

Časný kolorektální karcinom (klinická stádia I. a II.) - diagnostika a léčba

KDP – AZV – 01 - SGO

Adoptovaný doporučený postup „S3 – Leitlinie Kolorektales Karzinom“
Langversion 2.0 – November 2017 AWMF – Registernummer: 021/0070L

Autoři: prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D. a kolektiv
Verze: 3.0
Datum: 12. 06. 2019

OBSAH

Základní informace o KDP	1
Kolektiv tvůrců.....	1
Odborná společnost	2
Kontakt	2
Citace adoptovaného klinického doporučeného postupu	2
Autoři originální verze S3 adoptovaného klinického doporučeného postupu – Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2017.....	2
Metodologická podpora	2
Východiska.....	3
Guideline (klinické) otázky/oblasti	5
Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO	6
Vyhledávání existujících relevantních KDP.....	7
Zdroje vyhledávací strategie	7
Výsledek vyhledávání	8
Kritické hodnocení existujících KDP	8
Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaného KDP	10
Metodika a metodologie tvorby zdrojového KDP	10
Klasifikace úrovně vědeckých důkazů podle Oxfordu CEBM (verze 2009)	10
Klasifikace vědeckých důkazů podle GRADE	12
Schéma klasifikace doporučení	13
Stanoviska.....	13
Konsensus expertů (EK)	13
Nezávislost a uvedení možných střetů zájmů	14
Metodologie epidemiologické analýzy zdůvodňující potřebu tvorby českého KDP	14
Doporučení.....	15
1. Endoskopie: diagnostika polypů a kolorektálního karcinomu	16
1.1. Role koloskopie v diagnostice polypů a kolorektálního karcinomu	16
1.1.1. Koloskopie versus flexibilní sigmoideoskopie	18
1.1.2. Chromoendoskopie a další pomocné metody.....	19
2. Endoskopie: léčba kolorektální neoplázie	20
2.1. Endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce, endoskopická submukózní disekce.....	20
2.1.1. Polypektomie a další metody endoskopické terapie v kolon a rektu	20
2.1.2. Přístup k diminutivním polypům	21

2.2. Histologické vyšetření	22
2.2.1. Histologická klasifikace, histologické typy polypů.....	22
2.2.2. Histologický popis resekátu v případě nálezu karcinomu	22
2.2.3. Prognostická kritéria, nížce a vysocerizikový karcinom	23
2. 3. Přístup k pT1 karcinomu.....	23
2.4. Dispenzarizace	25
3. Diagnostika: Zobrazovací metody	26
3.1. Význam zobrazovacích metod (mimo PET) k vyloučení/potvrzení vzdálených metastáz před léčbou CRC.....	26
3.3.Relevance PET-CT	27
3.3.1. Pro primární diagnostiku CRC.....	27
3.4.Specifika diagnostiky karcinomu rekta.....	27
3.5. Staging během operace.....	29
3.6. Sledování nemocných.....	29
3.6.1. Ultrazvuk.....	29
3.6.2. Sumační snímek hrudníku	29
3.6.3. MDCT.....	30
3.6.4. Virtuální koloskopie, PET, MR	30
4. Předoperační diagnostika a chirurgická léčba	31
4.1. Definice.....	31
4.1.1. Definice anatomie tlustého střeva a konečníku.....	31
4.2. Úloha multidisciplinárního týmu ve vztahu k nádorům kolon a nádorům rekta	31
4.3. Diagnostika před elektivní operací.....	32
4.4. Vyšetření relevantní k vyloučení/potvrzení vzdálených metastáz před elektivní operací.....	34
4.5. Význam CT/MRI při nádoru tlustého střeva v předoperačním hodnocení rozsahu nádoru a detekci lymfatického postižení.....	35
4.6. Význam PET-CT pro primární diagnostiku CRC.....	35
4.7. Vyšetření nádorových markerů před operací.	36
4.8. Předoperační diagnostika nádorů rekta.....	36
4.9. Operace kolorektálního karcinomu s kurativním cílem – dosažením statutu R0.....	39
4.9.1. Peroperační staging.....	39
4.9.2. Intraoperační patologické vyšetření.....	39
4.10. Kurativní (radikální) resekce karcinomu kolon.....	40
4.10.1 Rozsah odstranění/disekce uzlinového postižení	40
4.10.2. Kompletní excize mezokolon (Complete mesocolic excision – CME).	41

4.10.3.1. Hlavní onkochirurgické zásady operací pro nádor rekta	42
4.10.3.2. Operace nádoru horní třetiny rekta	43
4.10.3.3. Operace nádoru střední a distální třetiny rekta	43
4.10.3.4. Rekonstrukce po nízké přední resekcí	44
4.10.3.5. Rozhodnutí zachovat svěrač	46
4.10.3.6. Postup při kompletní odpovědi na neoadjuvantní léčbu	46
4.10.3.7. Exstirpace rekta	47
4.10.4. Založení stomie	47
4.10.5. Lokální excize nádorů rekta	49
4.11. Laparoskopická operace	50
5. Adjuvantní a neoadjuvantní léčba	51
5.1. Adjuvantní léčba	51
5.1.1. Indikace k adjuvantní léčbě časného stádia kolorektálního karcinomu	52
5.1.1.1. Adjuvantní léčba pro klinické stádium I.	52
5.1.1.2. Adjuvantní léčba pro klinické stadium II	52
5.1.2. Adjuvantní chemoterapie u stádia II	54
5.1.3. Význam adjuvantní léčby u pacientů nad 70 let	54
5.1.4. Zahájení adjuvantní léčby	55
5.2. Perioperační léčba nádorů rekta	56
5.2.1. Perioperační léčba u stádia I karcinomu rekta	56
5.2.2. Perioperační léčba u stádia II karcinomu rekta	57
5.3. Adjuvantní chemoterapie u nádorů rekta	59
6. Dispenzarizace po onkologické léčbě	62
6.1. Dispenzarizace pacientů po léčbě kolorektálního karcinomu ve stádiu I	62
6.2. Dispenzarizace pacientů po léčbě kolorektálního karcinomu ve stádiu II	62
6.3. Dispenzarizace: metody a jejich frekvence	63
Informace pro pacienty	64
Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení	70
Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátcí ZP	70
Doporučení pro další výzkum	70
Seznam použité literatury a zdrojů	71
Přílohy	98

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-01-SGIO

Název: Časný kolorektální karcinom (klinická stádia I. a II.) – diagnostika a léčba

Kategorie/ typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup**
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
C18	Zhoubný novotvar tlustého střeva
C19	Zhoubný novotvar rektosigmoideálního spojení
C20	Zhoubný novotvar konečníku
D12	Nezhoubný novotvar tlustého střeva a konečníku

Pozn.: Uvedeny hlavní skupiny diagnóz.

Klíčová slova (MeSH): kolorektální karcinom, stádia I. a II., diagnostika, léčba, dispenzarizace

Kolektiv tvůrců

	Jméno	Odborná společnost
Garant	Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.	Společnost pro gastrointestinální onkologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
Pracovní tým	Prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc. Doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA Doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D. Doc. MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D. MUDr. Tomáš Grega Ing. Monika Vaňhová, MBA	Česká chirurgická společnost ČLS JEP Česká onkologická společnost ČLS JEP Radiologická společnost ČLS JEP Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP
Metodik	Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D. PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.	

Odborná společnost

Společnost pro gastrointestinální onkologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně



Společnost
pro gastrointestinální
onkologii
ČLS JEP

Předseda výboru společnosti: prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Vědecký sekretář výboru společnosti: doc. MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.

Vědecký pracovník: MUDr. Tomáš Grega

Kontakt

Sekretariát Společnosti pro gastrointestinální onkologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

Na Pankráci 17

140 21 Praha 4

Email.:sgo-clis@guarant.cz

Email:monika.vanhova@uvn.cz

Citace adoptovaného klinického doporučeného postupu

Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, Graeven U, Heinemann V, Langer T et al. S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom. Z GASTROENTEROL. 2017 Dec;55(12):1344-1498. DOI: 10.1055/s-0043-121106

Autoři originální verze S3 adoptovaného klinického doporučeného postupu – Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2017

C. Pox, S. Aretz, S. C. Bischoff, U. Graeven, M. Hass, P. Heußner, W. Hohenberger, A. Holstege, J. Hübner, F. Kolligs, M. Kreis, P. Lux, J. Ockenga, R. Porschen, S. Post, N. Rahner, A. Reinacher-Schick, J.F. Riemann, R. Sauer, A. Sieg, W. Scheppach, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, K. Schulmann, A. Tannapfel, W. Schmiegel

Metodologická podpora

Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D., PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.

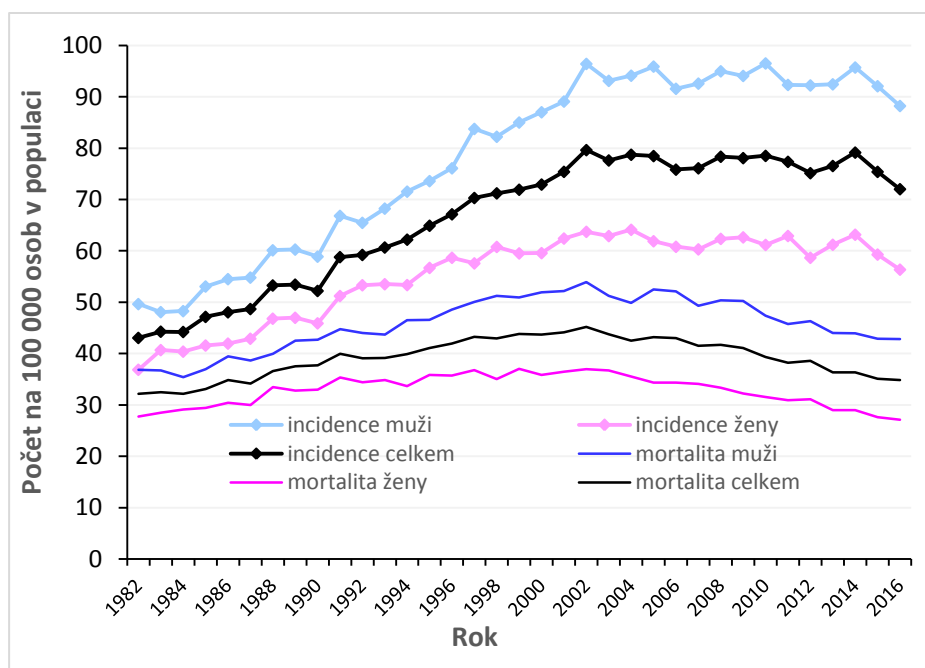
Východiska

Kolorektální karcinom, malignita vycházející z epitelu tlustého střeva a konečníku, je jednou z nejčastějších forem rakoviny. Jde o zhoubný nádor celosvětového významu a představuje jeden z nejvýznamnějších problémů veřejného zdravotnictví. V civilizovaných zemích patří mezi nejčastější tři karcinomy (mimo karcinom kůže), je druhým nejčastějším karcinomem po karcinomu plic u mužů a karcinomu prsu u žen (1). Celosvětová incidence je přibližně 1,3 milionů nově diagnostikovaných případů ročně a úmrtnost je větší než 600 000 případů ročně (2). Výskyt kolorektálního karcinomu ve světě ukazuje až dvacetinásobné variace. Incidence je nejvyšší v západní a střední Evropě, v Austrálii a v severní Americe. Jen v samotných Spojených státech postihuje více než 150 tisíc osob ročně a je zodpovědný asi za 15 % všech malignit, roční finanční náklady na léčbu a péči o pacienty s kolorektálním karcinomem zde představují 99 miliard dolarů (3). V posledních letech se roční incidence prudce zvyšuje v Japonsku. Zatímco v civilizovaných zemích je roční incidence v poslední dekádě 35-50-70 i více na 100 000 obyvatel. Naopak v Indii je roční incidence 1-5 na 100 tisíc obyvatel, v Nigerii 1,5 na 100 000 ročně (2). Úmrtnost na kolorektální karcinom ukazuje relativně paralelní hodnoty a rozdíly. Mírný pokles úmrtnosti v některých civilizovaných zemích souvisí pravděpodobně se zaváděním screeningových programů se snahou docílit časnou diagnózu onemocnění.

Epidemiologická analýza

Epidemiologická analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního onkologického registru (NOR) od roku 1977 do 2017 (4). Česká republika je v mezinárodním srovnání významně zatížena zhoubnými nádory a v případě kolorektálního karcinomu představuje dokonce jednu z nejzatíženějších zemí světa. Incidence této diagnózy dosahovala 72,0 na 100 tisíc obyvatel (7 610 nových případů) v roce 2016 – po nemelanomových kožních zhoubných novotvarech se tak jedná o druhé nejčastější se vyskytující onkologické onemocnění v ČR (4). Současně jde o onemocnění s druhou nejvyšší mortalitou mezi zhoubnými nádory. Více jak 40 % osob, u kterých se kolorektální karcinom diagnostikoval, na toto onemocnění umírá – což odpovídá 34,8 na 100 tisíc obyvatel (celkem 3 681 úmrtí). Epidemiologická analýza ukázala výrazný nárůst incidence kolorektálního karcinomu v letech 1982 – 2002, a to především u mužů (viz obrázek 1) (4). Incidence KRK je obecně vyšší u mužů v poměru 1,5:1 (2012 – 2016 bylo diagnostikováno 92,1 mužů a 59,7 žen na 100 000 obyvatel). Míra úmrtnosti byla také vyšší u mužů ve srovnání se ženami v poměru 1,5:1 (v letech 2012-2016 bylo zaznamenáno 44 úmrtí u mužů a 28,8 úmrtí u žen na 100 000 obyvatel) (viz obrázek 1) (4).

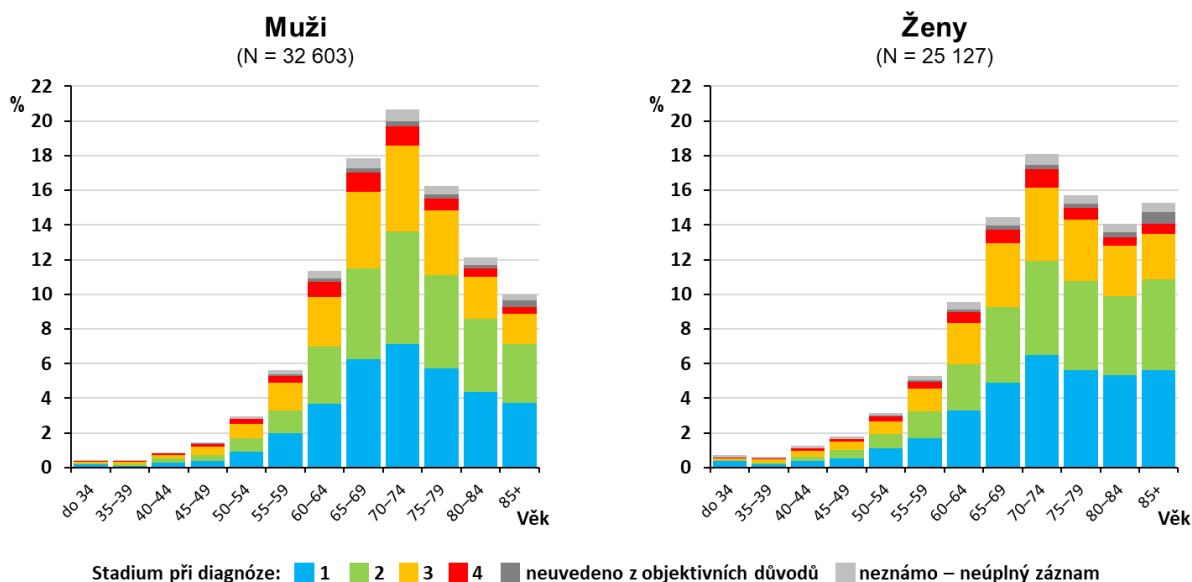
Obrázek 1. Incidence kolorektálního karcinomu a mortalita s ohledem na pohlaví (4).



Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

U žijících pacientů KRK je největší podíl těch, kteří byli diagnostikováni ve stadiu 1 (34,7 % u mužů a 35,5 % u žen), dále ve stadiu 2 (30,8 % u mužů a 30,6 % u žen) a ve stadiu 3 (23,5 % u mužů a 22,6 % u žen) (viz obrázek 2).

Obrázek 2. Počet pacientů žijících v různých stádiích KRK (31. 12. 2016)

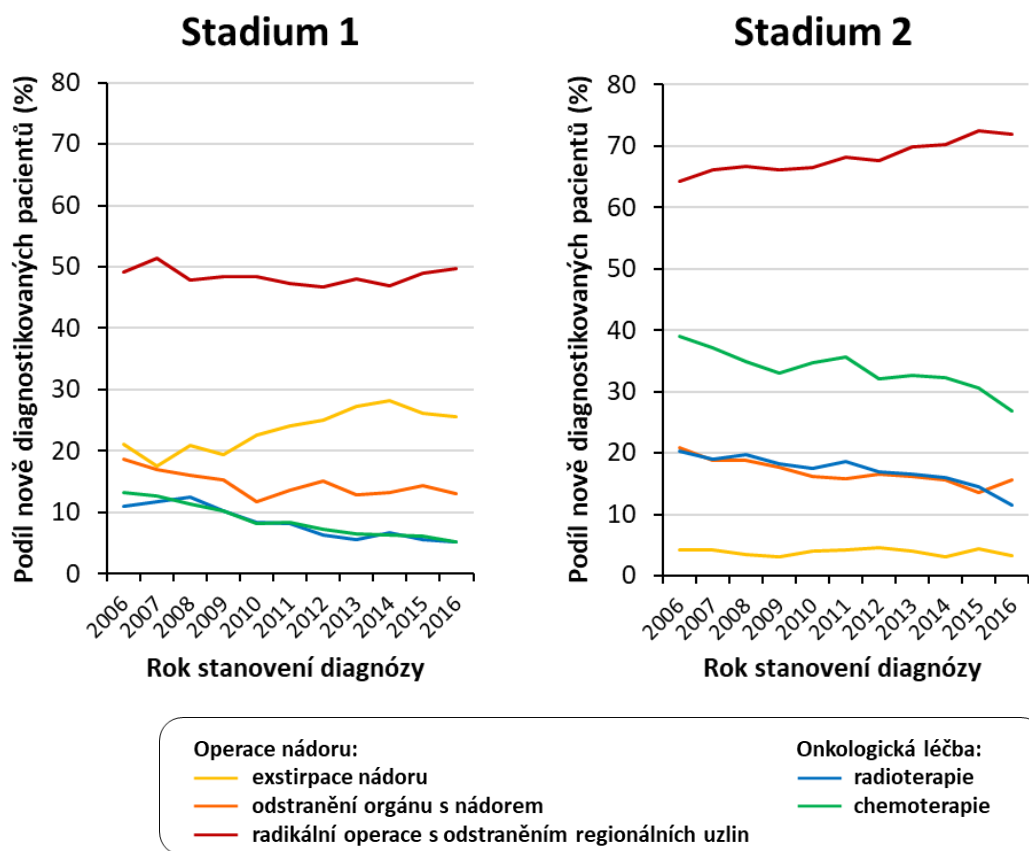


Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

V rámci léčby byl v posledních 10 letech zaznamenán u pacientů v 1. stadiu KRK významný nárůst indikace a provádění exstirpace nádorů v porovnání s ostatními typy léčby (viz obrázek 3). U pacientů

ve 2. stadiu KRK byl naopak pozorován nárůst v používání radikálního operačního zákroku s odstraněním uzlin (viz obrázek 3) (4).

Obrázek 3. Primární léčba časného KRK (4)



Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

V roce 1999 Německá gastroenterologická společnost ve spolupráci s Německou onkologickou společností poprvé publikovala S3 klinické doporučené postupy pro kolorektální karcinom (CRC), které měly poskytovat rozsáhlé, standardizované a vysoce specializované doporučení pro péči o pacienty opírající se o medicínu založenou na důkazech (evidence based medicine) (5). V průběhu let byly taktéž publikovány Evropské doporučené postupy kolorektálního karcinomu (6). Řídící výbor Německých klinických doporučených postupů usoudil, že je nevyhnutné definovat určité specifikace doporučení vzhledem k heterogennímu systému zdravotní péče a individuálním standardům péče v jednotlivých evropských zemích. Proto Německé klinické doporučené postupy pokrývají aspekty péče o pacienty s CRC, která nejsou zahrnuta v Evropských doporučeních. Tyto postupy usilují o zvážení všech otázek a problémů relevantních pro Německo, což byl jeden z důvodů rozhodnutí adoptovat tento program. Z důvodu časového omezení daného pro první pilotní projekty, jsme se rozhodli zabývat se pouze problematikou časného kolorektálního karcinomu (stádia I. – II.).

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Klinický doporučený postup se zabývá komplexním přístupem problematikou časného kolorektálního karcinomu (stádia I. – II.) a je zaměřen na 6 níže uvedených guideline (klinických) oblastí:

1. Endoskopie: diagnostika
2. Endoskopická léčba
3. Diagnostika
4. Předoperační diagnostika a chirurgická léčba
5. Adjuvantní léčba
6. Dispenzarizace

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

Primární vylučovací a zahrnující kritéria byla formulována pomocí nástroje PICO pro jednotlivé guideline (klinické) oblasti:

1. Endoskopie: diagnostika
 - P: Populace s rizikem vzniku kolorektálního karcinomu stádia I. a II.
 - I: Kolposkopie
 - C: Flexibilní sigmoideoskopie, kapslová endoskopie, CT kolografie
 - O: Diagnostická přesnost (senzitivita a specifická) v diagnostice kolorektální neoplázie
2. Endoskopická léčba
 - P: Pacienti s diagnostikovanou kolorektální neoplázií
 - I: Endoskopická resekce
 - C: Chirurgická resekce
 - O: Riziko recidivy kolorektální neoplázie
3. Diagnostika
 - P: Pacienti s diagnostikovaným kolorektálním karcinomem
 - I: Ultrazvukové a RTG vyšetření
 - C: Výpočetní tomografie, magnetická rezonance a endosonografické vyšetření
 - O: Diagnostická přesnost (senzitivita a specifická) v určení klinického stadia kolorektálního karcinomu
4. Předoperační diagnostika a chirurgická léčba
 - P: Chirurgická resekce kolorektálního karcinomu včetně odstranění/disekce uzlinového postižení
 - I: Kurativní resekce kolorektálního karcinomu
 - C: Neoadjuvantní onkologická léčba, lokální excize nebo exstirpace rekta
 - O: Minimalizace komplikací zvolené léčebné metody kolorektálního karcinomu
5. Adjuvantní léčba
 - P: Pacienti po R0 resekci nádoru tlustého střeva časného stádia I. a II.
 - I: Adjuvantní chemoterapie s cílem snížení rizika recidivy onemocnění v případech, kdy nejsou kontraindikace k podání chemoterapie
 - C: Dispenzarizace

O: Snížení rizika recidivy a zlepšení kvality života pacienta

6. Dispenzarizace

P: Pacienti po ukončení onkologické léčby pro stádium I. a II. kolorektálního karcinomu

I: Onkologická dispenzarizace po ukončení léčby pro stádium I. a II. kolorektálního karcinomu

C: Postup bez onkologické dispenzarizace – předání pacienta praktickému lékaři

O: Snížení rizika recidivy a zlepšení kvality života pacienta

Následně bylo podle sekundárních vylučovacích a zahrnujících kritérií specifikováno:

- Aktuálnost zdrojového KDP.
- Metodika tvorby zdrojového KDP – KDP vytvořené pomocí standardizovaných metod a nástrojů, vycházejících z metodiky *GRADE working group*.

Vyhledávání existujících relevantních KDP

Vyhledávání existujících klinických doporučených postupů bylo provedeno v níže uvedených databázích a zdrojích. Senzitivní vyhledávací strategie sestávala z klíčových slov: colorectal cancer, colorectal neoplasm/s, colorectal carcinoma/s, colorectal tumor/s, colonic neoplasm/s, rectal neoplasm/s, diagnosis, treatment, guideline/s, recommendation/s.

Následovalo dvoufázové hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primárním a sekundárním vylučovacím a zahrnujícím kritériím.

Zdroje vyhledávací strategie

- PubMed
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Canadian Medical Association Infobase
- Food and Drug Administration
- Directory of evidence-based information Web sites
- Haute Autorité de Santé (HAS)

- CHU de Rouen - Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Bibliotheque médicale AF Lemanissier
- Direction de la lutte contre le cancer - Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
- SOR:Standards, Options et Recommandations
- Registered Nurses Association of Ontario
- Agency for Quality in Medicine
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- Jiný:

Výsledek vyhledávání

Senzitivní vyhledávací strategií a vyhledáváním ve výše uvedených 20 zdrojích bylo identifikováno 35 klinických doporučených postupů. Na základě hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primárním a sekundárním vylučovacím a zahrnujícím kritériím bylo jedno KDP zhodnoceno jako relevantní. Jedná se o německé (7)

- existuje relevantní KDP
 - je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A) [3, 4]
 - adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013) [5]
 - není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)
 - existuje relevantní a kvalitní systematické review*
 - update systematického review a tvorba nového KDP
 - neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*
 - tvorba nového KDP
- neexistuje relevantní KDP
 - existuje relevantní a kvalitní systematické review*
 - update systematického review a tvorba nového KDP
 - neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*
 - tvorba nového KDP

** Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následně zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP*

Kritické hodnocení existujících KDP

Bylo provedeno kritické hodnocení relevantního KDP S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, 2017, AWMF Registrierungsnummer: (7) z hlediska kvality, aktuálnosti, obsahu, shody a přijatelnosti/použitelnosti všech doporučení ve zdrojovém KDP.

Hodnocení kvality: Kvalita zdrojového KDP byla zhodnocena standardizovaným nástrojem AGREE II (viz Příloha A). Hodnocení kvality provedli 4 hodnotitelé (klinici i metodici). Celkově byl hodnocený

klinický doporučený postup doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

Hodnocení aktuálnosti: Zhodnocení aktuálnosti zdrojového KDP bylo provedeno srovnáním KDP s českými doporučeními pro diagnostiku a léčbu časného kolorektálního karcinomu, které připravuje Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP, Česká chirurgická společnost ČLS JEP, Česká onkologická společnost ČLS JEP, Radiologická společnost ČLS JEP a Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP; a dále doporučeními mezinárodními (ESMO guidelines, NCCN guidelines, SIGN guidelines). Výsledek hodnocení aktuálnosti: identifikované německé KDP bylo dokončeno a zveřejněno v roce 2017 a nejaktuálnější ve srovnání s českými a zahraničními KDP. Frekvence aktualizace posuzovaného KDP je stanovena na 3 roky.

