

4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20)

4.1 Kolon stadium 0 (Tis, N0, M0)

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

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

4.2.1 Endoskopická léčba T1 kolorektálního karcinomu (KRK)

- po endoskopické resekci/disekci histologicky verifikovaného T1 karcinomu s invazí do submukózy by měla být provedena tato hodnocení:
 - a. určení R0 a R1 resekce
 - b. vyhodnocení histopatologických rizikových faktorů a určení, zda jde o karcinom s nízkým rizikem (low-risk) nebo vysokým rizikem (high-risk)
- R0 resekce
 - a. prokazatelně negativní horizontální okraj (HO) i vertikální okraj (VO) resekátu
- R1 resekce:
 - a. pozitivní horizontální okraj (HO) a/nebo vertikální okraj (VO) resekátu
- low-risk karcinom:
 - a. dobře nebo středně diferenciováný adenokarcinom (G1 nebo G2)
 - b. nepřítomnost lymfovaskulární invaze (LVI-)
 - c. nepřítomnost buddingu
 - d. nepřítomnost perineurální invaze (PNI)
 - e. pouze povrchová invaze < 1000 µm, sm1 u nestopkatých lézí a Haggitt 1-3 u stopkatých lézí
- high-risk karcinom
 - a. špatně diferenciováný nebo nediferenciováný karcinom (G3 nebo G4)
 - b. přítomnost lymfovaskulární invaze (LVI+)
 - c. přítomnost buddingu vyššího stupně (Bd2 nebo Bd3)
 - d. přítomnost perineurální invaze (PNI)
 - e. hluboká submukózní invaze (deep submucosal invasion = DSI) ≥ 1000 µm, sm2 – 3 u nestopkatých lézí a Haggitt 4 u stopkatých lézí
- doporučený postup:
 - a. prezentace všech pacientů po endoskopické resekci T1 KRK na multidisciplinárním indikačním semináři
 - b. zohlednění prognózy nemocného z důvodu komorbidit, perioperačního rizika a lokalizace neoplázie (rektum versus volný tračník)
 - c. R1 resekce nebo pokud nelze určit R0 resekci (Rx)
 - i. chirurgická resekce s lymfadenektomií
 - d. R0 resekce u high-risk KRK, kdy je přítomen alespoň jeden rizikový faktor
 - i. chirurgická resekce s lymfadenektomií
 - ii. v případě hluboké submukózní invaze (≥ 1000 µg) jako jediného rizikového faktoru lze zvážit těsnou dispenzaci
 - e. v případě R0 resekce u low-risk KRK
 - i. je docíleno kurativní resekce
 - ii. následná radikální chirurgická léčba není indikována
 - iii. dispenzární koloskopie by měly být provedeny v intervalu 1-3-5 let

4.2.2 Karcinomy T2

- chirurgie
- adjuvantní terapie není indikována

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

- chirurgie,
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců), vyšetření DPD genotypu a MSI/MMR před zahájením
 - pT3, N0, M0 bez rizikových faktorů: – adjuvantní chemoterapie není indikována (sledování)
 - pT3, N0, M0 intermediate risk podskupina: 5-fluorouracil /LV nebo kapecitabin jsou preferované režimy u vysoce rizikových případů FOLFOX nebo CAPOX (preferován kontinuální režim před bolusovým 5FU).

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 stadium 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.

4.4 Kolon stadium III (jakékoliv T, N1, N2, M0, Dukes´C)

- chirurgie,
- adjuvantní chemoterapie: vyšetření DPD genotypu a MSI/MMR před zahájením:
 - kont. 5-fluorouracil/LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo CAPOX. Kontinuální režimy preferovány před bolusovými,
 - FOLFOX/CAPOX nebo kapecitabin nebo 5-fluorouracil/LV. Kombinované režimy jsou preferovány před monoterapií.

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 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.
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 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).
3. 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.
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.

