

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 2018 byla incidence KRK v ČR 69,99/100 000 obyvatel a mortalita 33,41/100 000 obyvatel. Posledních letech incidence i mortalita mírně 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 pečetiho 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 stádiích většinou tvoří diagnosticko-léčebný plán klinický onkolog. Podle potřeby 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 tračnicku 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 a/nebo TRUS

Nádorové markery: CEA, Ca 19-9

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

TNM klasifikace

Molekulární vyšetření: MMR, RAS, BRAF, v případě NTRK

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 stádium 0 (Tis, N0, M0)

- chirurgie: lokální excize nebo polypektomie do zdravé tkáně
- adjuvantní chemoterapie: není indikována

Kolon stádium I (T1-2, N0, M0)

- chirurgie: resekce dle lokalizace s příslušnou lymfadenektomií (kompletní mezokolickou excizí)
- adjuvantní chemoterapie: není indikována

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

- chirurgie: resekce dle lokalizace s příslušnou lymfadenektomií (kompletní mezokolickou excizí)
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců),
 - o pT3, N0, M0 bez rizikových faktorů: – adjuvantní chemoterapie není indikována (sledování)
 - o pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 high risk podskupina: kont. 5-fluorouracil /LV nebo kapecitabin jsou preferované režimy před bolusovým 5-FU/LV nebo vzácně v individuálních případech FOLFOX nebo CAPOX nebo FLOX (preferován kontinuální režim).

Hlavní parametry pro zhodnocení high risk II. klinického stadia: lymfatické uzliny <12; pT4 stádium zahrnující perforaci.

Vedlejší prognostické parametry: high grade tumor; vaskulární invaze; lymfatická invaze; perineurální invaze; nádorová obstrukce v době dg; vysoké CEA perioperační

Pokud je zvažována adjuvantní chemoterapie FUFA 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 stádium III (jakékoliv T, N1, N2, M0, Dukes´C)

- chirurgie: resekce dle lokalizace s příslušnou lymfadenektomií (kompletní mezokolickou excizí)
- adjuvantní chemoterapie:
 - o kont. 5-fluorouracil/LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo CAPOX nebo FLOX. Kontinuální režimy preferovány před bolusovými.

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

1. U pacientů ve stadiu 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).

- 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 podobě jako v bodu 2.
- 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.

7.2 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), EUS, CT hrudníku, břicha.

Rektum se podle vzdálenosti tumoru od análního okraje dělí na:

dolní rektum < 5 cm

střední rektum 5–10 cm

horní rektum >10–15 cm

(měřeno rektoskopicky, případně flexibilním endoskopem).

Plán léčby stanovuje Komise digestivní onkologie. Terapie nádorů rekta je níže zmíněna jen schematicky. Přesná indikace a popis operačních technik a technik radioterapie je mimo rozsah tohoto doporučení.

V rámci stagingu by měla být stanovena TNK 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.

Velmi časně karcinomy (některé cT1)

U velmi časných stadií T1 N0 M0 G1, G2 zvážit provedení transanální endoskopické mikrochirurgie (TEM), cílem je R0 resekce. Pokud není R0 resekce dosaženo nebo jsou přítomny rizikové faktory (nízká diferenciace, cévní invaze, hlubší infiltrace do submukosy T1sm (2?),3 nebo T2 je riziko lokální recidivy vysoké a mělo by následovat radikální resekční řešení, v individuálních případech lokální radioterapie nebo chemoradioterapie.

U nádorů středního a horního rekta bez neoadjuvance, za předpokladu kvalitně provedené resekce rekta a totální mezorektální excize, čisté mesorektální fascie a pokud není extramurální vaskulární invaze.

V posledních letech byly publikovány 2 randomizované studie III. fáze (RAPIDO a PRODIGE 23), které prokázaly konzistentně lepší krátkodobé i dlouhodobé výsledky totální neoadjuvantní terapie u lokálně pokročilých karcinomů rekta ve srovnání s dlouhým kurzem chemoradioterapie nebo krátkým kurzem radioterapie před operací. Je důležité, že do obou studií byli zařazováni pacienti spíše mladšího věku (medián 61 a 62 let) a v dobrém výkonnostním stavu ECOG PS 0-1.

