

# KARCINOM KOLOREKTA

## C18-20

Datum vydání: 28. 12. 2023

Verze: 03

Počet stran: 24

Autor: MUDr. Lubomír Slavíček, Ph.D. a kolektiv

Schválil: MUDr. Lukáš Velev, MHA

Ředitel Nemocnice Jihlava, p.o.

## Obsah

---

1.	Diagnostika .....	3
2.	TNM klasifikace (8. verze) .....	4
3.	Histologie (dle WHO klasifikace z roku 2019) .....	5
4.	Strategie léčby podle stádií (podle Modrá kniha 2023) .....	6
6.	Dispenzarizace .....	22
7.	Indikace ke genetickému šetření .....	23

## 1. DIAGNOSTIKA

### Obligaturní vyšetření (staging):

- anamnéza a fyzikální vyšetření vč. vyšetření per rectum
- endoskopická vyšetření:
  - kolonoskopie totální (event. CT kolonografie)
- zobrazovací metody:
  - CT hrudníku, břicha a pánve – nativně a po aplikaci KL i.v. + pozitivní či negativní KL p.o., nativně od jugula po symfýzu, postkontrastní vyšetření - arteriální fáze játra-ledviny, venózní fáze od jugula po symfýzu
  - rtg plic (pokud nebylo provedeno CT hrudníku, u nepokročilých nádorů)
  - u karcinomu rekta MR malé pánve k určení lokálního rozsahu (pro stanovení operability, postižení mezorektální fascie (MRF), zejm. u tumorů dolního rekta) – T2: ve 3 rovinách, kolmé osy na průběh tumoru, T1: přehledná axiální rovina pánve – od bifurkace po symfýzu
- patologie - závěr musí obsahovat MKN kód, MKN-O kód a TNM klasifikaci, dále tyto údaje:
  - histologický typ a grade nádoru
  - přítomnost mucinózní složky
  - hloubka invaze
  - u rekta po neoadjuvanci zhodnocení regrese dle Dworaka
  - resekční okraje - negativní/pozitivní (vzdálenost tumoru od nejbližšího okraje v cm)
  - u rekta navíc cirkumferentní resekční okraj - CRM (pozitivní/negativní, vzdálenost)
  - perforace
  - přítomnost angioinvaze (lymfatické cévy, krevní cévy), EMVI
  - přítomnost perineurálního šíření
  - tumor budding
  - lymfatické uzliny (pozitivní/celkový počet)
  - stanovení onkogenů K-RAS, N-RAS, BRAF a MMR proteinů (stanovení v akreditované laboratoři na žádost onkologa)
- laboratorní vyšetření:
  - krevní obraz, biochemie vč. jaterních testů, předoperační hladiny tumormarkerů CEA, Ca 19-9
- ostatní doplňková vyšetření:
  - u žen gynekologické vyšetření
  - stanovení nutričního stavu

### Fakultativní vyšetření:

- PET-CT – vyloučení extraabdominálního postižení (při recidivách)
- MRI jater – diff. dg. metastáz a hemangiomů
- CEUS jater - diff. dg. jaterních lézí

**Pokud operace akutně, dokončit staging pooperačně!**

## 2. TNM KLASIFIKACE (8. VERZE)

Regionální uzliny kolon jsou LU ileokolické, pravostranné, střední a levostranné kolické, dolní mezenterické, sigmoideální a horní rektální. Každá část kolon má své spádové LU, postižení jiné skupiny je nutno klasifikovat jako M1 (podrobně viz TNM manuál). Pro rektum jsou regionální LU horní, střední a dolní rektální, dolní mezenterické, vnitřní ilické, mezorektální, laterální sakrální a presakrální.

### Klinická TNM klasifikace:

<b>Tx</b>	primární nádor nelze posoudit
<b>T0</b>	žádné známky primárního nádoru
<b>Tis</b>	karcinom in situ (invaze do lamina propria)
<b>T1</b>	nádor postihuje submukózu
<b>T2</b>	nádor postihuje muscularis propria
<b>T3</b>	nádor postihuje subserózu, neperitonealizované perikolické /perirektální tkáň
<b>T4</b>	nádor přímo postihuje jiné orgány nebo struktury/viscerální peritoneum
	T4a nádor prorůstá na viscerální peritoneum
	T4b nádor přímo postihuje jiné orgány či struktury
<b>NX</b>	regionální mízní uzliny nelze posoudit
<b>N0</b>	bez metastáz v regionálních mízních uzlinách
<b>N1</b>	metastázy v 1-3 v regionálních mízních LU
	N1a metastáza v 1 regionální uzlině
	N1b metastázy ve 2-3 regionálních uzlinách
	N1c ložisko/a nádoru (satelity) v subseróze nebo v neperitonealizované perikolické/perirektální tkáni bez postižení regionálních LU
<b>N2</b>	metastázy ve 4 a více regionálních LU
	N2a metastázy v 4
	N2b metastázy v 7 a více regionálních uzlinách
<b>MX</b>	nelze hodnotit
<b>M0</b>	nejsou vzdálené metastázy
<b>M1</b>	vzdálené metastázy
	M1a metastázy omezené na 1 orgán, ne
	M1b metastázy ve více než 1 orgánu
	M1c metastázy na peritoneu

**Patologická pTNM klasifikace:**

Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M

**Rozdělení do stádií**

<b>Stádium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stádium I</b>	T1, T2	N0	M0
<b>Stádium II</b>	T3, T4	N0	M0
<b>Stádium IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>Stádium IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Stádium III</b>	jakékoliv T	N1, N2	M0
<b>Stádium IIIA</b>	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
<b>Stádium IIIB</b>	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
<b>Stádium IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
<b>Stádium IV</b>	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
<b>Stádium IVA</b>	jakékoliv T	jakékoliv N	M1a
<b>Stádium IVB</b>	jakékoliv T	jakékoliv N	M1b
<b>Stádium IVC</b>	jakékoliv T	jakékoliv N	M1c

### 3. HISTOLOGIE (DLE WHO KLASIFIKACE Z ROKU 2019)

- adenokarcinom
  - varianty adenokarcinomu:
    - mucinózní adenokarcinom
    - karcinom z buněk typu pečetního prstene (signet ring cell)
    - špatně kohezivní karcinom
    - medulární karcinom
    - serratovaný adenokarcinom
    - mikropapilární adenokarcinom
    - karcinom se sarkomatosní komponentou
- adenoskvamózní karcinom
- dlaždicobuněčný karcinom
- nediferencovaný karcinom
- neuroendokrinní karcinomy

- o smíšená neuroendokrinní-non-neuroendokrinní neopláče (MiNEN)

#### Histopatologický grading

GX	stupeň diferenciaci nelze posoudit
G1	dobře diferencovaný
G2	středně diferencovaný
G3	nízce diferencovaný
G4	nediferencovaný

**Tumor budding** – jednotlivé buňky nebo skupinky buněk v maximálním počtu 4 v oblasti invazivního okraje karcinomu.

Hodnocení:

Skóre:

- o low (0-4 buds)
- o intermediate (5-9 buds)
- o high (10 or more buds)

## 4. STRATEGIE LÉČBY PODLE STÁDIÍ (PODLE MODRÁ KNIHA 2023)

### Karcinom kolon

#### Kolon stadium 0 (Tis, N0, M0)

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

#### Kolon stadium I (T1-2, N0, M0, Dukes´A)

- o chirurgie,
- o adjuvantní chemoterapie: není indikována.