4.5 Rektum

4.5.1 Karcinom rekta – diagnostika

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

4.5.2 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 (čistě mezorektální fascie) a pokud není přítomná EMVI. V případě neočekávaných rizikových faktorů v definitivním resektátu (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 (5x5Gy) následovaný chemoterapií FOLFOX4 (9x) nebo CAPOX (6x) před operačním výkonem. Kontrolním ramenem byla chemoradioterapie.

Použití režimu RAPIDO u vysoce rizikových karcinomů rekta ale zpochybňují 5leté výsledky sledování, které ukazují na statisticky vyšší míru lokoregionální recidivy (10 %) v experimentální větvi oproti standardní chemoradioterapii (6 %).

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 (re-growth), 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). Zařazení 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 různé 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 komorbidity, 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, přeshetření a v případě regrese > 20 % operace, v opačném případě chemoradioterapie a operace následně.

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

- Totální neoadjuvance podle schématu studie RAPIDO (viz výše) – následuje operace.
- Totální neoadjuvance zahájená 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, komorbidity), nebo pokud není vhodná ani chemoradioterapie, je vhodný krátký kurz radio-terapie následovaný operací.

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

Adjuvantní chemoradioterapii lze vynechat v případech pT1-3N1 a pT3N0, pokud nejsou přítomny rizikové faktory (lymf-fovaskulární invaze, perineurální invaze, neuspokojivá kvalita totální mezorektální excize).

Pokud nebyla provedena totální neoadjuvance, tak podobně jako u karcinomů kolon může být podána adjuvantní che-moterapie 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 doporučená doba neoadjuvantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie 6 měsíců.

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

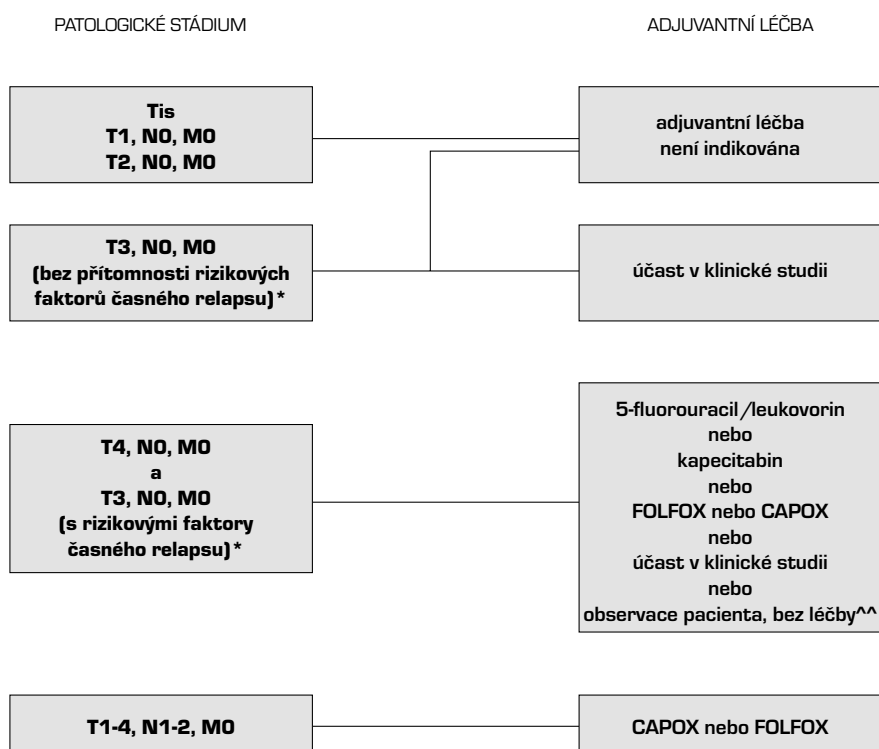
U pacientů s karcinomem rekta dMMR/MSI high (především pokud hrozí amputace rekta s trvalou stomií) je vhod-né zvážit možnost neoadjuvantní léčby imunoterapií (checkpoint inhibitory). Je velká pravděpodobnost dosažení kompletní remise a možnost watch and wait strategie. Doposud publikované výsledky menších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

ADJUVANTNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA (mimo rektum)



Vysvětlivky:

* Rizikové faktory viz text výše

^^ Při zvážení všech rizik a přínosu léčby, interkurencí, předpokládané délky života, u pacientů dMMR, resp. MSI bez adjuvance.

