

| | | | |
|--|--------------------------------------|---------------------|-----------------|
| Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové | | Platnost od: | 1.7.2020 |
| | | Počet stran: | 10 |
| | | Přílohy: | nejsou |
| Dokument: standardní léčebný postup | | Verze: | 2020.1 |
| Protokol pro léčbu kolorektálního karcinomu | | | |
| Schválili: | | Datum: | Podpis: |
| Garant standardu: | MUDr. Stanislav John, Ph.D. | | |
| Klinika onkologie a radioterapie | | | |
| Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra | Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D. | | |
| Zástupce přednosta pro LP | MUDr. Milan Vošmik, Ph.D. | | |
| II. interní gastroenterologická klinika | | | |
| Přednostka kliniky | Prof. MUDr. Marcela Kopáčková, Ph.D. | | |
| Zástupce přednosta pro LP | MUDr. Tomáš Douša, Ph.D. | | |
| Chirurgická klinika | | | |
| Přednosta kliniky | Doc. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA | | |
| Zástupce přednosta pro LP | MUDr. Tomáš Hroch | | |

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro adenokarcinom tlustého střeva

Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především II. interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Léčebný standard nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika a stanovení stadiu onemocnění: II. interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika

Endoskopická léčba: II. interní gastroenterologická klinika

Systémová léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Chirurgická léčba: Chirurgická klinika

Poléčebné sledování: Klinika onkologie a radioterapie, Chirurgická klinika, II. interní gastroenterologická klinika

III. Staging onemocnění

Klinická stadia onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha 2018).

Anatomické lokalizace a sublokalizace

Tlusté střevo (C18)

1. Cécum (C18.0)
2. Colon ascendens (C18.2)
3. Flexura hepatica (C18.3)
4. Colon transversum (C18.4)
5. Flexura lienalis (C18.5)
6. Colon descendens (C18.6)
7. Colon sigmoideum (C18.7)

Rektosigmoideální přechod (C19)

Regionální mízní uzliny:

Pro každou anatomickou lokalizaci, resp. její část jsou následující regionální mízní uzliny:

Cécum – ileokolické, pravostranné kolické

Colon ascendens – ileokolické, pravostranné kolické, střední kolické

Flexura hepatica – střední kolické, pravostranné kolické

Colon transversum – pravostranné kolické, střední kolické, levostranné kolické, dolní mezenterické

Flexura lienalis – střední kolické, levostranné kolické, dolní mezenterické

Colon descendens – levostranné kolické, dolní mezenterické

Colon sigmoideum - sigmoideální, levostranné kolické, horní rektální (hemoroidální), dolní mezenterické a rektosigmoideální

Metastázy v uzlinách jiných než výše uvedených se klasifikují jako metastázy vzdálené.

T – Primární nádor

| | |
|-----|---|
| TX | Primární nádor nelze hodnotit |
| T0 | bez známek primárního nádoru |
| Tis | karcinom <i>in situ</i> (invaze do lamina propria mucosae) |
| T1 | nádor postihuje submocosu |
| T2 | nádor postihuje tunica muscularis propria |
| T3 | nádor postihuje subserosu nebo se šíří do neperitonealizované perikolické nebo perirektální tkáně |
| T4 | nádor postihuje jiné orgány či struktury a/nebo prorůstá na viscerální peritoneum |
| T4a | nádor prorůstá na viscerální peritoneum |
| T4b | nádor přímo postihuje orgány či struktury |

N – regionální lymfatické uzliny

| | |
|-----|--|
| NX | regionální mízní uzliny nelze zhodnotit |
| N0 | regionální mízní uzliny bez metastáz |
| N1 | metastázy v 1-3 regionálních mízních uzlinách |
| N1a | metastáza v 1 regionální uzlině |
| N1b | metastázy ve 2-3 regionálních mízních uzlinách |
| N1c | ložisko (ložiska) nádoru, tj. satelity, v subseróze nebo neperitonealizované perikolické či perirektální měkké tkáni bez metastázy v regionální mízní uzlině |
| N2 | metastázy ve 4 a více regionálních mízních uzlinách |
| N2a | metastázy ve 4-6 regionálních mízních uzlinách |
| N2b | metastázy v 7 a více regionálních mízních uzlinách |

M – vzdálené metastázy

| | |
|-----|---|
| MX | vzdálené metastázy nelze hodnotit |
| M0 | nejsou vzdálené metastázy |
| M1 | prokázané vzdálené metastazování |
| M1a | metastázy omezené na jeden orgán (játra, plíce, vaječník, neregionální mízní uzliny), bez peritoneálních metastáz |
| M1b | metastázy ve více než jednom orgánu |
| M1c | metastázy na peritoneu s nebo bez postižení dalších orgánů |

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M
Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat

12 a více mízních uzlin.

Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0

Rozdělení do stadií

| | |
|--------------|---|
| Stádium 0 | Tis N0 M0 |
| Stádium I | T1,2 N0 M0 |
| Stádium II | T3,4 N0 M0 |
| Stádium IIA | T3 N0 M0 |
| Stádium IIB | T4a N0 M0 |
| Stádium IIC | T4b N0 M0 |
| Stádium III | jakékoliv T N1,2 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 IV | jakékoliv T, jakékoliv N, M1 |
| Stádium IVA | jakékoliv T, jakékoliv N, M1a |
| Stádium IVB | jakékoliv T, jakékoliv N, M1b |
| Stádium IVC | jakékoliv T jakékoliv N M1c |

Obligaturní stagingová a předléčebná vyšetření:

Anamnéza se zaměřením na hereditární syndromy (Lynchův syndrom, familiární adenomatózní polypóza), prekancerózy (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida), včetně zhodnocení výkonnostního stavu pacienta.

Fyzikální vyšetření, včetně *per rectum*

Laboratorní vyšetření:

- krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
- základní biochemické vyšetření (glukosa nalačno, urea, kreatinin, jaterní testy včetně bilirubinu, mineralogram, celková bílkovina, albumin)
- onkomarker CEA (doplňkově CA19-9, CA72-4)

Zobrazovací a jiná vyšetření:

- pankoloskopie s biopsií v případě plánovaného vyšetření; jestli je operace pro tumor akutní, pankoloskopie musí být doplněna po léčbě (viz dispenzarizace)
- CT břicha a pánve, RTG hrudníku; od stadia II CT hrudníku
- ostatní vyšetření pouze při symptomatologii
- PET/CT obligátně nedoporučováno

Histologické vyšetření:

- pT pN + event. pM resekovaného tumoru, okraje preparátu (R staging), perforace histologicky subtyp, grading, lymfatická, vaskulární a perineurální invaze, nádorové satelity, v případě pokročilého či generalizovaného onemocnění vyšetření molekulárně genetická vyšetření KRAS, NRAS, BRAF statutu, IHC MMR či mikrosatelitová nestabilita

IV. Obecné zásady léčebné strategie

- Stanovení plánu léčby cestou multioborového interdisciplinárního teamu (onkolog, onkochirurg, gastroenterolog, patolog, radiodiagnostik).
- Léčba se řídí přáním pacienta a jeho celkovým stavem.
- Léčba časných (T1-2 N0M0), lokálně pokročilých (T3-4 N0M0) a regionálně pokročilých stádií (jakékoliv T N1-2 M0) je vždy s kurativním záměrem. Primární léčebnou modalitou je operační výkon s případnou adjuvantní chemoterapií, která ve II. stádiu za přítomnosti rizikových faktorů (high-risk) a ve III. stádiu významně prodlužuje celkové přežití. Chemoterapie je založena na 5-FU s leukovorinem a ve III. stádiu s oxaliplatinou (režim mFOLFOX6).
- Adjuvantní chemoterapie by měla být zahájena co nejdříve po operaci, pokud to pooperační stav dovolí (optimálně 3. -5. týden po operaci), v případě laparoskopické resekce i dříve.
- Cílem léčebného postupu u metastatického onemocnění je prodloužit dobu celkového přežití za udržení akceptovatelné kvality života. Jen malá část pacientů s omezeným metastatickým postižením (játra, plíce) má naději na kurativní přístup s předpokladem dlouhodobého přežití či event. vyléčení. V indikovaných případech u pacientů v dobrém výkonnostním stavu je ovšem tato snaha plně indikována a lékař jí musí zvážit. Samozřejmostí je naplánování přísně individuální strategie léčebného postupu cestou multioborového interdisciplinárního týmu (resekce meta s perioperační biochemoterapií, využití lokálních oblačních technik – např. RFA, MWA, stereotaktická radioterapie, chemoembolizace, i.a. chemoterapie, atd.).
- Efekt léčby se zpravidla hodnotí po 3 měsících léčby (klinický stav, zobrazovací vyšetření, onkomarkery), při indukční léčbě je tento interval zpravidla kratší (2 měsíce).
- V metastatickém stádiu onemocnění je dle možností preferováno zařazování do klinických studií.
- Radioterapie se v léčbě adenokarcinomu tlustého střeva používá pouze výjimečně, v paliativní indikaci, protože radikální dávka radioterapie na adenokarcinom převyšuje toleranční dávky tenkého střeva a parenchymatózních orgánů břicha.