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

- o chirurgie,
- o 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 včetně perforace. Vedlejší prognostické parametry: high grade tumor; vaskulární invaze; lymfatická invaze; perineurální invaze; nádorová obstrukce v době dg; vysoké CEA perioperačně. 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 stadium III (jakékoliv T, N1, N2, M0, Dukes´C)**

- chirurgie,
- adjuvantní chemoterapie:
  - kont. 5-fluorouracil/LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo CAPOX nebo FLOX.  
Kontinuální režimy preferovány před bolusovými.

### **Doporučená délka adjuvantní léčby karcinomu colon (neplatí pro rektum)**

U pacientů ve stádiu III s nižším rizikem, definovaným jako pT1-3 pN1, byla prokázána non-inferiorita režimu CAPOX podávaného 3 měsíce ve srovnání se 6měsíčním podáváním této chemoterapie. Chemoterapie CAPOX podávaná 3 měsíce (tj. 4 cykly) je tudíž standardem pro tuto skupinu pacientů.

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 3měsíční 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 3měsíčního podávání. Statistický rozdíl v DFS pacientů léčených 3 a 6 měsíců byl však minimální. V tomto případě lze zvážit 3měsíční 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.

## **Karcinom rekta**

Pro přesnou lokální diagnostiku a staging nádorů konečnicku 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 by měl být stanoven v prostředí multidisciplinárního týmu na pracovišti, kde je rutinně komplexní léčba nádorů rekta prováděna. 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 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.

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 diferenciací, 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 mesorektální excize, čisté mesorektální fascie a pokud není extramurální vaskulární invaze.

2 randomizované studie III. fáze (RAPIDO a PRODIGE 23) 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 (5×5 Gy) následovaný chemoterapií FOLFOX4 (9×) nebo CAPOX (6×) před operačním výkonem.

Do studie PRODIGE 23 byli zařazováni pacienti cT3/cT4 s primárním nádorem do 15 cm od análního okraje, 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.

Pro přesnější rozlišení kategorie T3 a stanovení optimální léčebného postupu je nejdůležitější MRI vyšetření, zejm. zhodnocení:

- CRM (cirkumferenční resekční okraj, vysoké riziko chirurgického CRM+ při vzdálenosti tumoru nebo uzliny <1mm od mezorektální fascie = stádium T3d)
- EMVI (extramurální venózní invaze, šíření >5 mm zhoršuje významně prognózu)

**ESMO doporučení 2017** a nová TNM klasifikace v.8 zavádí subklasifikaci T3 stádia podle hloubky invaze za muscularis propria stanovené pomocí předoperačního MRI (prognosticky významná invaze > 5 mm):

Stádium	Hloubka invaze	Poznámka
T3a	< 1 mm	méně pokročilé T3
T3b	1-5 mm	
T3c	6-15 mm	více pokročilé T3
T3d	> 15 mm	

### Možná schémata léčby pro různě rizikové skupiny pacientů:

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

- samostatná chirurgická léčba

**Střední riziko** T3a/b N1 horní a střední rektum, EMVI-, CRM-

**Vysoké riziko:** T3c/d, T4, N2, laterální N+, EMVI+, CRM+, těsný vztah nebo infiltrace levátorů

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

- Totální neoadjuvance podle schématu studie RAPIDO (viz výše) – následuje operace.



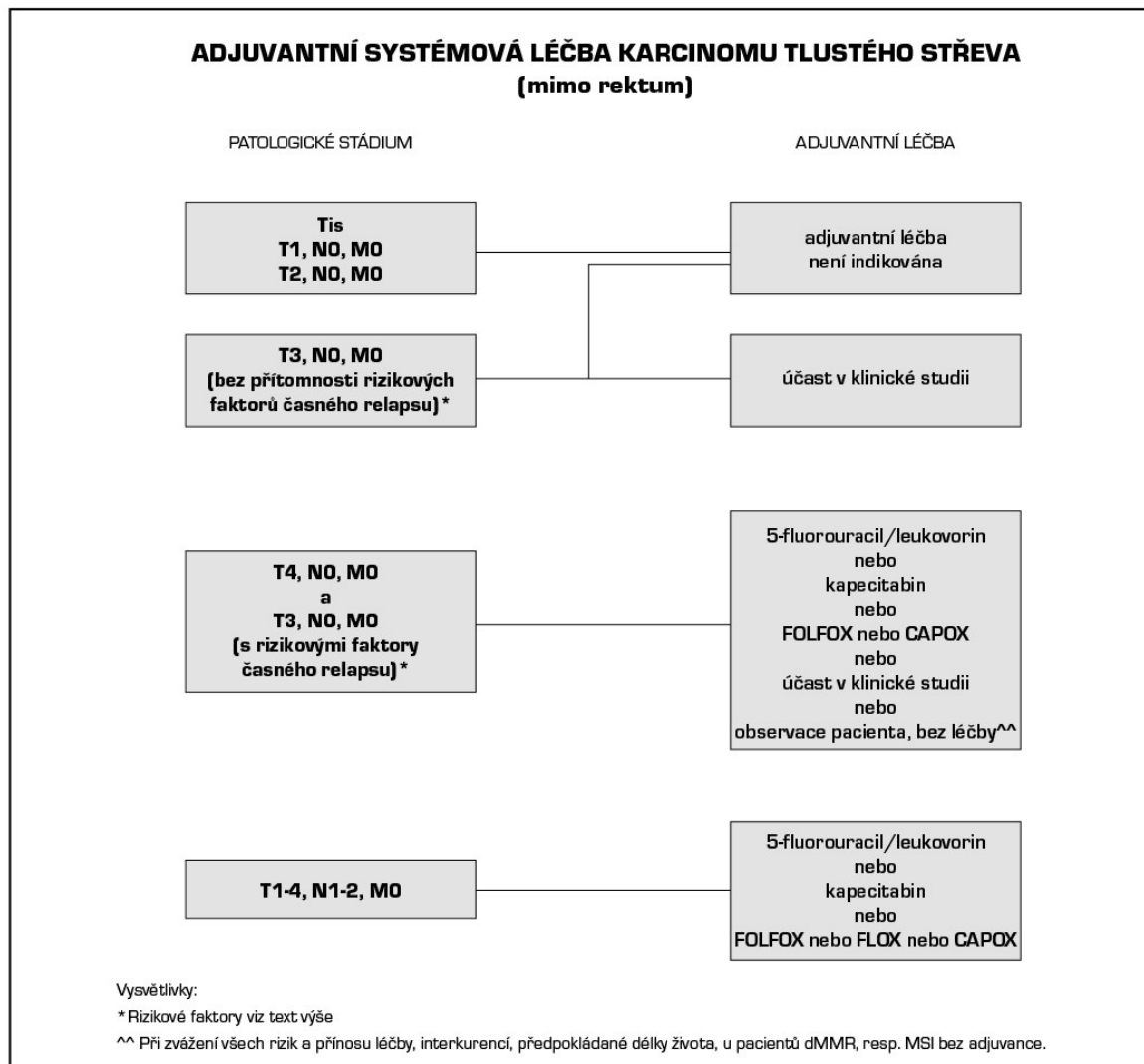
- Totální neoadjuvance zahájená systémovou chemoterapií (CAPOX, FOLFOX, případně mFOLFIRINOX) a pak chemo-radioterapie – následuje operace.
- Pokud není vhodná totální neoadjuvance, tak chemoradioterapie s capecitabinem nebo 5-FU.
- U starších pacientů, nebo pokud není vhodná ani chemoradioterapie, je 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 (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.

