapii. W najnowszej metaanalizie nie wykazano jednak, aby regularne wykonywanie badań dodatkowych wpływało na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z mniej ścisłym monitorowaniem pacjentów lub jego brakiem (II, C) [39].

Liczne dyskusje, jakie toczą się nad opracowaniem optymalnego schematu monitorowania chorego, biorą pod uwagę dwa podstawowe wymogi:

- możliwość wykrycia wczesnej i potencjalnie uleczalnej wznowy;
- częstotliwość wykonywanych kontroli dostosowaną do ryzyka nawrotu.

Częstość nawrotów choroby u chorych w I stopniu zaawansowania i bez innych złych czynników rokowniczych jest na tyle mała, że terminy i zakres badań kontrolnych mogą być ustalane indywidualnie. Z kolei w przypadkach pierwotnie zaawansowanych, będących poza możliwościami leczenia, bądź też u chorych, których stan kliniczny uniemożliwiałby zastosowanie jakiegokolwiek leczenia przyczynowego (chirurgia, radioterapia, chemioterapia), przeprowadzanie rutynowych badań kontrolnych, które miałyby wykryć wznowę procesu nowotworowego, mija się z celem. Ogólny schemat proponowanego nadzoru onkologicznego przedstawiono w tabeli 4 (V, B). Należy przy tym zaznaczyć, że jest to intensywny schemat nadzoru, który — jeśli jest stosowany — powinien dotyczyć chorych z dużym ryzykiem nawrotu (np. stopień III).

Ze względu na możliwość wystąpienia zachorowań synchronicznych u każdego chorego, niezależnie od stopnia zaawansowania, powinna zostać wykonana kolonoskopia, o ile nie przeprowadzono jej przed zabiegiem operacyjnym (IV, A).

7. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadkach szczególnych

7.1. Rodzinna polipowatość jelita grubego (FAP, *familial adenomatous polyposis*)

Choroba związana z germinalnymi mutacjami w genie *APC*, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. U około 25% rodzin choroba pojawia się bez wcześniejszego wywiadu w kierunku obciążenia genetycznego — „mutacja *de novo*”. Penetracja genu *APC* niezależnie od płci wynosi niemal 100%.

Tabela 4. Schemat obserwacji odległej

Rok	1		2		3		4		5							
Czas od zakończenia leczenia (miesiące)	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Badanie przedmiotowe	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Oznaczenie antygenu CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Badania obrazowe jamy brzusznej/ /miednicy ¹				X				X				X		X		X
Badania obrazowe klatki piersiowej ²				X				X				X		X		X
Kolonoskopia		X ³		X										X ⁴		

¹Preferowane badanie TK, dopuszczalne USG. W przypadku elewacji stężenia CEA zawsze TK z kontrastem *i.v.*

²Preferowane badanie TK, dopuszczalne RTG. W przypadku elewacji stężenia CEA zawsze TK z kontrastem *i.v.*

³Tylko wówczas, gdy wykonanie pełnej kolonoskopii przed operacją nie było możliwe

⁴Jeżeli wynik prawidłowy, to kolejne badanie za 5 lat

• Profil badań niezbędnych do ustalenia rozpoznania i zaawansowania choroby

- jak w pkt 3;
- wywiad rodowodowy;
- badania genetyczne w kierunku mutacji w genie *APC*.

• Ocena zaawansowania w przypadku rozpoznania nowotworu

- jak w pkt 4.

• Postępowanie terapeutyczne

- chirurgia: rozpoznanie FAP, niezależnie od tego, czy współistnieje z nim już choroba nowotworowa, czy też nie, jest wskazaniem do elektywnej proktokolektomii.

• Schemat prowadzenia obserwacji odległych

- w przypadku potwierdzenia raka jelita grubego współwystępującego z FAP schemat obserwacji jak w pkt 6, z wyjątkiem wykonywania kolonoskopii.

7.2. Dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (HNPCC, *hereditary non-polyposis colorectal cancer*)

Najczęstsza z dziedzicznych postaci raka jelita grubego, charakteryzująca się występowaniem mutacji w genach *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*. Klinicznie ta postać dziedzicznego raka jelita grubego znana jest pod nazwą zespołu Lyncha I lub II. Zespół Lyncha I charakteryzuje się rodzinnym występowaniem raka zlokalizowanego wyłącznie w jelicie grubym. W zespole Lyncha II nowotwory złośliwe występują nie tylko w jelicie grubym, ale też w macicy, żołądku, nerkach, trzustce oraz moczowodach, drogach żółciowych, jelicie cienkim.