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

Schéma studie RAPIDO: krátký kurz radioterapie (5x5Gy) následovaný chemoterapií FOLFOX4 (9x) nebo CAPOX (6x) před operačním výkonem. Do studie PRODIGE 23 byli randomizováni pacienti II. a III. klinického stadia bez závislosti na rizikových faktorech.

Schéma **studie PRODIGE 23**: mFOLFIRINOX (3 měsíce) následovaný dlouhým kurzem chemoradioterapie před operačním výkonem, pak možnost adjuvantní chemoterapie mFOLFOX6 nebo capecitabin 3 měsíce. Režim mFOLFIRINOX není v ČR běžně používán v léčbě nemetastatického onemocnění.

7.3 Možná schémata léčby pro různě rizikové skupiny pacientů

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

- samostatná chirurgická léčba.

Střední riziko: T3 dolní rektum, T3c/d horní a střední rektum, N1, EMVI-, (CRM-)

Vysoké riziko: T4, N2, laterální N+, EMVI+, CRM+, těsný vztah nebo infiltrace levátorů

- 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:
 - o Totální neoadjuvance podle schématu studie RAPIDO (viz výše) – následuje operace.
 - o Totální neoadjuvance zahájená systémovou chemoterapií (CAPOX, FOLFOX, případně mFOLFIRINOX) a pak chemoradioterapie – následuje operace.
 - o Pokud není vhodná totální neoadjuvance, tak chemoradioterapie s capecitabinem nebo 5-FU.
 - o U starších pacientů, nebo pokud není vhodná ani chemoradioterapie, je vhodný krátký kurz radioterapie následovaný operací.

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

Pokud nebyla provedena totální neoadjuvance, tak podobně jako u karcinomů kolon může být podána adjuvantní chemoterapie u nádorů rekta III. klinického stadia a rizikových nádorů II. klinického stadia, ale úroveň důkazů o účinnosti je zde výrazně menší než u nádorů kolon. V případě podání adjuvantní chemoterapie je celková doba neoadjuvantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie 6 měsíců.

Pokud je po neoadjuvantní léčbě dosaženo kompletní odpovědi cCR (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.

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 přešetření 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:

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.

Obecná pravidla pro systémovou léčbu:

1. linie

Monoterapie nebo kombinovaná léčba (viz schémata). Volba monoterapie nebo kombinované léčby závisí na komorbiditách, prognostických a prediktivních faktorech. Účinnější jsou kombinované kontinuální režimy. Léčba podaná v 1. linii se hodnotí po 2–3 měsících léčby. Pokud je onemocnění po 3 měsících léčby v kompletní remisi (CR), parciální remisi (PR) nebo stabilní (SD), pak je možné v ní dále pokračovat. Pro 1. linii lze rovnocenně použít cytostatika v intravenózní i perorální formě: 5-fluorouracil, kapecitabin, oxaliplatinu, irinotekan, (výjimečně raltitrexed) a cílenou léčbu: bevacizumab, cetuximab, panitumumab. Nevhodná je kombinace cetuximabu a panitumumabu s kapecitabinem.

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

Retrospektivní analýza několika velkých randomizovaných klinických studií prokazuje, že lokalizace primárního nádoru v pravé nebo levé části tračnicku 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 tračnicku je v oblasti distální třetiny příčného tračnicku. 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 tračnicku. Účinnost inhibitorů EGFR v první linii terapie je v případě nádorů (wt-RAS) v pravé části tračnicku 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.

Vyšší linie

Léčbu ve vyšších liniích je třeba posoudit individuálně s ohledem na PS (≤ 2), rozsah onemocnění, předchozí odpověď na léčbu, výskyt nežádoucích účinků, komorbidity. V léčbě se pokračuje do progresu onemocnění. Přešetření účinnosti léčby je indikováno vždy po 2–3 měsících. Níže uvedená schémata systémové léčby jsou jen orientační, vycházející ze současných trendů léčby ve světě. 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 reindukce již použitého režimu, u kterého byla zaznamenána léčebná odpověď, číselné označování léčebných linií tak ztratilo svůj význam.

