

Pozdní kolorektální karcinom (klinická stadia III. a IV.) – diagnostika a léčba

Adaptovaný doporučený postup „Kolorektales Karzinom“ (AWMF, 2019)
a „Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic
cancer“ (ESGE, 2020), který je v souladu s Modrou knihou ČOS ČLS JEP 2022.

Autoři: Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D. (garant), doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., doc.
(pracovní tým) MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc., prof. MUDr. Vlastimil
Válek, CSC. MBA, doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D., prof. MUDr.
Pavel Šlampa, CSc., MUDr. Petr Burkoň, Ph.D., MUDr. Pavel Fabián, Ph.D., MUDr. Jiří
Pudil, MUDr. Tomáš Grega, Ph.D., Ing. Monika Vaňhová, MBA
(metodický tým) PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D., PeadDr. Dagmar Tučková, Ph.D. et Ph.D., Mgr. Jitka
Klugarová, Ph.D.
Verze: 3.0
Datum: 14. 12. 2022

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-07-SGO

Název: Pozdní kolorektální karcinom (klinická stadia III. a IV.) – diagnostika a léčba

Kategorie/typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup**
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
C 18	Zhoubný novotvar tlustého střeva
C 19	Zhoubný novotvar rektosigmoideálního spojení
C 20	Zhoubný novotvar konečníku

Klíčová slova (MeSH): kolorektální karcinom, kolorektální neoplázie, karcinom rekta, rektální neoplázie, stadia III. a IV., diagnostika, léčba, dispenzarizace

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Odborná společnost
Garant	Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.	Společnost pro gastrointestinální onkologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (SGO ČLS JEP)
Pracovní tým	doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.	Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP (ČGS ČLS JEP)
	doc. MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.	Společnost pro gastrointestinální onkologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (SGO ČLS JEP)
	prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.	Česká chirurgická společnost ČLS JEP (ČCHS ČLS JEP)
	prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA	Česká radiologická společnost ČLS JEP (ČRS ČLS JEP)

	doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.	Česká onkologická společnost ČLS JEP (ČOS ČLS JEP)
	MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.	Česká onkologická společnost ČLS JEP (ČOS ČLS JEP)
	prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP
	MUDr. Petr Burkoň, Ph.D.	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP
	MUDr. Pavel Fabián, Ph.D.	Česká onkologická společnost ČLS JEP (ČOS ČLS JEP)
	MUDr. Jiří Pudil	Česká chirurgická společnost ČLS JEP (ČCHS ČLS JEP)
	MUDr. Tomáš Grega, Ph.D.	Společnost pro gastrointestinální onkologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (SGO ČLS JEP)
	Ing. Monika Vaňhová, MBA	Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha
Metodik	PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.	
	PaedDr. Dagmar Tučková, Ph.D. et Ph.D.	
	Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D.	

Datum podání návrhu: 9. 6. 2021

Předpokládaný termín dokončení: 30. 9. 2022

Předpokládaný termín schválení MZ: 31. 12. 2022

Doporučený termín aktualizace: 1. 1. 2025

Předložil garant (jméno, podpis): prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Obsah

ZÁKLADNÍ INFORMACE O KDP	2
OBSAH	4
SOUHRN DOPORUČENÍ	5
SEZNAM ZKRATEK	20
VÝCHODISKA	22
GUIDELINE (KLINICKÉ) OTÁZKY/OBLASTI	27
VYLUČOVACÍ A ZAHRNUJÍCÍ KRITÉRIA VE FORMÁTU PICO	29
VYHLEDÁVÁNÍ EXISTUJÍCÍCH RELEVANTNÍCH KDP	33
KRITICKÉ HODNOCENÍ EXISTUJÍCÍCH KDP	36
ROZHODOVÁNÍ O PŘIJETÍ DOPORUČENÍ A ZÁKLADNÍ POPIS METODIKY ADAPTOVANÝCH KDP	37
DOPORUČENÍ	44
1. ENDOSKOPIE: DIAGNOSTIKA	44
2. ENDOSKOPICKÁ LÉČBA	46
3. DIAGNOSTIKA	47
4. PŘEDOPERAČNÍ DIAGNOSTIKA A CHIRURGICKÁ LÉČBA	51
5. ONKOLOGICKÁ LÉČBA (CHEMOTERAPIE, ADJUVANTNÍ, NEADJUVANTNÍ, RADIOTERAPIE A MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA)	60
6. (CHIRURGICKÁ) LÉČBA METASTATICKÉHO ONEMOCNĚNÍ	76
7. DISPENZARIZACE	85
INFORMACE PRO PACIENTY	95
POZNÁMKA AUTORŮ KDP KE KLINICKÝM DOPORUČENÍM	96
DOPORUČENÍ PRO DALŠÍ VÝZKUM	97
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ	98
PŘÍLOHY	123

Souhrn doporučení

Endoskopie: diagnostika

Klinická otázka 1: Jaká existují doporučení v oblasti endoskopie u diagnostiky kolorektálního karcinomu stadia III. a IV.?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Následující vyšetření mají být povinnou součástí předoperačního hodnocení pacientů s kolorektálním karcinomem:				
<ul style="list-style-type: none"> Digitální rektální vyšetření Totální koloskopie s biopsií nádoru U inkompletní koloskopie z důvodu stenozujícího nádoru by měla být provedena totální koloskopie za 3–6 měsíců pooperačně 	5	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
	4	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	3b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 2: Jaký je optimální postup v případě stenozujícího kolorektálního karcinomu, který není přístupný pro endoskop?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
V případě inkompletní koloskopie z důvodu stenozujícího nádoru by mohla být předoperačně doplněna CT nebo MRI kolografie. Totální koloskopie by mohla být provedena pooperačně.	4	0	⊕⊕⊕⊕	?
U inkompletní koloskopie z jiných důvodů (například srůsty), by měla být předoperačně doplněna CT nebo MRI kolografie.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Endoskopická léčba

Klinická otázka 3: U pacientů s poruchou pasáže jako prvním projevem kolorektálního karcinomu je doporučeno zavedení samoexpandibilního metalického stentu (SEMS), nebo operace?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Stentování tlustého střeva je vyhrazeno pacientům s klinickými a radiologickými příznaky maligní neprůchodnosti tlustého střeva, bez známek perforace. Je indikováno v rámci paliativní léčby neresekabilního kolorektálního karcinomu a/nebo u potenciálně resekabilního kolorektálního karcinomu v rámci přemostění k operaci u pacientů s vysokým chirurgickým rizikem. Umístění profylaktického stentu není doporučeno.	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Diagnostika

Klinická otázka 4: Jaké jsou doporučené diagnostické metody v rámci zhodnocení rozsahu postižení u pacientů trpících kolorektálním karcinomem stadia III. a IV.?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Metodou první volby pro předoperační staging u kolorektálního karcinomu stadium III. a IV. by mělo být CT vyšetření břicha, pánve a hrudníku s intravenózním podáním kontrastní látky.	EK	75–95 %	DDP	
Předoperační stagingové MDCT může dobře odlišit nádor ohraničený na stěnu střeva a prorůstající do okolí (penetrující střevní stěnu). MDCT ale nedokáže signifikantně zhodnotit stav uzlin. Nejlepší výsledky jsou dosažené při využití MDCT a standardizovaných protokolů vyšetření.	EK	75–95 %	DDP	

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
PET-CT nemá relevantní význam pro další terapeutické rozhodování u nemocných s nově diagnostikovaným KRK stadia III. a IV.	2b	Neurčeno	⊕⊕⊖⊖	↓↓

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
PET-CT by mohlo být provedeno u nemocných s resektabilními jaterními metastázami s cílem zabránit zbytečným operacím.	2b	0	⊕⊕⊖⊖	?
PET-CT nemá být prováděno během 4 týdnů po předchozí chemoterapii či biologické léčbě, jelikož má během této doby výrazně menší senzitivitu.	2b	A	⊕⊕⊖⊖	↓↓

Klinická otázka 5: Jaká jsou specifika v doporučeních týkajících se diagnostiky karcinomu rekta?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Diagnostika může zahrnovat rigidní rektoskopii, pomocí které mají být stanoveny hranice nádoru a jeho distální okraj.	EK > 95 %		DDP	
Pro lokální staging by mělo být přednostně využíváno MR vyšetření. Pokud je podezření na T1 nádor, pak může být doplněn endoskopický ultrazvuk.	2b	B	⊕⊕⊖⊖	↑?
CT není dostatečná metoda pro T staging karcinomu rekta.	3	Neurčeno	⊕⊖⊖⊖	↓↓
Přesnost všech zobrazovacích metod pro vyšetření lymfatických uzlin je velmi diskutabilní.	2b	Neurčeno	⊕⊕⊖⊖	↓?
Popis musí zahrnovat jasnou informaci o vzdálenosti nádoru od mezorektální fascie.	EK > 95 %		DDP	

Předoperační diagnostika a chirurgická léčba

Klinická otázka 6: Za jakých podmínek je možné u pacientů s peritoneální karcinomatózou provést cytoreduktivní operaci s následnou hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) v komparaci s jinými léčebnými postupy?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>U nemocných s ohraničenou peritoneální karcinomatózou lze provést cytoreduktivní operaci s následnou hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC), pokud jsou splněny následující podmínky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCI (peritoneální „cancer index“) < 20; • Nejsou přítomny extraabdominální metastázy; • Nádor lze kompletně makroskopicky odstranit nebo zničit všechnu nádorovou tkáň; • Léčbu poskytuje specializované pracoviště. Léčba by měla být prováděna jako součást klinických studií. 	2a	0	⊕⊕⊕⊕	?

Klinická otázka 7: Jakou intervencí lze doporučit u pacientů ve IV. stadiu s extenzivním jaterním postižením a asymptomatickým primárním nádorem (bez stenotických symptomů, bez krvácení vyžadujícího transfuze)?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>Nemocní ve IV. stadiu s extenzivním jaterním postižením a asymptomatickým primárním nádorem (bez stenotických symptomů, bez krvácení vyžadujícího transfuze) mohou podstoupit protinádorovou farmakoterapii bez resekce primárního nádoru.</p>	4	0	⊕⊕⊕⊕	?

Klinická otázka 8: Jaké je riziko recidivy, komplikací, funkčního výsledku a jaká je následná péče u pacientů s HNPCC po provedené profylaktické kolektomie nebo proktokolektomie v komparaci se subtotální kolektomií?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>Profylaktická kolektomie nebo proktokolektomie při HNPCC nemusí být provedena. Při nádoru nemusí být provedena subtotální kolektomie, ale rozsah výkonu je třeba zvažovat zvlášť u každého nemocného.</p>	EK	> 95 %	DDP	
<p>Po resekci pro nádor má být nemocný vedle koloskopie v zavedených termínech sledován ve stejných intervalech jako před operací.</p>	2a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 9: Jaký přístup nebo výkon má být zvolen u pacientů s familiární adenomatózní polypózou (FAP)?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Výkonem volby pro nemocné s FAP je proktokolektomie s ileo-análním pouchem a lymfadenektomií závisle na lokalizaci karcinomu a dalších souvislostech (např. vysoký podvaz cév, totální mezorektální excize). Podle funkce análního svěrače, případně stadia nádoru, lze provést proktokolektomii nebo limitovanou resekci. Při atenuované formě FAP s minimálním postižením rekta je doporučeno provést kolektomii s ileorektální anastomózou.	3b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 10: Jaký výkon má být zvolen u pacientů s karcinomem u idiopatických střevních zánětů (IBD) ?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Přednostním výkonem je u pacientů s karcinomem při ulcerózní kolitidě proktokolektomie s ileo-análním pouchem (IAAP), pokud výkon splňuje onkologické nebo funkční požadavky. V případě nálezu karcinomu u Crohnovy choroby je doporučena subtotální kolektomie nebo proktokolektomie.	3b	Neurčeno	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 11: Jaké parametry jsou doporučeny jako povinně uváděné v histopatologickém vyšetření?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Následující parametry musí být povinně uvedeny v histologickém vyšetření:				
1. Histologický typ nádoru podle WHO klasifikace	1c			
2. Grading (stupeň diferenciaci) dle WHO	2a			
3. Hloubka nádorové invaze (pT klasifikace)	1c			
4. Stav regionálních mízních uzlin (pN klasifikace)	1c			
5. Uvést počet vyšetřených/pozitivních mízních uzlin	2a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
6. Vzdálenost od resekčních linií; v případě karcinomu rekta od cirkumferenciální resekční linie	2a			
7. Stav resekčních okrajů (R klasifikace)	1c			

Klinická otázka 12: Kdy je doporučeno provádění testování mikrosatelitní nestability a MMR proteinů?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Testování mikrosatelitní instability / MMR proteinů může být provedeno v případech suspektních z Lynchova syndromu či v případech, kde prognostický význam MSI-H/dMMR může pomoci	EK	75–95 %		DDP

při rozhodování o indikaci adjuvantní terapie, tj. zejména v klinickém stadiu II. Toto vyšetření je nutné také u všech pacientů IV. klinického stadia vzhledem k dostupnosti imunoterapie pro pacienty s nádorem MSI-H/dMMR.		
--	--	--

Klinická otázka 13: Jaký je postup a následná péče při odstraňování lymfatických uzlin u pacientů podstupujících chirurgickou resekci kolorektálního karcinomu?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Má být odstraněno a vyšetřeno 12 nebo více lymfatických uzlin.	EK	> 95 %	DDP	
Má být dokumentován počet vyšetřených a počet postižených uzlin.	EK	> 95 %	DDP	
Zvýšení počtu odstraněných a vyšetřených lymfatických uzlin zlepšuje prognózu nemocných ve stadiu II a III. Počet odstraněných a vyšetřených lze použít jako parametr kvality léčby. Velikost lymfatických uzlin nekoreluje s pravděpodobností metastazování.	EK	> 95 %	DDP	

Klinická otázka 14: Jaké hodnocení vztahu je doporučeno pro vztah mezi vzdáleností mezi okrajem nádoru a resekčními linií při karcinomu tlustého střeva?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Podobně jako při vyšetření kvality resekce při karcinomu rekta se kvalita resekce karcinomu tlustého střeva hodnotí následovně: <ul style="list-style-type: none"> Grade 1 (good): intaktní mezokolon; Grade 2 (moderate): nepravidelnosti povrchu mezokola; Grade 3 (poor): defekty hlouběji do l.muscularis propria nebo do nádoru. Hodnocení provádí patolog.	EK	75–95 %	DDP	

Klinická otázka 15: Jakou šířkou se hodnotí negativní cirkumferenční okraj či resekční linie?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Jako negativní se hodnotí cirkumferenční okraj široký 1 mm a víc (R0 „wide“). Pozitivní cirkumferenční okraj je užší než 1 mm (R0 „close“), nebo resekční linie dosahuje přímo do nádoru (R1). Vzdálenost má být dokumentována kvantitativně.	EK	75–95 %	DDP	

Klinická otázka 16: Jakým způsobem lze hodnotit a následně klasifikovat vyšetření resekátu pro prognózu lokální recidivy po provedení chirurgické resekce?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Kvalita chirurgické resekce ovlivňuje prognózu lokální recidivy. Kvalitu lze hodnotit vyšetřením resekátu podle uvedených kritérií a klasifikovat následovně:	EK	75–95 %	DDP	

<p>Kvalita resekce se hodnotí dle celistvosti mezorektální fascie do 3 stupňů:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade1 (good): mezorektální fascie je intaktní (celistvá) • Grade 2 (moderate): v mezorektální fascii jsou trhliny • Grade 3 (poor): neo trhliny v mezorektální fascii dosahují do muscularis propria nebo do nádoru. <p>Při abdominoperineální exstirpaci rekta jsou defekty ve fascii a pozitivní circumferenční okraje méně časté při současném kompletním odstranění m. levator, proto má být v histologickém vyšetření zmíněna radikalita excize levátoru.</p> <p>Radikalita excize se hodnotí následovně:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 1 (good): Resekce zahrnuje svalovinu m.levator, střevo nebo nádor jsou intaktní. • Grade 2 (moderate): I. muscularis propria intaktní, střevo nebo nádor jsou intaktní. • Grade 3 (poor): Části I. muscularis propria chybí, střevo nebo nádor nejsou intaktní. <p>Hodnocení provádí patolog.</p>		
--	--	--

Onkologická léčba (chemoterapie, adjuvantní, neadjuvantní, radioterapie a medikamentózní léčba)

Klinická otázka 17: Jaká léčba je indikována u pacientů po radikální R0 resekci nádoru tlustého střeva ve III. stadiu?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U pacientů po radikální R0 resekci nádoru tlustého střeva ve stadiu III je pooperační adjuvantní léčba indikována.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 18: Jaký typ chemoterapie je doporučen k pooperační chemoterapii u pacientů ve III. stadiu?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
K pooperační chemoterapii u stadia III je indikovaná chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů v kombinaci s oxaliplatinou, případně samotný fluoropyrimidin.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 19: Jaké je doporučení ohledně chemoterapie u pacientů starších 69 let?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U pacientů nad 69 let by neměly být používány režimy s oxaliplatinou vzhledem ke zvýšenému riziku vedlejších účinků. Biologický věk je důležitější než kalendářní.	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↓?

Klinická otázka 20: Jaká je doporučená délka adjuvantní léčby karcinomu tlustého střeva (neplatí pro rektum)?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
V adjuvantní situaci má být kumulující se (neuro)toxická pečlivě zvážena oproti terapeutickému přínosu.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pokud je riziko recidivy nízké (T1-3 N1), měla by být 3měsíční léčba na bázi oxaliplatinu provedena podle schématu CAPOX/XELOX nebo FOLFOX.	1b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 21: Jaká jsou doporučení pro indikaci neoadjuvantní léčby u II./III. stadia karcinomu rekta?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
V případě nádorů dolní nebo střední třetiny rekta stadia UICC II a III (cT3/4 a/nebo cN+) je indikována neoadjuvantní radiochemoterapie nebo krátkodobá radioterapie nebo totální neoadjuvance.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Primární resekci lze provést u pacientů s karcinomem rekta ve stadiích II/III v následujících případech: <ul style="list-style-type: none"> nádory cT1/2 ve spodní a střední třetině rekta s potenciálním/nejasným postižením lymfatických uzlin, nádory cT3a/b ve střední třetině rekta s minimální infiltrací perirektální tukové tkáně dle MRI (cT3a: < 1 mm, cT3b: 1–5 mm), bez podezření na metastatické postižení lymfatických uzlin nebo extramurální vaskulární invazi (EMVI) s dostatečným zajištěním kvality MRI diagnostiky a operačních postupů (TME). 	EK > 95 %		DDP	

Klinická otázka 22: Jaké je doporučení pro hodnocení radiální vzdálenosti postižených lymfatických uzlin na zobrazovacích metodách?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Radiální vzdálenost primárního nádoru (nebo postižených lymfatických uzlin na zobrazovacích metodách) od mezorektální fascie (mrCRM) měřená pomocí MRI s vysokou rozlišovací schopností nesmí být použita jako rozhodující faktor pro indikaci primárního chirurgického výkonu mimo klinické studie.			EK 75–95 %	DDP

Klinická otázka 23: Jaké je doporučení pro léčbu nádorů horní třetiny rekta bez rizika lokální recidivy?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Karcinomy horní třetiny rekta bez rizika lokální recidivy mají být léčeny primárně chirurgicky s následnou adjuvantní terapií jako nádory tlustého střeva.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

V případě rizika lokální recidivy u nádorů horní třetiny rekta (např. T4, mrCRM+, jasné či extenzivní postižení lymfatických uzlin podle zobrazovacích metod) by měla být provedena předoperační radio (chemo) terapie.	EK 75–95 %	DDP
---	---------------	-----

Klinická otázka 24: Jaké je doporučení pro provedení neoadjuvantní radioterapie a radiochemoterapie?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Neoadjuvantní radioterapii lze provést buď jako krátkodobé ozáření dávkou 5x5 Gy následované okamžitým chirurgickým zákrokem*, nebo jako konvenční frakcionovanou radiochemoterapii (1,8–2,0 Gy do 45–50,4 Gy) s intervalem 6–8 týdnů do provedení chirurgického zákroku.	1b	0	⊕⊕⊕⊕	?
Neoadjuvantní radiochemoterapie je indikována u nádorů velikosti T4, v případě malé vzdálenosti nádoru od mezorektální fascie (< 1–2 mm) nebo u nízké sedících nádorů s plánovanou prezervací sfinkterů.	EK > 95 %		DDP	
U pacientů, u kterých je snaha o zmenšení nádoru, lze provést krátkodobou radioterapii s delším intervalem až 12 týdnů do operace (s či bez neoadjuvantní chemoterapie).	1b	0	⊕⊕⊕⊕	?

Klinická otázka 25: Jaká chemoterapie je podávána ke komomitantní radioterapii (v rámci radiochemoterapie)?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Neoadjuvantní radiochemoterapie má zahrnovat perorální kapecitabin nebo infuzní 5-fluorouracil.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 26: Jaká je doporučená doba chirurgie po neoadjuvantní radiochemoterapii?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Chirurgie by měla být provedena 6–8 týdnů po neoadjuvantní radiochemoterapii.	3a	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Po krátkodobé radioterapii (5x5 Gy) by měl být chirurgický zákrok proveden do 10 dnů po zahájení radioterapie nebo po 5–12 týdnech. Delší interval je vhodný, pokud je nutné dosažení regrese před operací.	3b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
V případě synchronních metastáz lze provést krátkodobou RT dávkou 5x5 Gy následovanou neoadjuvantní chemoterapií a chirurgickým zákrokem v přiměřeném časovém odstupu.	EK 75–95 %		DDP	

* V praxi se tyto postupy v ČR aplikují. Režim 5x5Gy je nyní většinou následován chemoterapií CAPOX nebo FOLFOX jako totální neoadjuvance podle protokolu studie 3. fáze RAPIDO a operuje se potom. U starších a křehkých pacientů je možností 5x5Gy a operace pak v odstupu jak po chemoradioterapii.

Klinická otázka 27: Ve kterých případech rizika lokálního relapsu karcinomu rekta je doporučeno provést adjuvantní radiochemoterapii?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
V případě histopatologicky potvrzených faktorů rizika lokálního relapsu (např. R1 resekce, intraoperativní zhmoždění nádorové tkáně, pCRM+, nedostatečná kvalita TME, pT4, pT3c/d, pN2, extranodální růst nádoru v mezorektu, pT3 nádor ve spodní třetině rekta) by měla být provedena adjuvantní radiochemoterapie. Předpokladem je, že nebyla provedena radioterapie před operací.	EK	75–95 %		DDP

Klinická otázka 28: Ve kterých případech po primární R0 resekcí karcinomu rekta je doporučena adjuvantní chemoterapie?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pokud není po primární R0 resekcí ve stadiu II/III provedena adjuvantní radiochemoterapie, měla by být doporučena adjuvantní chemoterapie analogicky k indikačním kritériím a režimům používaných pro karcinomy tlustého střeva. Předpokladem je, že nebyla provedena totální neoadjuvantní terapie.	EK	> 95 %		DDP

Klinická otázka 29: Jaké je doporučení pro adjuvantní terapie karcinomu rekta po neoadjuvantní radioterapii nebo radiochemoterapii?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Na základě dostupných údajů o karcinomu rekta nelze poskytnout doporučení pro, nebo proti adjuvantní chemoterapii po neoadjuvantní radiochemoterapii.	5	0		DPP

(Chirurgická) léčba metastatického onemocnění

Klinická otázka 30: Jaká je doporučená léčba pacientů, kteří nejsou indikováni k intenzivní léčbě (primárně operabilní onemocnění u pacientů v horším celkovém stavu)?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U primárně operabilních metastáz je nutné zhodnotit možnosti pacienta operaci podstoupit. Pokud primární chirurgický výkon není možný, měla by být možnost operace pravidelně validována (např. každých 8 týdnů).	EK	75–95 %		DDP

Klinická otázka 31: Jaká je doporučená léčba pacientů, kteří nejsou indikováni k intenzivní léčbě (primárně neoperabilní onemocnění u pacientů v horším celkovém stavu)?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pokud celkově horší stav pacienta vylučuje podání intenzivní systémové léčby, je na místě primárně zvolit šetrnější režim, nebo paliativní, symptomatickou léčbu.	EK > 95 %		DDP	

Klinická otázka 32: Jaká je doporučená léčba pacientů v celkově špatném stavu, který je způsobený nádorovým onemocněním?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Intenzivní léčbu je možné podat také u pacientů v horším celkovém stavu v případě, že tento stav je způsoben zejména vlivem vlastního nádorového onemocnění a budou posouzena všechna možná rizika.	EK 75–95 %		DDP	

Klinická otázka 33: Jaká je doporučená léčba pacientů s indikací k intenzifikované terapii?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pacienti by měli mít přístup k nejúčinnější a zároveň dobře tolerovatelné terapii. Pokud existuje léčebný cíl a neexistují žádná omezení týkající se (potenciální) volby terapie, měly by se v zásadě při rozhodování o stanovení optimálního multimodálního přístupu zohlednit následující parametry: a) chirurgická kritéria (proveditelnost chirurgického zákroku, resekabilita včetně lokálních ablativních technik), b) prognostická kritéria (celkový stav pacienta, molekulární profil nádoru).	EK > 95 %		DDP	

Klinická otázka 34: Jaký je doporučený postup v případě resekabilních metastáz s příznivou a nepříznivou prognózou?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Primární resekce se provádí v případě operabilních metastáz a příznivých prognostických kritérií.	EK 75–95 %		DDP	
Vyhodnocení operability provádí onkologická komise, jejíž součástí musí být onkochirurg se zkušenostmi s resekce metastáz.	EK 75–95 %		DDP	
V případě operabilních metastáz a nepříznivých prognostických faktorů (synchronní metastázy či krátký interval bez příznaků onemocnění – DFS) může být indikována primárně systémová léčba.	EK 75–95 %		DDP	
Jestliže dojde použitím systémové léčby ke stabilizaci onemocnění, je nutné provést resekci co nejrychleji (tj. po 2–3 měsících).	EK 75–95 %		DDP	
Malé metastázy (≤ 1 cm) mohou být odstraněny primárně, protože by po iniciální chemoterapii nemusely být patrné a chirurg by je nebyl při operaci schopen identifikovat.	EK 75–95 %		DDP	

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Neoadjuvantní terapie primárně operabilních jaterních metastáz by se provádět neměla.	2b	B	⊕⊕⊖⊖	↓?
Vzhledem k nedostatečným literárním důkazům není v současnosti možné odpovědět na otázku, zda při operaci jater po chemoterapii resekovat i ty segmenty, ve kterých metastázy již nejsou detekovatelné.	4	0	⊕⊖⊖⊖	?
Po resekci metastáz se adjuvantní chemoterapie nedoporučuje.	2a	B	⊕⊕⊕⊖	↓?

Klinická otázka 35: Jaká je doporučená léčba u primárně neresekabilních metastáz?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U primárně inoperabilních nádorů je nejprve indikována systémová léčba. V závislosti na vlastnostech nádoru a stavu pacienta se na začátku léčby použije nejúčinnější dostupná terapie.	EK	75–95 %	DDP	

Klinická otázka 36: Jaká jsou doporučení pro lokální ablační metody v léčbě jaterních metastáz?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
RFA lze provést, jsou-li přítomny neresekabilní jaterní metastázy, nebo pokud celkový zdravotní stav pacienta neumožňuje resekci, zejména po předchozí resekci jater.	3a	0	⊕⊕⊖⊖	?
Radioembolizace k léčbě jaterních metastáz KRK by měla být prováděna pouze u pacientů, kteří nemají jinou možnost léčby, a pouze jako součást klinické studie.	2a	B	⊕⊕⊕⊖	Doporučení pro výzkum
LITT by v léčbě jaterních metastáz KRK měla být používána pouze jako součást klinických studií.	4	B	⊕⊖⊖⊖	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 37: Jaký postup je doporučen u managementu jaterních metastáz?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pokud jsou vybráni vhodní pacienti, nemá simultánní resekce jaterních metastáz a primárního nádoru s největší pravděpodobností vliv na dlouhodobé přežití ve srovnání s dvoufázovým postupem.	EK	> 95 %	DDP	
U pacientů s komorbiditami a vyšším věkem (> 70 let) může být simultánní resekce primárního nádoru a jaterních metastáz zatížena vyšší mortalitou.	EK	75–95 %	DDP	
V případě vícečetných synchronních jaterních metastáz by měl být zvolen multimodální dvoufázový postup.	EK	75–95 %	DDP	

Klinická otázka 38: Jaké je doporučení pro indikaci lokální ablativní metody?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Lokální ablativní metody je možné indikovat, pokud jsou metastatická ložiska inoperabilní anebo pokud celkový stav pacienta neumožňuje resekci, zejména po předchozí resekci jaterních metastáz.	3b	0	⊕⊕⊕⊕	?

Dispenzarizace

Klinická otázka 39: Jaké je doporučení pro dispenzarizaci u pacientů kolorektálního karcinomu ve III. stadiu?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Po R0 resekci kolorektálních karcinomů ve III. stadiu UICC jsou indikována pravidelná následná vyšetření.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Dispenzarizace by však měla být prováděna pouze v případě, že by recidiva měla terapeutické důsledky.	EK > 95 %		DDP	

Klinická otázka 40: Jaké je doporučení v rámci diagnostických metod pro následnou dispenzarizaci?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Základními prvky následného sledování jsou anamnéza zaměřená na symptomy a fyzikální vyšetření.	EK > 95 %		DDP	

Klinická otázka 41: Jaký je doporučený interval pro vyšetření karcinoembryonálního antigenu (CEA)?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Vyšetření karcinoembryonálního antigenu (CEA) se doporučuje provádět každých tři až šest měsíců po dobu nejméně dvou let a poté každoročně po dobu 3 let, je možná individualizace vyšetření CEA. Zvýšená hodnota CEA může vyžadovat další vyšetření, ale neopravňuje k zahájení systémové léčby v případě podezření na metastazující stadium nádoru.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 42: Jaké je doporučení v rámci ostatních laboratorních parametrů?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Rutinní testování laboratorních hodnot v rámci dispenzarizace po léčbě kolorektálního karcinomu by nemělo být prováděno.	3b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?

Klinická otázka 43: Jsou doporučeny testy na okultní krvácení pro dispenzarizaci?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Vyšetření na okultní krvácení do stolice není pro dispenzarizaci po léčbě kolorektálního karcinomu doporučeno.	3b	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Klinická otázka 44: Je v rámci dispenzarizace doporučen ultrazvuk břicha?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Ultrazvuk břicha je v rámci dispenzarizace vhodnou metodou pro detekci jaterních metastáz. Pro jeho rutinní použití v rámci dispenzarizace po léčbě KRK nejsou dostatečná data. Na základě odborného konsenzu byl ultrazvuk vyhodnocen jako nejjednodušší a nejméně nákladný výkon, a proto je doporučeno jeho použití pro diagnostiku jaterních metastáz v rámci dispenzarizace.	5	A	DDP	

Klinická otázka 45: Je v rámci dispenzarizace doporučena endoskopická ultrasonografie?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Endoskopická ultrasonografie (EUS) je vhodnou metodou používanou v detekci lokálních recidiv u karcinomu rekta, zejména v kombinaci s EUS naváděnou biopsií. Nicméně v současné době není doporučena k rutinnímu využívání v rámci dispenzarizace.	3b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?

Klinická otázka 46: Je v rámci dispenzarizace doporučena výpočetní tomografie?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Výpočetní tomografie je vhodná vyšetřovací metoda pro detekci jaterních a plicních metastáz a také lokálních recidiv.	1b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 47: Jsou v rámci dispenzarizace doporučeny endoskopické metody?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Koloskopie je vhodná k detekci lokálních recidiv nebo metachronních nádorů. Všichni pacienti by měli podstoupit kompletní koloskopii před operací nebo do 6 měsíců po operaci. Koloskopie by měla být provedena po 1 roce a následně, pokud je negativní, každých 5 let k detekci metachronního karcinomu nebo polypů. Pokud byla kompletní koloskopie provedena pooperačně do 6 měsíců, další by měla být provedena při negativním nálezu po 5 letech. V případě nálezu kolorektální neoplázie během koloskopie po 6 nebo 12 měsících, je třeba provést další koloskopické vyšetření.	2b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Sigmoidoskopie je vhodná k detekci lokálních recidiv a metachronních nádorů v dosahu vyšetření. Dodatečné pravidelné sigmoidoskopie by měly být prováděny u pacientů s karcinomem rekta stadia III, kteří nepodstoupili neoadjuvantní nebo adjuvantní radiochemoterapii.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
K detekci lokálních recidiv a anastomotických změn u pacientů s karcinomem rekta je vhodná rigidní rektoskopie. Může být použita jako alternativní postup k sigmoidoskopii.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 48: Je v rámci dispenzarizace doporučena CT kolografie a PET?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
CT kolografie, PET, PET-CT a PET-MR by neměly být součástí dispenzárního programu.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↓?

