Nemocnice Nové Město na Moravě, příspěvková organizace
Žďárská 610
592 31 Nové Město na Moravě

Pokyn náměstka LPP č. 4/2017

Diagnosticko-terapeutický protokol

KARCINOM KOLOREKTA

Uvedený materiál má charakter nemocničního standardu v postupu vyšetření a léčby u onkologicky nemocných. Nepředstavuje absolutní předpis, vždy vyžaduje individuální přístup u každého nemocného. Jeho překročení je možné za podmínek písemného zdůvodnění ve zdravotnické dokumentaci pacienta. Protokol je určen pro potřeby KOC Nemocnice Jihlava a spolupracujících zařízení Kooperující onkologické skupiny Vysočina a vychází ze smlouvy o spolupráci mezi nemocnicemi KV v diagnostice a léčbě onkologicky nemocných. Pokyny v něm uvedené jsou určené pro všechny lékaře KOC a KOS.

Zpracoval: MUDr. Věra Benešová, MUDr. Jan Brázdil, MUDr. Lubomír Slavíček, Ph.D. a MUDr. Vladimír Šuťák

Schválil: .....

MUDr. Dušan Mach, náměstek LPP

Datum schválení: **9.5.2017**

Účinnost: **15.5.2017**

Rozdělovník: **vedoucí zaměstnanci**

Diagnosticko-terapeutický protokol

Karcinom kolorekta

C18-20

Komplexní onkologické centrum
Nemocnice Jihlava, přísp.org.,
Kooperující onkologická skupina Vysočina

Vypracovali:
MUDr. Věra Benešová, MUDr. Jan Brázdil,
MUDr. Lubomír Slavíček, Ph.D. a
MUDr. Vladimír Šuťák

1/2017

Léčebný protokol je určen pro potřeby KOC Nemocnice Jihlava a spolupracujících zařízení Kooperující onkologické skupiny Vysočina. Pokyny v něm uvedené jsou závazné pro všechny lékaře KOC a KOS.

Komplexní onkologické centrum Nemocnice Jihlava, p.o.
Kooperující onkologická skupina Vysočina

Karcinom kolorekta

1. Diagnostika

Obligatorní 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 MRI malé pánve k určení lokálního rozsahu (pro stanovení operability, postižení mezorektální fascie, 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 (pozitivní / negativní - pak vzdálenost)
  - perforace
  - přítomnost angioinvaze (lymfatické cévy, krevní cévy)
  - přítomnost perineurálního šíření
  - lymfatické uzliny (pozitivní/celkový počet)
  - stanovení onkogenů K,N-RAS a BRAF (stanovení v akreditované laboratoři na žádost onkologa)
  - nepovinně:
    - IHC vyšetření exprese mis-match-repair (MMR) proteinů
- 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

Pokud operace akutně, dokončit staging pooperačně!

Fakultativní vyšetření:

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

2. TNM klasifikace (7. verze)

Klinická TNM klasifikace:

Tx primární nádor nelze posoudit
T0 žádné známky primárního nádoru
Tis karcinom in situ
T1 nádor postihuje submukózu
T2 nádor postihuje muscularis propria
T3 nádor postihuje subserózu, neperitonealizované perikolické /perirektální tkáně
T4 nádor přímo postihuje jiné orgány nebo struktury/viscerální peritoneum
T4a nádor prorůstá na viscerální periitoneum
T4b nádor přímo postihuje jiné orgány či struktury

NX regionální mízní uzliny nelze posoudit
N0 bez metastáz v regionálních mízních uzlinách
N1 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 perikolické/perirektální tkáni
N2 metastázy ve 4 a více regionálních LU
N2a metastázy v 4-6 regionálních uzlinách
N2b metastázy v 7 a více regionálních uzlinách

MX nelze hodnotit
M0 nejsou vzdálené metastázy
M1 vzdálené metastázy
M1a metastázy omezené na 1 orgán, ne-regionální uzlina/y
M1b metastázy ve více než 1 orgánu nebo na peritoneu

Patologická pTNM klasifikace:

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

Rozdělení do stadií

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium I	T1, T2	N0	M0
Stádium II	T3, T4	N0	M0
Stádium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stádium IIC	T4b	N0	M0
Stádium III	jakékoliv T	N1, N2	M0
Stádium IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stádium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0

Stádium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stádium IVa	jakékoliv T	jakékoliv N	M1a
Stádium IVb	jakékoliv T	jakékoliv N	M1b

3. Histologie (dle WHO klasifikace z roku 2010)

Karcinomy kolon a rekta:

- adenokarcinom
- varianty adenokarcinomu:
  - mucinózní adenokarcinom
  - karcinom z buněk typu pečetního prstene (signet ring cell)
  - medulární karcinom
  - serratovaný adenokarcinom
  - kribriformní karcinom komedonového typu
  - mikropapilární adenokarcinom
- adenoskvamózní karcinom
- vřetenobuněčný karcinom
- dlaždicobuněčný karcinom
- nediferencovaný karcinom