Nádory horního rekta (>12 cm) je vhodné léčit jako nádory kolon (bez neoadjuvantní CHRT).



**Stadium IV (jakékoliv T, jakékoli N, M1) + lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění**

Základní rozdělení pacientů s mCRC – adaptováno podle ESMO

Pacienti klasifikace	„Fit“ pacienti		„Unfit“ pacienti
	Skupina 1	Skupina 2	
Klinický obraz	A: Konverze a radikální chirurgická/ablační léčba B: Hrozba zhoršení, orgánového selhání a vážných symptomů daných nádorem	Asymptomatictí Není akutní ohrožení Není možná resekce	Špatný výkonnostní stav Selhávání orgánů Významné komorbidity
Cíl léčby	A: Cytoredukce následovaná R0 resekcí nebo/a ablačními metodami, zničení všech známých nádorových lézí B: Zlepšení symptomů, oddálení zhoršení stavu, prodloužení přežití	Stabilizace onemocnění a prodloužení přežití	Paliativní, symptomatický přístup

**Systémová paliativní terapie**

Základním nositelem protinádorového účinku v časných liniích léčby je chemoterapie, cílená léčba tento účinek zvyšuje. Je možné použít režimy s bevacizumabem (Avastin), cetuximabem (Erbix), panitumumabem (Vectibix) a afliberceptem (Zaltrap), ramucirumabem (Cyramza). Cetuximab lze kombinovat s režimy: FOLFIRI, FOLFOX nebo irinotekan v mono terapii. 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 druhé linii léčby po progresi na režimu s oxaliplatinou. Pro léčbu **ramucirumabem** v druhé linii je požadována předléčenost bevacizumabem, oxaliplatinou a fluoropyrimidinem. Podle výsledku studie ML18147 lze po progresi na 1. linii chemoterapie s bevacizumabem podat bevacizumab s chemoterapií také v 2. linii.

Pokud z důvodů intolerance dojde v průběhu kombinační 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 oxaliplatiny 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)** lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem, s bevacizumabem nebo bez něj, k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u nichž není možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem kvůli syndromu ruka-noha nebo kardiovaskulární toxicitě, která se objevila při adjuvanční 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 regorafenib (Stivarga) nebo trifluridin/tipiracil (Lonsurf) v monoterapii. Regorafenib a trifluridin/tipiracil mohou být použity sekvenčně, pořadí při sekvenčním podání není určeno, je nutno dodržovat úhradová pravidla.

Pro kvalifikované rozhodnutí o typu cílené léčby pokročilého metastatického kolorektálního karcinomu je nutné znát stav mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni. mutační stav onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a BRAF, ke zvážení je testování HER-2. Tato informace umožní plánovat dopředu léčbu ve více liniích. Onkogeny RAS představují negativní prediktivní marker pro použití cílené anti-EGFR léčby, kterou lze podat pouze v případě nemutovaného stavu onkogenů RAS (wild type). Účinnost inhibitorů EGFR cetuximabu a panitumumabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu je obdobná. V případě progresu na jednom inhibitoru EGFR není indikováno podání druhého. Pro léčbu bevacizumabem, afliberceptem, ramucirumabem, regorafenibem a trifluridin/tipiracil (Lonsurf) prediktivní parametr v praxi zaveden není. Pokud není dostupná nádorová tkáň k testování RAS, lze využít tekuté biopsie.

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.

### **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.

U nádorů s mutací BRAF V600E a zároveň dMMR/MSI-high je preferováno dřívější podání imunoterapie.

#### **Nádory s fúzním genem NTRK**

Pacienti s nádory s fúzním genem NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory **\*entrektinibem nebo larotrektinibem\***.

#### **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.

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28.12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	11 z 24	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/017

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

Lokalizace primárního nádoru je jedním z parametrů, které je potřeba brát v úvahu při volbě 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 rozdílů 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. Anti-EGFR léčbu lze použít u pravostranných nádorů, pokud je cílem dosažení regrese, typicky před následnou resekci nebo ablací metastáz. V případě mutace BRAF V600E nemá lokalizace primárního tumoru prediktivní význam pro léčbu kombinací enckorafenib+cetuximab, kterou lze použít u předléčených pacientů.

