

1 Epidemiologie:

Česká republika zaujímá ve statistikách dlouhodobě jedno z předních míst při hodnocení incidence tohoto onemocnění v zemích, kde jsou vedeny registry. V roce 2021 byla incidence KRK v ČR 67,67/100 000 obyvatel a mortalita 31,91/100 000 obyvatel. Posledních letech incidence i mortalita klesají.

2 Etiologie:

Ovlivnitelné faktory:

Západní styl života spojený s obezitou, nízkou fyzickou aktivitou, nepřiměřeným příjmem červeného masa, živočišných tuků a uzenin, nestřídmým pitím alkoholu a kouřením.

Hereditární faktory:

Familiární kolorektální karcinom: kolorektálního karcinomu v pokrevním příbuzenstvu 1. stupně, tedy u rodičů, sourozenců nebo dětí.

Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

Lynchův syndrom (hereditární nepolypózní karcinom -HNPCC)

Peutz-Jeghersův syndrom

Gardnerův syndrom

Turcotův syndrom

Juvenilní polypóza

Kolorektální karcinom asociovaný s idiopatickými střevními záněty: ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc. Ve vyšším riziku gastrointestinálních malignit a především KRK jsou pacienti po prodělané radioterapii na oblast dutiny břišní pro malignitu v dětském věku. V dospělosti se zvyšuje riziko karcinomu rekta po radioterapii pro karcinom prostaty.

3 Histologie:

Dominantně adenokarcinom (mucinózní adenokarcinom, adenokarcinom z buněk tvaru pečetního prstenu, medulární adenokarcinom) další histologické typy vzácnější: neuroendokrinní nádory, dlaždicobuněčný karcinom, adenoskvamózní karcinom, nediferencovaný karcinom.

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán (uvedení odpovědnosti pro ošetřujícího lékaře):

Klinický onkolog, radioterapeut, gastroenterolog, chirurg. V pokročilejších stadiích většinou tvoří diagnosticko-léčebný plán klinický onkolog. V naprosté většině případů je vhodné projednání v Komisi digestivní onkologie. Všichni lékaři plně kvalifikovaní.

5 Stanovení diagnózy – vyšetřovací metody:

Rodinná anamnéza se zaměřením na nádorová onemocnění v rodině. Klinické vyšetření je cíleno na vyšetření břicha (hepatomegalie, ascites) a digitální vyšetření konečníku per rectum. V diagnostice je používána celá paleta různých vyšetřovacích metod. Jejich kombinace je volena individuálně.

Kolonoskopie

Virtuální kolonoskopie – pokud není možná endoskopie

Stagingová vyšetření: CT hrudníku, břicha a pánve.

MRI, PET a PET/CT nepatří k základním stagingovým metodám nádorů tračníku a měly by být indikovány k objasnění konkrétní klinické situace nejlépe po konzultaci s radiologem. Samotný ultrazvuk břicha není dostatečnou stagingovou metodou před radikální operací kolorektálního karcinomu.

Staging karcinomu rekta: MR, u časných nádorů TRUS

Nádorové markery: CEA, Ca 19-9

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

TNM klasifikace

Molekulární vyšetření: MMR, RAS, BRAF, případně HER-2, NTRK. Stanovení MMR u všech pacientů II., klinického stadia, pokud je zvažována chemoterapie, u všech pacientů s karcinomem dolního a středního rekta, u všech pacientů ve IV. klinickém stadiu. RAS, BRAF u všech pacientů ve IV. klinickém stadiu v době zahájení 1. linie léčby.

CHIRURGICKO-ANATOMICKÁ KLASIFIKACE

- Nízké rektum: 0 až 5 cm od anokutánního přechodu
- Střední rektum: více než 5 až 10 cm od anokutánního přechodu
- Horní rektum: více než 10 až 15 cm od anokutánního přechodu

Více než 15 cm od anokutánního přechodu začíná rektosigmoideální přechod

7 Léčba dle klinického stadia:

Kolon stadium 0 (Tis, N0, M0)

- Chirurgie, endoskopie: lokální excize nebo polypektomie do zdravé tkáně
- adjuvanční chemoterapie: není indikována

Kolon stadium I (T1-2, N0, M0)

- **Přístup k pT1 karcinomu odstraněnému endoskopicky**

V případě nálezu karcinomu má histologický popis obsahovat údaje umožňující posoudit úplnost endoskopické resekce a prognostická kritéria. V případě kompletní (R0) resekce pT1 karcinomu, má být použito rozdělení na „low-risk“ a „high-risk“ karcinom.

Low-risk karcinom je definován:

- Hloubka submukózní invaze $\leq 1000 \mu\text{m}$
- Dobře nebo středně diferencovaný adenokarcinom (G1, G2)
- Nepřítomnost lymfatické a vaskulární invaze
- 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 resekcího okraje není znám.

Resekci malignizovaného polypu považujeme za kurativní v případě R0 resekce adenokarcinomu omezeného na hlavu nebo stopku a při absenci nepříznivých prognostických faktorů. Resekci malignizované nepolypoidní léze považujeme za kurativní v případě R0 resekce adenokarcinomu invadujícího maximálně do sm1 submukózy a při absenci nepříznivých prognostických faktorů. V případě endoskopické R0 resekce polypu obsahujícího „low-risk“ pT1 karcinom není indikována žádná další resekce k zajištění onkologické radikality.

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).

Po kompletní resekci (R0) „low-risk“ karcinomu má být endoskopické vyšetření místa resekce (včetně biopsie) provedeno za 6 měsíců a poté za 2 roky.

- **Karcinomy T2**
- Chirurgie: resekce dle lokalizace s příslušnou lymphadenektomií (kompletní mezokolickou excizí)
- adjuvanční terapie není indikována

Kolon stadium II A, B, C (T3 N0 M0, T4 a-b N0 M0)

chirurgie

adjuvanční chemoterapie: (6 měsíců), vyšetření DPD genotypu a MSI/MMR před jejím zahájením

– pT3, N0, M0 bez rizikových faktorů: – adjuvantní chemoterapie není indikována (sledování)

– pT3, N0, M0 intermediate risk podskupina: preferované režimy jsou kapecitabin nebo 5-fluorouracil /LV, u vysoce rizikových případů FOLFOX nebo CAPOX.