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 dysplazie), 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:** vilózní, 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

Argilés 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.

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* . 2016 Aug;27(8):1386-422

Vecchione L, Stintzing S, Pentheroudakis G. Et al. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Colorectal cancer (CRC). *ESMO Open*. 2020 May;5(Suppl 3):e000826. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000826.

Bahadoer RR, Dijkstra EA, Boudewijn van Etten et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):29-42 28.

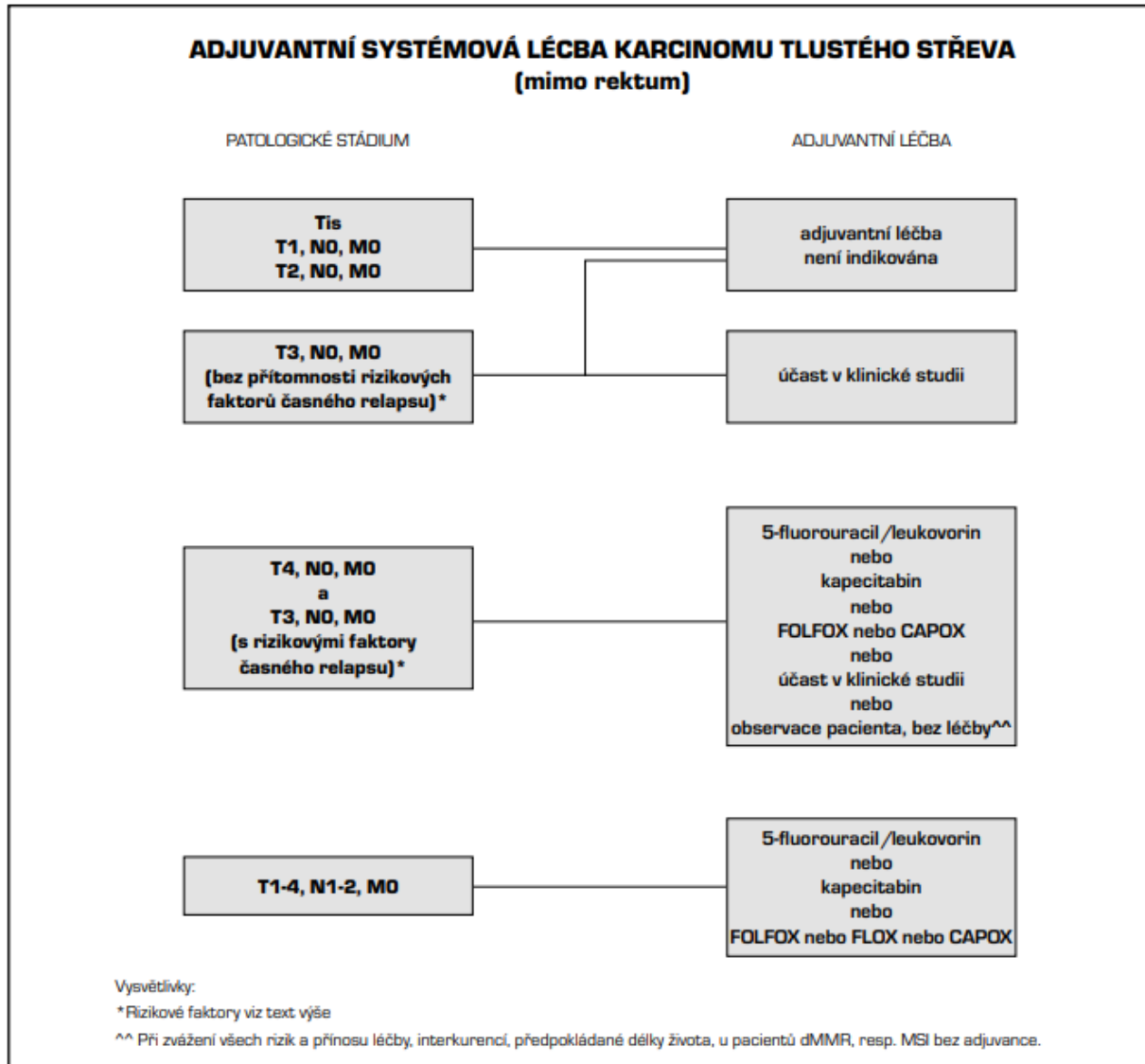
André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *NEJM*, 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. 29.

Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021 May;22(5):702-715 30.

Overman MJ et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study, *Lancet Oncol* 2017 Sep;18(9):1182-119

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

Příloha 1



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

Monoterapie:

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
kapecitabin	825	2× denně p.o.	1.–38.	konkomitantně s RT
kapecitabin	1250	2× 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	

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 progresse
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	1.	à 3 týdny do progresse
*bevacizumab	10 mg/kg	i.v. inf. 90 min. 2. dávka 60 min, dále 30 min.	1.	à 2 týdny do progresse

*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 progresse
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 1000 mg 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 v druhé nebo další linii léčby.

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

4.5.3 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	

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 progresse
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	1.	à 3 týdny do progresse
*bevacizumab	10 mg/kg	i.v. inf. 90 min. 2. dávka 60 min, dále 30 min.	1.	à 2 týdny do progresse

*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 progresse
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 1000 mg 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 v druhé nebo další linii léčby.

*enkorafenib	abs. dávka 300 mg (4 tbl á 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	500mg/m ²		1.	à 2 týdny)

*Ramucirumab (jen v kombinaci s FOLFIRI)

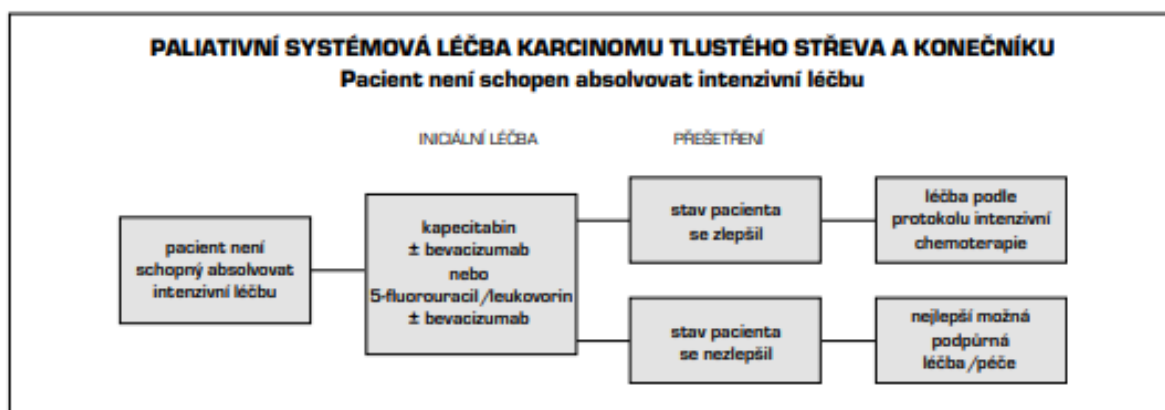
	8 mg/kg	i.v. inf. 1 hod	1.	à 2 týdny
--	---------	-----------------	----	-----------