Hodnocení obsahu: Zhodnocení obsahu zdrojového KDP bylo provedeno porovnáním zaměření a klinických oblastí zdrojového KDP včetně jeho doporučení se zaměřením a klinickými oblastmi připravovaného českého KDP. Výsledek hodnocení obsahu: zaměření a formulování klinické oblasti v posuzovaném KDP se shodují se zaměřením a specifikací klinických oblastí připravovaného českého KDP.

Hodnocení shody: Bylo provedeno hodnocení shody mezi vyhledávací strategií a výběrem vědeckých důkazů, na základě kterých byla formulována doporučení. Dále pak byla hodnocena shoda mezi vybranými vědeckými důkazy a tím, jak tvůrci tyto důkazy shrnují a interpretují; a v neposlední řadě mezi interpretací důkazů a doporučeními. Výsledek hodnocení shody: Selekce vědeckých důkazů podkládající doporučení v posuzovaném KDP vychází ze senzitivní a transparentně dokumentované vyhledávací strategie. Až na několik drobných chyb byla nalezena shoda mezi vědeckými důkazy a jejich interpretací a také mezi samotnou formulací doporučení.

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení: Bylo provedeno hodnocení přijatelnosti a použitelnosti KDP. Výsledek hodnocení: Vzhledem k podobnosti zdravotnických systémů v Německu a České republice by KDP mělo být zavedeno do praxe (přijatelnost) a pracoviště, kterým je KDP určeno, jsou schopná doporučení zavést do praxe (použitelnost). K hodnocení přijatelnosti a použitelnosti byla použita Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (8,9), viz příloha B.

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaného KDP

Všichni členové týmu i panelu souhlasili s přijetím všech doporučení zdrojového KDP „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom“, která se vztahují k diagnostice a terapii časného kolorektálního karcinomu (viz specifikace klinických (guideline) oblastí výše).

Toto rozhodnutí vycházelo z hodnocení kvality, aktuálnosti, obsahu, shody, přijatelnosti a použitelnosti doporučení ve zdrojovém KDP.

Metodika a metodologie tvorby zdrojového KDP

Na tvorbě zdrojového KDP (7) se podílelo celé spektrum specialistů z oboru gastroenterologie, chirurgie, radiologie, onkologie a patologie, zabývající se problematikou kolorektálního karcinomu.

Metodika je podrobně popsána v „reportu“ zdrojového KDP (7), který je spolu se zdrojovým KDP k dispozici na stránkách (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>).

Klasifikace úrovně vědeckých důkazů podle Oxfordu CEBM (verze 2009)

Ke zhodnocení rizika zkreslení a zmatení výsledků identifikovaných studií byl v tomto (7) použit systém Oxford Centre for Evidence-based Medicine ve verzi z roku 2009 (CEBM) (Oxfordské centrum pro medicínu založenou na důkazech) (Tabulka 2). Tento systém umožňuje klasifikovat úroveň různých typů vědeckých důkazů (účinnost léčby, prediktivní síla, diagnostická přesnost, atd.). Výsledky klasifikace vědeckých důkazů lze nalézt v tabulkách důkazů ve zprávě k doporučenému postupu (7). Klasifikace úrovně vědeckých důkazů představuje podklad pro určení kvality a míry spolehlivosti důkazů pomocí metody GRADE.

Tabulka 1. Schéma úrovně vědeckých důkazů; Oxfordské centrum pro medicínu založenou na důkazech (verze březen 2009).

Level	Therapy / Prevention, Etiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multiway sensitivity analyses

2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% fol-low-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor-quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor-quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

Klasifikace vědeckých důkazů podle GRADE

Po určení počáteční úrovně vědeckých důkazů podle Oxford CEBM byla provedena klasifikace jejich kvality a spolehlivosti pomocí systému GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Dle metodiky GRADE byla také posouzena důležitost jednotlivých výstupů (outcomes) v identifikovaných studiích z hlediska pacienta.

Identifikace níže uvedených faktorů vedla ke snížení kvality vědeckého důkazu:

- Nerandomizovaná studie
- Potenciálně vysoké riziko zkreslení výsledků
- Heterogenita nebo nekonzistence vědeckých důkazů v jednotlivých posuzovaných studiích
- Nepřesnost odhadované účinnosti s širokým intervalem spolehlivosti
- Nepřímost vědeckých důkazů

Následující faktory vedly ke zvýšení kvality vědeckých důkazů:

- Gradient dávky a odezvy nebo velký rozsah účinnosti

Hodnocení úrovně důkazů podle GRADE je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2. Stupně důkazů dle GRADE (<http://www.gradeworngroup.org>).

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý.	⊕⊖⊖⊖

Schéma klasifikace doporučení

Ve zdrojovém KDP vycházela všechna doporučení a stanoviska založena na vědeckých důkazech (*evidence-based*) z kvality důkazů podle metodiky GRADE. Na základě kvality vědeckých důkazů byla stanovena síla doporučení (viz tabulka 3). Samotná doporučení byla formulována dle jeho síly.

Všechna doporučení ve zdrojovém KDP byla posouzena a schválena zástupci s hlasovacím právem formou konsensuální konference, moderované certifikovanými poradci, dle pravidel německého programu KDP v onkologii „Leitlinienprogramm Onkologie“. Na základě hlasování byla každému doporučení založenému na vědeckých důkazech přiřazena konsensuální síla (viz tabulka 4)

Tabulka 3. Schéma klasifikace doporučení.

Síla doporučení	Vysvětlení	Způsob vyjádření
A	Silné doporučení	Má se udělat
B	Doporučení	Mělo by se udělat
0	Otevřené doporučení	Mohlo by se udělat/nedělat

Tabulka 4. Síla konsensu v rámci strukturované konference oprávněných hlasujících.

Síla konsensu	Procentuální souhlas
Silný konsensus	> 95 % oprávněných hlasujících
Konsensus	> 75-95 % oprávněných hlasujících
Většinový souhlas	> 50-75 % oprávněných hlasujících
Neshoda	< 50 % oprávněných hlasujících

Stanoviska

Stanoviska jsou vyjádření nebo vysvětlení konkrétních skutečností nebo otázek bez okamžité výzvy k jednání. Jsou přijímána v souladu s postupem pro doporučení v rámci formálního konsensu a mohou být založena buď na výsledcích studií nebo na mínění odborníků (*expert opinion*).

Konsensus expertů (EK)

Stanoviska/doporučení, u nichž bylo posouzení založeno na konsensu skupiny odborníků připravujících tyto doporučené postupy, byla označena jako expertní konsensus (EK). Pro EK nebylo provedeno systematické review. Doporučení založená na EK nepoužívají symboly ani písmena, které by představovala sílu doporučení a kvalitu důkazů. Síla doporučení vychází výhradně ze slovní formulace, která byla použita v tabulce 3 [je doporučeno / navrženo / mohlo by se].

Nezávislost a uvedení možných střetů zájmů

Vytváření a aktualizace zdrojového KDP probíhala za podpory nezávislé německé organizace „Deutschen Krebshilfe“. Všichni členové pracovní skupiny poskytli písemné vyjádření o stávajícím střetu zájmů. Podrobný výpis střetu zájmu je k dispozici na internetových stránkách (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>).

Metodologie epidemiologické analýzy zdůvodňující potřebu tvorby českého KDP

Základní epidemiologická analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního onkologického registru.

Národní onkologický registr (NOR) představuje celoplošný populační registr, jehož účelem je registrace onkologických onemocnění a periodické sledování jejich dalšího vývoje. NOR poskytuje souhrnné údaje pro statistické přehledy na národní i mezinárodní úrovni, dále pro epidemiologické studie a zdravotnický výzkum. Údaje NOR slouží také k podpoře včasné diagnostiky a léčby novotvarů a přednádorových stavů, ke sledování trendů jejich výskytu, příčinných faktorů a společenských důsledků. Pro analýzu jsou k dispozici uzavřená data od roku 1977 do roku 2016. NOR poskytuje epidemiologická data k novotvarům zahrnující: i) incidenci, prevalenci a mortalitu nádorových onemocnění; ii) diagnózu dle MKN10; iii) diagnózu dle MKN-O (morfologie, topografie, biologické chování, grade); iv) rozsah solidních novotvarů podle TNM (klinické TNM, pooperační TNM, stadium onemocnění); v) primární léčbu – operace, chemoterapie, radioterapie, hormonoterapie, jiná léčba; vi) zdravotnické zařízení zodpovědné za diagnostiku a jednotlivé typy léčby.

Tato analýza je založena pouze na datech z NOR, protože identifikace dalších potřebných údajů o poskytnuté léčebné péči, zejména identifikace endoskopických výkonů ve vztahu k diagnostice a léčbě časných nádorů kolorekta, je v dostupných datech Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHVS) a Národního registru hospitalizovaných (NRHOSP) obtížná a mohla by poskytnout nepřesné a zavádějící informace.

Doporučení

Byla přijata/adoptována všechna doporučení ze zdrojového KDP „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom“, která byla relevantní k definovaným klinickým (guideline) oblastem, a zabývala se diagnostikou a terapií časného kolorektálního karcinomu. Klasifikace síly doporučení byla upravena dle systému GRADE a národní metodiky pro tvorbu KDP (8,9).

Tabulka 5. Klasifikace síly a formulace doporučení (upraveno dle GRADE (9)).

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	navrženo udělat
Bez doporučení	?	mohlo by se udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↑?	navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↑↑	doporučeno nedělat

1. Endoskopie: diagnostika polypů a kolorektálního karcinomu

1.1. Role koloskopie v diagnostice polypů a kolorektálního karcinomu

1.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ↑?	Totální koloskopie je standardním vyšetřením v diagnostice kolorektální neoplázie s nejvyšší senzitivitou a specificitou ze všech dostupných metod. Kvalita vyšetření je zásadním faktorem pro efektivitu koloskopie.	
Úroveň vědeckého důkazu 3b	(10,11)	
	Silný konsensus	

1.2.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Síla doporučení ? ↑↑	U inkompletní koloskopie z důvodu stenózy je vhodné před operací doplnit CT kolografie. Totální koloskopie by měla být provedena pooperačně.	
Úroveň vědeckého důkazu 4	(12,13)	
	Silný konsensus	

1.3	Doporučení založené na vědeckých důkazech
Síla doporučení ↑?	U inkompletní koloskopie z jiných důvodů (například srůsty) je vhodné doplnit CT kolografii
Úroveň vědeckého důkazu 3b	(21,22)
	Silný konsensus

Background

Koloskopie je nejspolehlivější metoda v diagnostice kolorektální neoplázie (adenomové polypy, karcinomy) s nejvyšší senzitivitou a specificitou v porovnání s ostatními metodami v případě, že je provedena kvalitně (10,11).

Kvalita je hodnocena na základě jasně daných a hodnotitelných parametrů označované jako indikátory kvality (IK). Ty jsou definovány jako poměr mezi incidencí správných výkonů a příležitostí ke správným výkonům nebo podíl výkonů, při kterých byl dosažen předdefinovaný cíl. V případě, že jsou IK měřitelné, tak jsou určeny v číselných hodnotách v procentech. Nejčastěji sledovanými indikátory kvality v mezinárodních doporučeních (ESGE, European Society for Gastrointestinal Endoscopy; EU, European guidelines; Německo; UK, Velká Británie, USA) jsou: kvalita střevní očisty (procento vyšetřovaných, kteří mají adekvátní střevní očistu), podíl totálních koloskopií (dosažení céka), záchyt adenomů (adenoma detection rate; procento vyšetřovaných, u kterých byl diagnostikován alespoň jeden histologicky potvrzený adenom), vysouvací čas (doba vysouvání kolposkopu od dna céka do rekta, bez času stráveného terapií), sledování výskytu intervalových lézí (patologické léze diagnostikovaná v intervalu kratším, než je doporučovaný), polypektomie (kvalita endoskopického odstranění polypů), adherence k dispenzarizaci (dodržování navržených intervalů) (tabulka 1) (12-16).

V České republice jsou dostupná přesná data z koloskopií provedených v rámci Národního programu screeningu kolorektálního karcinomu (Registr preventivních koloskopií) od roku 2006. Řídícími orgány tohoto programu (Komise pro screening kolorektálního karcinomu Ministerstva zdravotnictví ČR; Rada pro screening kolorektálního karcinomu ČGS ČLS JEP) byly navrženy indikátory kvality preventivní koloskopie a jejich číselné hodnoty. Byla provedena analýza výsledků programu v letech 2006–2016, která potvrdila, že většina z těchto indikátorů je v praxi realizovatelná.

Kvalita střevní očisty je hodnocena dle škály BBPS (Boston Bowel Preparation Scale); ADR zahrnuje limity pro obě pohlaví a dále odděleně pro ženy a muže, sledování výskytu komplikací představuje jejich dokumentaci (perforace, závažné krvácení).

Tabulka 1. Přehled indikátorů kvality koloskopie – mezinárodní doporučení

Indikátor kvality	ESGE (12)	EU (13)	Německo (14)	UK (15)	USA (16)
kvalita střevní očisty	> 90 %	ANO	> 90 %	> 90 %	NE
podíl totálních koloskopí	> 90 %	> 90 %	> 90 %	> 90 %	ANO
ADR celkem	individuálně	individuálně	> 20	> 15	ANO
vysouvací čas	> 6 min	ANO	> 6 min	> 6 min	> 6 min
intervalové léze	ANO	neurčitě	NE	ANO	NE
polypektomie	ANO	neurčitě	NE	ANO	NE
adherence k dispenzarizaci	NE	> 90 %	NE	NE	NE

Alternativou ke koloskopii jsou CT kolografie (CTC, computed tomography colonoscopy), MR kolografie (MRC, magnetic resonance colonography), kapslová koloskopie. Senzitivita a specifita CTC se v posledních letech zvýšila, přesto je koloskopie doporučována jako „zlatý standard“. To potvrdila recentně publikovaná metaanalýza randomizovaných studií srovnávající optickou koloskopii (OC, optical colonoscopy) a CTC u asymptomatických pacientů. Míra účasti pozvaných jedinců byla u OC nižší (OC 20 %, CTC 29 %), nicméně v detekci pokročilé kolorektální neoplázie byla efektivnější koloskopie (OC 8.5 %, CTC 5.7 %) (17).

Kolonická kapsle prodělává kontinuální vývoj. V současné době se využívá druhá generace kapsle (CCE, colon capsule endoscopy). Čtyři prospektivní studie (včetně jedné české) ukázaly senzitivitu mezi 79 % a 89 % a specifitu mezi 64 % a 94 % pro detekci signifikantních lézí (polyp \geq 6 mm nebo \geq 3 polypů). Ve všech studiích prodělali pacienti CCE a OC v ten samý den (18-20).

V případě, že nelze provést totální koloskopii ať už z důvodu stenózy (maligní nebo benigní) nebo jiných důvodů (například fixované střevo po břišních nebo gynekologických operacích) je doporučeno provést CT kolografii (21, 22) k vyloučení kolorektální neoplázie v proximálních částech tračníku.

1.1.1. Koloskopie versus flexibilní sigmoideoskopie

1.1.1.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ↑↑	V případě pozitivního testu na okultní krvácení nebo při podezření na kolorektální neoplázii (klinický obraz, zobrazovací metody) by měla být provedena totální koloskopie	
Úroveň vědeckého důkazu 2b	(23-27)	

	Silný konsensus
--	-----------------

Background

V případě pozitivního testu na okultní krvácení nebo při podezření na kolorektální neoplázii (klinický obraz, zobrazovací metody) je preferována totální koloskopie oproti flexibilní sigmoideoskopii. Pomocí totální koloskopie lze diagnostikovat kolorektální neoplázii i v pravém tračniku, kde se vyskytuje ve 25-55 % případů. Ze screeningových studií vyplývá, že v případě nálezu kolorektální neoplázie v pravém tračniku je ve 30–46 % nález v rektosigmatu negativní (23-27).

1.1.2. Chromoendoskopie a další pomocné metody

1.1.2.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ?	Chromoendoskopie může být provedena u pacientů s nespecifickými střevními záněty a hereditárním nepolypózním kolorektálním karcinomem (HNPCC) s cílem zvýšit záchyt kolorektální neoplázie.	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(30-36)	
	Silný konsensus	

Background

Chromoendoskopie je přídavná metoda využívající aplikaci barviva (klasická chromoendoskopie) nebo aplikací filtrů na endoskopu (virtuální chromoendoskopie) s cílem zvýšit diagnostickou přesnost v detekci kolorektální neoplázie, určit její velikost a odhadnout biologické vlastnosti léze, což vede k adekvátnímu výběru endoskopické terapie. Nejčastěji používaným barvivem v kolorektu je indigokarmín nebo metylenová modř. Filtr se liší dle výrobce endoskopu: NBI (narrow band imaging); i SCAN; FICE (Fujinon Intelligent Colour Enhancement).

Klasická chromoendoskopie u osob s běžným rizikem vzniku kolorektální neoplázie není všeobecně doporučována. V publikovaných studiích byl sice prokázán vyšší záchyt drobných adenomů (včetně plochých lézí), ale nebyl prokázán statisticky významný přínos v detekci pokročilé neoplázie (28,29). Tato metoda by měla být využívána u specifických skupin pacientů. Kohortová studie u pacientů s Lynchovým syndromem (HNPCC, hereditární nepolypózní kolorektální karcinom) ukázala, že tato metoda zvyšuje záchyt adenomů (30, 31). Jednoznačně je doporučena u pacientů s dlouhotrvajícími nespecifickými střevními záněty, zejména ulcerózní kolitidy (32-36). V této indikaci je doporučována i odbornými společnostmi, například ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) (37).

Virtuální koloskopie má oproti klasické výhodu snadnějšího a kratšího provedení. Nicméně publikované práce nepotvrdily významný přínos v diagnostice kolorektální neoplázie oproti vyšetření

v běžně používaném bílém světle s výjimkou pacientů s HNPCC, u kterých byl prokázán vyšší záchyt adenomů (38-45).

Léze v kolorektu by měla být klasifikovány na základě povrchové mikroarchitektury dle Pařížské klasifikace (46).

Zvětšovací endoskopie představuje vyšetření speciálním endoskopem, který disponuje funkcí až stonásobného zvětšení obrazu. Provádí se v kombinaci s chromoendoskopií (klasickou i virtuální), aby bylo dosaženo většího rozlišení. Podle tvaru ústí slizničních krypt (jamek, anglicky pits) se hodnotí tzv. pit pattern (vzor jamek). Tím lze predikovat biologické vlastnosti kolorektálních lézí a určit vhodnou terapeutickou metodu. Literární údaje o senzitivitě a specifitě jsou heterogenní (47-50), metoda vyžaduje chromoendoskopii (časová náročnost) a speciální endoskop. Z těchto důvodů není doporučena pro běžnou praxi.

2. Endoskopie: léčba kolorektální neoplázie

2.1. Endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce, endoskopická submukózní disekce

2.1.1. Polypektomie a další metody endoskopické terapie v kolon a rektu

2.1.1.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑↑	Polypy a nepolypoidní léze mají být odstraněny endoskopickou polypektomií, endoskopickou slizniční resekcí nebo endoskopickou submukózní disekcí. K endoskopické léčbě jsou indikovány prekancerózy a karcinomy s povrchovou submukózní invazí.	
Úroveň vědeckého důkazu 1c	(51-68)	
	Silný konsensus	

Background

Koloskopie má být prováděna jen v podmínkách umožňujících endoskopickou polypektomii. Polypy mají být odstraněny a vybaveny k histologickému vyšetření. V případě vícečetných polypů lze polypektomii provést postupně ve více než jednom sezení. V případě prekanceróz a „low risk“ pT1 karcinomů je endoskopická léčba metodou první volby.

Biopsie léze před endoskopickou léčbou není indikována. Prekancerózy je možné odstranit po částech (piecemeal). Podmínkou kurativní resekce karcinomů je en bloc resekce.

Metoda resekce je přizpůsobena velikosti a morfologickému typu léze (Pařížská klasifikace). Diminutivní (≤ 5 mm) polypy mají být sneseny studenou kličkou, při velikosti do 3mm lze alternativně použít bioptické kleště. Polypy velikosti ≤ 10 mm mají být sneseny polypektomií studenou kličkou.

Polypy >10 mm mají být sneseny polypektomií horkou kličkou. Široce přisedlé polypy a ploché léze mají být odstraněny endoskopickou slizniční resekcí. Široce přisedlé polypy a ploché léze >20 mm indikované k en bloc resekci mají být sneseny endoskopickou submukózní disekcí, je-li dostupné expertní centrum. Endoskopická transmuraní resekce (EFTR) je metoda, jejíž účinnost je ověřována. Může být vhodná zejména v terapii lokální reziduální neoplázie.

Je-li polypektomie nemožná z důvodu vysokého rizika nebo přítomnosti komplexní léze (riziko provedení v ambulantních podmínkách, nedostatečná erudice koloskopisty), má být léze označena a pacient odeslán do expertního centra.

K primární chirurgické léčbě jsou indikovány léze s hloubkou submukózní invazí, u kterých je endoskopická léčba možná jen výjimečně. Jedná se zejména o léze s pozitivním příznakem non-liftingu, vzorem jamek typu Vn (Kudova klasifikace) při zvětšovací chromokoloskopii a v případě snížené (0-IIc) morfologie léze. V případě indikace chirurgické léčby je nezbytné provedení biopsie z léze a její označení s výjimkou lokalizace v distálním rektu a céku. Alternativním způsobem lokalizace původního polypu je intraoperační koloskopie. Označení je rovněž vhodné v případě předpokladu obtížně identifikovatelné lokalizace polypu při následné koloskopii.

Nejčastější komplikací endoskopické terapie jsou perforace a krvácení. Riziko perforace je 0,9 %, riziko v pravém kolon je 1,2 % a v levém kolon 0,4 %. Nezávislými rizikovými faktory perforace jsou velikost polypu > 1 cm a lokalizace v pravém kolon. Riziko závažného krvácení (vyžadujícího transfuzi, krevní převod, chirurgickou léčbu nebo rekurující krvácení) je 0,9 %. Rizikovým faktorem krvácení je velikost > 1 cm. Profylaktická injekce fyziologického roztoku nebo roztoku adrenalinu do base polypu a použití endoloopu snižuje riziko časného post-procedurálního krvácení, avšak riziko opožděného krvácení není ovlivněno. Polypektomie studenou kličkou snižuje riziko post-procedurálního krvácení u polypu velikosti ≤ 1 cm.

Polypektomie může být provedena rovněž u nemocných užívajících inhibitory agregace trombocytů. Kombinace kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu zvyšuje riziko krvácení a není před polypektomií vhodná.

V případě resekce polypu většího 2 cm je riziko výskytu lokální reziduální neoplázie 8-20 % a to zejména v případě piecemeal resekce.

Lokální reziduální neoplázie je zpravidla řešitelná endoskopicky.

2.1.2. Přístup k diminutivním polypům

2.1.2.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑↑	Metodou volby odstranění diminutivní (≤5 mm) polypů je endoskopická polypektomie studenou kličkou. Pouze pro polypy ≤ 3 mm nebo v obtížné lokalizaci lze použít polypektomií bioptickými kleštěmi.	
Úroveň vědeckého důkazu 3b	(69-76) Silný konsensus	

Background

Diminutivních je 80 % polypů, 40 % z nich je hyperplastických. Riziko přítomnosti karcinomu v diminutivním polypu je 0-0,6 % (nebo 1/3000). Metodou volby odstranění diminutivní polypů je

endoskopická polypektomie studenou kličkou. Pouze pro polypy ≤ 3 mm nebo v obtížné lokalizaci lze použít polypektomii bioptickými kleštěmi. Tzv. hot biopsy kleště nejsou vhodné pro vysoké riziko perforace. Typické hyperplastické polypy v rektu mohou být ponechány bez terapie. Strategie „resekuj a odlož“ je v současné době diskutována, podmínkou je negativní prediktivní hodnota koloskopie pro adenom ≥ 90 %.

2.2. Histologické vyšetření

2.2.1. Histologická klasifikace, histologické typy polypů

2.2.1.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑↑	Histologické vyšetření resekovaného polypu je nezbytné. Histologický popis má respektovat revidovanou Vídeňskou klasifikaci nebo WHO klasifikaci vždy s vyjádřením k úplnosti resekce.	
Úroveň vědeckého důkazu 3b	(76) Silný konsensus	

Background

Konvenční adenomy jsou klasifikovány podle histologického typu růstu (tubulární, tubulo-vilózní a vilózní) a stupni intraepiteliální neoplázie (low- a high-grade intaepiteliální neoplázie). Pilovité léze jsou dále klasifikovány jako hyperplastické polypy, sesilní pilovité adenomy, smíšené polypy a tradiční pilovité adenomy. Diminutivní polypy nemusí být histologicky vyšetřeny, je-li aplikován koncept „ resekuj a odlož“.

2.2.2. Histologický popis resekátu v případě nálezu karcinomu

2.2.2.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑↑	V případě nálezu karcinomu má histologický popis obsahovat údaje umožňující posoudit úplnost endoskopické resekce a prognostická kritéria.	
Úroveň vědeckého důkazu 2b	(77-78) Silný konsensus	

Background

Popis histologického vyšetření resekovaného polypu má obsahovat zejména:

1. Velikost resekátu (mm)
2. Typ resekce, *en bloc*, piecemeal (počet resekátů)
3. Velikost neoplázie (mm)
4. Histologický typ (typing)
5. Stupeň diferenciacie (grading)
6. Morfologický typ (Pařížská klasifikace)
7. Hloubka invaze (Morsonova klasifikace u stopkatého polypu, hloubka invaze v um podle Kikuchiho klasifikace u ploché léze).
8. Lymfatická a venózní invaze (ly-, ly+, v-, v +,)
9. Laterální a horizontální okraj (LM-, LM+, VM+, VM-)
10. Budding, perineurální invaze (Bud+, Bud-, PNI+, PNI-)

2.2.3. Prognostická kritéria, níže a vysocerizikový karcinom

2.2.3.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑↑	V případě kompletní (R0) resekce pT1 karcinomu, má být použito rozdělení na „low-risk“ a „high-risk“ karcinom.	
Úroveň vědeckého důkazu 2b	(80) Silný konsensus	

Background

Low-risk karcinom je definován:

1. Hloubka submukózní invaze $\leq 1000 \mu\text{m}$
2. Dobře nebo středně diferencovaný adenokarcinom (G1, G2)
3. Nepřítomnost lymfatické a vaskulární invaze
4. Nepřítomnost příznaku pučení (budding) 2. nebo 3. stupně

V případě positivity kteréhokoli z uvedených kritérií se jedná o „high-risk“ karcinom.