### Vyšší linie

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

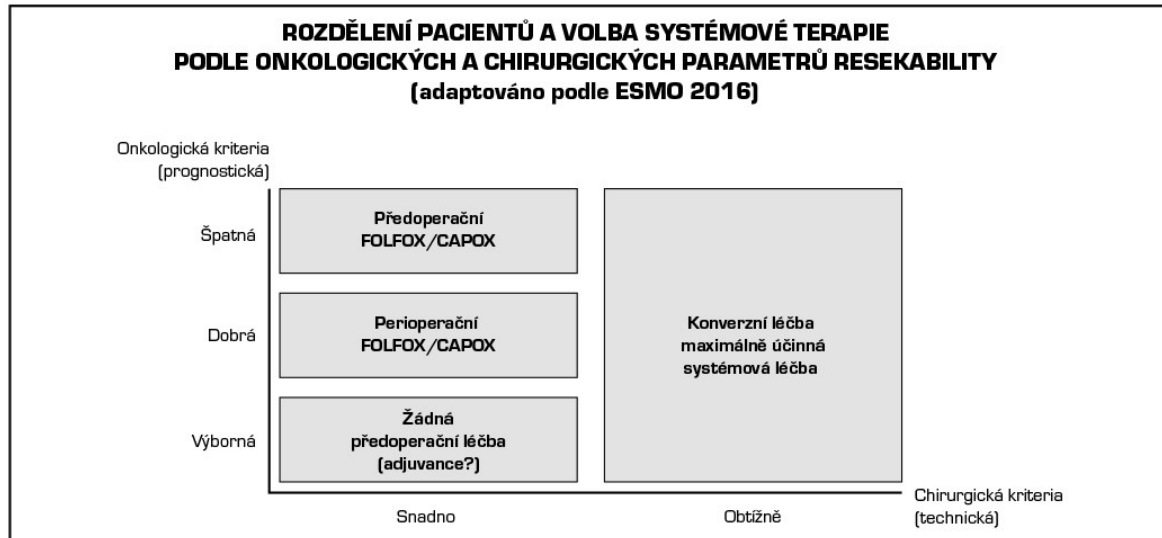
Přesné číselné pořadí dalších linií léčby nelze arbitrárně stanovit a volba léčebné sekvence musí vycházet z konceptu personalizovaného léčebného přístupu kontinuálně podávané léčby (continuum care). Je tak možný např. návrat k původnímu intenzivnímu režimu po progresi na udržovací chemoterapii nebo reindukce již použitého režimu, u kterého byla zaznamenána léčebná odpověď, číselné označování léčebných linií tak ztratilo svůj význam.

U vybraných pacientů lze zvážit možnost **rechallenge anti-EGFR** na základě testování stavu RAS tekutou biopsií, tato indikace ale nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

### Komplexní léčba metastáz kolorektálního karcinomu

Optimální léčebný postup by měl být stanoven po projednání v multidisciplinárním týmu (MDT) se zápisem závěru v dokumentaci pacienta. U oligometastatického onemocnění a při metastázách pouze v játrech a/nebo v plicích je projednání v MDT nutné. O oligometastatické onemocnění se jedná, pokud jsou metastázy přítomny v jedné nebo dvou lokalizacích (orgánech) a pokud je počet metastáz maximálně 5 (výjimečně více). Cílem komplexní léčby metastáz je radikální resekce a/nebo ablace všech makroskopicky patrných metastatických ložisek se zachováním dobré funkce resekovaných orgánů. Chirurgická resekce má většinou přednost před ablačními metodami, možná je kombinace. Při zvažování chirurgické léčby metastáz je nutné posoudit jak chirurgická (technická) kritéria výkonu, tak onkologická (prognostická). K prognostickým kritériím patří: počet metastáz a jejich velikost, rozsah extrahepatického postižení, synchronní metastázy, krátký interval do relapsu po resekci primárního nádoru ( $<12$  měsíců), vysoká hladina CEA ( $>200$ ug/l).

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28.12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	12 z 24	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/017



Dále uvedená doporučení mají schématický charakter.

### Léčba oligometastatického onemocnění:

Použít maximálně intenzivní léčebný režim s cílem dosáhnout léčebné odpovědi. Přešetření po 2 měsících léčby a posouzení resekability s možným využitím ablačních metod (RFA, MWA, embolizační techniky, SBRT...).

Po radikální resekci/ablaci zvážit pokračování v systémové léčbě do celkové doby 6 měsíců.

Pokud jsou pouze peritoneální metastázy, tak zvažovat cytoredukční operaci v kombinaci s intraperitoneální hypertermickou chemoterapií (HIPEC) na specializovaném pracovišti.

### Resekabilní metastázy

Chirurgická léčba s možností následné „adjuvantní“ chemoterapie (FOLFOX/CAPOX) nebo perioperační chemoterapie (3 měsíce FOLFOX/CAPOX před resekci a 3 měsíce po resekci). Je nutné přešetření po 6–8 týdnech a resekovat dříve, než dojde k vymizení ložisek na zobrazovacích metodách, protože je velké riziko vitálního rezidua metastáz. V případě jednoznačně resekabilních metachronních metastáz je upřednostňován chirurgický výkon. V adjuvantní ani perioperační indikaci není indikována cílená (biologická) léčba.

### Hraničně resekabilní metastázy

Maximálně účinný režim chemoterapie s cílenou léčbou (FOLFOX/CAPOX, FOLFIRI + inhibitor EGFR nebo bevacizumab), FOLFOXIRI ± bevacizumab. Přešetření za 2 měsíce a při dosažení resekability indikovat ihned chirurgickou léčbu. Dlouhodobá chemoterapie zvyšuje morbiditu resekci.

### Neresekabilní metastázy

Agresivitu chemoterapie v kombinaci s cílenou léčbou volit podle léčebného záměru, zda je nebo není důležité dosažení cytoredukce.