Hlavní parametry pro zhodnocení intermediate risk podskupiny II. klinického stadia: G3 tumor; vaskulární invaze; lymfatická invaze; perineurální invaze; nádorová obstrukce v době dg; vysoké CEA perioperačně.

– pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 high risk podskupina: FOLFOX (6 měsíců) nebo CAPOX (3 měsíce) jsou preferované režimy před monoterapií fluoropyrimidiny (6 měsíců).

Hlavní parametry pro zhodnocení high risk podskupiny II. klinického stadia: <12 vyšetřených lymfatických uzlin; pT4 stádium včetně perforace, kumulace rizikových faktorů uvedených pro intermediate risk skupinu.

Pokud je zvažována adjuvantní chemoterapie ve II. klinickém stadiu, je nutné molekulární vyšetření mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni. MSI-high (dMMR) je markerem dobré prognózy ve II. klinickém stadiu CRC. Pacienti II. klinického stadia s deficiencí MMR (dMMR, tedy MSI-high) nemají prospěch z adjuvantní chemoterapie.

Kolon stadium III (jakékoliv T, N1, N2, M0, Dukes' C)

- chirurgie: resekce dle lokalizace s příslušnou lymfadenektomií (kompletní mezokolickou excizí)
- adjuvantní chemoterapie:
 - o FOLFOX nebo CAPOX nebo kont. 5-fluorouracil/LV nebo kapecitabin. Preferovány jsou režimy s oxaliplatinou.

Doporučená délka adjuvantní léčby karcinomu colon (neplatí pro rektum):

1. U pacientů ve stádiu III s nižším rizikem, definovaným jako pT1-3 pN1, byla prokázána non-inferiorita režimu CAPOX po dávaného 3 měsíce ve srovnání se 6 měsíčním podáváním této chemoterapie. Chemoterapie CAPOX podávaná 3 měsíce (tj. 4 cykly) je tudíž standardem pro tuto skupinu pacientů.
2. U nemocných s vyšším rizikem (pT4 nebo pN2) nebyla pro režim CAPOX 3 vs 6 měsíců statisticky exaktně prokázána non-inferiorita, ale vzhledem k minimálnímu rozdílu v přežití bez recidivy a snížené toxicitě lze i v tomto případě zvážit podání 3 měsíční léčby CAPOX a po 3 měsících s pacientem probrat možnost prodloužení adjuvance až na 6 měsíců. Prodloužením adjuvance se zdvojnásobuje riziko toxicity, mírně se snižuje riziko relapsu (DFS).
3. U režimu FOLFOX nebyla u pacientů pT1-3 pN1 prokázána non-inferiorita 3 měsíčního podávání. Statistický rozdíl v DFS pacientů léčených 3 a 6 měsíců byl však minimální. V tomto případě lze zvážit 3 měsíční léčbu po diskusi s pacientem podobně jako v bodu 2.
4. V případě pacienta s vysokým rizikem (pT4 nebo pN2) se 3měsíční terapie režimem FOLFOX nedoporučuje, standardem pro tento režim tedy zůstává 6měsíční léčba.

Tříměsíční léčebné režimy výrazným způsobem snižují dlouhodobé nežádoucí následky terapie, zejména potenciálně ireverzibilní neuropatii.

7.1 Karcinom rekta:

Pro přesnou lokální diagnostiku a staging nádorů konečníku je nutné provedení kolonoskopie a nejlépe také rektoskopie, MRI pánve (nutné u všech pokročilejších nádorů), individuálně EUS, vždy CT hrudníku, břicha (eventuálně PETCT k vyloučení diseminace v případě extensivní EMVI, vysokých hodnot CEA, či nejasnému nálezu na CT). Individuálně gynekologické vyšetření a cystoskopie.

Rektum se podle vzdálenosti tumoru od análního okraje dělí na:

dolní rektum < 5 cm

střední rektum 5–10 cm

horní rektum >10–15 cm

V rámci stagingu by měla být stanovena TNM klasifikace, přítomnost/nepřítomnost invaze do mesorektální fascie (MRF +nebo -), extramurální vaskulární invaze (EMVI +nebo -) a pro navržení optimálního postupu je užitečné také zhodnocení radiálního cirkumferenčního okraje (CRM= circumferential resection margin) podle MRI. Doporučujeme vyšetření MMR/MSI především u nádorů, kde hrozí amputace rekta.

Karcinom rekta – možnosti léčby

Plán léčby by měl být stanoven v prostředí multidisciplinárního týmu na pracovišti, kde je komplexní léčba nádorů rekta rutinně prováděna. Při rozhodování o léčbě je potřeba brát v úvahu anatomické poměry konkrétního pacienta, komorbiditu a celkový stav.

Terapie nádorů rekta je níže zmíněna jen schematicky. Přesná indikace a popis operačních technik a technik radioterapie je mimo rozsah tohoto doporučení. Je nutno brát v úvahu pacientovy preference a předpokládanou compliance.

- U velmi časných stadií T1sm1 N0 M0 (G1-2, bez cévní invaze)s průměrem do 3 cm zvážit provedení transanální endoskopické mikrochirurgie (TEM), cílem je R0 resekce. Pokud není R0 resekce dosaženo nebo jsou přítomny rizikové faktory (G3, L1, V1, hlubší infiltrace do submukosy – sm $\geq$ 2) je riziko lokální recidivy vysoké a mělo by následovat radikální resekční řešení (TME).
- U časných nádorů T1-T2; T3a/b středního a horního rekta, N0 (N1 u horního rekta) je varianta primárně chirurgického řešení bez neoadjuvance, ale pouze za předpokladu kvalitně provedené totální mezorektální excize (čisté mezorektální fascie) a pokud není přítomná EMVI. V případě neočekávaných rizikových faktorů v definitivním resekátu (CRM+, extranodální/N2) se doporučuje adjuvantní CHRT.
- U pokročilých nádorů rekta ($\geq$ T3 a/nebo N+) je doporučována neoadjuvantní onkologická léčba – chemoradioterapie (50,4 Gy s 5-fluorouracilem, či kapecitabinem) či totální neoadjuvantní terapie (TNT). V rámci tohoto přístupu je předoperačně aplikována kompletní protinádorová léčba, jak radioterapie, tak chemoterapie v různých schématech. Adjuvantní chemoterapie je podávána pak jen individuálně. TNT byla předmětem několika randomizovaných studií. Je důležité, že do studií byli zařazováni pacienti spíše mladšího věku (medián kolem 60 let) a v dobrém výkonnostním stavu ECOG PS 0-1.

