

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ДИЈАГНОСТИКА, АДЈУВАНТЕН ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА РАКОТ НА ДЕБЕЛОТО ЦРЕВО

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при дијагностика, адјувантен третман и следење на ракот на дебелото црево.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при дијагностика, адјувантен третман и следење на ракот на дебелото црево е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при дијагностика, адјувантен третман и следење на ракот на дебелото црево по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2617/1
27 февруари 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ДИЈАГНОСТИКА, АДЈУВАНТЕН ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА РАКОТ НА ДЕБЕЛОТО ЦРЕВО

МЗД Упатства
Мај 2010

Инциденца

Карциномот на колоректум е третиот најчест малигном кај мажите и кај жените во светски рамки. Карциномот на колонот е почест од ректалниот карцином; во високо ризичната популација односот е 2:1, додека во ниско ризичните земји, односот е идентичен. Во Европа се дијагностицираат околу 250 000 нови случаи на карцином на колонот годишно.

Инциденцата на карцином на колонот расте и е повисока во западна и северна Европа, отколку во јужна и источна.

Околу 70% на пациентите со карцином на колонот се на возраст >65 години, а болеста ретко се јавува под 45-годишна возраст. (2 на 100 000/годишно).

Во однос на преживувањето има големо подобрување од доцните 1970-ти години кај двата пола и во сите региони на континентот.

Етиологија и фактори на ризик

Фактори, поврзани со исхраната

Карциномот на колонот најчесто се јавува спорадично, а се наследува само кај 5%-10% од случаите.

Студиите кои ја следат миграцијата на населението индицираат дека кога има преселба од ниско ризични земји (на пр. Јапонија) во високо ризични (на пр. САД), инциденцата се зголемува рапидно во првата генерација на мигранти. Исхраната е дефинитивно најважниот надворешен фактор досега идентификуван во етиологијата на карциномот на колонот.

Неодамна World Cancer Research Fund и American Institute for Cancer Research во опширниот извештај за исхрана, физичка активност и превенција на карциномите заклучи, дека карциномот на дебелото црево е болест која најчесто може да се превенира со адекватна исхрана, физичка активност и др. фактори. [A].

Фактори, неповрзани со исхраната

Докажани фактори во настанувањето на карцином на колонот, неповрзани со исхраната, вклучуваат: пушење, хронична употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs), некои состојби и генетска предиспозиција.

- Пушењето е поврзано со големи колоректални аденоми, кои се општо прифатени како прекурзори на појавата на карцином на колоректумот.

Индукциониот период од генотоксичната експозиција до дијагноза на карцином изнесува три до четири декади.

Во САД појавата на еден од пет карциноми на колоректум може потенцијално да се поврзат со пушење.

- Во однос на ефектот на NSAIDs во превенција и регресија на колоректалните аденоми и карциноми: докази од три рандомизирани студии потврдуваат дека аспирирот значително ја намалува повторната појава на спорадични аденоматозни полипи [I,A]. Постојат докази кои ја потврдуваат регресијата, но не и елиминацијата или превенцијата на колоректални полипи кај фамилијарна аденоматозна полипоза.

- Воспалителните болести на дебелото црево (Кронова болест и улцеративен колит) го зголемуваат ризикот од појава на карцином на колонот.

Резултатите од мета анализа покажуваат зголемен ризик од појава на карцином на колонот кај луѓе, заболени од Кронова болест (релативен ризик: 2,59; 95% интервал на доверба 1, 54-4.36). Поврзаноста помеѓу улцеративен колитис и појава на карцином на колонот е потврдена. Кај пациенти кои боледуваат од улцеративен колит, особено од панколитис повеќе од една декада, зголемен е ризикот од појава на карцином на колонот.

- Пациенти кај кои претходно е дијагностицирано малигно заболување имаат поголем ризик да заболат од карцином на колонот.
- Метаболичките синдроми: (хипертензија, зголемен обем на половината, хипертриглицеридемија, ниски нивоа на HDL холестерол, дијабет) имаат умерена позитивна поврзаност со појавата на карцином на колонот, особено кај мажите.
- Постменопаузалната употреба на естроген и прогестерон ја намалува инциденцата на карцином на колонот, но од употребата само на естрогени нема таква корист.

Генетски фактори

Генетската предиспозиција за карцином на колонот е поврзана со полипоза или неполипозен синдром. Главниот синдром во првата група е фамилијарна аденоматозна полипоза (ФАП), која е придружена со мутација или губиток на ФАП (исто така наречена аденоматозна полипоза коли – АПЦ) ген.