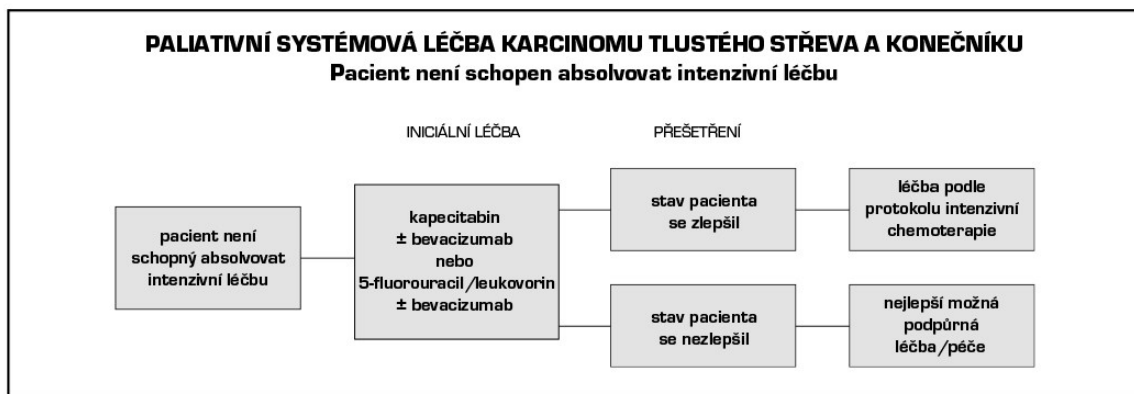
### Synchronní metastázy

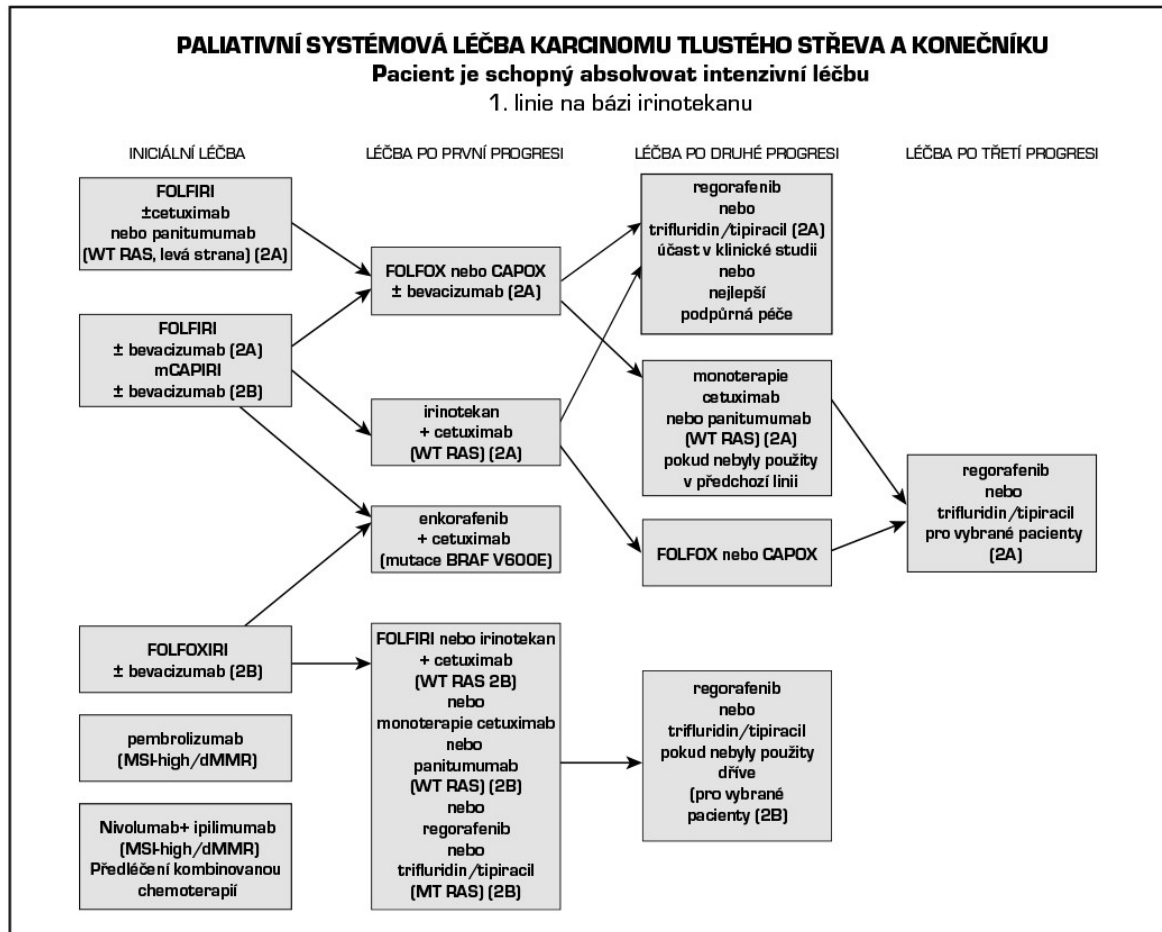
Je nutné posoudit rozsah a symptomy primárního nádoru, především riziko obstrukce případně krvácení a rozsah a resekabilitu metastáz. Podle toho bude volena strategie léčby. Resekce primárního nádoru u metastatického onemocnění může být nutná v případě symptomů z obstrukce střeva nebo při krvácení. Pokud je primární tumor asymptomatický a metastázy jsou hodnoceny jako neresekabilní, tak jeho resekce obvykle nutná není.

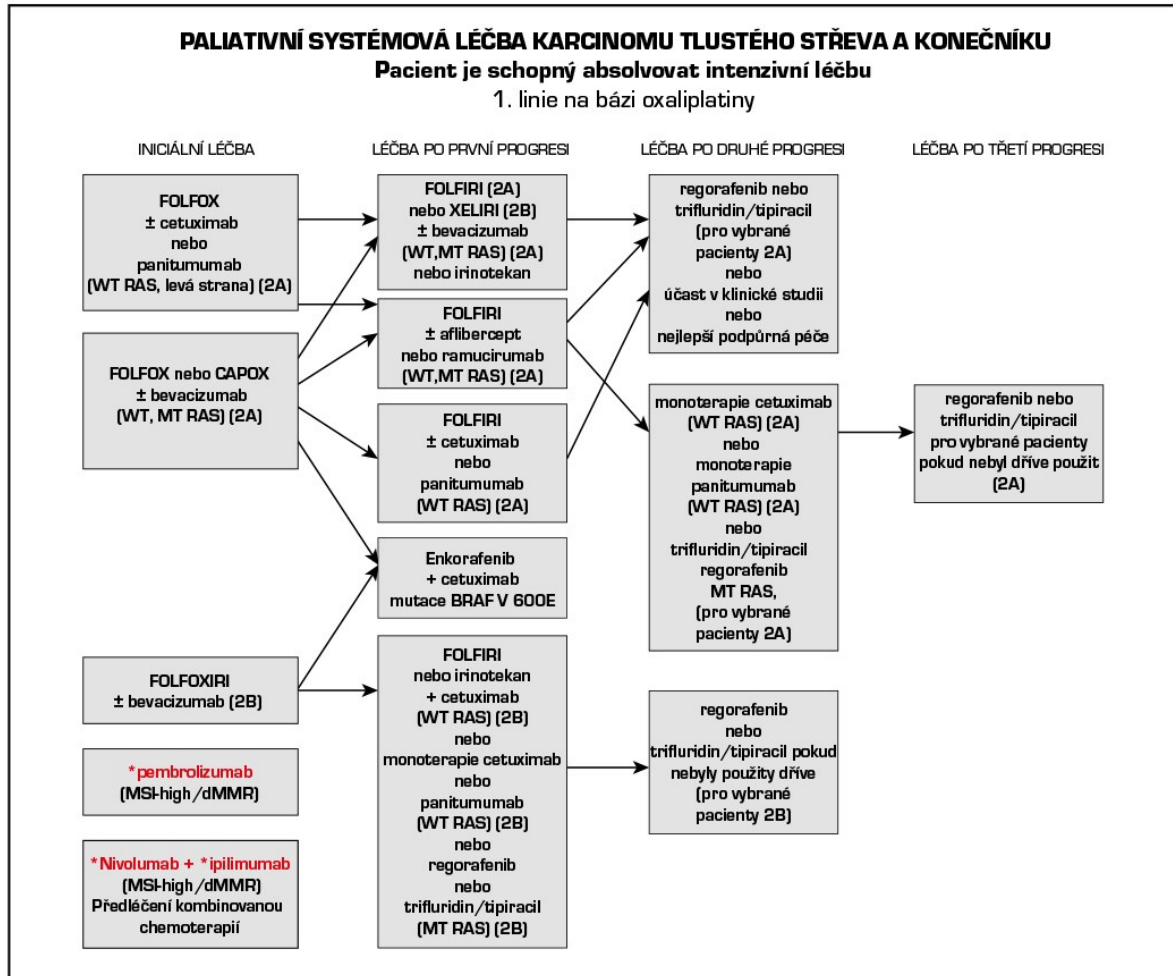
Možný je také postup „liver first“, resekce jater a následně resekce primárního nádoru.