Klinická otázka 49: Jaký je doporučený časový průběh dispenzarizace?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Začátek dispenzárního sledování se počítá od doby operace, pokud je podávána adjuvantní léčba, tak od jejího ukončení.	EK	> 95 %	DDP	

Klinická otázka 50: Jaký je věkový limit pro dispenzarizaci a doporučení u speciálních případů?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Po úplné endoskopické resekci (R0) karcinomu s nízkým rizikem (pT1, nízkého stupně [G1, G2, L0]) má být provedena kontrolní endoskopie s posouzením místa resekce po 6 měsících. Další totální koloskopie v rámci dispenzarizace má být provedena po třech letech.	4	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Po paliativní resekci nádoru (R2 resekce) nejsou nutná programovaná dispenzární vyšetření.	EK	> 95 %	DDP	
Po kurativní terapii metastáz by pacienti ve stadiu IV měli podstoupit programovaná dispenzární vyšetření.	EK	> 95 %	DDP	
U pacientů s HNPCC, kteří podstoupili hemikolektomii nebo subtotální kolektomii, má být prováděno endoskopické vyšetření v ročních intervalech.	2a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s FAP, kteří podstoupili proktokolektomii, má být prováděna pouchoskopie každý rok.	2a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 51: Je doporučena po resekci kolorektálního karcinomu rehabilitace?

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Po dokončení primární terapie by měla být všem způsobilým pacientům nabídnuta rehabilitace. Pokud se rehabilitace provádí přímo po operaci, musí být zaručeno, že indikovaná adjuvantní	EK	> 95 %	DDP	

chemoterapie může být zahájena včas. Alternativně lze rehabilitaci provést po dokončení adjuvantní chemoterapie.		
--	--	--

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
AGREE II	The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZV	Agentura pro zdravotnický výzkum
CAPOX	Režim chemoterapie obsahující capecitabin a oxaliplatinu
CEA	Karcinoembryonální antigen
CEBM	Centre for Evidence-based Medicine
CEUS	Contrast enhanced ultrasound
CI	Confidence interval
CRM	Circumferential resection margin
CROSS	ColoRectal Obstruction Bodovací systém
CT	Výpočetní tomografie
ČOS ČLS JEP	Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
ČGS ČLS JEP	Česká gastroenterologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
ČRS ČLS JEP	Česká radiologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
DDP	Doporučení dobré praxe
DFS	Disease Free Survival
EK	Expert konsenzus
EMVI	Extramurální vaskulární invaze
ESGE	European Society of gastrointestinal Endoscopy
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	Endoskopická ultrasonografie
FAP	Familiární adematózní polypóza
FLOX	Režim chemoterapie obsahující 5-Flourouracil, leucovorin a oxaliplatinu (bolusové podání)
FOLFOX	Režim chemoterapie obsahující 5-Flourouracil, leucovorin a oxaliplatinu (bolus + infuze)
FUFA	Režim chemoterapie obsahující 5-Flourouracil, leucovorin
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray (jednotka absorbované dávky záření)
HGD	High-grade dysplasia
HIPEC	Hypertermická intraperitoneální chemoterapie
HNPCC	Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom
HR	Hazard ratio
IBD	Inflammatory bowel disease
IAAP	ileo-anální pouch
KDP	Klinický doporučený postup
KRK	Karcinom kolorekta
LITT	Intersticiální laserová termoterapie
MDCT	Multidetector computer tomography
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
MMR protein	Mismatch repair protein
mOS	Medián přežití

mPFS	Medián doby do relapsu
MR	Magnetické resonance
MRI	Magnetic resonance imaging
MSI	Mikrosatelitní instabilita
MSI-H/dMMR	Deficient/microsatellite instability-high
MSKCC-CRS	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MWA	Mikrovlnné ablace
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOR	Národní onkologický registr
NRHOSP	Národní registr hospitalizovaných
NRHZS	Národní registr hrazených zdravotních služeb
NRS	Národní radiologický standard
NZIS	Národní zdravotnický systém
OS	Overall survival
PCI	Peritoneální „cancer index
pCR	Patologické kompletní remise
pCRM	Patologický cirkumferenční resekcční okraj
PET	Pozitronová emisní tomografie
PET-CT	Kombinace pozitronové emisní tomografie a výpočetní tomografie
PET-MR	Kombinace pozitronové emisní tomografie a magnetické rezonance
PSC	Primární sklerotizující cholangitida
RAS gen	Protoonkogen (Rat sarcoma virus)
RFA	Radiofrekvenční ablace
QoL	Quality of life
RTG	Rentgenové vyšetření
SABR	Stereotactic ablative radiotherapy
SBRT	Stereotactic body radiation therapy
SEMS	Samoexpandibilní metalický stent
SGO ČLS JEP	Společnost pro gastrointestinální onkologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIRT	Selective Internal Radiation Therapy
SR	Systematické review
TME	Totální mezorektální excize
TMN	Classification of Malignant Tumors
UC	Ulcerous colitis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UZ	Ultrazvukové vyšetření
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
WHO	World Health Organisation
ypTNM	Hodnocení rozsahu nádoru v případě neoadjuvantní terapie
ZN	Zhoubný nádor

Východiska

Kolorektální karcinom (KRK) je zhoubné onemocnění vycházející z epitelu tlustého střeva a rekta, pro které je charakteristická vysoká incidence a mortalita ve vyspělých zemích. V civilizovaných zemích patří mezi tři nejčastější karcinomy (mimo karcinom kůže); je třetím nejčastějším karcinomem u obou pohlaví (u mužů po karcinomu plic a prostaty; u žen po karcinomu prsu a děložního čípku).¹ Celosvětová incidence KRK v roce 2020 činila přibližně 1,9 milionů nově diagnostikovaných případů ročně a úmrtnost byla kolem 935 000 případů ročně. Kumulativní riziko vzniku KRK do 75 let věku je 2,25 % celosvětově (2,71 % u mužů, 1,83 % u žen), v Evropě je to 3,60 % (4,50 % u mužů, 2,85 % u žen). Incidence KRK ve světě vykazuje 6–8násobné variace v závislosti na geografickém regionu. Tuto nemoc lze považovat za jakýsi marker sociálně-ekonomického rozvoje dané země. Incidence je nejvyšší v západní a střední Evropě, v Austrálii, v severní Americe a východní Asii (Japonsko, Jižní Korea, Singapur). Jen v samotných Spojených státech amerických (USA) postihuje více než 150 tisíc osob ročně a je zodpovědný asi za 15 % všech malignit, roční finanční náklady na léčbu a péči o pacienty s kolorektálním karcinomem zde představují 99 miliard dolarů.² Úmrtnost na kolorektální karcinom ukazuje relativně paralelní hodnoty a rozdíly. Mírný pokles úmrtnosti v některých civilizovaných zemích souvisí pravděpodobně se zaváděním screeningových programů se snahou docílit časnou diagnózu onemocnění.

Cíle a rozsah KDP

Hlavním cílem tohoto KDP, který adaptuje recentní publikovaná doporučení, je zlepšení klinických postupů v diagnostice a léčbě kolorektálního karcinomu. Dalším cílem je snaha o přispění k tomu, aby úroveň medicínských postupů v České republice byla srovnatelná s vyspělými státy Evropské unie.

Porozumění možnostem diagnostiky a léčby vede ke správné indikaci, vhodnému načasování operace a snížení rizika komplikovaného hojení.

KDP je zaměřeno na 7 níže uvedených klinických oblastí:

1. Endoskopie: diagnostika
2. Endoskopická léčba
3. Diagnostika
4. Předoperační diagnostika a chirurgická léčba
5. Onkologická léčba – chemoterapie, adjuvantní léčba, neoadjuvantní léčba, radioterapie a medikamentózní léčba
6. Léčba metastatického onemocnění
7. Dispenzarizace

KDP je určen především pro chirurgy specializující na chirurgii kolorektálního karcinomu. Může být užitečný pro onkochirurgy, klinické onkology, radioterapeuty, internisty, gastroenterology, praktické lékaře a střední zdravotnický personál, ošetřující pacienty s kolorektálním karcinomem ve III. a IV. stadiu, a pacientské organizace.

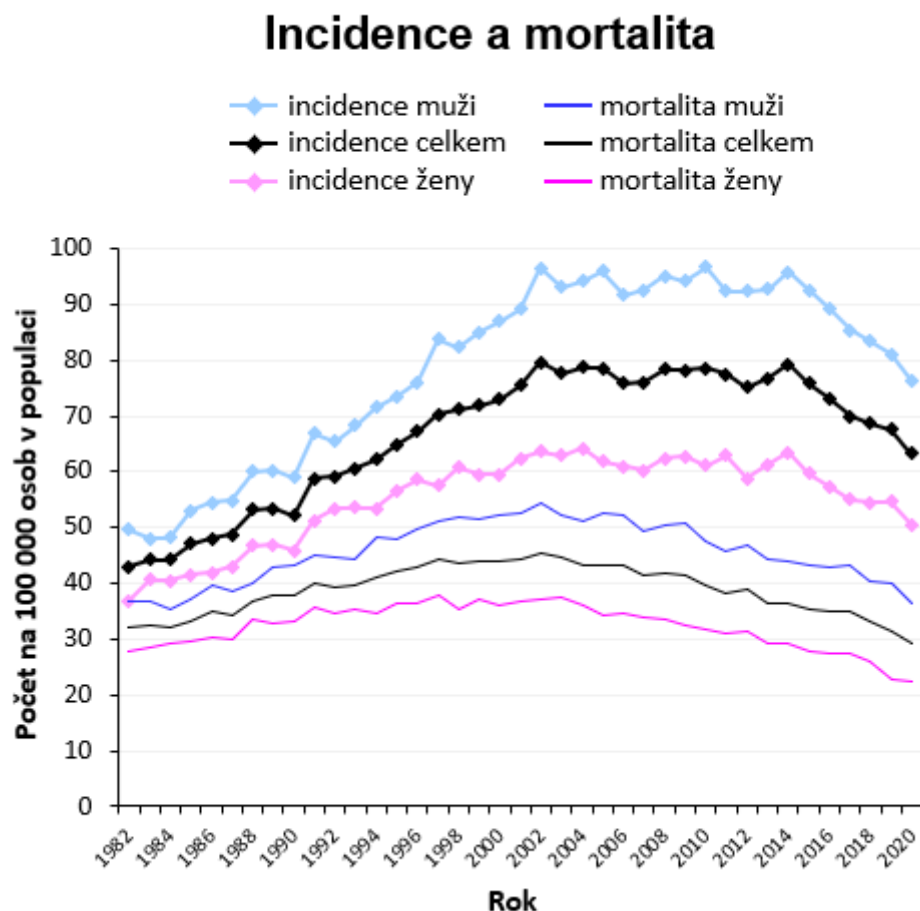
Pracovní tým byl složen z chirurgů, klinických onkologů, radiologů, radioterapeutů, gastroenterologů, patologů a členů patientské organizace.

V roce 1999 Německá gastroenterologická společnost ve spolupráci s Německou onkologickou společností poprvé publikovala klinický doporučený postup pro kolorektální karcinom, který měl poskytovat rozsáhlé, standardizované a vysoce specializované doporučení pro péči o pacienty opírající se o medicínu založenou na důkazech (evidence-based medicine).³ V průběhu let byly taktéž publikovány Evropské doporučené postupy kolorektálního karcinomu.⁴ Řídící výbor Německých klinických doporučených postupů usoudil, že je nevyhnutné definovat určité specifikace doporučení vzhledem k heterogennímu systému zdravotní péče a individuálním standardům péče v jednotlivých evropských zemích. Proto německé klinické doporučené postupy pokrývají aspekty péče o pacienty s KRK, které nejsou zahrnuty v Evropských doporučeních. Tyto postupy usilují o zvážení všech otázek a problémů relevantních pro Německo, což byl jeden z důvodů rozhodnutí adaptovat tento program. Protože již byl v rámci projektu KDP (UZIS, AZV) vytvořen doporučený postup pro problematiku časného kolorektálního karcinomu (stadia I.–II.), aktuální klinický doporučený postup bude na předchozí navazovat problematikou pozdního kolorektálního karcinomu (stadia III.–IV.).

Epidemiologická analýza

Epidemiologická analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního onkologického registru (NOR) od roku 1977 do 2017.⁵ Česká republika je v mezinárodním srovnání významně zatížena zhoubnými nádory a v případě kolorektálního karcinomu představuje dokonce jednu z nejzatíženějších zemí světa. Incidence této diagnózy dosahovala 65,14 na 100 obyvatel (6 970 nových případů) v roce 2020 – po nemelanomových kožních zhoubných novotvarech se tak jedná o druhé nejčastěji se vyskytující onkologické onemocnění v ČR.⁵ Současně jde o onemocnění s druhou nejvyšší mortalitou mezi zhoubnými nádory. Více jak 40 % osob, u kterých se kolorektální karcinom diagnostikoval, na toto onemocnění umírá (celkem 3 435 úmrtí v roce 2020). Epidemiologická analýza ukázala výrazný nárůst incidence kolorektálního karcinomu v letech 1982–2002, a to především u mužů (viz obrázek 1). V trendu incidence ZN tlustého střeva a rektu (C18-C20) lze od roku 2002 pozorovat stabilizaci (průměrná změna meziročního trendu -0,20 %), v trendu mortality lze od stejného roku pozorovat pokles (průměrná meziroční změna trendu -1,67 %). Prevalence tohoto onemocnění však setrvale narůstá (průměrná meziroční změna trendu +3,17 %). Incidence ZN tlustého střeva a rektu (C18-C20) je větší u mužů než u žen v poměru 1,5 : 1 (v letech 2013–2017 90,9 nových onemocnění na 100 000 mužů, 59,1 na 100 000 žen). Mortalita na toto onemocnění je opět vyšší u mužů v poměru 1,5 : 1 (v letech 2013–2017 bylo 43,2 úmrtí na 100 000 mužů, 27,9 na 100 000 žen podle dat NOR). V populaci je taktéž vyšší prevalence tohoto onemocnění ve srovnání s populací žen v poměru 1,3 : 1 (k 31. 12. 2017 bylo 631,8 žijících pacientů na 100 000 mužů a 471,8 na 100 000 žen).

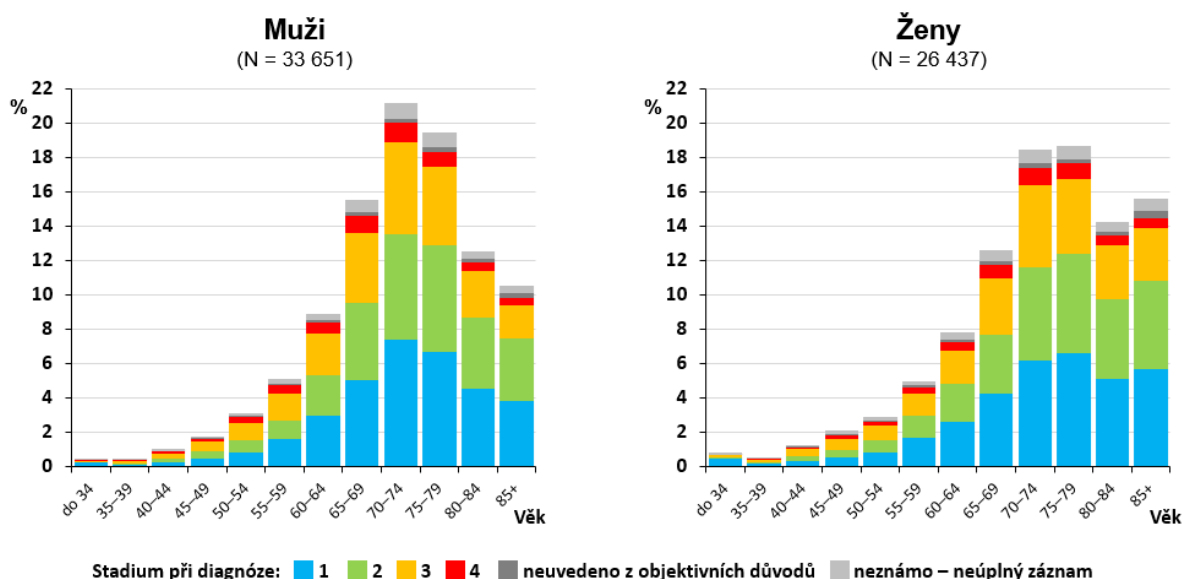
Obrázek 1. Incidence kolorektálního karcinomu a mortalita s ohledem na pohlaví



Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

Incidence ZN tlustého střeva a rekta (C18–C20) je větší u mužů než u žen v poměru 1,5 : 1 (v letech 2016–2020 83,1 nových onemocnění na 100 000 mužů a 54,4 na 100 000 žen). Mortalita na toto onemocnění je opět vyšší u mužů v poměru 1,6 : 1 (v letech 2016–2020 bylo 40,6 úmrtí na 100 000 mužů, 25,2 na 100 000 žen podle dat NOR). V letech 2016-2020 bylo diagnostikováno ve 3. stadiu 24,9 % a ve 4. stadiu 20,4 % (u 11,6 % nádorů nebylo stadium známo).

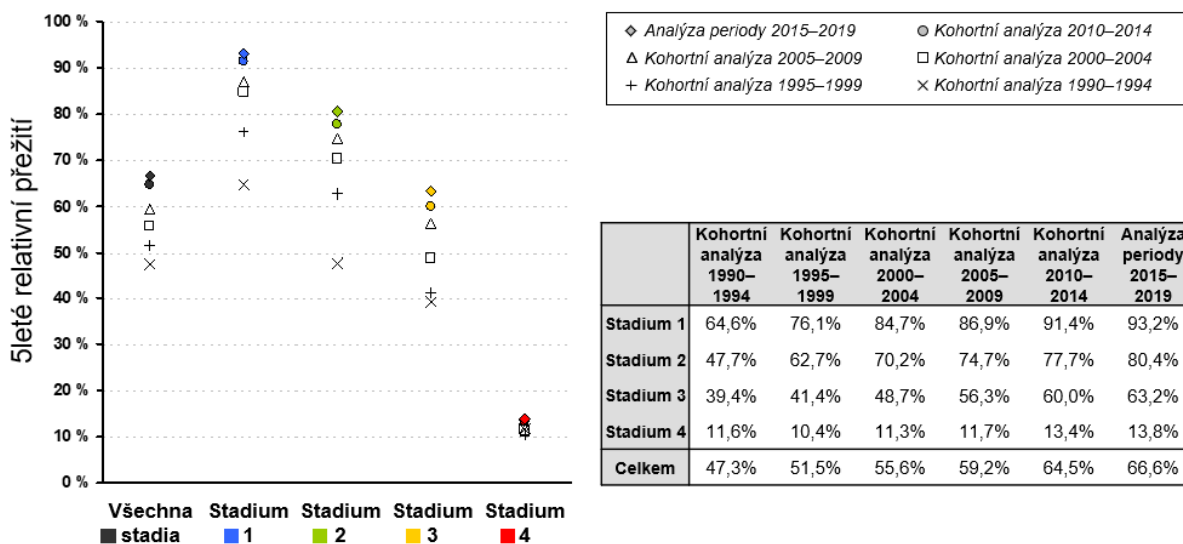
Obrázek 2. Počet pacientů žijících v různých stadiích KRK (31. 12. 2020)



Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

U žijících pacientů se ZN tlustého střeva a rektu je největší podíl těch, kteří byli diagnostikováni ve stadiu 1 (34,0 % u mužů a 34,5 % u žen), dále ve stadiu 2 (29,6 % u mužů a 29,4 % u žen) a ve stadiu 3 (24,6 % u mužů a 24,1 % u žen).

Obrázek 3. 5leté relativní přežití u pacientů se ZN tlustého střeva a rektu (C18-C20), kteří byli protinádorově léčeni



Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

Relativní přežití je definováno jako poměr celkového přežití a tzv. očekávaného přežití. Očekávané přežití vyjadřuje mortalitu v obecné populaci, která odpovídá sledované skupině pacientů věkem, pohlavím a rokem diagnózy. Cílem výpočtu relativního přežití je odfiltrování vlivu mortality spojené s jinými onemocněními, než jsou sledované malignity. Uváděné hodnoty 5letého přežití jsou věkově standardizovány.

U protinádorově léčených pacientů se ZN kolorekta (C18–C20) je u 1. až 3. stadia pozorováno setrvalé zlepšování relativního přežití v čase.

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Klinický doporučený postup se zabývá komplexním přístupem problematikou pozdního kolorektálního karcinomu (stadia III.–IV.) a je zaměřen na 7 níže uvedených guideline (klinických) oblastí:

1. Jaká existují doporučení v oblasti endoskopie u diagnostiky kolorektálního karcinomu stadia III. a IV.?
2. Jaký je optimální postup v případě stenozujícího kolorektálního karcinomu, který není přístupný pro endoskop?
3. U pacientů s poruchou pasáže jako prvním projevem kolorektálního karcinomu je doporučeno zavedení samoexpandibilního metalického stentu (SEMS), nebo operace?
4. Jaké jsou doporučené diagnostické metody v rámci zhodnocení rozsahu postižení u pacientů trpících kolorektálním karcinomem stadia III. a IV.?
5. Jaká jsou specifika v doporučeních týkajících se diagnostiky karcinomu rekta?
6. Za jakých podmínek je možné u pacientů s peritoneální karcinomatozou provést cytoreduktivní operaci s následnou hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) v komparaci s jinými léčebnými postupy?
7. Jakou intervenci lze doporučit u pacientů ve IV. stadiu s extenzivním jaterním postižením a asymptomatickým primárním nádorem (bez stenotických symptomů, bez krvácení vyžadujícího transfuze)?
8. Jaké je riziko recidivy, komplikací, funkčního výsledku a jaká je následná péče u pacientů s HNPCC po provedené profylaktické kolektomie nebo proktokolektomie v komparaci se subtotální kolektomií?
9. Jaký přístup nebo výkon má být zvolen u pacientů s familiární adematózní polypózou (FAP)?
10. Jaký výkon má být zvolen u pacientů s karcinomem u idiopatických střevních zánětů (IBD)?
11. Jaké parametry jsou doporučené jako povinně uváděné v histopatologickém vyšetření?
12. Kdy je doporučeno provádění testování mikrosatelitní nestability a MMR proteinů?
13. Jaký je postup a následná péče při odstraňování lymfatických uzlin u pacientů podstupujících chirurgickou resekci kolorektálního karcinomu?
14. Jaké hodnocení vztahu je doporučeno pro vztah mezi vzdáleností mezi okrajem nádoru a resekční linií při karcinomu tlustého střeva?
15. Jakou šířkou se hodnotí negativní cirkumferenční okraj či resekční linie?
16. Jakým způsobem lze hodnotit a následně klasifikovat vyšetření resekátu pro prognózu lokální recidivy po provedení chirurgické resekce?
17. Jaká léčba je indikována u pacientů po radikální R0 resekci nádoru tlustého střeva ve III. stadiu?
18. Jaký typ chemoterapie je doporučen k pooperační chemoterapii u pacientů ve III. stadiu?
19. Jaké je doporučení ohledně chemoterapie u pacientů starších 69 let?
20. Jaká je doporučená délka adjuvantní léčby karcinomu tlustého střeva (neplatí pro rektum)?
21. Jaká jsou doporučení pro indikaci neoadjuvantní léčby u II./III. stadia karcinomu rekta?
22. Jaké je doporučení pro hodnocení radiální vzdálenosti postižených lymfatických uzlin na zobrazovacích metodách?
23. Jaké je doporučení pro léčbu nádorů horní třetiny rekta bez rizika lokální recidivy?

24. Jaké je doporučení pro provedení neoadjuvantní radioterapie, radiochemoterapie a totální neoadjuvantní terapie?
25. Jaká chemoterapie je podávána ke konkomitantní radioterapii (v rámci radiochemoterapie)?
26. Kdy by měl být proveden chirurgický zákrok po neoadjuvantní radiochemoterapii?
27. Ve kterých případech rizika lokálního relapsu karcinomu rekta je doporučeno provést adjuvantní radiochemoterapii?
28. Ve kterých případech po primární RO resekci karcinomu rekta je doporučena adjuvantní chemoterapie?
29. Jaké je doporučení pro adjuvantní terapie karcinomu rekta po neoadjuvantní radioterapii nebo radiochemoterapii?
30. Jaká je doporučená léčba pacientů, kteří nejsou indikováni k intenzivní léčbě (primárně operabilní onemocnění u pacientů v horším celkovém stavu)?
31. Jaká je doporučená léčba pacientů, kteří nejsou indikováni k intenzivní léčbě (primárně neoperabilní onemocnění u pacientů v horším celkovém stavu)?
32. Jaká je doporučená léčba pacientů v celkově špatném stavu, který je způsobený nádorovým onemocněním?
33. Jaká je doporučená léčba pacientů s indikací k intenzifikované terapii?
34. Jaký je doporučený postup v případě resekabilních metastáz s příznivou a nepříznivou prognózou?
35. Jaká je doporučená léčba u primárně neresekabilních metastáz?
36. Jaká jsou doporučení pro lokální ablační metody v léčbě jaterních metastáz?
37. Jaký postup je doporučen u managementu jaterních metastáz?
38. Jaké je doporučení pro indikaci lokální ablativní metody?
39. Jaké je doporučení pro dispenzarizaci u pacientů kolorektálního karcinomu ve III. stadiu?
40. Jaké je doporučení v rámci diagnostických metod pro následnou dispenzarizaci?
41. Jaký je doporučený interval pro vyšetření karcinoembryonálního antigenu (CEA)?
42. Jaké je doporučení v rámci ostatních laboratorních parametrů?
43. Jsou doporučeny testy na okultní krvácení pro dispenzarizaci?
44. Je v rámci dispenzarizace doporučen ultrazvuk břicha?
45. Je v rámci dispenzarizace doporučena endoskopická ultrasonografie?
46. Je v rámci dispenzarizace doporučena výpočetní tomografie?
47. Jsou v rámci dispenzarizace doporučeny endoskopické metody?
48. Je v rámci dispenzarizace doporučena CT kolografie a PET?
49. Jaký je doporučený časový průběh dispenzarizace?
50. Jaký je věkový limit pro dispenzarizaci a doporučení u speciálních případů?
51. Je doporučena po resekci kolorektálního karcinomu rehabilitace?

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

Primární vylučovací a zahrnující kritéria byla formulována pomocí nástroje PICO pro jednotlivé guideline (klinické) oblasti:

1. Endoskopie: diagnostika

1A

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s rizikem nebo se symptomy kolorektálního karcinomu
I	INTERVENCE	Koloskopie
C	KOMPARACE	Flexibilní sigmoideoskopie, CT kolografie
O	VÝSTUPY	Senzitivita a specificita v diagnostice kolorektálního karcinomu

1B

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti se symptomy kolorektálního karcinomu, u kterého nelze provést koloskopii
I	INTERVENCE	Vyšetření CT kolografií
C	KOMPARACE	Operace bez vyšetření tračnicku orálně od stenózy
O	VÝSTUPY	Senzitivita a specificita v diagnostice synchronního kolorektálního karcinomu a pokročilého adenomu

2. Endoskopická léčba

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s poruchou pasáže jako prvním projevem kolorektálního karcinomu
I	INTERVENCE	Zavedení samoexpandibilního metalického stentu (SEMS)
C	KOMPARACE	Operace
O	VÝSTUPY	Mortalita, komplikace SEMS

3. Diagnostika

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s diagnostikovaným kolorektálním karcinomem, nebo dispenzarizovaný pacient s kolorektálním karcinomem, nebo léčený pacient s kolorektálním karcinomem
I	INTERVENCE	Ultrazvukové (UZ) vyšetření, nebo rentgenové (RTG) vyšetření hrudníku (sumační snímek hrudníku), nebo magnetická rezonance (MR) pánve
C	KOMPARACE	Výpočetní tomografie (CT) vyšetření hrudníku, břicha a pánve, nebo PET-CT, nebo PET-MR
O	VÝSTUPY	Diagnostická přesnost (senzitivita a specificita) v určení klinického stadia kolorektálního karcinomu, ve sledování efektu léčby a hodnocení efektu léčby a v záchytu recidivy onemocnění

4. Předoperační diagnostika a chirurgická léčba

4A

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s lokálně pokročilým kolorektálním karcinomem bez známek generalizace
I	INTERVENCE	Chirurgická léčba
C	KOMPARACE	Komparace metod chirurgické léčby s jinými léčebnými postupy
O	VÝSTUPY	Počet recidiv, komplikace

4B

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s peritoneální karcinomatózou
I	INTERVENCE	Chirurgická léčba + HIPEC
C	KOMPARACE	Komparace metod chirurgické léčby s jinými léčebnými postupy
O	VÝSTUPY	Peritoneální nádorový index, riziko metastatického postižení atd.

4C

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s mnohočetnými nádory tlustého střeva a rektu při hereditární formě kolorektálního karcinomu (HNPCC, FAP)
I	INTERVENCE	Kolektomie
C	KOMPARACE	Ošetření každého nádoru zvlášť
O	VÝSTUPY	Počet recidiv, komplikace

4D

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s pokročilým kolorektálním karcinomem s idiopatickými střevními záněty (IBD)
I	INTERVENCE	Kolektomie
C	KOMPARACE	Ošetření každého nádoru zvlášť
O	VÝSTUPY	Počet recidiv, komplikace

4F

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s pokročilým karcinomem rektu
I	INTERVENCE	Amputace rektu
C	KOMPARACE	Nízká přední resekce rektu
O	VÝSTUPY	Počet recidiv, komplikace

5. Onkologická léčba (adjuvantní, neadjuvantní)

5A

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti v klinickém stadiu III
I	INTERVENCE	Pooperační chemoterapie
C	KOMPARACE	Dispenzarizace
O	VÝSTUPY	Medián doby do relapsu (mPFS), medián přežití (mOS)

5B

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti v klinickém stadiu III
I	INTERVENCE	Adjuvantní chemoterapie FOLFOX, CAPOX
C	KOMPARACE	Adjuvantní chemoterapie FUFA, capecitabin
O	VÝSTUPY	Medián doby do relapsu (mPFS), medián přežití (mOS)

5C

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s karcinomem rekta v klinickém stadiu III
I	INTERVENCE	Operace
C	KOMPARACE	Operace v kombinaci s předoperační chemoradioterapií
O	VÝSTUPY	Medián doby do relapsu (mPFS), medián přežití (mOS)

5D

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti v klinickém stadiu III
I	INTERVENCE	Zkrácený režim 5x5 Gy
C	KOMPARACE	Konvenční radioterapie
O	VÝSTUPY	Medián doby do relapsu (mPFS), medián přežití (mOS)

5E

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti v klinickém stadiu III
I	INTERVENCE	Adjuvantní chemoterapie
C	KOMPARACE	Dispenzarizace
O	VÝSTUPY	Medián doby do relapsu (mPFS), medián přežití (mOS), komplikace po radioterapii

6. Chirurgická léčba metastatického onemocnění

6A

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu k intenzifikované multimodální léčbě
I	INTERVENCE	Jednodobé ošetření

C	KOMPARACE	Dvoudobé ošetření
O	VÝSTUPY	Morbidity, mortalita, dlouhodobá účinnost

6B

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti se synchronními jaterními metastázami kolorektálního karcinomu
I	INTERVENCE	Jednoduché ošetření
C	KOMPARACE	Dvoudobé ošetření
O	VÝSTUPY	Morbidity, mortalita, dlouhodobá účinnost

6C

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu indikováni k lokálně ablačním metodám
I	INTERVENCE	Lokální ablační techniky
C	KOMPARACE	Radioembolizace
O	VÝSTUPY	Dlouhodobá účinnost

7. Dispenzarizace

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti po léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu
I	INTERVENCE	Pravidelné vyšetření v rámci dispenzárního programu
C	KOMPARACE	Vyšetření v případě klinických obtíží
O	VÝSTUPY	Záchyt recidivy a medián přežití

Vyhledávání existujících relevantních KDP

Vyhledávání existujících klinických doporučených postupů bylo provedeno v červnu 2019 v celkem 58 databázích, repositářích a na webových stránkách zdravotnických organizací (seznam zdrojů viz níže). Na základě primárních zahrnujících kritérií podle určených klinických oblastí byla stanovena vyhledávací strategie skládající se z těchto klíčových slov: colorectal cancer*, colorectal carcinoma*, colorectal neoplasm*, colorectal tumor*, rectal cancer*, rectal carcinoma*, rectal neoplasm*, rectal tumor*, colon cancer*, colon carcinoma*, colon neoplasm*, colon tumor*, colonic cancer*, colonic neoplasm*, rectum cancer*, rectum neoplasm*.

Celkově bylo identifikováno 51 potenciálně relevantních klinických doporučených postupů, které byly následně Kontrolní komisí a členy pracovního týmu zhodnoceny stran relevance, aktuálnosti, robustnosti a rigoróznosti tvorby metodiky.