Наследниот неполипозен карцином на колонот е асоциран со мутации во шест ДНК mismatch repair гени. Кумулативната инциденца на наследниот неполипозен карцином на колонот во финскиот регистар за рак кај носители на овие гени е: на возраст од 70 години, процентот на заболени од карцином на колонот – 82%.

Скрининг

Препознавањето на аденоматозни полипи како премалигни лезии, заедно со добрата прогноза кај раниот стадиум на заболувањето, го прават карциномот на колонот идеален за скрининг. Најголема придобивка е да се детектираат 90% спорадични случаи на карцином најчесто кај популација над 50-годишна возраст. Досега две опции се достапни, тест за фекално окултно крвавење и ендоскопија.

Најчесто користениот метод за скрининг, тестот за фекално окултно крвавење, во три рандомизирани студии покажал дека ја намалува смртноста од карцином на колонот до 25% кај индивидуи кои направиле барем една проба [1, A].

Advisory Committee on Cancer Prevention во Европската унија предложи, ако програмите за скрининг на колоректален карцином се имплементираат, во тој случај треба да се користи тестот за фекално окултно крвавење, додека колоноскопијата треба да се користи за следење на тест позитивните случаи. Со скрининг треба да бидат опфатени мажи и жени на возраст од 50 – 74 години. [A], интервалот треба да биде на 1-2 години и стратегиите треба да се имплементираат преку организирани програми.

Дијагноза

Дијагнозата на карцином на колонот може да биде поставена при појава на симптоми кај пациентот или како резултат на скрининг програма. Бидејќи карциномот на колонот во рана фаза е асимптоматичен и/или симптомите се неспецифични (промени во навиките за дефекација, абдоминален дискомфорт, губиток на телесната тежина без видлива причина, изнемоштеност), потребни се агресивни мерки за рано откривање преку скрининг програмите. Ендоскопијата е основен дијагностички метод кој може да се изведе во различна должина, користејќи сигмоидоскоп или колоноскоп. Кај пациенти кај кои поради анатомски причини не може да се изведе тотална колоноскопија, испитувањето на дебелото црево се прави со комбинација на ограничена левострана колоноскопија со иригографија за испитување на проксималниот колон. Исто така, кај високо ризични пациенти со повеќе аденоми заради

поголема точност може да се комбинираат двете дијагностички постапки, иригографија и колоноскопија.

Други испитувања кои можат да се користат при дијагнозата се: виртуелна колоноскопија или КТ колонографија, иако не се стандардни процедури. Особено се од корист за попрецизна локализација на туморот кај пациенти кај кои се планира лапароскопски оперативен зафат. Преку овие испитувања можат да се откријат други синхрони лезии или полипи на дебелото црево, ако ендоскопски не е испитан целиот колон поради опструкција [IV]. ПЕТ КТ (Позитрон емитирачка томографија) со глукоза аналог (18-fluoro-2-deoxy -D- glucose), FDG-PEТ како дијагностичка метода може да биде од корист за откривање на рекурентен карцином на колонот, но нејзината рутинска употреба не е препорачана при поставување на иницијалната дијагноза, бидејќи во најголемиот број случаи не влијае на иницијалниот третман. [II]. Раното откривање на перитонеална карциноматоза преку имиџинг методите е предизвик, а од употребата на различни дијагностички постапки нема корист.

Најчесто користен серолошки маркер е ЦЕА (Carcinoembriotic antigen – CEA), може да биде од корист кај предоперативниот стејџинг и постоперативното следење на пациенти со карцином на колонот, но има ниска предиктивна вредност за дијагностицирање кај асимптоматични пациенти поради ниската сензитивност и специфичност. Сензитивноста за Dukes’ A и B лезиите е 36%, компарирано со 74% за Dukes ‘C лезиите и 83% за Dukes ‘D кога 2.5 mg/ml ќе се земе како референтна (нормална) горна граница.

Стадиуми на болеста

Одлуките за типот на третман на карцином на колонот се донесуваат врз база на податоците од Dukes или модифицираната Astler-Coller класификација. Стадиумите на болест треба да бидат дефинирани со TNM класификација.

TNM класификација

TNM класификацијата е дуален систем којшто вклучува клиничка (преттретманска) и патохистолошка (постоперативна) класификација. Клиничката класификација се обележува со cTNM, а патохистолошката со pTNM.