Histopatologický grading

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

4. Strategie léčby podle stádií

Rizikové faktory (RF, na základě nálezu patologa): perforace střeva nádorem, pozitivní nebo neznámé resekční okraje, obstrukce, vysoký grading, nedostatečný počet vyšetřených mízních uzlin (minimálně 12), angioinvaze, lymfangioinvaze nádorová, perineurální propagace

Karcinom kolon

a) Stádium 0 (Tis N0 M0)

- operace endoskopická

b) Stádium I (T1-2 N0 M0)

- endoskopická resekce u T1, jinak standardní chirurgická resekce
- adjuvantní léčba:

- při pT1-2 bez následné adjuvantní léčby

c) Stádium II (T3-4 N0 M0)

- standartní resekční výkon s blokovou lymfadenektomií:
- multiviscerální bloková resekce u nádorů T4b nebo exenterace pánve
- adjuvantní léčba:
  - pT3 N0 M0 – sledování nebo adjuvantní chemoterapie režimem FUFA 6 cyklů při přítomnosti RF
  - pT4 N0 M0 – sledování nebo adjuvantní chemoterapie režimem FUFA 6 cyklů při přítomnosti RF

d) Stádium III (jakékoliv T N1-2 M0)

- standartní resekční výkon s blokovou lymfadenektomií:
- multiviscerální bloková resekce u nádorů T4b
- adjuvantní léčba:
  - u pN1-2 chemoterapie režimem FUFA 6 cyklů nebo kapecitabin 8 cyklů
  - u vysoce rizikových případů – postižení více uzlin a/nebo přítomnost více RF – režim FOLFOX 12 cyklů

e) Stádium IV (jakékoliv T jakékoliv N M1)

Jaterní metastázy (viz léčba jaterních metastáz):

1. Resekabilní
   - kurativní resekce kolon, současně resekce metastáz a následně adjuvantní chemoterapie 6 měsíců režimem FUFA nebo FOLFOX
2. Potenciálně resekabilní
   - neoadjuvantní chemoterapie ± bevacizumab nebo cetuximab nebo panitumumab, podávat max. 3 měsíce, poté resekce střeva a metastáz (event. výkon na játrech ve 2. době), po operaci jen observace nebo adjuvance 3 měsíce stejným nebo jiným režimem chemoterapie ± bioterapie (celková doba neo- a adjuvance 6 měsíců)
3. Neresekabilní
   - paliativní systémová chemoterapie ± bioterapie
   - symptomatická léčba při PS > 2
   - paliativní chirurgický výkon na játrech (viz regionální léčba jaterních metastáz)
   - na střevu paliativní resekce, paliativní stomie nebo anastomóza obcházející postižený úsek střeva jako prevence obstrukce
   - paliativní radioterapie podle lokalizace metastáz a symptomatologie

Plicní metastázy:

1. Resekabilní:
   - operační výkon (resekce – i opakované), rozsah dle pneumologa a operatéra, následuje systémová chemoterapie
2. Neresekabilní:
   - paliativní systémová chemoterapie a/nebo paliativní radioterapie podle lokalizace metastáz či inoperabilního primárního tumoru a symptomatologie

- symptomatická léčba při PS > 2

Karcinom rekta

a) Stádium 0 (Tis N0 M0)
- operace endoskopická

b) Stádium I (T1,2 N0 M0)
- endoskopická resekce u T1, jinak standardní chirurgická resekce
- adjuvantní léčba:
  - pT1-2 bez adjuvantní léčby, zvážit u pT2 s RF
  - pT3-4 pN0 adjuvantní chemo-/radioterapie s 5-FU

c) Stádium II (T3,4 N0 M0)
- předoperační radioterapie či radiochemoterapie (s 5-FU nebo kapecitabinem), následuje chirurgická léčba - resekce nebo amputace, operační výkon za 6-8 týdnů po ukončení radioterapie, následně 4 až 6 cyklů chemoterapie (podle toho zda CHT byla či nebyla předoperačně) nebo
- primární operační výkon, pooperační radioterapie a pooperační CHT FUFA, sled metod: 2 cykly CHT – konkomitantně RT/2xCHT – 2 cykly CHT

d) Stádium III (jakékoli T jakékoli N1-2 M0)
- předoperační radioterapie či radiochemoterapie (s 5-FU nebo kapecitabinem), následuje chirurgická léčba - resekce nebo amputace, operační výkon za 6-8 týdnů po ukončení radioterapie, následně 4 až 6 cyklů chemoterapie (podle toho zda CHT byla či nebyla předoperačně) nebo
- primární operační výkon, pooperační radioterapie a pooperační chemoterapie FUFA, sled metod: 2 cykly CHT – konkomitantně RT/2xCHT – 2 cykly CHT.