### Karcinom rekta se synchronními metastázami

Individuálně zvažovat postup podle pokročilosti primárního nádoru a rozsahu metastatického postižení, v prostředí MDT se zápisem rozhodnutí MDT v dokumentaci pacienta. V případě resekabilních nebo hraničně resekabilních metastáz lze zahájit 2–3 měsíci systémové chemoterapie (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI) ± cílená léčba s následnou resekcí primárního nádoru a metastáz (synchronně nebo fázově) nebo před resekcí primárního nádoru vložit radioterapii nebo chemo-radioterapii na oblast pánve a chirurgickou léčbu odstupu následně. Lze také zahájit chemoradioterapií s následnou resekcí primárního nádoru a metastáz a adjuvantní chemoterapií. Možný je také postup „liver first“ a před resekcí primárního nádoru zvážit možnost radioterapie ± chemoterapie.







Poznámka:

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

Ramucirumab nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

## 5. MODALITY LÉČBY

### Operace

#### Kolon

Prováděné výkony:

- endoskopická polypektomie (EPE): u pendulujících lézí Tis a T1 (stupeň invaze Haggit 1-3)
- endoskopická mukózní resekce (EMR): u plošných lézí Tis a T1 SM1
- standardní resekční výkon s blokovou lymfadenektomií a vysokou ligaturou zásobujících cév: u stádií I-III, v rámci blokové lymfadenektomie odstranění min. 15 uzlin
- multiviscerální blokova resekce blokovou lymfadenektomií a vysokou ligaturou zásobujících cév: u nádorů T4b



## Rektum

### Prováděné výkony:

- endoskopická polypektomie (EPE): u pendulujících lézí Tis a T1 (stupeň invaze Haggit 1-3)
- endoskopická mukózní resekce (EMR): u plošných lézí Tis a T1 SM1
- transanální endoskopická mikrochirurgie (TEM): u Tis a T1
- resekce rekta s anastomózou (ručně šitou nebo stapplerovou) vč. totální mezorektální excize (TME) s vysokou ligaturou a.mesenterica inf. resp.rectalis sup., distální resekční okraj 1-2 cm: u stádií I-III
- intersfinkterická resekce vč. TME s vysokou ligaturou a.mesenterica inf. resp. a.rectalis sup.: u stádií I-III
- amputace rekta dle Milese vč.TME s vysokou ligaturou a.mesenterica inf. resp. a.rectalis sup.: u stádií I-III
- multiviscerální bloková resekce blokovou lymfadenektomií a vysokou ligaturou zásobujících cév: u nádorů T4b, event. exenterace pánve dle rozsahu postižení

### Paliativní výkony:

- paliativní resekce
- stomie
- spojkové operace
- paliativní výkony na urotraktu

### Výkony u jaterních a plicních metastáz:

- extraanatomické jaterní resekce s event.peroperační sonografií
- peroperační RFA
- resekce segmentů, hemihepatektomie vč.peroperační sonografie a peroperační RFA
- plicní resekce

### Exenterace pánve:

ve spolupráci s urology a gynekology vč.totální cystektomie s derivací moče, hysterektomie a adnexektomie

### Lymfadenektomie:

minimálně 15 uzlin, rozsah lymfadenektomie dán především rozsahem preparace a úrovní ligatury příslušných cévních kmenů

## Radioterapie malé pánve:

### Zkrácený souhrn terapeutických doporučení pro tumory $\geq T3$ podle lokalizace:

1) dolní rektum: T3-4 N0 nebo TX N1-2, MRF $\pm$	vždy neoadjuvance, pak operace
2) střední rektum: T3 N0-1, MRF-, není postižení levátorů	možná samotná operace za podmínky kvalitní TME
T3-4a N1-2 nebo MRF+ nebo nejistota radikálního výkonu	neoadjuvance (totální nebo klasická), pak operace
3) horní rektum: T3 N0-1, MRF-	samotná operace
T4 nebo N2 nebo MRF+	neoadjuvance, pak operace

**Indikace pooperační CHRT (podle ESMO, pokud nebyla provedena neoadjuvantní CHRT):**

- *jednoznačné:*
  - pT4b
  - pN1c, pN2 dolní (střední) rektum
  - N s ECE+, extenzivní EMVI+ a/nebo perineurální šíření blízko MRF
  - cirkumferenční resekční okraj (CRM)  $\leq 1$  mm
  - neadekvátně provedená TME
- *nejednoznačné:*
  - cirkumferenční resekční okraj (CRM) 1-2 mm
  - cirkulárně obturující tumor
  - pN2 horního rekta při adekvátní TME

Při pooperační CHRT se zahajuje 1 cyklem CHT samotné, pak 2 cykly konkomitantně s RT a 3 cykly po skončení RT.

**Pooperační RT není nutná:**

- pT1-pT3, pT4a nad peritoneální řasou
- CRM  $>2$  cm
- pN1a,b
- intaktní MRF

**Indikace adjuvantní CHT (po neoadjuvantní CHRT a operaci):**

- pT4 N0 s rizikovými faktory (G3, EMVI+, perineurální invaze, obturující tumor, předoperační elevace CEA, nedostatečný počet odebraných uzlin)
- pTX pN1-2

**Indikace, objemy, dávky, frakcionace**

Radioterapie možná u nádorů **do 15 cm** od análního okraje (tumor ohraničen na pánev).

Možnosti RT:

- radikální
  - předoperačně
  - pooperačně
  - samostatná
- paliativní (tumor, metastáz)

**Předoperační radioterapie (3D-CRT)**

Indikace:	stádium II a III ca rekta
GTV:	viditelný tumor (GTV-T) ev. postižené uzliny (GTV-N)
CTV1:	GTV-T s lemem 2 cm (zahrnout celé mezorektum), dále perirektální, presakrální, vnitřní ilické uzliny, obturatorní při T4 a postižení vnitřních ilických uzlin, při šíření ventrálně (prostata, močový měchýř, pochva a děloha) zahrnout zevní ilické uzliny, u tumorů nízko položených (šíření do anu, dolní 1/3 pochvy) i uzliny inguinální. Jako základ CTV-N bereme cévní kmeny s lemem 7 mm, viditelně postižené uzliny s lemem 7 mm.
PTV1:	CTV1 + lem 10 mm
Dávka:	45,0 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy
GTV-T:	tumor
CTV2:	GTV-T + lem 10 mm, kraniálně a kaudálně 20 mm
PTV2:	CTV2 + lem 10 mm
Dávka:	5,4 Gy denní frakcionace 1,8 Gy