Генерално, cTNM е база за избор на третман, а pTNM е со прогностичка важност.

Табела 1. Групирање по стадиуми кај карциномот на колонот

Стадиум	Групирање
Stadium 0	Tis N0, M0
Stadium I	T1, N0, M0 T2,N0,M0
Stadium II A	T3, N0, M0
Stadium II B	T4, N0, M0
Stadium III A	T1-2, N1, M0
Stadium III B	T3-4, N1 M0
Stadium III C	T1-4, N2 M0
Stadium IV	T1-4, N 0-2, M1

Прогноза

Релапс на болеста (локална рекурентност и/или далечни метастази) по оперативниот зафат, претставува голем проблем и причина за смрт. Прогнозата на ракот на дебелото црево е во корелација со степенот на пенетрација на туморот низ сидот на црево и присуство/отсуство на инволвираност на лимфните јазли.

Други важни параметри се диференцираност на туморот, лимфатична, венска или перинеурална инвазија, лимфоиден воспалителен одговор и зафатеноста на ресекционите

маргини. Опструкција на цревето и негова перфорација се клинички индикатори за лоша прогноза. Покачени вредности пред третманот на серумските маркери СЕА и Са 19-9 имаат негативно прогностичко значење.

Адјувантен третман

Адјувантна терапија е системски третман, применет по извршена ресекција на примарниот тумор, со цел да го намали ризикот од релапс и смрт. Секоја третманска опција, вклучително и самоопсервација треба да биде дискутирана со пациентите во корелација со нивните карактеристики (перформанс статус, возраст, коморбидитети и желбата на пациентот), а од карактеристиките на карциномот (патохистолошкиот стадиум, диференцираноста, вкупниот ризик од релапс...).

Адјувантниот третман е препорачан кај пациентите со стадиум III и кај високо ризични пациенти со стадиум II. [A].

Петгодишното преживување по стадиуми на болест, по хируршка ресекција се движи, за стадиум I 85%-95%, стадиум II 60%-80%, стадиум III 30%-60%.

Големите разлики во преживувањето, во рамката на еден стадиум на болеста, ја рефлектираат варијабилноста на прогнозата, која зависи од збирните патохистолошки карактеристики-подстадиум на болеста, диференцираноста на туморот и другите биолошки карактеристики на туморот.

Главното прашање останува : Кој треба да биде третиран и со што?

Патохистолошки подстадиум на болеста. Пенетрацијата на туморот низ серозата е, општо земено, граница која ги дели високо наспроти ниско ризичните пациенти. Стадиум I и II се стадиуми со низок ризик, додека стадиумите II B и III се високо ризични, кај кои треба да се даде адјувантна терапија. T4 лезијата е со многу полоша прогноза од T1-3. Истата, во стадиум III на болеста, го намалува 5-годишното преживување на половина 26%, доколку се инволвирани повеќе од 4 лимфни јазли.

Диференцираност на туморот: Градус 1 карциномите се помалку агресивни од другите и 5-годишното преживување се движи во рамките од 59%-93%, додека опаѓа со градус 2 и 3 на 33%-75% и 11%-56% респективно.

Од другите биолошки карактеристики, инвазијата во крвните садови, микроскопското туморско пупење околу примарната лезија, ДНК концентрацијата и тимидин обележаниот индекс се асоцирани со различната прогноза кај пациенти со карцином на дебелото црево во ист стадиум и со иста диференцираност на туморот.

Неколку нови предиктивни фактори се испитуваат и тоа: микросателитска нестабилност (MSI), 18q деплеција, k-ras мутација, TP53, TGFBR2, DCC и TS генска експресија.

Од овие фактори 18q деплецијата (алеличниот губиток на хромозомот 18q) има негативно прогностичко значење и присуството на микросателитската нестабилност има позитивно прогностичко значење.

Флуоропиримидин базираната хемотерапија не е од корист или е ризична кај пациенти со присутна микросателитска нестабилност.

Практичната вредност на овие предиктивни фактори сè уште треба да биде докажана со проспективни студии, иако се препорачува испитувањето на MSI кај пациенти кај кои се планира адјувантна монотерапија со флуоропиримидини.