Význam měření vzdálenosti neoplázie od laterálního resekčního okraje není znám.

2. 3. Přístup k pT1 karcinomu

2.3.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
--------	---	------

Síla doporučení ↑↑	<p>Resekci malignizovaného polypu považujeme za kurativní v případě R0 resekce adenokarcinomu omezeného na hlavu nebo stopku a při absenci nepříznivých prognostických faktorů.</p> <p>Resekci malignizované nepolypoidní léze považujeme za kurativní v případě R0 resekce adenokarcinomu invadujícího maximálně do sm1 submukózy a při absenci nepříznivých prognostických faktorů.</p> <p>V případě endoskopické R0 resekce polypu obsahujícího „low-risk“ pT1 karcinom není indikována žádná další resekce k zajištění onkologické radikality.</p>
Úroveň vědeckého důkazu 3a	<p>(81-84)</p> <p>Silný konsensus</p>

2.3.2.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑↑	<p>Je-li „low-risk“ karcinom odstraněn nekompletně, má následovat kompletní endoskopická nebo chirurgická resekce. Pokud nelze dosáhnout kompletní resekce nebo jsou pochybnosti o stádiu pT1, má následovat chirurgická léčba. V případě „high-risk“ je vždy indikována radikální chirurgická léčba (bez ohledu na R0 resekci).</p>	
Úroveň vědeckého důkazu 3a	<p>(85-88)</p> <p>Silný konsensus</p>	

2.3.3.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑↑	<p>Po kompletní resekci (R0) „ low-risk“ karcinomu má být endoskopické vyšetření místa resekce (včetně biopsie) provedeno za 6 měsíců a poté za 2 roky.</p>	
Úroveň vědeckého důkazu 3a	<p>(89-92)</p> <p>Silný konsensus</p>	

2.4. Dispenzarizace

2.4.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑↑	Po úplném snesení adenomu je nezbytná dispensární koloskopie. Interval je závislý na počtu, velikosti a histologii sneseného adenomu.	
Úroveň vědeckého důkazu 3a	(93-104) Silný konsensus	

Background

V případě snesení 1-2 adenomů menších 1 cm bez přítomnosti high-grade intraepiteliální neoplázie je dostačující interval 10 let.

Pacienti, kteří měli 3-10 adenomů nebo nejméně jeden adenom větší 1cm nebo adenom s vilózní histologií mají mít dispensární koloskopii za 3 roky.

Pacienti s adenomem s high grade intraepiteliální neoplázií mají mít dispensární koloskopii za 3 roky.

Pokud není histologicky potvrzená úplná resekce, má být provedena časná endoskopická kontrola za 2-6 měsíců.

V případě více než 10 adenomů má být dispensární interval kratší než 3 roky a má být stanoven individuálně s přihlédnutím k rodinné anamnéze.

Po snesení velkého, plochého nebo sesilního adenomu po částech (piecemeal) je indikována endoskopická kontrola místa resekce (s biopsií) za 2-6 měsíců.

Je-li dispensární koloskopie normální, další kontroly jsou indikovány každých 5 let.

Po kompletní resekci tradičního pilovitého adenomu, smíšeného polypu nebo sesilního pilovitého adenomu má být kontrolní koloskopie za 3 roky.

3. Diagnostika: Zobrazovací metody

3.1. Význam zobrazovacích metod (mimo PET) k vyloučení/potvrzení vzdálených metastáz před léčbou CRC.

3.1.1.	Doporučení založeno na expertním konsensu	2013
EK	Metodou první volby pro předoperační staging u kolorektálního karcinomu stádium I. a II. by mělo být ultrazvukové vyšetření břicha a sumační snímek hrudníku. Pokud výsledek tohoto vyšetření není jasný nebo když je podezření na vzdálené metastázy či infiltraci okolních orgánů, je indikované provedení MDCT břicha a pánve. Pokud je podezření na metastázy plic, je indikované MDCT hrudníku.	
	Konsensus	

Background

V případě karcinomu rekta a tlustého střeva jsou základní diagnostickou metodou k vyloučení či potvrzení vzdálených metastáz ultrazvuk břicha a rentgenový snímek hrudníku (RTG hrudníku). Tyto metody by měly být základním vyšetřením pro předoperační staging. Pokud nálezy nejsou jasné nebo je podezření na vzdálené metastázy, pak je indikované vyšetření břicha a pánve výpočetní tomografií resp. vyšetření hrudníku touto metodou (MDCT břicha a pánve, MDCT hrudníku, postup dle Národních radiologických standardů - NRS).

Úkolem zobrazovacích metod je posoudit, zda jsou či nejsou přítomné vzdálené metastázy. V době diagnostiky CRC má 25 % pacientů vzdálené metastázy, 13 % v jednom orgánu, 12 % ve více orgánech či na peritoneu. Metastázy v játrech jsou u 19 %, v plicích u 3 % a na peritoneu u 9 % nemocných. U karcinomu rekta je incidence vzdálených metastáz v době diagnostiky je 18 %, 12 % v jednom orgánu, 6 % ve více jak jednom orgánu. V 15 % jsou metastázy v játrech, ve 4 % v plicích. (data z Clinical Cancer Registry of the Surgical University Clinic Erlangen-Nürnberg).

Ultrazvuk má pro diagnostiku metastáz do jater senzitivitu 63 – 86 %, specifitu 98 % (105-107). MDCT břicha a pánve má senzitivitu 75 – 83 %, specifitu 95 – 98 % a mělo by být využíváno, pokud je nálezy na ultrazvuku nejasné (105-108). Rozsah jaterních metastáz, jejich přesnou lokalizaci, vztah k dolní duté žíle, jaterních žilách a strukturám jaterního hilu lze nejlépe odhadnout pomocí magnetické rezonance jater (MR) a MDCT. Senzitivita a specifita MR je 80 – 88 % a 93 – 97 %, MDCT 74 – 84 % resp. 95 – 96 % (105-108). Ultrazvukové vyšetření jater pomocí kontrastní látky (CEUS) má senzitivitu 83 – 86 % a specifitu 94 – 98 %, tedy podobnou jako MR, ale u MR a ještě více u CEUS záleží na protokolu a zkušenostech (106, 108, 109).

Jelikož MDCT je metoda, která také poskytuje informace o lokálním šíření tumoru, je tendence v primární diagnostice implementovat MDCT na místo abdominálního ultrazvuku. Ale studie ukazují, že jenom u několika nemocných s CRC, kteří měli provedeno rutinně před léčbou MDCT, došlo ke změně léčby (110,111).

3.3.Relevance PET-CT.

3.3.1. Pro primární diagnostiku CRC

3.3.1.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ?	PET/PET-CT nemá relevantní význam pro další terapeutické rozhodování u nemocných s nově diagnostikovaným CRC stádium I. a II.	
Úroveň vědeckého důkazu 2b	(112-127)	
	Silný konsensus	

Background

Na základě 15ti prospektivních a 5ti retrospektivních studií (13 se týkalo karcinomu tlustého střeva a rekta, 7 pouze karcinomu rekta, PET bylo porovnáváno s CT +/- dalšími modalitami ve 14 studiích a MR ve 3 studiích) se jeví, že senzitivita PET po posouzení vzdálených metastáz je vysoká (75 – 100 %) (112-117), ale není vyšší než u MDCT a MR (113 – 115, 120). Data zatím neukazují přínos PET/PET-CT/PET-MR v primární diagnostice CRC. V posledních studiích, ve kterých bylo využito MDCT, není patrný signifikantní rozdíl mezi MDCT a PET (113, 114). Senzitivita PET pro diagnostiku metastáz do lymfatických uzlin se pohybuje od v rozmezí 29 – 85 % (112-120), novějších studiích je ale okolo 85 %. PET/PET-CT vede ke změně léčebné strategie ve 2 – 27 % (113,114,117,120-127).

3.4.Specifika diagnostiky karcinomu rekta.

3.4.1.	Doporučení založeno na expertním konsensu	2013
EK	Diagnostika musí zahrnovat rigidní rektoskopii pomocí které mají být stanoveny hranice tumoru a jeho distální okraj.	
	Silný konsensus	

3.4.2.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑?	Pro lokální staging má být přednostně využíváno MR vyšetření. Pokud je podezření na T1 tumor, pak má být doplněn endoskopický ultrazvuk.	
Úroveň vědeckého důkazu 2b	(136-142)	
	Silný konsensus	

3.4.3.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Úroveň vědeckého důkazu 3	CT není dostatečná metoda pro T1 staging karcinomu rekta.	
	(143)	
	Silný konsensus	

3.4.4.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Úroveň vědeckého důkazu 2b	Přesnost všech zobrazovacích metod pro vyšetření lymfatických uzlin je velmi diskutabilní.	
	(136-137)	
	Silný konsensus	

3.4.5	Doporučení založeno na expertním konsensu	2013
EK	Popis musí zahrnovat jasnou informaci o vzdálenosti tumoru od mezorektální fascie.	
	Silný konsensus	

Background

Přesnost jednotlivých metod záleží na kvalitě vybavení (spirální CT, MDCT, typ protokolu, software) a zkušenostech pracoviště. Metaanalýzy které analyzují data z endosonografie, MR a MDCT ukazují, že endosonografie má nejvyšší přesnost pro T1 karcinom (136,137). Pro odlišení stádií T2 a T3 byla endosonografie více senzitivní (136). Pro odlišení T4 stádia je nejpřesnější MR (137). Pro posouzení infiltrace mezorektální fascie je také nejvíce přesné MR (138-142). Přesnost MDCT byla daleko nižší (143). Pro zobrazení lymfatických uzlin je senzitivita a specificita všech metod neostatečná (55 – 73 %, 74 – 78 %) (136,137).

Pro lokální staging rektálního karcinomu by mělo být využíváno přednostně MR. MDCT není vhodná metoda pro T staging karcinomu rekta. Přesnost zobrazovacích metod pro posuzování lymfatických uzlin je sporná. V popisu musí být vždy informace o postižení mezorektální fascie a vzdálenosti tumoru od fascie.

3.5. Staging během operace

5.5.	Doporučení založeno na expertním konsenzu	2013
EK	Pokud je předoperační diagnostika dostatečná, nemá použití peroperačního ultrazvuku opodstatnění.	
	Konsensus (144-150)	

3.6. Sledování nemocných.

3.6.1. Ultrazvuk

3.6.1.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2008
Síla doporučení ↑↑	Abdominální ultrazvuk je technicky dostatečná metoda pro diagnostiku jaterních metastáz. Jeho rutinní použití na sledování nemocných s CRC není podloženo daty. Expertní komise ale použití ultrazvuku na sledování těchto nemocných a časnou detekci jaterních metastáz doporučuje.	
Úroveň vědeckého důkazu 5	(151)	
	Silný konsensus	

3.6.2. Sumační snímek hrudníku

3.6.2.1	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ?	Sumační snímek hrudníku má být u nemocných s CRC stádium II. prováděný každý rok po dobu pěti let.	
Úroveň vědeckého důkazu 3b	(151)	
	Konsensus	

3.6.3. MDCT

3.6.3.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑?	MDCT je technicky vhodné pro detekci jaterních metastáz, plicních metastáz a lokální rekurenci nádoru. Současná data ukazují, že MDCT ale nemá být rutinně používané pro sledování nemocných s CRC stádium I a II.	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(152)	
	Silný konsensus	

3.6.4. Virtuální koloskopie, PET, MR

3.6.4.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑?	Tato vyšetření nemají být součástí sledování nemocných s CRC stadium I. a II.	
Úroveň vědeckého důkazu 4	(152)	
	Silný konsensus	

Background

Ultrazvuk je dostatečná metoda pro diagnostiku jaterních metastáz. Je to dostupná a levná metoda. Senzitivita kolísá mezi 53 – 82 % a je to vhodná metoda pro sledování těchto pacientů (151,152). Snímek hrudníku je vhodná metoda pro sledování nemocných s kolorektálním karcinomem a pro detekci metastáz do plic. MDCT je technicky vhodná metoda pro detekci jaterních metastáz, lokální rekurence a detekci plicních metastáz. Současná data ale ukazují, že MDCT by nemělo být rutinně používané pro follow-up těchto pacientů. Irrigografie, virtuální koloskopie, PET, PET-CT a PET-MR by neměly být součástí follow-up u těchto nemocných.

4. Předoperační diagnostika a chirurgická léčba

4.1. Definice

Kolorektální karcinom se definuje jako atypická epiteliální formace infiltrující submukózu střeva (pT1 a/nebo víc). Mezi CRC nepatří tzv. slizniční nádory nebo intraepiteliální nádory (pTis), které nemají žádný metastatický potenciál a k jejichž léčbě stačí pouze lokální excize. Léčba CRC by měla být vždy plánována na základě histopatologického nálezu. Základní principy diagnostiky a léčby jsou shodné u nádorů tlustého střeva i konečníku a jsou uvedeny společně, odlišnosti, které se týkají jen tlustého střeva nebo konečníku, jsou rozebrány zvlášť. Chirurgické/operační odstranění střeva/konečníku s nádorem je dosud jediným plně kurativním způsobem léčby. V případě nádorů I. a II. stádia lze operací dosáhnout R0 stavu, tedy úplného odstranění nádoru. Ve shodě s v ČR zavedenou praxí a s ohledem na integraci ČR v EU je pro ČR optimální klasifikace dle UICC s pravidelnou inovací.

4.1.1. Definice anatomie tlustého střeva a konečníku

Tlusté střevo začíná cékem a končí sigmatem. Peroperačně se hranice mezi tračníkem a konečníkem určuje podle vymizení teníí a pánevní peritoneální exkavace, individuálně se liší, závisle na pohlaví, věku a dalších okolnostech. Rektum pokračuje aborálně od této vzdálenosti a končí na anokutánním přechodu. Úsek dlouhý 16 cm orálně od tohoto přechodu se podle mezinárodních zvyklostí považuje za rektum, a za nádory rekta ty, jejichž aborální okraj je 16 cm a méně od anokutánní linie (153,154). Stanovení distálního okraje nádoru pomocí flexibilní endoskopie je nespolehlivé, rigidní rektoskopie je spolehlivější.

Dle UICC 2003 se nádory rekta rozlišují dle vzdálenosti od anokutánní linie na nádory horní třetiny (12-16 cm), střední (6-12 cm) a dolní třetiny rekta (méně než 6 cm) (155). Podle americké definice je hranice mezi kolon a rektem ve vzdálenosti 12 cm od anokutánní linie (156,157), když nádory distálně od této linie významně častěji recidivují než nádory lokalizované od ní proximálně (158).

4.2. Úloha multidisciplinárního týmu ve vztahu k nádorům kolon a nádorům rekta

4.2.1.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Všichni pacienti s CRC mají být prezentováni na MDT po ukončení primární léčby (operace, chemoterapie) Pacienti mají být prezentováni na MDT před zahájením léčby, pokud mají: karcinom rekta karcinom tlustého střeva IV. stádia metachronní vzdálené metastázy lokální recidivu nálezn s plánovanou lokální ablací, např. RFA/LIFT/SIRT	
	Konsensus	

K zajištění komplexity má být léčba diskutována při jednání mezioborového onkologického týmu, jehož členy jsou chirurg, onkolog, radioterapeut, specialista zobrazovacích metod, dle potřeby gastroenterolog a patolog. Jednání MDT je nezbytné před zahájením léčby, zejména při karcinomu rekta k rozhodnutí o rozsahu a způsobu operace a o potřebě neoadjuvantní léčby. Bylo prokázáno,

že rozhodnutí MD týmu o způsobu a pořadí léčby významně snížilo incidenci postižení v cirkumferenčních okrajích chirurgických resektů (159). Jednání MDT je nezbytné vždy po ukončení léčebné etapy, zejména po operaci ke zvážení indikace adjuvantní léčby. Např. britská studie potvrdila častější indikace adjuvantní léčby a významné zvýšení přežití (160).

4.3. Diagnostika před elektivní operací

Vyšetření	Karcinom kolon	Karcinom rekta
koloskopie	x	x
CEA	x	x
břišní US	x	x
RTG hrudníku/plic	x	x
Rektoskopie		x
MRI/CT pánve (hodnocení vzdálenosti od anu, mrf)		x
EUS		x

4.3.1.	Doporučení	2008
Stupeň doporučení	Obligatorní vyšetření při CRC	Úroveň vědeckého důkazu Literatura
↑?	Digitální vyšetření rekta	5 (161-163)
↑↑	Úplná koloskopie s biopsií	4 (161-163)
↑↑	Při endoskopicky neprostopné stenóze doplnit úplnou koloskopií do 3-6 měsíců po resekcii	3b (161-163)

Background

Digitální vyšetření umožňuje zhodnotit funkci sfinkteru ánu i míru infiltrace při nízké ležícím nádoru rekta a umožňuje odhadnout možnost zachování svěrače.

Před zahájením léčby CRC má být provedena koloskopie s biopsií. Až u 5 % nemocných má v kolorektu synchronní nádor, který by mohl být přehlédnut během peroperačního ohledání střeva (161-163). Není-li kompletní koloskopie možná, měla by být případná další léze vyloučena zobrazovacím vyšetřením.

4.3.2.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2008
Síla doporučení ?	Nelze-li pro stenózu provést kompletní koloskopii, je před operací možné provést CT nebo MRI kolografii	
Úroveň vědeckého důkazu 4	(162-163)	
	Silný konsensus	

4.3.3.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2008
Síla doporučení ↑?	Pokud není koloskopie z jakéhokoli důvodu kompletní, je třeba provést CT/MRI kolografii	
Úroveň vědeckého důkazu 4	(162-163)	
	Silný konsensus	

Background

Při nemožnosti provést kompletní koloskopii je alternativou virtuální kolografie (162,163). Irrigografie není při endoskopicky neproniknutelné stenóze vhodná pro malou diagnostickou hodnotu a pro riziko vyvolání ileu. Nelze-li koloskopii provést kvůli stenóze před operací, měla by být provedena do 3 - 6 měsíců po operaci.

4.4. Vyšetření relevantní k vyloučení/potvrzení vzdálených metastáz před elektivní operací

4.4.1	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Břišní sonografie a konvenční RTG hrudníku jsou základním vyšetřením pro předoperační staging CRC. Nelze-li jistě vyloučit vzdálené metastázy nebo postižení blízkých orgánů a struktur, je třeba provést CT. Při podezření na plicní metastázy je třeba provést CT hrudníku/plic.	
	Konsensus	

Background

Cílem předoperačního zobrazovacího vyšetření je vyloučit vzdálené metastázy. V současnosti má vzdálené metastázy v době diagnózy 25 % nemocných s karcinomem kolon, z nich 13 % v jedné lokalizaci (M1a) a 12 % ve více orgánech nebo na peritoneu (M1b). 19 % nemocných má metastázy v játrech, 3 % v plicích a 9 % na peritoneu. Jiné vzdálené metastázy jsou v době diagnózy vzácné: postihují u 2 % non-regionální uzliny, u 2 % kůži, v 1 % ovaria, v 1 % kosti a ve 2 % jiné lokalizace. Při karcinomu rekta má v době diagnózy vzdálené metastázy 18 % nemocných: 12 % v jednom orgánu (M1a), v 6 % ve více než v jednom orgánu nebo na peritoneu (M1b). Jaterní metastázy má v době diagnózy 15 % nemocných, plicní 4 %. Peritoneální metastázy mají 3 % a metastaticky postižené no-regionální uzliny 2 % nemocných. Vzdálené metastázy v kůži, kostech, mozku, ovariích nebo jiných lokalizacích má méně než 1 % nemocných (164). **Břišní sonografie** umožňuje prokázat jaterní metastázy se senzitivitou 63-86 % a specificitou 98 % (165-167). Při podezřelém nálezů nebo je-li sonografie obtížně hodnotitelná, nebo při klinickém podezření na jaterní metastázy, má být provedeno **CT vyšetření** – se senzitivitou 75-83 % a specificitou 95-98 % (165, 168). CT umožňuje nejlepší zobrazení metastáz ve vztahu k jaterním žilám, hilovým strukturám a k vena cava, což je důležité pro posouzení jejich resekability. Rozsah jaterního postižení lze nejlépe hodnotit pomocí **MRI** (senzitivita a specificita MRI 80-88 % a 93-97 %, CT 74-84 % a 95-96 %) (165-168). **Kontrast-enhanced sonografie a MRI jater** mají téměř shodné charakteristiky: senzitivitu 83-86 %, specificitu 94-98%. Podmínkou je kvalitní přístrojové vybavení a zkušenost vyšetřujícího (166-167, 169). Protože multidetektorové CT vyšetření poskytuje také informaci o lokálním rozsahu nádoru, je tendence provádět CT břicha primárně místo břišní ultrasonografie. Bylo ale prokázáno, že jen u zlomku pacientů s karcinomem tračnicku, kteří měli rutinně CT břicha, změnilo CT další léčebný postup (170, 171).

4.5. Význam CT/MRI při nádoru tlustého střeva v předoperačním hodnocení rozsahu nádoru a detekci lymfatického postižení

4.5.1.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Předoperační CT umožňuje rozlišit nádory postihující pouze střevní stěnu a nádory penetrující mimo ni. Vyšetření uzlin je méně spolehlivé. Nejpresnější výsledky lze dosáhnout multidetektorovým CT.	
	Konsensus	

Předoperační stagingové CT umožňuje rozlišit nádory postihující jen stěnu střeva a nádory pronikající mimo ni. Hodnocení stavu uzlin je méně spolehlivé. Nejprůkaznější výsledky poskytuje multidetektorové CT.

Background

Neoadjuvantní léčba karcinomu tlustého střeva bez vzdálených metastáz je v současnosti indikována pouze výjimečně, např. při nádoru distálního sigmoidea s velmi rozsáhlým lymfatickým postižením nebo při nádoru, který by ohrožoval distální resekcí linii. Postup může být na místě k optimalizaci léčebného algoritmu, např. při výběru nemocných k laparoskopické resekcii nebo k přesunu nemocných s očekávatelnou multiviscerální resekcí na specializovaná pracoviště.

Výtěžnost předoperační břišní ultrasonografie je v tomto ohledu nedostatečná. Neexistují údaje o senzitivitě CT k lokálnímu stagingu karcinomu tlustého střeva. Moderní multidetektorová CT dosahují v hodnocení lokálního rozsahu nádoru senzitivitu 86% a specifitu 78%, při hodnocení uzlinového postižení senzitivitu 70% a specifitu rovněž 70% (172).

4.6. Význam PET-CT pro primární diagnostiku CRC

4.6.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
2b	PET/PET-CT nemá význam v diagnostice nově diagnostikovaného CRC.	
	(173 -187)	
	Silný konsensus	

Background

V písemnictví je k dispozici 15 prospektivních a 5 retrospektivních studií a série kazuistik.

Ve 13 z nich byli hodnoceni pacienti s nádory tlustého střeva i konečníku, v 7 pouze pacienti s nádory konečníku. Do 14 studií byli zařazeni všichni pacienti, do 2 retrospektivních pouze pacienti s lokálně pokročilým nádorem rekta, do jedné studie pouze pacienti s vysokým CEA nebo nevýtěžným CT.

Senzitivita PET pro vzdálené metastázy dosahovala 75-100 % a v řadě případů předčila ostatní srovnávané metody (173, 178), v jiných nebyla lepší (174-176, 181). Aktuální studie užívající spirální CT neprokazují rozdíl (174, 175). Senzitivita průkazu lymfatických uzlin byla nízká (29-85 %), u rektálního karcinomu 44, resp. 85 %, a nebyla lepší než srovnávací studie s CT nebo MRI (173-181). Užití PET nebo PET-CT vedlo k změně léčebného postupu u 2 až 27 % všech vyšetřených (174, 175, 178, 181-187). Lze uzavřít, že užití PET není přínosem pro primární diagnostiku CRC.

4.7. Vyšetření nádorových markerů před operací.

4.7.1.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Předoperačně má být vyšetřena hodnota CEA	
	Silný konsensus	

4.7.2.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Stanovení CA 19-9 nezlepšuje predikci recidivy ve srovnání se stanovením pouze CEA.	
	Silný konsensus	

4.7.3.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Není znám význam stanovení CA 125 k průkazu kolorektálních metastáz a dalšího průběhu léčby, pokud je prokázána peritoneální karcinomatóza.	
	Silný konsensus	

Background

Přibližně 30 % nemocných s CRC má při stanovení diagnózy vyšší hodnoty CEA. CEA je spolehlivým markerem zejména při vzniku recidivy. CEA je nezávislým prognostickým faktorem vzniku jaterních metastáz. Průkaz cirkulující DNA a tzv. cirkulujících nádorových buněk v periferní krvi nebo v kostní dřeni nemá klinický význam. Dalšími možnými markery jsou CA19/9, CA 125 jako marker peritoneální karcinomatózy (188-190).

4.8. Předoperační diagnostika nádorů rekta.

4.8.1.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Diagnostika při karcinomu rekta má zahrnout rigidní rektoskopii s měřením vzdálenosti distálního okraje nádoru.	
	Silný konsensus	

Background

Rigidní rektoskopie má zásadní význam k rozhodnutí o způsobu léčby, protože umožňuje stanovit přesně vzdálenost distálního okraje nádoru od linea dentata.

4.8.2.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑?	Lokální staging karcinomu rekta má být přednostně proveden pomocí MRI. V případě, že se může jednat o T1 nádor, má být proveden EUS.	
Úroveň vědeckého důkazu 2b	(191–198)	
	Silný konsensus	

4.8.3.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Úroveň vědeckého důkazu 3	CT vyšetření není vhodné ke stagingu T1 nádoru.	
	(190–198)	
	Silný konsensus	

4.8.4.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Úroveň vědeckého důkazu 2b	Přesnost zobrazovacích metod k hodnocení postižení lymfatických uzlin je sporná.	
	(192-195)	
	Silný konsensus	

4.8.5.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Popis vyšetření má obsahovat informaci o vzdálenosti nádoru od mezorektální fascie.	
	Silný konsensus	

EUS a MRI pánve při karcinomu rekta umožňují hodnotit pokročilost nádoru (T), rozsah postižení lymfatických uzlin a vzdálenost nádoru od mezorektální fascie (bez postižení hodnoceno mrf-, při postižení mrf+). Vyšetření jsou nezbytná k hodnocení resekability a spolu s lokalizací (podle anatomických třetin rekta) k předléčebné klasifikaci a rozhodnutí o potřebě neoadjuvantní radiochemoterapie.