Preferována je **předoperační radioterapie** a operační výkon ve 2. době.

e) Stádium IV

Jaterní metastázy (viz léčba jaterních metastáz):

1. Resekabilní:
   - resekce (amputace) rekta+metastáz, následně pooperační radiochemoterapie a adjuvantní chemoterapie, celkem 6 měsíců
   - při T3,4 N1-2 systémová chemoterapie FOLFOX, XELOX 3 měsíce, předoperační chemoradioterapie (preferenčně akcelerovaný režim), pak pokus o radikální výkon na rektu i metastázách, event. alespoň odlehčovací výkon a následná "adjuvantní" chemoterapie 3 měsíce
   - při inoperabilním primárním tumoru - odlehčovací stomie a pokus o dosažení operability viz výše (dlouhodobý režim)
2. Potenciálně resekabilní
   - neoadjuvantní systémová chemoterapie FOLFOX, XELOX ± bevacizumab nebo cetuximab nebo panitumumab 3 měsíce, při dosažení resekability předoperační chemoradioterapie (akcelerovaný režim), následně operace (pokud dosaženo resekability) rekta i metastáz a "adjuvantní" chemoterapie 3 měsíce

- neoadjuvantní systémová chemoterapie ± bioterapie 3 měsíce, resekce rekta a metastáz (synchronně nebo sekvenčně), poté pooperační radiochemoterapie a "adjuvantní" chemoterapie 3 měsíce

3. Neresekabilní:
   - zvážení odlehčovací stomie nebo paliativní resekce na rektu a regionální léčba jaterních metastáz (viz zásady chirurgické léčby)
   - paliativní chemoterapie ± bioterapie a lokální léčba (paliativní chirurgický výkon nebo paliativní RT)
   - paliativní radioterapie podle lokalizace metastáz a symptomatologie
   - symptomatická léčba při PS > 2.

Plicní metastázy
Viz kolon.

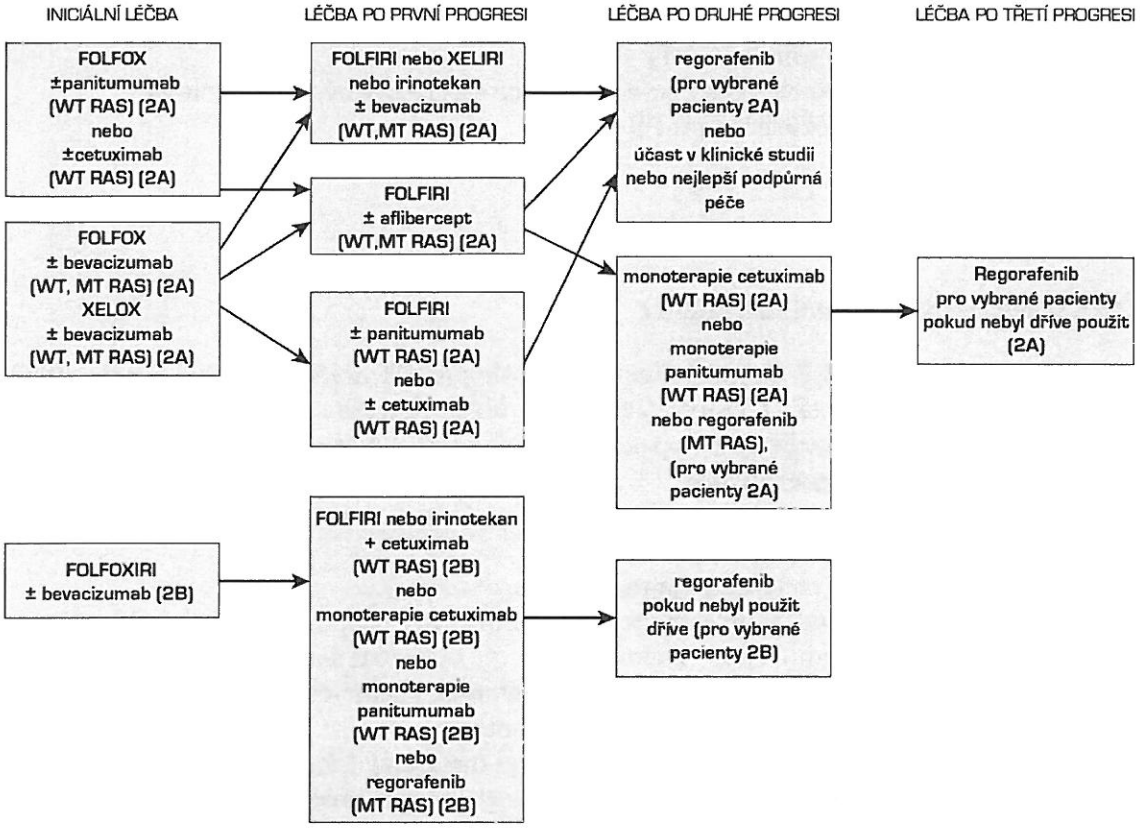
Léčba recidiv (metachronní metastázy)

a) Postupná elevace CEA – přešetření (kolonoskopie, CT hrudníku a břicha, MR, PET)
- Zjištěno ložisko recidivy/metastázy – léčba viz níže
- Metastázy nezjištěny – opakovat vyšetření po 3 měsících