Пациенти со стадиум II на болеста се високо ризични, ако имаат најмалку еден од следниве ризик карактеристики: испитани помалку од 12 лимфни јазли, лошо диференциран тумор, васкуларна, лимфатична или перинеурална инвазија, опструкција и/или перфорација на цревето и рТ4 стадиум [II].

Средна возраст кај пациентите со дијагноза карцином на колонот е 72 год. Средна возраст кај пациентите, опфатени во клинички студии е 63 години, додека само 10% од овие пациенти биле на возраст над 70 год.

Кога пациентот е на возраст над 70 години, со ресециран високоризичен карцином на колонот, треба да се имаат предвид неколку факти: кај мажите очекуваното преживување е ~8 години, додека кај жените е ~14 години (ако немаат коморбидитети), токсичноста на хемотерапијата е слична кај пациенти над и под 70-годишна возраст, последните податоци укажуваат дека е потребна претпазливост при употребата на Oxaliplatin кај пациенти над 70-годишна возраст.

Третман според стадиумот на болеста

Стадиум 0 (Tis N0 M0, T1 N0 M0)

Третманските опции вклучуваат: локална ексцизија или полипектомија, сегментна ресекција за поголеми лезии кои не се погодни за локална ексцизија.

Стадиум I (T2 N0 M0)

Третманските опции вклучуваат: широка хируршка ресекција и анастомоза на цревето.

Стадиум II (T3 N0 M0, T4 N0 M0)

Стандардни третмански опции се: широка хируршка ексцизија со анастомоза на цревето, по извршениот хируршки зафат кај високо ризичните пациенти треба да се даде адјувантна хемотерапија [II,В]. Уште подобро е ако може овие пациенти да бидат вклучени во клинички студии кои евалуираат нови опции за адјувантен третман.

Стадиум III (T1-4 N1 M0, T1-4 N2 M0)

Стандардни третмански опции се: широка хируршка ексцизија со анастомоза на цревето, по извршениот хируршки зафат стандарден третман е адјувантна хемотерапија со два цитостатика oxaliplatin и 5FU/ folna kiselina LV,(FOLFOX4 или FLOX). [I,A]. Во случаи каде оксалиплатинот е контраиндициран, се применува монотерапија со флуоропиримидини. (DeGramont, AIO инфузиони хемотераписки протокол) или орален флуоропиримидин capecitabine (I,A).

Следење

Во следењето на пациентите со карцином на колонот треба да се придржуваме кон следниве препораки:

- Интензивно следење треба да се спроведува кај пациентите со карцином на колонот. [I, A].
- Историја на болеста и физикален преглед, како и следење на туморскиот маркер ЦЕА се советува да се прават на секои 3-6 месеци во првите 3 години и на секои 6-12 месеци, четвртата и петтата година по оперативниот зафат [II, B].
- Колоноскопија треба да се направи една година по оперативниот зафат, а потоа секои 3-5 години, со цел да се детектираат метахрони аденоми и карциноми [III, B].
- Компјутеризирана томографија на белите дробови и на абдоменот треба да се прави на секои 6-12 месеци во текот на првите 3 години кај пациенти кои имаат висок ризик од релапс на болеста. [II, B]
- Ултразвучен преглед на абдоменот со употреба на контраст (CEUS) може да биде замена за компјутеризирана томографија на абдоменот. [III, C].
- Другите лабораториски и радиолошки испитувања се со недокажана корист во следењето на овие пациенти и треба да се применуваат само кај пациенти со симптоми.

Табела 2. Нивоа на доказ и градуси на препораки на ESMO¹ и ASCO²

НИВОА НА ДОКАЗ

- I.** Доказ, добиен од метаанализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).
- II.** Доказ кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).
- III.** Доказ кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.
- IV.** Доказ кој е од добро дизајнирани, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелативни дескриптивни студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).
- V.** Доказот е од прикази на случаи и од клинички примери.

ГРАДУСИ НА ПРЕПОРАКИ

- A.** Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV.
- B.** Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучокот се генерално конзистентни.
- C.** Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучокот се неконзистентни.
- D.** Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Lyon:International Agency for Research on Cancer Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155, 2002.
2. Berrino F, De Angelis R, Sant M et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 773–783.
3. WCRF-AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR 2007.
4. Asano TK, McLeod RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin for the prevention of colorectal adenomas and cancer: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 665–673.
5. von Roon AC, Reese G, Teare J et al. The risk of cancer in patients with Crohn’s disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 839–855.
6. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535.
7. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006; 107: 28–36.
8. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991–1004.
9. Stewart BW, Kleihus P (eds): World Cancer Report. Lyon: IARC Press 2003.
10. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214–218.

