	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Kolorektální karcinom	STRANA PROCEDURY: 1/7	
<p>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 2014 byla incidence KRK v ČR 79,09/100 000 obyvatel a mortalita 38,15/ 100 000 obyvatel. Posledních letech mortalita mírně klesá.</p> <p>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.</p> <p>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</p> <p>Kolorektální karcinom asociovaný s idiopatickými střevními záněty: ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>4. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán (uvedení odpovědnosti pro ošetřujícího lékaře): klinický onkolog, radioterapeut, gastroenterolog, chirurg. Většinou tvoří diagnosticko-léčebný plán klinický onkolog. Podle potřeby projednání v Komisi digestivní onkologie. Všichni lékaři plně kvalifikovaní.</p> <p>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.</p> <p>Kolonoskopie Dvojkontrastní irrigografie – méně časé vyšetření, pokud není možná endoskopie Virtuální kolonoskopie – pokud není vhodná endoskopie Stagingová vyšetření: CT hrudníku, břicha a pánve.</p>			
Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D. Platnost od: 01.11.2016 Datum aktualizace: 01.11.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.	Schválil: NLPP MUDr. Igor Kiss, Ph.D.	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.5



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 a/nebo TRUS

Nádorové markery: CEA, Ca 19-9

6. Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

TNM klasifikace

Molekulární vyšetření: MMR, RAS, BRAF

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:

Stadium 0 (Tis, N0, M0)

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

Stadium I (T1-2, N0, M0)

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: není indikována

Stadium II (T3-4, N0, M0)

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)

– **kolon: pT3, N0, M0** – adjuvance není indikována (sledování)

pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 high risk podskupina*: bolusový nebo kont. 5-fluorouracil +/-LV nebo kapecitabin, nebo FOLFOX nebo FLOX nebo XELOX

Pokud je zvažována adjuvantní chemoterapie FUFA ve II. klinickém stadiu, je vhodné molekulární vyšetření mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v



nádorové tkáni. Pacienti II. klinického stadia s defektem MMR (dMMR, tedy MSI-high) nemají prospěch z adjuvantní chemoterapie na bázi 5-fluorouracil.

– **rektum:** adjuvantní chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-fluorouracil/LV nebo kapecitabin + radioterapie

- neoadjuvantní chemoterapie (5-fluorouracil nebo kapecitabin) + radioterapie:

Stadium III (jakékoliv T, N1, N2, M0)

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)

– **kolon:** bolusový nebo kont. 5-fluorouracil+/-LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo FLOX nebo XELOX

– **rektum:** bolusový nebo kont. 5-fluorouracil+/-LV + RT nebo kapecitabin 8 cyklů + radioterapie

Úroveň důkazů pro účinnost adjuvantní chemoterapie u III. klinického stadia a u rizikových pacientů II. klinického stadia karcinomu rekta je nižší než u nádorů tračnicku.

- neoadjuvantní chemoterapie (bolusový nebo kontinuální 5-fluorouracil nebo kapecitabin) + radioterapie:

V neoadjuvantní i adjuvantní indikaci mají přednost kontinuální režimy na bázi 5-fluorouracil před bolusovými režimy.

Kontinuální 5-fluorouracil lze nahradit kapecitabinem.

Stadium 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 žily) 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 resekalibilní 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

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Kolorektální karcinom	STRANA PROCEDURY: 4/7	
<p>U oligosymptomatického či asymptomatického primárního nádoru a zároveň neresekabilních metastáz bude preferována systémová léčba před chirurgickou. Resekce primárního nádoru je nutné řešit individuálně.</p> <p>V době stanovení diagnózy metastatického onemocnění by mělo být provedeno molekulární vyšetření nádoru : RAS, BRAF, (MMR). To umožní volbu vhodného režimu do první linie léčba 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.</p> <p>Základní principy systémové protinádorové léčby:</p> <p>I. linie léčby</p> <p>Cílená léčba je indikována v 1. linii u většiny pacientů, pokud není kontraindikována</p> <p>Bevacizumab do kombinace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dublety FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI • U vybraných a motivovaných pacientů triplet FOLFOXIRI, pokud je cílem regrese vhodné u pacientů mut-BRAF • Fluoropyrimidin v monoterapii u pacientů neschopných agresivní léčby <p>Anti EGFR (cetuximab, panitumumab) do kombinace (jen wt-RAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX/FOLFIRI • Nekombinovat s kapecitabinem a bolusovými režimy 5-FU <p>II. linie léčby</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pokud nebyl použit bevacizumab v první linii , je nutné zvážit antiangiogenní léčbu v druhé linii – bevacizumab nebo aflibercept, aflibercept pouze s režimem FOLFIRI po progresi na režimu s oxaliplatinou. ▪ Pokud byl použit bevacizumab první linii, lze jej použít i po progresi ▪ Aflibercept v kombinaci s FOLFIRI, pokud byl v první linii režim s oxaliplatinou ▪ anti EGFR v kombinaci s FOLFIRI/irinotekanem u wt-RAS (wt-BRAF) <ul style="list-style-type: none"> • Relativní benefit anti EGFR protilátek je v pozdějších liniích obdobný jako v linii druhé ▪ V případě rychlé progresi na první linii s bevacizumabem zvažovat do druhé linie aflibercept, v případě wt-RAS anti EGFR protilátka, pokud nebyla doposud použita. <p>III. linie léčby</p> <p>- zvažovat individuálně podle stavu pacienta, alternativou je často symptomatická terapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ V případě wt-RAS, wt-BRAF a pokud nebyly dříve použity, tak anti EGFR protilátky v monoterapii (cetuximab a panitumumab stejná účinnost v monoterapii) 			
Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D. Platnost od: 01.11.2016 Datum aktualizace: 01.11.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.	Schválil: NLPP MUDr. Igor Kiss, Ph.D.	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.5