Background

Staging nádoru při karcinomu rekta je základem plánu léčby. Místní excize je dostatečným řešením jen pro low-risk T1 karcinomy, high-risk T1 a T2 vyžadují resekci podle onkologických pravidel. Neoadjuvantní terapie se doporučuje při T3 nádorech s infiltrací mezorekta a T4 nádorech s infiltrací dalších orgánů. Bylo prokázáno, že rozsah postižení mezorekta a zvláště vzdálenost nádoru od mezorektální fascie jsou důležité prognostické faktory (191). K tomu při TME patří cirkumferenční resekční okraje (CRM). Riziko recidivy je vyšší při postižení mezorektální fascie, nebo když je vzdálenost tumoru od fascie menší než 1 mm (CRM+). Dalším prognostickým faktorem je postižení lymfatických uzlin. Přesnost diagnostiky závisí na kvalitě technického vybavení (např. multi-detektorové CT v. mono-detektorové) a kvalitě experta. Kvalitu endosonografie ovlivňuje těsná stenóza nebo nádor lokalizovaný v horní třetině rekta. Meta-analýza srovnávající endosonografii, MRI a CT potvrdila nejvyšší přesnost endosonografie při T1 nádorech (192), tuto zkušenost potvrdily další meta-analýzy (193). Alternativou EUS je MRI s endorektální cívkou, které je ale nákladnější a pacienti hůře tolerováno. CT je pro diagnostiku T1 nádorů nevhodné. Při srovnatelné specifitě je k rozlišení T2 a T3 nádorů senzitivita endosonografie vyšší než MRI a CT (192). Při T4 nádorech nebyly v meta-analýzách prokázány rozdíly mezi těmito vyšetřeními. U T2 nádorů s mezorektální infiltrací je aktuálně prokazována vyšší senzitivita MRI, případně spirálního CT (194-198). Přesnost CT je v dolní třetině rekta významně nižší než v horních dvou třetinách (194). Pro zobrazení mezorektální fascie a vztahu nádoru k ní zůstává MRI nejcitlivější metodou (191), fascii nelze endosonografií zobrazit.

Vyšetření lymfatických uzlin kteroukoliv metodou má senzitivitu 55-73 % a specifitu 74-78 % a je v současnosti nedostatečné (192-195). Důvodem je jednak reaktivní zvětšení uzlin, jednak že již uzliny o průměru 5 mm a menší mohou být metastaticky postižené. Proto je třeba hodnotit postižení uzlin k indikaci neoadjuvantní terapie velmi opatrně. Dále je třeba brát v potaz, že přesnost jednotlivých metod závisí podstatnou měrou na hodnotícím. To platí zejména pro CT. Zejména hodnocení mezorektální fascie je důvodem, proč většina odborníků dává při lokálním stagingu přednost MRI. S výjimkou krátkodobé radioterapie neoadjuvantní radiochemoterapie snižuje přesnost všech diagnostických metod.

4.8.6.	Doporučení založené na expertním konsensu	2008
Síla doporučení	V jednotlivých případech může být užitečné vyšetření:	Úroveň vědeckého důkazu
?	Anorektální manometrie	4
EK	Gynekologické vyšetření	
EK	Cystoskopie	
	Silný konsensus	

Background

Při hodnocení análního sfinkteru anorektální manometrie nemění výsledek digitálního vyšetření, jen v nejistých případech může usnadnit rozhodnutí o zachování svěrače. Při podezření na infiltraci měchýře je vhodná cystoskopie. Gynekologické vyšetření má být provedeno při podezření na postižení vagíny, uteru nebo adnex. Na rozdíl od dřívějších doporučení vyšetření močového sedimentu není při nádoru rekta nebo sigmoidea namístě, protože je příliš nespecifické.

4.9. Operace kolorektálního karcinomu s kurativním cílem – dosažením statutu R0

4.9.1. Peroperační staging

4.9.1.1.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Peroperační inspekce a v případě otevřené operace palpační vyšetření jater má být provedeno u všech operovaných, včetně těch, u nichž nebylo z předoperačního vyšetření vysloveno žádné podezření. Pokud je předoperační diagnostika dokonalá, nepřináší peroperační ultrazvukové vyšetření žádný prospěch k průkazu metastáz.	
	Konsensus	

Background

V současnosti je kvalita CT a MRI vyšetření natolik vysoká, že neplánovaně se během operace obvykle palpací a inspekci prokážou pouze drobné subserózní jaterní metastázy (menší než 2 mm). Senzitivita intraoperační sonografie s kontrastem je velmi vysoká (v jedné studii až 100 %) (199).

4.9.2. Intraoperační patologické vyšetření

Rychlé vyšetření (zmrazovací) má být provedeno jen tehdy, má-li přímé důsledky. Nejčastější indikací je potvrzení metastáz, zejména na peritoneu, v játrech nebo v nespádových lymfatických uzlinách. Další užití se týká vyšetření okrajů resekce nebo excize a potvrzení, že tyto okraje jsou prosty nádoru. Toto potvrzení nemusí být z rychlého vyšetření dostatečné.

V případě hluboko ležícího karcinomu rekta může rychlé vyšetření aborálního resekčního okraje pomoci rozhodnout, zda provést resekci nebo extirpaci rekta.

Při segmentálních resekcích velkých polypů tlustého střeva, zejména vilózních, u nichž selhalo předoperační potvrzení invazivního novotvaru, není potvrzení malignity pomocí rychlého vyšetření obvykle možné z technických důvodů (vyšetření mnoha tkáňových řezů). Proto je v takových případech doporučeno provést resekci podle onkologických pravidel.

V případě, že nádor adhezuje do sousedních orgánů a z makroskopického hodnocení nelze rozhodnout, zda se jedná o prorůstání nebo pouze o peritumorózní reakci, jsou biopsie kontraindikovány pro riziko možné diseminace nádorových buněk spojené s kratším přežitím (200). Proto je třeba u všech nádorů adherujících do sousedních orgánů a tkání provést jejich en-bloc resekci.

4.9.2.1.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Není-li zřejmá etiologie jaterních lézí, je třeba provést histologické vyšetření.	
	Konsensus	

Background

V případě, že se předpokládá terapeutická intervence jaterních lézí, měla by být provedena punkční biopsie přes zdravý jaterní parenchym. V žádném případě se neprovádí incizní biopsie. Malé léze mají být kompletně odstraněny excizí a zhodnoceny excizní biopsií.

4.9.2.2.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Biopsie sentinelové uzliny nemá při CRC žádný význam.	
	Konsensus	

Background

Biopsie sentinelové uzliny se provádí při maligním melanomu a nádorech prsu. Cílem je vyloučit zbytečně extenzivní disekci, která by mohla zvýšit morbiditu u nemocných s histologicky negativními sentinelovými uzlinami.

Se zavedením laparoskopické chirurgie proběhla diskuze, zda by limitované resekcce se sentinelovou uzlinou byly možné i při kolorektálním karcinomu. Dále bylo zkoumáno, zda-li by ultra-stagingové vyšetření sentinelové uzliny (imunohistochemické vyšetření) ovlivnilo nádorový staging a potřebu adjuvantní léčby (201, 202).

4.10. Kurativní (radikální) resekce karcinomu kolon

4.10.1 Rozsah odstranění/disekce uzlinového postižení

Lymfatické metastázování nádorů tlustého střeva pravidelně postupuje longitudinálně na obě strany od nádoru do parakolických lymfatických uzlin, pak do intermediálních lymfatických uzlin a podél radiálních arterií do centrálních lymfatických uzlin při odstupu cév. Parakolické metastázy nikdy nepřekračují vzdálenost než 10 cm (203-205).

Rozsah resekce tlustého střeva vyplývá z přerušení zásobujících tepen. Nádorové metastázy v oblasti terminálního ilea se objevují zřídka a pouze při velmi pokročilém nádoru (206). Při pravostranné hemikolektomii je proto dostatečná resekce jen 10 cm ilea u karcinomu céka a vzestupného tračníku odstranění lymfatických uzlin koreluje s prognózou (207,208).

Karcinomy v oblasti jaterního ohbí metastázuji centrálně cestou ileokolické arterie a pravé kolické arterie, proto obě tyto cévy musí být přerušeny a podvázány centrálně. Nicméně pravá kolická arterie odstupující přímo z horní mezenterické tepny je přítomna u méně než 15 % všech případů (209).

Jestliže tato tepna není přítomna, je třeba centrálně podvázat pravostranné tepenné větve od a. colica media. Velké omentum je třeba resekovat jen tehdy, souvisí-li přímo s nádorem.

Rozsah resekce při extenzivní hemikolektomii (proximální části) zahrnuje centrální přerušení ileokolické arterie, pravé kolické arterie (pokud je přítomna) a středních kolických arterií. Distální resekční okraj tak je v levé polovině transverza. Nádory pravé a střední části tračníku metastázuji také cestou velkého omenta k antru žaludku a hlavy pankreatu (204). Vedle skeletizace velké kurvatury žaludku a resekce pravostranné gastroepiploické tepny je třeba resekovat pravou polovinu omenta a lymfatické uzliny kraniálně od hlavy pankreatu.

Nádory střední části tračníku metastázuji podél mediokolických cév a levé kolické arterie k horní mezenterické tepně. Při nádoru transverza se resekují obě kolická ohbí. Při metastázách směrem k velké kurvatuře žaludku je třeba provést resekci části omenta přiléhající k nádoru a skeletizaci velké kurvatury s odstraněním lymfatických uzlin. Omentum s cévami je třeba odstranit do vzdálenosti 10 cm na každou stranu od nádoru.

Nádory slezinného ohbí tračníku metastázuji podél mediokolických cév a levé kolické tepny. Centrální přerušení a podvaz se týká těchto tepen. Zvýšení radikality resekce odstraněním také dolní mezenterické tepny nebylo potvrzeno. Střevní kontinuitu po resekci transverza lze obnovit ascendo - sigmoideo anastomózou. Pro riziko metastatického postižení má být odstraněna kompletně také levá polovina omenta. Při pokročilém nádoru mají být odstraněny uzliny vlevo při dolní hraně pankreatu v rozsahu od isthmu k jeho ocasu.

Při nádorech sestupného tračníku se provádí levostranná hemikolektomie, případně s centrálním přerušením a podvazem dolní mezenterické tepny. Distální resekční okraj je v horní třetině rekta, proximální ve slezinném ohbí. Adherující omentum se resekuje.

Nádory sigmoidea metastázuji podél dolní mezenterické tepny. Na proximální straně se střevo resekuje na sestupném tračníku s centrálním přerušením a podvazem dolní mezenterické tepny. Pro resekci na distálním okraji platí pravidla, jako pro nádory horní třetiny rekta. Nezbytná je bezpečnostní vzdálenost nejméně 5 cm od distálního okraje.

Background

Ve 2-4 % případů s lymfatickým postižením se metastázy najdou při odstupu dolní mezenterické tepny (210,211).

4.10.2. Kompletní excize mezokolon (Complete mesocolic excision – CME).

4.10.2.1.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Součástí operace pro karcinom tlustého střeva kompletní excize mezokola.	
	Konsensus	

Background

V mezokolu shodně jako mezorektu kryje fascie jako obálka lymfatické uzliny a cévy mezokola.

Podobně jako TME při karcinomu rekta se provádí CME při karcinomu tlustého střeva. Cílem je dosáhnout maximální radikalitu a odstranit co největší počet lymfatických uzlin v kompartmentu preparací v embryologicky založené vrstvě, s centrálním přerušáním a podvazem zásobujících cév.

CME vede k vysoké kvalitě disekce (212,213). Nezdá se, že zvýšení radikality je spojeno s vyšším počtem komplikací (214). Dosavadní údaje ukazují zvýšení přežití u nemocných, u nichž byla provedena CME (212).

Morfometrické vyšetření resekatu tlustého střeva by mohlo v budoucnosti posloužit k objektivitě tohoto vyšetření.

4.10.3. Kurativní (radikální) resekce karcinomu rekta

Součástí radikální operace karcinomu rekta je vedle úplné reseky rekta s nádorem částečné nebo úplné odstranění mezorekta, včetně regionálních lymfatických uzlin. Jen v přísně vybraných indikacích je možná kurativní resekce podle jiných pravidel. Mezi základní operační výkony, které jsou po stránce onkochirurgické radikality rovnocenné, patří:

- (Nízká) přední resekce rekta
- Abdominoperineální extirpace rekta
- Intersfinkterická resekce rekta (abdomino-perianální resekce rekta). Tato operace vyžaduje specializaci

V případě nízké přední reseky a intersfinkterické reseky je nezbytné dosažení bezpečné vzdálenosti od nádoru i na aborálním resečním okraji.

Za splnění všech podmínek je možné provést svěrač zachovávající operaci k udržení kvality života. Při nedostatečné funkci svěrače je namíste plánovat trvalou kolostomii a rektum resekovat s dosažením bezpečného distálního okraje nebo rektum extirpovat.

4.10.3.1. Hlavní onkochirurgické zásady operací pro nádor rekta

Cílem chirurgické léčby je kromě reseky střeva s nádorem odstranění regionálních lymfatických uzlin včetně dolní mezenterické tepny a levostranné kolické tepny. Centrální přerušování dolní mezenterické tepny při jejím odstupu nemá žádný prognostický význam, je ale často nezbytné z technických důvodů k mobilizaci levé poloviny tračnicku užité k rekonstrukci (215). Některé anatomické studie ale potvrzují, že anastomózu lze hluboko v pánvi založit i bez podvazu této tepny (216). Žádný prospěch z disekce lymfatických uzlin při odstupu dolní mezenterické tepny proximálně k odstupu levé kolické tepny nebyl prokázán (úroveň evidence 2b) (217-220).

- Při nádoru střední a distální třetiny rekta je třeba odstranit mezorektum kompletně, při nádorech horní třetiny rekta částečně. Disekce má být ostrá, v anatomickém prostoru, mezi fascia pelvis visceralis a parietalis (TME) (221,222).
- Je třeba respektovat dostatečnou bezpečnostní vzdálenost (viz dále).
- Při prorůstání je indikována en-bloc resekce nádoru s přiléhajícími orgány (multiviscerální resekce) jako prevence lokální diseminace nádorových buněk (223).

- Je třeba chránit autonomní nervové plexy (hypogastrické nervy, dolní a horní plexus) (224) .

4.10.3.1.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑↑	Disekce laterálních lymfatických uzlin v pánvi v průběhu vnitřní ilické tepny a jejích větví nemá být prováděna bez prokázaného podezření metastatického postižení. Zvyšuje perioperační mortalitu bez onkologického prospěchu.	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(225-228)	
	Silný konsensus	

4.10.3.2. Operace nádoru horní třetiny rektu

4.10.3.2.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑?	Při nádoru horní třetiny rektu má být provedena parciální excize mezorekta do vzdálenosti 5 cm distálně od makroskopické hranice nádoru, měřeno in vivo. Mezorektum má být přerušeno horizontálně bez zužování (bez konizace).	
Úroveň vědeckého důkazu 3b	(229-233)	
	Silný konsensus	

Background

Důvodem postupu je, že při T3 a T4 nádorech jsou jen zřídka satelitní nebo uzlinové metastázy dále než 4 cm od makroskopických okrajů nádoru měřeno na histologickém řezu po fixaci a bez napětí.

4.10.3.3. Operace nádoru střední a distální třetiny rektu

4.10.3.3.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2008
Síla doporučení ↑↑	Při operaci nádoru střední a distální třetiny rektu má být provedena totální mezorektální excize (TME) až k pánevnímu dnu, se zachováním horního a dolního hypogastrického plexu a hypogastrických nervů.	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(234-235)	

	Silný konsensus
--	-----------------

4.10.3.3.2.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2008
Síla doporučení ↑?	Při dobře nebo středně diferencovaných low-grade nádorech distální třetiny rekta je 1-2 cm bezpečnostní vzdálenost dostatečná. Při high-grade nádorech (G3/4) je třeba zachovat širší bezpečnostní okraj.	
Úroveň vědeckého důkazu 2b	(236-239)	
	Silný konsensus	

4.10.3.3.3.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑?	Při nádorech po neoadjuvantní chemoterapii stačí bezpečnostní okraje 0,5 cm, aby se předešlo případné exstirpaci rekta. Při pochybnosti o nepřítomnosti nádoru v distálním resekcčním okraji má být provedeno rychlé histologické vyšetření (zmrazovací).	
Úroveň vědeckého důkazu 2b	(240-241)	
	Konsensus	

Při nádorech distální třetiny rekta záleží volba výkonu na lokalizaci nádoru (vzdálenosti od vnitřního ústí análního kanálu), velikosti nádoru, prostoru pánevní úžiny a dodržení distálního bezpečnostního okraje. Podle vzdálenosti se založí kolorektální nebo koloanální anastomóza. Pro velmi nízkoležící nádory je alternativou k exstirpaci rekta intersfinkterická resekce. Podmínkou je nepostižená puborektální klička, plně funkční svěrač anu a dosažení bezpečných resekcčních okrajů. Operace vyžaduje specializaci. Nelze-li podmínky splnit, je výkonem volby abdominoperineální exstirpace rekta.

4.10.3.4. Rekonstrukce po nízké přední resekcí

Po nízké střední resekcí s anastomózou v blízkosti análního svěrače mohou následovat významné funkční poruchy. Jejich vznik závisí na volbě rekonstrukce v závěru operace. Možnosti rekonstrukce jsou:

- Přímá kolo-anální anastomóza.
- Kolon-J-pouch.
- Transverzální koloplastika.
- Side-to-end anastomóza.

4.10.3.4.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑↑	K obnově střevní kontinuity po nízké střední resekcí by neměla být zakládána přímá koloanální anastomóza, i pokud je to anatomicky možné, a to pro lepší funkční výsledky.	
Úroveň vědeckého důkazu 1a	(242)	
	Silný konsensus	

4.10.3.4.2.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Úroveň vědeckého důkazu 1a	Z různých způsobů rekonstrukce kontinuity jsou nejlepší funkční výsledky po kolickém J-pouchi.	
	(242-243)	
	Silný konsensus	

4.10.3.4.3.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Úroveň vědeckého důkazu 1b	Z funkčního hlediska je příčná koloplastika horší než kolický J-pouch.	
	(243-244)	
	Silný konsensus	

4.10.3.4.4.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Úroveň vědeckého důkazu 2a	Lateroterminální (side-to-end) anastomóza může být stejně dobrá jako kolický J-pouch.	
	(245)	
	Silný konsensus	

Background

Nevýhody přímé koloanální anastomózy byly prokázány. V průběhu prvních dvou let po operaci je vyšší počet stolic, horší kontinence a s tím související kvalita života (242). K prevenci vyprazdňovacích

problémů stačí, aby raménka J-pouche nebyla delší než 6 cm (246). Jediná větší prospektivní randomizovaná studie srovnávající výsledky různých způsobů rekonstrukce prokázala, že J-pouch bylo technicky možné založit u 74 % operovaných. Ve srovnání s příčnou koloplastikou byl J-pouch lepší v počtu stolic i ve skóre inkontinence. Závěr, jaká anastomóza je nejlepší, dosud chybí (244,245).

4.10.3.5. Rozhodnutí zachovat svěrač

4.10.3.5.1	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Nádor vylučující resekci se zachováním svěrače může po radiochemoterapii regredovat a díky regresi umožnit resekci se zachováním svěrače. Proto je třeba po radiochemoterapii vyšetřovat znovu, ale ne dříve než po 6 týdnech od jejího ukončení.	
	Silný konsensus	

Background

Redukce masy nádoru při nízkoležících tumorech je jedním z důležitých aspektů zachování svěrače. To by mělo být výhodou neoadjuvantní radiochemoterapie. Bohužel, tento efekt nebývá prokazatelný během prvních týdnů po jejím dokončení. Proto způsob operace nelze určit dříve, než skončí a odezní neoadjuvantní radiochemoterapie (247). Zobrazovací metody nejsou pomocí při hodnocení této léčebné odpovědi (248).

4.10.3.6. Postup při kompletní odpovědi na neoadjuvantní léčbu

4.10.3.6.1	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Od operace lze ustoupit v případě, že po neoadjuvantní radiochemoterapii nádor regreduje a nelze jej prokázat klinickým, endoskopickým nebo zobrazovacím vyšetřením. K takovému postupu je třeba pacientův souhlas, včetně souhlasu s krátkými intervaly kontrol během dlouhodobého sledování, které by mělo trvat nejméně 5 let.	
	Konsensus	

Background

Brazílská studie o 265 pacientech s karcinomem rekta prokázala, že po neoadjuvantní léčbě nebyl nádor prokazatelný u 26,8 % z nich. Tito pacienti nebyli operováni a byli jen dále sledováni (249). Po sledování s mediánem 57,3 měsíců 2 pacienti (2,8 %) měli endoluminální relaps a u 3 pacientů (4,8 %) se objevily vzdálené metastázy. Autoři uzavírají, že u nemocných s kompletní léčebnou odpovědí po neoadjuvantní radiochemoterapii může být dostatečné jen sledování. Je třeba připomenout, že se nejednalo o randomizovanou studii, a že podobné výsledky nebyly dosaženy jinde než v Brazílii.

4.10.3.7. Exstirpace rekta

4.10.3.7.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑?	Nízkoležící nádory rekta s infiltrací análního kanálu nebo svěrače, které nelze operovat se zachováním svěrače, je třeba odstranit abdomino-perineální exstirpaci rekta. Exstirpace má být cylindrická a mají být odstraněny i levátory.	
Úroveň vědeckého důkazu 3b	(250)	
	Konsensus	

Background

Při exstirpaci rekta je vyšší počet pozitivních laterálních okrajů než při resekcí (250). Onkologické výsledky jsou horší, než při „svěrač zachovných výkonech“ při srovnatelném stadiu nádoru. Extralevátorová „cylindrická“ resekce umožňuje lépe dosáhnout bezpečných okrajů a může být vnímána jako metoda volby bez hodnocení v randomizovaných studiích (207).

4.10.3.7.2.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ?	Defekty na perineu po neoadjuvantní radiochemoterapii a nehojící se rány lze zmenšit nebo zhojit pomocí plasticko-chirurgické rekonstrukce myokutánním lalokem.	
Úroveň vědeckého důkazu 3b	(251)	
	Konsensus	

Background

Počet poruch hojení rány na perineu je vysoký zejména po neoadjuvantní radioterapii. Možnost užít různé druhy plasticko-chirurgické rekonstrukce závisí na individuálním rozhodnutí, do kterého patří anatomické podmínky, pravděpodobnost sekundární morbidit na odběrové straně a dostupnost kvalifikovaného chirurgického odborníka – plastického chirurga (251).

4.10.4. Založení stomie

4.10.4.1.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Nízká/velmi nízká přední resekce rekta s TME a hluboko ležící anastomózou má být zajištěna přechodnou derivační stomií.	
	Silný konsensus	

4.10.4.2.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Kolostomie a ileostomie jsou jako derivační stomie rovnocenné.	
	Silný konsensus	

Protektivní stomie snižuje morbiditu zvláště při klinicky významném selhání anastomózy a akutních relaparotomiích (252). Počet permanentních stomií je v dlouhodobém výhledu stejný, i když se vyloučí primární stomie (253). Ileostomie a kolostomie jsou v protekci anastomózy rovnocenné, recentní meta-analýzy favorizují ileostomii (254-256).

4.10.4.3.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	O plánu založit stomii má být pacient informován co nejdříve.	
	Silný konsensus	

4.10.4.4.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Místo stomie je třeba vyznačit již před operací.	
	Konsensus	

4.10.4.5.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Ileostomie má prominovat > 1 cm na úrovni kůže, kolostomie jen nepatrně.	
	Silný konsensus	

Background

Před operací se založením stomie má ošetřující lékař a stomasestra pacienta o stomii informovat. Pokud lze, mělo by být pacientovi nabídnuto setkání se stomikem z dobrovolnické skupiny. Místo stomie může vyznačit trénovaná sestra nebo stomaterapeutka. Za správné značení je ale zodpovědný lékař, stejně jako za konstrukci. K vyhledání nejlepší pozice je třeba vyznačit místo stomie vleže, vsedě a vstoje.

Během pooperační péče je třeba ověřit, zda pacienti jsou soběstační a zda jejich rodiny či pečující osoby jsou schopny zajistit péči o stomii. Irigace má být nabídnuta individuálně. Předoperační

značení stomií a péče stomaterapeutů snížila podle některých studií počet pooperačních stomických komplikací (256). Prospektivní studie uvádí, že předoperační stomaporadenství usnadňuje pooperační stomapěči (257).

4.10.5. Lokální excize nádorů rekta

4.10.5.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2008
Úroveň vědeckého důkazu 1b	Lokální excize nádoru rekta (v celé síle stěny) je jako jediná léčba doporučena pouze pro T1 nádory s průměrem do 3 cm, dobře nebo středně diferencovaných, bez lymfatické nebo vaskulární invaze (histologicky low-risk). Požadavek: R0 resekce.	
	(258-261)	
	Silný konsensus	

Background

I u low risk nádorů je riziko lokální recidivy po excizi vyšší než po radikální operaci, ale excize vedou k nižší morbiditě a mortalitě a k lepším funkčním výsledkům než radikální operace. Prospěch a rizika operace musí být zvažována zvláště pro každého pacienta (258-261). Předpokládá se, že transanální endoskopické mikrochirurgické metody jsou lepší než otevřená transanální excize (262,263).

Dosud nebyla dosažena shoda ve vztahu sm-klasifikace a klasifikace „low-risk“ a „high-risk“. T1 nádory s hlubokou infiltrací submukózy (sm3, podle některých dokonce sm2) mají být dle jiných autorů a doporučení hodnoceny jako „high-risk“ a ošetřeny radikální operací (264-267).

4.10.5.2.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2008
Síla doporučení ↑?	U T1 high-risk nádorů (G3/4 s/nebo lymfatickou invazí) a u T2 nádorů, je pravděpodobnost lymfatického postižení 10-20%, proto nelze k léčbě doporučit pouze lokální excizi.	
Úroveň vědeckého důkazu 3b	(264, 268)	
	Silný konsensus	

Background

Pokud je již před operací známo, že se jedná o „high-risk“ nádor, měla by operace být radikální. V případě, že se „high-risk“ potvrdí až po lokální excizi a pokračuje se v nejvýše měsíčním intervalu revizní radikální operací, nemá takový postup horší výsledky, než když se primárně operuje radikálně (264,268). V případě, že v takové situaci pacient odmítne radikální operaci, lze zvažovat adjuvantní radioterapii.