### Akcelerovaná předoperační radioterapie (3D-CRT)

Indikace: lokálně pokročilý, ale operabilní nádor T3, není postižena mezorektální fascie

GTV: jako u normofrakcionované RT

CTV1: jako u normofrakcionované RT

PTV1: jako u normofrakcionované RT

Dávka: 25,0 Gy, denní frakcionace 5,0 Gy, operace do 72 hodin po skončení RT

### Pooperační radioterapie (3D-CRT, IMRT)

Indikace: pT3,4, pN+, pozitivní okraje, pT1-2 s rizikovými faktory

#### 3D-CRT:

GTV: nestanovuje se

CTV1: lůžko tumoru s lemem 15 mm a pánevní uzliny (viz předoperační RT), po amputaci zahrnout i perineum

PTV1: CTV1 + lem 10 mm

Dávka: 45,0 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy

CTV2: lůžko tumoru (anastomosa) – označené klipy + lem 10-15 mm

PTV2: CTV2 + lem 10 mm

Dávka: 5,4 – 10,0 Gy, denní frakcionace 1,8 – 2,0 Gy

#### IMRT:

GTV, CTV1, PTV1, CTV2, PTV2: viz 3D-CRT

PTV1-PTV2: PTV1 – PTV2 (PTV2 není součástí PTV1)

Dávka PTV1-PTV2: 45,0 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy

Dávka PTV2: 50,0 – 55,0 Gy, denní frakcionace 2,0 – 2,2 Gy (SIB)

### Kurativní radioterapie (3D-CRT, IMRT)

Indikace: inoperabilní nádory, doplnění dávky, nedosáhne-li se neoadjuvancí operability

#### 3D-CRT:

Objemy: jako předoperační RT

Dávka PTV1: 45,0 – 50,4 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy

Dávka PTV2: 10,0 – 16,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy  
nebo BRT HDR 2x4,0 Gy/0,5 cm

#### IMRT:

GTV, CTV1, PTV1, CTV2, PTV2: viz 3D-CRT

PTV1-PTV2: PTV1 – PTV2 (PTV2 není součástí PTV1)

Dávka PTV1-PTV2: 46,2 – 50,4 Gy, denní frakcionace 1,65 – 1,8 Gy

Dávka PTV2: 61,6 Gy, denní frakcionace 2,2 Gy (SIB)

### Paliativní radioterapie

Indikace: bolestivý krvácející tumor, pac. neúnosný ke kurativní léčbě, metastázy do skeletu, CNS, plic aj.

Dávka: 1 – 2x8,0 Gy/týden, 5x4,0 Gy denně, 10x3,0 Gy denně

### Zevní radioterapie - technika

Poloha pacienta: na zádech s fixovanými dolními končetinami. Při dostupnosti bellyboardu poloha na břiše. Plný močový měchýř. CT skeny po po 5 mm (celá pánev). Konturuje se GTV (tumor a postižené uzliny), CTV1,2, PTV1,2, celý močový měchýř, hlavice femorů, event. tenké střevo. Močový měchýř a tenké střevo alespoň 2 řezy nad a pod PTV.

#### Technika:

- rektum a pánevní uzliny: 4 pole (box-technika), event. 2 protilehlá pole (pacienti s endoprotézou)

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28.12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	19 z 24	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/017

- tumor nebo lůžko tumoru: 3 pole (T-technika: 1 PA, 2 LL)
- IMRT technika 7 polí: 0, 51°, 103°, 154°, 206°, 257°, 308°

Energie: lineární urychlovač, fotony 18 MV

Kritické orgány a toleranční dávky pro DVH (IMRT):

močový měchýř:  $D_{max} = 60 - 65 \text{ Gy}$   
 $65 \text{ Gy } (V_{65}) < 50\% \text{ (QUANTEC)}$

tenké střevo:  $D_{max} = 55 \text{ Gy}$   
 $30 \text{ Gy } (V_{30}) < 300 \text{ cm}^3 \text{ (Mayo Clinic)}$   
 $45 \text{ Gy } (V_{45}) < 195 \text{ cm}^3 \text{ (Mayo Clinic)}$

hlavice femorů: 50 Gy obdrží < 5 % objemu

Kritérium pro hodnocení IMRT plánů:

PTV2: 95% dávky >= 98% objemu

Histogram dávka-objem se zhotovuje standardně pro moč.měchýř, femory (tenké střevo).

Plánování radioterapie se řídí podle pracovního postupu „Plánování zevní RT s CT s 3D výpočtem distribuce dávky“ nebo „Plánování RT s CT technikou IMRT“.

Verifikace polohy pomocí portálových snímků se řídí podle pracovního postupu „Verifikace nastavení pacienta podle snímků vytvořených portálovým zobrazením“. Verifikace podle technického protokolu.

### Brachyradioterapie - intraluminární

Její použití lze zvážit kurativně u povrchových zhoubných nádorů rozsahu T1-2, grade 1, max. 2, prokazatelně neinvadujících do perirektálního tuku, bez postižení lymfatických uzlin, u volně pohyblivých tumorů s maximální velikostí 3 cm lokalizovaných aborálním okrajem do vzdálenosti 8-10 cm od linea dentata. Může být kombinována s lokální excizí i zevní radioterapií. Pro plánování léčby vhodné označení lůžka tumoru proximálně a distálně rtg kontrastními klipy. Je třeba stínit minimálně 1/4 obvodu rekta (stíněný rektální válec) a šetřit svěrač.

PTV: lůžko tumoru označené klipy + axiální lem 2 cm  
 Dávka: 8x4,0 Gy/0,5 cm 2x týdně (samostatná BRT po excizi)  
 2x4,0 Gy/0,5 cm 2xtýdně (v kombinaci se zevní RT 45 Gy)

Paliativní BRT: krvácející tumory, dávkování individuální

Příprava a postup při aplikaci probíhá podle pracovního postupu „Rektální válec“.

### Schéma kombinované RT (dlouhý režim) a chemoterapie

Předoperační konkomitantní CH/RT u stádia II a III karcinomu rekta:

- 5-FU 5 dní kontinuální infuze, týden 1. a 5.  
RT 50,4 Gy, denně po 1,8 Gy
- Kapecitabin p.o. po celou dobu RT vč. so+ne  
RT 50,4 Gy, denně po 1,8 Gy

Pooperační chemo- a radioterapie u pT(2)3,4 pN+

- FUFA (Mayo) 2 série, interval 28 dní
- 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> kontin. infuze 5 dní, 2 série během RT, interval 28 dní
- FUFA (Mayo) 2 série, interval 28 dní

### Systemová léčba

Doporučované a používané režimy jsou uvedeny v aktuálním vydání Modré knihy ČOS JEP.