b) Průkaz recidivy/generalizace
- Lokální resekabilní recidiva – operace (event. u rekta předoperační RT/CHT pokud nebyla předtím)
- Resekabilní metastázy (játra, plíce) –
  - (pokud nebyla předchozí chemoterapie nebo byla před > 12 měsíci - neoadjuvantní chemoterapie ± bevacizumab nebo cetuximab nebo panitumumab), resekce + adjuvantní chemoterapie
  - jinak resekce a následná chemoterapie
- Potenciálně resekabilní a neresekabilní metastázy (játra, plíce) –
  - neoadjuvantní chemoterapie ± bevacizumab nebo cetuximab nebo panitumumab, následná resekce (při dosažení resekability) + adjuvantní chemoterapie ± bioterapie
  - regionální léčba jaterních metastáz (viz dále)
  - paliativní chemoterapie ± bioterapie
- CNS metastázy – operace nebo paliativní RT

Léčebné algoritmy u mCRC (Modrá kniha 2016):

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU
Pacient je schopný absolvovat intenzivní léčbu
1. linie na bázi oxaliplatiny



POZNÁMKA:

Použití panitumumabu a cetuximabu je podmíněno vyloučením mutací RAS, použití bevacizumabu, aflibercepu a regorafenibu není vázáno na stav RAS.

Monoterapie panitumumabem nebo cetuximabem je možná až po selhání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatiny a irinotekanu.

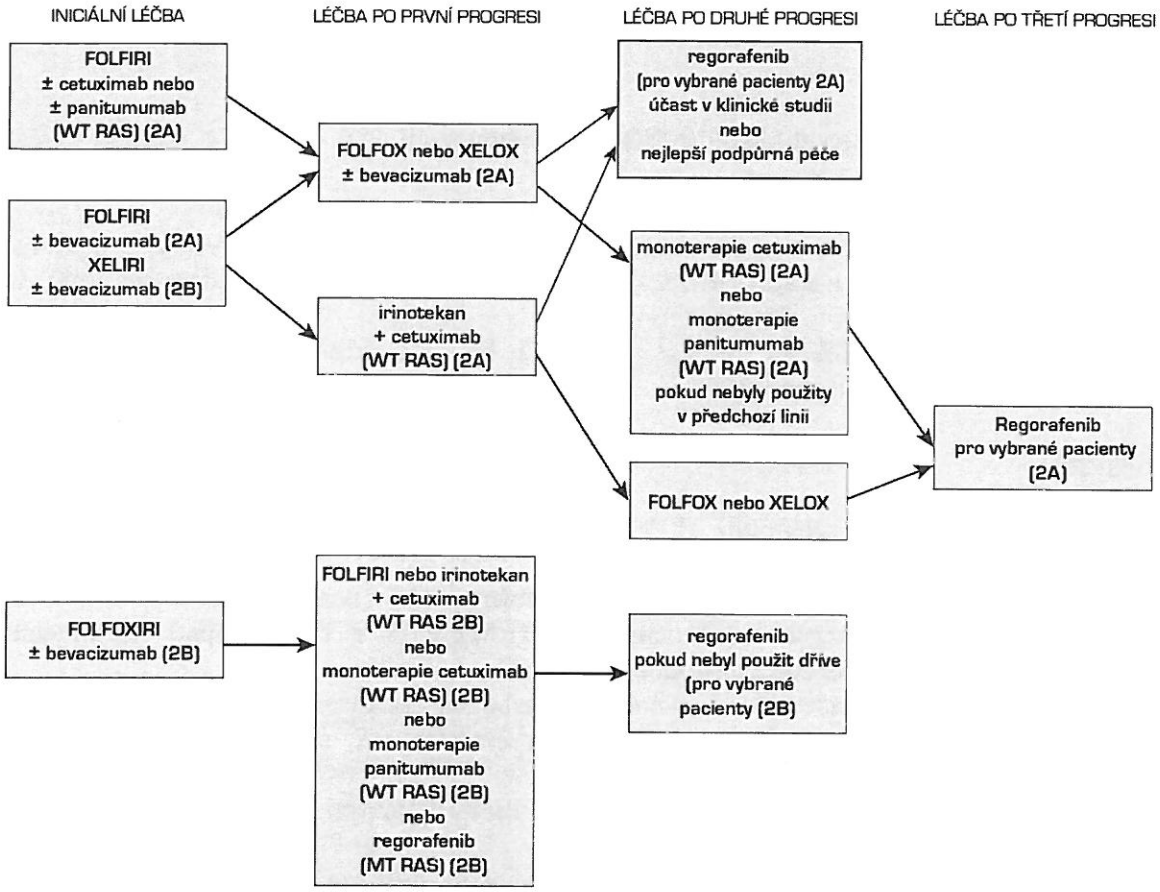
Regorafenib je indikován k léčbě pacientů, kteří byli dříve léčeni obvyklými režimy protinádorové léčby, tedy standardní chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů, anti-VEGF léčbou a anti-EGFR léčbou.