V. Postup léčby dle stádií

Stádium 0 (Tis N0 M0)

Chirurgická léčba

Adjuvantní chemoterapie není indikována

Stádium I (T1-2 N0 M0)

Chirurgická léčba

Adjuvantní chemoterapie není indikována

Stádium II (T3-4 N0 M0)

Chirurgická léčba

pT3 pN0 M0 (bez rizikových faktorů*) - adjuvantní chemoterapie není indikována
pT3 pN0 M0 (s rizikovými faktory*), pT4 pN0 M0 adjuvantní chemoterapie: 6 měsíců -
FUFA dle Andrého (12 cyklů) nebo kapecitabin (dle nynějších poznatků přidání oxaliplatinu
nemá benefit v celkovém přežití)

*Přítomnost alespoň jednoho z následujících rizikových faktorů (méně než 12 vyšetřených
uzlin, špatná diferenciacie, vaskulární, lymfatická či perineuronální invaze, klinická prezentace
střevní obstrukcí či perforací, neznámé resekcí okraje – je indikace adj. chemoterapie.

Pokud je indikována adjuvantní chemoterapie FUFA ve II. klinickém stadiu, je nutné
molekulární vyšetření mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v
nádorové tkáni. Pacienti II. klinického stadia s defektem MMR (dMMR, tedy MSI-high)
nemají prospěch z adjuvantní chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu!

Stádium III (jakékoliv T, N1-2, M0)

Chirurgická léčba

Adjuvantní chemoterapie: 6 měsíců – mFOLFOX6 (12 cyklů), XELOX (CAPOX)

- u pacientů nad 75 let věku vždy zvažovat rizika a přínos přidání oxaliplatinu do
adjuvantní chemoterapie
- u pacientů pT1-3 pN1 možnost 3měsíčního podání režimu CAPOX (4 cykly)
- u pacientů pT4 nebo pN2 nadále preferován 6měsíční režim FOLFOX či CAPOX,
vzhledem ale k minimálnímu rozdílu v přežití bez recidivy je možné po informovaném
rozhodnutí pacienta zvážit 3-měsíční léčbu CAPOX

Stádium IV (jakékoliv T, jakékoliv N, M1)

Před léčbou nutná molekulární diagnostika přítomnosti aktivačních mutací exonu 2, 3, 4 genů
KRAS a NRAS + BRAF (mutace V600E) v referenční laboratoři

- panitumumab a cetuximab lze podat pouze při nálezů nemutovaných forem KRAS a
NRAS.

Při podezření na metabolický defekt DPD či UGT1A1 je při plánovaném podání 5-
fluorouracilu či irinotekanu možné testování.

Celkový postup a vhodný režim se vzhledem k předpokládané rozdílné náročnosti volí dle
celkového stavu pacienta (fit/unfit) a záměru léčebné strategie – zmenšení nádorových ložisek
u potenciálně resektabilního onemocnění či dlouhodobá paliativní udržovací terapie s cílem
prodloužení celkového přežití, omezení nežádoucích účinků vycházející z přítomnosti
nádorového onemocnění, zabránění nebo zpomalení růstu tumoru, zvýšení kvality života
pacienta.

Aktuálně se v rozhodovacím algoritmu volby biologické léčby 1. linie zohledňuje primární
lokalizace tumoru jako zástupný ukazatel rozdílných molekulárně-genetických změn
v průběhu střeva. Toto dělení na pravostranné a levostranné tumory se vztahuje k rozdílu
v embryonálním vývoji tlustého střeva s hranicí v oblasti linaální flexury a má silný
prognostický a nejspíše prediktivní význam.

I. linie léčby:

U pravostranných RAS-wt tumorů preferována kombinační léčba mFOLFOX6 nebo FOLFIRI
s anti VEGF (bevacizumab) terapií, zatímco u levostranných RAS-wt tumorů je to kombinace
chemoterapeutického dubletu mFOLFOX6, FOLFIRI a anti-EGFR léčby (cetuximab či
panitumumab). Pro pacienty RAS-mut stejné chemoterapeutické režimy v kombinaci

s bevacizumabem.