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	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	
*tegafur/gimeracil/ oteracil (Tegsuno)	30 (dávka tegafuru)	2× 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 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 u pacientů předléčených systémovou léčbou.

*enkorafenib	abs. dávka 300 mg (4 tbl à 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	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/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
trifluridin/tipiracil (+/- bevacizumab)	35 mg/m²	2× denně p.o.	1. až 5. den a 8. až 12. den	à 4 týdny
Fruchintinib	5mg (abs.dávka)	p.o. denně	3 týdny denně	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.i nf. 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, 6×	à 8 týdnů
5-fluorouracil	2600	i.v. inf. 24 hod.	týdně, 6×	
XELOX (= CAPOX)				
kapecitabin	1000	2× 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	2× denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	200	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny
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
* 400 mg leukovorin racemát nebo 200 mg L-forma				
*tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono) v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem				
	25	2× denně p.o.	den 1–14	à 3 týdny
Pembrolizumab	200 mg (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

4.5.2 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 (Analogin, 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.

4.6 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	Asymptomatictí Není akutní ohrožení Není možná resekce	Špatný výkonnostní stav Selhávání orgánů Významné komorbidity
	B: Hrozba zhoršení, orgánového selhání a vážných symptomů daných nádorem		
Cíl léčby	A: Cytoredukce následovaná R0 resekcí nebo/a ablačními metodami, zničení všech známých nádorových lézí	Stabilizace onemocnění a prodloužení přežití	Paliativní, symptomatický přístup
	B: Zlepšení symptomů, oddálení zhoršení stavu, prodloužení přežití		

4.6.1 Systémová paliativní terapie

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, a ramucirumabem. Cetuximab lze kombinovat s režimy FOLFIRI, FOLFOX nebo irinotekanem 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. Pro léčbu **ramucirumabem** v 2. 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 (Tegsuno)** 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 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, je doporučen **trifluridin/tipiracil (Lonsurf)** v kombinaci s bevacizumabem, který výrazně zvyšuje jeho efektivitu (prodloužení OS) nebo lze použít trifluridin/tipiracil nebo regorafenib (Stivarga) v monoterapii.

Nově je pro hodně předléčené pacienty registrován **fruchintinib (Fruzaqla)**, který je jako monoterapie indikován u pacientů, kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby, včetně chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu, oxaliplatiny a irinotek-

anu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek, a u kterých došlo k progresi nebo netolerují léčbu trifluridinem s tipiracilem nebo regorafenibem.

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 a NTRK. 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. Prediktivní parametry nejsou v praxi zavedeny pro bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, regorafenib, trifluridin/tipiracil, fructintinib. Pokud není dostupná nádorová tkáň k testování RAS, lze využít tekuté biopsie.

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.

4.6.2 Zvláštní podskupiny kolorektálního karcinomu ve IV. klinickém stadiu

4.6.2.1 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 v **první linii** nebo po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu. Po 4 cyklech této kombinace následuje monoterapie nivolumabem.

4.6.2.2 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, případně dublet plus antiVEGF. Pro předléčené pacienty s mutací BRAF V600E je indikována cílená léčba enkorafenib v kombinaci s cetuximabem. 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 dřívejší podání imunoterapie.

4.6.2.3 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.

Vliv lokalizace primárního tumoru v pravé nebo levé polovině tračníku 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 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 rozdílů 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. Anti-EGFR léčbu lze použít u pravostranných nádorů, pokud je cílem dosažení regrese, typicky před následnou resekcí nebo ablací metastáz. V případě mutace BRAF V600E nemá lokalizace primárního tumoru prediktivní význam pro léčbu kombinací encorafenib +cetuximab, kterou lze použít u pacientů předléčených systémovou léčbou.