Stupně doporučení se týkají cílené léčby k danému režimu chemoterapie.

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je schopný absolvovat intenzivní léčbu

1. linie na bázi irinotekanu

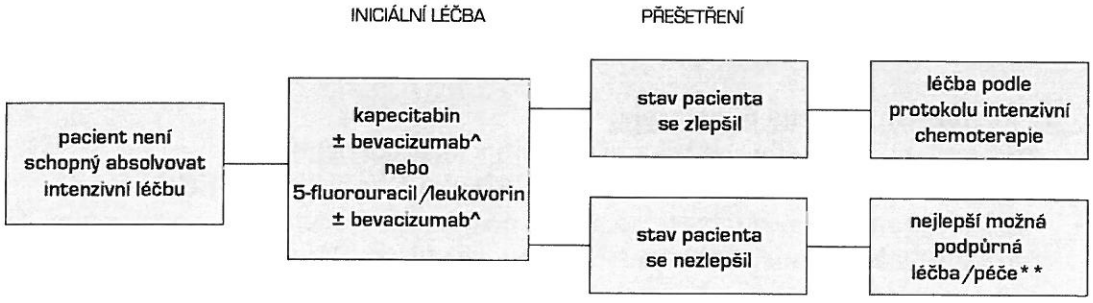


POZNÁMKA:

Použití panitumumabu a cetuximabu je podmíněno vyloučením mutací RAS, použití bevacizumabu a regorafenibu není vázáno na stav RAS.
Monoterapie panitumumabem nebo cetuximabem je možná až po selhání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatiny a irinotekanu.
Regorafenib je indikován k léčbě pacientů, kteří byli dříve léčeni obvyklými režimy protinádorové chemoterapie, anti-VEGF léčbou a anti-EGFR léčbou.

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient není schopen absolvovat intenzivní léčbu



POZNÁMKA:

^Kontraindikace k podání bevacizumabu jsou: alergie na bevacizumab, těhotenství a kojení
**Při zvážení všech rizik a přínosu léčby, interkurencí, předpokládané délky života

5. Modality léčby

Chirurgická léčba

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 bloková 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 (dostupné v Nemocnici Nové Město na Moravě, chirurgické oddělení)
- 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 (dostupné v Nemocnici Jihlava a Nemocnici Havlíčkův Brod)
- resekce segmentů, hemihepatektomie vč.peroperační sonografie a peroperační RFA (dostupné v Nemocnici Jihlava a Nemocnici Havlíčkův Brod)
- plicní resekce (dostupné v Nemocnici Havlíčkův Brod)

Exenterace pánve:

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

RFA:
dostupné v Nemocnici Jihlava a Nemocnici Havlíčkův Brod

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

Požadavky na jiné obory:
- značení nehmatných lézí tetováží koloskopicky
- peroperační koloskopie
- peroperační sonografie jater (dostupné v Nemocnici Jihlava a Nemocnici Havlíčkův Brod)
- stentáž ureterů, resp.zavedení urtererální cévky, peroperační cystoskopie
- MRI staging u karcinomů rekta (dostupné v Nemocnici Jihlava)

Radioterapie malé pánve:

Indikace, objemy, dávky, frakcionace

Radioterapie možná u nádorů **do 15 cm** od análního okraje (tumor ohraničen na pánev).
Možnosti RT:
- radikální
  - předoperační RT
  - pooperační RT
  - samostatná RT
- paliativní

- **Předoperační radioterapie (3D-CRT)**
  Indikace: stádium II a III ca rekta
  CTV1: primární nádor a regionální uzliny
  Dávka: 45,0 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy
  CTV2: primární nádor
  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
  CTV: primární nádor a regionální uzliny
  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

Technika: 3D-CRT
CTV1: lůžko nádoru a regionální uzliny
Dávka: 45,0 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy
CTV2: lůžko nádoru
Dávka: 5,4 – 10.0 Gy, denní frakcionace 1,8 – 2,0 Gy

Technika: IMRT se SIB:
CTV1: regionální uzliny
Dávka: 45,0 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy
CTV2: lůžko nádoru
Dávka: 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
Technika: 3D-CRT
CTV1: primární nádor a regionální uzliny
Dávka: 45,0 - 54,0 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy
CTV2: primární nádor
Dávka: 10,0 – 16,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy
nebo BRT HDR 2x4,0 Gy/0,5 cm

Technika: IMRT se SIB
CTV1: regionální uzliny
Dávka: 46,2 - 50,4 Gy, denní frakcionace 1,65 - 1,8 Gy
CTV2: primární nádor
Dávka: 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. Před plánováním a před každou frakci musí mít pac. naplněný močový měchýř. CT skeny po po 5 mm (celá pánev).

Technika:
- 4 pole (box-technika), event. 2 protilehlá pole (pacienti s endoprotézou)
- T-technika: 1 PA, 2 LL
- IMRT technika 7 polí

Energie: lineární urychlovač, fotony 18 MV
Kritické orgány: močový měchýř, hlavice femorů, tenké střevo.
Histogram dávka-objem se zhotovuje pro výše uvedené orgány.
Během ozařování kontroly polohy pacienta (portálové snímky).
Kurativní léčbu zářením zajišťuje KOC Nemocnice Jihlava, paliativní Oddělení radiační onkologie Nemocnice Havlíčkův Brod.