U pacientů v dobrém stavu, u nichž je cílem rychlá maximální redukce nádorového postižení například při indukční předoperační léčba oligometastatického postižení, je možností volby chemoterapeutický triplet FOLFOXIRI samotný či v kombinaci s anti VEGF terapií (bevacizumab). Tento režim je též preferován u pacientů v dobrém stavu s BRAF mutací (V600E). Kombinace tripletu FOLFOXIRI a anti EGFR terapie je vyhrazena pro pacienty ve výborném stavu ve výjimečných případech vzhledem k její vysoké toxicitě. Starší pacienti s ohledem na komorbidity mohou být léčeni režimem bevacizumab + FUFA. Anti EGFR léčba se nepoužívá v kombinaci s kapecitabinem či bolusovými režimy 5-fluorouracilu.

II. linie léčby:

Chemoterapeutické režimy mFOLFOX6 či FOLFIRI v kombinaci s anti VEGF léčbou pro bevacizumab naivní RAS-wt pacienty bez ohledu na stranové uložení tumoru. Pacienti RAS-mut léčeni v I. linii bevacizumabem mohou pokračovat touto léčbou i po progresi při změně chemoterapeutického režimu. Další možností se anti VEGF léčba aflibercept s chemoterapeutickým režimem FOLFIRI po progresi na režimu s oxaliplatinou. Pro pacienty RAS-wt (BRAF-wt) preference chemoterapeutického dubletu spolu anti EGFR terapií, pokud již nebyla použita v I. linii.

III. linie léčby:

U pacientů v dobrém stavu PS 0-1 dle WHO, předléčených v I. a II. linii irinotekanem, oxaliplatinou a 5-fluorouracilem či pro které byla tato léčba kontraindikována, je možnost podání paliativní monoterapie regorafenib či trifluridin/tipiracil dle bezpečnostního profilu obou léků s ohledem na přidružené komorbidity pacienta a přetrvávající toxické účinky předchozích terapeutik.

Není prokazatelná účinnost jiných látek v další linii léčby, u motivovaných pacientů v dobrém stavu možností volby znovupodání chemoterapeutického režimu, na který byla v minulosti odpověď.

Oligometastatické onemocnění/primárně resektabilní metastázy

Operační výkon (možné rozdělení jednotlivých resekcí primárního nádoru a metastáz do několika operací).

Pooperační chemoterapie 3-6 měsíců – mFOLFOX6 (6-12 cyklů)

Výjimečně perioperační chemoterapie: mFOLFOX6 nebo FOLFIRI +/- biologická terapie (6 cyklů) před operací, následně 6 cyklů po operaci.

V případě relapsu do 12 měsíců od ukončení adjuvantní chemoterapie FOLFOX je možné použít režim FOLFIRI.

Hraničně (potenciálně) resektabilní metastázy

Kombinace biologické léčby a chemoterapie se snahou zmenšení nádorové nálože a rozměrů metastáz, následně operační výkon. Režimy chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu mFOLFOX6/FOLFIRI či triplet (FOLFOXIRI) + biologická léčba cetuximab / panitumumab / bevacizumab (pro vysokou toxicitu režim FOLFOXIRI nejčastěji s biol. léčbou bevacizumab)

Indukční léčba se podává 2-3 měsíce (4-6 cyklů) z důvodu rizika kompletní radiologické remise a ztráty znalosti místa metastázy (missing metastases), hepatotoxicity („Blue liver“, steatohepatitida)

V případě použití biologické terapie cetuximab a panitumumab musí být odstup mezi posledním podáním a operací 3 až 4 týdny, v případě použití bevacizumabu 6 týdnů.