Vyšší linie

Léčbu ve vyšších liniích je třeba posoudit individuálně s ohledem na PS (≤ 2), rozsah onemocnění, předchozí odpověď na léčbu, výskyt nežádoucích účinků, komorbidit. V léčbě se pokračuje do progresse onemocnění. Přesvětření 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).

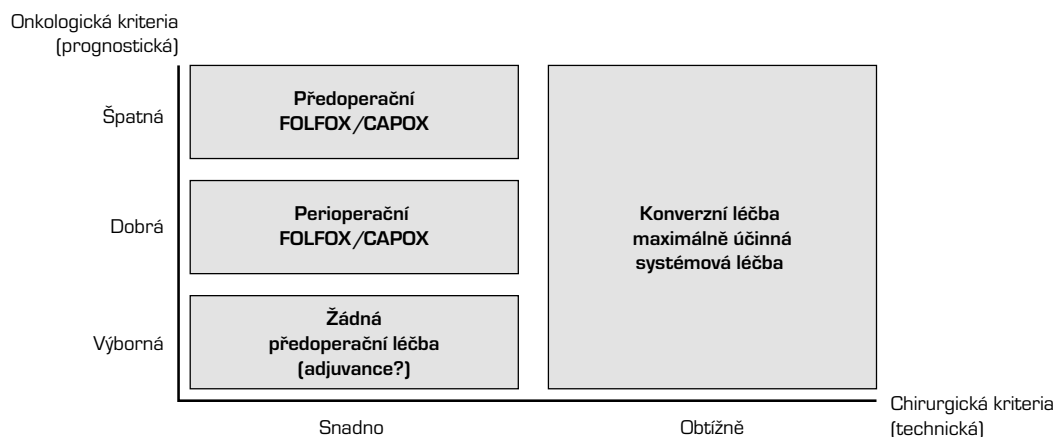
Přesné číselné pořadí dalších linií léčby nelze arbitrárně stanovit a volba léčebné sekvence musí vycházet z konceptu personalizovaného léčebného přístupu kontinuálně podávané léčby (continuum care). Je tak možný např. návrat k původnímu intenzivnímu režimu po progresi na udržovací chemoterapii nebo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

U vybraných pacientů, u kterých bylo v předchozích liniích dosaženo léčebné odpovědi lze zvážit možnost **rechallenge anti-EGFR** na základě testování stavu RAS tekutou biopsií, tato indikace ale nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

4.6.3 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 resekováných 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).

ROZDĚLENÍ PACIENTŮ A VOLBA SYSTÉMOVÉ TERAPIE PODLE ONKOLOGICKÝCH A CHIRURGICKÝCH PARAMETRŮ RESEKABILITY (adaptováno podle ESMO 2016)



Dále uvedená doporučení mají schématický charakter.

Léčba oligometastatického onemocnění:

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

Po radikální resekci/ablacii 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 přesvětření 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. Přesvětření 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.

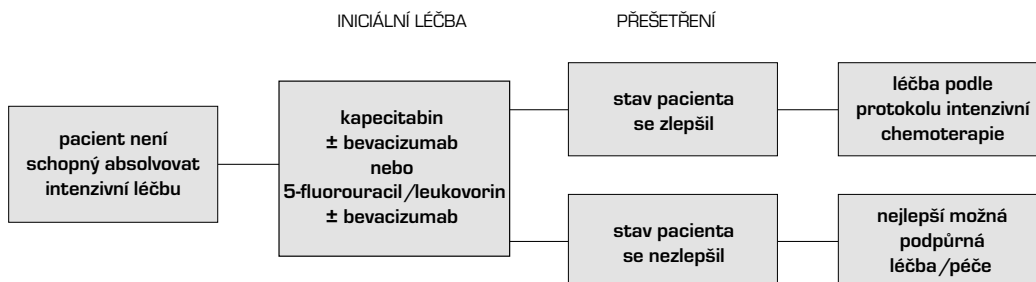
Karcinom rekta se synchronními metastázami

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 resekci primárního nádoru a metastáz (synchronně nebo fázově) nebo před resekci primárního nádoru vložit radioterapii nebo chemoradio-

terapii 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.