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.

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
Brachyterapii zajišťuje onkologické oddělení KOC Nemocnice Jihlava.

Schéma kombinované RT a chemoterapie

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

A. 5-FU 5 dní kontinuální infuze, týden 1. a 5.
   RT 50,4 Gy, denně po 1,8 Gy
B. 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) 1 série, interval 28 dní
- 5-FU 500 mg/m2 kontin. infuze 5 dní, 2 série během RT, interval 28 dní
- FUFA (Mayo) 3 série, interval 28 dní

po AP amputaci vhodná konkomitantní RT hned s 1. a 2. cyklem chemoterapie.

Chemoterapie

Indikace viz strategie léčby podle stádií. Adjuvantní léčba se podává po dobu 6 měsíců. Pokud je část CHT podána v rámci neoadjuvance, celková doba chemoterapie by neměla překročit dobu 6 měsíců (neo- + adjuvance).
Neoadjuvantní léčba u jaterních metastáz se podává maximálně po dobu 3 měsíců, operace následuje za 4 týdny po skončení CHT (režim s cetuximabem) nebo za 6-8 týdnů (režim s bevacizumabem). Po operaci s odstupem 4-8 týdnů možno pokračovat v podávání chemoterapie +- bioterapie (celková doba neo- a adjuvance 6 měsíců).
Doporučené režimy uvádí Modrá kniha v aktuálním vydání.

Používané režimy v adjuvantní léčbě:

- fluorouracil + leukovorin (FUFA)
- fluorouracil + leukovorin (DeGramont)
- monoterapie kapecitabin
- oxaliplatina + fluorouracil + leukovorin (FOLFOX 4, FOLFOX 6)

Používané režimy v neodjuvantní léčbě u jaterních metastáz:

- oxaliplatina + fluorouracil + leukovorin (FOLFOX 4, FOLFOX 6)

- irinotekan + fluorouracil + leukovorin (FOLFIRI)
- karboplatina + paklitaxel
- cisplatina + doxorubicin + paklitaxel
- monoterapie CBDCA, CDDP, doxorubicin, paklitacel

Používané režimy u konkomitatní chemoradioterapie v neoadjuvanci u ca rekta:
- 5-fluorouracil
- kapecitabin

Používané režimy v paliativní léčbě:
- oxaliplatina + fluorouracil + leukovorin (FOLFOX 4, FOLFOX 6)
- irinotekan + fluorouracil + leukovorin (FOLFIRI)
- monoteraie irinotekan
- monoterapie oxaliplatina
- oxaliplatina + kapecutabin (XELOX)
- irinotekan + kapecitabin (XELIRI)
- fluorouracil + leukovorin (FUFA)
- monoterapie kapecitabin
- oxaliplatina + irinotekan + fluorouracil + leukocorin (FOLFOXIRI)

Používané preparáty biologické léčby:
- bevacizumab
- cetuximab
- panitumumab
- aflibercept

Podávání biologické léčby je možné na onkologickém oddělení Nemocnice Jihlava na základě smlouvy se ZP.

6. Léčba jaterních metastáz

Vyšetřovací metody:
- CT jater s volumometrií,
- CT hrudníku a břicha
- CEA, EGFR, mutace RAS
- fakultativně MRI (při diff.dg.pochybnostech)
- PET k vyloučení extrahepatálních metastáz
- peroperační sono
- biopsie jaterních lézí se rutinně neprovádí

Stanovení terapeutického plánu:
- v komisi pro léčbu jaterních metastáz, která musí zhodnotit stav pacienta, chirurg musí posoudit operabilitu jater před event. zahájením systémové léčby a znovu po jejím ukončení. Hodnotí se schopnost odstranit všechna metastatická ložiska se zachováním orgánové funkce.

Rozdělení metastáz a léčba (Modrá kniha 2016)

- Primárně resekabilní, podmínky:
  - absence extrahepatálního postižení
  - počet metastáz (dle studie CELIM nejlepší prognóza při 1-4 meta)
  - zachování 20% parenchymu, při poškození jaterního parenchymu chemoterapií 30-40%
  - dosažení R0 resekce (není nutný lem 1 cm)
  - ponechání 1 jaterní žíly
  - ponechání 1 jaterního pediklu
  - pacient únosný k resekci (ASA, PS)

Léčba: přednostně resekce (použití neoadjuvantní CHT jen při >3 meta), s následnou adjuvantní chemoterapií 6 měsíců.