Zvolené doporučené postupy:

- Kolorektales Karzinom (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., AWMF), verze 2.1, leden 2019, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
- Self expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE), 2020, <https://www.esge.com/self-expandable-metal-stents-for-obstructing-colonic-and-extracolonic-cancer-esge-guideline-update-2020/>

Zdroje vyhledávací strategie

Agency for Quality in Medicine	http://www.aeqz.de
American Collage of Radiology	https://acsearch.acr.org/list
American Society of Clinical Oncology	https://www.asco.org/practice-guidelines
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	https://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html
Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA)	http://www.euskadi.eus/information/clinical-practice-guidelines/web01-a3ikeost/en/
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud	http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica
BIGG international database of GRADE guidelines	http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/
British Columbia Guidelines	https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/guidelines-by-alphabetical-listing#D
Canadian Agency for Drugs and Technology in Health	https://www.cadth.ca/
Cancer Council Australia	https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines#_ga=2.248603908.2081519045.1559723935-509734785.1559723935
CiSMef	https://www.cismef.org/cismef/
CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines	https://joulecma.ca/cpg/homepage
Česká gastroenterologická společnost	https://www.cgs-cls.cz/vzdelavani/guidelines/
Dynamed	https://www.dynamed.com/
ESMO Clinical Practice Guidelines	https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic
European Society of Gastrointestinal Endoscopy	https://www.esge.com/esge-guidelines.html
Fondos Nacional de Recursos, Uruguay	http://www.fnr.gub.uy/publicacionesFNR_

Food and Drug Administration	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents#guidancesearch
Guías de práctica clínica, Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica
Guías de práctica clínica, Argentina	http://www.afam.org.ar/guias.html
Guías de práctica clínica, Argentina	http://www.msal.gob.ar/ent/index.php/informacion-equipos-de-salud/guias-de-practica-clinica
Guías de práctica clínica, Argentina	http://www.hospitalneuquen.org.ar/institucional/sistema-de-salud/gpc/?cp_gu-as-de-pr-ctica-clinica=1
Guideline Central	https://www.guidelinecentral.com/
Haute Autorité de Santé (HAS)	https://www.has-sante.fr/
Health Quality Ontario	https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Reviews-And-Recommendations
Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia (MaHTAS)	http://www.moh.gov.my/index.php/pages/view/135?mid=67
Health Technology Wales	http://www.healthtechnology.wales/reports-guidance/?searchTerm=breastfeeding&formSubmitted=yes
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux	https://www.inesss.qc.ca/outils-cliniques/outils-cliniques/outils-par-types/guides-dusage-optimal.html
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	https://www.icsi.org/guidelines/
Käypä hoito, Duodecim	https://www.kaypahoito.fi/suositukset
La Société Nationale Française de Gastroentérologie	https://www.snfge.org/
Leitlinienprogramm Onkologie	https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/
MAGICapp	https://app.magicapp.org/app#/guidelines
Medscape	https://reference.medscape.com/features/guidelines
Ministère de la santé et des services sociaux du Québec	https://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/lutte-contre-le-cancer/guides-du-comite-de-l-evolution-de-la-pratique-en-oncologie-cepo/
Ministerio de Salud Pública, Uruguay	https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/areas-programas-salud
Ministry of Health, New Zealand	https://www.health.govt.nz/publications
Ministry of Health, Singapore	https://www.moh.gov.sg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical
Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP 2022, 28. aktualizace	https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarnitym/personalizovana-onkologie/modra-knihacos/aktualni-vydani-modre-knihy/
National Comprehensive Cancer Network, USA	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
National Health and Medical Research Council, Australia	https://www.nhmrc.gov.au/
National Institute for Clinical Evidence (NICE)	https://www.nice.org.uk/guidance
National Patient Safety Office, Ireland	https://health.gov.ie/national-patient-safety-office/ncec/national-clinical-guidelines/
Nederland huisartsen genootschap	https://www.nhg.org/

Norwegian Institute of Public Health (NIPH)	https://www.fhi.no/en/qk/HTA/
Odborná lékařská společnost ČLS JEP	https://www.cls.cz/
ONCOLINE	https://www.oncoline.nl/index.php
Registered Nurses Association of Ontario	http://www.rnao.org
Richtlijndatabase	https://richtlijndatabase.nl/
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	https://www.sign.ac.uk/
SNLG dell'Istituto Superiore di Sanità	https://snlg.iss.it/?cat=59
Sundhedsstyrelsen, Denmark	https://www.sst.dk/da/Opgaver/Patientforloeb-og-kvalitet/Nationale-kliniske-retningslinjer-NKR
Štandardné postupy v zdravotníctve	https://www.standardnepostupy.sk/standardnepostupy-v-zdravotnictve/
The GIN international guideline library	https://guidelines.ebmportal.com/
United European Gastroenterology	https://www.ueg.eu/quality-of-care/guidelines/
United Healthcare	https://www.uhcprovider.com/en/policies-protocols/clinical-guidelines.html
VA/DoD Clinical Practice Guidelines	https://www.healthquality.va.gov/index.asp
World Gastroenterology Organisation	http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines
World Health Organisation	https://www.who.int/publications/guidelines/en/

Výsledek vyhledávání

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)
→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013)

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review*
→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*
→ tvorba nového KDP

neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review*
→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*
→ tvorba nového KDP

* Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následné zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP

Kritické hodnocení existujících KDP

Bylo provedeno kritické hodnocení relevantních KDP „Kolorektales Karzinom“ (AWMF) a „Self expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer“ (ESGE) a aktuálního vydání Modré knihy České onkologické společnosti (ČOS) ČLS JEP z hlediska kvality, aktuálnosti, obsahu, shody a přijatelnosti/použitelnosti všech doporučení ve zdrojovém KDP.

Hodnocení kvality: Kvalita zdrojových KDP byla zhodnocena standardizovaným nástrojem AGREE II (viz Příloha A). Hodnocení kvality provedli 2 hodnotitelé. Celkově byly oba hodnocené klinické doporučené postupy doporučeny k používání v praxi a jsou vhodné k adaptaci pro používání v České republice.

Hodnocení aktuálnosti: Zhodnocení aktuálnosti zdrojového KDP bylo provedeno srovnáním KDP s českými doporučeními pro diagnostiku a léčbu pozdního kolorektálního karcinomu, které připravuje Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP, Česká chirurgická společnost ČLS JEP, Česká onkologická společnost ČLS JEP, Radiologická společnost ČLS JEP a Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP; a dále doporučeními mezinárodními (ESMO guidelines, NCCN guidelines, SIGN guidelines). Výsledek hodnocení aktuálnosti: Identifikovaný německý KDP byl dokončen a zveřejněn v roce 2019 a je nejaktuálnější ve srovnání s českými a zahraničními KDP. Frekvence aktualizace posuzovaného KDP je stanovena na 3 roky. KDP od společnosti ESGE byl rovněž sledován jako aktuální vzhledem k roku aktualizace 2020 a žádným novým vědeckým důkazům, které by mohly potenciálně změnit znění doporučení. Nejaktuálnější vydání Modré knihy ČOS ČLS JEP je platné od 1.3.2022 a je aktualizované jednou ročně.

Hodnocení obsahu: Zhodnocení obsahu zdrojového KDP bylo provedeno porovnáním zaměření a klinických oblastí zdrojového KDP včetně jeho doporučení se zaměřením a klinickými oblastmi připravovaného českého KDP. Výsledek hodnocení obsahu: Zaměření a formulování klinických oblastí v posuzovaném KDP se shodují se zaměřením a specifikací klinických oblastí připravovaného českého KDP. Adaptace německého zdrojového KDP byla dále doplněna o jedno doporučení z druhého zdrojového KDP (Self expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer, ESGE), které je obsaženo v kapitole 2. Endoskopická léčba (klinická otázka 3).

Hodnocení shody: Bylo provedeno hodnocení shody mezi vyhledávací strategií a výběrem vědeckých důkazů, na základě kterých byla formulována doporučení. Dále pak byla hodnocena shoda mezi vybranými vědeckými důkazy a tím, jak tvůrci tyto důkazy shrnují a interpretují; a v neposlední řadě mezi interpretací důkazů a doporučeními. Výsledek hodnocení shody: Selektce vědeckých důkazů podkládající doporučení v posuzovaném KDP vychází ze senzitivní a transparentně dokumentované vyhledávací strategie. Až na několik drobných chyb byla nalezena shoda mezi vědeckými důkazy a jejich interpretací a také mezi samotnou formulací doporučení.

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení: Bylo provedeno hodnocení přijatelnosti a použitelnosti KDP. Výsledek hodnocení: Vzhledem k podobnosti zdravotnických systémů v Německu a České republice by KDP měl být zaveden do praxe (přijatelnost) a pracoviště, kterým je KDP určen, jsou schopná doporučení zavést do praxe (použitelnost).

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

Všichni členové týmu i panelu souhlasili s přijetím části doporučení zdrojového KDP „Kolorektales Karzinom“ (AWMF), která se vztahují k diagnostice a terapii pozdního kolorektálního karcinomu (viz specifikace klinických [guideline] oblastí výše). Adaptace německého zdrojového KDP byla dále doplněna o jedno doporučení z druhého zdrojového KDP (Self expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer, ESGE) a vybraná doporučení z Modré knihy ČOS ČLS JEP.

Metodika a metodologie tvorby zdrojového KDP

Na tvorbě zdrojových KDP^{6,7} se podílelo celé spektrum specialistů z oboru gastroenterologie, chirurgie, radiologie, onkologie a patologie, zabývající se problematikou kolorektálního karcinomu.

Metodika tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP,⁸ která vychází z metodiky GRADE. Pro jeho tvorbu byla použita metoda „adaptace“, která spočívá v systematickém robustním vyhledávání kvalitních zahraničních KDP a jejich přizpůsobení podmínkám českého zdravotnictví. Pro tento KDP byly vybrány 2 zdrojové postupy:

- Kolorektales Karzinom (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., AWMF), verze 2.1, leden 2019, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>⁶
- Self expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE), 2020, <https://www.esge.com/self-expandable-metal-stents-for-obstructing-colonic-and-extracolonic-cancer-esge-guideline-update-2020/>⁷

Doporučení byla kontrolována stran souladu s Modrou knihou

- Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP 2022, 28. aktualizace, <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>

Metodiky tvorby jednotlivých zdrojových KDP jsou uvedeny v příloze B. Postup od společnosti AWMF používá oxfordskou metodologii (Oxford Center for Evidence-Based Medicine) – odstupňování od úrovně důkazů 1 až 5, a pro sílu doporučení používá vlastní přístup se symboly A, B a 0 (silné, slabé a otevřené doporučení). Postup od společnosti ESGE používá metodiku GRADE.

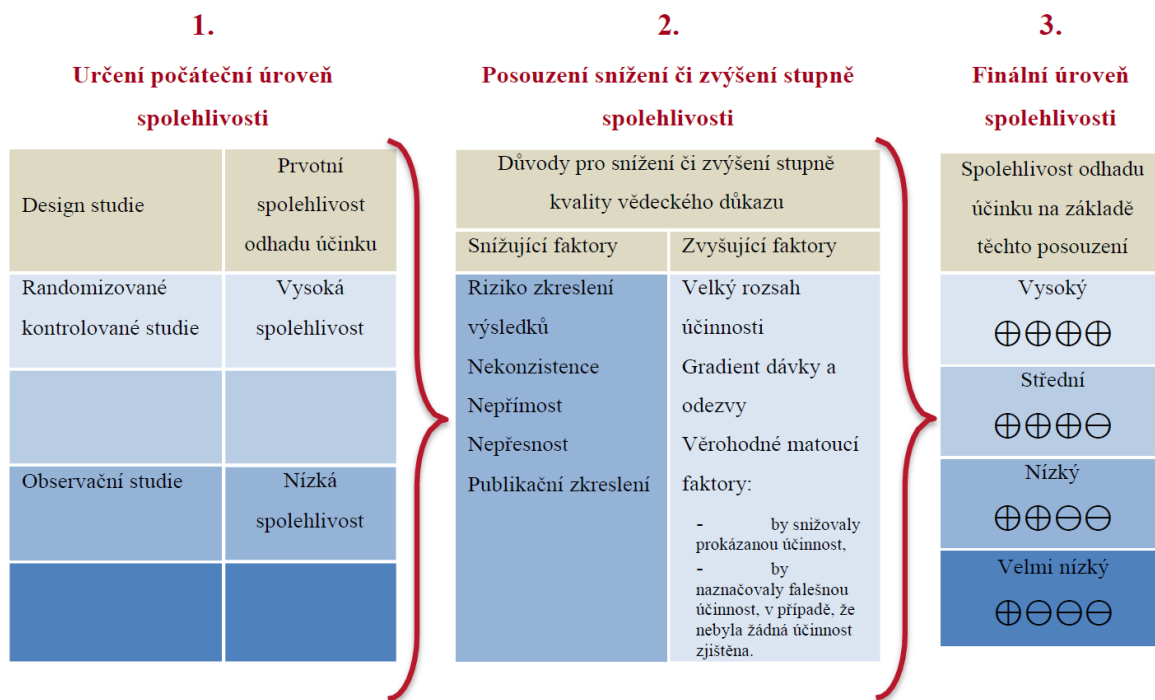
V KDP bylo využito přístupu tzv. vizuální transformace kvality studií a síly doporučení z původních metodik na metodiku GRADE, tj. použití stejných symbolů napříč KDP. Metodika GRADE je vysvětlena v kapitole *Interpretace doporučení dle GRADE – jistota důkazů a síla doporučení* a vizuální transformace v kapitole *Vizuální transformace jednotlivých metodik zdrojových KDP na GRADE*.

Interpretace doporučení dle GRADE – jistota důkazů a síla doporučení

Úroveň jistoty (neboli kvality) důkazů byla hodnocena přístupem GRADE již autory zdrojových KDP. Důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií jsou považovány za mající vysokou kvalitu a následně může dojít ke snížení hodnocení o maximálně tři stupně (na velmi nízkou kvalitu) v případě metodologických a jiných nedostatků. Důkazy z nerandomizovaných studií mají nízkou kvalitu a mohou

být sníženy o jeden stupeň v případě nedostatků a/nebo zvýšené o dva stupně v případě velkého účinku, gradientu dávky a odezvy nebo příznivých matoucích faktorů. Ve výsledku může být jistota důkazů pro randomizované i nerandomizované studie na škále od velmi nízké po vysokou (viz obrázek 4). Tabulka 1 uvádí definice jednotlivých úrovní jistoty důkazů dle GRADE.

Obrázek 4. Hodnocení úrovně jistoty (kvality) důkazů dle metodiky GRADE



Tabulka 1. Klasifikace jistoty důkazů dle GRADE

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně bude mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .	⊕⊖⊖⊖

Síla doporučení byla určena autorským týmem zdrojových KDP. Silné doporučení znamená, že všichni, nebo téměř všichni informovaní pacienti by se řídili daným doporučením. Pro lékaře to znamená, že postup podle daného doporučení je správným postupem u všech, nebo téměř všech pacientů vymezených v doporučení. Silná doporučení obvykle utvářejí indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Slabé doporučení znamená, že většina informovaných pacientů by se řídila doporučením, ale významná menšina by volila postup alternativní. Slabá doporučení by neměla sloužit jako základ pro tvorbu standardů péče. Síla doporučení nemusí souviset pouze s úrovní jistoty důkazů. I důkazy velmi nízké jistoty mohou vést k silnému doporučení a naopak.

Doporučení dále mohou být buď pro, nebo proti dané intervenci. Metodika GRADE používá pro klasifikaci síly doporučení slovní hodnocení a symboly, které jsou uvedené v tabulce 2.

Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	Doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	Navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	Navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	Doporučeno nedělat

U rozhodování o síle doporučení expertní panel zvažuje zejména přínos a riziko pro pacienta, proveditelnost a nákladovost terapie, rovný přístup k terapeutickému postupu, preference cílové populace (obvykle pacientů) a další důležité parametry (viz Tabulka 3). Podrobné vysvětlení úsudků autorských týmů zdrojových KDP je uvedeno u jednotlivých doporučení.

Tabulka 3. Klíčové domény zvážené při určování síly doporučení

Doména	Vysvětlení
Přínosy a rizika	Zvážení přínosů vs. rizik: Čím více převažují přínosy, tím je větší šance pro formulaci silného doporučení.
Hodnoty a preference (přijatelnost)	Pokud se jeví, že bude doporučení obecně přijato a vysoce ceněno, pravděpodobně bude silné. V případě, že jsou důvody pro nepřijetí doporučení, doporučení bude spíše podmíněné.
Náklady a finanční otázky (využití zdrojů)	Nižší náklady nebo vyšší nákladová efektivita bude pravděpodobně podkladem pro silné doporučení.
Proveditelnost	V případě, že je intervence aplikovatelná v prostředích, kde se očekává nejvyšší přínos, je pravděpodobně silné doporučení.

V KDP se nacházejí také tzv. doporučení dobré praxe označována zkratkou DDP. Jsou to sdělení autorských týmů zdrojových KDP, pro která nebyla systematicky prohledána vědecko-odborná literatura, ale vzhledem k důležitosti dané problematiky i přesto tvůrci KDP považovali za potřebné doporučení formulovat.

Vizuální transformace jednotlivých metodik zdrojových KDP na GRADE

Zdrojový doporučený postup společnosti AWMF

Ke zhodnocení rizika zkreslení a zmatení výsledků identifikovaných studií byl v tomto KDP použit systém Oxford Centre for Evidence-based Medicine ve verzi z roku 2009 (CEBM) (Oxfordské centrum pro medicínu založenou na důkazech) (Tabulka 5). Tento systém umožňuje klasifikovat úroveň různých typů vědeckých důkazů (účinnost léčby, prediktivní síla, diagnostická přesnost atd.). Výsledky klasifikace vědeckých důkazů lze nalézt v tabulkách důkazů ve zprávě k doporučenému postupu.

Tabulka 5. Schéma úrovně vědeckých důkazů; Oxfordské centrum pro medicínu založenou na důkazech (verze březen 2009)

Úroveň	Léčba/prevence, etiologie/riziko	Prognóza	Diagnóza	Diferenciální diagnóza/studie prevalence příznaků	Ekonomické analýzy a analýzy rozhodnutí

1a	SR (s homogenitou) z RCT studií	SR (s homogenitou), incepční kohortové studie; CDR validované pro vice populací	SR (s homogenitou) diagnostických studií první úrovně, CDR s 1b studiiemi z různých klinických center	SR (s homogenitou) prospektivních kohortových studií	SR (s homogenitou) ekonomických studií úrovně 1
1b	Jednotlivé RCT studie (s úzkým intervalem spolehlivosti)	Jednotlivé incepční kohortové studie s > 80 % follow- up; CDR validované pro jedinou populaci	Validační kohortové studie s dobrými referenčními standards; nebo testované CDR v rámci jednoho klinického centra	Prospektivní kohortové studie s dobrým follow- up	Analýza založená na klinicky senzibilních nákladech nebo alternativy; systematická review důkazů; a včetně vícecestných analýz citlivosti
2a	SR (s homogenitou) kohortových studií	SR (s homogenitou) retrospektivních kohortových studií nebo neléčených kontrol v rámci RCT studií	SR (s homogenitou) diagnostických studií úrovně > 2	SR (s homogenitou) studií úrovně 2 a lepších	SR (s homogenitou) ekonomických studií úrovně > 2
2b	Jednotlivé kohortové studie (včetně RCT studie s nízkou kvalitou, např. < 80 % follow-up)	Retrospektivní kohortové studie nebo follow-up neléčených pacientů v kontrolních skupinách RCT studií; derivace CDR nebo CDR validované jen na části výzkumného vzorku	Explorační kohortová studie s dobrými referenčními standards; derivace CDR, nebo CDR validované jen na části výzkumného vzorku či databází	Retrospektivní kohortová studie nebo slabý follow- up	Analýza založená na klinicky senzibilních nákladech nebo alternativy; omezená review důkazů, nebo jediná studie, a včetně vícecestných analýz citlivosti
2c	Výzkum o „výstupech“, ekologické studie	Výzkum o „výstupech“		Ekologické studie	Audit nebo výzkum o „výstupech“
3a	SR (s homogenitou) studií případů a kontrol		SR (s homogenitou) ze studií 3b nebo lepších	SR (s homogenitou) ze studií 3b nebo lepších	SR (s homogenitou) ze studií 3b nebo lepších
3b	Jednotlivé studie případů a kontrol		Nekonektivní studie; nebo studie se nekonzistentně aplikovanými referenčními standards	Nekonektivní kohortové studie; nebo velmi malá populace	Analýza založená na omezených alternativách nebo nákladech, slabá kvalita odhadů dat, ale včetně analýz citlivosti obsahujících klinicky

					senzibilní variace
4	Série případů (a slabší kohortové studie a studie případů a kontrol)	Série případů (a slabší prognostické kohortové studie)	Série případů, slabší nebo ne nezávislý referenční standard	Série případů nebo náhradní/zastaralé referenční standardy	Analyzováno bez analýzy citlivosti
5	Názory expertů bez vyjádřeného kritického hodnocení nebo založené na fyziologii, základní výzkum nebo „prvotní principy“	Názory expertů bez vyjádřeného kritického hodnocení nebo založené na fyziologii, základní výzkum nebo „prvotní principy“	Názory expertů bez vyjádřeného kritického hodnocení nebo založené na fyziologii, základní výzkum nebo „prvotní principy“	Názory expertů bez vyjádřeného kritického hodnocení nebo založené na fyziologii, základní výzkum nebo „prvotní principy“	Názory expertů bez vyjádřeného kritického hodnocení nebo založené na fyziologii, základní výzkum nebo „prvotní principy“

CDR – ‘clinical decision rule’, pravidlo klinického rozhodování (Algoritmy nebo skórovací systémy pro určování prognostického odhadu nebo diagnostické kategorie.)

Způsob vizuální transformace kvality důkazů je uveden v tabulce 6.

Tabulka 6. Transformace stupně důkazu dle Oxford CEBM na GRADE

Oxford	GRADE		
Úroveň důkazu	Jistota důkazů	Symbol	Vysvětlení
1a	Vysoká kvalita/high	⊕⊕⊕⊕	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.
1b			
1c	Střední kvalita/moderate	⊕⊕⊕⊖	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
2a			
2b	Nízká kvalita/low	⊕⊕⊖⊖	Další výzkum velmi pravděpodobně bude mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
2c			
3a			
3b	Velmi nízká kvalita/very low	⊕⊖⊖⊖	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .
4			
5	Bez vědeckých důkazů	DDP	Literatura nebyla prohledána nebo nebyly nalezené žádné důkazy. Doporučení je založeno jen na shodě expertů nebo expertních důkazech.

Na základě kvality vědeckých důkazů byla stanovena síla doporučení (viz tabulka 7). Samotná doporučení byla formulována dle jeho síly.

Tabulka 7. Schéma klasifikace doporučení

Síla doporučení	Vysvětlení	Způsob vyjádření
A	Silné doporučení	Má se udělat
B	Doporučení	Mělo by se udělat
0	Otevřené doporučení	Mohlo by se udělat/nedělat

Způsob vizuální transformace síly doporučení je uveden v tabulce 8.

Tabulka 8. Transformace síly doporučení dle AWMF metodiky na GRADE

AWMF		GRADE	
Síla doporučení	Vysvětlení	Síla doporučení	Symbol
A	Silné doporučení	Silné doporučení PRO	↑↑

B	Doporučení	Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?
O	Otevřené doporučení	Bez doporučení	?
B	Doporučení	Slabé/podmíněné PROTI	↓?
A	Silné doporučení	Silné doporučení PROTI	↓↓

Všechna doporučení ve zdrojovém KDP byla posouzena a schválena zástupci s hlasovacím právem formou konsensuální konference, moderované certifikovanými poradci, dle pravidel německého programu KDP v onkologii „Leitlinienprogramm Onkologie“. Na základě hlasování byla každému doporučení založeném na vědeckých důkazech přiřazena konsensuální síla (viz tabulka 9).

Tabulka 9. Síla konsensu v rámci strukturované konference oprávněných hlasujících.

Síla konsensu	Procentuální souhlas
Silný konsensus	> 95 % oprávněných hlasujících
Konsensus	75–95 % oprávněných hlasujících
Většinový souhlas	50–75 % oprávněných hlasujících
Neshoda	< 50 % oprávněných hlasujících

Konsenzus expertů – stanoviska/doporučení, u nichž bylo posouzení založeno na konsensu skupiny odborníků připravujících tyto doporučené postupy, byla označena jako expertní konsensus (EK). Pro EK nebylo provedeno systematické review. Doporučení založená na EK nepoužívají symboly ani písmena, které by představovaly sílu doporučení a kvalitu důkazů. Tato stanoviska označujeme jako doporučení dobré praxe (DDP).

Metodika vypracování epidemiologické analýzy dat

Metodika epidemiologické analýzy se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického systému (NZIS) a národních zdravotních registrů.

Národní onkologický registr (NOR) představuje celoplošný populační registr, jehož účelem je registrace onkologických onemocnění a periodické sledování jejich dalšího vývoje. NOR poskytuje souhrnné údaje pro statistické přehledy na národní i mezinárodní úrovni, dále pro epidemiologické studie a zdravotnický výzkum. Údaje NOR slouží také k podpoře včasné diagnostiky a léčby novotvarů a přednádorových stavů, ke sledování trendů jejich výskytu, příčinných faktorů a společenských důsledků. Pro analýzu jsou k dispozici uzavřená data od roku 1977 do roku 2016. NOR poskytuje epidemiologická data k novotvarům zahrnující: i) incidenci, prevalenci a mortalitu nádorových onemocnění; ii) diagnózu dle MKN10; iii) diagnózu dle MKN-O (morfolgie, topografie, biologické chování, grade); iv) rozsah solidních novotvarů podle TNM (klinické TNM, pooperační TNM, stadium onemocnění); v) primární léčbu – operace, chemoterapie, radioterapie, hormonoterapie, jiná léčba; vi) zdravotnické zařízení zodpovědné za diagnostiku a jednotlivé typy léčby.

Tato analýza je založena pouze na datech z NOR, protože identifikace dalších potřebných údajů o poskytnuté léčebné péči, zejména identifikace endoskopických výkonů ve vztahu k diagnostice a léčbě časných nádorů kolorekta, je v dostupných datech Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS) a Národního registru hospitalizovaných (NRHOSP) obtížná a mohla by poskytnout nepřesné a zavádějící informace.

Do registru jsou zahrnuti pacienti s diagnózami:

- Populace s rizikem kolorektálního karcinomu
- Pacient se symptomy kolorektálního karcinomu, u kterého nelze provést koloskopii
- Pacient s poruchou pasáže jako prvním projevem kolorektálního karcinomu
- Pacient s diagnostikovaným kolorektálním karcinomem
- Dispenzarizovaný pacient s kolorektálním karcinomem
- Léčený pacient s kolorektálním karcinomem
- Populace s lokálně pokročilým kolorektálním karcinomem bez známek generalizace
- Populace s peritoneální karcinomatózou
- Populace s mnohočetnými nádory tlustého střeva a konečníku
- Pacienti s hereditárním nonpolypózním karcinomem (HNPC)
- Pacienti s kolorektálním karcinomem po chirurgické léčbě
- Pacienti v klinickém stadiu III
- Pacienti s nádorem rekta v klinickém stadiu III
- Pacienti s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu k intenzifikované multimodální léčbě
- Pacienti se synchronními jaterními metastázami kolorektálního karcinomu
- Pacienti s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu k lokálně ablačním metodám
- Pacienti v klinickém stadiu IV

Doporučení

V této části jsou prezentována doporučení z vybraných zdrojových KDP. Každá následující podkapitola začíná stanovením klinické otázky a formulovaným doporučením se symboly pro úroveň jistoty důkazů a síly doporučení dle metodiky GRADE. Poté následuje zdůvodnění doporučení. Tyto části jsou překladem zdrojových KDP doplněným v některých případech o poznámky a komentáře českého autorského týmu.

1. Endoskopie: diagnostika

Klinická otázka 1

Jaká existují doporučení v oblasti endoskopie u diagnostiky kolorektálního karcinomu stadia III. a IV.?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Následující vyšetření mají být povinnou součástí předoperačního hodnocení pacientů s kolorektálním karcinomem:				
<ul style="list-style-type: none"> Digitální rektální vyšetření 	5	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
<ul style="list-style-type: none"> Totální koloskopie s biopsií nádoru 	4	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<ul style="list-style-type: none"> U inkompletní koloskopie z důvodu stenozujícího nádoru by měla být provedena totální koloskopie za 3–6 měsíců pooperačně 	3b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Zdůvodnění

Digitální rektální vyšetření umožňuje iniciační posouzení funkce svěračů, hloubky infiltrace u karcinomu rekta a umožňuje posouzení možnosti retence svěračů. Před chirurgickou léčbou pacienta s kolorektálním karcinomem je nutné provést totální koloskopii s biopsií nádoru. Až u 5 % pacientů s kolorektálním karcinomem jsou přítomny synchronní nádory.^{9–11} Z důvodu možnosti přehlédnutí synchronních nádorů během intraoperačního vyšetření chirurgem by měla být předoperačně provedena totální koloskopie s inspekcí céka. Pokud není totální koloskopie z technických důvodů možná, měla by být použita alternativní vyšetřovací metoda (CT nebo MRI kolografie).

Klinická otázka 2

Jaký je optimální postup v případě stenozujícího kolorektálního karcinomu, který není přístupný pro endoskop?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
V případě inkompletní koloskopie z důvodu stenozujícího nádoru by mohla být předoperačně doplněna CT nebo MRI kolografie. Totální koloskopie by mohla být provedena pooperačně.	4	0	⊕⊕⊕⊕	?
U inkompletní koloskopie z jiných důvodů (například srůsty), by měla být předoperačně doplněna CT nebo MRI kolografie.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění

V těchto případech je virtuální kolografie slibnou alternativní vyšetřovací metodou.¹² Pokud není možné provést totální koloskopii z důvodu stenózy nebo jiných příčin, měla by být provedena totální koloskopie 3 až 6 měsíců po chirurgické resekci. Irigografie tlustého střeva se nedoporučuje vzhledem k tomu, že má malou výpovědní hodnotu a v případě stenóz existuje riziko nebezpečí ileu.

2. Endoskopická léčba

Klinická otázka 3

U pacientů s poruchou pasáže jako prvním projevem kolorektálního karcinomu je doporučeno zavedení samoexpandibilního metalického stentu (SEMS), nebo operace?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Stentování tlustého střeva a konečníku je vyhrazeno pacientům s klinickými a radiologickými příznaky maligní neprůchodnosti tlustého střeva, bez známek perforace. Je indikováno v rámci paliativní léčby neresekabilního kolorektálního karcinomu a/nebo u potenciálně resekabilního kolorektálního karcinomu v rámci přemostění k operaci u pacientů s vysokým chirurgickým rizikem. Umístění profylaktického stentu není doporučeno.	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Zdroj doporučení: „Self expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer“ (ESGE)

Zdůvodnění

Stentování tlustého střeva a konečníku je indikováno pouze u pacientů s obstrukčními symptomy i radiologickými nálezy podezřelými z maligní obstrukce tlustého střeva. Převládá riziko obstrukce střeva nádorem u pacientů primárně léčených chemoterapií kvůli metastazujícímu kolorektálnímu karcinomu.¹³ Neprostupnost pro koloskop, tzn. stav, kdy nádorová obstrukce není propustná pro koloskop, je považována za rizikový faktor pro rozvoj symptomatické střevní obstrukce při léčbě primární chemoterapií.^{14–16} Nicméně profylaktický stenting pro pacienty s maligním tlustým stěvem bez průkazu symptomatické obstrukce se důrazně nedoporučuje vzhledem k potenciálním rizikům stentování tlustého střeva. Jedinou absolutní kontraindikací pro stentování tlustého střeva je perforace. Kromě toho je stentování tlustého střeva méně úspěšné u pacientů s peritoneálními metastázami a nádory v blízkosti análního okraje (< 5 cm), druhý případ kvůli tenesmu.^{17–19} Neexistuje žádná vysoce kvalitní literatura, která by klasifikovala závažnost střevní obstrukce. Japonská skupina vyvinula ColoRectal Obstruction Bodovací systém (CROSS) zaměřený na pomoc při hodnocení závažnosti obstrukce tlustého střeva.²⁰ Ve studiích, které srovnávají výsledky celkové a mezisoučtové obstrukce, byly použity různé definice (např. založené na symptomech, radiologické nebo endoskopické nálezy) a hlášeny nekonzistentní výsledky. Zvyšující se věk a klasifikace Americké společnosti anesteziologů (ASA) ≥ III neovlivňují výsledek stentování (tj. klinický úspěch a komplikace) v několika observačních studiích,^{21–26} ačkoli to jsou dobře známé rizikové faktory pro pooperační mortalitu po chirurgické léčbě obstrukce tlustého střeva.^{27–29} Zavedení kolonického stentu má být zváženo v rámci multidisciplinárního přístupu jako alternativa chirurgické stomie.