4.11. Laparoskopická operace

4.11.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2013
Síla doporučení ↑↑	Laparoskopickou resekci tlustého střeva a konečníku lze provést se shodnými výsledky jako po otevřené operaci za předpokladu, že chirurg má potřebnou zkušenost a operant je správně vybrán.	
Úroveň vědeckého důkazu 1a	(269-273)	
	Silný konsensus	

4.11.2.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Kvalitu resekátu hodnotí a dokumentuje patolog.	
	Silný konsensus	

Background

Laparoskopické kolorektální operace jsou delší, ale řada randomizovaných studií potvrzuje, že krátkodobá perioperační morbidita je nižší než po konvenčních operacích, bez rozdílu v celkové morbiditě a mortalitě (269), v počtu incizionálních hernií, operací pro adheze a počtu lokálních nebo vzdálených recidiv (270, 271). Systematické review a meta-analýzy vykazují shodné dlouhodobé onkologické výsledky zejména při léčbě nádorů tračníku, údaje o laparoskopické léčbě karcinomů rekta nejsou dosud dostatečná. Robustní dlouhodobé výsledky britské CLASSIC-study prokázaly onkologickou bezpečnost laparoskopických operací karcinomu kolon i rekta (272, 273). Jednoznačné podmínky k laparoskopické operativě, které jsou zjevně nutné, zatím nebyly definovány.

4.11.3.	Doporučení založené na expertním konsensu	2013
EK	Nové operační metody (např. robotika, NOTES) nelze doporučovat, protože chybí dostatečná hodnotící data.	
	Silný konsensus	

Background

Robotický systém DaVinci byl v klinické praxi použit v řadě studií k resekci rekta s totální mezorektální excizí (274,275). Robotická operativa zůstává zatím jen experimentální, protože chybí krátkodobé i dlouhodobé onkologické výsledky a srovnání. To platí shodně pro NOTES s transgastrickým, transvaginálním nebo transanálním přístupem včetně extrakce resekátu.

5. Adjuvantní a neoadjuvantní léčba

5.1. Adjuvantní léčba

Předpokladem pro adjuvantní terapii je radikální resekce primárního nádoru (R0). Základem pro indikaci adjuvantní terapie je histopatologický staging (stanovení hloubky invaze stěnou střeva Tis.-T4, přítomnost metastáz v regionálních lymfatických uzlinách N0-2) a klinické vyšetření včetně zobrazovacích metod (vyloučení vzdálených metastáz cíleně játra, plíce, uzliny). Na základě stagingu je onemocnění klasifikováno do jednotlivých klinických stádií a pro každé klinické stádium jsou definovány odpovídající možnosti léčby a následné sledování.

Pro indikaci adjuvantní léčby časného stádia kolorektálního karcinomu je zásadní vyšetření lymfatických uzlin, kde pro stanovení pN0 je třeba vyšetřit 12 nebo více regionálních lymfatických uzlin (UICC 2002) a vyloučit tak přítomnost metastáz v těchto uzlinách.

Na základě TNM klasifikace rozlišujeme klinické stadium: stádium 0 (Tis N0 M0), stádium I (T1/2 N0 M0), stádium II (T3/4 N0 M0), stádium III (jakékoliv T N1/2 M0) a stádium IV (jakékoliv T, jakékoliv N, M1).

Cílem adjuvantní (pooperační léčby) je snížení rizika recidivy onemocnění. V závislosti na klinickém stádiu onemocnění dochází k recidivě onemocnění, které může být lokální 3-24% či v podobě vzniku vzdálených metastáz 25 % (276-285). Přežití 5 let po samostatné chirurgické radikální resekci bez zajišťovací pooperační léčby je pro stádium I 85-95%, stádium II 60-80% a pro stádium III 30-60% (286). Z toho jednoznačně vyplývá, že s narůstajícím stádiem kolorektálního karcinomu bude narůstat benefit z případné pooperační léčby.

Vedení adjuvantní chemoterapie vyžaduje odpovídající zkušenosti a zejména znalost vhodných režimů a úpravy dávky, které je nutné dodržovat pro prevenci případné toxicity léčby. Pokud i tak se projeví klinicky významné projevy toxicity léčby, jejich správný management vyžaduje zkušenosti s jejich řešením. Za všech okolností zvažujeme přínos pooperační léčby (snížení rizika recidivy) ve vztahu k riziku vedlejších nežádoucích účinků léčby (toxicita) u jednotlivého konkrétního pacienta (komorbidita, medikace, věk). Očekávané přínosy léčby a potencionální rizika z této léčby je nutné pacientovi dostatečně vysvětlit a léčbu zahájit s jeho souhlasem.

Za určitých klinických okolností, definovaných celkovým stavem pacienta a jeho schopností spolupráce, je pooperační chemoterapie přímo kontraindikována, protože by s vysokou pravděpodobností měla pro pacienta fatální následky.

Kontraindikace adjuvantní chemoterapie: špatný celkový stav, tj. horší než PS 2 dle WHO klasifikace, nekontrolovaná infekce, jaterní cirhóza Child B a C, závažné kardiovaskulární onemocnění či srdeční selhávání NYHA III a IV, preterminální a terminální selhávání ledvin, limitovaná funkce kostní dřeně a další komorbidity významně ovlivňující očekávané přežívání pacienta.

Kromě celkového stavu je kontraindikací i nemožnost či neschopnost spolupráce pacienta (pravidelné kontroly v průběhu léčby).

5.1.1. Indikace k adjuvantní léčbě časného stádia kolorektálního karcinomu

5.1.1.1. Adjuvantní léčba pro klinické stádium I.

5.1.1.1.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ?	U pacientů po radikální R0 resekci nádoru tlustého střeva ve stádiu I není adjuvantní léčba indikována.	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(287, 288)	
	Silný konsensus	

Background

Pacienti ve stádiu I UICC mají dobrou prognózu po léčebné resekci, dlouhodobé přežití se uvádí 86%. Pacienti s pT2 (UICC Ib) mají častější recidivu (5,6-13%) než pacienti s pT1 nádory (UICC Ia) (2,9 - 4%) recidivy (287,288). U pacientů po radikální R0 resekci nádoru tlustého střeva ve stádiu I není adjuvantní léčba indikována.

5.1.1.2. Adjuvantní léčba pro klinické stadium II

5.1.1.2.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ?	Stádium II. bez rizikových faktorů. Vzhledem k pozitivním výsledkům dosud největší studie QUASAR přínos adjuvantní léčby ve stádiu II bez rizikových faktorů nemůže být zcela vyloučen. Proto by měla být chemoterapie u pacientů zvažována.	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(290)	
	Silný konsensus	

Background

Absolutní přínos adjuvantní terapie ve stádiu II bez rizikových faktorů je mezi 2 a 5%. Souhrnná analýza 7 randomizovaných studií, které srovnávaly přínos adjuvantní chemoterapie u pacientů s kolorektálním karcinomem ve stádiu II ukázala pouze minimální zlepšení : přežívání 5 let bez známek onemocnění (72 ku 76%, $p = 0,049$), celkové 5ti leté přežívání bylo srovnatelné s pacienty bez následné léčby (80 vs. 81%, $p = 0,1127$). Jednotlivé studie se lišily ve složení léčby a zahrnovaly nízké počty pacientů (289). Největší publikovaná studie hodnotící přínos pooperační chemoterapie je randomizovaná studie QUASAR (290). V této studii při sledování 5,5 roku, bylo relativní riziko úmrtí z jakékoliv příčiny významně nižší ve skupině pacientů s adjuvantní léčbou ve srovnání bez léčby (HR 0,82; 95% CI: 0,70-0,95, $p = 0,008$), stejně jako snížení rizika recidivy (HR 0,78; 95% CI: 0,67-0,91, $p = 0,001$), avšak absolutní zlepšení celkového přežití to znamenalo jen 3,6% (95% CI: 1,0-6,0).

5.1.1.2.2.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ↑?	Stádium II. s rizikovými faktory (T4, perforace nádoru, operace v nouzových podmínkách, počet vyšetřených lymfatických uzlin menší než 15). Adjuvantní chemoterapie u pacientů po RO resekci v případě stádia II. s přítomnými rizikovými faktory je indikovaná.	
Úroveň vědeckého důkazu 3b	(208, 298, 306)	

5.1.1.2.3.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ↑?	V případě prokázané nestability mikrosatelitu (MSI-H) by neměla být ve stádiu II provedena adjuvantní chemoterapie.	
Úroveň vědeckého důkazu 2a	(301)	
	Silný konsensus	

Background

Několik studií prokázalo, že špatná prognóza byla spojena s určitými rizikovými situacemi jako je nádor T4, perforace nádoru, operace v nouzových podmínkách a / nebo příliš málo vyšetřených lymfatických uzlin (291,292). Autoři retrospektivní studie zahrnující 1,306 pacientů na základě multivariační analýzy došli k závěru, že kategorie T4 byla spojená se špatným přežíváním bez onemocnění DFS (HR 1,75) (293). K obdobným výsledkům dospěly i závěry dalších studií (294,295). Naopak v další studii (n = 318), kategorie T4 neměla žádný další prognostický význam (296).

V několika studiích, bylo také zjištěno, že počet vyšetřených lymfatických uzlin je nezávislým prognostickým faktorem (297,298). U 222 pacientů s II. stadiem CRC bylo přežití 5 let 49% u pacientů s vyšetřením 6 nebo méně lymfatických uzlin ve srovnání s 68% pacientů se sedmi nebo více vyšetřenými lymfatickými uzlinami (299). Ve studii INT-0089, kde bylo zařazeno 3,411 pacientů ve stadiu II nebo III, kteří byli léčeni adjuvantní terapií s 5-FU, leukovorinem (FA) a / nebo levamisolem nebyl prognostický význam počtu odstraněných uzlin potvrzen. Avšak pacienti s N0-staturem měli nejlepší celkové přežití, pokud je více než dvacet lymfatických uzlin odstraněno (298). V multivariační analýze byl prokázán počet vyšetřených lymfatických uzlin jako nezávislý prognostický faktor. Obdobně vyzněly výsledky analýzy databáze SEER (300). V multivariační analýze bylo prokázáno snížení úmrtnosti na nádorové onemocnění o 20,6% u pacientů s vyšetřeným počtem uzlin 15 ve srovnání s pacienty, u kterých bylo vyšetřeno pouze 1-7 uzlin. I když výsledky studií jsou heterogenní ohledně přesného počtu lymfatických uzlin, které mají být vyšetřeny, je doporučeno jako minimum vyšetření 12 lymfatických uzlin.

Stádium II MSI-H vs MSI-L/MSS. 10-15% všech sporadických kolorektálních karcinomů je s mikrosatelitovou nestabilitou (MSI). Mikrosatelitová nestabilita je způsobena vadami nesprávného zpracování DNA - (MMR) systém což je způsobeno inaktivací MLH 1, MSH 2, MSH 6, a PMS 2. Pacienti s nádorem MSI-H stádium II mají významně lepší prognózu onemocnění a chemoterapie na bázi 5-fluoropyrimidinů u těchto pacientů výsledky léčby nezvyšuje. Tento pozitivní prognostický efekt byl pozorován i pro pacienty stádia III, i když výsledky nebyly tak přesvědčivé jako pro stádium II (301).

5.1.2. Adjuvantní chemoterapie u stádia II

5.1.2.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ↑?	K pooperační chemoterapii u stádia II je indikovaná chemoterapie na bázi 5-fluoropyrimidinů.	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(310)	
	Silný konsensus	

Background

Pro klinické stádium II je zvažována pooperační chemoterapie jako alternativa pouhé dispenzarizaci. Benefit pooperační léčby narůstá s klinickým stádiem onemocnění, viz. předchozí kapitola.

V klinické praxi máme několik možností: režimy na bázi 5-fluoropyrimidinů v kombinaci s leukovorinem (FUFA), kontinuální režim FUFA v kombinaci s oxaliplatinou FOLFOX a eventuálně bolusový režim FLOX. Další možností je kapecitabin. Režimy na bázi irinotekanu neprokázaly efektivitu v adjuvantní indikaci stejně jako případná kombinace chemoterapie s cílenou léčbou VEGF či EGFR inhibitory (bevacizumab, cetuximab, panitumumab).

Na ASCO v roce 2007 (302) byl účinek adjuvantní pooperační chemoterapie (FOLFOX4 versus FUFA) pro klinické stádium II hodnocen v analýze podskupin. Chemoterapie na bázi oxaliplatin neprokázala zlepšené přežití bez onemocnění DFS (HR 0,84, 95% CI: 0,62-1,14, p = 0,258) ani celkové přežití (HR 1,0, 95% CI 0,71-1,42). Tyto výsledky byly potvrzeny i v aktualizovaných analýzách studie: celkové přežití 10 let 79,5% ku 78,4%, HR 1.00, p=0,98 (303). Tento výsledek platil i pro pacienty stádium II s rizikovými faktory. Obdobný výsledek byl i pro bolusovou chemoterapii na bázi oxaliplatin, tj. režim FLOX (304).

Několik randomizovaných studií prokázalo marginální snížení rizika recidivy onemocnění a prodloužené přežití při pooperační chemoterapie 5-FU v kombinaci s leukovorinem (305-309) u pacientů ve stádiu II. Signifikantní benefit byl prokázán spíše pro stádium III.

5.1.3. Význam adjuvantní léčby u pacientů nad 70 let

5.1.3.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ↑?	Pooperační chemoterapie u stádia II je jednou z možností dalšího postupu i u pacientů vyššího věku. Z důvodu samotného věku by neměla být vynechána adjuvantní chemoterapie. U pacientů starších 75 let však neexistují dostatečné důkazy pro provedení adjuvantní chemoterapie. Preferovány jsou režimy na bázi 5-fluoropyrimidinů. Pacienti ve věku nad 70 let by neměli užívat léčbu obsahující oxaliplatinu. Starší pacienti měli vyšší míru nežádoucích účinků.	
Úroveň vědeckého důkazu 2b	(304, 310)	
	Konsensus	

Background

Adjuvantní léčba u pacientů nad 70 let stadium II.

Údaje z prospektivních randomizovaných studií o vlivu adjuvantní chemoterapie u starších pacientů jsou omezeny. Důvodem je to, že ve většině studií bylo jako kritérium pro zařazení zahrnuto věkové omezení. Studie MOSAIC tedy nezahrnovala pacienty > 75 let (310). Přestože studie NSAPB C-07 neměla věkovou hranici, pouze 396 z původních 2 409 pacientů bylo starších než 69 let. Proto otázka vlivu věku na podávání adjuvantní chemoterapie vyžaduje souhrnnou analýzu klinických studií. Souhrnné analýzy studií NSAID-C08, XELOXA, X-ACT a AVANT ukázaly (311), že poměr rizika adjuvantní léčby oxaliplatinou dosáhl 0,78 pro celkové přežití u pacientů > 69 let. Léčba byla provázena vyšší mírou nežádoucích účinků. Srovnatelné údaje lze nalézt ve studii NO16968 (312). V další studii byl poměr rizik u sedmiletého OS pro osoby starší 69 let 0,91 (0,66-1,26). Obdobné výsledky potvrdila analýza databáze ACCENT (313). Zatímco podávání kapecitabinu ukázalo svou účinnost u starších osob, kombinace fluoropyrimidinu a oxaliplatinu nebyla u starších osob účinná (314). Věk pacienta tedy nemá jako jediný faktor prediktivní hodnotu. U starších pacientů je však přínos adjuvantní léčby menší a zároveň riziko toxicity větší.

Adjuvantní léčba u pacientů do 69 let stádium II.

Souhrnné analýzy studií NSAID-C08, XELOXA, X-ACT a AVANT ukázaly, že při terapii FOLFOX / XELOX (311) poměr rizika adjuvantní léčby oxaliplatinou dosáhl u mladších pacientů do 69 let HR 0,62 a měli z léčby obsahující oxaliplatinu významně větší přínos než pacienti starší. Srovnatelné údaje lze nalézt ve studii NO16968 (312). V další studii srovnávající chemoterapii XELOX s bolusovým režimem FUFA byl poměr rizik u sedmiletého OS pro osoby mladší 70 let 0,80.

5.1.4. Zahájení adjuvantní léčby

5.1.4.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ↑?	Pooperační chemoterapie u klinického stádia II by měla být zahájena co nejdříve.	
Úroveň vědeckého důkazu 3b	(315, 316)	
	Silný konsensus	
5.1.4.2.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
	Pooperační chemoterapie u klinického stádia II by měla být zahájena ideálně do 8 týdnů od chirurgické resekce.	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(315-317)	
	Silný konsensus	

Background

Pooperační chemoterapie u pacientů ve stádiu II mírně zlepšuje výsledky léčby, cca o 2-5% výsledky přežití 5 let. Pooperační chemoterapie je alternativou k následné dispenzarizace bez

pooperační chemoterapie. Benefit pooperační chemoterapie narůstá postupně s klinickým stádiem a v přítomnosti rizikových faktorů. Před zahájením pooperační chemoterapie zvažujeme přínosy a rizika s ohledem na aktuální klinický stav pacienta. Různí pacienti vyžadují různě dlouhou dobu rekonvalescence po chirurgické resekci a v některých případech je s indikací pooperační léčby nutno vyčkat do zlepšení celkového stavu pacienta. V tomto případě je nutné znát, jak dlouho můžeme se zahájením léčby vyčkat, aby případná adjuvantní chemoterapie byla ještě smysluplná. Randomizované studie k této otázce neexistují. V literatuře byly publikovány pouze retrospektivní analýzy a meta-analýzy zaměřené na tuto problematiku, avšak nerozlišují stádium II a stádium III onemocnění. Většina analyzovaných pacientů v analyzovaných souborech byla tedy indikovaná k adjuvantní chemoterapii pro klinické stádium III. V retrospektivní meta-analýze klinických studií bylo celkově hodnoceno 17645 pacientů (315). Z výsledků vyplynulo, že zahájení adjuvantní chemoterapie s odstupem 8 týdnů a více od chirurgické resekce vedlo ke zhoršení mediánu přežití (OS) HR: 1,20; 95%CI 1,15-1,26, avšak nevedlo ke zhoršení doby do relapsu onemocnění (RFS). Tyto výsledky byly potvrzeny i v dalších publikacích (316-319). Holandští autoři publikovali retrospektivní analýzu dat onkologického registru. Celkově analyzovali 6620 pacientů indikovaných k adjuvantní chemoterapii a termín do zahájení chemoterapie byl rozdělen do několika podskupin: ≤ 4, 5-6, 7-8, 9-10, 11-12 a 13-16 týdnů (316). Zahájení léčby 5-8 týdnů od operace ve srovnání se 4 týdny nevedlo ke zhoršení celkového přežití: HR pro 5-6 týdnů 0,9 (0,79-1,11), HR pro 7-8 týdnů 1,1 (0,91-1,1). Zahájení léčby po 8 týdnech od chirurgické resekce v Holandské retrospektivní analýze (316) mělo negativní vliv na celkové přežití: HR pro 9-10 týdnů 1,4 (1,21-1,68), HR 11-12 týdnů 1,3 (1,06-1,59) a HR 13-16 týdnů 1,7 (1,23-2,23). Obdobně byly potvrzeny výsledky i v další studii, kde u pacientů s odstupem 60 dní od chirurgické resekce došlo opět ke zhoršení celkového přežívání oproti pacientům s léčbou zahájenou do 60 dní, HR nad 60 dní 2,17 CI 95% (1,08-4,36)(317).

5.2. Perioperační léčba nádorů rekta

5.2.1. Perioperační léčba u stádia I karcinomu rekta

5.2.1.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ↑↑	Perioperační léčba u stádia I karcinomu rekta není indikovaná	
Úroveň vědeckého důkazu 2b	(320, 322)	
	Silný konsensus	

Background

Pacienti s nádory rekta stádium I (T1/2 N0). Standardní léčebnou metodou pro karcinomy rekta stádium I je radikální operace (320). V rámci randomizované studie bylo procento recidiv onemocnění po samostatné chirurgické léčbě 14%, ale v této studii nebyla prováděna TME (321). Studie TME vykázala po 10 letech bez předoperační radioterapie 3% recidiv (320). Tyto výsledky byly potvrzeny i v britské studii MRC CR07, kde procento recidivy po 3 letech bylo 1,9% (322). Problematika předoperační, krátkodobé radioterapie s ozářením 5x5 Gy byla opakovaně studována u pacientů s nádorem rekta ve stadiu I. Iniciální randomizovaná švédská studie prokázala významný přínos z hlediska prevence lokální kontroly 4,5% oproti 14% po 13 letech, p = 0,009, ale

v této studii nebyla prováděna TME a procento rekurencí ve srovnávacím rameni se samostatnou chirurgickou resekci je nepříjemně vysoké (321). Mladší holandská „studie TME“ také vykazala číselně významné snížení rizika lokální recidivy v rameni s předoperační krátkodobou radioterapií <1% (321). Tyto výsledky byly potvrzeny i v britské studii MRC CR07, kde procento recidivy po 3 letech bylo 2,85 (322). U pacientů s T1N0-vysokým rizikem (G3 / 4, L1, V1, průměr větší než 3 cm, SM3) nebo s nádorem T2N0, kteří odmítají excisi, radio (chemo) terapie s následnou transanální endoskopickou lokální excisi je metodou volby. Stejně jako v případě dosažení kompletní remise je jen sledování (323-327). Jedná se však o nejistý postup a vyžaduje další prospektivní studie.

5.2.2. Perioperační léčba u stádia II karcinomu rekta

5.2.2.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ↑↑	Ve stádiu UICC II (cT3 / 4) by měla být provedena neoadjuvantní chemoradiace nebo krátkodobá radioterapie v nádorech v dolní a střední třetině konečníku.	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(320, 328, 332, 333, 337, 339)	
Konsensus		

5.2.2.2.	Doporučení založené na expertním konsensu	2017
EK	V následujících výjimečných případech může být primární resekce provedena u pacientů s rakovinou konečníku v UICC stadiu II / III: - nádory cT1 / 2 ve spodní a střední třetině s podezřením na postižení lymfatických uzlin - nádory cT3a / b ve střední třetině s pouze omezenou MRI Infiltrace do periferní adipózní tkáně (cT3a: <1 mm, cT3b: 1-5 mm) a bez podezření na metastázy v mizních uzlinách nebo mimovětní cévní invazi (EMVI) s přiměřeným zabezpečením kvality diagnostiky MRI a operace TME.	

5.2.2.3.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ↑↑	Karcinom konečníku v horní třetině bez rizikových faktorů pro lokální recidivu by měla být primárně léčena a adjuvantně léčena analogicky ke karcinomu tlustého střeva	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(321)	
	Konsensus	

5.2.2.4.	Doporučení založené na expertním konsensu	2017
EK	Rizikové faktory u karcinomu horní třetiny konečníku (např. T4, mrCRM +,	

	klinicky evidentní a rozsáhlé postižení lymfatických uzlin) mohou být indikací k předoperační radiochemoterapii.
--	--

5.2.2.5.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ?	Neoadjuvantní radioterapii lze podat buď jako krátkodobé ozařování 5 x 5 Gy následované okamžitým chirurgickým zákrokem nebo jako konvenčně frakcionovaná radiochemoterapie (1,8-2,0 Gy na 45-50,4 Gy) s intervalem 6-8 týdnů před operací.	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(325)	
	Silný konsensus	

5.2.2.6.	Doporučení založené na expertním konsensu	2017
EK	Předoperační radiochemoterapie by měla být provedena u nádorů T4, v blízkosti nádoru až po mezorektální oblast (<1-2 mm) nebo v hluboko usazených nádorech s plánovanou konzervací sfinkteru.	
	Silný konsensus	

5.2.2.7.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ?	V případě potřeby výraznější redukce nádoru lze krátkodobou radiační léčbu kombinovat s delším intervalem až 12 týdnů do operace (s i bez neoadjuvantní chemoterapie).	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(325)	
	Silný konsensus	

Background

Pacienti s nádorem rekta stadium II (T3/4 N0. Za karcinom rekta se považuje nádor aborálně lokalizovaný, vzdálený do 16 cm od linie dentata měřeno endoskopicky (sigmoideoskopie, rektoskopie). V některých studiích zaměřených na hodnocení efektu neoadjuvance se nádory dělí na nádory dolní třetiny rekta tj. ≤ 6 cm, střední třetiny 6 až ≤ 12 cm a 12 až ≤ 16 cm pro horní třetinu rekta (328-330), v jiných studiích bylo vymezeno dělení 0-5 cm; > 5 - 10 cm a > 10 - 15 cm (331-332). V německé studii zaměřené na hodnocení efektu neoadjuvantní a adjuvantní chemoradioterapie (50,4 Gy v 28 frakcích, v konkomitanci s 5-fluorouracilem 1000 mg / m² / den 1-5 v 1. a 5. RT-týden) u nádorů rekta stádium II a III (CAO / ARO / AIO-94) bylo prokázáno významné snížení lokálních recidiv v rameni s neoadjuvantní terapií (6% ku 13%) ve srovnání s pooperační léčbou po 5 letech, P = 0,006 (328,333). Četnost pooperačních komplikací se nezvýšila po předoperační chemoradioterapii ve srovnání s pacienty bez neoadjuvance (iniciálně operovanými).

Meta-analýzy potvrdily zlepšenou lokální kontrolu při předoperační radioterapii ve srovnání se samotným chirurgickým zákrokem (334,335). Konvenčně frakcionovaná předoperační radioterapie (1,8-2 Gy, do celkové dávky 45 až 50,4 Gy) s konkomitantní aplikací chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu ve dvou randomizovaných studiích vedla k významnému zlepšení lokální kontroly (HR = 0:54, 95% CI 0,41-0,72) (336,337), což bylo potvrzeno i meta-analýzami (338-340). Avšak lepší lokální kontrola v těchto studiích a ani v meta-analýze neprokázala delší dobu do recidivy DFS a ani delší celkové přežití OS.

U nádorů středního rekta cT3, v případě MRI s tenkou vrstvou, menší než 5 mm radiální infiltrace nádoru (cT3a/b) a dostatečnou vzdáleností od mezorektální fascie nemusí být neadjuvantní chemoradioterapie vyžadována (341), předpokládá se lokální riziko recidivy srovnatelné se stádiem I (342).