• Profil badań niezbędnych do ustalenia rozpoznania i zaawansowania choroby

- jak w pkt 3;
- wywiad rodowodowy na podstawie kryteriów amsterdamskich i wytycznych Bethesda;

— badania immunohistochemiczne materiału pooperacyjnego w kierunku niestabilności mikrosatelitarnej i deficytów produktów białkowych genów naprawczych.

• Ocena zaawansowania w przypadku rozpoznania nowotworu

- jak w pkt 4.

• Postępowanie terapeutyczne

- chirurgia: nie ma dowodów naukowych przemawiających za celowością usuwania całego jelita grubego ani u zdrowych nosicieli mutacji, ani też u chorych na HNPCC; zakres resekcji zależy od umiejscowienia i zaawansowania nowotworu.

• Schemat prowadzenia obserwacji odległych

- kolonoskopia co 1–2 lata;
- gastroskopia co 1–2 lata;
- badanie USG jamy brzusznej co 1–2 lata;
- u kobiet badanie ginekologiczne z USG przezpochwowym co 1–2 lata oraz oznaczenie stężenia antygenu CA-125 (*cancer antigen 125*) co rok;
- pozostałe kroki jak w pkt 6.

7.3. Rak w polipie okrężnicy

Margines resekcji polipektomii jest ważnym czynnikiem prognostycznym, chociaż może to być trudne do oceny, w sytuacji gdy polip został usunięty we fragmentach. Nie istnieje jednolita definicja dodatniego (zajętego) marginesu polipektomii. Obecne wytyczne europejskie zalecają, aby margines < 1 mm traktować jako zajęty, gdyż obecność nowotworu w pobliżu marginesu resekcji polipa wiąże się ze znacznym ryzykiem występowania guza resztkowego w drenujących węzłach chłonnych lub ścianie jelita. W przypadku gdy margines resekcji jest uważany za dodatni, rekomenduje się wykonanie resekcji chirurgicznej odpowiedniego odcinka jelita, pod warunkiem że pacjent jest wystarczająco sprawny, aby poddać się takiej operacji — ACPGBI (B).

W przypadku obecności raka w usuniętym polipie mikroinwazja naczyń limfatycznych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych. Najczęściej występuje ona razem z innymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. W przypadku gdy występuje samodzielnie (bez innych złych rokowniczo czynników), należy indywidualnie omówić z pacjentem kwestie leczenia chirurgicznego — ACPGIBI (C).

Niskie zróżnicowanie raka w polipie jest rzadko spotykane, ale wiąże się z wysokim ryzykiem obecności choroby resztkowej w węzłach chłonnych. Zazwyczaj współwystępuje z innymi czynnikami ryzyka choroby resztkowej. W przypadku gdy inwazyjny rak w polipie złośliwym jest źle zróżnicowany, należy rozważyć resekcję chirurgiczną odpowiedniego odcinka jelita, pod warunkiem że pacjent jest wystarczająco sprawny, aby poddać się takiej operacji — ACPGIBI (B).

- **Profil badań niezbędnych do ustalenia rozpoznania i zaawansowania choroby**

— jak w pkt 3.

- **Ocena zaawansowania w przypadku rozpoznania nowotworu**

— jak w pkt 4.

- **Postępowanie terapeutyczne**

— chirurgia: przed podjęciem leczenia chirurgicznego konieczne jest oznaczenie miejsca wykonanej wcześniej polipektomii poprzez wykonanie kolonoskopii z tatużem. Ponadto operacja powinna być przeprowadzona w ośrodku dysponującym możliwością wykonania śródoperacyjnej kolonoskopii.

- **Schemat prowadzenia obserwacji odległych**

— w przypadku potwierdzenia raka jelita grubego współwystępującego z FAP schemat obserwacji jak w pkt 6.

7.4. Rak okrężnicy i synchroniczne, nieresekcyjne przerzuty odległe

- **Profil badań niezbędnych do ustalenia rozpoznania i zaawansowania choroby**

— jak w pkt 3.

- **Ocena zaawansowania w przypadku rozpoznania nowotworu**

— jak w pkt 4.