Do studie III. fáze RAPIDO byli zařazeni pacienti, kteří splnili nejméně jedno z kritérií (rizikových faktorů): tumor cT4a nebo cT4b nebo extramurální vaskulární invaze (EMVI+) nebo N2 nebo invaze do mezorekta (MRF+) nebo zvětšené laterální pánevní uzliny.

Schéma studie RAPIDO: krátký kurz radioterapie (5×5Gy) následovaný chemoterapií FOLFOX4 (9×) nebo CAPOX (6×) před operačním výkonem. Kontrolním ramenem byla chemoradioterapie.

Do studie III. fáze PRODIGE 23 byli zařazováni pacienti cT3/cT4, postižení uzlin nebo jiný rizikový faktor nebyly podmínkou.

Schéma studie PRODIGE 23: mFOLFIRINOX (3 měsíce) následovaný dlouhým kurzem chemoradioterapie před operačním výkonem, pak možnost adjuvantní chemoterapie mFOLFOX6 nebo kapecitabin 3 měsíce. Kontrolním ramenem byla chemoradioterapie.

Do studie II. fáze **OPRA** byli zařazeni pacienti klinického stadia II a III. Byli randomizováni do ramene s indukční chemoterapií trvající 16 týdnů (CAPOX 5× nebo FOLFOX 8×) s následnou chemoradioterapií oproti chemoradioterapii následované konsolidační chemoterapií (CAPOX 5× nebo FOLFOX 8×). Medián doby restagingu byl 7,8 týdne po skončení TNT. Pacientům, kteří dosáhli kompletní remise nebo „near-complete response“ byla nabídnuta možnost sledování (78 %), ostatním byla doporučena radikální operace (26 %). Skoro u třetiny pacientů ve sledování došlo k lokální progresi (regrowth), což si vynutilo radikální operaci.

Přehled vybraných studií s totální neoadjuvancí u Ca rekta

STUDIE	RAPIDO	PRODIGE 23	OPRA CHT-indukce	OPRA CHT-konsolidace
Režim	SCRT→FOLFOX nebo CAPOX 18 týdnů	FOLFIRINOX 12 týdnů→CHRT → adjuv CHT	FOLFOX nebo CAPOX 16 týdnů → CHRT	CHRT → FOLFOX nebo CAPOX 16 týdnů
pCR	28% vs 14%	28% vs 12%	-	-
5 let OP	-	-	39%	54%
5 let LR	12% vs 8%	5% vs 6%	94% (LRFS)	90% (LRFS)
5 let M1	23% vs 30%	18% vs 27%	82% (DMFS)	79% (DMFS)
5 let DFS	72% vs 66%	73% vs 66%	71%	69%
5 let OS	82% vs 80%	87% vs 80%	88%	88%

pCR patologická kompletní remise

5 let OP % pacientů s orgán zachovným postupem po 5 letech

5 let LR % pacientů s lokálním relapsem po 5 letech

5 let LRFS % pacientů bez lokálního relapsu po 5 letech

5 let M1 % pacientů se vzdálenými metastázami po 5 letech

5 let OS celkové přežití po letech

Adaptivní koncept neoadjuvantní léčby karcinomu rekta s možností vynechat chemoradioterapii testovala klinická studie III. fáze **PROSPECT**. Byli do ní zařazováni pacienti se středně pokročilými nerizikovými karcinomy středního a horního rekta cT2N+, cT3N-, cT3N+, (maximálně 3 zvětšené uzliny). Zařazeni mohli být jen pacienti vhodní pro nízkou přední resekci rekta (LAR). Pacienti byli léčeni 6 cykly chemoterapie mFOLFOX6, pak následovalo přešetření. Pokud došlo k regresi více než 20 %, následovala resekce bez radioterapie. Pokud k takové regresi nedošlo, byla selektivně aplikována chemoradioterapie a pak v obvyklém intervalu operace. Tento postup byl srovnáván s neoadjuvantní chemoradioterapií (50,4 Gy s 5-fluorouracilem, či kapecitabinem) a snahou bylo dokázat noninferioritu FOLFOX chemoterapie se selektivním podáním chemoradioterapie. Primárním cílem bylo přežití bez progresu a tento cíl byl splněn.

Možná schémata léčby pro různě rizikové skupiny pacientů s karcinomem rekta

Nízké riziko: cT1-2, příznivé cT3a/b N0, MRF-, (CRM-)

- samostatná chirurgická léčba.

U pacientů středního a vysokého rizika je nutné zhodnotit komorbiditu, věk, symptomy, výkonnostní stav, pohled chirurga, schopnost absolvovat chemoterapii, postoj pacienta a podle toho navrhnout postup:

Střední riziko cT2N+, cT3N-, cT3N+, s maximálně 3 zvětšenými uzlinami, jen střední a horní rektum, předpoklad provedení LAR

• 6 cyklů mFOLFOX6, přeseťření a v případě regrese > 20 % operace, v opačném případě chemoradioterapie a operace následně.

Vysoké riziko: T3c/d, T4, N2, laterální N+, EMVI+, CRM+, těsný vztah nebo infiltrace levátorů- hrozba amputačního výkonu

- Totální neoadjuvanci zahájena chemoradioterapií s následnou chemoterapií CAPOX 5x nebo FOLFOX 8x
- Totální neoadjuvance podle schématu studie RAPIDO (viz výše) – následuje operace.
- Totální neoadjuvance zahájena systémovou chemoterapií 12-16 týdnů (CAPOX, FOLFOX, případně mFOLFIRINOX) a pak chemoradioterapie – následuje operace.

Pokud není vhodná totální neoadjuvance, tak chemoradioterapie s kapecitabinem nebo 5-FU.