Hlavní indikací je symptomatická maligní obstrukce levého tračníku bez známek perforace. Zavedení stentu může sloužit jako „bridge“ k elektivní operaci nebo definitivní paliativní řešení. Zavedení kolonického stentu v této indikaci vyžaduje přítomnost expertního endoskopisty.

3. Diagnostika

Klinická otázka 4

Jaké jsou doporučené diagnostické metody v rámci zhodnocení rozsahu postižení u pacientů trpících kolorektálním karcinomem stadia III. a IV.?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Metodou první volby pro předoperační staging u kolorektálního karcinomu stadium III. a IV. by mělo být CT vyšetření břicha, pánve a hrudníku s intravenózním podáním kontrastní látky.	EK 75–95 %		DDP	

Souhrn důkazů

Doporučení ke klinické otázce bylo upraveno autorským týmem vzhledem k praxi, která je používána v ČR (viz příloha B).

Zdůvodnění

V rámci předoperačního zhodnocení rozsahu onemocnění kolorektálním karcinomem je indikované vyšetření břicha a pánve výpočetní tomografií, resp. vyšetření hrudníku touto metodou (MDCT břicha a pánve, MDCT hrudníku, postup dle Národních radiologických standardů – NRS).

Úkolem zobrazovacích metod je posoudit, zda jsou, či nejsou přítomné vzdálené metastázy. V době diagnostiky KRK má 25 % pacientů vzdálené metastázy, 13 % v jednom orgánu, 12 % ve více orgánech či na peritoneu. Metastázy v játrech jsou u 19 %, v plicích u 3 % a na peritoneu u 9 % nemocných. U karcinomu rekta je incidence vzdálených metastáz v době diagnostiky 18 %, 12 % v jednom orgánu a 6 % ve více jak jednom orgánu. V 15 % jsou metastázy v játrech, ve 4 % v plicích (data z Clinical Cancer Registry of the Surgical University Clinic Erlangen-Nürnberg).

Ultrazvuk má pro diagnostiku metastáz do jater sensitivitu 63–86 %, specificitu 98 %.^{30–32} MDCT břicha a pánve má sensitivitu 75–83 %, specificitu 95–98 % a mělo by být využíváno, pokud je nález na ultrazvuku nejasný.^{30,33} Rozsah jaterních metastáz, jejich přesnou lokalizaci, vztah k dolní duté žíle, jaterním žilám a strukturám jaterního hilu lze nejlépe odhadnout pomocí magnetické rezonance jater (MR) a MDCT. Sensitivita a specificita MR je 80–88 % a 93–97 %, MDCT 74–84 %, resp. 95–96 %.^{30,33} Ultrazvukové vyšetření jater s kontrastní látkou (CEUS) má senzitivitu 83–86 % a specificitu 94–98 %, tedy podobnou jako MR, ale u MR, a ještě více u CEUS záleží na protokolu a zkušenostech.^{31,32,34}

Jelikož MDCT je metoda, která také poskytuje informace o lokálním šíření nádoru, je tendence v primární diagnostice implementovat MDCT na místo abdominálního ultrazvuku. Ale studie ukazují, že jenom u několika nemocných s KRK, kteří měli provedeno rutinně před léčbou MDCT, došlo ke změně léčby (6, 7).^{35,36}

Toto doporučení odpovídá doporučení ECR a RSNA. Rychlé rozšiřování MR a PET tento pohled ale mění, byť zatím není dostatečný počet studií, které by toto potvrzovaly. V rámci ČR je velká dostupnost MR i PET/PET-CT, a proto by mělo být toto vyšetření nasazeno při nejasných nálezech. Další aspekt, který je nutné vzít v potaz, je radiační zátěž. Ta je pro MR vyšetření nulová, při PET vyšetření je pak menší než při CT. Počet ultrazvukových (UZ) vyšetření jater je vysoký. Ultrazvukové vyšetření by mělo být prováděné u těchto nemocných jako cílené vyšetření na pracovištích, kde je rutinně využíváno i kontrastní ultrazvukové vyšetření a kde je dostatečně kvalitní dokumentace UZ uložená v digitálních archivu PACS (Picture Archiving Communication Systém).

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Předoperační stagingové MDCT může dobře odlišit nádor ohraničený na stěnu střeva a prorůstající do okolí (penetrující střevní stěnu). MDCT ale nedokáže signifikantně zhodnotit stav uzlin. Nejlepší výsledky jsou dosaženy při využití MDCT a standardizovaných protokolů vyšetření.	EK 75–95 %		DDP	

Zdůvodnění

Validita předoperačního abdominálního ultrazvuku je nedostatečná.

MDCT má ale vysokou sensitivitu (86 %) a specificitu (78 %) pro posouzení lokálního šíření nádoru. Data pro posouzení senzitivity MDCT pro T staging neexistují. Pro hodnocení metastáz do uzlin má MDCT sensitivitu malou (70 %), specificita je ale 78 %.³⁶

U karcinomu rekta je MR pánve (postup dle MR protokolů) metodou s nejvyšší přesností. Pomocí magnetické rezonance lze nejlépe posoudit šíření nádoru do okolí a prorůstání mezorektální fascií. MR je také nejpřesnější metodou pro posouzení šíření metastáz do uzlin, transrektální sonografie je pro toto hodnocení nedostatečná metoda. MDCT hrudníku, břicha a pánve je základní zobrazovací diagnostickou metodou k určení klinického stadia kolorektálního karcinomu před operací. MR pánve je základní diagnostickou metodou pro stanovení lokální pokročilosti karcinomu rekta.

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
PET-CT nemá relevantní význam pro další terapeutické rozhodování u nemocných s nově diagnostikovaným KRK stadia III. a IV.	2b	Neurčeno	⊕⊕⊖⊖	↓↓

Zdůvodnění

Na základě 15 prospektivních a 5 retrospektivních studií (13 se týkalo karcinomu tlustého střeva a rekta, 7 pouze karcinomu rekta, PET-CT bylo porovnáváno s CT +/- dalšími modalitami ve 14 studiích a s MR ve 3 studiích) se jeví, že senzitivita PET-CT pro posouzení vzdálených metastáz je vysoká (75–

100 %) (1, 6),^{37,38} ale není vyšší než u MDCT a MR.^{39–42} Data zatím neukazují přínos PET-CT/PET-MR v primární diagnostice KRK. Ve studiích, ve kterých bylo využito MDCT, není patrný signifikantní rozdíl mezi MDCT a PET-CT.^{39,40} Senzitivita PET-CT pro diagnostiku metastáz do lymfatických uzlin se pohybuje od v rozmezí 29–85 %, ^{37–45} v novějších studiích je ale okolo 85 %. PET-CT vede ke změně léčebné strategie ve 2–27 %.^{38–40,42}

Rychlé rozšiřování a vývoj PET tento pohled ale mění, byť zatím není dostatečný počet studií, které by toto potvrzovaly. V rámci ČR je velká dostupnost PET, a proto by mělo být toto vyšetření nasazeno nejméně v rámci KOC. Další aspekt, který je nutné vzít v potaz, je radiační zátěž. Ta je pro MR vyšetření nulová, při PET-CT vyšetření lze provádět high dose PET/CT s větší radiační zátěží nebo méně zatěžující low dose PET/CT. Vzhledem k nejasnému přínosu PET-CT v rámci stagingu nové diagnostikovaného kolorektálního karcinomu není PET-CT indikované k odlišení stadia II a III. Pokud není na CT břicha nebo na MR pánve přítomna lymfadenopatie, tak je rozhodující až histologické vyšetření uzlin.

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
PET-CT by mohlo být provedeno u nemocných s resekalibilními jaterními metastázami s cílem zabránit zbytečným operacím.	2b	0	⊕⊕⊖⊖	?
PET-CT nemá být prováděno během 4 týdnů po předchozí chemoterapii či biologické léčbě, jelikož má během této doby výrazně menší senzitivitu.	2b	A	⊕⊕⊖⊖	↓↓

Zdůvodnění

PET/PET-CT/PET-MR je vhodná metoda před resekcí jaterních metastáz, jelikož dokáže zabránit zbytečné laparotomii. PET/PET-CT/PET-MR nemá být provedeno během čtyř týdnů chemoterapii / biologické léčbě. PET/PET-CT/PET-MR má význam pro diagnostiku relapsu KRK.^{46–54} Při využití PET dochází ke snížení zbytečných laparotomií (ze 45 % na 28 %).⁴⁷

V podmínkách České republiky lze zvláště v těchto případech podle klinické potřeby využít celotělové PET-MR vyšetření.

Klinická otázka 5

Jaká jsou specifika v doporučeních týkajících se diagnostiky karcinomu rekta?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Diagnostika může zahrnovat rigidní rektoskopii, pomocí které mají být stanoveny hranice nádoru a jeho distální okraj.	EK > 95 %		DDP	

Pro lokální staging by mělo být přednostně využíváno MR vyšetření. Pokud je podezření na T1 nádor, pak může být doplněn endoskopický ultrazvuk.	2b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
CT není dostatečná metoda pro T staging karcinomu rektu.	3	Neurčeno	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Přesnost všech zobrazovacích metod pro vyšetření lymfatických uzlin je velmi diskutabilní.	2b	Neurčeno	⊕⊕⊕⊕	↓?
Popis musí zahrnovat jasnou informaci o vzdálenosti nádoru od mezorektální fascie.	EK > 95 %		DDP	

Zdůvodnění

Přesnost jednotlivých metod záleží na kvalitě vybavení (spirální CT, MDCT, typ protokolu, software) a zkušenostech pracoviště. Metaanalýzy, které analyzují data z endosonografie, MR a MDCT, ukazují, že endosonografie má nejvyšší přesnost pro T1 karcinom.^{55,56} Pro odlišení stadií T2 a T3 byla endosonografie více senzitivní.⁵⁵ Pro odlišení T4 stadia je nejpřesnější MR (2). Pro posouzení infiltrace mezorektální fascie je také nejvíce přesné MR.^{57–61} Přesnost MDCT byla daleko nižší.⁶² Pro zobrazení lymfatických uzlin je senzitivita a specificita všech metod neostatečná (55–73 %, 74–78 %).^{55,56}

Pro lokální staging rektálního karcinomu by mělo být využíváno přednostně MR. MDCT není vhodná metoda pro T staging karcinomu rektu. Přesnost zobrazovacích metod pro posuzování lymfatických uzlin je sporná. V popisu musí být vždy informace o postižení mezorektální fascie a vzdálenosti nádoru od fascie.

4. Předoperační diagnostika a chirurgická léčba

Klinická otázka 6

Za jakých podmínek je možné u pacientů s peritoneální karcinomatózou provést cytoreduktivní operaci s následnou hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) v komparaci s jinými léčebnými postupy?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>U nemocných s ohraničenou peritoneální karcinomatózou lze provést cytoreduktivní operaci s následnou hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC), pokud jsou splněny následující podmínky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCI (peritoneální „cancer index“) < 20; • Nejsou přítomny extraabdominální metastázy; • Nádor lze kompletně makroskopicky odstranit nebo zničit všechnu nádorovou tkáň; • Léčbu poskytuje specializované pracoviště. Léčba by měla být prováděna jako součást klinických studií. 	2a	0	⊕⊕⊕⊖	?

Zdůvodnění

V pouze jediné randomizované studii jsou výsledky srovnávající systémové chemoterapie a cytoreduktivní chirurgie s HIPEC.⁴³ Ta prokázala významně lepší dlouhodobé přežití po systémové léčbě.³⁸ Po úplném makroskopickém odstranění nádoru dosáhlo přežití 45 %, nemocní v kontrolním rameni dostali pouze systémovou léčbu na bázi 5-FU. Přes slibné výsledky z řady nerandomizovaných studií⁴⁴ nelze identifikovat nemocné, kteří budou profitovat z chirurgické léčby s HIPEC ve srovnání s moderní systémovou chemoterapií. Když nádor adhezuje k sousedním orgánům, nelze z makroskopického ohledání posoudit, zda se jedná o infiltraci, nebo pouze o peritumorózní zánětlivou reakci. Biopsie a vyšetření ze zmrazených vzorků se v žádném případě nemají provádět pro možnost nádorového rozsevu, který může vést k omezenému přežití.⁶³ Ve všech případech adhezijících nádorů je indikována en-bloc resekce těchto orgánů nebo dalších tkání (multiviscerální resekce). V případě karcinomu rekta může být nezbytná úplná pánevní exenterace. U mnohočetných karcinomů tlustého střeva a rekta nemusí být vždy provedena kolektomie, ale každý nádor může být ošetřen dle pravidel jednotlivě. To může vyžadovat konstrukci více anastomóz. Akutní operace v případě ileu, perforace nádoru nebo distenční perforace střeva záleží na situaci. Pokud to je možné, je optimálním řešením radikální resekce podle standardních onkochirurgických pravidel. V pečlivě vybraných případech lze při nádorovém ileu zvažovat zavedení endoluminálního stentu.⁴⁵ Ileus při karcinomu rekta provází velmi pokročilé případy, proto je téměř vždy třeba zvažovat provedení stomie a pak neoadjuvantní radio/chemoterapii. Operačním řešením je v takové situaci kolostomie v pravé polovině tlustého střeva. Krvácení z nádoru je výjimečné, zřídka důvodem v rozhodování o vedení léčby.

Klinická otázka 7

Jakou intervenci lze doporučit u pacientů ve IV. stadiu s extenzivním jaterním postižením a asymptomatickým primárním nádorem (bez stenotických symptomů, bez krvácení vyžadujícího transfuze)?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Nemocní ve IV. stadiu s extenzivním jaterním postižením a asymptomatickým primárním nádorem (bez stenotických symptomů, bez krvácení vyžadujícího transfuze) mohou podstoupit protinádorovou farmakoterapii bez resekce primárního nádoru.	4	0	⊕⊕⊕⊕	?

Zdůvodnění

Extenzivní neresekabilní vzdálené metastázy obvykle determinují prognózu nemocných s tímto typem metastáz. Při ileu nebo krvácení je nezbytná resekce. Není dosud prokázáno, jaký prospěch přináší resekce při asymptomatickém primárním nádoru. Operace vede k odkladu protinádorové farmakoterapie. Meta-analýza v sedmi z osmi retrospektivních studií z let 1985–2005 prokázala delší přežití, byl-li nádor resekován.⁴² Protože tyto studie nebyly randomizovány, není známo, jaké důvody vedly k zařazení primárně k operaci, nebo chemoterapii. Medián přežití po 6 měsících se u některých skupin zdá nižší, než lze očekávat po dnešních chemoterapeutických režimech. Riziko, že pro ileus nebo perforaci bude nutné během chemoterapie provést operaci, je podle současných dat malé (kolem 7 %).⁶⁴ Má se za potvrzené, že chemoterapie při mnohočetném metastatickém postižení je možná při zachování asymptomatického primárního nádoru. Vliv resekce při takovém postižení byl naposledy podrobně zkoumán v randomizované studii (Synchronous-study, study number ISRCTN30964555).

Klinická otázka 8

Jaké je riziko recidivy, komplikací, funkčního výsledku a jaká je následná péče u pacientů s HNPCC po provedené profylaktické kolektomie nebo proktokolektomie v komparaci se subtotální kolektomií?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Profylaktická kolektomie nebo proktokolektomie při HNPCC nemusí být provedena. Při nádoru nemusí být provedena subtotální kolektomie, ale rozsah výkonu je třeba zvažovat zvláště u každého nemocného.	EK > 95 %		DDP	
Po resekci pro nádor má být nemocný vedle koloskopie v zavedených termínech sledován ve stejných intervalech jako před operací.	2a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Zdůvodnění

Protože screeningem jsou téměř vždy odhaleny nádory ve stadiu UICC I/II nebo jako premaligní adenomy^{65,66} s neúplnou penetrací choroby, nedoporučuje se profylaktická kolektomie nebo proktokolektomie. Prokáže-li se nádor, má být provedena resekce dle onkologických pravidel, trvá ale zvýšené riziko nádoru ve zbylém střevě a riziko extrakolické neoplázie. Proto tito nemocní musí být po operaci intenzivně sledováni. Obvyklé sledování pro sporadický karcinom se musí kombinovat s HNPCC-specifickým preventivním programem pro kolorektální karcinom a extrakolické nádory. Dosud není známo, zda extenzivní resekce v prevenci metachronního kolorektálního karcinomu je lepší než kontinuální sledování. Údaje z dřívějších sestav nejsou dostatečné kvůli rozdílům v intervalech sledování.

Klinická otázka 9

Jaký přístup nebo výkon má být zvolen u pacientů s familiární adematózní polypózou (FAP)?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Výkonem volby pro nemocné s FAP je proktokolektomie s ileo-análním pouchem a lymfadenektomií závisle na lokalizaci karcinomu a dalších souvislostech (např. vysoký podvaz cév, totální mezorektální excize). Podle funkce análního svěrače, případně stadia nádoru, lze provést proktokolektomii nebo limitovanou resekci. Při atenuované formě FAP s minimálním postižením rekta je doporučeno provést kolektomii s ileorektální anastomózou.	3b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 10

Jaký výkon má být zvolen u pacientů s karcinomem u idiopatických střevních zánětů (IBD) ?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Přednostním výkonem je u pacientů s karcinomem při ulcerózní kolitidě proktokolektomie s ileo-análním pouchem (IAAP), pokud výkon splňuje onkologické nebo funkční požadavky. V případě nálezu karcinomu u Crohnovy choroby je doporučena subtotální kolektomie nebo proktokolektomie.	3b	Neurčeno	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Zdůvodnění

Kolorektální karcinom (KRK) se vyskytuje u pacientů s UC častěji než u běžné populace. Kumulativní riziko vzniku KRK narůstá s délkou onemocnění; je 2 % po 10 letech, 8 % po 20 letech a 18 % po 30 letech trvání choroby,⁶⁷ i když v populačních studiích je zaznamenána nižší incidence (0,06–

0,2 %/rok),^{68,69} KRK se vyskytuje u pacientů s idiopatickými střevními záněty (IBD) o 10–15 let dříve než v běžné populaci. V metaanalýze studií byl zaznamenán průměrný věk nemocných s KRK a IBD 43,2 let,⁶⁷ v populační studii 50,9 let oproti 62,2 let v běžné populaci.⁶⁸ V době diagnózy jsou častější pokročilá stadia KRK s horším pětiletým přežitím.^{70–72} Rizikovými faktory pro vznik KRK u UC jsou extenzivní kolitida, primární sklerotizující cholangitida (PSC), délka trvání nemoci, UC od mladého věku, rodinná anamnéza KRK a nález dysplazie při endoskopii.^{68,71–76} Kolektomie je účinnou prevencí vzniku KRK.⁷⁴ Stenóza tračniku je podezřelá z přítomnosti KRK. V souboru 70 nemocných se stenózou byl prokázán karcinom ve 24 %, který byl v 76 % pokročilý.⁷⁶ Negativní biopsie nevylučuje přítomnost karcinomu pro zjizvený zánětlivý terén a plazivý růst karcinomu.⁷⁷ Stenóza tračniku je indikací ke kolektomii. Pacienti s UC s nálezem KRK jsou indikováni k proktokolektomii s lymfadenektomií a omentektomií. Další indikací k operaci je nález multifokální dysplazie a endoskopicky neošetřitelné dysplazie.

Pro frekventní synchronní a metachronní léze je správnou operací odstranění tračniku i rekta.

Konstrukce IPAA je doporučována vždy kromě případů s karcinomem distální třetiny rekta a svěrače.

Subtotální kolektomie s ileo-rektální anastomózou může být zvažována u vysoce selektované skupiny pacientů, jako jsou polymorbidní nemocní, nemocní s metastatickým postižením nebo ženy plánující graviditu. Ponechané rektum je třeba dále endoskopicky sledovat. V rektu je však zvýšené riziko vzniku KRK – 8,7 % do 25 let trvání nemoci vs. 1,8 % po proktokolektomii a ileálním pouchu.⁷⁸

V případě KRK u Crohnovy choroby se obvykle doporučuje spíše subtotální kolektomie s ileorektální anastomózou nebo totální proktokolektomie. Segmentální resekce není v případě KRK u Crohnovy choroby doporučena, protože multifokální dysplazie je často nalezena ve více než jedné třetině vzorků od pacientů podstupujících kolektomii.⁷⁹ Přibližně 14 % až 40 % pacientů s Crohnovou chorobou, kteří podstoupí segmentální kolorektální resekci pro KRK vyvine metachronní KRK. Je-li možné adekvátní sledování, je u pacientů s absencí postižení rekta u Crohnovy choroby možné provést subtotální kolektomii s pokračující endoskopickou dispenzarizací formou rektoskopie každé 1 až 2 roky. Karcinom rekta je pozorován pouze u 0,7 % pacientů se zachovaným konečníkem po subtotální kolektomii s ileorektální anastomózou.⁸⁰

Klinická otázka 11

Jaké parametry jsou doporučené jako povinně uváděné v histopatologickém vyšetření?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Následující parametry musí být povinně uvedeny v histologickém vyšetření:				
1. Histologický typ nádoru podle WHO klasifikace	1c			
2. Grading (stupeň diferenciacie) dle WHO	2a			
3. Hloubka nádorové invaze (pT klasifikace)	1c	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
4. Stav regionálních mízních uzlin (pN klasifikace)	1c			
5. Uvést počet vyšetřených/pozitivních mízních uzlin	2a			

6. Vzdálenost od resekčních linií; v případě karcinomu rekta od cirkumferenciální resekční linie	2a			
7. Stav resekčních okrajů (R klasifikace)	1c			

Zdůvodnění

Grading se aplikuje pouze u adenokarcinomu NOS a mucinózního adenokarcinomu, dle WHO klasifikace⁸¹ je založen na zastoupení glandulárních formací, dělení je dvoustupňové – low a high grade. Dříve doporučovaný grading kombinující morfologické znaky a vyšetření dMMR/MSI není aktuálně relevantní.^{82–86}

Existuje rozdíl v definicích mezi TNM a WHO klasifikací v tom, co je to pozitivní resekční linie – jestli je přítomen nádor přímo v resekční linii nebo je nádor ≤ 1 mm od resekční linie. Doporučujeme proto uvést vzdálenost v milimetrech a pokud patolog stanovuje R0/R1 klasifikaci, řídit se aktuálně platnou TNM klasifikací (tzn. R1 = nádor přímo v resekční linii).^{82–88} †

Klinická otázka 12

Kdy je doporučeno provádění testování mikrosatelitní nestability a MMR proteinů?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Testování mikrosatelitní instability / MMR proteinů může být provedeno v případech suspektních z Lynchova syndromu či v případech, kde prognostický význam MSI-H/dMMR může pomoci při rozhodování o indikaci adjuvantní terapie, tj. zejména v klinickém stadiu II. Toto vyšetření je nutné také u všech pacientů IV. klinického stadia vzhledem k dostupnosti imunoterapie pro pacienty s nádorem MSI-H/dMMR.	EK	75–95 %	DDP	

Zdůvodnění

Testování MSI/MMR je aktuálně možné na základě indikace onkologem, vyšetření může vyžádat také gastroenterolog nebo chirurg. Moderní imunoterapie inhibitory kontrolních bodů zásadně zlepšuje prognózu pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem MSI-H/dMMR. Je nutné zmínit, že zatím neregistrovaná (listopad 2022) léčba dostarlimabem v monoterapii a kombinace ipilimumab plus nivolumab vede k výrazným léčebným odpovědím u lokalizovaných karcinomů rekta a tlustého střeva.

Klinická otázka 13

Jaký je postup a následná péče při odstraňování lymfatických uzlin u pacientů podstupujících chirurgickou resekci kolorektálního karcinomu?

† V adaptovaném doporučeném postupu „Kolorektales Karzinom“ (AWMF, 2019) jsou v rámci histopatologického vyšetření uvedené histologické kategorie, které jsou nad rámec mezinárodních standardů. Vzhledem k tomu nejsou zohledněny v této verzi KDP, která reflektuje mezinárodní doporučené standardy používané v České republice.

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Rozsah Má být odstraněno a vyšetřeno 12 nebo více lymfatických uzlin.	EK	> 95 %	DDP	
Má být dokumentován počet vyšetřených a počet postižených uzlin.	EK	> 95 %	DDP	
Zvýšení počtu odstraněných a vyšetřených lymfatických uzlin zlepšuje prognózu nemocných ve stadiu II a III. Počet odstraněných a vyšetřených lze použít jako parametr kvality léčby. Velikost lymfatických uzlin nekoreluje s pravděpodobností metastazování.	EK	> 95 %	DDP	

Zdůvodnění

Počet odstraněných a vyšetřených uzlin závisí na vlastnostech nádoru, na chirurgovi a na patologovi. Podle 8. edice UICC-TNM klasifikace z roku 2017 má být v kategorii „pN0“ a regionální lymfadenektomii histologicky vyšetřeno 12 a víc lymfatických uzlin. Přes nedostatečnou kvalitu studií k počtu lymfatických uzlin platí, že nemocní s vyšším počtem odstraněných a vyšetřených uzlin mají ve stadiu II a III lepší prognózu. To bylo opakovaně prokázáno v studiích, jako byla studie s 3 411 nemocnými ve stadiu II a III.⁸⁹ Další studie – INTACC – zahrnující 3 491 nemocných podobně prokázala, že prognóza koreluje s počtem odstraněných/vyšetřených uzlin.⁹⁰ Obě studie prokázaly, že důležitý je nejen počet postižených uzlin, ale rovněž celkový počet uzlin, tedy i metastaticky nepostižených.⁹¹ Shodný výsledek prokázaly i další velké studie.^{92–95}

Počet uzlin může být ukazatelem kvality chirurgické léčby a patologické diagnostiky. „Optimální počet“ lymfatických uzlin potřebných pro správnou klasifikaci je v literatuře kontroverzní. Požadavek 12 uzlin je zřejmě nedostatečný. Izolované vyšetření největší uzliny rovněž nepostačuje, protože velikost uzlin nekoreluje s pravděpodobností metastatického postižení. V literatuře se doporučuje udávat poměr vyšetřených a postižených uzlin.^{96–98}

Nemocní, kteří podstoupili předoperační radio-chemoterapii pro lokálně pokročilý karcinom rekta, mají nižší počet nalezených a vyšetřených lymfatických uzlin. Hodnocení 615 nemocných s adenokarcinomem rekta prokázalo, že nemocní po neoadjuvantní radio-chemoterapii měli o 33 % méně uzlin, než nemocní bez ní.⁹⁹

Klinická otázka 14

Jaké hodnocení vztahu je doporučeno pro vztah mezi vzdáleností mezi okrajem nádoru a resekcí linií při karcinomu tlustého střeva?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Podobně jako při vyšetření kvality resekce při karcinomu rekta se kvalita resekce karcinomu tlustého střeva hodnotí následovně:	EK		DDP	

<ul style="list-style-type: none"> • Grade 1 (good): intaktní mezokolon; • Grade 2 (moderate): nepravidelnosti povrchu mezokola; • Grade 3 (poor): defekty hlouběji do l.muscularis propria nebo do nádoru. <p>Hodnocení provádí patolog.</p>	75–95 %	
--	---------	--

Zdůvodnění

Údaje umožňující srovnávat bezpečnostní okraje při karcinomu rekta a karcinomu tlustého střeva nejsou k dispozici. Pravděpodobnost dosažení dostatečných cirkumferenčních resekčních okrajů v okolních tkáních nebo orgánech je mnohem vyšší i v případě hluboce infiltrujícího primárního nádoru. Jen v ojedinělých případech to možné není (např. při karcinomu sigmoidea adherujícího k ilickým cévám). Kde to lze provést, je na místě dokumentovat hodnocení cirkumferenčních okrajů shodně jako při karcinomu rekta. Úvodní údaje jsou v literatuře již k dispozici. Potvrzují, že defekty hlouběji do l. muscularis propria nebo do úrovně nádoru jsou spojeny s o 15 % horším pětiletým přežitím. V případě postižení lymfatických uzlin (UICC stage III) je rozdíl ještě vyšší: 5leté přežití vyšší o 27 % než pokud lymfatické postižení chybí.^{100,101}

Klinická otázka 15

Jakou šířkou se hodnotí negativní cirkumferenční okraj či resekční linie?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Jako negativní se hodnotí cirkumferenční okraj široký 1 mm a více (R0 „wide“). Pozitivní cirkumferenční okraj je užší než 1 mm (R0 „narrow“), nebo resekční linie dosahuje přímo do nádoru (R1). Vzdálenost má být dokumentována kvantitativně.	EK 75–95 %		DDP	

Zdůvodnění

Podle definice AJCC se jako reziduální nádor (R1) definuje stav, kdy dle histologického vyšetření nádor dosahuje resekční linie.

Kurativní resekce (R0)

R0 „wide“

Vzdálenost > 1 mm
CRM negativní

R0 „narrow“

Vzdálenost $1 \leq$ mm
CRM pozitivní

Vzdálenost nádoru od resekčního okraje

Součástí hodnocení je lokální šíření nádoru, satelity, postižení lymfatik, venozní a perineurální invaze, uzlinové postižení

Nicméně zvlášť práce z Nizozemí a Velké Británie prokázaly, že při karcinomu rekta cirkumferenční bezpečnostní okraj menší než 1 mm významně zvyšuje riziko lokální recidivy (lokální recidiva po 3 letech: 6 % při CRM- a 17 % při CRM+ , „tumor free survival“ po 3 letech 79 % při CRM a 50 % při CRM+.^{102,103} Je kontroverzní, zda resekční okraj užší než 2 mm vede k horší prognóze.^{104,105}

Klinická otázka 16

Jakým způsobem lze hodnotit a následně klasifikovat vyšetření resekátu pro prognózu lokální recidivy po provedení chirurgické resekce?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>Kvalita chirurgické resekce ovlivňuje prognózu lokální recidivy. Kvalitu lze hodnotit vyšetřením resekátu podle uvedených kritérií a klasifikovat následovně:</p> <p>Kvalita resekce se hodnotí dle celistvosti mezorektální fascie do 3 stupňů:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade1 (good): mezorektální fascie je intaktní (celistvá) • Grade 2 (moderate): v mezorektální fascii jsou trhliny • Grade 3 (poor): neo trhliny v mezorektální fascii dosahují do muscularis propria nebo do nádoru. <p>Při abdominoperineální exstirpaci rekta jsou defekty ve fascii a pozitivní cirkumferenční okraje méně časté při současném kompletním odstranění m. levator, proto má být v histologickém vyšetření zmíněna radikalita excize levátoru.</p> <p>Radikalita excize se hodnotí následovně:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 1 (good): Resekce zahrnuje svalovinu m.levator, střevo nebo nádor jsou intaktní. • Grade 2 (moderate): l. muscularis propria intaktní, střevo nebo nádor jsou intaktní. 	<p>EK 75–95 %</p>		<p>DDP</p>	

58

<ul style="list-style-type: none">• Grade 3 (poor): Části I. muscularis propria chybí, střevo nebo nádor nejsou intaktní. Hodnocení provádí patolog.		
--	--	--

Zdůvodnění

Kvalita resekce rekta hodnocená dle kvality resektátu signifikantně ovlivňuje počet lokálních recidiv. Při intaktním mezorektu je 5leté přežití 65 %, při defektním 47 % ($p < 0,05$).¹⁰⁶

Po 3 letech činil počet lokálních recidiv při intaktní mezorektální fascii 4 % (3–6 %), 7 % (5–11 %) při částečně intaktní a 13 % (8–21 %), byla-li dotčena I. muscularis propria.¹⁰³

Při disekci při exstirpaci rekta je rozdíl mezi cylindrickou a standardní excizí. Při cylindrické excizi jsou resekční okraje méně často dotčeny a rovněž perforace jsou méně časté.^{100,107} Dosud ale nejsou k dispozici údaje dokumentující vliv na lokální recidivy nebo přežití.

Kontrolu kvality provádí dle uvedených kritérií patolog, ne chirurg.

5. Onkologická léčba (chemoterapie, adjuvantní, neadjuvantní, radioterapie a medikamentózní léčba)

Klinická otázka 17

Jaká léčba je indikována u pacientů po radikální R0 resekci nádoru tlustého střeva ve III. stadiu?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U pacientů po radikální R0 resekci nádoru tlustého střeva ve stadiu III je pooperační adjuvantní léčba indikována.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Zdůvodnění

Obecně je preferovaný režim na bázi oxaliplatinu tj. mFOLFOX6 nebo CAPOX. Toto doporučení odpovídá doporučení ESMO, ČOS ČLS JEP a současné klinické praxi v České republice.