- Kombinace cetuximabu s irinotekanem je účinnější proti cetuximabu v monoterapii po progresi na irinotekanu.
- Regorafenib lze zvažovat u pacientů předlčených fluoropyrimidiny, oxaliplatinou, irinotekanem, bevacizumabem a anti-EGFR protilátkou v případě wt-RAS. Pozor na nežádoucí účinky!
- Trifluridine/tipiracil (Lonsurf©) aktuálně (podzim 2016) v rámci SLP pro pacienty předlčené fluoropyrimidiny, oxaliplatinou, irinotekanem, bevacizumabem a anti-EGFR protilátkou v případě wt-RAS. Pozor na hematologickou toxicitu. Nutné ověřit úhradu léku.

8. Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modalitě léčby u každého podílejícího se oboru:
Klinický onkolog, radioterapeut, chirurg, gastroenterolog, intervenční radiolog – všichni plně kvalifikovaní

9. Chemoterapeutické režimy: uvedeny v Modré knize České onkologické společnosti

10. Doporučení sledování:

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.

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

Rok po skončení léčby	Anamnéza a klinické vyšetření (interval)	CEA (interval)	CT hrudníku a břicha při vysokém riziku ¹	Kolonoskopie
1	3-6 měsíců	3-6 měsíců	1×	Do roka po resekcii, nebo do 6 měsíců pokud nebyla kompletní kolonoskopie

¹ Rizikové faktory: např. lymfatická nebo žilní invaze, špatná diferenciacie



Rok po skončení léčby	Anamnéza a klinické vyšetření (interval)	CEA (interval)	CT hrudníku a břicha při vysokém riziku ¹	Kolonoskopie
				předoperačně
2	3-6 měsíců	3-6 měsíců	1×	
3	6 měsíců	6 měsíců	1×	Druhá kolonoskopie ve 3. roce, pokud nebyl při 1. rizikový adenom Chyba! Záložka není definována. , pokud ano, tak opakovat po roce
4	6-12 měsíců	6-12 měsíců	Dále jen při symptomech	
5	6-12 měsíců	6-12 měsíců	-	Třetí kolonoskopie v 5. roce, pokud nebyl při 2. rizikový adenom Chyba! Záložka není definována. , pokud ano, tak opakovat po roce
6 a dále	Ročně	-	-	Dále jednou za 5 let

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.

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. Těsné sledování 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)

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.
Platnost od: 01.11.2016
Datum aktualizace: 01.11.2017
Aktualizaci provedl:
MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:
NLPP MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Poznámka:

Pořadové číslo:
NLPP 3.5

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Kolorektální karcinom	STRANA PROCEDURY: 7/7	
<p>Modrá kniha České onkologické společnosti – volně dostupné na www.linkos.cz</p> <p>ESMO doporučení: volně dostupné na www.esmo.org</p> <p>Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD et al.: Early Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi64-vi72.</p> <p>Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Annals of Oncology 0: 1–38, 2016</p> <p>Balmana J, Balaguer F, Cervantes A et al. Familial Risk-Colorectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi73-vi80</p> <p>Glimelius B, Tiret E, Cervantes A et al. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi81-vi88.</p> <p>NCCN doporučení: volně dostupné po registraci na www.nccn.org</p> <p>Colon Cancer - Version 2.2016</p> <p>Rectal Cancer - Version 2.2016</p>			
Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D. Platnost od: 01.11.2016 Datum aktualizace: 01.11.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.	Schválil: NLPP MUDr. Igor Kiss, Ph.D.	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.5