U křehkých pacientů (věk, komorbidita), nebo pokud není vhodná ani chemoradioterapie, je vhodný krátký kurz radioterapie následovaný operací

Adjuvantní radioterapie ± chemoterapie je vhodná jen pro jednotlivé případy, především pokud předoperační léčba provedena nebyla.

V případě podání adjuvantní chemoterapie je celková doporučovaná doba neoadjuvantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie 6 měsíců.

Pokud je po neoadjuvantní léčbě dosaženo kompletní odpovědi (klinicky, endoskopicky, MR), tak lze u dobře informovaných a motivovaných pacientů volit pečlivé sledování ve specializovaných centrech. Relativní riziko lokální a vzdálené rekurence oproti obvyklé chirurgické léčbě není přesně stanoveno.

U pacientů s karcinomem rekta dMMR/MSI high (především pokud hrozí amputace rekta s trvalou stomií) je vhodné zvážit možnost neoadjuvantní léčby imunoterapií (checkpoint inhibitory). Je velká pravděpodobnost dosažení kompletní remise a možnost watch and wait strategie. Doposud publikované výsledky menších klinických studií jsou

zcela přesvědčivé. Tato léčba nemá v současnosti stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

Doporučené schéma sledování pacientů s karcinomem rekta po dosažení CR nechirurgickou léčbou

Rok	CEA	p.r.	Endoskopie	MR pánve	CT hrudníku a břicha
1-2	4x	4x	4x	4x	2x
3	3x	3x	3x	2x	1x
4-5	2x	2x	2x	2x	1x

Kolonoskopie během 1. a 4. roku sledování.

Stadium kolorektálního karcinomu IV (jakékoliv T, jakékoliv N, M1) – principy léčby:

Předpokladem pro stanovení optimálního léčebného postupu je komplexní zhodnocení stavu pacienta, zda je či není kandidátem intenzivní léčby, včetně léčby chirurgické.

Jedinou potenciálně kurativní možností je resekce metastáz nebo jejich ablace. Optimální léčebný postup možno konzultovat v Komisi digestivní onkologie. Posouzení možnosti chirurgické léčby musí být provedeno v době stanovení diagnózy a znovu při přehledu v průběhu terapie. Resekability lze dosáhnout nejen intenzivní konverzní chemoterapií s cílenou léčbou, ale také některými intervenčními metodami (např. embolizace větve portální žíly) a chirurgickými postupy (např. etapovitě operace).

V případě synchronních metastáz je nutné pečlivé posouzení indikace a časování resekce primárního nádoru také v závislosti na symptomech onemocnění.

Pokud je resekabilní jak primární nádor, tak metastázy, jsou možná tato schémata:

- resekce prima, pak resekce metastáz
- inverzní schéma- tzv. liver first, resekce jater, pak resekce primárního nádoru (pokud je primární nádor rektum, tak je nutno zvážit předchozí RT či RT/CHT na oblast pánve)
- simultánní resekce primárního tumoru a metastáz – to se však nedoporučuje u předpokládaných velkých jaterních resekcí

U oligosymptomatického či asymptomatického primárního nádoru a zároveň neresekabilních metastáz bude preferována systémová léčba před chirurgickou. Resekce primárního nádoru je nutné řešit individuálně.

V případě malého a středního oligometastatického postižení peritonea (Peritoneal cancer index ≤ 15) je u vybraných pacientů vhodné provedení cytoredukční operace v kombinaci s HIPEC procedurou (Hypertermic Intraperitoneal Chemotherapy).

U vybraných pacientů s maligním ascitem resp. Se symptomatickými metastázami je na zvážení procedura PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) aplikovaná sekvenčně se systémovou chemoterapií.

Všechny zmíněné terapie metastatického onemocnění jsou indikovány cestou Komise digestivní onkologie.

V době stanovení diagnózy metastatického onemocnění by mělo být provedeno molekulární vyšetření nádoru: RAS, BRAF, MMR. To umožní volbu vhodného režimu do první linie léčby a zároveň předběžně plánovat možnosti léčby v dalších liniích. Prakticky ve všech klinických situacích je možností systémové léčby více a je tak možnost zohlednit stav pacienta, jeho komorbiditu, preference a léčebný záměr.

Základní principy systémové protinádorové léčby ve IV. klinickém stadiu:

Základním nositelem protinádorového účinku v časných liniích léčby je chemoterapie, cílená léčba tento účinek zvyšuje. Je možné použít režimy s bevacizumabem, cetuximabem, panitumumabem a afliberceptem. Cetuximab lze kombinovat s režimy FOLFIRI, FOLFOX nebo irinoteknem v monoterapii. Panitumumab je možné kombinovat v 1. linii s FOLFOX a FOLFIRI a v 2. linii s FOLFIRI. Nevhodná je kombinace cetuximabu a panitumumabu s kapecitabinem. Aflibercept lze kombinovat s FOLFIRI ve 2. linii léčby po progresi na režimu s oxaliplatinou. Po progresi na 1. linii chemoterapie s bevacizumabem lze podat bevacizumab s chemoterapií také v 2. linii. Pokud z důvodů intolerance dojde v průběhu kombinací léčby k ukončení/přerušení podávání chemoterapie, je léčba bevacizumabem, cetuximabem, panitumumabem nebo afliberceptem možná do progresu.

Při použití režimů s oxaliplatinou a bevacizumabem nebo anti-EGFR je vhodné po 4 měsících léčby zvážit vysazení oxaliplatinu a pokračovat v léčbě udržovací s fluoropyrimidinem a bevacizumabem nebo anti-EGFR. Cílem je redukce neurotoxicity. Režim FOLFIRI s cílenou léčbou používáme obvykle do progresu. Pokud v rámci udržovací terapie dojde k progresi, lze se vrátit k původně účinnému kompletnímu režimu.

Přípravek tegafur/gimeracil/ oteracil (Teysono) (pozor, není úhrada z prostředků zdrav. pojištění!) lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinoteknem, s bevacizumabem nebo bez něj, k léčbě pacientů s metastazujícím kolektálním karcinomem, u nichž není možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem kvůli syndromu ruka-noha nebo kardiovaskulární toxicitě, která se objevila při adjuvantní nebo metastatické léčbě.