### **Prevence infuzní reakce při podání cetuximabu:**

Není žádné jednotné schéma premedikace před podáním cetuximabu, v souladu s SPC jde o kombinaci antihistaminik a kortikoidů, která je podána nejméně hodinu před aplikací cetuximabu.

Uvádíme možné premedikační schéma, na kterém se shodl panel odborníků (kliničtí onkologové, imunolog, klinický farmaceut).

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 (Analgin, 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.

<b>Datum vydání</b>	<b>Autor</b>	<b>Schválil</b>	<b>Verze</b>	<b>Strana</b>	<b>Uloženo</b>	<b>Aktualizace</b>	<b>Označení</b>
28.12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	21 z 24	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/017

## 6. DISPENZARIZACE

Sledování pacientů 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, tak opakovat po roce.

### Sledování pacientů ve II a III. klinickém stádiu:

*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 <sup>b</sup> (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 <sup>a</sup> , 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

*a/Rizikový adenom: vilozní, polyp >1 cm, high grade dysplazie.*

*b/Rizikové faktory: např. lymfatická nebo žilní invaze, špatná diferenciac*

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

CT hrudníku, břicha a pánve jednou za (3)–6 měsíců 2 roky, pak jednou za 6–12 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. Kolonoskopie jak u časných stadií. Ošetřující lékař plánuje sledování individuálního pacienta podle potřeby.

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	4×	4×	4×	4×	2×
3	3×	3×	3×	2×	1×
4-5	2×	2×	2×	2×	1×

Kolonoskopie během 1. a 4. roku sledování.

## 7. INDIKACE KE GENETICKÉMU ŠETŘENÍ

Asi 20% kolorektálních karcinomů je asociováno s rodinným výskytem. Prvostupňový příbuzný pacienta s invazivním karcinomem tlustého střeva má vyšší riziko, že taky onemocní. Jsou známé 2 dobře definované hereditární syndromy spojené s vysokým rizikem vzniku kolorektálního karcinomu: Lynchův syndrom a FAP (familiární adenomatózní polypóza).

U **Lynchova syndromu** může být přítomno určité množství polypů tlustého střeva, kde počet nepřesahuje 100 polypů. Tento syndrom je spojen se zvýšeným rizikem vzniku dalších nádorů – s karcinomem endometria, ovarií, žaludku, urotraktu, hepatobiliárního traktu i tenkého střeva. U těchto pacientů prokazujeme mutace v tzv. mismatch repair genech - MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Nádorová onemocnění u HNPCC vznikají v mladém věku a mohou být mnohočetná, proto je nutná důsledná dispenzarizace. Indikace ke genetickému vyšetření je při splnění jistých kritérií, nejčastěji se používají tzv. Amsterdamská kritéria II., kde je patrný tzv. 3-2-1 princip:

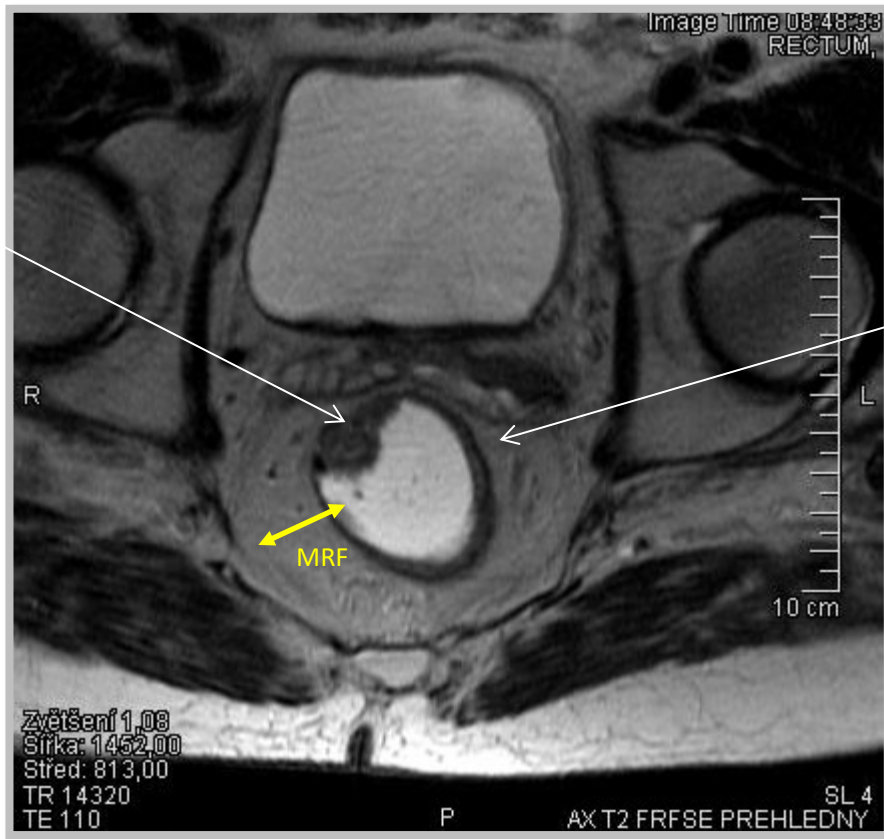
1. V rodině jsou alespoň tři příbuzní s karcinomem sdruženým s HNPCC (kolorektální karcinom, karcinom endometria, tenkého střeva, ureteru a ledvinové pánvičky), jeden z nich je příbuzný prvního stupně ostatních dvou.
2. Jsou postiženy alespoň dvě generace.
3. Alespoň jeden nemocný byl mladší padesáti let v době diagnózy. Nádor byl verifikován patologem.
4. Je vyloučena familiární adenomatózní polypóza.

Klasická forma **FAP** je charakterizována výskytem více než 100 adenomatózních polypů tlustého střeva, což je nález dostatečný pro klinickou diagnózu, nebo méně polypů v mladším věku. U postižených FAP prokazujeme mutaci v APC genu. Všechny formy difúzní střešní adenomatózní polypózy jsou indikací ke genetickému vyšetření. Při podezření na FAP by měli všichni příbuzní prvního stupně podstoupit koloskopii již při klinické diagnostice (rodiče, sourozenci, děti od 10-15 let sigmoideoskopie). Záchyt FAP je nejčastěji u gastroenterologa.

Existují i další hereditární syndromy, spojené s polypózou střeva a s vyšším rizikem vzniku kolorektálního karcinomu. Indikace k vyšetření jednotlivých syndromů je při nálezů polypózy nebo pozitivní rodinné anamnézy v rukou klinického genetika.

Odesílání pacientů ke genetickému vyšetření je v nemocnici Jihlava prováděno přes ambulanci genetického rizika.

šíření tumoru  
přes serózu do  
MRF (=  
stádium T3d)



černý proužek  
mezi rektum a  
MRF = seróza