Ve stádiu II (T3/4) nádorů středního a dolního rekta by měla být provedena neadjuvantní chemoradiace nebo krátkodobá radioterapie.

U nádorů horní třetiny rekta je postup stejný jako v případě nádorů tlustého střeva, tj. iniciační chirurgická resekce.

Výsledky studií zaměřené na hodnocení přínosu krátkodobé předoperační radioterapie ukázaly v některých parametrech zhoršení kvality života v souvislosti s touto formou předoperační léčebné modalit. Po předchozím ozáření 5 x 5 Gy ve srovnání se samotnou operací došlo ke zhoršení některých funkcí (sexuální funkce: erektilní dysfunkce ve 30% po samotné chirurgické resekcii oproti 50% po 5 x 5 Gy + operace: - inkontinence stolice: 37% po operaci vs. 56% po 5 x 5 Gy + resekce (343).

V některých případech může být předoperační chemoradioterapie považována za potenciálně "nadměrnou". Jedná se o případy pacientů, kteří měli špatně diagnostikované postižení lymfatických uzlin (cN +). Citlivost a specifita hodnocení postižení lymfatických uzlin je limitována pro všechny metody stagingu (MRI / endosonografie / CT pánve: citlivost 77%, 57%, 79%, specifita 76%, 80%, 76%, (344). U nádorů cT1/2 s cN + (formálně UICC stupeň III) se primární chirurgická resekce považuje za standardní možnost.

Jako další kritérium pro preferenci primární operace je hloubka invaze do periferní tukové tkáně u nádorů středního rekta cT3. V případě MRI s tenkou vrstvou, menší než 5 mm radiální infiltrace nádoru (cT3a/b) a dostatečnou vzdáleností od mezorektální fascie se pro TME (345) předpokládá lokální riziko recidivy srovnatelné se stádiem I, takže v této konstelaci neadjuvantní radioterapie může být vynechána, jestliže nejsou přítomny žádné další rizikové faktory (např. nízko položený nádor, postižení jasných lymfatických uzlin, EMVI).

5.3. Adjuvantní chemoterapie u nádorů rekta

5.3.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ↑↑	Ve stádiu I UCC (pT1 / 2N0) by neměla být adjuvantní léčba provedena po resekcii R0.	
Úroveň vědeckého důkazu 1b	(320)	
	Silný konsensus	

5.3.2.	Doporučení založené na expertním konsensu	2017
--------	---	------

EK	Při histopatologicky potvrzených rizikových faktorech pro lokoregionální recidivu (zahrnující resekci R1, intraoperační nádorový trh, pCRM +, nedostatečnou kvalitu TME, pT4, pT3c / d, pN2, extranodální nádorová centra v mezorektu, pT3 v dolní třetině konečníku) by se měla adjuvantní chemoradioterapie provádět.
	Konsensus

5.3.3.	Expertní konsenzus	2017
EK	Pokud není adjuvantní chemoradioterapie provedena po primární resekci R0 ve stadiu II / III, měla by být adjuvantní chemoterapie prováděna analogicky s indikačními kritérii a schémata pro karcinom tlustého střeva.	
	Silný konsensus	

5.3.4.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2017
Síla doporučení ?	Doporučení pro nebo proti adjuvantní chemoterapii po neoadjuvantní radiochemoterapii nelze podat na základě stávajících údajů.	
Úroveň vědeckého důkazu 5	(346, 347. 348-350)	
	Konsensus	

Background

Pacienti po chemoradioterapii následované R0 resekci pro karcinom rekta stadium II (T3-4 N0 M0). Indikace k adjuvantní chemoterapii obecně je na základě předpokladu snížení lokální recidivy a prodlouženého přežití.

Přínos adjuvantní chemoterapie oproti dispenzarizaci u pacientů s nádorem rekta T3/T4 byl zkoušen v řadě randomizovaných klinických studií fáze III. V žádné z těchto studií, k významnému zlepšení přežití bez onemocnění DFS nebo celkového přežití OS s adjuvantní chemoterapií na bázi 5-fluorouracilu nebylo prokázáno (346-350). Ve většině případů byl v adjuvanci použit režim na bázi 5-fluorouracilu, pouze v jedné studii byl zkoušen režim na bázi oxaliplatin v adjuvantní chemoterapii. Studie však byla předčasně ukončena z důvodu špatného náboru (349).

Ve všech studiích bylo pozorováno relativně vysoké procento pacientů 27-28%, kteří nemohli adjuvantní chemoterapii podstoupit. To se týká zejména studií, u kterých byla provedena randomizace před neoadjuvantní léčbou a chirurgickým zákrokem (347,348). Dvě ze čtyř studií musely být uzavřeny předčasně v důsledku špatného náboru (349,340).

V EORTC 22921 studii bylo zařazeno 1011 pacientů s nádorem rekta T3/4, kteří byli randomizováni k předoperační radioterapii, předoperační chemoradioterapii, pooperační chemoterapii a kombinaci předoperační chemoradioterapii následované adjuvantní chemoterapií. Přežití 5 let bylo pro všechny podskupiny 65,2 %, kumulativní incidence lokální recidivy byla pro pacienty s předoperační chemoradioterapií a pooperační chemoterapií 7,6%, zatímco v případě pacientů bez chemoterapie (tj. předoperační i pooperační indikaci) bylo 17,1% lokálních recidiv (346). Celkové

přežití 10 let bylo u pacientů s adjuvantní chemoterapií 51,8% (95 CI 47,0-56,4), přežití 10 let bez známek recidivy onemocnění bylo 47,0% (95 CI 42,251,6). Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v incidenci vzdálených metastáz ($p=0,52$) (347).

A na základě čtyř randomizovaných studií byla provedena meta-analýza založená na individuálních datech pacientů včetně podskupiny pacientů s ypTNM nádory II nebo III po resekci R0 ($n = 1196$). Nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly v přežití bez známek onemocnění (HR 0,91; 95% CI 0,77 -1,07, $p = 00:23$), nebo celkového přežití (HR 0,97, 95% CI 0,81 až 1,17, $p = 0,775$) u pacientů s nebo bez adjuvantní chemoterapie. Jediná podskupina s pozitivním efektem adjuvantní chemoterapie byla podskupina pacientů s nádory rekta v horní třetině (10 až 15 cm) (351). U pacientů horního rekta adjuvantní chemoterapie vedla ke zlepšení doby do relapsu onemocnění DFS (HR 0,59, 95% CI 0,40-0,85, $p=0,005$) a současně ke snížení rizika vzdálených metastáz (HR 0,61, 95% CI 0,40-0,94, $p=0,025$).

Další meta-analýzy podporující podání adjuvantní chemoterapie po neoadjuvantní radioterapii či chemoradioterapii vychází z analýzy převážně nerandomizovaných, retrospektivních studií, kde byl popisován přínos adjuvantní chemoterapie pro podskupiny pacientů s efektem neoadjuvance (downstaging), největší benefit ve smyslu snížení rizika relapsu RFS onemocnění byl pro pacienty s pooperačním stadiem ypT1-2 (HR pro RFS 0,58, CI 0,37-0,89) a ypT3/4 (HR pro RFS 0,83, CI 0,66-1,10) (352,353). Pacienti s efektem kompletní remise po neoadjuvantní chemoradioterapii z následné adjuvance neprofitovali (HR pro RFS 1,25, CI 0,68-2,29).

Randomizovaná studie fáze II Adore prokázala významné zlepšení přežití u pacientů s ypTNM stadiem II / III po neoadjuvantní chemoradioterapii s následnou adjuvantní chemoterapií s FOLFOX oproti 5-FU / FA (354). Analýza podskupin ukázala, že to platí zejména pro stádium III ypTNM. Dvě randomizované studie fáze III (CAO / ARO / AIO-04, PETACC-6) zahrnující oxaliplatinu jak v neoadjuvantní chemoterapii tak i adjuvantní chemoterapii, oproti 5-fluorouracilu v monoterapii, prokazují signifikantní zlepšení DFS v rameni s oxaliplatinou, ale není jasné, zda se jedná o benefit neoadjuvantní či adjuvantní indikace. Studie PETACC-6 neprokázala žádný přínos pro indikaci oxaliplatinu (355).

6. Dispenzarizace po onkologické léčbě

Po ukončení onkologické léčby kolorektálního karcinomu je obecně doporučovaná onkologická dispenzarizace. V závislosti na klinickém stádiu onemocnění dochází k recidivě onemocnění – lokální recidiva ve 3-24%, vznik vzdálených metastáz u 25% a vznik metachronních dalších maligních onemocnění 17% (356-365).

Cílem sledování po ukončení léčby je časná diagnostika recidivy onemocnění s možností kurativní resekce. Sekundárním cílem je zlepšení kvality života (366). Základem pro dispenzarizaci po ukončení léčby je předpoklad, že pacient je v takovém celkovém stavu (věk, komorbidita), že časná diagnostika recidivy onemocnění potenciálně umožní pacienta léčit. Určitě by případné metody dispenzarizace neměly pacienta ohrožovat (např. příprava ke koloskopii u starších pacientů s rizikem dehydratace).

6.1. Dispenzarizace pacientů po léčbě kolorektálního karcinomu ve stádiu I

6.1.1.	Doporučení založené na expertním konsensu	2017
EK	Pravidelné sledování u pacientů s kolorektálním karcinomem v počátečním stádiu (UICC I) se nedoporučuje po resekcii R0 vzhledem k nízké míře rekurence a příznivé prognóze. Pouze koloskopické sledování.	
	Silný konsensus	

Background

Pacienti ve stádiu I UICC mají dobrou prognózu po léčebné resekcii, dlouhodobé přežití se uvádí 86%. Pacienti s pT2 (UICC Ib) mají častější recidivu (5,6-13%) než pacienti s pT1 nádory (UICC Ia) (2,9-4%) recidivy (367,368).

I v případech se zvýšeným rizikem (invaze do cévních a lymfatických struktur, G3/4 pT2) je sledování CEA plně dostačující (369).

6.2. Dispenzarizace pacientů po léčbě kolorektálního karcinomu ve stádiu II

6.2.1.	Doporučení založené na vědeckých důkazech	2008
Síla doporučení ↑↑	Po R0 resekcii kolorektálních karcinomů v II. a III. stádiu UICC jsou indikovány pravidelné následné vyšetření (viz doporučení 10.3).	
Úroveň vědeckého důkazu 1a	(372-377)	
	Silný konsensus	

Background

Pro stádium II kolorektálního karcinomu je riziko recidivy vyšší než pro stádium I (356-365,370,371). Výsledky studií zaměřených na význam intenzivnější dispenzarizace jsou rozporuplné. Celkově je 6 klinických, randomizovaných, kontrolovaných studií (372-377), z nichž pouze 2 prokázaly pozitivní efekt intenzivnějšího sledování nad standardní dispenzarizací (376,377). Analýza přežití 5 let u 3 dalších studií (377-379) prokázala u pacientů s intenzivnějším sledováním zlepšené přežití (OR 0,73, 95%CI 0,59-0,91), absolutní počet rozpoznávaných relapsů onemocnění byl srovnatelný pro obě kohorty pacientů. **Ve skupině pacientů s intenzivnějším sledováním časnější záchyt recidivy vedl častěji ke kurativní resekci 65% ku 10% (375).** Tyto výsledky byly potvrzeny také pro podskupiny pacientů, v tomto případě pro stádium II se zlepšeným přežitím (HR 0,34 95% CI 0,12-0,98, p=0,045) (379).

Retrospektivní studie srovnávala dopad pravidelné dispenzarizace dle doporučení ASCO (> 70% kontrol) s nepravidelnou (<70% kontrol) a se skupinou pacientů bez sledování (380). Při pravidelném sledování bylo 5leté a 10leté přežití statisticky významně lepší ve srovnání s ostatními skupinami. Dispenzarizace přináší také psychologický přínos (381,382).

6.3. Dispenzarizace: metody a jejich frekvence

koloskopie: 6. měsíc pokud není předoperačně provedena kompletní koloskopie.

U pacientů po kurativní resekci kolorektálního karcinomu je doporučena kontrolní koloskopie v intervalu 1 rok. V případě negativního nálezu se interval další koloskopie prodlužuje na 3 roky a v případě druhé negativní koloskopie na 5 let.

Sonografie: metaanalýza ukázala výhodu pro zobrazovací postup pro detekci jaterních metastáz v následné péči. Z tohoto důvodu se komise odborníků rozhodla použít nejjednodušší a nejefektivnější metodu.

CT vyšetření: pouze u nádorů konečníku bez neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoradioterapie. Pouze při nádorech konečníku 3 měsíce po ukončení léčby specifické pro nádor (chirurgický zákrok nebo adjuvantní záření / chemoterapie) jako výchozí bod sledování.

RTG plic: pouze u nádorů konečníku lze provádět každoroční rentgenové vyšetření hrudníku.

Vyšetření	Měsíc										
	3.	6.	9.	12.	15.	18.	21.	24.	36.	48.	60.
Anamnéza	X			X		X		X	X	X	X
Fyzikální vyšetření											
CEA											
Koloskopie		X*		X					X		X
Sonografie břicha		X		X		X		X	X	X	X
Sigmoideoskopie (Rektoskopie)		X		X		X		X			
CT	X										
RTG plic				X				X	X	X	X

*6. měsíc pokud není předoperačně provedena kompletní koloskopie

Informace pro pacienty

Totální koloskopie je zlatým standardem vyšetřením tlustého střeva s vysokým zachytem polypů a kolorektálního karcinomu. Pro provedení kvalitní koloskopie je důležitá adekvátní střevní příprava.

Za zlatý standard v přípravě tračníku je považován roztok polyetylénglykolu (PEG) v objemu 4 litrů (Fortrans), který je možné použít i u pacientů se selháním ledvin, střevními záněty a u pacientů připravovaných urgentně pro krvácení. Z nízko-objemových přípravků jsou v České republice nejčastěji používané: pikosulfát sodný se síranem hořečnatým (Picoprep, CitraFleet), PEG v redukované dávce 2 litrů potencovaný askorbátem (Moviprep) a roztok sulfátů o celkovém objemu 1 litru ve dvou dávkách (Eziclen). Výhodou všech preparátů s nízkým objemem je především lepší tolerance při srovnatelné účinnosti. Je však nutné zdůraznit, že dobrý efekt a bezpečnost těchto přípravků jsou závislé na dostatečném příjmu jiných tekutin. Příjem tekutin není v žádné části přípravy ke koloskopii omezen – dostatek tekutin i mimo očistné roztoky je nezbytný pro úspěšnou střevní přípravu. Tekutiny musejí být čiré, bez silného zabarvení nebo obsahu dužniny. Příjem tekutin je vhodné přerušit až 2 hodiny před vyšetřením. Z dalších dietních opatření doporučujeme tři dny před vyšetřením vynechat potraviny s vysokým obsahem nestravitelných zbytků (celozrnné pečivo, zelenina a ovoce se slupkami nebo zrnky (semínky) – hroznové víno apod.). Den před vyšetřením může pacient lehce posnídat a poobědvat pouze bujón. Pro přípravu je však nejlepší už den před vyšetřením žádnou tuhou stravu nejíst. Týden před vyšetřením je nutné vysadit léky s obsahem železa. Léky na ředění krve a léky na cukrovku je nutné vždy konzultovat s lékařem příslušné odbornosti.

Jeden z nejdůležitějších faktorů přípravy na koloskopii je správné načasování pití projímadla, které přináší lepší toleranci pro pacienty za dosažení lepšího efektu. U všech přípravků na očistu střeva se považuje za optimální ukončení poslední dávky přípravy 4 hodiny před vyšetřením. To představuje rozdělení přípravy na večerní a ranní dávku u pacientů vyšetřovaných dopoledne nebo podání celé přípravy v den vyšetření u pozdějších odpoledních procedur. Správné načasování přípravy by mělo být dnes standardem na všech koloskopických pracovištích a podání celé přípravy den před vyšetřením je nutné považovat za nevhodné.

Komplikace diagnostické koloskopie jsou vzácné (vyskytují se s frekvencí 1:10 000). V případě terapeutické koloskopie riziko těchto komplikací stoupá. Případné komplikace jsou řešeny zpravidla konzervativně, ale v krajním případě si mohou vyžádat i chirurgickou léčbu (operační zákrok). K endoskopickým komplikacím patří krvácení po odběru histologického vzorku, krvácení po snesení polypu, syndrom koagulovaného střeva a proděravění střevní stěny (perforace). Tyto komplikace se projevují bolestmi břicha, krvácením do trávicího traktu, teplotou a mohou si vyžádat hospitalizaci a léčbu, popřípadě neodkladný chirurgický výkon s možností založení dočasné či trvalé stomie. V průměru se perforace střeva při diagnostické koloskopii vyskytuje v jednom případě na 1000 koloskopií. Tato komplikace hrozí zejména v případě poškození střevní stěny divertikly, zánětem nebo nádorem. V případě provedení polypektomie dochází k perforaci v jednom případě na 300 provedených polypektomií. Pozdní krvácení se vyskytuje po polypektomii s pravděpodobností 2-3 % a je většinou řešitelné endoskopicky. Při dilataci zúženého místa ve střevě plastovým balonkem nebo při zavádění stentu do tohoto zúžení, může dojít k perforaci stěny střeva nebo ke krvácení. Procento komplikací se v tomto případě pohybuje v rozmezí 0,4-0,7 %. K dalším komplikacím patří možný výskyt alergické reakce na podávané léky a příliš velký útlum po nitrožilní aplikaci zklidňujících léků s negativním ovlivněním dechové a oběhové činnosti.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat)



Při nemožnosti provést koloskopii celého tlustého střeva z důvodu neprůchodnosti střeva, je vhodné provést CT kolografické vyšetření. Úplná koloskopie by měla být provedena pooperačně.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

V případě pozitivního testu na okultní krvácení nebo při podezření na přítomnost kolorektálního karcinomu na základě celkového stavu pacienta a ostatních vyšetřeních by měla být provedena totální koloskopie.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

Aplikace barviv při endoskopii může zvýšit záchyt polypů a kolorektálního karcinomu u pacientů s nespecifickými střevními záněty a hereditárním nepolypózním kolorektálním karcinomem (HNPCC).

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

Polypy mají být odstraněny endoskopickou cestou. K endoskopické léčbě jsou indikované slizniční polypy a některé nádorové polypy, které zasahují jen do povrchových vrstev sliznice. Histologické vyšetření odstraněného polypu je nezbytné. V případě nálezu karcinomu má histologický popis obsahovat také údaje umožňující posouzení prognostických kritérií.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

V případě kompletního odstranění **povrchového kolorektálního karcinomu s příznivými prognostickými faktory** (hloubka nádorové invaze do střeva $\leq 1000 \mu\text{m}$, dobře nebo středně diferencovaný karcinom (G1, G2) a nepřítomnost invaze do lymfatických a cévních struktur) lze považovat endoskopickou léčbu za dostatečně efektivní a není nutná další onkologická léčba. Doporučuje se kontrolní endoskopické vyšetření místa po snesení polypu (včetně biopsie) za 6 měsíců a poté za 2 roky. Pokud je povrchový kolorektální karcinom s chyběním nepříznivých prognostických faktorů odstraněn nekompletně, má být proveden pokus o jeho endoskopické snesení. Pokud nelze provést kompletní endoskopické snesení tohoto karcinomu je doporučena chirurgická léčba. V případě **povrchového kolorektálního karcinomu s nepřítomností příznivých prognostických faktorů** je indikována chirurgická léčba vždy, bez ohledu na kompletnost endoskopického snesení.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

Po úplném endoskopickém snesení polypu je nezbytná kontrolní koloskopie. Interval je závislý na počtu, velikosti a histologii sneseného polypu.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

V případě časného kolorektálního karcinomu jsou základní diagnostickou metodou k vyloučení či potvrzení vzdálených metastáz ultrazvuk břicha a rentgenový snímek hrudníku (RTG hrudníku). Pokud nález není jasný nebo je podezření na vzdálené metastázy, pak je indikované vyšetření břicha a pánve výpočetní tomografií, resp. vyšetření hrudníku touto metodou.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

PET/PET-CT vyšetření nemá význam provádět u nemocných s nově diagnostikovaným časným kolorektálním karcinomem bez vzdálených metastáz.

Slabé doporučení PROTI (navrženo nedělat) ⊕⊕⊖⊖

PET/PET-CT by mělo být prováděno u nemocných s jaterními metastázami s cílem zabránit zbytečným operacím.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

PET/PET-CT nemá být prováděno během 4 týdnů po ukončení chemoterapie či biologické léčby.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

V diagnostice karcinomu konečníku by měla být použita rigidní rektoskopie, pomocí které jsou stanoveny hranice tumoru a jeho distální okraj.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

CT vyšetření není dostatečná metoda pro stanovení rozsahu postižení při časném karcinomu konečníku.

Slabé doporučení PROTI (navrženo nedělat) ⊕⊕⊖⊖

Pro určení lokálního rozsahu časného karcinomu konečníku má být přednostně využívána magnetická rezonance (MR). Pokud je podezření na povrchový nádor konečníku, který by mohl být odstraněn endoskopickou cestou, pak má být doplněný endoskopický ultrazvuk.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

Pokud je předoperační diagnostika kolorektálního nádoru dostatečná, nemá použití ultrazvuku během samotné operace opodstatnění.

Silné doporučení PROTI (doporučeno nedělat) ⊕⊖⊖⊖

Ultrazvuk břicha je vhodná metoda pro sledování nemocných s kolorektálním karcinomem k vyloučení rozvoje jaterních metastáz.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

RTG snímek hrudníku je vhodná metoda pro sledování nemocných s kolorektálním karcinomem k vyloučení rozvoje plicních metastáz.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

Rutinní použití CT vyšetření pro sledování pacientů s časným kolorektálním karcinomem není doporučeno.

Slabé doporučení PROTI (navrženo nedělat) ⊕⊕⊖⊖

Virtuální koloskopie, PET, PET-CT a MR by neměly být používány pro rutinní sledování pacientů s časným kolorektálním karcinomem.

Silné doporučení PROTI (doporučeno nedělat) ⊕⊖⊖⊖

K zajištění komplexní péče má být léčba kolorektálního karcinomu diskutována při jednání multioborového onkologického týmu, jehož členy jsou chirurg, onkolog, radioterapeut, specialista zobrazovacích metod, dle potřeby gastroenterolog a patolog. Jednání onkologického týmu je nezbytné před zahájením léčby k rozhodnutí o rozsahu a způsobu operace a o potřebě následné onkologické léčby.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

Během operačního výkonu při odstraňování kolorektálního karcinomu by mělo být vždy provedeno manuální vyšetření jater k vyloučení malých metastáz. Součástí operace pro karcinom tlustého střeva je kompletní odstranění přilehlého závažného aparátu (mezokolon) ve kterém jsou obsažené lymfatické uzliny a cévy. Cílem je dosáhnout maximálního odstranění všech nádorových buněk a co největší počet lymfatických uzlin k histologickému vyšetření.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

Karcinom konečníku, u kterého nelze zachovat svěrače (nutnost zavedení stomie) může po předoperační radiochemoterapii zmenšit svoji velikost a díky tomu umožnit chirurgické odstranění se zachováním svěrače. Proto se doporučuje vyšetření nádoru zopakovat po radiochemoterapii, ale ne dříve než po 6 týdnech od jejího ukončení.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

Od operace lze ustoupit v případě, že v rámci předoperační radiochemoterapie nádor vymizí a nelze jej prokázat klinickým, endoskopickým nebo zobrazovacím vyšetřením. K takovému postupu je třeba pacientův souhlas, včetně souhlasu s krátkými intervaly kontrol během dlouhodobého sledování, které by mělo trvat nejméně 5 let.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

O plánu založit stomii má být pacient informován co nejdříve.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

Místo stomie je třeba vyznačit již před operací.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

Laparoskopickou operaci tlustého střeva a konečníku lze provést se shodnými výsledky jako po otevřené operaci za předpokladu, že chirurg má potřebnou zkušenost a pacient je správně vybrán.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

U pacientů po kompletním odstranění časného karcinomu tlustého střeva v klinickém stádiu I není pooperační chemoterapie nutná.

Slabé doporučení PROTI (navrženo nedělat) ⊕⊕⊖⊖

U pacientů po kompletním odstranění časného nádoru tlustého střeva v klinickém stádiu II bez rizikových faktorů nelze zcela vyloučit pozitivní efekt pooperační chemoterapie, proto by měla být u těchto pacientů zvažována.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

U pacientů po kompletním odstranění časného nádoru tlustého střeva v klinickém stádiu II s přítomností rizikových faktorů je vždy nutná pooperační chemoterapie. Mezi rizikové faktory patří špatná histologická diferenciacie nádoru, operace při prasknutí střeva a nedostatečný počet odstraněných lymfatických uzlin (méně než 15).

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

Pooperační chemoterapie by měla být zahájena ideálně do 8 týdnů od chirurgické operace. Pacienti ve věku nad 70 let by neměli užívat léčbu obsahující oxaliplatinu, která je spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků. Samotný věk nad 70 let není důvodem k nepodání pooperační chemoterapie,

nicméně u pacientů starších 75 let však neexistují dostatečné důkazy pro provedení pooperační chemoterapie.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

Předoperační radioterapie a chemoterapie (radiochemoterapie) není nutná u nádoru konečniku v klinickém stádiu I.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

U nádoru v dolní a střední třetině konečniku v klinickém stádiu II by měla být provedena předoperační radiochemoterapie. Nádor konečniku v horní třetině bez rizikových faktorů pro lokální recidivu by měl být primárně léčen chirurgicky a pooperační chemoterapií (stejný postup, jako u nádoru tlustého střeva).

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

Předoperační radioterapii lze podat buď jako krátkodobé ozařování následované okamžitým chirurgickým zákrokem nebo frakcionovaně s intervalem 6-8 týdnů před operací. V případě potřeby výraznějšího zmenšení nádoru lze krátkodobou radiační léčbu kombinovat s delším intervalem až 12 týdnů do operace (s i bez předoperační chemoterapií).

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

U nádoru konečniku v klinickém stádiu I po kompletním chirurgickém odstranění není doporučena pooperační chemoterapie a radioterapie.

Silné doporučení PROTI (doporučeno nedělat) ⊕⊖⊖⊖

U nádoru konečniku v klinickém stádiu II nebo u nádoru konečniku v klinickém stádiu I s nekompletním chirurgickým odstraněním je doporučena pooperační radiochemoterapie.