U pacientů, kteří byli dříve léčeni standardními režimy chemoterapie, anti-VEGF a anti-EGFR léčbou, ev. u pacientů kteří nejsou vhodní pro tyto dostupné terapie, lze použít trifluridin/tipiracil (Lonsurf) nebo regorafenib (Stivarga) v monoterapii. Efektivitu (prodloužení OS) trifluridin/tipiracilu výrazně zvyšuje kombinace s bevacizumabem (pozor, není úhrada z prostředků zdrav. pojištění!). Regorafenib a trifluridin/tipiracil mohou být použity sekvenčně, pořadí při sekvenčním podání není určeno, je nutno dodržovat úhradová pravidla.

Léčbu ve vyšších liniích je třeba posoudit individuálně s ohledem na PS (≤ 2), rozsah onemocnění, předchozí odpověď na léčbu, výskyt nežádoucích účinků, komorbiditu. V léčbě se pokračuje do progresu onemocnění. Přehled účinnosti léčby

je indikováno vždy po 2–3 měsících. Kontinuální režimy s 5-fluorouracilem jsou méně toxické a jsou více účinné proti režimům bolusovým, proto by měly být kontinuální režimy jednoznačně preferovány. Kontinuální 5-fluorouracil lze především v kombinaci s oxaliplatinou nahradit kapecitabinem (CAPOX). Přesné číselné pořadí dalších linií léčby nelze arbitrárně stanovit a volba léčebné sekvence musí vycházet z konceptu personalizovaného léčebného přístupu kontinuálně podávané léčby (continuum care). Je tak možný např. návrat k původnímu intenzivnímu režimu po progresi na udržovací chemoterapii nebo reintrodukce již použitého režimu, u kterého byla zaznamenána léčebná odpověď, číselné označování léčebných linií tak ztratilo svůj význam.

Pokud není dostupná nádorová tkáň k testování RAS, lze využít tekuté biopsie (žádanka na prediktivní vyšetření).

Mutaci KRAS je vhodné konkretizovat, je předpoklad, že výhledově budou dostupné inhibitory KRAS G12C.

U křehkých pacientů bez mutace RAS, pro které není vhodná kombinovaná chemoterapie, lze zvážit podání anti-EGFR v monoterapii v 1. linii léčby, tato indikace nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

Vliv lokalizace primárního tumoru v pravé nebo levé polovině tračníku na volbu cílené léčby.

Retrospektivní analýza několika velkých randomizovaných klinických studií prokazuje, že lokalizace primárního nádoru v pravé nebo levé části tračníku má silný prognostický a prediktivní význam. Nádory v pravé části mají prognózu výrazně horší a vyžadují proto agresivní léčbu. Hranice mezi pravou a levou částí tračníku je v oblasti distální třetiny příčného tračníku. Úsek od lienální flexury po rektum (včetně) tvoří levou část. Podkladem rozdílu je pravděpodobně nerovnoměrné zastoupení různých molekulárních subtypů kolorektálního karcinomu v pravé a levé části tračníku. Účinnost inhibitorů EGFR v první linii terapie je v případě nádorů (wt-RAS) v pravé části tračníku u většiny pacientů malá a nemáme v současnosti parametr, který by identifikoval pacienty, kteří prospěch z léčby inhibitory EGFR mají. Naopak v levé části je účinnost inhibitorů EGFR ve srovnání s pravostrannou lokalizací vyšší. Lokalizace primárního nádoru je jedním z parametrů, které je potřeba brát v úvahu při volbě cílené léčby. V případě mutace BRAF V600E nemá lokalizace primárního tumoru prediktivní význam pro léčbu kombinací enkorafenib +cetuximab, kterou lze použít u předléčených pacientů.

Zvláštní podskupiny kolorektálního karcinomu ve IV. klinickém stadiu:

Nádory dMMR/MSI-high:

Pembrolizumab je registrován v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s MSI-high, resp. dMMR.

Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem MSI-high, resp. dMMR po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu. Po 4 cyklech této kombinace následuje monoterapie nivolumabem.

Nádory s mutací V600E BRAF:

Prognosticky nepříznivou podskupinou jsou nádory s prokázanou BRAF mutací, kde je u pacientů ve velmi dobrém klinickém stavu upřednostňována jako úvodní léčba triplet FOLFOXIRI plus antiVEGF terapie. Pro předléčené pacienty s mutací BRAF V600E je indikována cílená léčba enkorafenib v kombinaci s cetuximabem. Pro podání této kombinace je vzhledem k úhradovým pravidlům nutné předléčení oxaliplatinou. Pacientům s mutací BRAF by tedy neměl být podán inhibitor EGFR v první linii a cetuximab by měl být ponechán právě pro kombinaci s enkorafenibem. V případě mutace BRAF V600E nemá lokalizace primárního tumoru prediktivní význam pro léčbu kombinací enkorafenib +cetuximab.

Nádory s fúzním genem NTRK:

Pacienti s nádory s fúzním genem NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory entrectinibem nebo larotrectinibem.

Ekonomické hledisko:

Zdroje nejsou bezedné, proto je nutné brát v úvahu také ekonomické hledisko při volbě optimálního léčebného režimu. Léčebné kombinace s obdobnou efektivitou se mohou významně lišit svou ekonomickou náročností.

Prevence infuzní reakce při podání cetuximabu

Večer před aplikací cetuximabu:

- dexamethason 8 mg tbl. p.o.
- pokud zapomene, tak podat ráno dexamethazon 8 mg i.v. nejméně 1 h před podáním infuze (optimálně 3–4 h předem).

Premedikace v den aplikace cetuximabu:

Dexamethason 8 mg, i.v. (lze i p.o.), minimálně 1 hodinu před zahájením infuze.