¹ ESMO - European Society of Medical Oncology.

² ASCO - American Society of Clinical Oncology.

11. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; (1): CD001216 Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Haemoccult.
12. Accp. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473–1478.
13. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544–560.
14. Mainenti PP, Romano M, Imbriaco M et al. Added value of CT colonography after a positive conventional colonoscopy: impact on treatment strategy. *Abdom Imaging* 2005; 30: 42–47.
15. Copel L, Sosna J, Kruskal JB et al. CT colonography in 546 patients with incomplete colonoscopy. *Radiology* 2007; 244: 471–478.
16. Furukawa H, Ikuma H, Seki A et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 2006; 55: 1007–1011.
17. Gonza´lez-Moreno S, Gonza´lez-Bayo´n L, Ortega-Pe´rez G et al. Imaging of peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2009; 15: 184–189.
18. Van Cutsem E, Dicato M, Wils J et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer (Current expert opinion derived from the Third International Conference on Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin, 2001). *Eur J Cancer* 2002; 38: 1429–1431.
19. Busch OR, Hop WC, Hoyneck VPM et al. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1372–1376.
20. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for coloncancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247–257.
21. Sargent D, Marsoni S, Thibodeau SN et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC). A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *Proc ASCO* 2008; 26: 4008.
22. Tejpar S et al. ASCO 2009.
23. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1814–1821.
24. Sargent D, Goldberg RM, Jacobson SD et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091–1097.
25. Cready Mc et al. ASCO 2009.
26. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol* 2008; 26: 380–385.
27. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050–2059.
28. Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Ann Surg* 2008; 248: 728–738.
29. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. The SCOTIA Study Group. Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and Anastomosis. *Br J Surg* 1995; 82: 1622–1627.
30. Ng KC, Law WL, Lee YM et al. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency resection for obstructing left-sided colorectal cancer: a case-matched study. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 798–803.
31. Andre` T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–2351.
32. Andre` T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109–3116.

33. Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *Proc ASCO* 2005; 23: 16.
34. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–2704.
35. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 102–109.
36. Schmoll HJ...XELOXA...*Proc ESMO* 2009.
37. Saltz L, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *Proc ASCO* 2004; 22: 245.
38. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC 3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117–3125.
39. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + irinotecan versus 5LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD 9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674–680.
40. Wolmark N et al. *ASCO* 2009.
41. Schoemaker D, Black R, Giles L et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7–14.
42. 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.
43. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619–626.
44. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C et al. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666–669.
45. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J et al. Followup of patients with colorectal cancer. A metaanalysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174–182.
46. Rosen M, Chan L, Beart RW et al. Followup of colorectal cancer: a metaanalysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116–1126.
47. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
48. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.
49. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 CD002200.
50. Tjandra JJ, Chan MKY. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783–1799.
51. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Mechanisms of improved survival from intensive follow-up in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430–433.
52. Gan S, Wilson K, Hollington P. Surveillance of patients following surgery with curative intent for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3816–3823.
53. Chau I, Allen MJ, Cunningham D et al. The value of routine serum carcinoembryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1420–1429.
54. Rex DK, Kahi CJ, Levin B et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: A consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006; 130: 1865–1871.
55. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007; 29: 4569–4574.
56. Desch C, Benson A, Somerfield M et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512–8519.

57. Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv49–iv50.
58. Tsikitis VL, Malireddy K, Gree EA et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3671–3676.
59. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). *Proc ASCO 2009. J Clin Oncol* 2009 27 (15 suppl): 27 Abstr 4001.
60. Meyerhardt JA, Jackson McCleary N, Niedzwiecki D. Impact of age and comorbidities on treatment effect, tolerance, and toxicity in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated on CALGB 80203. *Proc ASCO 2009. J Clin Oncol* 2009; 27 (15 suppl): Abstr 4038.
61. Haller D, Tabernero J, Maroun J et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). *Proc ESMO. European Journal of Cancer Supplements* 2009 2009; 7(3): 4 (Abstr 5LBA).
62. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *Proc ASCO 2009. J Clin Oncol* 2009; 27 (15 suppl): Abstr LBA4.

- 1. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Maj 2010. www.esmo.org**
- 2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
- 3. Предвидено е следно ажурирање до 2015 година.**