Slabé doporučení PRO (navrženo udělat) ⊕⊕⊕⊖

Pravidelné sledování onkologem u pacientů po kompletním chirurgickém odstranění kolorektálního karcinomu v počátečním stádiu (klinické stádium I) se nedoporučuje vzhledem k nízké míře recidivy a příznivé prognóze. Je doporučeno pravidelné koloskopické sledování gastroenterologem.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

Po kompletní chirurgické resekci kolorektálních karcinomů v II. klinickém stádiu jsou indikovány pravidelné následné vyšetření.

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

Vyšetření	Měsíc										
	3.	6.	9.	12.	15.	18.	21.	24.	36.	48.	60.
Anamnéza	X			X		X		X	X	X	X
Fyzikální vyšetření CEA											
Koloskopie		X*		X					X		X
Sonografie břicha		X		X		X		X	X	X	X
Sigmoideoskopie (Rektoskopie)		X		X		X		X			
CT	X										
RTG plic				X				X	X	X	X

*6. měsíc, pokud není předoperačně provedena kompletní koloskopie

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

Péče o nemocné s kolorektálním karcinomem stádia I a II mohou vykonávat jen zařízení s adekvátním personálním a materiálním vybavením.

Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátců ZP

Cílem klinického doporučeného postupu je účelné a efektivní využití stávajících diagnosticko-terapeutických metod, které jsou hrazené ze zdravotního pojištění.

Doporučení pro další výzkum

Podstatou klinického doporučeného postupu jsou standardizované postupy vytvořené na základě medicíny založené na důkazech. Z toho důvodu by měl být podporován výzkum aplikovatelný do klinické praxe.

Seznam použité literatury a zdrojů

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5):E359-86.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.
3. Kuipers EJ, Rösch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening-optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10(3): 130–142.
4. Klugarová, J., Klugar, M., Mužik, H., et al. Use of epidemiological analyses in development of Colorectal Cancer Clinical Practice Guideline in the Czech Republic. *International Journal of Evidence Based Healthcare*. In Press.
5. Schmiegel W, Adler G, Frühmorgen P, et al. Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung – Vorsorge bei Risikopatienten – Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. *Z Gastroenterol*. 2000; 38 49-76.
6. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
7. Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, Graeven U, Heinemann V, Langer T et al. S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol* 2017;55(12):1344-1498.
8. The ADAPTE Collaboration, T. A. (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Canada: Guidelines International Network.
9. Líčeník, R., Kurfürst, P., & Ivanová, K. (2013). AGREE II: Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
10. Corley, D.A., et al., Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*, 2014. 370(14): p. 1298-306.
11. Kaminski, M.F., et al., Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362(19): p. 1795-803.
12. Rembacken, B., et al., Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy*, 2012. 44(10): p. 957-68.

13. Valori, R., et al., European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy*, 2012. 44 Suppl 3: p. Se88-105.
14. Denzer, U., et al., [S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022]. *Z Gastroenterol*, 2015. 53(12): p. E1-e227.
15. Rees, C.J., et al., UK key performance indicators and quality assurance standards for colonoscopy. *Gut*, 2016. 65(12): p. 1923-1929.
16. Rex, D.K., et al., Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(4): p. 873-85.
17. Duarte RB, Bernardo WM, Sakai CM, Silva GL, Guedes HG, Kuga R, Ide E, Ishida RK, Sakai P, de Moura EG. Computed tomography colonography versus colonoscopy for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Feb 21;14:349-360
18. Spada C, Hassan C, Costamagna G, et al. Second generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 581-589
19. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J et al. Accuracy of Capsule Colonoscopy in Detecting Colorectal Polyps in a Screening Population. *Gastroenterology* 2015; 148:948–57
20. Zavoral M., Májek O., Suchánek S. et al. Porovnání účinnosti kolonické kapslové endoskopie a koloskopie v detekci polypů a karcinomů tlustého střeva a konečníku – multicentrická, prospektivní, cross-over studie. *Gastroent Hepatol*. 2014, 68(3), 218-224
21. Javeri, K., T.R. Williams, and J.W. Bonnett, An overview of the method, application, and various findings of computed tomographic colonography in patients after incomplete colonoscopy. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2010. 39(6): 262-74
22. Neri, E., et al., Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology*, 2002. 223(3): 615-9
23. Imperiale, T.F., et al., Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*, 2000. 343(3): 169-74
24. Lieberman, D.A. and D.G. Weiss, One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med*, 2001. 345(8): 555-60
25. Boroff, E.S., et al., Polyp and adenoma detection rates in the proximal and distal colon. *Am J Gastroenterol*, 2013. 108(6): 993-9
26. Dodou, D. and J.C. de Winter, The relationship between distal and proximal colonic neoplasia: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 2012. 27(3): 361-70

27. Lin, O.S., et al., Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. Arch Intern Med, 2005. 165(4): 382-90
28. Brown, S.R., et al., Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 7;4:CD006439
29. Pohl, J., et al., Pancolonoscopic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial. Gut. 2011 Apr;60(4):485-90
30. Rahmi, G., et al., Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. Am J Gastroenterol, 2015. 110(2): p. 288-98.
31. Lecomte, T., et al., Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. 3(9): p. 897-902.
32. Kiesslich, R., et al., Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology, 2003. 124(4): p. 880-8.
33. Freire, P., et al., Surveillance in ulcerative colitis: is chromoendoscopy-guided endomicroscopy always better than conventional colonoscopy? A randomized trial. Inflamm Bowel Dis, 2014. 20(11): p. 2038-45.
34. Mooiweer, E., et al., Chromoendoscopy for Surveillance in Inflammatory Bowel Disease Does Not Increase Neoplasia Detection Compared With Conventional Colonoscopy With Random Biopsies: Results From a Large Retrospective Study. Am J Gastroenterol, 2015. 110(7): p. 1014- 21.
35. Wu, L., et al., The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials. Colorectal Dis, 2012. 14(4): p. 416-20.
36. Iannone, A., et al., Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. 15(11): p. 1684- 1697 e11.
37. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, Ferrante M, Götz M, Katsanos KH, Kießlich R, Ordás I, Repici A, Rosa B, Sebastian S, Kucharzik T, Eliakim R; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013 Dec;7(12):982-1018
38. Dinesen, L., T.J. Chua, and A.J. Kaffes, Meta-analysis of narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection. Gastrointest Endosc, 2012. 75(3): p. 604-11.
39. Omata, F., et al., Image-enhanced, chromo, and cap-assisted colonoscopy for improving adenoma/neoplasia detection rate: a systematic review and meta-analysis. Scand J Gastroenterol, 2014. 49(2): p. 222-37.

40. Sabbagh, L.C., et al., Narrow-band imaging does not improve detection of colorectal polyps when compared to conventional colonoscopy: a randomized controlled trial and meta-analysis of published studies. *BMC Gastroenterol*, 2011. 11: p. 100.
41. Pasha, S.F., et al., Comparison of the yield and miss rate of narrow band imaging and white light endoscopy in patients undergoing screening or surveillance colonoscopy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2012. 107(3): p. 363-70; quiz 371.
42. Jin, X.F., et al., Meta-analysis for evaluating the accuracy of endoscopy with narrow band imaging in detecting colorectal adenomas. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012. 27(5): p. 882-7.
43. Nagorni, A., G. Bjelakovic, and B. Petrovic, Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1: p. CD008361.
44. East JE, Suzuki N, von Herbay A, Saunders BP. Narrow band imaging with magnification for dysplasia detection and pit pattern assessment in ulcerative colitis surveillance: a case with multiple dysplasia associated lesions or masses. *Gut*. 2006 Oct;55(10):1432-5.
45. Pellisé M, López-Cerón M, Rodríguez de Miguel C, Jimeno M, Zabalza M, Ricart E, Aceituno M, Fernández-Esparrach G, Ginès A, Sendino O, Cuatrecasas M, Llach J, Panés J. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc*. 2011 Oct;74(4):840-8
46. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*, 2003. 58(6 Suppl): p. S3-43.
47. Bianco, M.A., et al., Predictive value of magnification chromoendoscopy for diagnosing invasive neoplasia in nonpolypoid colorectal lesions and stratifying patients for endoscopic resection or surgery. *Endoscopy*, 2006. 38(5): 470-6
48. Kudo, S., et al., Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*, 2001. 33(4): 367-73
49. Hurlstone, D.P., et al., Efficacy of high magnification chromoscopic colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut*, 2004. 53(2): 284-90
50. Chiu, H.M., et al., A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. *Gut*, 2007. 56(3): 373-9
51. Nivatvongs, S., Complications in colonoscopic polypectomy. An experience with 1,555 polypectomies. *Dis Colon Rectum*, 1986. 29(12): p. 825-30.

52. Reiertsen, O., et al., Complications of fiberoptic gastrointestinal endoscopy--five years' experience in a central hospital. *Endoscopy*, 1987. 19(1): p. 1-6.
53. Waye, J.D., B.S. Lewis, and S. Yessayan, Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol*, 1992. 15(4): p. 347-51.
54. Waye, J.D., O. Kahn, and M.E. Auerbach, Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 1996. 6(2): p. 343-77.
55. Hsieh, Y.H., et al., Is submucosal epinephrine injection necessary before polypectomy? A prospective, comparative study. *Hepatogastroenterology*, 2001. 48(41): p. 1379-82.
56. Karita, M., D. Cantero, and K. Okita, Endoscopic diagnosis and resection treatment for flat adenoma with severe dysplasia. *Am J Gastroenterol*, 1993. 88(9): p. 1421-3.
57. Kudo, S., et al., Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J Surg*, 1997. 21(7): p. 694-701.
58. Heldwein, W., et al., The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy*, 2005. 37(11): p. 1116-22.
59. Di Giorgio, P., et al., Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study. *Endoscopy*, 2004. 36(10): p.860-3.
60. Dobrowolski, S., et al., Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: prospective randomized study. *Surg Endosc*, 2004. 18(6): p. 990-3.
61. Katsinelos, P., et al., Endoloop-assisted polypectomy for large pedunculated colorectal polyps. *Surg Endosc*, 2006. 20(8): p. 1257-61.
62. Paspatis, G.A., et al., A prospective, randomized comparison of adrenaline injection in combination with detachable snare versus adrenaline injection alone in the prevention of postpolypectomy bleeding in large colonic polyps. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(12): p. 2805
63. Shiffman, M.L., M.T. Farrel, and Y.S. Yee, Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDS. *Gastrointest Endosc*, 1994. 40(4): p. 458-62.
64. Hui, A.J., et al., Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc*, 2004. 59(1): p. 44-8.
65. Yousfi, M., et al., Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol*, 2004. 99(9): p. 1785-9.
66. Ernst, A., et al., Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest*, 2006. 129(3): p. 734-7.

67. Hurlstone, D.P., et al., A prospective analysis of extended endoscopic mucosal resection for large rectal villous adenomas: an alternative technique to transanal endoscopic microsurgery.
68. Burdick, D. and J.T. Prior, Peutz-Jeghers syndrome. A clinicopathologic study of a large family with a 27-year follow-up. *Cancer*, 1982. 50(10): p. 2139-46.
69. Gondal, G., et al., Biopsy of colorectal polyps is not adequate for grading of neoplasia. *Endoscopy*, 2005. 37(12): p. 1193-7.
70. Waye, J.D., et al., Small colon polyps. *Am J Gastroenterol*, 1988. 83(2): p. 120-2.
71. O'Brien, M.J., et al., The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 1990. 98(2): p. 371-9.
72. Nusko, G., et al., Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by size and site. *Int J Colorectal Dis*, 1997. 12(5): p. 267-71.
73. Bond, J.H., Clinical relevance of the small colorectal polyp. *Endoscopy*, 2001. 33(5): p. 454-7.
74. Arumugam, P.J., et al., Severe dysplastic lesions in the colon - how aggressive should we be? *Colorectal Dis*, 2002. 4(5): p. 345-347.
75. Gschwantler, M., et al., High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002. 14(2): p. 183-8.
76. Burton, S., et al., Reliability of pre-operative biopsies in the histological grading of colorectal adenocarcinomas. *Ann R Coll Surg Engl*, 2003. 85(1): p. 23-5.
77. Hamilton, S.R. and L.A. Aaltonen, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours, ed. . 2000, Lyon: IARC Press.
78. Jass, J.R., Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*, 2007. 50(1): p. 113-30.
79. Makinen, M.J., Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology*, 2007. 50(1): p. 131-50.
80. Deinlein, P., et al., [Risk factors for lymphatic metastasis from pT1 colorectal adenocarcinoma]. *Pathologe*, 2003. 24(5): p. 387-93.
81. Hermanek, P., Polypectomy in the colorectum: histological and oncological aspects. *Endoscopy*, 1983. 15: p. 158-161.
82. Kikuchi, R., et al., Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*, 1995. 38(12): p. 1286-95.
83. Okuyama, T., M. Oya, and H. Ishikawa, Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(5): p. 628-34.
84. Fruhmorgen, P., et al., [Endoscopic Therapy of Early Colorectal Cancer (pT1) - A Prospective Study]. *Z Gastroenterol*, 2003. 41(8): p. 703-10.

85. Frühmorgen, P. and e. al, Kolorektale Polypen, in Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen. 2000. p. 127-134.
86. Okabe, S., et al., Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. J Gastrointest Surg, 2004. 8(8): p. 1032-9; discussion 1039-40.
87. Yamamoto, S., et al., The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. Hepatogastroenterology, 2004. 51(58): p. 998-1000.
88. Hassan, C., et al., Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. Dis Colon Rectum, 2005. 48(8): p. 1588-96.
89. Ueno, H., et al., Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology, 2004. 127(2): p. 385-94.
90. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc, 2003. 58(6 Suppl): p. S3-43.
91. Nascimbeni, R., et al., Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum, 2002. 45(2): p. 200-6.
92. Seitz, U., et al., Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. Dis Colon Rectum, 2004. 47(11): p. 1789-96; discussion 1796-7.
93. Koide, N., et al., A case of hyperplastic polyposis of the colon with adenocarcinomas in hyperplastic polyps after long-term follow-up. Endoscopy, 2002. 34(6): p. 499-502.
94. Bressler, B., et al., Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. Gastroenterology, 2007. 132(1): p. 96-102.
95. Pabby, A., et al., Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. Gastrointest Endosc, 2005. 61(3): p. 385-91.
96. Pickhardt, P.J., et al., Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. N Engl J Med, 2003. 349(23): p. 2191-200.
97. Robertson, D.J., et al., Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. Gastroenterology, 2005. 129(1): p. 34-41.
98. Bressler, B., et al., Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis. Gastroenterology, 2004. 127(2): p. 452-6.
99. Sawhney, M.S., et al., Microsatellite instability in interval colon cancers. Gastroenterology, 2006. 131(6): p. 1700-5.

100. Winawer, S.J., et al., Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*, 2006. 130(6): p. 1872-85.
101. Regula, J., et al., Argon plasma coagulation after piecemeal polypectomy of sessile colorectal adenomas: long-term follow-up study. *Endoscopy*, 2003. 35(3): p. 212-8.
102. Boix, J., et al., Endoscopic removal of large sessile colorectal adenomas: is it safe and effective? *Dig Dis Sci*, 2007. 52(3): p. 840-4.
103. Hurlstone, D.P., et al., A prospective analysis of extended endoscopic mucosal resection for large rectal villous adenomas: an alternative technique to transanal endoscopic microsurgery. *Colorectal Dis*, 2005. 7(4): p. 339-44
104. Seitz, U., et al., Long-term results of endoscopic removal of large colorectal adenomas. *Endoscopy*, 2003. 35(8): p. S41-4.
105. Floriani, I., et al., Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*, 2010. 31(1): p. 19-31.
106. Rafaelsen, S.R. and A. Jakobsen, Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient-by-patient analysis. *Colorectal Dis*, 2011. 13(4): p. 420-5.
107. Quaia, E., et al., Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol*, 2006. 16(7): p. 1599-609.
108. Niekel, M.C., S. Bipat, and J. Stoker, Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*, 2010. 257(3): p. 674-84.
109. Mainenti, P.P., et al., Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging*, 2010. 35(5): p. 511-21.
110. McAndrew, M.R. and A.K. Saba, Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg*, 1999. 65(3): p. 205-8.
111. Barton, J.B., et al., The utility of routine preoperative computed tomography scanning in the management of veterans with colon cancer. *Am J Surg*, 2002. 183(5): p. 499-503.
112. Abdel-Nabi, H., et al., Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology*, 1998. 206(3): p. 755-60.

113. Akiyoshi, T., et al., Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Dis*, 2009. 11(5): p. 464-9.
114. Furukawa, H., 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(7): p. 1007-11.
115. Kam, M.H., et al., Comparison of magnetic resonance imaging-fluorodeoxy- glucose positron emission tomography fusion with pathological staging in rectal cancer. *Br J Surg*, 2010. 97(2): p. 266-8.
116. Kinner, S., et al., Whole-body PET/CT-colonography: a possible new concept for colorectal cancer staging. *Abdom Imaging*, 2007. 32(5): p. 606-12.
117. Llamas-Elvira, J.M., et al., Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. 34(6): p. 859-67.
118. Ono, K., et al., Comparison of diffusion-weighted MRI and 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy Dglucose positron emission tomography (FDG-PET) for detecting primary colorectal cancer and regional lymph node metastases. *J Magn Reson Imaging*, 2009. 29(2): p. 336-40.
119. Tateishi, U., et al., Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. 34(10): p. 1627-34.
120. Veit-Haibach, P., et al., Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography. *JAMA*, 2006. 296(21): p. 2590-600.
121. Bassi, M.C., et al., FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(5): p. 1423-6.
122. Davey, K., et al., The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2008. 51(7): p. 997-1003.
123. Gearhart, S.L., et al., Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2006. 13(3): p. 397-404.
124. Kantorova, I., et al., Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med*, 2003. 44(11): p. 1784-8.
125. Nagata, K., et al., PET/CT colonography for the preoperative evaluation of the colon proximal to the obstructive colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2008. 51(6): p. 882-90.
126. Park, I.J., et al., Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2006. 32(9): p. 941-7.

127. Paskeviciute, B., et al., Impact of (18)F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol*, 2009. 185(4): p. 260-5.
128. Ruers, T.J., et al., Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med*, 2009. 50(7): p. 1036-41.
129. Moulton, C.A., An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). *J Clin Oncol*, 2011(suppl): p. abstr 3520.
130. Glazer, E.S., et al., Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases. *Arch Surg*, 2010. 145(4): p. 340-5; discussion 345.
131. Lubezky, N., et al., The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg*, 2007. 11(4): p. 472-8.
132. Spatz, J., et al., Neoadjuvant chemotherapy affects staging of colorectal liver metastasis—a comparison of PET, CT and intraoperative ultrasound. *Int J Colorectal Dis*, 2011. 26(2): p. 165-71.
133. IQWIG, Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom - Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung). 2011.
134. Patel, S., et al., Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann Surg*, 2011. 253(4): p. 666-71.
135. Taylor R.A., S.J.T., T. J. Akhurst, F. Yuman, Evaluation with positron emission tomography before hepatic resection for metastatic colorectal cancer improves survival in patients with a high clinical risk score. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract No: 240, 2007.
136. Adie, S., et al., Resection of liver metastases from colorectal cancer: does preoperative chemotherapy affect the accuracy of PET in preoperative planning? *ANZ J Surg*, 2009. 79(5): p. 358-61.
137. Levy, M., et al., Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma*, 2008. 55(2): p. 138-42.
138. Lewis, M.R., et al., Metastatic colorectal adenocarcinoma involving the ovary with elevated serum CA125: a potential diagnostic pitfall. *Gynecol Oncol*, 2007. 105(2): p. 395-8.
139. Chen, C.C., et al., Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res*, 2005. 124(2): p. 169-74.
140. Merkel, S., et al., The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis*, 2001. 16(5): p. 298-304.

141. Nagtegaal, I.D. and P. Quirke, What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 303-12.
142. Bipat, S., et al., Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*, 2004. 232(3): p. 773-83.
143. Puli, S.R., et al., Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(5): p. 1255-65.
144. (NICE), N.I.f.C.E., Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal metastases in the liver. . 2011: London.
145. Kim, K.H., et al., Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc*, 2011. 81(1): p. 25-34.
146. Mulier, S., et al., Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(1): p. 144-57
147. (NICE), N.I.f.C.E., Selective internal radiation therapy for colorectal metastases in the liver. 2011: London.
148. Townsend, A., T. Price, and C. Karapetis, Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD007045.
149. Christophi, C., et al., Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World J Surg*, 2004. 28(10): p. 987-94.
150. Wietzke-Braun, P., et al., Quality of life and outcome of ultrasound-guided laser interstitial thermo-therapy for non-resectable liver metastases of colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004. 16(4): p. 389-95.
151. Jeffery, G.M., B.E. Hickey, and P. Hider. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(1): p. CD002200.
152. Makela, J.T., S.O. Laitinen, and M.I. Kairaluoma. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg*, 1995. 130(10): p. 1062-7.
153. Fielding, L.P., et al., Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol*, 1991. 6(4): p. 325-44.
154. Soreide, O., et al., International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer., in *Rectal cancer surgery. Optimisation - standardization - documentation.*, O. Soreide and J. Norstein, Editors. 1997, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 405-45.
155. UICC, TNM Classification of Malignant Tumours. 6th Edition ed, ed. L.H. Sobin and C. Wittekind. 2002, New York: John Wiley & Sons.

156. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama*, 1990. 264(11): p. 1444-50.
157. Nelson, H., et al., Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93(8): p. 583-96.
158. Pilipshen, S.J., et al., Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer*, 1984. 53(6): p. 1354-62.
159. Burton, S., et al., MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer*, 2006. 94(3): p. 351-7.
160. Segelman, J., et al., Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. *Colorectal Dis*, 2009. 11(7): p. 768-74.
161. MacDermid, E., et al., Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal Dis*, 2009. 11(3): p. 291-5.
162. Barillari, P., et al., Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand*, 1990. 156(2): p. 163-6.
163. Faivre, J., [Endoscopic monitoring after excision of colorectal cancer]. *J Chir (Paris)*, 1997. 134(7-8): p. 283-5.
164. Chen, H.S. and S.M. Sheen-Chen, Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum*, 2000. 43(8): p.1093-9.
165. Floriani, I., et al., Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*, 2010. 31(1):p. 19-31.
166. Rafaelsen, S.R. and A. Jakobsen, Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient by-patient analysis. *Colorectal Dis*, 2011. 13(4): p. 420-5.
167. Quiaia, E., et al., Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol*, 2006. 16(7): p. 1599-609.
168. Niekel, M.C., S. Bipat, and J. Stoker, Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*, 2010. 257(3): p. 674-84.
169. Mainenti, P.P., et al., Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging*, 2010. 35(5): p. 511-21.

170. McAndrew, M.R. and A.K. Saba, Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg*, 1999. 65(3): p. 205-8.
171. Barton, J.B., et al., The utility of routine preoperative computed tomography scanning in the management of veterans with colon cancer. *Am J Surg*, 2002. 183(5): p. 499-503.
172. Dighe, S., et al., Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 2010. 65(9): p. 708-19.
173. Abdel-Nabi, H., et al., Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology*, 1998. 206(3): p. 755-60.
174. Akiyoshi, T., et al., Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Dis*, 2009. 11(5): p. 464-9.
175. Furukawa, H., 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(7): p. 1007-11.
176. Kam, M.H., et al., Comparison of magnetic resonance imaging-fluorodeoxy- glucose positron emission tomography fusion with pathological staging in rectal cancer. *Br J Surg*, 2010. 97(2): p. 266-8.
177. Kinner, S., et al., Whole-body PET/CT-colonography: a possible new concept for colorectal cancer staging. *Abdom Imaging*, 2007. 32(5): p. 606-12.
178. Llamas-Elvira, J.M., et al., Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. 34(6): p. 859-67.
179. Ono, K., et al., Comparison of diffusion-weighted MRI and 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography (FDG-PET) for detecting primary colorectal cancer and regional lymph node metastases. *J Magn Reson Imaging*, 2009. 29(2): p. 336-40.
180. Tateishi, U., et al., Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. 34(10): p. 1627-34.
181. Veit-Haibach, P., et al., Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography. *JAMA*, 2006. 296(21): p. 2590-600.
182. Bassi, M.C., et al., FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(5): p. 1423-6.
183. Davey, K., et al., The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2008. 51(7): p. 997-1003.

184. Gearhart, S.L., et al., Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2006. 13(3): p. 397-404.
185. Kantorova, I., et al., Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med*, 2003. 44(11): p. 1784-8.
186. Nagata, K., et al., PET/CT colonography for the preoperative evaluation of the colon proximal to the obstructive colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2008. 51(6): p. 882-90.
187. Park, I.J., et al., Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2006. 32(9): p. 941-7.
188. Levy, M., et al., Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma*, 2008. 55(2): p. 138-42.
189. Lewis, M.R., et al., Metastatic colorectal adenocarcinoma involving the ovary with elevated serum CA125: a potential diagnostic pitfall. *Gynecol Oncol*, 2007. 105(2): p. 395-8.
190. Chen, C.C., et al., Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res*, 2005. 124(2): p. 169-74.
191. Nagtegaal, I.D. and P. Quirke, What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 303-12.
192. Bipat, S., et al., Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*, 2004. 232(3): p. 773-83.
193. Puli, S.R., et al., Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(5): p. 1255-65.
194. Ahmetoglu, A., et al., MDCT with multiplanar reconstruction in the preoperative local staging of rectal tumor. *Abdom Imaging*, 2011. 36(1): p. 31-7.
195. Kim, C.K., et al., Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 2006. 16(5): p. 972-80.
196. Kim, Y.W., et al., A prospective comparison study for predicting circumferential resection margin between preoperative MRI and whole mount sections in mid-rectal cancer: significance of different scan planes. *Eur J Surg Oncol*, 2008. 34(6): p. 648-54.
197. Kim, Y.W., et al., Factors related to preoperative assessment of the circumferential resection margin and the extent of mesorectal invasion by magnetic resonance imaging in rectal cancer: a prospective comparison study. *World J Surg*, 2009. 33(9): p. 1952-60.
198. Matsuoka, H., et al., MRI diagnosis of mesorectal lymph node metastasis in patients with rectal carcinoma. what is the optimal criterion? *Anticancer Res*, 2004. 24(6): p. 4097-101.