H1 antihistaminika: např. bisulepin (Dithiaden), nejlépe i.v. nebo i.m. 1 mg, případně 2 mg p.o., nebo jiný antagonist H1 receptoru, například levocetirizin (Analerin, Xyzal) 5 mg tbl

H2 antagonist: např. ranitidin (Ranisan) 75 mg p.o. nebo 50 mg i.v. nebo jiný antagonist H2 receptoru – famotidin (Famosan)

COX 2 inhibitor: např. nimesulid 100 mg p.o. Při kontraindikaci COX 2 inhibitoru je vhodné podat paracetamol v dávce 500 mg p.o. (Cyklooxygenáza 2 je enzym, který se podílí na syntéze prostaglandinů a prostacyklinu, působků, které hrají hlavní roli v patogenezi alergické reakce).

Pokud se infuzní reakce neobjeví, lze dávky kortikoidů v následujících cyklech redukovat.

8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:

Klinický onkolog, radioterapeut, chirurg, gastroenterolog, intervenční radiolog – všichni plně kvalifikovaní

9 Režimy systémové léčby:

Uvedeny v Modré knize České onkologické společnosti. Před indikací jakékoliv léčby by mělo být jasné, zda je hrazena z prostředků zdravotního pojištění. Pokud není, je nutné požádat plátce o schválení úhrady.

10 Doporučení sledování:**10.1 Follow up pacientů s CRC v časných stadiích**

Cílem follow up je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Volit méně intenzivní sledování u pacientů věku >75 let a při závažnějších komorbiditách, které vylučují intenzivní léčbu relapsu.

Klinické vyšetření: zaměřit se na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby

V I. klinickém stadiu (T1,T2 N0 M0) indikováno pouze kolonoskopické vyšetření v 1. roce, ve 3. roce a pak každých 5 let, pokud je zachycen rizikový adenom (vilózní, polyp >1cm, high grade dysplázie), tak opakovat po roce.

10.2 Sledování pacientů v II. a III. klinickém stadiu kolorektálního karcinomu po léčbě

UZ (CEUS) může nahradit CT

Nebyl prokázán benefit ze sledování jiných laboratorních parametrů. Pokud byl předoperačně vyšší marker Ca 19-9, je vhodné ho sledovat. Další vyšetření volit přísně individuálně se zohledněním symptomů.

Po 5 letech není doporučeno sledování žádného laboratorního parametru ani zobrazovacího vyšetření. Vyhovuje klinické vyšetření ročně, kolonoskopie jednou za 5 let, pokud nejsou rizikové polypy.

10.3 Sledování pacientů v II. a III. klinickém stadiu CRC po léčbě

Rok po skončení léčby	Anamnéza a klinické vyšetření (interval)	CEA (interval)	CT hrudníku a břicha a pánve při vyšším riziku** (interval)	Kolonoskopie
1-3	3-6 měsíců	3-6 měsíců	6-12 měsíců	Do roka po resekci, nebo do 6 měsíců, pokud nebyla kompletní kolonoskopie předoperačně. Další kolonoskopie jednou za 3–5 let, pokud nebyl při 1. vyšetření rizikový adenom*, pokud ano, tak opakovat po roce.
4-5	6-12 měsíců	6-12 měsíců	Dále jen při symptomech	-
6 a dále	Ročně	-	-	Jednou za 5 let

* **rizikový adenom:** vilozní, polyp >1cm, high grade dysplazie.

** **rizikové faktory:** např. lymfatická nebo žilní invaze, špatná diferenciacie

10.4 Sledování pacientů ve IV. klinickém stadiu po radikální metastazektomii:

Po skončení adjuvance: CT hrudníku, břicha a pánve jednou za 3–6 měsíců 3 roky, pak jednou za 6 měsíců do 5 let. Těsnější sledování jen v případě, že by byl pacient schopen další operace.

Sledování CEA jednou za 3–6 měsíců 3 roky, pak jednou za 6 měsíců do 5 let.

11 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

Klinický onkolog, radioterapeut, chirurg, gastroenterolog,

12 Literatura:(včetně citace doporučení odborné společnosti)

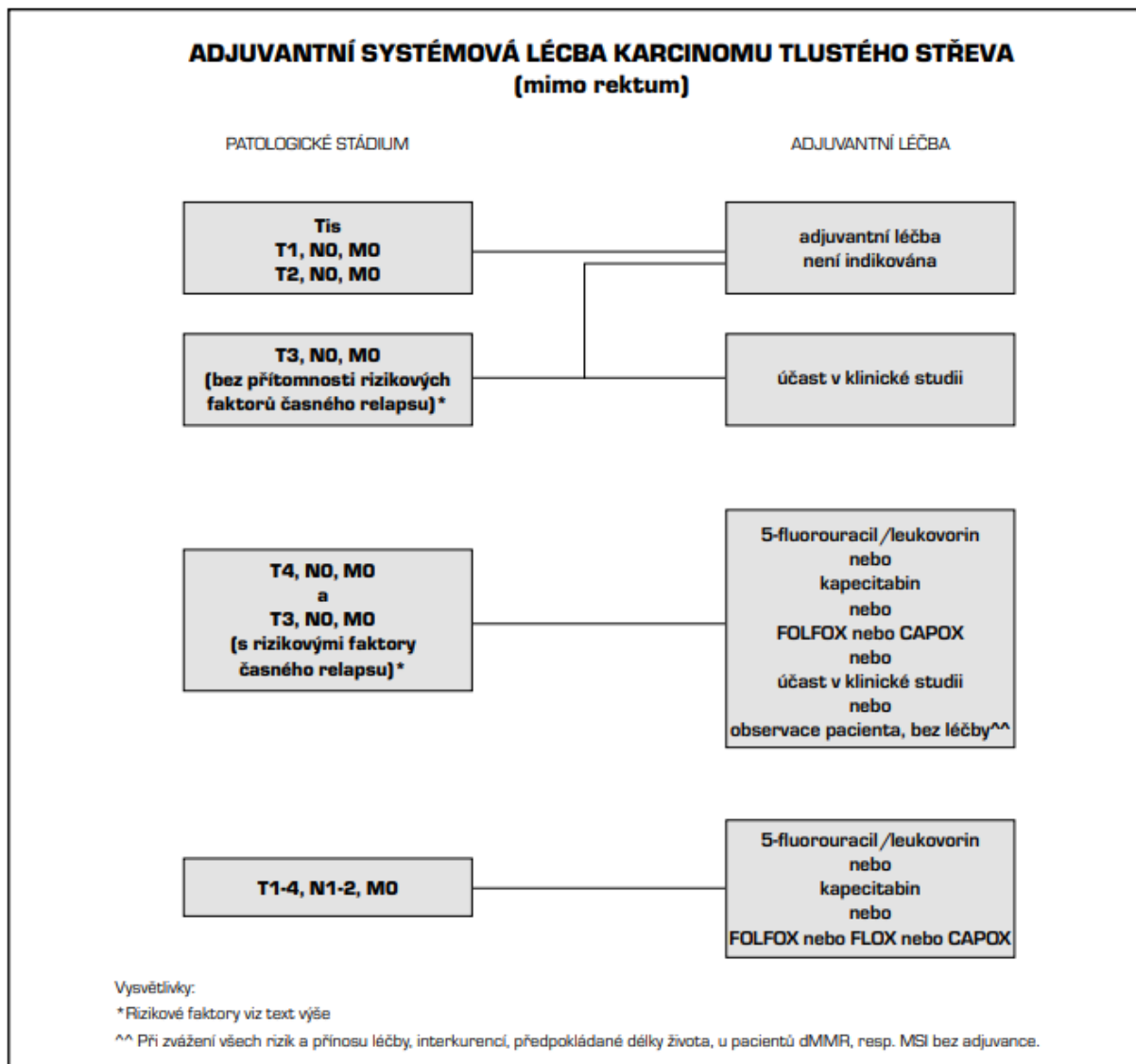
Modrá kniha České onkologické společnosti – volně dostupné na www.linkos.cz