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

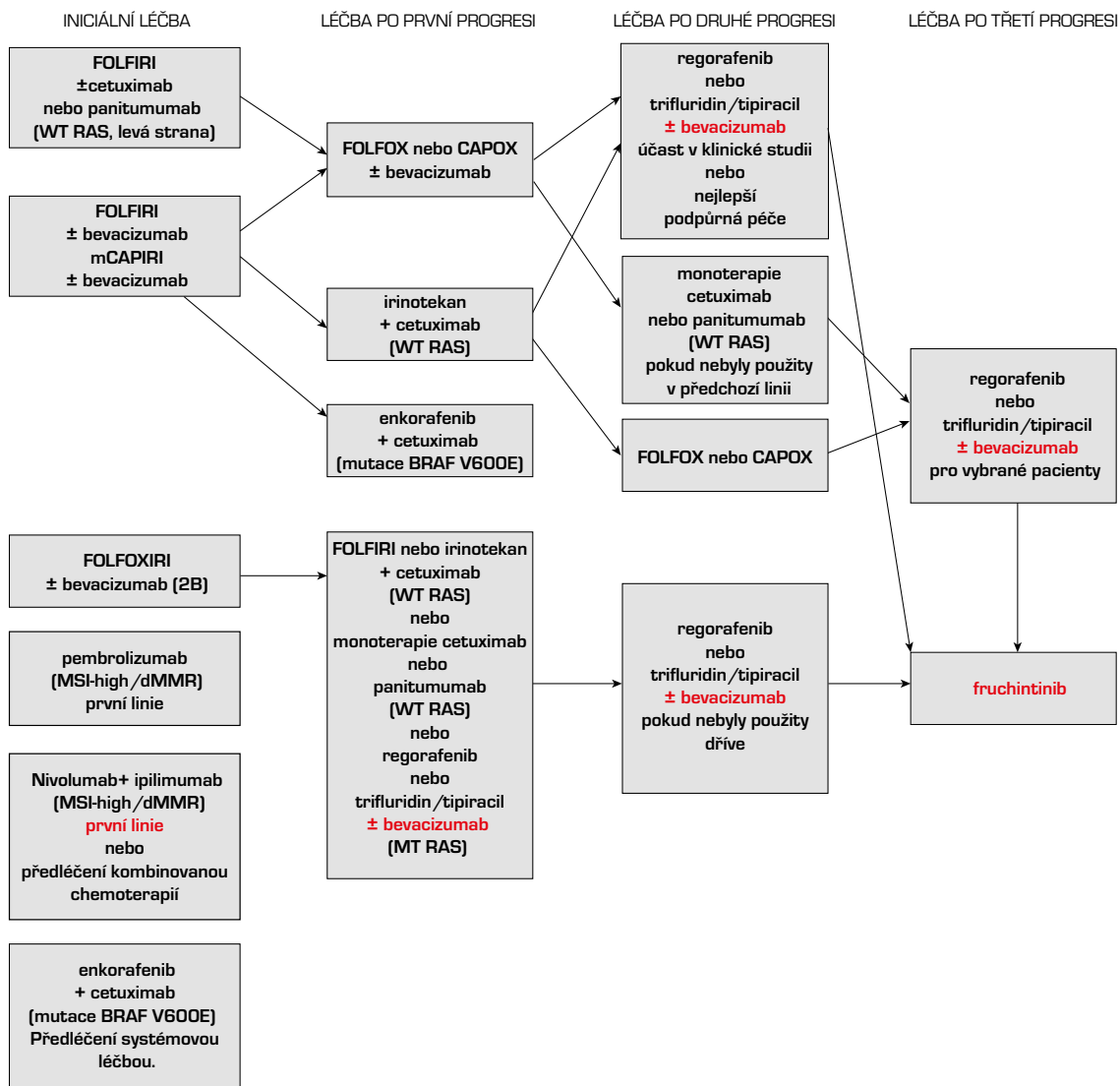
Pacient není schopen absolvovat intenzivní léčbu



PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je schopen absolvovat intenzivní léčbu

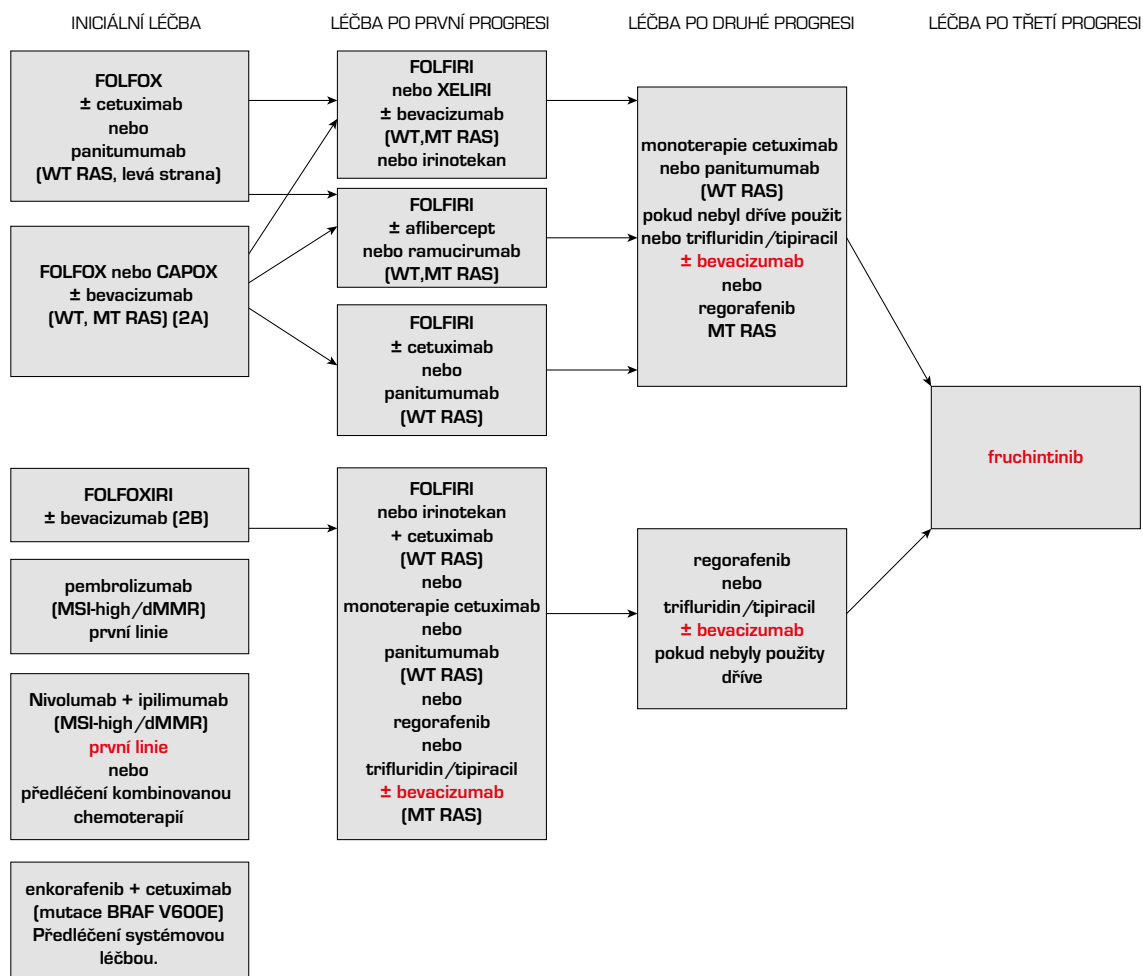
1. linie na bázi irinotekanu



PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je schopen absolvovat intenzivní léčbu

1. linie na bázi oxaliplatinu



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.

4.7. Doporučené zásady sledování pacientů v CR po radikální léčbě

4.7.1. 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 – podrobnosti níže – odstavec 4.7.3.

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 ^b (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 ^a , 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 > 1cm, high grade dysplazie.