Klinická otázka 18

Jaký typ chemoterapie je doporučen k pooperační chemoterapii u pacientů ve III. stadiu?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
K pooperační chemoterapii u stadia III je indikována chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů v kombinaci s oxaliplatinou, případně samotný fluoropyrimidin.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Zdůvodnění

V klinické praxi máme několik možností pooperační chemoterapie – režimy na bázi 5-fluoropyrimidinů v kombinaci s leukovorinem (FUFA),^{108–110} kontinuální režim FUFA v kombinaci s oxaliplatinou FOLFOX a pokud není možný kontinuální režim, tak bolusový režim FLOX. Pro pacienty nad 70 let nebyl prokázán přínos kombinovaných režimů s oxaliplatinou, optimální je podání fluoropyrimidinu v monoterapii, nejčastěji je takto používán kapecitabin. Režimy na bázi irinotekanu neprokázaly efektivitu v adjuvantní indikaci stejně jako případná kombinace chemoterapie s cílenou léčbou VEGF či EGFR inhibitory (bevacizumab, cetuximab, panitumumab).

Přínos oxaliplatinu v kombinaci s FUFA byl prokázán ve studii MOSAIC. V této studii bylo randomizováno 2 246 pacientů k pooperační léčbě režimem FUFA v kontinuální infuzi a režimem FOLFOX 4 v intervalu 2 týdny po dobu 12 cyklů. Celkově přidání oxaliplatinu vedlo k významnému zlepšení doby do progresu (DFS) 73,3 % vs. 67,4 %, p = 0,003, u pacientů ve stadiu III byl rozdíl ve prospěch režimu FOFOX v parametru DFS benefit 7,5 % (HR 0,78; 95% CI: 0,65–0,93; p = 0,005) a celkové přežití prodlouženo o 4,4 % (p = 0,029), 250 úmrtí v rameni FOLFOX (n = 672) vs. 293 úmrtí v rameni s 5-FU/FA (n = 675). Benefit přidání oxaliplatinu byl potvrzen i v kombinaci s kapecitabinem ve

studii NO16968 (FU/LV vs. XELOX¹¹¹ s prodlouženým přežitím 7 let 67 % vs 73 %. Meta-analýza 8 734 pacientů ve studiích NSABPC-08, XELOXA, X-ACT a AVANT prokázala srovnatelný efekt v parametru DFS i OS při srovnání režimů FUFA vs kapecitabin v monoterapii a současně benefit přidání oxaliplatin.¹¹² Meta-analýza hodnotila také celkové přežití režimů na bázi oxaliplatin u starších pacientů. Zatímco HR bylo 0,78 u pacientů nad 69 let, tak větší benefit byl u pacientů mladších, tj. HR 0,69.¹¹³ Tyto výsledky potvrzuje i analýza dat z databáze ACCENT, kde HR pro mOS 7 let byl u pacientů nad 69 let 0,91 a u pacientů mladších 0,80.¹¹⁴ Ve vyšším věku tedy narůstá toxicita režimu a klesá případný benefit přidání oxaliplatin.

Možná léčebná schémata:

FOLFOX4: Leukovorin 200 mg/m² v inf. den 1. a 2., 5-FU 400 mg/m² bolus následovaný inf. 600 mg/m² po dobu 22 hod., den 1. a 2., oxaliplatin 85 mg/m² den 1. Chemoterapie se opakuje každé 2 týdny, maximálně 12 cyklů.

Modifikovaný FOLFOX6: Oxaliplatin 85 mg/m² den 1, leukovorin 400 mg/m² den 1., plus 5-FU 400 mg/m² bolus den 1.; poté 5FU 2400 mg/m² v kontinuální iv. infuzi na 46 hod. Chemoterapie se opakuje každé 2 týdny, maximálně 12 cyklů.

XELOX/CAPOX: Oxaliplatin 130 mg/m² den 1., kapecitabin 2 x denně 1 000 mg/m², den 1.–14. Chemoterapie se opakuje každé 3 týdny, maximálně 8 cyklů.

FUFA: Leukovorin 200 mg/m² v inf. den 1. a 2., plus 5-FU 400mg/m² bolus následovaný inf. 600 mg/m² po dobu 22 hod., den 1. a 2. Chemoterapie se opakuje každé 2 týdny, maximálně 12 cyklů.

Kapecitabin v monoterapii: Kapecitabin tbl. 2 x 1 200 mg/m², den 1.–14., následuje týden pauza. Chemoterapie se opakuje každé 3 týdny, maximálně 8 cyklů.

Současná mezinárodní doporučení preferují režim na bázi oxaliplatin modifikovaný FOLFOX6.

Klinická otázka 19

Jaké je doporučení ohledně chemoterapie u pacientů starších 69 let?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U pacientů nad 69 let by neměly být používány režimy s oxaliplatinou vzhledem ke zvýšenému riziku vedlejších účinků. Biologický věk je důležitější než kalendářní.	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↓?

Zdůvodnění

V adjuvantní indikaci používáme ve III. klinickém stadiu monoterapii fluoropyrimididy v případě, že je kontraindikován režim s oxaliplatinou a u pacientů starších 69 let. Toto doporučení odpovídá doporučení ESMO, ČOS ČLS JEP a současné klinické praxi v podmínkách České republiky.

Klinická otázka 20

Jaká je doporučená délka adjuvantní léčby karcinomu tlustého střeva?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
V adjuvantní situaci má být kumulující se (neuro)toxická pečlivě zvážena oproti terapeutickému přínosu.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pokud je riziko recidivy nízké (T1-3 N1), měla by být 3měsíční léčba na bázi oxaliplatinu provedena podle schématu CAPOX/XELOX nebo FOLFOX.	1b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění

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

U nemocných s vyšším rizikem (pT4 nebo pN2) nebyla pro režim CAPOX 3 vs 6 měsíců statisticky exaktně prokázána non-inferiorita, ale vzhledem k minimálnímu rozdílu v přežití bez recidivy a snížené toxicitě lze i v tomto případě zvážit podání 3měsíční léčby CAPOX a po 3 měsících s pacientem probrat možnost prodloužení adjuvance až na 6 měsíců. Prodloužením adjuvance se zdvojnásobuje riziko toxicity, mírně se snižuje riziko relapsu (DFS).

U režimu FOLFOX nebyla u pacientů pT1–3 pN1 prokázána non-inferiorita 3měsíčního podávání. Statistický rozdíl v DFS pacientů léčených 3 a 6 měsíců byl však minimální. V tomto případě lze zvážit 3měsíční léčbu po diskusi s pacientem podobě jako v předchozím bodě.

V případě pacienta s vysokým rizikem (pT4 nebo pN2) se 3měsíční terapie režimem FOLFOX nedoporučuje, standardem pro tento režim tedy zůstává 6měsíční léčba.

3měsíční léčebné režimy výrazným způsobem snižují dlouhodobé nežádoucí následky terapie, zejména potenciálně ireverzibilní neuropatii.

Klinická otázka 21

Jaká jsou doporučení pro indikaci neoadjuvantní léčby u II./III. stadia karcinomu rekta?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
V případě nádorů dolní nebo střední třetiny rekta stadia UICC II a III (cT3/4 a/nebo cN+) je indikována neoadjuvantní radiochemoterapie nebo krátkodobá radioterapie nebo totální neoadjuvance.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

<p>Primární resekci lze provést u pacientů s karcinomem rekta ve stadiích II/III v následujících případech:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nádory cT1/2 ve spodní a střední třetině rekta s potenciálním/nejasným postižením lymfatických uzlin, • nádory cT3a/b ve střední třetině rekta s minimální infiltrací perirektální tukové tkáně dle MRI (cT3a: < 1 mm, cT3b: 1–5 mm), bez podezření na metastatické postižení lymfatických uzlin nebo extramurální vaskulární invazi (EMVI) s dostatečným zajištěním kvality MRI diagnostiky a operačních postupů (TME). 	<p>EK > 95 %</p>	<p>DDP</p>
--	--------------------------------	-------------------

Zdůvodnění

Nádor je klasifikován jako karcinom konečníku v případě, že jeho aborální hranice leží ve vzdálenosti menší než 16 cm od anokutánní linie – měřeno rigidní rektoskopií.¹¹⁵ Studie zaměřené na neoadjuvantní terapii karcinomu rekta nepoužívaly standardizovanou definici rektálních třetin založenou na vzdálenosti spodní hranice nádoru od anokutánní linie. Kromě definice ≤ 6 cm pro dolní třetinu, 6 až 12 cm pro střední třetinu a 12 až ≤ 16 cm pro horní třetinu^{116–118} se jako limity často používaly vzdálenosti 0–5 cm, > 5–10 cm a > 10–15 cm.^{119,120}

Německá studie zabývající se adjuvantní a neoadjuvantní radiochemoterapií karcinomů konečníku stadia II a III (lokalizace do 16 cm od anokutánní linie, 50,4 Gy ve 28 frakcích, 5-fluorouracil 1 000 mg/m²/den 1–5 v prvním a pátém týdnu RT) prokázala významné snížení míry lokálních recidiv v neoadjuvantní větvi (6 % oproti 13 % v pooperační větvi po 5 letech, p = 0,006).^{116,121} Míra pooperačních komplikací nebyla u předoperační radiochemoterapie ve srovnání s okamžitým chirurgickým zákrokem zvýšena; rovněž celková akutní a chronická toxicita byla v rameni s neoadjuvantní radiochemoterapií signifikantně nižší. U nížce sedících nádorů, u nichž chirurg indikoval exstirpaci před randomizací, byla míra sfinkter šetřících zákroků dvakrát vyšší v rameni s neoadjuvantní radiochemoterapií ve srovnání s okamžitým chirurgickým zákrokem (19 % pro okamžitý chirurgický zákrok, 39 % po neoadjuvantní radiochemoterapii, p = 0,004). V roce 2004 tato studie ustanovila neoadjuvantní radiochemoterapii jako nový standard pro lokálně pokročilý karcinom rekta ve stadiu II a III UICC. Metaanalýzy potvrdily zlepšení lokální kontroly při použití předoperační radioterapie (s biologicky ekvivalentní dávkou, BED > 30 Gy) ve srovnání se samotným chirurgickým zákrokem nebo při použití radioterapie adjuvantně.^{122,123} Ve dvou randomizovaných studiích byla při použití konvenční frakcionované předoperační radioterapie (jednorázová dávka 1,8–2 Gy do celkové dávky 45–50,4 Gy) signifikantně vyšší efektivita léčby při jejím souběžném (konkomitantním) podání s chemoterapií obsahující 5-fluorouracil (HR 0,54), 95 % CI: 0,41–0,72).^{122,124–126} Následující metaanalýza výsledky potvrdila.^{127,128}

Zlepšení lokální kontroly se však v žádné z těchto studií/metaanalýz neprojevovalo ve zlepšení celkového přežití či přežití bez známek onemocnění. Dlouhodobé výsledky, zejména švédských a nizozemských studií zabývajících se krátkodobou neoadjuvantní radioterapií, prokázaly signifikantně horší kvalitu života související s onemocněním po ozáření dávkou 5x5 Gy ve srovnání se samotným chirurgickým zákrokem. Například frekvence stolic u pacientů bez stomie podle studie EORTC QLQ-CR-29: průměrné bodové skóre po operaci samotné 19,4 oproti 26,3 po 5x5 Gy + chirurgii, p = 0,006;¹²⁹ zhoršení

funkčních výsledků: sexuální funkce: erektilní dysfunkce 30 % po samotné operaci oproti 50 % po 5x5 Gy + chirurgii, inkontinence stolice vyžadující použití plen: 37 % po chirurgickém zákroku oproti 56 % po 5x5 Gy + chirurgii. Doba sledování v těchto studiích byla 14 let, nicméně ozařovací objemy a techniky neodpovídaly dnešním standardům.^{130–132}

Z těchto důvodů musí být definována kritéria pro možné vynechání předoperační radio(chemo)terapie ve stadiu II a III podle UICC:

Problémem každé neoadjuvantní terapie je riziko „overstagingu“ a tedy výsledného „overtreatmentu“ pacientů, kterým byl chybně diagnostikován nádor s postižením lymfatických uzlin (cN+). Obtížnost diagnostiky cN+ pomocí zobrazovacích metod je způsobena, mimo jiné, možným výskytem reaktivně zvětšených lymfatických uzlin a mikrometastáz ve zdravých lymfatických uzlinách. Protože senzitivita a specifita hodnocení postižení lymfatických uzlin jsou omezeny u všech stagingových metod (MRI / endosono / pánevní CT: senzitivita 77 %, 57 %, 79 %; specifita 76 %, 80 %, 76 %),¹³³ je primární chirurgie považována za vhodnou možnost léčby u nádorů velikosti cT1/2 s nejasným stavem uzlin na zobrazovacích metodách (tedy formálně UICC stadium III).

Rozsah infiltrace periferní tukové tkáně může být použit jako další výběrové kritérium pro primární chirurgický výkon u cT3 nádorů pronikajících stěnou ve střední třetině konečníku. Při radiální infiltraci nádoru pod 5 mm (cT3a/b) stanovené pomocí MRI a současně přiměřené vzdálenosti nádoru od mesorektální fascie lze při adekvátní TME předpokládat riziko lokální recidivy srovnatelné s rizikem ve stadiu I.¹³⁴ Neoadjuvantní radio(chemo)terapie tedy může být za těchto okolností vynechána, pokud nejsou přítomny žádné další rizikové faktory (např. nízké sedící nádor, potvrzené postižení lymfatických uzlin, EMVI) a současně centrum disponuje vysoce kvalitní MRI diagnostikou a chirurgií (TME).¹³⁵

Klinická otázka 22

Jaké je doporučení pro hodnocení radiální vzdálenosti postižených lymfatických uzlin na zobrazovacích metodách?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Radiální vzdálenost primárního nádoru (nebo postižených lymfatických uzlin na zobrazovacích metodách) od mezorektální fascie (mrCRM) měřená pomocí MRI s vysokou rozlišovací schopností nesmí být použita jako rozhodující faktor pro indikaci primárního chirurgického výkonu mimo klinické studie.	EK 75–95 %		DDP	

Zdůvodnění

Řada autorů vyhodnotila vzdálenost nádoru (nebo postižené lymfatické uzliny) od mezorektální fascie (= cirkumferenční resekční okraj, CRM) jako možné selekční kritérium pro volbu primárního chirurgického zákroku bez neoadjuvantní terapie.^{118,136} Pokud je vzdálenost větší než 1 mm (mrCRM-), je dosaženo následně patologicky potvrzené CRM-negativní resekce (pCRM > 1 mm) bez neoadjuvantní léčby adekvátně provedenou TME ve více než 90–95 % případů. Mercury Study Group

zjistila, že prediktivní hodnota MRI při validaci negativního cirkumferenčního okraje před primárním chirurgickým výkonem je 94 % (pCRM- u 192 z 205 pacientů s mrCRM-). Absolutní počet lokálních recidiv při mediánu sledování 62 měsíců ve skupině 205 pacientů s negativním mrCRM, kteří podstoupili samostatnou operaci, byl 7 % (14/205).¹³⁶

Jak mrCRM stanovený pomocí MRI, tak pCRM stanovený histopatologicky, mají nepochybně vysokou prognostickou hodnotu nejen pro lokální kontrolu, ale také pro přežití bez známek onemocnění a celkové přežití. Analýzy velkých randomizovaných studií však potvrzují, že předoperační radioterapie vede k dalšímu významnému zlepšení míry lokální kontroly, zejména v případech, kdy bylo dosaženo pCRM-negativní resekce.^{119,137} Multivariační analýza v rámci britské studie MRC-CR07 zabývající se rizikovými faktory lokálních recidiv potvrdila stav lymfatických uzlin, neoadjuvantní radioterapii v dávce 5x5 Gy, lokalizaci nádoru a kvalitu chirurgické TME jako nezávislé prognostické faktory, zatímco pCRM byl potvrzen pouze jako významný faktor v univariační analýze.¹³⁷ Indikace neoadjuvantní radio(chemo)terapie oproti primární chirurgii, která je založená výhradně na kritériu výběru pomocí mrCRM-, proto stále není uzavřená a vyžaduje provedení dalších prospektivních studií.

Probíhající práce skupiny OCUM má zhodnotit v rámci nerandomizované prospektivní observační studie rizika indikací radiochemoterapie. Pacienti s nádory lokalizovanými ≥ 6 cm od anokutánní linie jsou léčeni primárně operací a k radiochemoterapii jsou indikováni bez ohledu na T a N klasifikaci jen při nálezů mrCRM+. Pacienti s nádory v dolní třetině rekta (< 6 cm) od velikosti T3 a více mají neoadjuvanci vždy. Z 642 již přihlášených pacientů podstoupilo primární chirurgický výkon 389 (61 %); míra pCRM- u těchto pacientů byla 98 %.¹²⁶ Ve skupině s primárním chirurgickým výkonem však mělo rané nádory cT1–2 celkem 192 pacientů (49 %) a u 96 pacientů (25 %) byl nádor umístěn v horní třetině konečníku. Dlouhodobé výsledky lokální kontroly a přežití nejsou zatím k dispozici.

Klinická otázka 23

Jaké je doporučení pro léčbu nádorů horní třetiny rekta bez rizika lokální recidivy?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Karcinomy horní třetiny rekta bez rizika lokální recidivy mají být léčeny primárně chirurgicky s následnou adjuvantní terapií jako nádory tlustého střeva.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
V případě rizika lokální recidivy u nádorů horní třetiny rekta (např. T4, mrCRM+, jasné či extenzivní postižení lymfatických uzlin podle zobrazovacích metod) by měla být provedena předoperační radio (chemo) terapie.	EK 75–95 %		DDP	

Zdůvodnění

Následující argumenty hovoří ve prospěch léčby nádorů horní třetiny konečníku (definované variabilně jako > 10–15 cm, nebo > 12–16 cm od anokutánní linie, měřeno rigidní rektoskopií) stejným způsobem jako u nádorů tlustého střeva:

Americké studie zabývající se adjuvantní terapií, které byly původně základem pro zavedení pooperační radiochemoterapie v léčbě lokálně pokročilého karcinomu rekta, byly založeny výhradně na výsledcích léčby rektálních nádorů ve vzdálenosti do 12 cm mezi distálním okrajem nádoru a anokutánní linií.^{138,139} Recentnější studie řešící otázku neoadjuvantní radioterapie/radiochemoterapie již nádory horní třetiny rekta zahrnovaly; švédská a nizozemská studie hodnotící efekt přidání krátkodobé neoadjuvantní radioterapie oproti samotné chirurgii neprokázaly signifikantní zlepšení míry lokální kontroly radioterapií u nádorů umístěných v horní třetině konečníku (zde definované jako > 10–15 cm od anokutánní linie; 8 % oproti 12 % pro samotný chirurgický zákrok po 10 letech, $p = 0,3$, ve švédské studii; 3,7 % oproti 6,2 % po 5 letech, $p = 0,12$, v holandské studii).^{140,141} Ve studii britské MRC CR07 však byla 3letá lokální kontrola nádorů > 10–15 cm od anokutánní linie po neoadjuvantní radioterapii 1,2 % oproti 6,2 % po primární operaci (HR 0,19; 95 % CI: 0,07–0,47).¹²⁰ Obecně lze říci, že ve všech studiích klesala míra recidiv s vzrůstající vzdáleností od anokutánní linie; je proto oprávněné vzdát se všeobecné indikace neoadjuvantní radio(chemo)terapie u nádorů v horní třetině rekta nebo ideálně selektivně indikovat tuto terapii pouze u pacientů s rizikovými faktory.

Klinická otázka 24

Jaké je doporučení pro provedení neoadjuvantní radioterapie, radiochemoterapie a totální neoadjuvantní terapie?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Neoadjuvantní radioterapii lze provést buď jako krátkodobé ozáření dávkou 5x5 Gy následované okamžitým chirurgickým zákrokem ³ , nebo jako konvenční frakcionovanou radiochemoterapii (1,8–2,0 Gy do 45–50,4 Gy) s intervalem 6–8 týdnů do provedení chirurgického zákroku nebo jako součást totální neoadjuvantní terapie.	1b	0	⊕⊕⊕⊕	?
Neoadjuvantní radiochemoterapie nebo totální neoadjuvantní terapie je indikována u pokročilých nádorů rekta.	EK > 95 %		DDP	
U pacientů, u kterých je snaha o zmenšení nádoru, lze provést krátkodobou radioterapii s delším intervalem až 12 týdnů do operace (s či bez neoadjuvantní chemoterapie) nebo jako součást totální neoadjuvantní terapie.	1b	0	⊕⊕⊕⊕	?

Zdůvodnění

Ve dvou randomizovaných studiích bylo předoperační krátké ozáření dávkou 5x5 Gy v pěti po sobě jdoucích dnech bezprostředně následované operačním zákrokem porovnáno s předoperační konvenční radiochemoterapií na bázi 5-fluorouracilu (45 až 50,4 Gy ve 25–28 frakcích) s 4 až 8týdenním

³ V praxi se tyto postupy v ČR aplikují. Režim 5x5 Gy je nyní většinou následován chemoterapií CAPOX nebo FOLFOX jako totální neoadjuvance podle protokolu studie 3. fáze RAPIDO a operuje se poté. U starších a křehkých pacientů je možností 5x5 Gy a operace pak v odstupu jak po chemoradioterapii.

intervalem od chirurgického řešení. Polská studie zjistila signifikantně lepší výsledky ve vztahu k downsizingu a downstagingu (poměr pCR 16 % oproti 1 %, $p < 0,001$) a také výrazně nižší míru resekcí CRM+ (4 % oproti 16 % po 5x5 Gy, $p = 0,02$) po neoadjuvantní radiochemoterapii; avšak se zvýšenou akutní toxicitou ve srovnání s krátkodobým zářením (18 % toxicita stupně 3–4 oproti 3 % po 5x5 Gy, $p < 0,001$). Studie neprokázala významný rozdíl mezi oběma rameny studie v množství svěrač zachovávajících chirurgických zákroků (58 % vs. 61 % po 5x5 Gy), v lokální kontrole (16 % lokálních recidiv po 4 letech vs. 11 % po 5x5 Gy), systémové kontrole nádoru (34,6 % metastáz po 4 letech vs. 31,4 % po 5x5 Gy), stejně jako v pozdní toxicitě (stupeň 3–4 7 % vs. 10 % po 5x5 Gy).^{142–144}

Tyto výsledky byly potvrzeny australskou studií TransTasman. V primárním end-pointu studie – množství lokálních recidiv – nebyl zjištěn mezi oběma rameny žádný významný rozdíl (výsledky po 3 letech: 7,5 % po 5x5 Gy vs. 4,4 % po radiochemoterapii, $p = 0,24$).¹⁴⁵ Pooperační komplikace byly rovněž v obou ramenech podobné (53,2 % po 5x5 Gy vs. 50,4 % po radiochemoterapii); akutní toxicita byla během radiochemoterapie vyšší (např. průjem stupně tři – 3 % oproti 14,2 %, $p < 0,001$).¹⁴⁶ Během prvních 12 měsíců nebyly na základě dotazníků EORTC QLQ-C30 a OLC-C38 zjištěny žádné významné rozdíly v kvalitě života mezi oběma rameny.

Obě frakcionační schémata jsou v neoadjuvantní indikaci možná. Klasická konvenční frakcionovaná radiochemoterapie by měla být před krátkodobým ozářením upřednostněna v případech, kdy je před chirurgickým výkonem žádoucí zmenšení nádoru (downsizing), např. u nádorů velikosti T4, dále v případech blízkosti nádoru k mezorektální fascii nebo pokud je nutné se u distálních nádorů pokusit o zachování funkce svěrače.

Novější studie však ukázaly, že výrazná regrese nádoru se dostaví také při prodloužení intervalu mezi krátkodobým ozářením a chirurgickým zákrokem. V randomizované studii Stockholm III byla operace provedena buď okamžitě po ozáření 5x5 Gy, nebo po 4–8 týdnech: míra patologických kompletních remisí ypT0 byla 2,1 % po okamžité operaci a 11,8 % po delším intervalu.^{147,148} Polská studie fáze III srovnávala konvenční frakcionovanou radiochemoterapii na bázi 5-fluorouracilu (částečně včetně oxaliplatinu) s krátkodobou radioterapií následovanou 3 cykly neoadjuvantní chemoterapie FOLFOX-4 a chirurgickým zákrokem ve 12. týdnu u pacientů s klinicky fixovanými nádory T3 nebo T4. Nebyl nalezen žádný významný rozdíl ve vztahu k primárnímu end-pointu, tj. množství R0 resekcí, v obou studijních ramenech (71 % vs. 77 %, $p = 0,07$), ani v lokální kontrole či přežití bez známek onemocnění. Akutní toxicita ve všech stupních (1–4) byla signifikantně nižší v rameni s krátkodobou RT a neoadjuvantní chemoterapií (75 % vs. 83 %, $p = 0,006$); incidence toxicity vyššího stupně 3–4 (průjem, neutropenie) byla v obou ramenech celkově podobná (23 % vs. 21 %).¹⁴⁹

V posledních letech byly publikovány 2 randomizované studie III. fáze (RAPIDO a PRODIGE 23), které prokázaly konzistentně lepší krátkodobé i dlouhodobé výsledky totální neoadjuvantní terapie u lokálně pokročilých karcinomů rekta ve srovnání s dlouhým kurzem chemoradioterapie před operací. Je důležité, že do obou studií byli zařazováni pacienti spíše mladšího věku (medián 61 a 62 let) a v dobrém výkonnostním stavu ECOG PS 0–1.

Do studie **RAPIDO** byli zařazováni pacienti, kteří splnili nejméně jedno z kritérií (rizikových faktorů): Nádor cT4a nebo cT4b nebo extramurální vaskulární invaze (EMVI+) nebo N2 nebo invaze do mesorekta (MRF+) nebo zvětšené laterální uzliny.

Schéma studie RAPIDO: Krátký kurz radioterapie (5×5 Gy) následovaný chemoterapií FOLFOX4 (9×) nebo CAPOX (6×) před operačním výkonem. Do studie **PRODIGE 23** byli randomizováni pacienti II. a III. klinického stadia bez závislosti na rizikových faktorech.

Schéma studie PRODIGE 23:¹⁵⁰ mFOLFIRINOX (3 měsíce) následovaný dlouhým kurzem chemoradioterapie před operačním výkonem, pak možnost adjuvantní chemoterapie mFOLFOX6 nebo capecitabin 3 měsíce. Do studie PRODIGE 23 byli zařazováni pacienti s nádory rekta cT3 s vyšším rizikem recurence nebo s nádory cT4. Celkově byli do studie PRODIGE 23 zařazováni pacienti méně pokročilí než do studie RAPIDO.

Výsledky studie RAPIDO (totální neoadjuvantní terapie vs chemoradioterapie): 3letý DrTF (selhání léčby): (23,7 % vs 30,4 %; HR, 0,75; p = 0,019), Vzdálené meta po 3 letech: (20,0 % vs 26,8 %; HR, 0,69; p = 0,0048), pCR : (28 % vs 14 %; odds ratio, 2,37; p < 0,0001), Lokální relaps po 3 letech : obdobné – (8,3 % and 6,0 %), RO: obdobné: 90 % OS ve 3 letech: obdobné (89,1 % vs 88,8 %), SAE: obdobné 38 % vs 34 %.¹⁵¹

Výsledky studie PRODIGE 23: (totální neoadjuvantní terapie vs chemoradioterapie): 3letý DFS 75,7 % vs 68,5 %; HR 0,69; p = 0,034, meta po 3 letech: 21,2 % vs 28,3 %, pCR: 27,5 % vs 11,7 %, lokální relaps: 4,8 % vs 7 %, 3letý OS: 90,8 % vs 87,7 %.

Klinická otázka 25

Jaká chemoterapie je podávána ke konkomitantní radioterapii (v rámci radiochemoterapie)?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Neoadjuvantní radiochemoterapie má zahrnovat perorální kapecitabin nebo infuzní 5-fluorouracil.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Zdůvodnění

Dvě randomizované studie prokázaly, že současná kombinace konvenční frakcionované předoperační radioterapie (jednorázová dávka 1,8–2 Gy do celkové dávky 45–50,4 Gy) s chemoterapií obsahující 5-fluorouracil je z hlediska lokální kontroly výrazně lepší než samotná radioterapie, avšak nikoli ve vztahu k celkovému přežití či přežití bez příznaků nemoci (EORTC 22921, FFCD 9203).^{124,125,152} Toto bylo potvrzeno v metaanalýze.^{128,153} Ve studiích EORTC 22921 a FFCD 9203 dostávali pacienti v kombinované skupině s ozářením 5-fluorouracil ve formě bolusové infuze v dávce 350 mg/m²/den a kyselinu folinovou v dávce 20 mg/m²/den v prvním a pátém týdnu záření po dobu 5 dnů. V německé studii CAO/ARO/AIO-94 byl 5-fluorouracil podáván s kyselinou folinovou v prvním a pátém týdnu záření v dávce 1 000 mg/m²/den jako 120hodinová infuze.¹²¹

Dvě následné prospektivní randomizované studie hodnotily nahrazení infuzního 5-fluorouracilu perorálním kapecitabinem.^{154–156} Německá studie fáze III byla zahájena jako adjuvantní studie v roce 2002 a byla rozšířena o neoadjuvantní část po publikaci studie CAO/ARO/AIO-94 v roce 2004. V adjuvanci po provedené resekci dostali pacienti nejprve dva cykly kapecitabinu v dávce 2 500

mg/m²/den po dobu 14 dnů (druhý cyklus 22. den), následovala radiochemoterapie (po 1,8 Gy do 50,4 Gy) s kapecitabinem 1650 mg/m²/den po celou dobu radioterapie a po jejím ukončení další tři cykly kapecitabinu. Pacienti v rameni s 5-fluorouracilem dostali po chirurgickém zákroku dva bolusové cykly 5-FU (500 mg/m²/den 1–5, druhý 29. den), po nichž následovala radioterapie s infuzí 5-FU v dávce 225 mg/m²/den každý den po celou dobu radioterapie a dva další bolusové cykly 5-FU. V neoadjuvantním rameni byla radiochemoterapie podávána s kapecitabinem, následoval chirurgický zákrok a pět adjuvantních cyklů kapecitabinu ve stejných dávkách jako v adjuvantním rameni. Druhá neoadjuvantní skupina léčená infuzním 5-FU podstoupila předoperační radiochemoterapii analogicky ke studii CAO/ARO/AIO-94 (1 000 mg/m²/den jako 120hodinová infuze v prvním a pátém týdnu). Po chirurgickém zákroku byly podány čtyři bolusové cykly 5-FU (500 mg/m²/den 1–5, opakované 29. den). Jako primární end-point studie bylo definováno celkové přežití (limit neinferiority 12,5 %). U 392 hodnotitelných pacientů a po průměrném sledování 52 měsíců bylo pětileté přežití 76 % v rameni s kapecitabinem a 67 % v rameni s 5-fluorouracilem (p = 0,0004 pro non-inferioritu). V neoadjuvantní kohortě (n = 161 pacientů) byl zjištěn vyšší protinádorový efekt léčby ve skupině s kapecitabinem: Kompletní patologická remise (pCR) byla častější ve skupině s kapecitabinem (14 % vs. 5 %, p = 0,09) a více pacientů mělo při resekci negativní nález na uzlinách (71 % vs. 57 %, p = 0,08).¹⁵⁴ Výsledky americké studie NSABP R04, která hodnotila použití oxaliplatinu (viz níže) přidané k neoadjuvantní radiochemoterapii s infuzním 5-fluorouracilem (225 mg/m²/den během RT) oproti neoadjuvanci s kapecitabinem (1650 mg/m²/den během RT), byly potvrzeny v intencích lokální kontroly, počtu pCR a tolerance léčby německou studií.¹⁵⁵ Množství lokálních recidiv po 3 letech (4,0 % vs. 3,9 %), stejně jako přežití bez příznaků onemocnění (66,4 % vs. 67,7 %) a celkové přežití (79,9 % vs. 80,8 %) po 5 letech byly téměř stejné v rameni s infuzním 5-FU i kapecitabinem.¹⁵⁶

Řada studií fáze II popsala až 30 % patologických kompletních remisí (pCR) po neoadjuvantní radiochemoterapii na bázi 5-fluorouracilu nebo kapecitabinu včetně oxaliplatinu. Význam souběžné (konkomitantní) terapie byl následně posouzen v celkem sedmi randomizovaných studiích fáze III.^{148,155–162} Tyto studie se lišily hlavně ve způsobu podávání a dávkování 5-fluorouracilu / kapecitabinu a oxaliplatinu během současné radiochemoterapie. Pět studií hodnotilo význam oxaliplatinu pouze během neoadjuvantní radiochemoterapie; ve dvou studiích randomizace zahrnovala také adjuvantní chemoterapii s oxaliplatinou, nebo bez ní.^{117,160} Studie se rovněž lišily svým primárním end-pointem (množství pCR,¹⁵⁹ lokální kontrola,¹⁵⁶ přežití bez příznaků nemoci,^{112,117,162} celkové přežití,^{158,161} statistickými výpočty či dobou sledování. Německá studie CAO/ARO/AIO-04¹¹⁷ a čínská studie FOWARC¹⁶² zjistily signifikantní zvýšení počtu pCR jako sekundárního end-pointu po neoadjuvantní radiochemoterapii s přídáním oxaliplatinu, zatímco pět dalších individuálních studií významný rozdíl v množství pCR neprokázaly. Metaanalýza zahrnující studie ACCORD 12, STAR-01, NSABP R-04 a CAO/ARO/AIO-04 popsala po neoadjuvantní radiochemoterapii s oxaliplatinou významné zvýšení počtu pCR (HR 1,20; 95% CI, 1,01–1,42; p = 0,04), ale také významné zvýšení akutní toxicity stupně 3–4 (HR 2,29; 95% CI, 1,31–4,00, p = 0,004).¹⁶³

Německá studie CAO/ARO/AIO-04 prokázala významné zlepšení přežití bez příznaků nemoci (jako primárního end-pointu). Metaanalýza čtyř studií popsala marginálně významný vliv na přežití bez příznaků nemoci (HR 0,89; 95% CI: 0,78–1,00, p = 0,05).¹⁶⁴ Pět ze sedmi individuálních studií však neprokázalo při přidání oxaliplatinu žádné významné zlepšení přežití bez známek choroby; dlouhodobé

výsledky studie FOWARC se v tomto ohledu stále čekají. Celkově vzato nebyla výhoda použití oxaliplatinu potvrzena.