ESMO doporučení: aktuální doporučení volně dostupné na www.esmo.org

NCCN doporučení: aktuální doporučení volně dostupné po registraci na www.nccn.org

1. Argiles G, Tabernero J, Labianca R et al. Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol . 2020 Oct;31(10):1291-1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol . 2023 Jan;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
3. KDP-AZV-01-SGO Časný kolorektální karcinom (klinická stádia I. a II.) – diagnostika a léčba
4. KDP-AZV-07-SGO Pozdní kolorektální karcinom (klinická stádia III. a IV) – diagnostika a léčba

Příloha 1



4.5.1 Léčebné přípravky použité v léčbě kolorektálního karcinomu a jejich doporučená schémata

Monoterapie:

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
kapecitabin	825	2x denně p.o.	1.–38.	konkomitantně s RT
kapecitabin	1250	2x denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny
irinotekan	350	i.v. inf. 90 min.	1.	à 3 týdny
irinotekan	125	i.v. inf. 60 min.	1., 8., 15 a 22.	à 6 týdnů
irinotekan	250	i.v. inf. 90 min.	1.	à 2 týdny
5-fluorouracil (Lokich)	300	kontinuální i.v. inf.	po dobu 10 a více týdnů	
*tegafur/gimeracil/ oteracil (Tegsuno)	30 (dávka tegafuru)	2x denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny

Kombinovaná léčba:

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
bevacizumab (v kombinaci s chemoterapií)				
bevacizumab	5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	1.	à 2 týdny do progresu
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	1.	à 3 týdny do progresu
*bevacizumab	10 mg/kg	i.v. inf. 90 min. 2. dávka 60 min, dále 30 min.	1.	à 2 týdny do progresu

*při použití bevacizumabu ve 2. linii je doporučena dávka 10 mg/kg k režimu FOLFOX 4.

Cetuximab (v kombinaci s FOLFIRI nebo irinotekanem nebo FOLFOX nebo monoterapie, podle zvoleného režimu chemoterapie lze volit dávkování cetuximab à týden nebo à 2 týdny)

cetuximab	úvodní dávka 400 následující 250	i.v. inf. 120 min, dále 60 min	1.	à 1 týden do progresu
cetuximab	500	i.v. inf. na 120 min.	1.	à 2 týdny

Panitumumab (v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI nebo v monoterapii)

panitumumab	6 mg/kg	i.v. inf 60 min, při dávkách nad 1000mg 90 min	1.	à 2 týdny
-------------	---------	---	----	-----------

Aflibercept (jen v kombinaci s FOLFIRI)

aflibercept	4 mg/kg	i.v. inf. 1 hod.	1.	à 2 týdny
-------------	---------	------------------	----	-----------

Cetuximab v kombinaci s enkorafenibem pro pacienty s metastatickým CRC a mutací V600E genu BRAF u pacientů předléčených systémovou léčbou.

*enkorafenib	abs. dávka 300 mg (4 tbl à 75 mg)	p.o.	denně	1x denně
cetuximab	první dávka 400 mg/m ² následně 250 mg/m ²	i.v.	1.	à 1 týden
(případně modifikovaně	500 mg/m ²		1.	à 2 týdny)

***Ramucirumab (jen v kombinaci s FOLFIRI)**

	8 mg/kg	i.v. inf. 1 hod	1.	à 2 týdny
--	---------	-----------------	----	-----------

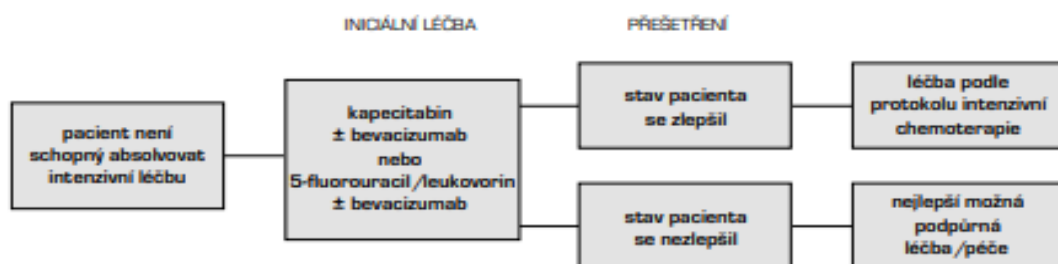
Regorafenib (monoterapie)	160 mg	p.o. denně	3 týdny denně	à 4 týdny
-------------------------------------	--------	---------------	---------------	-----------