- Hraničně (potenciálně) resekabilní:

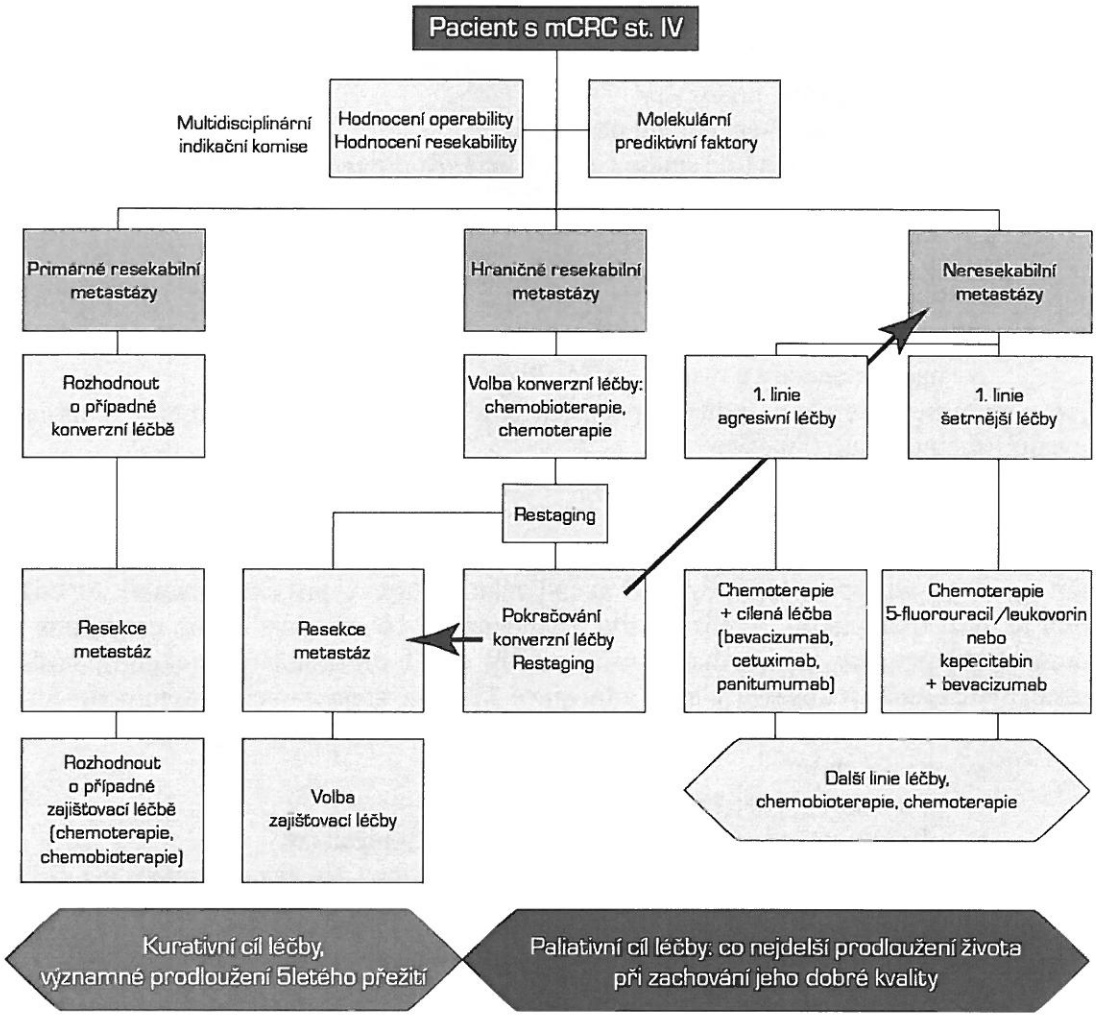
Léčba: před léčbou je nutno znát stav onkogenu RAS (KRAS, NRAS). Inhibitory EGFR lze použít pouze při wild-type stavu RAS. K neoadjuvantní (konverzní) chemoterapii se používají režimy na bázi oxaliplatiny (prefer.) nebo irinotekanu $\pm$ bevacizumab nebo cetuximab nebo panitumumab, podávat maximálně 3 měsíce (7-9 cyklů dle použitého režimu), následuje operace, po operaci jen observace nebo adjuvance 3 měsíce stejným nebo jiným režimem.

- Nikdy neresekabilní:
  - mnohočetné postižení obou laloků
  - přítomnost extrahepatálních neresekabilních metastáz

Léčba: paliativní chemoterapie na bázi oxaliplatiny nebo irinotekanu nebo jen 5-FU $\pm$ bevacizumab nebo cetuximab nebo panitumumab (podmínkou je PS 0-1). Restaging každé 3 měsíce. Při PS $\geq$ 2 symptomatická léčba.