Klinická otázka 26

Kdy by měl být proveden chirurgický zákrok po neoadjuvantní radiochemoterapii?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Chirurgický zákrok by měl být proveden 6–8 týdnů po neoadjuvantní radiochemoterapii.	3a	B	⊕⊕⊕⊖	↑?
Po krátkodobé radioterapii (5x5 Gy) by měl být chirurgický zákrok proveden do 10 dnů po zahájení radioterapie nebo po 5–12 týdnech. Delší interval je vhodný, pokud je nutné dosažení regrese před operací.	3b	B	⊕⊖⊖⊖	↑?
V případě synchronních metastáz lze provést krátkodobou RT dávkou 5x5 Gy následovanou neoadjuvantní chemoterapií a chirurgickým zákrokem v přiměřeném časovém odstupu.	EK 75–95 %		DDP	

Souhrn důkazů

Doporučení ke klinické otázce bylo upraveno autorským týmem vzhledem k praxi, která je používána v ČR (viz příloha B).

Zdůvodnění

V prospektivních studiích, které potvrdily efektivitu předoperační radiochemoterapie, byl chirurgický zákrok proveden během 3 až 10 týdnů (medián: 5,4 týdnů; EORTC 22921, FFCD 9203)^{124,152} nebo 6 týdnů (CAO/ARO/AIO-94 a CAO/ARO/AIO-04)^{117,121} po dokončení neoadjuvantní terapie. Recentně publikovaná studie GRECCAR-6 randomizovala 265 pacientů po neoadjuvantní radiochemoterapii (45–50 Gy, infuzní 5-FU nebo kapecitabin) do dvou ramen s chirurgickým zákrokem po 7, respektive 11 týdnech.¹⁶⁵ Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v primárním end-pointu této studie, tj. množství pCR (15 % po 7 týdnech vs. 17,4 % po 11 týdnech, p = 0,6); nicméně po operaci v 11. týdnu se objevilo více pooperačních komplikací (32 % vs. 44,5 %, p = 0,04) a kvalita TME byla horší (kompletní TME 90 % oproti 78,7 %, p = 0,02). Pro tuto studii fáze III dosud nebyly publikovány dlouhodobé onkologické výsledky.

Dvě metaanalýzy a systematický přehled založený na nerandomizovaných datech se sekundárními analýzami prospektivních studií nebo observačních studií naznačují, že interval překračující obvyklých 6–8 týdnů po radiochemoterapii je spojen s vyšším počtem pCR a jinak konzistentním množstvím komplikací.^{166–168} Nebyly zjištěny rozdíly v míře lokálních recidiv, přežití bez známek nemoci nebo celkovém přežití. Neexistuje tedy vyšší úroveň důkazů, které by podporovaly prodloužení intervalu mezi ukončením radiochemoterapie a chirurgickým zákrokem nad standardních 6 až 8 týdnů.

V prospektivních studiích, které posuzují krátkodobou radioterapii dávkou 5x5 Gy, by měl být chirurgický zákrok proveden do jednoho týdne od ukončení radioterapie. Sekundární analýza

nizozemské studie TME ukázala, že starší pacienti (≥ 75 let) vykazovali horší přežití, pokud podstoupili chirurgický zákrok po více než 3 dnech (tj. chirurgický zákrok v den 4.–7.) od ukončení radioterapie.¹⁶⁹ Z tohoto důvodu se pro tuto skupinu doporučuje maximální interval 10 dnů jako celková doba léčby (od začátku RT do chirurgického zákroku).

V randomizované studii Stockholm III byla chirurgie provedena buď okamžitě po podání 5x5 Gy, nebo po 4–8 týdnech: množství kompletních remisí ypT0 bylo 2,1 % po okamžité operaci a 11,8 % po delším intervalu; nebyl však zjištěn žádný rozdíl v počtu pCRM + resekci a abdominoperineálních amputací.¹⁴⁸ Pooperační komplikace byly nižší po 5x5 Gy s delším intervalem než po okamžitém chirurgickém zákroku a nebyly zaznamenány žádné rozdíly v dlouhodobých parametrech onkologické léčby (lokální recidivy, vzdálené metastázy).¹⁷⁰ Další randomizovaná monocentrická studie z Polska s celkem 154 pacienty také odhalila významné zlepšení downstagingu při delším intervalu od ozáření (4–5 týdnů po 5x5 Gy), avšak množství R0 resekci, sfinkter zachovávajících výkonů a celkové přežití nebyly nijak ovlivněny.¹⁷¹ Vzhledem k výrazné heterogenitě zahrnutých studií neumožňují výsledky systematického přezkumu podle Bujko et al. podat jednoznačné doporučení.¹⁷² Závěrem: Celková doba předoperační radioterapie dávkou 5x5 Gy s okamžitým chirurgickým výkonem by neměla přesáhnout 10 dní. Na základě studie Stockholm III však může být indikován i delší interval 4–8 týdnů do chirurgického zákroku, což je velmi vhodná alternativa konvenční frakcionované radiochemoterapie u pacientů vyžadujících downsizing, ale kteří nejsou pro chemoterapii vhodní nebo ji odmítají.

U pacientů s úplnou klinickou odpovědí po neoadjuvantní terapii potvrzenou digitálním vyšetřením, rektoskopií a na MRI vyšetřením je možný u poučeného pacienta přístup „wait – and – see“ bez provedení radikálního chirurgického zákroku. V rámci sledování je pak nutné minimálně během prvních dvou let pravidelně provádět digitální rektální vyšetření, rektoskopii a MRI vyšetření každé tři až čtyři měsíce, aby bylo možné opětovný růst nádoru zavčas zachytit a začít léčit.

Komentář k provedení MRI po dokončení neoadjuvantní terapie: Vzhledem k nedostatečným údajům nebyla tato otázka pracovní skupinou projednána. Podle potřeby by mělo být rozhodováno případ od případu.

V případě primárního nádoru rekta se synchronními (potenciálně) operabilními metastázami může být vhodnou možností využití krátkodobé radioterapie v dávce 5x5 Gy následované systémovou léčbou a chirurgickým odstraněním primárního nádoru/metastáz v přiměřeném časovém odstupu.¹⁷³

Klinická otázka 27

Ve kterých případech rizika lokálního relapsu karcinomu rekta je doporučeno provést adjuvantní radiochemoterapii?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
V případě histopatologicky potvrzených faktorů rizika lokálního relapsu (např. R1 resekce, intraoperativní zhmoždění nádorové tkáně, pCRM+, nedostatečná kvalita TME, pT4, pT3c/d, pN2,	EK 75–95 %		DDP	

extranodální růst nádoru v mezorektu, pT3 nádor ve spodní třetině rekta) by měla být provedena adjuvantní radiochemoterapie. Předpokladem je, že nebyla provedena radioterapie před operací.		
--	--	--

Zdůvodnění

Studie fáze III provedené v 70. a 80. letech studující adjuvantní, multimodální léčbu karcinomu rekta ve stadiu II a III (pT3-4 a/nebo pN+, lokalizované do 12 cm od anokutánní linie) prokázaly snížení počtu lokálních recidiv (absolutní rozdíl: 10–15 %) a také zlepšení celkového přežití přidáním konkomitantní a adjuvantní chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu k pooperační radioterapii ve srovnání se samotným chirurgickým zákrokem nebo jednosložkovou adjuvantní terapií (absolutní rozdíl: 5–15 %).¹⁷⁴ Tyto zastaralé studie však nezahrnovaly chirurgické principy totální mezorektální excize, a tak počet lokálních recidiv po operaci byl vysoký.

Souhrnná analýza podskupin pěti z těchto raných severoamerických studií rovněž naznačuje, že zejména pacienti s nádory pT1-2N1 a pT3N0 po resekci R0 nemají z další radioterapie prospěch.¹⁷⁵

Pokud jde o účinnost adjuvantní radiochemoterapie u pacientů s nádory stadia II a III, nebyly od zavedení neoadjuvantní radio(chemo)terapie provedeny žádné moderní studie s kvalitně prováděnou operací TME. Protože pooperační radiochemoterapie je méně účinná a je spojena s podstatně více vedlejšími účinky než předoperační radioterapie,¹²¹ poměr přínosu a rizika pooperační radiochemoterapie při přísném používání zásad TME nemohl být dostatečně objasněn.¹⁷⁶ Obecné doporučení ve prospěch pooperační radiochemoterapie pro všechny pacienty s nádory rekta stadia II a III proto není možné poskytnout. Tato léčba by měla být vyhrazena pro pacienty s histopatologicky potvrzenými faktory zvýšeného rizika lokální recidivy (např. R1 resekce, intraoperativní zhmoždění nádorové tkáně, pCRM+, nedostatečná kvalita TME, pT4, pT3c/d, pN2, extranodální růst nádoru v mezorektu, pT3 nádor ve spodní třetině rekta).

Klinická otázka 28

Ve kterých případech po primární R0 resekci karcinomu rekta je doporučena adjuvantní chemoterapie?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pokud není po primární R0 resekci ve stadiu II/III provedena adjuvantní radiochemoterapie, měla by být doporučena adjuvantní chemoterapie analogicky k indikačním kritériím a režimům používaných pro karcinomy tlustého střeva. Předpokladem je, že nebyla provedena totální neoadjuvantní terapie.	EK	> 95 %	DDP	

Systematické hodnocení pooperační chemoterapie oproti sledování po kurativní resekci karcinomu rekta (zahrnující 21 randomizovaných studií z let 1975–2011 a celkově 9 785 pacientů) potvrdilo významné snížení úmrtnosti (HR 0,83, 95% CI: 0,6–6,91) a počtu recidiv (HR 0,75; 95% CI: 0,68–0,83) po adjuvantní chemoterapii na bázi 5-fluorouracilu.¹⁷⁷ Studie obsažené v přehledu byly však velmi

nehomogenní a zahrnovaly také studie s předoperační a pooperační radioterapií a neumožňují rozdělení výsledků podle stadií UICC.

Randomizovaná studie QUASAR srovnávající adjuvantní chemoterapii (5-FU + kyselina folinová nebo levamisol) oproti sledování u pacientů s kolorektálním karcinomem s nejednoznačnou indikací k chemoterapii (obvykle stadium II) ukázala signifikantní pokles množství recidiv (HR 0,68, 95% CI: 0,52–0,88) a zlepšení celkového přežití (HR 0,77, 95% CI: 0,54–1,00)¹⁷⁸ po 5,5leté průměrné době sledování pro podskupinu pacientů s karcinomem rekta (n = 948). Nicméně 203 z těchto pacientů také podstoupilo předoperační radioterapii a 264 pacientů dostalo pooperační radioterapii. Průzkumy QoL týkající se typických vedlejších účinků chemoterapie (průjem, nauzea, únava, anorexie, sucho v ústech) prokázaly významné zhoršení ukazatelů v rameni s chemoterapií oproti sledování, nicméně zhoršení bylo omezeno na dobu podávání chemoterapie. Dvě randomizované japonské studie prokázaly signifikantní zlepšení celkového přežití a doby bez známek onemocnění při podání pooperační chemoterapie (s tegafur-uracilem po dobu 1 roku) oproti skupině pouze sledovaných pacientů s karcinomem rekta ve stadiu III po TME a selektivní rozšířené lymfadenektomií.¹⁷⁹

Důkazy pro podání adjuvantní chemoterapie u pacientů s nádory rekta (bez neoadjuvantní terapie a bez indikace pooperační radiochemoterapie) jsou tedy výrazně nižší než u karcinomu tlustého střeva. Přestože nejsou k dispozici žádné studie fáze III zahrnující použití moderních adjuvantních kombinací cytostatik jako samostatné adjuvantní terapie po primární resekci karcinomu rekta bez neoadjuvantní terapie, odborný konsenzus doporučuje postupovat podle indikačních kritérií a schémat pro léčbu karcinomu tlustého střeva.

Klinická otázka 29

Jaké je doporučení pro adjuvantní terapii karcinomu rekta po neoadjuvantní radioterapii nebo radiochemoterapii?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Na základě dostupných údajů o karcinomu rekta nelze poskytnout doporučení pro, nebo proti adjuvantní chemoterapii po neoadjuvantní radiochemoterapii.	5	0	DPP	

Zdůvodnění

Byly provedeny čtyři randomizované studie fáze III zabývající se adjuvantní chemoterapií oproti sledování po neoadjuvantní radioterapii nebo radiochemoterapii na bázi 5-fluorouracilu. Žádná z těchto studií neprokázala signifikantní zlepšení přežití bez známek nemoci nebo celkového přežití v důsledku adjuvantní chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu.^{125,180–182}

K nevýhodám těchto čtyř studií fáze III patří zejména významné rozdíly ve výběru a způsobu podávání neoadjuvantní radio(chemo)terapie a adjuvantní terapie založené na 5-fluorouracilu, popřípadě využívání zastaralých a suboptimálních bolusových režimů s 5-FU. Pouze studie CHRONICLE používala při adjuvantní chemoterapii oxaliplatinu, ale byla vzhledem k nedostatečnému náboru ukončena

předčasně.¹⁸¹ Ve všech studiích byla zarážející špatná compliance pacientů zejména při adjuvantní chemoterapii a vysoký počet pacientů (27–28 %), kteří nebyli schopni podstoupit adjuvantní terapii po operaci vůbec. To platí zejména pro studie, ve kterých byla randomizace provedena před neoadjuvantní terapií a chirurgickým zákrokem.^{125,180} Dvě ze čtyř studií musely být předčasně ukončeny z důvodu nedostatečného náboru, a nemají tedy dostatečnou váhu pro kalkulaci svých primárních cílů.^{181,182}

Metaanalýza založená na údajích o jednotlivých pacientech získaných v těchto čtyřech randomizovaných studiích nezjistila žádné významné rozdíly ani u podskupiny pacientů s nádory ypTNM stadia II nebo III po RO resekci (n = 1 196) v přežití bez známek nemoci (HR 0,91; 95% CI: 0,77–1,07, p = 0,23) nebo v celkovém přežití (HR 0,97, 95% CI: 0,81–1,17, p = 0,775) při srovnání léčby s adjuvantní chemoterapií nebo bez ní. V nejlepším případě analýza podskupin naznačuje přínos adjuvantní chemoterapie pro pacienty s karcinomem horní třetiny konečnicku (zde: 10–15 cm od anokutánní linie).¹⁸³

Pacienti s ypTNM stadiem 0–I po neoadjuvantní terapii byli ale z této metaanalýzy vyloučeni, protože nebyli zahrnuti ve dvou ze čtyř individuálních studií. Problematické také je, že pacienti léčení samotnou neoadjuvantní konvenční frakcionovanou radioterapií naopak vyloučeni nebyli, neboť tato léčba nepředstavuje léčebný standard a vypočítaná rizika pro celkové přežití a přežití bez příznaků nemoci mohou být tímto nepříznivě ovlivněna.

Další metaanalýzy zabývající se úlohou adjuvantní chemoterapie po neoadjuvantní radio(chemo)terapii, zahrnující hlavně nerandomizované retrospektivní studie, naznačují pozitivní přínos adjuvantní chemoterapie pro podskupinu pacientů, u kterých došlo ke zmenšení nádoru¹⁸⁴ nebo s ypNO (méně u pacientů s ypTONO nebo ypN+).¹⁸⁵ Bohužel je však nutné brát váhu těchto retrospektivních údajů a metaanalýz za nízkou a riziko jejich zkreslení za vysoké. Desetileté výsledky randomizované studie EORTC 22921 rozhodně nepotvrzují, že u pacientů, u kterých dojde po neoadjuvanci k downstagingu (ypT0-2), je přínosná adjuvantní chemoterapie.¹²⁵

Randomizovaná studie fáze II z Jižní Koreje (ADORE) zjistila signifikantní zlepšení přežití bez příznaků onemocnění u pacientů s ypTNM stadiem II/III po neoadjuvantní radiochemoterapii na bázi 5-fluorouracilu ve prospěch adjuvantní chemoterapie FOLFOX oproti bolusovému režimu s 5-FU a kyselinou folinovou.¹⁸⁶ Analýza podskupin ukázala, že to platí zejména pro stadium ypTNM III. Střední věk pacientů ve studii byl (pouze) 54 let; compliance adjuvantní chemoterapie byla mimořádně vysoká a studie nezahrnovala žádné kontrolní sledovací rameno. Dvě randomizované studie fáze III (CAO/ARO/AIO-04, PETACC-6) porovnávaly podání oxaliplatinu jak v neoadjuvantní radiochemoterapii, tak v adjuvantní chemoterapii oproti monoterapii s 5-fluorouracilem. Studie CAO/ARO/AIO-04 prokázala významné zlepšení DFS v rameni s oxaliplatinou; zůstává však nejasné, zda je to možné přičíst neoadjuvanci, adjuvanci nebo oběma postupům dohromady.¹¹⁷ Studie PETACC-6 neprokázala při zařazení oxaliplatinu do léčebného protokolu žádný přínos.¹⁶⁰

Jasně doporučení pro, nebo proti adjuvantní chemoterapii po předoperační radio(chemo)terapii tedy nelze na základě dostupných údajů studií fáze III a metaanalýz poskytnout; dále nelze ani identifikovat podskupinu, která by měla z tohoto přístupu benefit. To platí také pro předoperační krátkodobou radioterapii následovanou okamžitým chirurgickým zákrokem, protože studie fáze III, které prokázaly

benefit krátkodobého ozáření dávkou 5x5 Gy oproti samotnému chirurgickému zákroku, obecně adjuvantní chemoterapii nezahrnovaly a jediná studie fáze III podávající adjuvantní chemoterapii po 5x5 Gy (SKRIPT) byla poddimenzovaná a negativní. Vzhledem k suboptimálnímu podávání bolusového 5-fluorouracilu, snížené kompliance a předčasnému ukončení některých studií jsou výsledky těchto prací metodicky značně omezené.

Jedním z argumentů pro podání adjuvantní chemoterapie po neoadjuvantní radiochemoterapii je to, že velké množství studií zabývajících se multimodální léčbou karcinomů konečníku zahrnovalo adjuvantní chemoterapii jako povinnou složku, a že tedy představuje dobře zavedenou léčebnou modalitu.^{117,121,154} Pokud se pacient i lékař rozhodnou pro adjuvantní chemoterapii po důkladné diskusi o výhodách a nevýhodách, údaje naznačují, že se v adjuvanci upouští od bolusového podání 5-fluorouracilu ve prospěch kapecitabinu nebo infuzního 5-FU (možno porovnat s názory pracovní skupiny AIO pro karcinom tlustého střeva/konečníku; <http://www.aio-portal.de>). Případné doplnění adjuvance o oxaliplatinu by mělo být prodiskutováno v rámci indikační komise i s pacientem.

6. (Chirurgická) léčba metastatického onemocnění

Klinická otázka 30

Jaká je doporučená léčba pacientů, kteří nejsou indikováni k intenzivní léčbě (primárně operabilní onemocnění u pacientů v horším celkovém stavu)?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U primárně operabilních metastáz je nutné zhodnotit možnosti pacienta operaci podstoupit. Pokud primární chirurgický výkon není možný, měla by být možnost operace pravidelně validována (např. každých 8 týdnů).	EK	75–95 %	DDP	

Zdůvodnění

U těch pacientů, kteří nemohou primárně podstoupit intenzivní léčbu, je nutné zvážit možnosti podání překlenovací systémové terapie.

Cílem tohoto postupu je obnovit schopnost pacienta podstoupit léčbu a dosáhnout stavu, ve kterém je schopen tolerovat intenzivnější kombinovanou terapii. Je důležité pravidelně hodnotit možnosti léčby a přizpůsobovat ji pacientovu stavu, snášenlivosti a protinádorové účinnosti.

Klinická otázka 31

Jaká je doporučená léčba pacientů, kteří nejsou indikováni k intenzivní léčbě (primárně neoperabilní onemocnění u pacientů v horším celkovém stavu)?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pokud celkově horší stav pacienta vylučuje podání intenzivní systémové léčby, je na místě primárně zvolit šetrnější režim, nebo paliativní, symptomatickou léčbu.	EK	> 95 %	DDP	

Zdůvodnění

Možnosti systémové léčby jsou popsány v příloze D, která je vypracována jako zdůvodnění výše uvedeného adaptovaného doporučení dobré praxe a je v souladu s Modrou knihou České onkologické společnosti pro rok 2022.

Klinická otázka 32

Jaká je doporučená léčba pacientů v celkově špatném stavu, který je způsobený nádorovým onemocněním?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Intenzivní léčbu je možné podat také u pacientů v horším celkovém stavu v případě, že tento stav je způsoben zejména vlivem vlastního nádorového onemocnění a budou posouzena všechna možná rizika.	EK 75–95 %		DDP	

Zdůvodnění

Možnosti systémové léčby jsou popsány v příloze D, která je vypracována jako zdůvodnění výše uvedeného adaptovaného doporučení dobré praxe a je v souladu s Modrou knihou České onkologické společnosti pro rok 2022.

Klinická otázka 33

Jaká je doporučená léčba pacientů s indikací k intenzifikované terapii?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pacienti by měli mít přístup k nejúčinnější a zároveň dobře tolerovatelné terapii. Pokud existuje léčebný cíl a neexistují žádná omezení týkající se (potenciální) volby terapie, měly by se v zásadě při rozhodování o stanovení optimálního multimodálního přístupu zohlednit následující parametry: a) chirurgická kritéria (proveditelnost chirurgického zákroku, resekabilita včetně lokálních ablativních technik), b) prognostická kritéria (celkový stav pacienta, molekulární profil nádoru).	EK > 95 %		DDP	

Zdůvodnění

U pacientů s primárně resekalními metastázami je zásadní otázkou, jaký rozsah primární resekce (nebo intervence) má šanci na dosažení delšího disease-free intervalu nebo v nejlepším případě uzdravení. Pokud jsou přítomny nepříznivé prognostické faktory, může být neoadjuvantní chemoterapie lepší možností.

V tomto ohledu je třeba rozlišovat mezi pacienty se synchronními a metachronními metastázami.^{187–189} Ve srovnání s metachronními metastázami jsou synchronní metastázy považovány za prognosticky méně příznivé. U synchronních metastáz navíc nejsou k dispozici informace o dynamice a biologické povaze onemocnění. Přínos primární resekce je tedy u této skupiny pacientů méně jistý než u pacientů

s metachronními metastázami. Mezi další prognostické faktory, které lze při rozhodování vzít v úvahu, patří počet metastatických lézí, přítomnost extrahepatálních metastáz nebo FONG skóre.¹⁹⁰

Klinická otázka 34

Jaký je doporučený postup v případě resektabilních metastáz s příznivou a nepříznivou prognózou?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Primární resekce se provádí v případě operabilních metastáz a příznivých prognostických kritérií.	EK	75–95 %	DDP	
Vyhodnocení operability provádí mezioborová onkologická komise, jejíž součástí musí být onkochirurg se zkušenostmi s resekcemi metastáz.	EK	75–95 %	DDP	

Zdůvodnění

Resektabilita metastáz by měla být stanovena zkušeným chirurgem (játra/plíce/peritoneum). Terapeutický postup musí být brán jako celek a začlenění možné resekce do terapeutického postupu musí být rozhodnuto na základě jednání multidisciplinární indikační komise. Kritéria pro výběr chirurga schopného resekovat metastázy zatím nebyla definována.

Pro operabilitu metastatických ložisek není rozhodující jen velikost či počet metastáz, ale také celkový klinický stav pacienta (celkové zdraví, lokalizace metastáz, objem zdravého parenchymu jater, interval bez známek nemoci, případně rizikové skóre). Skóre rizikových faktorů, vyvinuté Fongem et al., může při rozhodování pomoci, ale samo o sobě nestačí.¹⁹⁰

Po resekcí jaterních metastáz lze dosáhnout pětiletého přežití mezi 25–35 %. O resekcí plicních metastáz je k dispozici výrazně méně údajů. Přesto je třeba zvážit chirurgický zákrok, pokud je možné dosáhnout R0 resekce.⁴

Doporučujeme, zejména pokud jde o chirurgickou léčbu metastáz, aby byl žádán druhý názor. Tam, kde je to možné, by „second opinion“ měla vydávat certifikovaná centra cestou mezioborových onkologických komisí.

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
V případě operabilních metastáz a nepříznivých prognostických faktorů (synchronní metastázy či krátký interval bez příznaků onemocnění – DFS) může být indikována primárně systémová léčba.	EK	75–95 %	DDP	

Zdůvodnění

Předoperační terapie může být použita vždy, pokud není jasná dynamika nádorového onemocnění, zejména při nálezů synchronních metastáz. Průběh předoperační fáze během chemoterapie může být užitečný k posouzení rychlosti a charakteru metastazování.

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Jestliže dojde použitím systémové léčby ke stabilizaci onemocnění, je nutné provést resekci co nejrychleji (tj. po 2–3 měsících).	EK	75–95 %	DDP	

Zdůvodnění

U metachronních metastáz lze dynamiku onemocnění hodnotit na základě délky přežití bez příznaků choroby (DFS). Lze předpokládat, že delší DFS má příznivější prognózu.¹⁹¹ Naopak synchronní metastázy jsou považovány prognosticky za méně příznivé. Synchronní metastázy jsou přítomny, pokud je metastatické šíření již potvrzeno v době stanovení počáteční diagnózy KRK. Primární chemoterapii lze doporučit při přítomnosti synchronních metastáz nebo při krátkém DFS (< 6 měsíců). Dynamika onemocnění a reakce na terapii je užitečná při hodnocení prognózy onemocnění.¹⁹²

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Malé metastázy (≤ 1 cm) mohou být odstraněny primárně, protože by po iniciální chemoterapii nemusely být patrné a chirurg by je nebyl při operaci schopen identifikovat.	EK	75–95 %	DDP	

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Neoadjuvantní terapie primárně operabilních jaterních metastáz by se provádět neměla.	2b	B	⊕⊕⊖⊖	↓?

Zdůvodnění

Klinický přínos neoadjuvantní/předoperační terapie nebyl v případě příznivých prognostických faktorů a technicky operabilních metastáz prokázán. Tento závěr je možné doložit na základě systematického přehledu retrospektivních, kontrolovaných observačních studií,¹⁹³ randomizovaných studií^{194,194} a několika nekontrolovaných analýz. Při tomto postupu nebyl prokázán žádný vliv na celkové přežití (OS) pacientů.

Studie EORT-40983 hrála klíčovou roli při hodnocení předoperační léčby. Do této studie byli zařazeni pacienti s příznivými rizikovými faktory (1–4 operabilní jaterní metastázy, 52 % mělo jedno jaterní ložisko, 26 % dvě jaterní metastázy a v 65 % u pacientů, kteří neměli předoperační léčbu šlo o metachronní metastázy). U primárně operabilních jaterních metastáz byla perioperační chemoterapie (6 cyklů FOLFOX4 před operací i po ní) srovnávána se samotnou operací.¹⁹⁴ Primárním cílem bylo přežití bez progresu. U randomizovaných pacientů nebylo dosaženo základního cíle, a to prodloužení PFS perioperační chemoterapií (HR 0,79; 95% CI: 0,62–1,02; p = 0,058). Kromě toho analýza neprokázala žádný přínos pro přežití. V rameni s perioperační chemoterapií bylo pětileté přežití 51 % (95% CI 45–58) ve srovnání s 48 % (95% CI 40–55) ve skupině pacientů, kteří podstoupili primární chirurgický

zárok.¹⁹⁴ Jednou z limitací ale je, že studie nebyla designována s dostatečným počtem pacientů, aby prokázala přínos v přežívání.

Závěry studie EPOC se týkají populace pacientů s příznivějšími prognostickými kritérii. Proto by primární resekce metastáz měla být primárním cílem u pacientů s příznivou prognózou (např. dlouhý interval bez onemocnění u metachronních metastáz) a technicky resekovatelnými metastázami (nízký počet a vhodná lokalizace metastáz). U pacientů s méně příznivými prognostickými kritérii však může být primárním přístupem systémová léčba.

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Vzhledem k nedostatečným literárním důkazům není v současnosti možné odpovědět na otázku, zda při operaci jater po chemoterapii resekovat i ty segmenty, ve kterých metastázy již nejsou detekovatelné.	4	0	⊕⊖⊖⊖	?

Zdůvodnění

Hlavním problémem při resekcii jater po chemoterapii je, zda musí být také resekovány segmenty, ve kterých již nejsou peroperačně detekovatelné metastázy. K tomuto tématu jsou k dispozici pouze retrospektivní studie.^{195–203} Podíl jaterních metastáz, které již nejsou detekovatelné na zobrazovacích vyšetřeních v průběhu chemoterapie, se pohybuje mezi 6 % a 24 %.

27 % až 67 % metastáz, které již nebyly detekovatelné zobrazovacími modalitami, bylo nalezeno intraoperačně buď makroskopicky, nebo ultrazvukem. Podíl metastáz s vitálními nádorovými buňkami u resekováných pacientů byl 0 % až 80 %. Někteří pacienti dostávali intraarteriální chemoterapii. V úvahu je potřeba taky vzít kvalitu provedených zobrazovacích vyšetření. Pokud jde o detekci jaterních metastáz, nejvyšší citlivost nabízí magnetická rezonance s kontrastními látkami specifickými pro játra a ultrasonografie s kontrastem.^{204,205}

Není zcela jasné, zda musí být resekovány oblasti, ve kterých již nejsou detekovatelné metastázy. V každém případě tato situace vyžaduje pečlivé sledování. V publikovaných sériích případů byla většina pacientů po jaterní resekcii léčena pooperační chemoterapií (nejsou k dispozici žádné údaje o optimální délce léčby).

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Po resekcii metastáz se adjuvantní chemoterapie nedoporučuje.	2a	B	⊕⊕⊕⊖	↓?

Zdůvodnění

Přínos adjuvantní chemoterapie po R0 resekcii metastáz není prokázán. I přes R0 resekcii jaterních metastáz zůstává dlouhodobě bez recidivy onemocnění pouze asi 30 % pacientů. Pokud jde o otázku možného přínosu adjuvantní terapie, je k dispozici souhrnná analýza dvou prospektivních, randomizovaných studií a několik retrospektivních analýz.^{194,206–214} Souhrnná analýza ukázala rozdíl

5letého DFS (36,7 % vs. 27,7 %), který ale nedosáhl významnosti ($p = 0,058$).²⁰⁸ Rovněž nebylo dosaženo významného zlepšení pětiletého OS (52,8 % vs. 39,6 %) ($p = 0,095$). Navíc režim 5-FU bolus, který byl použit v obou studiích, již není v současnosti považován za standard. Přínos adjuvantní chemoterapie podávané podle současných standardů nebyl stanoven.