- **Postępowanie terapeutyczne**

Kwestia optymalnego postępowania chirurgicznego w przypadku współwystępowania pierwotnego guza nowotworowego okrężnicy i trwale nieresekcyjnych przerzutów odległych budzi liczne kontrowersje, zwłaszcza wówczas, gdy guz pierwotny nie daje objawów klinicznych. Najczęściej występującym powikłaniem u chorych, którzy przed rozpoczęciem chemioterapii nie zostali poddani resekcji guza okrężnicy, jest niedrożność przewodu pokarmowego (8–29%). Istnieją przesłanki oparte na wynikach licznych metaanaliz i systematycznych przeglą-

dów piśmiennictwa, przemawiające za tym, że usunięcie ogniska w jelicie u chorych poddawanych paliatywnemu leczeniu systemowemu wpływa na poprawę rokowania, jednak te analizy są obciążone oczywistym błędem selekcji (IV, B) [40]. Chociaż zabieg operacyjny wydłuża czas do rozpoczęcia chemioterapii paliatywnej, to większość chorych może rozpocząć terapię systemową, a usunięcie ogniska pierwotnego zapobiega wystąpieniu niektórych powikłań miejscowych (niedrożność, krwawienie). Głównym wyzwaniem dla chirurga staje się zatem zminimalizowanie ryzyka ciężkich powikłań pooperacyjnych, które w istotny sposób mogłyby wydłużyć czas do rozpoczęcia paliatywnego leczenia systemowego. Niestety, jak dotąd brak jest wiarygodnych wyników badań klinicznych z randomizacją, co nie pozwala w jednoznaczny sposób określić roli resekcji bezobjawowego guza pierwotnego w leczeniu chorych na uogólnionego raka jelita grubego. Analiza etapowa jednego z takich badań [41], do którego włączono jednak dwukrotnie mniejszą liczbę chorych niż pierwotnie zaplanowano, przedstawiona na początku 2020 roku, wskazuje, że resekcja guza pierwotnego w przypadku synchronicznych, nieresekcyjnych zmian przerzutowych może nie poprawiać rokowania (II, C).

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
2. NCCS guidelines; colon cancer https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
3. Beets G, Sebag-Montefiore D, Andritsch E, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Colorectal Cancer. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 110: 81–93, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.12.001), indexed in Pubmed: [28109408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109408/).
4. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012; 23(10): 2479–2516, doi: [10.1093/annonc/mds236](https://doi.org/10.1093/annonc/mds236), indexed in Pubmed: [23012255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23012255/).
5. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, et al. French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR) and the French National Society of Coloproctology (SNFCP). Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis*. 2017; 19(2): 115–122, doi: [10.1111/codi.13550](https://doi.org/10.1111/codi.13550), indexed in Pubmed: [27801543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27801543/).
6. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group, Jean-Nicolas Vauthey of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012; 17(10): 1225–1239, doi: [10.1634/theoncologist.2012-0121](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0121), indexed in Pubmed: [22962059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962059/).
7. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol*. 2018; 36(18_suppl): LBA3503–LBA3503, doi: [10.1200/jco.2018.36.18_suppl.lba3503](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.18_suppl.lba3503).
8. Williams JG, Pullan RD, Hill J, et al. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGIBI position statement. *Colorectal Dis*. 2013; 15 Suppl 2: 1–38, doi: [10.1111/codi.12262](https://doi.org/10.1111/codi.12262), indexed in Pubmed: [23848492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23848492/).
9. Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol*. 2004; 22(16): 3277–3283, doi: [10.1200/JCO.2004.01.029](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.029), indexed in Pubmed: [15249584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249584/).