Používané chemoterapeutické režimy:

Kapecitabin v monoterapii

Capecitabine tbl p.o. 2500mg/m²/den rozděleno do 2 denních dávek D1-14 á 3 týdny

FUFA (režim De Gramont dle André)

leukovorin 400mg i.v. D1

5-fluorouracil 400mg i.v. D1

5-fluorouracil 2400mg/m² D1 46 hodin kontinuálně
podání každé 2 týdny

mFOLFOX6

oxaliplatina 85mg/m² i.v. D1

leukovorin 400mg i.v. D1

5-fluorouracil 400mg i.v. D1

5-fluorouracil 2400mg/m² i.v. D1 46 hodin kontinuálně
podání každé 2 týdny

CAPOX

oxaliplatina 130 mg/m² i.v. D1

capecitabine tbl 2000 mg/m²/den p.o. D1-14 rozděleno do 2 denních dávek po 12
hodinách podání každé 3 týdny

FOLFIRI (dle André)

irinotekan 180 mg/m² i.v. D1

leukovorin 400 mg/m² i.v. D1

5-fluorouracil 400 mg/m² i.v. D1

5-fluorouracil 2400 mg/m² i.v. D1 46 hodin kontinuálně
podání každé 2 týdny

FOLFOXIRI

oxaliplatina 85mg/m² i.v. D1

irinotekan 165 mg/m² i.v. D1

leukovorin 400mg i.v. D1

5-fluorouracil 3200mg/m² i.v. D1 46 hodin kontinuálně
podání každé 2 týdny

Používaná biologická léčba:

bevacizumab (Avastin) v kombinaci s chemoterapií

dávka 5mg/kg i.v. D1, podávání každé 2 týdny

dávka 7,5mg/kg i.v. D1, podávání každé 3 týdny

dávka 10mg/kg i.v. D1, podávání každé 2 týdny (ve II. linii s režimem FOLFOX4)

cetuximab (Erbix) v monoterapii či kombinaci s chemoterapií

dávka 400mg i.v. D1 při 1. podání, dále 250mg i.v. D1, podávání každý týden

dávka 500mg i.v. D1, podávání každé 2 týdny

panitumumab (Vectibix) v monoterapii či kombinaci s chemoterapií
dávka 6mg/kg i.v. D1, podávání každé 2 týdny

aflibercept (Zaltrap) v kombinaci s režimem FOLFIRI
dávka 4mg/kg i.v. D1, podávání každé 2 týdny

regorafenib (Stivarga) v monoterapii
dávka 160mg p.o. 1x denně D1-21, podávání každé 4 týdny

trifluridin/tipiracil (Lonsurf) v monoterapii
dávka 35mg/kg p.o. 2x denně D1-5 a D8-12, podávání každé 4 týdny

Indikace biologické léčby se řídí též aktuální úhradovou vyhláškou dle SÚKL

VI. Sledování po léčbě

Ambulantní návštěvy:

- do 2 let á 3-6 měsíců dle rizika
- 3.- 5. rok á 6-12 měsíců dle rizika
- 6. rok a dále možná i dispenzarizace pouze cestou praktického lékaře nebo příslušného specialisty

Zobrazovací a laboratorní vyšetření dle obtíží pacienta, rizika recidivy:

- indikaci rozhoduje ošetřující ambulantní lékař, který provádí dispenzarizaci:
- v I. klinickém stadiu (T1,T2 N0 M0) jsou indikována pouze kolonoskopická vyšetření. Nebylo-li vyšetření před operací, pak je indikováno za 3-6 měsíců po kurativní operaci. Pokud byla koloskopie před opeprací, pak je indikována 1 rok po léčbě. Druhá koloskopie je indikována 3 roky od předchozí koloskopie a následující pak vždy 5 let od předchozí koloskopie. Pokud je zachycen rizikový adenom, tak opakovat po roce či dle doporučení gastroenterologa.
- V II. – III. klinickém stádiu: kolonoskopie stejně jako ve stádiu I, CT vyšetření (hrudník, břicho pánev) při přítomnosti rizikových faktorů (např. lymfatická či žilní invaze, špatná diferenciacie) po dobu tří let v intervalu 6-12 měsíců. Sledování onkomarkeru CEA je dostatečně senzitivní, nebyl prokázán benefit ze sledování jiných laboratorních parametrů.
- Méně intenzivní sledování pacientů starších 75 let a při závažných komorbiditách znemožňujících intenzivní léčbu relapsu.

Pozn. Výskyt kolorektálního karcinomu v mladém věku (před 40. rokem věku), pozitivní rodinná anamnéza (zejména nádory tlustého střeva a dělohy), synchronní či metachronní výskyt kolorektálního karcinomu a karcinomu endometria, ovaria, případně dalších karcinomů, je indikací k vyšetření na oddělení lékařské genetiky s případným došetřením příbuzných pacienta.

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Van Cutsem E, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27:1386-422
- Labianca R, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi64-72.
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>