Retrospektivní analýzy popisovaly vliv na DFS a částečně na OS. Kvůli absenci randomizace jsou ale zatíženy značným rizikem nesprávné interpretace, zejména proto, že srovnávané kohorty se lišily složením (např. velikost vzorku, věk, extrahepatální metastázy). V některých studiích nebyl zjištěn žádný dopad na OS. Jednotlivé studie naznačují přínos u pacientů s vyšším rizikem recidivy (např. podle skóre klinického rizika Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [MSKCC-CRS]). Celkově je množství dostupných údajů neuspokojivé. Další metaanalýza zahrnovala jak perioperační, tak adjuvantní terapii, zatímco síťová metaanalýza srovnávala zejména různé režimy chemoterapie; proto nelze dospět k jednoznačnému stanovisku o indikaci chemoterapie po R0 resekci jaterních metastáz.^{206,207}

Klinická otázka 35

Jaká je doporučená léčba u primárně neresekabilních metastáz?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U primárně inoperabilních nádorů je nejprve indikována systémová léčba. V závislosti na vlastnostech nádoru a stavu pacienta se na začátku léčby použije nejúčinnější dostupná terapie.	EK	75–95 %	DDP	

Zdůvodnění

Hlavním cílem léčby je maximální redukce nádoru. Tato strategie je důsledně využívána nejen u pacientů s rychle rostoucími nebo symptomatickými ložisky, ale také s asymptomatickými metastázami. Nejlepšího celkového přežití bývá dosaženo pomocí multimodálního, případně sekvenčního, terapeutického postupu. Primárně by proto měla být použita nejúčinnější dostupná kombinovaná systémová léčba, přičemž bychom měli brát v úvahu preference pacienta, jeho komorbiditu a celkový stav. Možnost resekce ve druhém kroku a/nebo proveditelnost lokálních ablativních metod by měla být přezkoumána multidisciplinárními týmy odborníků v pravidelných intervalech (např. každé 2–3 měsíce).

Pokud jsou pacienti primárně indikováni k systémové léčbě, není nutné na prvním místě řešit primární nádor. Výjimkou samozřejmě budou symptomatické stenozující či krvácející nádory/metastázy.

Klinická otázka 36

Jaká jsou doporučení pro lokální ablační metody v léčbě jaterních metastáz?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
RFA lze provést, jsou-li přítomny neresekabilní jaterní metastázy, nebo pokud celkový zdravotní stav pacienta neumožňuje resekci, zejména po předchozí resekci jater.	3a	0	⊕⊕⊕⊖	?

Zdůvodnění

Aktuálně dostupné důkazy o bezpečnosti a účinnosti vysokofrekvenční ablace u kolorektálních jaterních metastáz jsou dostatečné k tomu, aby bylo možné tuto metodu doporučit pacientům, kteří mají buď neresekabilní jaterní metastázy a/nebo jejichž zdravotní stav neumožňuje resekci. Dále je vhodná pro pacienty, kteří již resekci jater prodělali.²¹⁵

RFA lze také primárně provádět v kombinaci s chirurgickou resekci.

Nedávno provedené studie naznačují, že solitární jaterní metastázy < 3 cm by mohly být ošetřeny pomocí RFA s podobnými výsledky jako při resekcích.^{216,217} Dostupná data o této možnosti ale nejsou jednoznačná a zatím nejsou k dispozici randomizované kontrolované studie.

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Radioembolizace k léčbě jaterních metastáz KRK by měla být prováděna pouze u pacientů, kteří nemají jinou možnost léčby, a pouze jako součást klinické studie.	2a	B	⊕⊕⊕⊖	Doporučení pro výzkum

Zdůvodnění

Pacienti bez nebo jen s limitovanými extrahepatálními metastázami bez možnosti dalších linií systémové chemoterapie vykazují prodloužený medián přežití a delší interval do progresu jaterních metastáz v jednotlivých studiích s použitím selektivní vnitřní radiační terapie (Selective Internal Radiation Therapy; SIRT) nazývané také radioembolizace. K dispozici je zatím málo dat pro jednoznačné hodnocení její efektivity, zejména přežívání a kvalitu života. Pacienti, kteří jsou vhodní k SIRT, by proto měli být léčeni pouze v rámci klinických studií.^{218,219}

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
LITT by v léčbě jaterních metastáz KRK měla být používána pouze jako součást klinických studií.	4	B	⊕⊖⊖⊖	Doporučení pro výzkum

Zdůvodnění

Intersticiální laserová termoterapie (LITT) se ukázala jako bezpečná a účinná metoda v jednotlivých kazuistikách u pacientů s neoperovatelnými jaterními metastázami KRK.^{220,221} Data porovnávající tuto metodu s perkutánní radiofrekvenční ablací neexistují. Údaje nejsou dostatečné pro průkazné vyhodnocení, zejména přežití a kvality života. Pacienti by metodou LITT proto měli být léčeni pouze v rámci klinických studií.

Klinická otázka 37

Jaký postup je doporučen u managementu jaterních metastáz?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pokud jsou vybráni vhodní pacienti, nemá simultánní resekce jaterních metastáz a primárního nádoru s největší pravděpodobností vliv na dlouhodobé přežití ve srovnání s dvoufázovým postupem.	EK	> 95 %		DDP
U pacientů s komorbiditami a vyšším věkem (> 70 let) může být simultánní resekce primárního nádoru a jaterních metastáz zatížena vyšší mortalitou.	EK	75–95 %		DDP
V případě vícečetných synchronních jaterních metastáz by měl být zvolen multimodální dvoufázový postup.	EK	75–95 %		DDP

Zdůvodnění

Při rozhodování o indikaci resekce jaterních metastáz zároveň s resekci primárního nádoru je třeba zvážit několik aspektů:

- Pokud se jedná o pravostrannou kolektomii, jsou játra obvykle snadno přístupná (s výjimkou velmi obézních pacientů, nebo objemných steatotických jater). V případě levostranné kolektomie a resekce rekta je v důsledku polohy pacienta a volby laparotomie přístup k játrům mnohem obtížnější.
- Resekci povrchově umístěných metastáz lze provést i simultánně s levostrannou kolektomií. Ale zejména pravostranné anatomické resekce (např. pravá hemihepatektomie) jsou kvůli nárokům na přístup proveditelné pouze u pravostranných kolektomií.
- Jako vhodné se u selektovaných pacientů jeví při simultánních výkonech využití laparoskopického, popřípadě robotického přístupu.
- Zejména drobné četné metastázy jsou často následovány rozvojem pokročilého metastatického onemocnění. Proto je navzdory technické resekabilitě odůvodněnou možností počkat, zda nedojde k progresi metastáz v játrech, eventuálně zařadit intervalovou systémovou léčbu.

U karcinomu rekta se prosazuje koncept primární resekce jater bez resekce primárního nádoru nebo jiné předchozí léčby (neoadjuvantní chemoterapie nebo neoadjuvantní radiochemoterapie).

Klinická otázka 38

Jaké je doporučení pro indikaci lokální ablativní metody?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Lokální ablativní metody (RFA, MWA, SIRT, SBRT, SABR) je možné indikovat, pokud jsou metastatická ložiska inoperabilní anebo pokud celkový stav pacienta neumožňuje resekci, zejména po předchozí resekci jaterních metastáz.	3b	0	⊕⊕⊕⊕	?

Zdůvodnění

Lokální ablativní postupy se používají především v případech, kdy není možná chirurgická resekce, a to technicky nebo ze strany pacienta. Tyto ablativní výkonů lze však provádět i v kombinaci s chirurgickou resekci.^{222–224} Je nutné obecně poznamenat, že literární data o tomto tématu jsou zatím značně omezená a stále chybí výsledky dostatečně velkých, prospektivních a randomizovaných studií.

U primárně operabilních jaterních metastáz by indikace k lokálním ablativním výkonům měly být prodiskutovány v rámci mezioborových komisí; vždy je nutné konkrétní nález probrat s chirurgem, intervenčním radiologem a radiačním onkologem, kteří mají zkušenosti za své obory s výkonů na játrech. Indikace pak vychází z konsenzu takové komise. Nejlepšího celkového přežití bývá dosaženo využitím multimodálního nebo sekvenčního přístupu. Možnost sekundární operability nebo proveditelnosti ablativních výkonů by měla být pravidelně diskutována opět v rámci mezioborových komisí.

Vzhledem k tomu, že neexistují randomizované studie srovnávající dostupné ablační postupy, považuje se účinnost radiofrekvenční ablace (RFA), mikrovlňné ablace [MWA] a vysoce přesného hypofrakcionovaného záření, jako je stereotaktická radioterapie a radiochirurgie [SBRT, SABR] nebo brachyterapie, za srovnatelnou. Indikace jednotlivých postupů se však liší v závislosti na lokalizaci nádoru nebo jeho blízkosti ke krevním cévám či jiným rizikovým strukturám. Výsledky studie CLOCC naznačují i přes malý vzorek pacientů přínos RFA v kombinaci s chemoterapií.²²⁵ Tato studie porovnávala RFA (intraoperativní, laparoskopickou nebo perkutánní) přidanou k chemoterapii (6 měsíců) s chemoterapií samotnou u pacientů s inoperabilními jaterními metastázami. Tato studie prokázala významné prodloužení PFS (9,9 vs. 16,8 měsíců; HR 0,57, p = 0,005) a celkového přežití (45,6 vs. 40,5 měsíců; HR 0,58, p = 0,01) v rameni s kombinací RFA a chemoterapie.

Vzhledem k nedostatku kontrolovaných studií nelze doporučit použití LITT (laserová intersticiální termoterapie) k léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu mimo klinické studie.

7. Dispenzarizace

Klinická otázka 39

Jaké je doporučení pro dispenzarizaci u pacientů kolorektálního karcinomu ve III. stadiu?

Doporučení⁴

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Po R0 resekci kolorektálních karcinomů ve III. stadiu UICC jsou indikována pravidelná následná vyšetření.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Dispenzarizace by však měla být prováděna pouze v případě, že by recidiva měla terapeutické důsledky.	EK > 95 %		DDP	

Zdůvodnění

U pokročilého kolorektálního karcinomu (stadium III podle UICC) je riziko recidivy významně vyšší.^{226–237} Z 6 randomizovaných kontrolovaných studií^{238–243} zabývajících se významem sledování pacientů po léčbě kolorektálního karcinomu pouze 2 studie prokázaly pozitivní vliv intenzivního sledování na pětileté přežití ve srovnání se „standardním sledováním“.^{241,243} Nicméně téměř všechny studie zahrnovaly také pacienty s UICC stadia I.

Meta-analýza pěti randomizovaných a kontrolovaných studií^{244–249} prokázala malý přínos pro přežití v případě, že bylo provedeno více vyšetření ve srovnání s menším počtem vyšetření. Aktivní sledování vedlo po pěti letech pouze k mírnému přínosu pro přežití ve výši 0,5 až 2 %.²³⁵ Retrospektivní studie srovnávala účinek pravidelných kontrol (> 70 % kontrolních návštěv) s malým počtem kontrol (< 70 %) a žádnou kontrolou.²⁵⁰ Ve srovnání s ostatními skupinami vedlo pravidelné sledování k významně lepšímu pětiletému a desetiletému přežití. To platí i pro prognózu recidiv u těchto pacientů. Kromě toho lze z následných kontrolních procedur vyvodit psychologický přínos pro postižené pacienty.²⁵¹ Nicméně ne vždy jsou tyto pokyny dodržovány. Bylo zjištěno, že pouze 73,6 % pacientů starších 65 let podstoupilo doporučenou koloskopii a pouze 46,7 % vyšetření CEA, zatímco procedury jako CT a PET-CT byly provedeny u 48 %, resp. 7 %.²⁵² Jednoznačná doporučení ohledně typu a frekvence následných vyšetření nelze uvést, protože chybí kvalitní studie.^{253–255} Dispenzární vyšetření přizpůsobené stadiu UICC nebo efekt úplného vyřazení z dispenzární péče nebylo dosud v prospektivních studiích zkoumáno.

⁴ V textu je doporučováno pro dispenzarizaci ultrazvukové vyšetření. ESMO doporučuje CT vyšetření. V přiloženém wordovém dokumentu je návrh textu, který vychází z doporučení ESMO 2020.

Klinická otázka 40

Jaké je doporučení v rámci diagnostických metod pro následnou dispenzarizaci?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Základními prvky následného sledování jsou anamnéza zaměřená na symptomy a fyzikální vyšetření.	EK > 95 %		DDP	

Zdůvodnění

Anamnéza a fyzikální vyšetření hrají při včasném odhalení kolorektálního karcinomu jen okrajovou roli. Tato základní lékařská opatření by však měla předcházet dalšímu vyšetření.^{254,256}

Klinická otázka 41

Jaký je doporučený interval pro vyšetření karcinoembryonálního antigenu (CEA)?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Vyšetření karcinoembryonálního antigenu (CEA) se doporučuje provádět každých tři až šest měsíců po dobu nejméně dvou let a poté každoročně po dobu 3 let, je možná individualizace vyšetření CEA. Zvýšená hodnota CEA může vyžadovat další vyšetření, ale neopravňuje k zahájení systémové léčby v případě podezření na metastazující stadium nádoru.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění

Bylo prokázáno, že CEA je superiorní metodou pro časnou detekci jaterních metastáz v porovnání s koloskopickým vyšetřením, výpočetní tomografií nebo ultrazvukem.^{241,257,258} Meta-analýza 7 nerandomizovaných studií prokázala 9% přínos pro přežití pacientů, u nichž program dispenzarizace zahrnoval CEA.²⁴⁶ Jiné studie neprokázaly žádný, nebo jen minimální přínos.^{239,259}

Adjuvantní léčba 5-fluoruracilem může vést k falešně vyšší hodnotě. Je tedy třeba dodržovat dostatečný interval od zahájení léčby.²⁶⁰ U 30 % všech kolorektálních nádorů se CEA neuvolňuje,^{260,261} zatímco u 44 % pacientů s normálními předoperačními hodnotami se pooperačně zvýší.²⁶² Další objasnění zvýšených hodnot CEA vyžaduje diagnostické zobrazovací vyšetření a v případě potřeby pozitronovou emisní tomografii s 18-fluorodeoxyglukózou.^{263,264}

Klinická otázka 42

Jaké je doporučení v rámci ostatních laboratorních parametrů?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Rutiní testování laboratorních hodnot v rámci dispenzarizace po léčbě kolorektálního karcinomu by nemělo být prováděno.	3b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?

Zdůvodnění

V několika studiích bylo vyšetřování jaterních enzymů součástí následného dispenzárního programu po onkologické léčbě kolorektálního karcinomu. Studie však ukázaly, že CEA a další zobrazovací metody predikovaly recidivu onemocnění dříve v porovnání s jaterními testy.²⁵³ Z těchto důvodů se rutiní testování těchto parametrů séra nedoporučuje. Totéž platí pro kompletní krevní obraz.²⁵⁶

Klinická otázka 43

Jsou doporučeny testy na okultní krvácení pro dispenzarizaci?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Vyšetření na okultní krvácení do stolice není pro dispenzarizaci po léčbě kolorektálního karcinomu doporučeno.	3b	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Zdůvodnění

Vyšetření na okultní krvácení do stolice není pro dispenzarizaci po léčbě kolorektálního karcinomu doporučeno. Pouze 12 % lokálních recidiv nádoru vedlo k povrchovému poranění slizniční membrány.²⁶¹ Sériové testování 1 217 pacientů s kurativní resekci kolorektálního karcinomu ukázalo velmi nízkou senzitivitu a specifitu testu na recidivující nádory nebo polypy.²⁶⁵

Klinická otázka 44

Je v rámci dispenzarizace doporučen ultrazvuk břicha?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Ultrazvuk břicha je v rámci dispenzarizace vhodnou metodou pro detekci jaterních metastáz. Pro jeho rutiní použití v rámci dispenzarizace po léčbě KRK nejsou dostatečná data. Na základě odborného konsenzu byl ultrazvuk vyhodnocen jako nejjednodušší	5	A	DDP	

a nejméně nákladný výkon, a proto je doporučeno jeho použití pro diagnostiku jaterních metastáz v rámci dispenzarizace.			
---	--	--	--

Zdůvodnění

Senzitivita ultrazvuku břicha pro detekci metastáz v játrech se pohybuje mezi 53 % a 82 %.²⁵⁵ Ve většině studií nebyla tak přesná jako výpočetní tomografie. V kontrolované randomizované studii²³⁸ nemělo zahrnutí ultrazvuku břicha a výpočetní tomografie žádný vliv na přežití a míru resekcí u sledovaných pacientů. V metaanalýze několika randomizovaných studií vedlo použití zobrazovacího testu pro hodnocení jater ke statisticky významnému přínosu přežití.²⁴⁸ Pokud byl výpočet těchto výsledků proveden jako rozdíl rizika a nikoli jako poměr šancí, tato výhoda již nebyla zjištělná.²⁴⁸ Protože ultrazvuk břicha je rychlejší a levnější než jiná zobrazovací vyšetření, doporučili účastníci konsensuální konference v rámci sledování ultrazvuk břicha pro detekci jaterních metastáz.

Klinická otázka 45

Je v rámci dispenzarizace doporučena endoskopická ultrasonografie?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Endoskopická ultrasonografie (EUS) je vhodnou metodou používanou v detekci lokálních recidiv u karcinomu rekta, zejména v kombinaci s EUS naváděnou biopsií. Nicméně v současné době není doporučena k rutinnímu využívání v rámci dispenzarizace.	3b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?

Zdůvodnění

Studie s endoskopickou ultrasonografií (EUS) prokázala efektivitu této metody v detekci lokoregionálních recidiv po resekcii rekta se zachováním svěrače, pokud byla tato metoda kombinována s EUS navigovanou biopsií.²⁶⁶ Ze 68 perirektálních lézí detekovaných pomocí EUS byla histologie pozitivní u 22 lézí. U 41 lézí byla histologie negativní a zbylých 5 histologií bylo nekonkluzivních. U 18 jedinců z 68 pacientů došlo k ovlivnění dalšího léčebného postupu na základě EUS s biopsií. Na základě těchto výsledků se EUS s biopsií nedoporučuje jako primární diagnostická technika v rámci dispenzarizace pro její invazivitu. Je však vhodná pro vyšetřování suspektní lokoregionální recidivy karcinomu rekta v případě podezření na základě jiných zobrazovacích vyšetření.

Klinická otázka 46

Je v rámci dispenzarizace doporučena výpočetní tomografie?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Výpočetní tomografie je vhodná vyšetřovací metoda pro detekci jaterních a plicních metastáz a také lokálních recidiv.	1b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění

V randomizované kontrolované studii nemělo použití výpočetní tomografie (CT) jako součásti dispenzarizace žádný vliv na přežití pacientů.²⁴² Jaterní léze byly nalezeny poněkud dříve (12 z 20 bylo asymptomatických), ale CT nezvýšila počet kurativních jaterních resekcí. V některých studiích elevace CEA detekovala recidivu nádoru dříve než běžná CT vyšetření.^{241,242,267}

Aktualizované doporučené postupy Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO, American Society of Clinical Oncology) z roku 2005 vedly k doporučení každoročních CT vyšetření břicha po dobu 3 let.²⁶⁸ Rozhodnutí bylo odůvodněno odbornou prací Chau et al.²⁶⁹ Retrospektivně bylo hodnoceno 154 recidiv nádoru u 530 pacientů. Studie byla původně navržena jako terapeutická studie a nikoli ke zkoumání efektu CT v rámci dispenzarizace. 65 recidiv bylo detekováno na základě symptomů, 45 opakovaným testováním CEA a 49 pomocí CT po 12 a 24 měsících po zahájení adjuvantní chemoterapie; 14 jedinců z CT skupiny mělo také zvýšenou hodnotu CEA. Resekce byly prováděny častěji ve skupině CT (n = 13, 26,5 %) a skupině CEA (n = 8, 17,8 %). Dva pacienti byli operováni v symptomatické skupině (3,1 %). Tyto rozdíly byly významné. Nicméně význam ultrazvuku ve srovnání s CT nebyl studován. Novější metaanalýzy také neumožňují učinit definitivní závěry o ideálním typu metody, která by měla být použita v rámci dispenzarizace.

Klinická otázka 47

Jsou v rámci dispenzarizace doporučeny endoskopické metody?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Koloskopie je vhodná k detekci lokálních recidiv nebo sekundárních nádorů. Všichni pacienti by měli podstoupit kompletní koloskopii před operací nebo do 6 měsíců po operaci. Koloskopie by měla být provedena po 1 roce a následně, pokud je negativní, každých 5 let k detekci metachronního karcinomu nebo polypů. Pokud byla kompletní koloskopie provedena pooperačně do 6 měsíců, další by měla být provedena při negativním nálezu po 5 letech. V případě nálezu kolorektální neoplázie během koloskopie po 6 nebo 12 měsících, je třeba provést další koloskopické vyšetření.	2b	B	⊕⊕⊖⊖	↑?

Sigmoidoskopie je vhodná k detekci lokálních recidiv a sekundárních nádorů v dosahu vyšetření. Dodatečné pravidelné sigmoidoskopie by měly být prováděny u pacientů s karcinomem rekta stadia III, kteří nepodstoupili neoadjuvantní nebo adjuvantní radiochemoterapii.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
K detekci lokálních recidiv a anastomotických změn u pacientů s karcinomem rekta je vhodná rigidní rektoskopie. Může být použita jako alternativní postup k sigmoidoskopii.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění

Cílem endoskopické dispenzární péče je odhalit metachronní neoplázie a anastomotické recidivy v kurativním stadiu. Meta-analýza různých randomizovaných kontrolovaných studií ukázala, že koloskopické sledování je méně účinné než detekce extramurálních recidiv.²⁴⁹ Kromě toho patří koloskopie mezi invazivní zákroky s rizikem komplikací.

V publikované meta-analýze se míra metachronního karcinomu pohybovala mezi 0 a 6,4 % a rekurence v anastomóze byla během sledování (24 až 94 měsíců) s výskytem mezi 0 a 12 %. Roční incidence metachronního karcinomu představovala 0–2,3 %, respektive 0 až 2,6 %, pokud vezmeme v úvahu i recidivy v anastomóze. Míra pokročilých adenomů, které byly detekovány během sledování, byla hlášena pouze v několika studiích a pohybovala se mezi 3,7 a 13 %.

Četnost kurativních resekcí metachronního karcinomu a/nebo recidiv v anastomóze byla 27 až 100 %.

Nezbytná frekvence koloskopií během sledování byla zkoumána ve studii, která porovnávala intenzivní koloskopické sledování (v prvním roce každé 3 měsíce, ve druhém a třetím roce každých 6 měsíců a poté každoročně) s méně intenzivním protokolem (koloskopie po 6, 30 a 60 měsících).²⁷⁰ Recidivy byly zjištěny u 8,1 % intenzivně sledovaných pacientů a u 11,4 % pacientů, kteří měli koloskopické vyšetření v nižších frekvencích. Frekvence metachronních nádorů nebyla v této studii zmíněna. Vysoká frekvence koloskopií neměla vliv na celkové přežití (jelikož většina recidiv se vyvíjí extraluminálně). Vzhledem k tomu, postačuje pro pacienty méně zatěžující protokol s nižší frekvencí koloskopií.

Pokročilá neoplázie (definovaná jako adenom > 1 cm, přítomnost vilózní složky a/nebo HGD) byla při koloskopii pozorována častěji (15,5 %) po 36–60 měsících ve srovnání s dřívějším vyšetřením během prvních 18 měsíců (6,9 %).²⁷¹ Přestože časná koloskopie nebyla spojena s lepším přežitím během sledování, autoři došli k závěru, že první koloskopie by měla být provedena 12 měsíců po operaci. Je to z důvodu včasné identifikace metachronního karcinomu, který by mohl být přehlédnutý při indexovém vyšetření.

Rex a kol. zdůrazňují, že primárním cílem dispenzární koloskopie během sledování po léčbě KRK není ani tak identifikace vzácných recidiv v anastomóze, ale spíše detekce metachronní neoplázie.²⁶⁹ V jeho souboru pacientů mělo 2–7 % pacientů alespoň jednu metachronní neoplázii.

Klinická otázka 48

Je v rámci dispenzarizace doporučena CT kolografie a PET?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
CT kolografie, PET, PET-CT a PET-MR by neměly být součástí dispenzárního programu.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↓?

Zdůvodnění

Existuje jen málo údajů o použití PET v dispenzární péči. Většina studií zahrnuje pouze pacienty s podezřením na recidivu a zkoumá úlohu PET. Randomizovaná studie²⁷² s těsným sledováním ukázala, že při použití PET po 9 a 15 měsících byly recidivy detekovány dříve a že se častěji jednalo o R0-resekcce.

Prospektivní randomizovaná studie²⁷³ byla zaměřena na stanovení úlohy PET-CT v dispenzarizaci pacientů po léčbě KRK. V rámci dispenzarizace, která zahrnovala ultrazvuk břicha, rentgen hrudníku, hodnocení nádorových markerů a CT břicha, bylo po 9 a 15 měsících provedeno PET-CT a porovnána jeho efektivita s kontrolní skupinou. Míra recidivy byla v obou skupinách srovnatelná. Nádory byly detekovány dříve ve skupině PET-CT v průměru o 3,2 měsíce. Přestože byly resekce recidivujících nádorů prováděny častěji ve skupině PET-CT, závěry o lepším přežití nelze učinit. Bylo to proto, že studie byla předčasně ukončena kvůli zavedení nové generace PET-CT. Znepokojivé je také to, že ve třech případech byl na PET-CT generován falešně pozitivní nález, což vedlo ke zbytečným diagnostickým opatřením a chirurgickým zákrokům.

CT kolografie nebyla hodnocena v rámci dispenzarizace, a proto nemůže nahradit endoskopické dispenzární metody.

Klinická otázka 49

Jaký je doporučený časový průběh dispenzarizace?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Začátek dispenzárního sledování se počítá od doby operace, pokud je podávána adjuvantní léčba, tak od jejího ukončení.	EK	> 95 %	DDP	

Zdůvodnění

80 % všech recidiv je detekováno během prvních dvou let po operacích KRK, zatímco po 5 letech nejsou detekovány prakticky žádné nové recidivy.²⁷⁴ To platí také pro karcinom rekta, i když u tohoto typu nádoru bylo vzácně po tomto období pozorováno několik lokoregionálních recidiv.²³³ To však není důvodem k prodloužení sledování na více než pět let.

Ve většině studií byl interval sledování v prvním a druhém pooperačním roce 3 měsíce a kratší než v následujících letech.^{238,246,247,249} V jedné studii s jinak podobnými vyšetřovacími metodami bylo zjištěno, že 3měsíční interval je lepší než 6měsíční interval.²⁴¹ Pacienti ve skupině s 3měsíčním sledováním však podstoupili další roční CT, což v jiné studii nebylo přínosné.²⁴² Vzhledem k nedostatku jasných dat bylo konsenzuálně rozhodnuto o 6měsíčních intervalech dispenzárního vyšetření v prvních 2 letech. Po 5 letech by se měly provádět pouze koloskopie k vyloučení metachronních nádorů.

Onkologické sledování pacientů s kolorektálním karcinomem II.–III. klinického stadia po kurativní resekci trvá 5 let. Provádění CT vyšetření nebo sledování nádorových markerů po této době není doporučeno, pokud pro indikaci těchto vyšetření není konkrétní klinická potřeba. Pak lze pacienta předat do péče praktickému lékaři bez požadavku na další specifická onkologická vyšetření s cílem pátrat po pozdním relapsu. Pokud jsou do té doby koloskopie negativní, je vhodné jejich opakování cca á 5 let. Je důležité, aby během doby, kdy je pacient sledován na onkologii po léčbě pro kolorektální karcinom, probíhala také doporučená screeningová a preventivní vyšetření pro jiné malignity. Tuto další onkoprevenci zajišťuje obvykle registrující praktický lékař a gynekolog.

Rok po skončení léčby	Anamnéza a klinické vyšetření (interval)	CEA (interval)	CT hrudníku a břicha a pánve (interval)	Koloskopie
1–3	3–6 měsíců	3–6 měsíců	6–12 měsíců	Do roka po resekci, nebo do 6 měsíců, pokud nebyla kompletní koloskopie předoperačně.
4–5	6–12 měsíců	6–12 měsíců	12 měsíců	Další koloskopie jednou za 3–5 let, pokud nebyl při předchozím vyšetření rizikový adenom, pokud ano, tak opakovat po roce.

Klinická otázka 50

Jaký je věkový limit pro dispenzarizaci a doporučení u speciálních případů?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Po úplné endoskopické resekci (R0) karcinomu s nízkým rizikem (pT1, nízkého stupně [G1, G2, L0]) má být provedena kontrolní endoskopie s posouzením místa resekce po 6 měsících. Další totální koloskopie v rámci dispenzarizace má být provedena po třech letech.	4	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Po paliativní resekci nádoru (R2 resekce) nejsou nutná programovaná dispenzární vyšetření.	EK	> 95 %	DDP	
Po kurativní terapii metastáz by pacienti ve stadiu IV měli podstoupit programovaná dispenzární vyšetření.	EK	> 95 %	DDP	

U pacientů s HNPCC, kteří podstoupili hemikolektomii nebo subtotální kolektomii, má být prováděno endoskopické vyšetření v ročních intervalech.	2a	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
U pacientů s FAP, kteří podstoupili proktokolektomii, má být prováděna pouchoskopie každý rok.	2a	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Zdůvodnění

Do kontrolovaných studií následné dispenzární péče byli zařazeni pacienti do 87 let věku.^{238–243} Z těchto studií nelze odvodit horní věkovou hranici. Typ a délku sledování má smysl upravit podle schopnosti podstoupit chirurgický zákrok, biologického věku, komorbidit a vůle v případě potřeby znovu podstoupit operaci.

Klinická otázka 51

Je doporučena po resekci kolorektálního karcinomu rehabilitace?

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Po dokončení primární terapie by měla být všem způsobilým pacientům nabídnuta rehabilitace. Pokud se rehabilitace provádí přímo po operaci, musí být zaručeno, že indikovaná adjuvantní chemoterapie může být zahájena včas. Alternativně lze rehabilitaci provést po dokončení adjuvantní chemoterapie.	EK	> 95 %	DDP	

Zdůvodnění

Cílem rehabilitace je odstranění nádorových nebo s terapií souvisejících následků a také pomoc při přijímání zbývajících handicapů s cílem samostatného pracovního, soukromého a společenského života. Důraz na rehabilitaci oblasti pánevního dna musí být kladen u pacientů po kontinentních operacích rekta. Neexistuje žádná hodnotitelná literatura o relevanci rehabilitačních opatření pro pacienty s kolorektálním karcinomem. Měla by být preferována specifická rehabilitační centra nebo kliniky s gastroenterologickými a onkologickými odbornými znalostmi.

Potřeba rehabilitace po léčbě KRK je značně variabilní a významně závislá na druhu a množství operačních výkonů i důsledcích terapie (problémy s kontinencí, poruchy sexuálních funkcí, stomie atd.).

Psychosociální poradenství je žádoucí při problémech s psychologickým zvládnutím nádorového onemocnění, s následky terapie, při potížích se sociálním přizpůsobením a znovuzaházením do profesionálního života.^{251,275,276}

Kontakt s osobami, které mají podobné zkušenosti, může být zvláště užitečný pro postižené, kteří se musí psychicky vyrovnat nebo se přizpůsobit změněné životní situaci. Ti, kteří byli zasaženi stejnými událostmi, mohou přesvědčit ostatní, že vysoká kvalita života je možná. Umí uvést vlastní příklady

i zkušenosti z běžného života s nemocí a handicapem. Proto se doporučuje mít k dispozici kontakty na patientské organizace.

V koordinaci se svým rodinným prostředím by pacienti měli vždy počkat se zahájením rehabilitace až po dokončení primární terapie. Pokud jsou rehabilitační opatření zahájena před indikovanou adjuvantní chemoterapií, musí být zaručeno, že terapie bude zahájena během rehabilitačního procesu.

Informace pro pacienty

Kolorektální karcinom (KRK) je jedním z nejčastějších onemocnění ve vyspělých zemích světa, včetně České republiky. I když v posledních letech incidence mírně klesá, je ročně u nás diagnostikováno kolem 7 000 nových případů (incidence KRK v roce 2020 činila 6970 nových případů). Významně vzrůstá incidence v nižších věkových skupinách pod 50 let, a to především u nádorů rekta. Navíc je více jak 50 % pacientů s kolorektálním karcinomem diagnostikováno v pokročilém stadiu onemocnění (stadium III a vyšší), což významně zhoršuje jejich prognózu.

U pacientů s kolorektálním karcinomem, kteří mají jaterní metastázy, lze až v 15–20 % provést lokální ošetření. Nejúčinnější léčbou je chirurgické odstranění, radikální resekce, která významně prodlužuje pětileté přežití až u 40–60 % nemocných a u některých může vést k trvalému vyléčení.

Nemocní profitují i z lokálně ablativních metod ošetření metastáz – radiofrekvenční ablací či cílenou radioterapií. Před zahájením léčby je nutný pečlivý staging: stanovit rozsah nádoru, lokaci a rozsah metastatického postižení, hladinu nádorových markerů. Stejně tak je i důležité posouzení celkového biologického stavu nemocného s ohledem na jeho komorbidity a funkční zdatnost orgánů. Neméně důležitá je molekulární charakteristika každého jednotlivého nádoru, vyšetření biomarkerů, které jsou jak prediktivní (slouží k predikci odpovědi na cílenou léčbu – mutace v genu RAS, BRAF, mikrosatelitní instabilita [MSI]), tak prognostické (mutace genu BRAF je spojena s horší prognózou nemocných). Strategie léčby každého pacienta s metastatickým kolorektálním karcinomem by měla být stanovena individuálně v závislosti na stavu a rozsahu onemocnění cestou mezioborových indikačních komisí.