10. Quasar Collaborative Group; Gray R, Barnwell J et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *The Lancet*. 2007; 370(9604): 2020–2029, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61866-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61866-2).
11. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352(26): 2696–2704, doi: [10.1056/NEJMoa043116](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043116), indexed in Pubmed: [15987918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15987918/).
12. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23): 2343–2351, doi: [10.1056/NEJMoa032709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa032709), indexed in Pubmed: [15175436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15175436/).
13. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33(32): 3733–3740, doi: [10.1200/JCO.2015.60.9107](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9107), indexed in Pubmed: [26324362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324362/).
14. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(13): 1177–1188, doi: [10.1056/NEJMoa1713709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713709), indexed in Pubmed: [29590544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29590544/).
15. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. FOCUS Trial Investigators, National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9582): 143–152, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61087-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61087-3), indexed in Pubmed: [17630037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17630037/).
16. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15): 2011–2019, doi: [10.1200/JCO.2010.33.5091](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.5091), indexed in Pubmed: [21502544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502544/).
17. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(31): 4697–4705, doi: [10.1200/JCO.2009.27.4860](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860), indexed in Pubmed: [20921465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20921465/).
18. Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, et al. Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2019; 106: 37–44, doi: [10.1016/j.ejca.2018.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.009), indexed in Pubmed: [30476731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476731/).
19. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317(23): 2392–2401, doi: [10.1001/jama.2017.7105](https://doi.org/10.1001/jama.2017.7105), indexed in Pubmed: [28632865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632865/).
20. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(10): 1065–1075, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4), indexed in Pubmed: [25088940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088940/).
21. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005; 23(22): 4866–4875, doi: [10.1200/JCO.2005.07.113](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.113), indexed in Pubmed: [15939922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939922/).
22. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26(36): 5910–5917, doi: [10.1200/JCO.2008.16.7759](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.7759), indexed in Pubmed: [19018087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018087/).
23. Llabiana R, Sobrero A, Isa L, et al. Italian Group for the Study of Gastrointestinal Cancer-GISCAD. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised, GISCAD' trial. *Ann Oncol*. 2011; 22(5): 1236–1242, doi: [10.1093/annonc/mdq580](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq580), indexed in Pubmed: [21078826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21078826/).
24. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(2): 229–237, doi: [10.1200/JCO.2004.05.113](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.113), indexed in Pubmed: [14657227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657227/).
25. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. 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): 1539–1544, doi: [10.1200/JCO.2006.09.6305](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6305), indexed in Pubmed: [17442997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17442997/).
26. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. 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): 3499–3506, doi: [10.1200/JCO.2012.42.8201](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201), indexed in Pubmed: [22949147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949147/).
27. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. RAISE Study Investigators. Ramucirumab 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(5): 499–508, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70127-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70127-0), indexed in Pubmed: [25877855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877855/).
28. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. 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): 4706–4713, doi: [10.1200/JCO.2009.27.6055](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6055), indexed in Pubmed: [20921462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20921462/).
29. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(14): 2311–2319, doi: [10.1200/JCO.2007.13.1193](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.1193), indexed in Pubmed: [18390971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18390971/).
30. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPCCCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(6): 569–579, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70118-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70118-4), indexed in Pubmed: [24739896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24739896/).
31. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. RECCURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(20): 1909–1919, doi: [10.1056/NEJMoa1414325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325), indexed in Pubmed: [25970050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970050/).
32. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381(9863): 303–312, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X), indexed in Pubmed: [23177514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23177514/).
33. Overman MJ, Lonardi S, Wong KaY, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(8): 773–779, doi: [10.1200/JCO.2017.76.9901](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901), indexed in Pubmed: [29355075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29355075/).
34. Kopetz S, Grothey A, Tabernero J, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(17): 1632–1643, doi: [10.1056/NEJMoa1908075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075), indexed in Pubmed: [31566309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566309/).
35. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol*. 2014; 25(5): 1018–1025, doi: [10.1093/annonc/mdu088](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu088), indexed in Pubmed: [24585720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24585720/).
36. Ye LC, Liu TS, Ren Li, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol*. 2013; 31(16): 1931–1938, doi: [10.1200/JCO.2012.44.8308](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.8308), indexed in Pubmed: [23569301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569301/).
37. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group, Cancer Research UK, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO), Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9617): 1007–1016, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60455-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60455-9), indexed in Pubmed: [18358928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358928/).
38. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al. New EPOC investigators. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(6): 601–611, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70105-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70105-6), indexed in Pubmed: [24717919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24717919/).
39. Jeffery M, Hickey B, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 9, doi: [10.1002/14651858.cd002200.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.cd002200.pub4).
40. Simillis C, Kalakouti E, Afxentiou T, et al. Primary tumor resection in patients with incurable localized or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2019; 43(7): 1829–1840, doi: [10.1007/s00268-019-04984-2](https://doi.org/10.1007/s00268-019-04984-2), indexed in Pubmed: [30903246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30903246/).
41. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. A randomized phase III trial comparing primary tumor resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 study (iPACS). *J Clin Oncol*. 2020; 38(4_suppl): 7, doi: [10.1200/jco.2020.38.4_suppl.7](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.4_suppl.7).