199. Torzilli, G., et al., Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Surg*, 2005. 9(8): p. 1148-53; discussion 1153-4.
200. Zirngibl, H., B. Husemann, and P. Hermanek, Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 1990. 33(7): p. 610-4.
201. Cahill, R.A., J. Leroy, and J. Marescaux, Could lymphatic mapping and sentinel node biopsy provide oncological providence for local resectional techniques for colon cancer? A review of the literature. *BMC Surg*, 2008. 8: p. 17.
202. Wiese, D., et al., Ultrastaging of sentinel lymph nodes (SLNs) vs. non-SLNs in colorectal cancer – do we need both? *Am J Surg*, 2010. 199(3): p. 354-8; discussion 358.
203. Goligher, J.C., Incidence and pathology of carcinoma of the colon and rectum, in *Surgery of the anus, rectum and colon*. 1984, Ballière Tindall: London. p. S. 445.
204. Toyota, S., H. Ohta, and S. Anazawa, Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Dis Colon Rectum*, 1995. 38(7): p. 705-11.
205. Tan, K.Y., et al., Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Dis*, 2010. 12(1): p. 44-7.
206. Lan, Y.T., et al., Significance of lymph node retrieval from the terminal ileum for patients with cecal and ascending colonic cancers. *Ann Surg Oncol*, 2011. 18(1): p. 146-52.
207. Chang, G.J., et al., Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(6): p. 433-41.
208. Le Voyer, T.E., et al., Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*, 2003. 21(15): p. 2912-9.
209. Van Damme, J.-P., *Vascular anatomy in abdominal surgery*. 1990, Stuttgart: Thieme.
210. Kanemitsu, Y., et al., Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery. *Br J Surg*, 2006. 93(5): p. 609-15.
211. Chin, C.C., et al., Carcinoma obstruction of the proximal colon cancer and long-term prognosis-obstruction is a predictor of worse outcome in TNM stage II tumor. *Int J Colorectal Dis*, 2010. 25(7): p. 817-22.
212. Hohenberger, W., et al., Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis*, 2009. 11(4): p. 354-64; discussion 364-5.
213. West, N.P., et al., Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg*, 2010. 97(4): p. 588-99.
214. Bertelsen, C.A., et al., Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? *Colorectal Dis*, 2011. 13(10): p. 1123-1129.

215. Abcarian, H. and R.K. Pearl, Simple technique for high ligation of the inferior mesenteric artery and vein. *Dis Colon Rectum*, 1991. 34(12): p. 1138.
216. Buunen, M., et al., Level of arterial ligation in total mesorectal excision (TME): an anatomical study. *Int J Colorectal Dis*, 2009. 24(11): p. 1317-20.
217. Pezim, M.E. and R.J. Nicholls, Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg*, 1984. 200(6): p. 729-33.
218. Surtees, P., J.K. Ritchie, and R.K. Phillips, High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Br J Surg*, 1990. 77(6): p. 618-21.
219. Slanetz, C.A., Jr. and R. Grimson, Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 1997. 40(10): p. 1205-18; discussion 1218-9.
220. Lange, M.M., et al., Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie. A review. *Dis Colon Rectum*, 2008. 51(7): p. 1139-45.
221. Heald, R.J., E.M. Husband, and R.D. Ryall, The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*, 1982. 69(10): p. 613-6.
222. Bokey, E.L., et al., Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg*, 1999. 86(9): p. 1164-70.
223. Hermanek, P.j., Multiviszzerale Resektion beim kolorektalen Karzinom. Erfahrungen der SGCRCStudie. *Langenbecks Arch Surg*, 1992. Kongressband: p. 95-100.
224. Havenga, K., et al., Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*, 1996. 182(6):p. 495-502.
225. Georgiou, P., et al., Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2009. 10(11): p. 1053-62.
226. Gohl, J., W. Hohenberger, and S. Merkel, Lymph node dissection in rectal carcinoma: TME and what else? *Onkologie*, 2009. 32(1-2): p. 57-61.
227. Mortenson, M.M., et al., Total mesorectal excision and pelvic node dissection for rectal cancer: an appraisal. *Surg Oncol Clin N Am*, 2007. 16(1): p. 177-97.
228. Koch, M., et al., Is the lateral lymph node compartment relevant? *Recent Results Cancer Res*, 2005. 165: p. 40-5.
229. Scott, N., et al., Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg*, 1995. 82(8): p. 1031-3.
230. Reynolds, J.V., et al., Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg*, 1996. 83(8): p. 1112-5.

231. Hida, J., et al., Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg*, 1997. 184(6): p. 584-8.
232. Zaheer, S., et al., Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg*, 1998. 227(6): p. 800-11.
233. Leong, A.F., Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2000. 43(9): p. 1237-40.
234. Heald, R.J. and N.D. Karanjia, Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg*, 1992. 16(5): p. 848-57.
235. Enker, W.E., Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med*, 1997. 29(2): p. 127-33.
236. Lazorthes, F., et al., Distal intramural spread of carcinoma of the rectum correlated with lymph nodal involvement. *Surg Gynecol Obstet*, 1990. 170(1): p. 45-8.
237. Kwok, S.P., et al., Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg*, 1996. 83(7): p. 969-72.
238. Andreola, S., et al., Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum*, 1997. 40(1): p. 25-9.
239. Goldstein, N.S., A. Soman, and J. Sacksner, Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *Am J Clin Pathol*, 1999. 111(3): p. 349-51.
240. Kiran, R.P., L. Lian, and I.C. Lavery, Does a subcentimeter distal resection margin adversely influence oncologic outcomes in patients with rectal cancer undergoing restorative proctectomy? *Dis Colon Rectum*, 2011. 54(2): p. 157-63.
241. Rutkowski, A., et al., Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: is it safe? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(11): p. 3124-31.
242. Brown, C.J., D.S. Fenech, and R.S. McLeod, Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD006040.
243. Fazio, V.W., et al., A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg*, 2007. 246(3): p. 481-8; discussion 488-90.
244. Liao, C., et al., Meta-analysis of the colon J-pouch vs transverse coloplasty pouch after anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis*, 2010. 12(7): p. 624-31.

245. Siddiqui, M.R., et al., A meta-analysis comparing side to end with colonic J-pouch formation after anterior resection for rectal cancer. *Tech Coloproctol*, 2010. 14(2): p. 113-23.
246. Hida, J., et al., Functional outcome after low anterior resection with low anastomosis for rectal cancer using the colonic J-pouch. Prospective randomized study for determination of optimum pouch size. *Dis Colon Rectum*, 1996. 39(9): p. 986-91.
247. Hohenberger, W., et al., [Neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer]. *Chirurg*, 2009. 80(4): p. 294-302.
248. Artioukh, D.Y., Controversial aspects of rectal cancer surgery following preoperative chemoradiation. *Colorectal Dis*, 2010. 12 Suppl 2: p. 25-9.
249. Habr-Gama, A., et al., Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*, 2004. 240(4): p. 711-7; discussion 717-8.
250. Tekkis, P.P., et al., Comparison of circumferential margin involvement between restorative and nonrestorative resections for rectal cancer. *Colorectal Dis*, 2005. 7(4): p. 369-74.
251. Nisar, P.J. and H.J. Scott, Myocutaneous flap reconstruction of the pelvis after abdominoperineal excision. *Colorectal Dis*, 2009. 11(8): p. 806-16.
252. Montedori, A., et al., Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(5): p. CD006878.
253. Lindgren, R., et al., What is the risk for a permanent stoma after low anterior resection of the rectum for cancer? A six-year follow-up of a multicenter trial. *Dis Colon Rectum*, 2011. 54(1):p. 41-7.
254. Klink, C.D., et al., [Protective ileostoma versus protective transverse stoma. What evidence is available?]. *Chirurg*, 2010. 81(11): p. 974-7.
255. Rondelli, F., et al., Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 2009. 24(5): p. 479-88.
256. Bass, E.M., et al., Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? *Dis Colon Rectum*, 1997. 40(4): p. 440-2.
257. Chaudhri, S., et al., Preoperative intensive, community-based vs. traditional stoma education: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*, 2005. 48(3): p. 504-9.
258. Hermanek, P. and M. G.P., *Lokale Therapie des Rektumkarzinoms. Verfahren in kurativer Intention*. 1994, Berlin Heidelberg Ney York Tokyo: Springer.
259. Winde, G., et al., Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum*, 1996. 39(9): p. 969-76.

260. Sengupta, S. and J.J. Tjandra, Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum*, 2001. 44(9): p. 1345-61.
261. Matzel, K.E., S. Merkel, and W. Hohenberger, Lokale Therapieprinzipien beim Rektumkarzinom. *Chirurg*, 2003. 74(10): p. 897-904.
262. Moore, J.S., et al., Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses. *Dis Colon Rectum*, 2008. 51(7): p. 1026-30; discussion 1030-1.
263. Sgourakis, G., et al., Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: a metaanalysis and meta-regression analysis of outcomes. *Am Surg*, 2011. 77(6): p. 761-72.
264. Bach, S.P., et al., A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg*, 2009. 96(3): p. 280-90.
265. Glimelius, B., L. Pahlman, and A. Cervantes, Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010. 21 Suppl 5: p. v82-6.
266. Suppiah, A., et al., Transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer: time for a trial? *Colorectal Dis*, 2008. 10(4): p. 314-27; discussion 327-9.
267. Valentini, V., et al., Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol*, 2009. 92(2): p. 148-63.
268. Hahnloser, D., et al., Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? *Dis Colon Rectum*, 2005. 48(3): p. 429-37.
269. Schwenk, W., et al., Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD003145.
270. Liang, Y., et al., Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *Eur J Surg Oncol*, 2008. 34(11): p. 1217-24.
271. Kuhry, E., et al., Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD003432.
272. Guillo, P.J., et al., Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005. 365(9472): p. 1718-26.
273. Jayne, D.G., et al., Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*, 2010. 97(11): p.1638-45.
274. Kwak, J.M., et al., Robotic vs laparoscopic resection of rectal cancer: short-term outcomes of a case-control study. *Dis Colon Rectum*, 2011. 54(2): p. 151-6.

275. Pigazzi, A., et al., Multicentric study on robotic tumor-specific mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(6): p. 1614-20.
276. Enblad, P., et al., The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer*, 1990. 65(9): p. 2091-100.
277. Cali, R.L., et al., Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 1993. 36(4): p. 388-93.
278. Hermanek, P., Jr., et al., [Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group]. *Chirurg*, 1994. 65(4): p. 287-97.
279. Yamazaki, T., et al., What is the risk factor for metachronous colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum*, 1997. 40(8): p. 935-8.
280. Hemminki, K., X. Li, and C. Dong, Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. 10(7): p. 793-8.
281. Green, R.J., et al., Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med*, 2002. 136(4): p. 261-9.
282. Harris, G.J., et al., Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(8): p. 1029-34.
283. Merkel, S., et al., Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2002. 28(7): p. 716-22.
284. Poulin, E.C., et al., Local recurrence and survival after laparoscopic mesorectal resection for rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc*, 2002. 16(6): p. 989-95.
285. Bulow, S., et al., Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*, 2003. 90(8): p. 974-80.
286. Labianca, R., et al., Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi64–vi72, 2013
287. Wichmann, M.W., et al., Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer. *World J Surg*, 2002. 26(6): p. 732-6.
288. Yamamoto, S., et al., Postsurgical surveillance for recurrence of UICC stage I colorectal carcinoma: is follow-up by CEA justified? *Hepatogastroenterology*, 2005. 52(62): p. 444-9.
289. Gill, S., et al., Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*, 2004. 22(10): p. 1797-806.
290. Quasar Collaborative, G., et al., Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*, 2007. 370(9604): p. 2020-9.
291. Merkel, S., et al., High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer*, 2001. 92(6): p. 1435-43.

292. Petersen, V.C., et al., Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut*, 2002. 51(1): p. 65-9.
293. Morris, M., et al., Population-based study of prognostic factors in stage II colonic cancer. *Br J Surg*, 2006. 93(7): p. 866-71.
294. Burdy, G., et al., Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence. *Dis Colon Rectum*, 2001. 44(11): p. 1682-8.
295. Figueredo, A., et al., Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. *Cancer Prev Control*, 1997. 1(5): p. 379-92.
296. Moertel, C.G., et al., Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol*, 1995. 13(12): p. 2936-43.
297. Le Voyer, T.E., et al., Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*, 2003. 21(15): p.2912-9.
298. Caplin, S., et al., For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer*, 1998. 83(4): p. 666-72.
299. Chen, S.L. and A.J. Bilchik, More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg*, 2006. 244(4): p. 602-10.
300. Lanza, G., et al., Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*, 2006. 24(15): p. 2359-67.
301. Sinicrope, F.A., et al., Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology*, 2006. 131(3): p. 729-37.
302. de Gramont A., C.B., M. Navarro, J. Tabernero, T. Hickish, C. Topham, A. Bonetti, P. Clingan, C. Lorenzato and T. André, Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 4007, 2007.
303. André, T., et al., Adjuvant Fluorouracil, leukovorin, and oxaliplatin in stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to Braf Mutation and Mismatch repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 33:4176-4187.
304. Yothers, G., et al., Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Colon Cancer: Updated Results of NSABP C-07 Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1; 29(28): 3768–3774.
305. Francini, G., et al., Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology*, 1994. 106(4): p. 899-906.
306. O'Connell, M.J., et al., Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol*, 1997. 15(1): p. 246- 50.

307. Dube, S., F. Heyen, and M. Jenicek, Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*, 1997. 40(1): p. 35-41.
308. Gill, S., et al., Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*, 2004. 22(10): p. 1797-806.
309. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*, 1995. 345(8955): p. 939-44.
310. Tournigand, C., et al., Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol*, 2012. 30(27): p. 3353-60.
311. Haller, D.G., et al., Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol*, 2015. 26(4): p. 715-24.
312. Schmoll, H.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): p. 3733-40.
313. McCleary, N.J., et al., Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol*, 2013. 31(20): p. 2600-6.
314. Fata, F., et al., Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon carcinoma: a 10-year experience of the Geisinger Medical Center. *Cancer*, 2002. 94(7): p. 1931-8.
315. Des Guetz, G., et al., Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2010. 46(6): p. 1049-55.
316. Bos, A.C., et al., Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer*, 2015. 51(17): p. 2553-61.
317. Bayraktar, U.D., et al., Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma? *Cancer*, 2011. 117(11): p. 2364-70.
318. Lima, I.S., et al., Association between receipt and timing of adjuvant chemotherapy and survival for patients with stage III colon cancer in Alberta, Canada. *Cancer*, 2011. 117(16): p. 3833-40.
319. Nachiappan, S., et al., Initiation of adjuvant chemotherapy within 8 weeks of elective colorectal resection improves overall survival regardless of reoperation. *Colorectal Dis*, 2016. 18(11): p. 1041-1049.

320. van Gijn, W., et al., Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(6): p. 575-82.
321. Folkesson, J., et al., Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*, 2005. 23(24): p. 5644-50.
322. Sebag-Montefiore, D., et al., Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*, 2009. 373(9666): p. 811-20.
323. Marijnen, C.A., Organ preservation in rectal cancer: have all questions been answered? *Lancet Oncol*, 2015. 16(1): p. e13-22.
324. Lezoche, E., et al., Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg*, 2012. 99(9): p. 1211-8.
325. Bujko, K., et al., Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders: a prospective multicentre study. *Radiother Oncol*, 2013. 106(2): p. 198-205.
326. Verseveld, M., et al., Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg*, 2015. 102(7): p. 853-60.
327. Garcia-Aguilar, J., et al., Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(15): p. 1537-46.
328. Sauer, R., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*, 2012. 30(16): p. 1926-33.
329. Rodel, C., et al., Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 979-89.
330. Kreis, M.E., et al., Use of Preoperative Magnetic Resonance Imaging to Select Patients with Rectal Cancer for Neoadjuvant Chemoradiation--Interim Analysis of the German OCUM Trial (NCT01325649). *J Gastrointest Surg*, 2016. 20(1): p. 25-32; discussion 32-3.

331. Sebag-Montefiore, D., et al., Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*, 2009. 373(9666): p. 811-20.
332. Sauer, R., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(17): p. 1731-40.
333. Camma, C., et al., Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *Jama*, 2000. 284(8): p. 1008-15.
334. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*, 2001. 358(9290): p. 1291-304.
335. Bosset, J.F., et al., Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 184-90.
336. Gerard, J.P., et al., Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*, 2006. 24(28): p. 4620-5.
337. Wong, R.K., et al., Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): p. Cd002102.
338. Fiorica, F., et al., Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*, 2010. 36(7): p. 539-49.
339. Ceelen, W.P., Y. Van Nieuwenhove, and K. Fierens, Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. Cd006041.
340. Birgisson, H., et al., Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*, 2005. 23(34): p. 8697-705.
341. Chen, T.Y., et al., Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer*, 2015. 14(2): p. 106-14.
342. Wiltink, L.M., et al., A comprehensive longitudinal overview of health-related quality of life and symptoms after treatment for rectal cancer in the TME trial. *Acta Oncol*, 2016. 55(4): p. 502-8.
343. Li, X.T., et al., Evaluating local lymph node metastasis with magnetic resonance imaging, endoluminal ultrasound and computed tomography in rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis*, 2015. 17(6): p. O129-35.
344. Merkel, S., et al., Prognostic subdivision of ypT3 rectal tumours according to extension beyond the muscularis propria. *Br J Surg*, 2014. 101(5): p. 566-72.

345. Taylor, F.G., et al., Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg*, 2011. 253(4): p. 711-9.
346. Bosset, J.F., et al., Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*, 2006. 355(11): p. 1114-23.
347. Bosset, J.F., et al., Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 184-90.
348. Sainato, A., et al., No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol*, 2014. 113(2): p. 223-9.
349. Glynne-Jones, R., et al., Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol*, 2014. 25(7): p. 1356-62.
350. Breugom, A.J., et al., Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(4): p. 696-701.
351. Breugom, A.J., et al., Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2015. 16(2): p. 200-7.
352. Petrelli, F., et al., A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2015. 30(4): p. 447-57.
353. Maas, M., et al., Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: a pooled analysis of 3,313 patients. *Int J Cancer*, 2015. 137(1): p. 212-20.
354. Hong, Y.S., et al., Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(11): p. 1245-53.
355. Schmoll, H., et al., Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: disease-free survival at interim analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2014. 32(abstract 3501).
356. Enblad, P., et al., The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer*, 1990. 65(9): p. 2091-100.

357. Cali, R.L., et al., Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 1993. 36(4): p. 388-93.
358. Hermanek, P., Jr., et al., [Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group]. *Chirurg*, 1994. 65(4): p. 287-97.
359. Yamazaki, T., et al., What is the risk factor for metachronous colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum*, 1997. 40(8): p. 935-8.
360. Hemminki, K., X. Li, and C. Dong, Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. 10(7): p. 793-8.
361. Green, R.J., et al., Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med*, 2002. 136(4): p. 261-9.
362. Harris, G.J., et al., Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(8): p. 1029-34.
363. Merkel, S., et al., Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2002. 28(7): p. 716-22.
364. Poulin, E.C., et al., Local recurrence and survival after laparoscopic mesorectal resection for rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc*, 2002. 16(6): p. 989-95.
365. Bulow, S., et al., Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*, 2003. 90(8): p. 974-80.
366. Scholmerich, J., [Sense and nonsense in after-care of colorectal carcinoma]. *Med Klin (Munich)*, 1996. 91(6): p. 420-7.
367. Kievit, J., Colorectal cancer follow-up: a reassessment of empirical evidence on effectiveness. *Eur J Surg Oncol*, 2000. 26(4): p. 322-8.
368. Kievit, J., Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer*, 2002. 38(7): p. 986-99.
369. Wichmann, M.W., et al., Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer. *World J Surg*, 2002. 26(6): p. 732-6.
370. Yamamoto, S., et al., Postsurgical surveillance for recurrence of UICC stage I colorectal carcinoma: is follow-up by CEA justified? *Hepatogastroenterology*, 2005. 52(62): p. 444-9.
371. Secco, G.B., et al., Factors influencing incidence and extension of metachronous liver metastases of colorectal adenocarcinoma. A multivariate analysis. *Hepatogastroenterology*, 1997. 44(16): p. 1057-62.
372. Pietra, N., et al., Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: a multivariate study. *Hepatogastroenterology*, 1998. 45(23): p. 1573-8.

373. Makela, J.T., S.O. Laitinen, and M.I. Kairaluoma, Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg*, 1995. 130(10): p. 1062-7.
374. Ohlsson, B., et al., Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum*, 1995. 38(6): p. 619-26.
375. Kjeldsen, B.J., et al., A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*, 1997. 84(5): p. 666-9.
376. Pietra, N., et al., Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum*, 1998. 41(9): p. 1127-33.
377. Schoemaker, D., et al., Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*, 1998. 114(1): p. 7-14.
378. Secco, G.B., et al., Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol*, 2002. 28(4): p. 418-23.
379. Wattchow, D.A., et al., General practice vs surgical-based follow-up for patients with colon cancer: randomised controlled trial. *Br J Cancer*, 2006. 94(8): p. 1116-21.
380. Rodriguez-Moranta, F., et al., Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*, 2006. 24(3): p. 386-93.
381. Laubert, T., et al., Intensified surveillance after surgery for colorectal cancer significantly improves survival. *Eur J Med Res*, 2010. 15(1): p. 25-30.
382. Papagrigoriadis, S. and B. Heyman, Patients' views on follow up of colorectal cancer: implications for risk communication and decision making. *Postgrad Med J*, 2003. 79(933): p. 403-7.
383. AGREE Next Steps Consortium Consortium, A. N. S. (2016). Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II-AGREE II Instrument; May 2009.
384. Klugar, M., Pokorná, A., Klugarová, J., Ličeník, R., Mužík, J., Dolanová, D., . . . Dušek, L. (2018). Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP Retrieved from <https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-vytvoreni-posuzovani-kdp.pdf>

Přílohy

Příloha A: Hodnocení Doporučeného postupu „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom“ (AWMF-Registernummer: 021-007OL) standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze) (9).

Příloha B: Hodnocení Doporučeného postupu „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom“ (AWMF-Registernummer: 021-007OL): Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (9, 383)

Příloha C: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Příloha A

Hodnocení Doporučeného postupu „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom“ (AWMF-Registernummer: 021-007OL) (7) standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze) (9)

Hodnotitelé:

1. prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D. – garant KDP
2. Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D. – hlavní metodik KDP
3. MUDr. Tomáš Grega – člen pracovního týmu
4. MUDr. Tomáš Nečas – metodik KK

4 hodnotitelé přidělili v 1. doméně (Rámec a účel) následující skóre:				
	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
Hodnotitel 1	5	4	6	15
Hodnotitel 2	5	4	4	13
Hodnotitel 3	6	4	7	17
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Celkem	23	19	24	66
Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84				
Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12				
Celkové skóre pro doménu je: 75 %				

4 hodnotitelé přidělili v 2. doméně (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:				
	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	6	20
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Celkem	28	28	27	83
Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84				
Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12				
Celkové skóre pro doménu je: 99 %				

4 hodnotitelé přidělili v 3. doméně (Přísnost tvorby) následující skóre:									
	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
Hodnotitel 1	6	7	7	7	7	7	6	7	54
Hodnotitel 2	7	7	7	7	7	6	7	7	55
Hodnotitel 3	5	7	7	7	7	7	4	7	51
Hodnotitel 4	7	7	7	7	7	7	6	7	55
Celkem	25	28	28	28	28	27	23	28	215
Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 224									
Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 32									
Celkové skóre pro doménu je: 95 %									

4 hodnotitelé přidělili v 4. doméně (Srozumitelnost) následující skóre:				
	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	5	19
Hodnotitel 3	7	7	6	20
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Celkem	28	28	25	81
Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84				
Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12				
Celkové skóre pro doménu je: 95 %				

4 hodnotitelé přidělili v 5. doméně (Použitelnost) následující skóre:					
	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
Hodnotitel 1	5	7	6	4	22
Hodnotitel 2	5	5	5	5	20
Hodnotitel 3	4	6	5	5	20
Hodnotitel 4	7	6	2	7	22
Celkem	21	24	18	21	84
Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 112					
Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 16					
Celkové skóre pro doménu je: 71 %					

4 hodnotitelé přidělili v 6. doméně (Ediční nezávislost) následující skóre:					
	Položka 22	Položka 23	Celkem		
Hodnotitel 1	7	7	14		
Hodnotitel 2	7	7	14		
Hodnotitel 3	7	7	14		
Hodnotitel 4	7	7	14		
Celkem	28	28	56		
Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 56					
Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 8					
Celkové skóre pro doménu je: 100 %					

4 hodnotitelé přidělili v doméně Celkové hodnocení doporučeného postupu následující skóre:					
	Položka Celkové hodnocení	Doporučeno k používání v praxi	Celkem		
Hodnotitel 1	6	Ano	6		
Hodnotitel 2	6	Ano	6		
Hodnotitel 3	6	Ano	6		
Hodnotitel 4	7	Ano	7		
Celkem	25	Ano	25		
Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 1 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 28					
Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 1 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 4					
Celkové skóre pro doménu je: 88 %					

Hodnocený klinický doporučený postup byl doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice.

Příloha B: Hodnocení Doporučeného postupu „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom“ (AWMF-Registernummer: 021-007OL): Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (8, 9)

Guideline (klinická) oblast 1	Doporučený postup S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom		
	Ano	Nevím	Ne
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Komentáře		
Celkově vzato, doporučení je použitelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Komentáře		

Guideline (klinická) oblast 2	Doporučený postup	S3-Leitlinie	Kolorektales Karzinom
	Ano	Nevím	Ne
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Komentáře		
Celkově vzato, doporučení je použitelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Komentáře		

Guideline (klinická) oblast 3	Doporučený postup	S3-Leitlinie	Kolorektales Karzinom
	Ano	Nevím	Ne
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Komentáře		
Celkově vzato, doporučení je použitelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Komentáře		

Guideline (klinická) oblast 4	Doporučený postup	S3-Leitlinie	Kolorektales Karzinom
	Ano	Nevím	Ne
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Komentáře		
Celkově vzato, doporučení je použitelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Komentáře		

Guideline (klinická) oblast 5	Doporučený postup	S3-Leitlinie	Kolorektales Karzinom
	Ano	Nevím	Ne
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Komentáře		
Celkově vzato, doporučení je použitelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Komentáře		

Guideline (klinická) oblast 6	Doporučený postup	S3-Leitlinie	Kolorektales Karzinom
	Ano	Nevím	Ne
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Komentáře		
Celkově vzato, doporučení je použitelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Komentáře		

Příloha C.

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

(podepsaný sken prohlášení o střetu zájmu všech členů týmu je přiložen zvlášť)