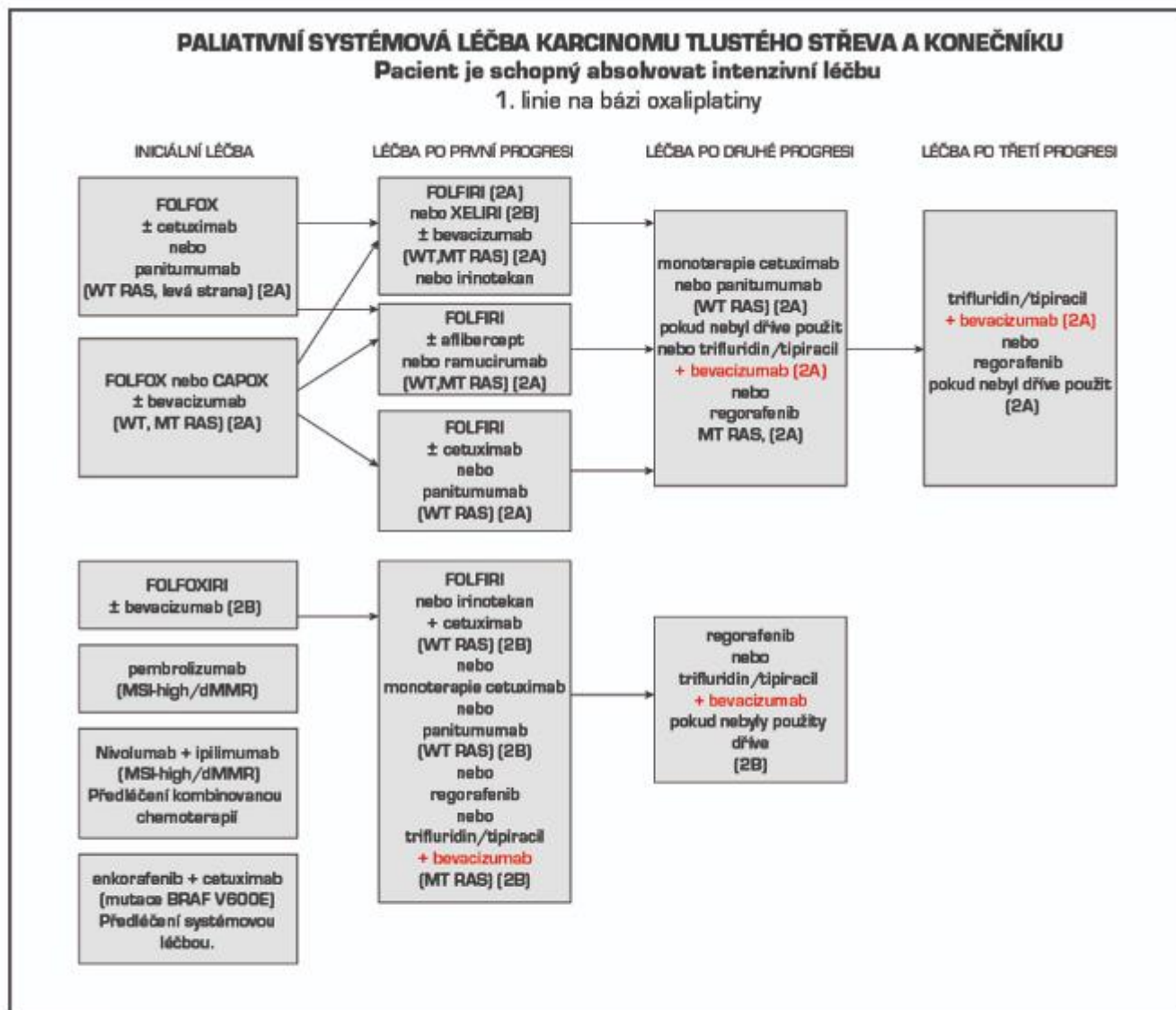
Eskalační dávkování: První cyklus: 1. týden 80 mg, 2. týden 120 mg, 3. týden 160 mg a 1 týden bez léčby, při dobré toleranci od druhého cyklu 160 mg denně 3 týdny a týden pauza.

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu	
trifluridin/tipiracil					
	35 mg/m ²	2x denně p.o.	1. až 5. den a 8. až 12. den	à 4 týdny	
FU/FA (DeGramont)					
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	à 2 týdny	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.		
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.		
FOLFOX 4					
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny	
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.		
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.		
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.		
FOLFOX 6					
oxaliplatina	100	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny	
*leukovorin	200 nebo 400	i.v. inf. 120 min.	1.		
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.		
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.		
<i>*400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.</i>					
mFOLFOX6					
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.		
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.		
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.		
FOLFOX 7					
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.		
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.		
FOLFIRI					
irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	à 2 týdny	
leukovorin	200 nebo 400*	i.v. inf. 120 min.	1.		
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.		
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.		
<i>*400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.</i>					
AIO					
leukovorin	500	i.v. inf. 120 min.	týdně, 6x	à 8 týdnů	
5-fluorouracil	2600	i.v. inf. 24 hod.	týdně, 6x		
XELOX (= CAPOX)					
kapecitabin	1000	2x denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny	
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.		
	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu	
mCAPIRI					
kapecitabin	800	2x denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny	
irinotekan	200	i.v. inf. 60 min.	1.		
FOLFOXIRI					
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny	
irinotekan	165	i.v. inf. 90 min.	1.		
leukovorin	200 nebo 400*	i.v. inf. 120 min.	1.		
5-fluorouracil	3200	46 h. kont. inf.	1.		
<i>* 400 mg leukovorin racemát nebo 200 mg L-forma</i>					

*tegafur/gimeracil/oteracil (Tegsuno) v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem

Pembrolizumab	200 mg (absolutní dávka)	i.v. inf	1.	à 3 týdny
*Nivolumab + *ipilimumab				
Nivolumab	3 mg/kg	během 60 minut		první 4 cykly à 3 týdny
	poté 240 mg			à 2 týdny
ipilimumab	1 mg/kg			à 3 týdny
				celkem 4 cykly

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU**Pacient není schopen absolvovat intenzivní léčbu**



Poznámka:

Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL. <http://www.sukl.cz/modules/medication/se-arch.php>.

Ramucirumab nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