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

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.

4.7.2 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.

4.7.3 Dispenzární koloskopie

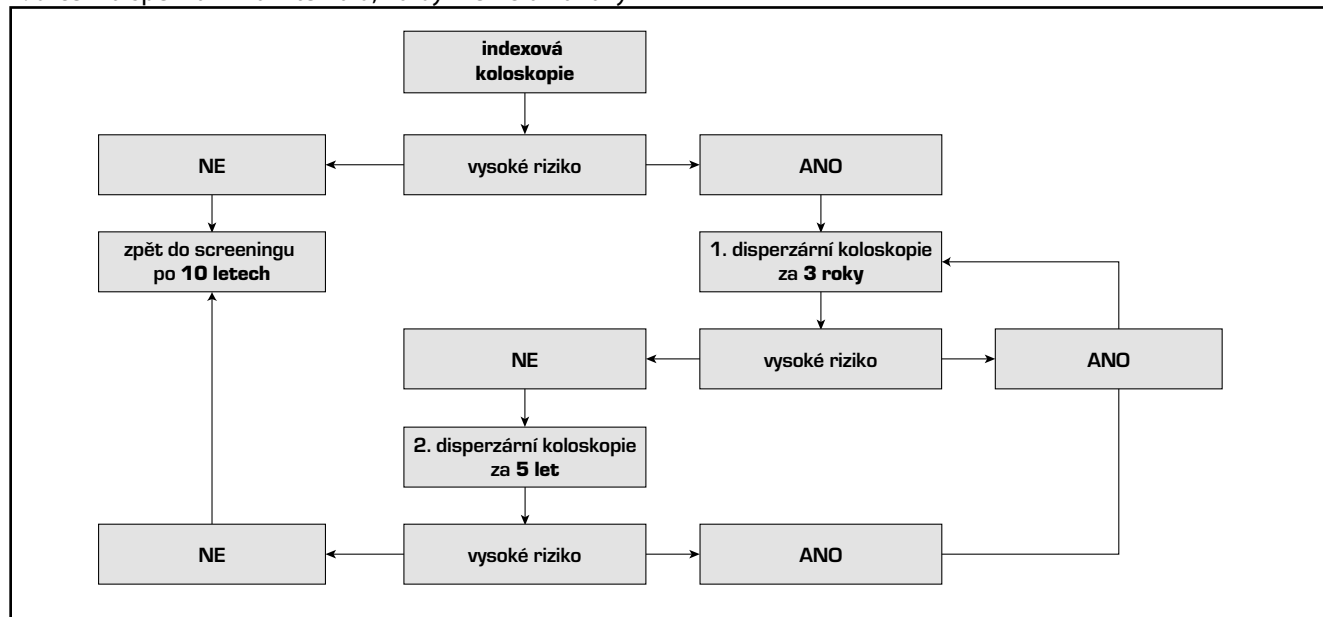
Dispenzární koloskopie je indikována v následujících situacích:

I. Po endoskopické léčbě benigních kolorektálních lézí (adenomy, pilovité léze)

1. stratifikace pacienta dle nálezu na první (indexové) koloskopii do skupiny s nízkým a vysokým rizikem vzniku KRK dle parametrů:

- histopatologický nálezn
 - adenom
 - pilovitá léze
 - hyperplastický polyp (HP)
 - sesilní pilovitá léze (SSL)
 - tradiční pilovitý adenom (TSA)
 - přítomnost intraepiteliální neoplázie = IN
 - nízkého stupně (low-grade IN = LGIN)
 - vysokého stupně (high-grade IN = HGIN)
- velikost léze
- počet lézí

2. určení dispenzárního intervalu, volby mezi 3 a 10 roky



Převzato z Falt P. et al. Doporučené postupy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro diagnostickou a terapeutickou koloskopii – aktualizované vydání 2024. Gastroenterol Hepatol 2024;78(3): 197-235