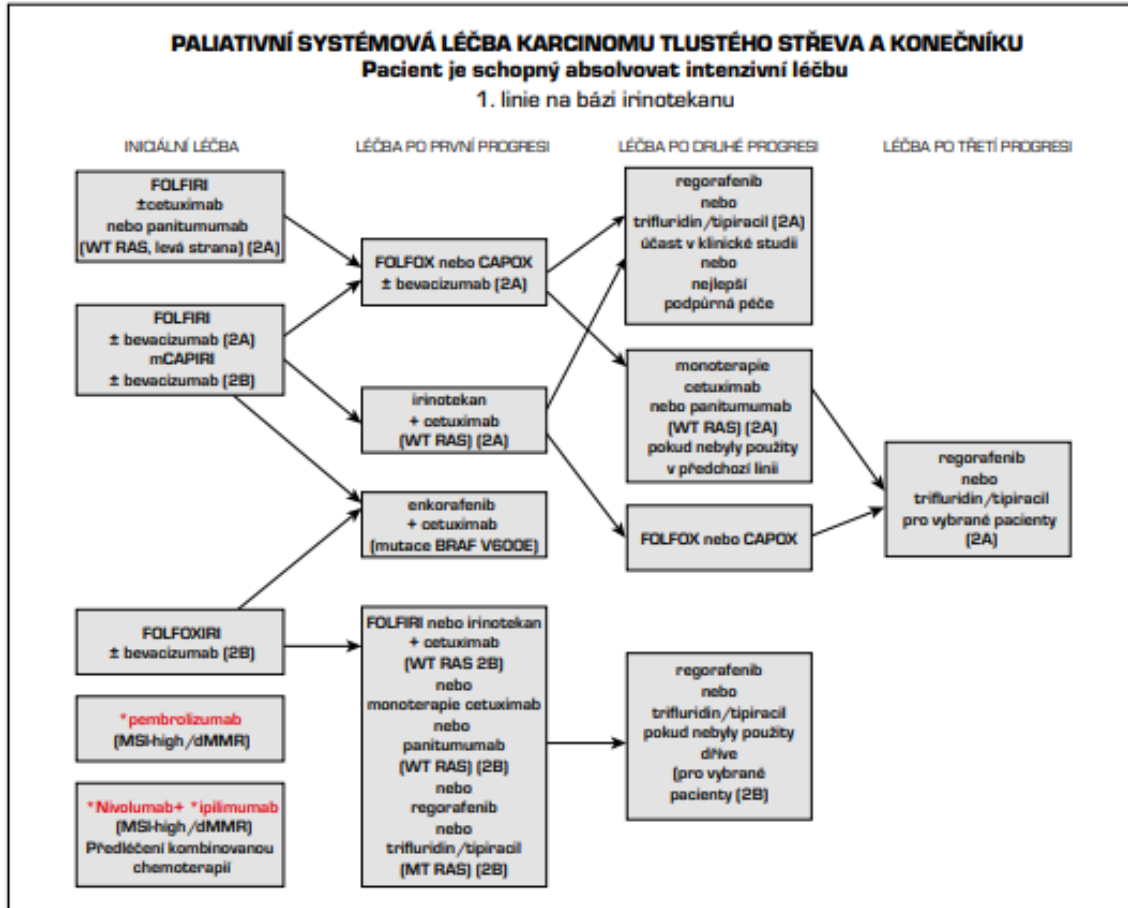
Regorafenib (monoterapie)