Komplexní onkologické centrum Nemocnice Jihlava, p.o.
Kooperující onkologická skupina Vysočina

Karcinom kolorekta



Posloupnost léčby:

- simultánní resekce jater a resekce střeva (nedoporučuje se u velkých jaterních resekcí), poté adjuvantní CHT
- nejprve výkon na játrech, pak resekce střeva (u rekta zvážit předchozí chemoradioterapii pánve)
- nejprve resekce střeva, pak neoadjuvantní CHT, pak resekce jater (preferovat při přítomnosti klinických symptomů - krvácení,obstrukce)
- neoadjuvantní CHT, pak současně resekce střeva i jater

Pokud naplánovaný rozsah resekce neumožňuje zachovat dostatečné množství funkčního parenchymu, je možno provést embolizaci větví portální žíly a po následné kompenzatorní hypertrofii jater provést resekci. Jinou možností je kombinovat resekci v 1 laloku s embolizací nebo RFA v druhém. Po kompenzatorní hypertrofii sanovaného laloku se dokončí resekce druhostranná ve druhé době (dvoudobá či sekvenční hepatektomie).
Operační léčba se provádí na příslušném chirurgickém oddělení nebo po domluvě na chirurgické klinice FN Brno-Bohunice.

Regionální léčba jaterních metastáz (pouze ve specializ. centrech) – možnosti:

- superselektivní chemoembolizace u vaskularizovaných meta (TACE)
- předoperační embolizace portální žíly u rizika pooperačního jaterního selhání
- perkutánní alkoholizace (PEA)
- intersticiální termální ablace laserem za kontroly MR u málo vaskularizovaných meta
- perkutánní radiofrekvenční termoablace (RFA) a operační RFA (indikace RFA obecně: 3-5 metastáz o velikosti 3-5 cm)
- intraarteriální chemoterapie 5-FU (do a.hepatica)

7. Dispenzarizace

Pravidelná a doživotní. Dispenzarizaci provádí onkolog a gastroenterolog (endoskopická vyšetření), event. pouze gastroenterolog (pac. léčené samotnou resekcí).

Termíny kontrol:	1. a 2. rok	každé tři měsíce
	3. - 5. rok	každých šest měsíců
	6. rok a dále	1 x ročně

Obsah kontrolního vyšetření: fyzikální vyšetření vč. vyšetření per rectum, nádorové markery (CEA a Ca-19-9), hematologické a biochemické vyšetření.
Zobrazovací metody: T1-3 N0: jen při klinickém podezření, T3+RF,T4,N1-2: první 3 roky rtg plic a sono jater (event. CT) 1xročně, dále jedenkrát za 2 roky (přihlédnout k aktuálnímu stavu pacienta).
Kolonoskopie: první do 1 roku po resekci, pokud nebyla před operací, tak do 6 měsíců. Další kolonoskopie za 3 a 5 roků po resekci, potom po 5 letech. V případě podezřelých nálezů 1x ročně (rozhodne gastroenterolog).
Po radikální RT sono ledvin 1x ročně po dobu 5 let.

8. 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:

Karcinom kolorekta

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 adenomatosní polypóza.

Od září 2016 je v Nemocnici Jihlava možné vyšetřovat i imunohistochemicky přítomnost MMR proteinů v nádorové tkáni. Protilátky, které nesou barvu, se specificky navážou na předem určený MMR protein. Používají se protilátky proti MLH1, PMS2, MSH2, MSH6. Pokud se nevytváří jeden z hlavních proteinů (MLH1 resp. MSH2), bude nepřítomen i protein vedlejší (PMS2 resp. MSH6), protože je nepotřebný. Tento test nedokáže rozlišit mutaci v genu MLH1 a hypermetylaci promotoru genu MLH1. Výsledek bude v obou případech stejný, tedy absence proteinu MLH1 i PMS2.
Indikace k provedení IHC MMR proteinů:
- všichni pacienti s kolorektálním karcinomem do věku 50let.
- pacienti s kolorektálním karcinomem nad 50let od klinického stadia II (nebude prováděno u stádií Tis, T1N0M0 a T2N0M0).
Vyšetření si bude automaticky indikovat patolog na základě histologického vyšetření vzorku nádorové tkáně kolorektálního karcinomu (z primárního tumoru nebo z metastázy).
Závěr vyšetření bude patologem formulován jako přítomnost nebo nepřítomnost jednotlivých proteinů. Interpretace výsledku a další postup je na onkologovi. V případě, že dle IHC MMR proteinů se prokáže nepřítomnost některého MMR proteinu, výsledek je pozitivní a onkologa by měl vést k odeslání pacienta ke klinickému genetikovi, který se souhlasem pacienta provede molekulárně genetické vyšetření na přítomnost germinální mutace. V případě absence MLH1 proteinu, která je v populaci nejčastější, je vhodné doplnit vyšetření na přítomnost BRAF mutace, která může odlišit sporadickou formu od hereditární.

Klasická forma **FAP** je charakterizována výskytem více než 100 adenomatosních 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 střevní 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 nálezu polypózy nebo pozitivní rodinné anamnézy v rukou klinického genetika.

P náměstka LPP č. 4/2017 Karcinom kolorekta

Zaměstnanec svým podpisem potvrzuje, že byl seznámen a porozuměl tomuto dokumentu a zavazuje se jej dodržovat a naplňovat

Evidenční list

Jméno zaměstnance	Datum seznámení	Podpis zaměstnance	Poznámka

Datum: 11.5.2017

Schválila: JUDr. Věra Palečková