II. Po endoskopické nebo chirurgické resekci maligních kolorektálních lézí:

1. pokud nebyla koloskopie provedena před operací, tak je doporučeno ji provést během 6 měsíců po chirurgické léčbě
2. dispenzární koloskopie je indikována u všech pacientů, u kterých byla provedena operace s kurativním záměrem a podstupují onkologickou léčbu
3. koloskopické sledování je doporučeno po dobu 9 let od operace, v intervalech 1-3-5 let při negativním nálezu na dispenzárních koloskopiích. Při pozitivním nálezu kolorektální neoplázie lze intervaly zkrátit
4. po R0 endoskopické resekci pT1 KRK s nízkým rizikem jsou stejné dispenzární intervaly jako po operaci KRK

III. U pacientů s vysokým rizikem vzniku kolorektálního karcinomu (KRK):

1. pozitivní rodinná anamnéza KRK (familiární KRK)
2. Familiární adenomatózní polypóza (FAP)
3. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, součást Lynchova syndromu)
4. Peutz – Jeghersův syndrom (PJS)
5. Syndrom juvenilní polypózy (JPS)

Skupina	Upřesnění	Dispenzární koloskopie		
		začátek (věk)	interval (roky)	specifika
Familiární KRK	KRK příbuzní 1. st. - 2×, jakýkoliv věk - 1×, věk < 50 let	40 let	5	dispenzarizace po endoterapii jako u adenomu (5 let)
FAP	klasická	12–14 let	1–2	po kolektomii → á 1–2 rok + resekce lézí > 5 mm reziduálního rekta/pouche
	bialelická MUTYH- asociovaná polypóza	18 let		
HNPCC (Lynchův syndrom)	mutace MLH1 a MSH2	25 let	2	inkompletní koloskopie, neadekvátní příprava → opakování za 3 měsíce
	mutace MSH6 a PMS2	35 let		
Peutz-Jeghersův syndrom (PJS)		(8 let) 18 let	1–3	první koloskopie v 8 letech, pokud negativní, pak pravidelná dispenzarizace od 18 let
Syndrom juvenilní polypózy (SJP)	mutace SMAD4 a BMPR1A	12–15 let	1–3	

IV. Ukončení koloskopické dispenzarizace

- koloskopická dispenzarizace by měla být ukončena ve věku 80 let nebo dříve s přihlédnutím k předpokládané délce přežití v důsledku komorbidit

4.8. Kritéria k projednání pacientů s kolorektálním karcinomem v multidisciplinárním týmu:

Karcinom rekta

- všichni noví pacienti
- všechny indikace k robotickému výkonu

Metastatický kolorektální karcinom:

- oligometastatické onemocnění (včetně peritonea)
- pokud je zvažována lokálně ablativní léčba metastáz nebo metastazektomie;

4.9 Prediktivní vyšetření u kolorektálního karcinomu

Doporučujeme vyšetřit stav MSI/MMR u všech nemocných s pokročilým či metastatickým onemocněním před stanovením strategie léčby, v adjuvantním záměru před nasazením systémové léčby na bázi 5-FU a jeho derivátů.

U všech pacientů ve IV. Klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit aktivační mutace genů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a aktivační mutaci V600E genu BRAF. Ke zvážení je testování HER-2 a v případě positivity podání anti HER-2 terapie.

V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit fúze NTRK (možnost terapie larotrektinibem a entrektinibem) a u pacientů v dobrém stavu při vyčerpání možností standartní léčby testování NGS.

Pomocí NGS lze prokázat mutaci POLE/POLD1, která je spojena s hypermutačním stavem a vysokou efektivitou **imuno-terapie**.

Doporučujeme vyšetřování DPYD před nasazením fluoropyrimidinů s cílem minimalizovat riziko toxicity léčby.

Literatura:

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
5. Falt P. et al. Doporučené postupy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro diagnostickou a terapeutickou koloskopii – aktualizované vydání 2024. *Gastroenterol Hepatol* 2024;78(3): 197-235
6. Hassan C. et al. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy*. 2019 Mar;51(3):C1
7. Zwager LW et al. Deep Submucosal Invasion Is Not an Independent Risk Factor for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022 Jul;163(1):174-189