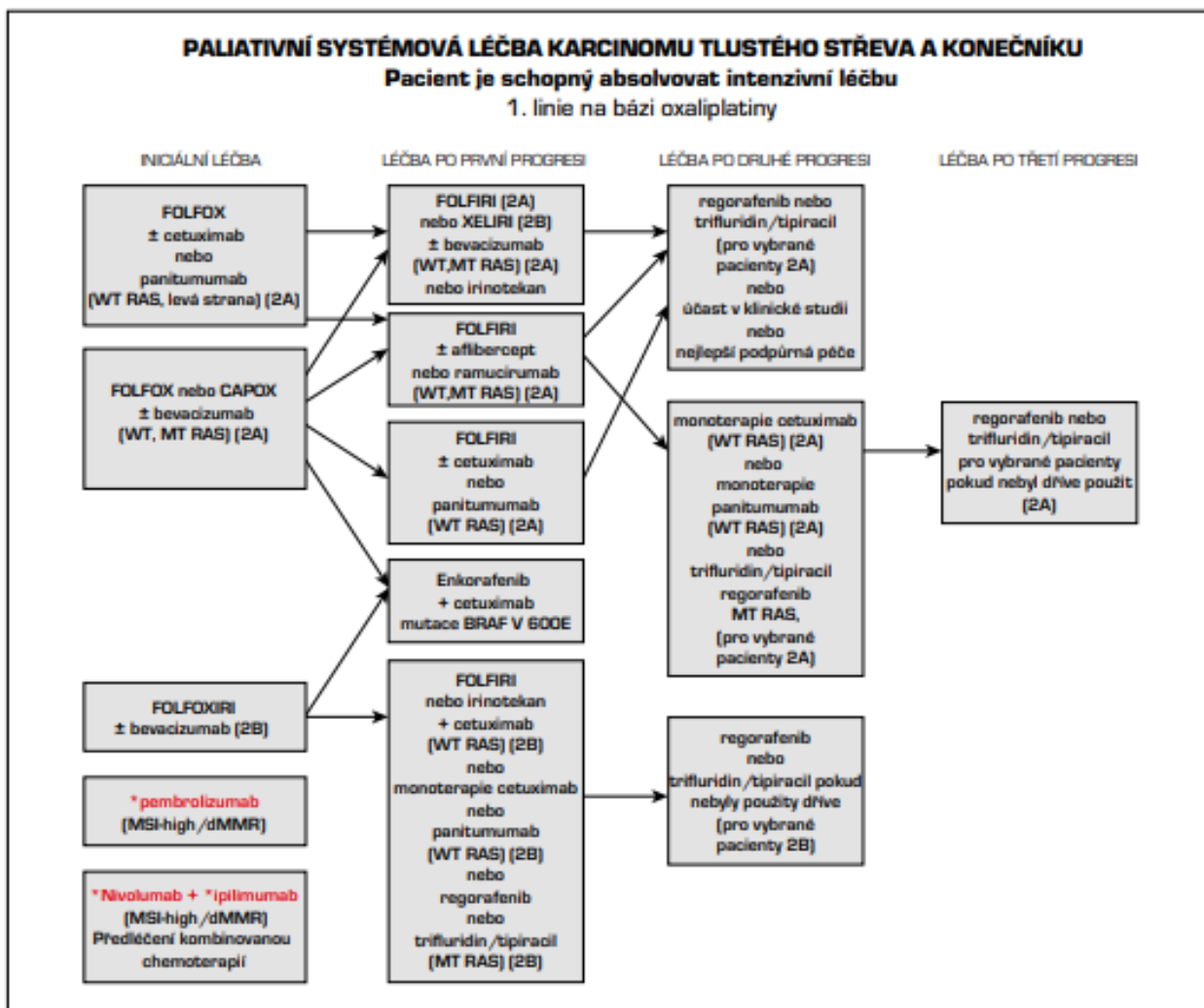
160mg	p.o. denně	3 týdny denně	à 4 týdny
-------	---------------	---------------	-----------

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
mCAPIRI				
kapecitabin	800	2x denně p.o.	1.-14.	
irinotekan	200	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny
FLOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	týdně 1, 3, 5	
leukovorin	500	i.v. inf. 120 min	týdně 6x	
5-fluorouracil	500	i.v. bolus	týdně 6x	à 8 týdnů, 3 cykly
podat 1 hod po začátku leukovorinu				
<i>Poznámka: ke zvažení u st. III. a high risk skupiny st. II.</i>				
FOLFOXIRI				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
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.	à 2 týdny
<i>* 400 mg leukovorin racemát nebo 200 mg L-forma</i>				
Pembrolizumab	200mg (absolutní dávka)	i.v. inf	1.	à 3 týdny
*Nivolumab + *ipilimumab				
Nivolumab	3 mg/kg poté 240 mg	během 60 minut		první 4 cykly à 3 týdny à 2 týdny
ipilimumab	1 mg/kg			à 3 týdny celkem 4 cykly





**Poznámka:**

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

Ramucirumab, enkoraferib a pembrolizumab nemají k 1. 3. 2022 stanovenu úhradu z prostředků zdravotního pojištění.