U nemocných s neresekabilním onemocněním je třeba individuálně stanovit terapeutický cíl a strategii léčby s ohledem na její kontinuitu. Při plánování léčby je nutné vždy brát v úvahu jednak charakteristiky vlastního nádoru – hlavně jeho rozsah, lokaci, molekulární charakteristiku a symptomy onemocnění. Dále je třeba brát do úvahy stav nemocného, jeho komorbidity a také socioekonomické faktory. Stejně tak charakter léčby s ohledem na její způsob podání, toxicitu, časovou náročnost a preference nemocného. Cílem je prodloužení přežití s dobrou kvalitou života. Algoritmus systémové léčby se řídí doporučenými standardy.

Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením

Systémová protinádorová farmakoterapie kolorektálního karcinomu (pro KDP 2022)

Původní text adaptovaných německých doporučení v kapitole systémové léčby pokročilého kolorektálního karcinomu není zcela aktuální (2019). V mezidobí došlo k registraci několika nových významných léků a algoritmus léčby se změnil. Zásadní je zařazení imunoterapie pro léčbu nádorů MSI-high. Aktuální informace pro farmakoterapii kolorektálního karcinomu popisuje Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP. Text aktuálního vydání Modré knihy České onkologické společnosti ČLS JEP pro rok 2022 upravujeme pro potřebu KDP. Modrou knihu ČOS ČLS JEP připravuje pracovní skupina složená ze specialistů různých odborností z celé ČR. Konkrétně jde o klinické onkology, radioterapeuty, gastroenterology a chirurgy. Jde o konsenzuální doporučení, která garantuje Česká onkologická společnost. Podklad Modré knihy slouží pro dvě konsenzuálně vytvořená doporučení dobré praxe tohoto KDP. Uvedená zdůvodnění doporučení v příloze D vychází z doporučení ESMO a jsou adaptována na podmínky České republiky. Všechny léčivé přípravky uvedené v doporučeních mají registraci v EU, a tedy i v ČR. Všechny indikace léků vycházejí z registrací uvedených v SPC. Doporučená léčebná schémata a jejich postavení v léčebném algoritmu vychází v naprosté většině z randomizovaných studií III. fáze. Modrá kniha ČOS ČLS JEP je aktualizována jednou ročně a je dostupná elektronicky na adrese www.linkos.cz. Pokud dojde v mezidobí k zásadní aktualizaci léčebných postupů, je aktualizace publikována dříve. Nová verze Modré knihy pro rok 2023 vyjde v lednu 2023. **Klinický doporučený postup Pozdní kolorektální karcinom (klinická stádia III. a IV.) – diagnostika a léčba je v souladu s Modrou knihou České onkologické společnosti ČLS JEP (aktuální verze dostupná na www.linkos.cz).** Viz příloha D.

Doporučení pro další výzkum

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Radioembolizace k léčbě jaterních metastáz KRK by měla být prováděna pouze u pacientů, kteří nemají jinou možnost léčby, a pouze jako součást klinické studie.	2a	B	⊕⊕⊕⊖	Doporučení pro výzkum

Zdůvodnění

Pacienti bez, nebo jen s limitovanými extrahepatálními metastázami bez možnosti dalších linií systémové chemoterapie vykazují prodloužený medián přežití a delší interval do progresu jaterních metastáz v jednotlivých studiích s použitím SIRT (nazývané také radioembolizace). K dispozici je zatím málo dat pro jednoznačné hodnocení její efektivity, zejména na přežívání a kvalitu života. Pacienti, kteří jsou vhodní k SIRT (selektivní vnitřní radiační terapie (Selective Internal Radiation Therapy; SIRT – nazývané také radioembolizace), by proto měli být léčeni pouze v rámci klinických studií.^{218,219}

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	Oxford CEBM		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
LITT by v léčbě jaterních metastáz KRK měla být používána pouze jako součást klinických studií.	4	B	⊕⊖⊖⊖	Doporučení pro výzkum

Zdůvodnění

Intersticiální laserová termoterapie se ukázala jako bezpečná a účinná metoda v jednotlivých kazuistikách u pacientů s neoperovatelnými jaterními metastázami KRK.^{220,221} Data porovnávající tuto metodu s perkutánní radiofrekvenční ablací neexistují. Údaje nejsou dostatečné pro průkazné vyhodnocení, zejména přežití a kvality života. Pacienti by metodou LITT proto měli být léčeni pouze v rámci klinických studií.

Seznam použité literatury a zdrojů

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Published online 2020. <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(3):145-164. doi:10.3322/caac.21601
3. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1291-1305. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.022
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-1422. doi:10.1093/annonc/mdw235
5. Klugarová J, Klugar M, Mužík J, et al. Use of epidemiological analyses in development of colorectal cancer clinical practice guidelines in the Czech Republic. *Int J Evid Based Healthc.* 2019;17 Suppl 1:S57-S61. doi:10.1097/XEB.0000000000000187
6. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Published online 2019:328.
7. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020 – European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Accessed October 31, 2022. <https://www.esge.com/self-expandable-metal-stents-for-obstructing-colonic-and-extracolonic-cancer-esge-guideline-update-2020/>
8. Klugar M, Klugarová J, Pokorná A, et al. Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP. Published online 2020. https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-pro-vytvoreni-a-posuzovani-nove-vytvorenych-kdp_v2.1.pdf
9. Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, et al. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand.* 1990;156(2):163-166.
10. Faivre J. [Endoscopic monitoring after excision of colorectal cancer]. *J Chir (Paris).* 1997;134(7-8):283-285.
11. Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and “early” metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(8):1093-1099. doi:10.1007/BF02236556
12. Neri E, Giusti P, Battolla L, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology.* 2002;223(3):615-619. doi:10.1148/radiol.2233010928

13. Wilkinson KJ, Chua W, Ng W, Roohullah A. Management of asymptomatic primary tumours in stage IV colorectal cancer: Review of outcomes. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(12):513-523. doi:10.4251/wjgo.v7.i12.513
14. Matsumoto T, Hasegawa S, Matsumoto S, et al. Overcoming the challenges of primary tumor management in patients with metastatic colorectal cancer unresectable for cure and an asymptomatic primary tumor. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(6):679-686. doi:10.1097/DCR.0000000000000025
15. Suárez J, Marín G, Vera R, Oronoz B, Oteiza F, Mata E. Complications from the primary tumour are not related with survival in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving chemotherapy without primary tumour resection. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(10):1357-1363. doi:10.1007/s00384-015-2305-8
16. Kim DH, Kim B, Choi JH, et al. Tumor characteristics associated with malignant large bowel obstruction in stage IV colorectal cancer patients undergoing chemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(11):1767-1774. doi:10.1007/s00384-016-2638-y
17. Yoon JY, Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Clinical outcomes and risk factors for technical and clinical failures of self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(4):858-868. doi:10.1016/j.gie.2011.05.044
18. Kim JH, Ku YS, Jeon TJ, et al. The efficacy of self-expanding metal stents for malignant colorectal obstruction by noncolonic malignancy with peritoneal carcinomatosis. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(11):1228-1232. doi:10.1097/DCR.0b013e3182a411e7
19. Song HY, Kim JH, Kim KR, et al. Malignant rectal obstruction within 5 cm of the anal verge: is there a role for expandable metallic stent placement? *Gastrointest Endosc*. 2008;68(4):713-720. doi:10.1016/j.gie.2007.12.051
20. Japan Colonic Stent Safe Procedure Research (JCSSPR) Group. Japan Colonic Stent Safe Procedure Research (JCSSPR) Group. CROSS: ColoRectal Obstruction Scoring System 2012. Published online 2012.
21. Abbott S, Eglinton TW, Ma Y, Stevenson C, Robertson GM, Frizelle FA. Predictors of outcome in palliative colonic stent placement for malignant obstruction. *Br J Surg*. 2014;101(2):121-126. doi:10.1002/bjs.9340
22. Meisner S, González-Huix F, Vandervoort JG, et al. Self-expandable metal stents for relieving malignant colorectal obstruction: short-term safety and efficacy within 30 days of stent procedure in 447 patients. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(4):876-884. doi:10.1016/j.gie.2011.06.019
23. Choi JH, Lee YJ, Kim ES, et al. Covered self-expandable metal stents are more associated with complications in the management of malignant colorectal obstruction. *Surg Endosc*. 2013;27(9):3220-3227. doi:10.1007/s00464-013-2897-4

24. Donnellan F, Cullen G, Cagney D, et al. Efficacy and safety of colonic stenting for malignant disease in the elderly. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(6):747-750. doi:10.1007/s00384-010-0917-6
25. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):560-572. doi:10.1016/j.gie.2009.10.012
26. Geraghty J, Sarkar S, Cox T, et al. Management of large bowel obstruction with self-expanding metal stents. A multicentre retrospective study of factors determining outcome. *Colorectal Dis.* 2014;16(6):476-483. doi:10.1111/codi.12582
27. Biondo S, Parés D, Frago R, et al. Large bowel obstruction: predictive factors for postoperative mortality. *Diseases of the colon and rectum.* 2004;47(11). doi:10.1007/s10350-004-0688-7
28. Tekkis PP, Kinsman R, Thompson MR, Stamatakis JD, Association of Coloproctology of Great Britain, Ireland. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland study of large bowel obstruction caused by colorectal cancer. *Ann Surg.* 2004;240(1):76-81. doi:10.1097/01.sla.0000130723.81866.75
29. Tan KK, Sim R. Surgery for obstructed colorectal malignancy in an Asian population: predictors of morbidity and comparison between left- and right-sided cancers. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(2):295-302. doi:10.1007/s11605-009-1074-5
30. Floriani I, Torri V, Rulli E, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(1):19-31. doi:10.1002/jmri.22010
31. Rafaelsen SR, Jakobsen A. Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient-by-patient analysis. *Colorectal Dis.* 2011;13(4):420-425. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02288.x
32. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol.* 2006;16(7):1599-1609. doi:10.1007/s00330-006-0192-7
33. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology.* 2010;257(3):674-684. doi:10.1148/radiol.10100729
34. Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging.* 2010;35(5):511-521. doi:10.1007/s00261-009-9555-2

35. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg*. 1999;65(3):205-208.
36. Barton JB, Langdale LA, Cummins JS, et al. The utility of routine preoperative computed tomography scanning in the management of veterans with colon cancer. *Am J Surg*. 2002;183(5):499-503. doi:10.1016/s0002-9610(02)00841-3
37. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology*. 1998;206(3):755-760. doi:10.1148/radiology.206.3.9494497
38. Llamas-Elvira JM, Rodríguez-Fernández A, Gutiérrez-Sáinz J, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(6):859-867. doi:10.1007/s00259-006-0274-4
39. Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y, et al. Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2009;11(5):464-469. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01643.x
40. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, Yokoe K, Yuen S, Aramaki T. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(7):1007-1011. doi:10.1136/gut.2005.076273
41. Kam MH, Wong DC, Siu S, Stevenson ARL, Lai J, Phillips GE. Comparison of magnetic resonance imaging-fluorodeoxy- glucose positron emission tomography fusion with pathological staging in rectal cancer. *Br J Surg*. 2010;97(2):266-268. doi:10.1002/bjs.6866
42. Veit-Haibach P, Kuehle CA, Beyer T, et al. Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography. *JAMA*. 2006;296(21):2590-2600. doi:10.1001/jama.296.21.2590
43. Kinner S, Antoch G, Bockisch A, Veit-Haibach P. Whole-body PET/CT-colonography: a possible new concept for colorectal cancer staging. *Abdom Imaging*. 2007;32(5):606-612. doi:10.1007/s00261-007-9202-8
44. Ono K, Ochiai R, Yoshida T, et al. Comparison of diffusion-weighted MRI and 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for detecting primary colorectal cancer and regional lymph node metastases. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29(2):336-340. doi:10.1002/jmri.21638
45. Tateishi U, Maeda T, Morimoto T, Miyake M, Arai Y, Kim EE. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1627-1634. doi:10.1007/s00259-007-0455-9

46. Paskeviciute B, Bölling T, Brinkmann M, et al. Impact of (18)F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol.* 2009;185(4):260-265. doi:10.1007/s00066-009-1962-3
47. Ruers TJM, Wiering B, van der Sijp JRM, et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med.* 2009;50(7):1036-1041. doi:10.2967/jnumed.109.063040
48. Moulton C, Levine MN, Law C, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). *JCO.* 2011;29(15_suppl):3520-3520. doi:10.1200/jco.2011.29.15_suppl.3520
49. Glazer ES, Beaty K, Abdalla EK, Vauthey JN, Curley SA. Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases. *Arch Surg.* 2010;145(4):340-345; discussion 345. doi:10.1001/archsurg.2010.41
50. Spatz J, Holl G, Sciuk J, Anthuber M, Arnholdt HM, Märkl B. Neoadjuvant chemotherapy affects staging of colorectal liver metastasis--a comparison of PET, CT and intraoperative ultrasound. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(2):165-171. doi:10.1007/s00384-010-1065-8
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen. :39.
52. Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann Surg.* 2011;253(4):666-671. doi:10.1097/SLA.0b013e31821110c9
53. Taylor RA, Akhurst TJ, Yuman F. Evaluation with positron emission tomography before hepatic resection for metastatic colorectal cancer improves survival in patients with a high clinical risk score. *Gastrointestinal Cancers Symposium.* 2007;(Abstract No: 240).
54. Lubezky N, Metser U, Geva R, et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(4):472-478. doi:10.1007/s11605-006-0032-8
55. Adie S, Yip C, Chu F, Morris DL. Resection of liver metastases from colorectal cancer: does preoperative chemotherapy affect the accuracy of PET in preoperative planning? *ANZ J Surg.* 2009;79(5):358-361. doi:10.1111/j.1445-2197.2009.04889.x
56. Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma.* 2008;55(2):138-142.

57. Lewis MR, Euscher ED, Deavers MT, Silva EG, Malpica A. Metastatic colorectal adenocarcinoma involving the ovary with elevated serum CA125: a potential diagnostic pitfall. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):395-398. doi:10.1016/j.ygyno.2006.12.035
58. Chen CC, Yang SH, Lin JK, et al. Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res.* 2005;124(2):169-174. doi:10.1016/j.jss.2004.08.013
59. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis.* 2001;16(5):298-304. doi:10.1007/s003840100309
60. Nagtegaal Id, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(2). doi:10.1200/JCO.2007.12.7027
61. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology.* 2004;232(3):773-783. doi:10.1148/radiol.2323031368
62. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(5):1255-1265. doi:10.1245/s10434-009-0337-4
63. Chetty R. Traditional serrated adenoma (TSA): morphological questions, queries and quandaries. *J Clin Pathol.* 2016;69(1):6-11. doi:10.1136/jclinpath-2015-203452
64. Bassi MC, Turri L, Sacchetti G, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1423-1426. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.043
65. Papadopoulos N, Lindblom A. Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Hum Mutat.* 1997;10(2):89-99. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:2<89::AID-HUMU1>3.0.CO;2-H
66. Kuiper RP, Vissers LELM, Venkatachalam R, et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat.* 2011;32(4):407-414. doi:10.1002/humu.21446
67. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48(4):526-535. doi:10.1136/gut.48.4.526
68. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(3):205-211. doi:10.1097/01.MIB.0000217770.21261.ce

69. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91(4):854-862. doi:10.1002/1097-0142(20010215)91:4<854::aid-cncr1073>3.0.co;2-z
70. Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, et al. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(3):802-808. doi:10.1002/ibd.21365
71. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, Lymp JF, Loftus EV. Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(3):335-342. doi:10.1016/j.cgh.2005.12.035
72. Ording AG, Horváth-Puhó E, Erichsen R, et al. Five-year mortality in colorectal cancer patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: a nationwide population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):800-805. doi:10.1097/MIB.0b013e3182802af7
73. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(1):48-54. doi:10.1067/mge.2002.125367
74. Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(11):945-965. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv141
75. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-851. doi:10.1016/j.crohns.2013.06.001
76. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut*. 1992;33(7):938-941. doi:10.1136/gut.33.7.938
77. Reiser JR, Waye JD, Janowitz HD, Harpaz N. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(1):119-122.
78. Andersson P, Norblad R, Söderholm JD, Myrelid P. Ileorectal anastomosis in comparison with ileal pouch anal anastomosis in reconstructive surgery for ulcerative colitis--a single institution experience. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):582-589. doi:10.1016/j.crohns.2013.11.014
79. Maser EA, Sachar DB, Kruse D, Harpaz N, Ullman T, Bauer JJ. High rates of metachronous colon cancer or dysplasia after segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):1827-1832. doi:10.1097/MIB.0b013e318289c166
80. Derikx LAAP, Nissen LHC, Smits LJT, Shen B, Hoentjen F. Risk of Neoplasia After Colectomy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and

Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(6):798-806.e20.
doi:10.1016/j.cgh.2015.08.042

81. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188. doi:10.1111/his.13975
82. Romiti A, Rulli E, Pillozzi E, et al. Exploring the Prognostic Role of Microsatellite Instability in Patients With Stage II Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(2):e55-e59. doi:10.1016/j.clcc.2016.08.007
83. Toh JWT, Phan K, Reza F, Chapuis P, Spring KJ. Rate of dissemination and prognosis in early and advanced stage colorectal cancer based on microsatellite instability status: systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(8):1573-1596. doi:10.1007/s00384-021-03874-1
84. Petrelli F, Ghidini M, Cabiddu M, et al. Microsatellite Instability and Survival in Stage II Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2019;39(12):6431-6441. doi:10.21873/anticancer.13857
85. Wang B, Li F, Zhou X, Ma Y, Fu W. Is microsatellite instability-high really a favorable prognostic factor for advanced colorectal cancer? A meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019;17(1):169. doi:10.1186/s12957-019-1706-5
86. Zong L, Abe M, Ji J, Zhu WG, Yu D. Tracking the Correlation Between CpG Island Methylator Phenotype and Other Molecular Features and Clinicopathological Features in Human Colorectal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e151. doi:10.1038/ctg.2016.14
87. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):272-278. doi:10.1200/JCO.2009.24.1448
88. West NP, Morris EJA, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol*. 2008;9(9):857-865. doi:10.1016/S1470-2045(08)70181-5
89. Wada H, Shiozawa M, Katayama K, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastroenterol*. 2015;50(7):727-734. doi:10.1007/s00535-015-1057-0
90. Kim YW, Kim NK, Min BS, et al. A prospective comparison study for predicting circumferential resection margin between preoperative MRI and whole mount sections in mid-rectal cancer: significance of different scan planes. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(6):648-654. doi:10.1016/j.ejso.2007.05.001

91. Kim YW, Cha SW, Pyo J, et al. Factors related to preoperative assessment of the circumferential resection margin and the extent of mesorectal invasion by magnetic resonance imaging in rectal cancer: a prospective comparison study. *World J Surg.* 2009;33(9):1952-1960. doi:10.1007/s00268-009-0126-z
92. Matsuoka H, Nakamura A, Sugiyama M, Hachiya J, Atomi Y, Masaki T. MRI diagnosis of mesorectal lymph node metastasis in patients with rectal carcinoma. what is the optimal criterion? *Anticancer Res.* 2004;24(6):4097-4101.
93. Wolberink SVRC, Beets-Tan RGH, de Haas-Kock DFM, van de Jagt EJ, Span MM, Wiggers T. Multislice CT as a primary screening tool for the prediction of an involved mesorectal fascia and distant metastases in primary rectal cancer: a multicenter study. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(5):928-934. doi:10.1007/DCR.0b013e318194f923
94. Purkayastha S, Athanasiou T, Tekkis PP, Constantinides V, Teare J, Darzi AW. Magnetic resonance colonography vs computed tomography colonography for the diagnosis of colorectal cancer: an indirect comparison. *Colorectal Dis.* 2007;9(2):100-111. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01126.x
95. Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(8):1148-1153; discussion 1153-1154. doi:10.1016/j.gassur.2005.08.016
96. Zirngibl H, Husemann B, Hermanek P. Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1990;33(7):610-614. doi:10.1007/BF02052218
97. Wiese D, Sirop S, Yestrepky B, et al. Ultrastaging of sentinel lymph nodes (SLNs) vs. non-SLNs in colorectal cancer--do we need both? *American journal of surgery.* 2010;199(3). doi:10.1016/j.amjsurg.2009.08.032
98. Cahill RA, Leroy J, Marescaux J. Could lymphatic mapping and sentinel node biopsy provide oncological providence for local resectional techniques for colon cancer? A review of the literature. *BMC Surg.* 2008;8:17. doi:10.1186/1471-2482-8-17
99. Goligher JC. *Incidence and Pathology of Carcinoma of the Colon and Rectum, in Surgery of the Anus, Rectum and Colon.* Ballière Tindall; 1984.
100. Toyota S, Ohta H, Anazawa S. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 1995;38(7):705-711. doi:10.1007/BF02048026
101. Tan KY, Kawamura YJ, Mizokami K, et al. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Dis.* 2010;12(1):44-47. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.01924.x
102. Ko CW, Riffle S, Michaels L, et al. Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(2):166-173. doi:10.1016/j.cgh.2009.10.007

103. Lan YT, Lin JK, Jiang JK, Chang SC, Liang WY, Yang SH. Significance of lymph node retrieval from the terminal ileum for patients with cecal and ascending colonic cancers. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(1):146-152. doi:10.1245/s10434-010-1270-2
104. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):433-441. doi:10.1093/jnci/djk092
105. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2912-2919. doi:10.1200/JCO.2003.05.062
106. Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, Kato T. Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2006;93(5):609-615. doi:10.1002/bjs.5327
107. Kootstra G. Vascular anatomy in abdominal surgery. *Transplant Int*. 1991;4(3):193-193. doi:10.1007/BF00335344
108. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995;345(8955):939-944.
109. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology*. 1994;106(4):899-906. doi:10.1016/0016-5085(94)90748-x
110. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):246-250. doi:10.1200/JCO.1997.15.1.246
111. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4176-4187. doi:10.1200/JCO.2015.63.4238
112. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1481-1492. doi:10.1016/S1470-2045(14)70486-3
113. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343-2351. doi:10.1056/NEJMoa032709

114. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2600-2606. doi:10.1200/JCO.2013.49.6638
115. Greene F, Compton C, Fritz A, Shah J, Winchester D. *AJCC Cancer Staging Atlas.* Springer; 2006.
116. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-1933. doi:10.1200/JCO.2011.40.1836
117. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):979-989. doi:10.1016/S1470-2045(15)00159-X
118. Kreis ME, Ruppert R, Ptok H, et al. Use of Preoperative Magnetic Resonance Imaging to Select Patients with Rectal Cancer for Neoadjuvant Chemoradiation--Interim Analysis of the German OCUM Trial (NCT01325649). *J Gastrointest Surg.* 2016;20(1):25-32; discussion 32-33. doi:10.1007/s11605-015-3011-0
119. van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):575-582. doi:10.1016/S1470-2045(11)70097-3
120. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9666):811-820. doi:10.1016/S0140-6736(09)60484-0
121. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-1740. doi:10.1056/NEJMoa040694
122. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA.* 2000;284(8):1008-1015. doi:10.1001/jama.284.8.1008
123. Mork J, Lie AK, Glatre E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2001;344(15):1125-1131. doi:10.1056/NEJM200104123441503
124. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1114-1123. doi:10.1056/NEJMoa060829

125. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):184-190. doi:10.1016/S1470-2045(13)70599-0
126. Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? *Eur J Cancer.* 2012;48(12):1781-1790. doi:10.1016/j.ejca.2012.03.016
127. Wong RKS, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD002102. doi:10.1002/14651858.CD002102.pub2
128. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD006041. doi:10.1002/14651858.CD006041.pub2
129. Wiltink LM, Chen TYT, Nout RA, et al. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer.* 2014;50(14):2390-2398. doi:10.1016/j.ejca.2014.06.020
130. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B, Swedish Rectal Cancer Trial Group. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8697-8705. doi:10.1200/JCO.2005.02.9017
131. Chen TYT, Wiltink LM, Nout RA, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer.* 2015;14(2):106-114. doi:10.1016/j.clcc.2014.12.007
132. Wiltink LM, Marijnen CAM, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJH, Nout RA. A comprehensive longitudinal overview of health-related quality of life and symptoms after treatment for rectal cancer in the TME trial. *Acta Oncol.* 2016;55(4):502-508. doi:10.3109/0284186X.2015.1088171
133. Li XT, Sun YS, Tang L, Cao K, Zhang XY. Evaluating local lymph node metastasis with magnetic resonance imaging, endoluminal ultrasound and computed tomography in rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2015;17(6):O129-135. doi:10.1111/codi.12909
134. Merkel S, Weber K, Schellerer V, et al. Prognostic subdivision of ypT3 rectal tumours according to extension beyond the muscularis propria. *Br J Surg.* 2014;101(5):566-572. doi:10.1002/bjs.9419

135. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg.* 2011;253(4):711-719. doi:10.1097/SLA.0b013e31820b8d52
136. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol.* 2014;32(1):34-43. doi:10.1200/JCO.2012.45.3258
137. Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet.* 2009;373(9666):821-828. doi:10.1016/S0140-6736(09)60485-2
138. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324(11):709-715. doi:10.1056/NEJM199103143241101
139. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol.* 2006;24(22):3542-3547. doi:10.1200/JCO.2005.04.9544
140. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5644-5650. doi:10.1200/JCO.2005.08.144
141. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007;246(5):693-701. doi:10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce
142. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2004;72(1):15-24. doi:10.1016/j.radonc.2003.12.006
143. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1215-1223. doi:10.1002/bjs.5506
144. Pietrzak L, Bujko K, Nowacki MP, et al. Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial. *Radiother Oncol.* 2007;84(3):217-225. doi:10.1016/j.radonc.2007.07.007

145. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3827-3833. doi:10.1200/JCO.2012.42.9597
146. Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, et al. Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg.* 2017;265(5):882-888. doi:10.1097/SLA.0000000000001987
147. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg.* 2010;97(4):580-587. doi:10.1002/bjs.6914
148. Pettersson D, Lörinc E, Holm T, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg.* 2015;102(8):972-978; discussion 978. doi:10.1002/bjs.9811
149. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol.* 2016;27(5):834-842. doi:10.1093/annonc/mdw062
150. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-715. doi:10.1016/S1470-2045(21)00079-6
151. Bahadoer Rr, Dijkstra Ea, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(1). doi:10.1016/S1470-2045(20)30555-6
152. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4620-4625. doi:10.1200/JCO.2006.06.7629
153. Fiorica F, Cartei F, Licata A, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(7):539-549. doi:10.1016/j.ctrv.2010.03.002
154. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):579-588. doi:10.1016/S1470-2045(12)70116-X

155. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1927-1934. doi:10.1200/JCO.2013.53.7753
156. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(11):djv248. doi:10.1093/jnci/djv248
157. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2773-2780. doi:10.1200/JCO.2010.34.4911
158. Aschele C, Lonardi S, Cionini L, et al. Final results of STAR-01: A randomized phase III trial comparing preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *JCO.* 2016;34(15_suppl):3521-3521. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3521
159. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4558-4565. doi:10.1200/JCO.2012.42.8771
160. Schmoll H. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: disease-free survival at interim analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2014;(32(abstract 3501)).
161. Jiao D, Zhang R, Gong Z, et al. Fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for stage II/III rectal cancer: a 3-year follow-up study. *Chin J Cancer Res.* 2015;27(6):588-596. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2015.12.05
162. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3300-3307. doi:10.1200/JCO.2016.66.6198
163. An X, Lin X, Wang FH, et al. Short term results of neoadjuvant chemoradiotherapy with fluoropyrimidine alone or in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: a meta analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(4):843-851. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.026
164. Yang YJ, Cao L, Li ZW, et al. Fluorouracil-based neoadjuvant chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for treatment of locally advanced rectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(29):45513-45524. doi:10.18632/oncotarget.9995

165. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3773-3780. doi:10.1200/JCO.2016.67.6049
166. Wang XJ, Zheng ZR, Chi P, Lin HM, Lu XR, Huang Y. Effect of Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery on Oncological Outcome for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:6756859. doi:10.1155/2016/6756859
167. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. *Ann Surg*. 2016;263(3):458-464. doi:10.1097/SLA.0000000000000368
168. Foster JD, Jones EL, Falk S, Cooper EJ, Francis NK. Timing of surgery after long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(7):921-930. doi:10.1097/DCR.0b013e31828aedcb
169. van den Broek CBM, Vermeer TA, Bastiaannet E, Rutten HJT, van de Velde CJH, Marijnen CAM. Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3131-3139. doi:10.1016/j.ejca.2013.05.025
170. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):336-346. doi:10.1016/S1470-2045(17)30086-4
171. Pach R, Kulig J, Richter P, Gach T, Szura M, Kowalska T. Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25 Gy in rectal cancer--treatment results at 5-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397(5):801-807. doi:10.1007/s00423-011-0890-8
172. Bujko K, Partycki M, Pietrzak L. Neoadjuvant radiotherapy (5 × 5 Gy): immediate versus delayed surgery. *Recent Results Cancer Res*. 2014;203:171-187. doi:10.1007/978-3-319-08060-4_12
173. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1762-1769. doi:10.1093/annonc/mdt124
174. Rödel C, Sauer R. Radiotherapy and concurrent radiochemotherapy for rectal cancer. *Surg Oncol*. 2004;13(2-3):93-101. doi:10.1016/j.suronc.2004.08.012
175. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1785-1796. doi:10.1200/JCO.2004.08.173

176. Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's expert review. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):195-198. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.024
177. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD004078. doi:10.1002/14651858.CD004078.pub2
178. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007;370(9604):2020-2029. doi:10.1016/S0140-6736(07)61866-2
179. Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, et al. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(4):237-244. doi:10.1093/jjco/hyl014
180. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol.* 2014;113(2):223-229. doi:10.1016/j.radonc.2014.10.006
181. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1356-1362. doi:10.1093/annonc/mdu147
182. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2015;26(4):696-701. doi:10.1093/annonc/mdu560
183. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):200-207. doi:10.1016/S1470-2045(14)71199-4
184. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(4):447-457. doi:10.1007/s00384-014-2082-9
185. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: a pooled analysis of 3,313 patients. *Int J Cancer.* 2015;137(1):212-220. doi:10.1002/ijc.29355
186. Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer

- after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1245-1253. doi:10.1016/S1470-2045(14)70377-8
187. Mekenkamp LJM, Koopman M, Teerenstra S, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer.* 2010;103(2):159-164. doi:10.1038/sj.bjc.6605737
188. van der Pool AEM, Lalmahomed ZS, Ozbay Y, et al. “Staged” liver resection in synchronous and metachronous colorectal hepatic metastases: differences in clinicopathological features and outcome. *Colorectal Dis.* 2010;12(10 Online):e229-235. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02135.x
189. Slessor A a. P, Georgiou P, Brown G, Mudan S, Goldin R, Tekkis P. The tumour biology of synchronous and metachronous colorectal liver metastases: a systematic review. *Clin Exp Metastasis.* 2013;30(4):457-470. doi:10.1007/s10585-012-9551-8
190. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230(3):309-318; discussion 318-321. doi:10.1097/00000658-199909000-00004
191. de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):460-465. doi:10.1200/JCO.2009.23.1407
192. Van Loon K, Venook AP. Curable patient with metastatic colorectal cancer: balancing effective therapies and toxicities. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):991-996. doi:10.1200/JCO.2013.53.5195
193. Nigri G, Petrucciani N, Ferla F, La Torre M, Aurello P, Ramacciato G. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *Surgeon.* 2015;13(2):83-90. doi:10.1016/j.surge.2014.07.005
194. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9617):1007-1016. doi:10.1016/S0140-6736(08)60455-9
195. Ono T, Ishida H, Kumamoto K, Okada N, Ishibashi K. Outcome in disappearing colorectal cancer liver metastases during oxaliplatin-based chemotherapy. *Oncol Lett.* 2012;4(5):905-909. doi:10.3892/ol.2012.842
196. Ferrero A, Langella S, Russolillo N, Vigano' L, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Intraoperative detection of disappearing colorectal liver metastases as a predictor of

- residual disease. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(4):806-814. doi:10.1007/s11605-011-1810-5
197. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg.* 2010;14(11):1691-1700. doi:10.1007/s11605-010-1348-y
198. Auer RC, White RR, Kemeny NE, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer.* 2010;116(6):1502-1509. doi:10.1002/cncr.24912
199. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg.* 2009;250(6):935-942. doi:10.1097/sla.0b013e3181b0c6e4
200. Elias D, Goere D, Boige V, et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(11):3188-3194. doi:10.1245/s10434-007-9482-9
201. Fiorentini G, Del Conte A, De Simone M, et al. Complete response of colorectal liver metastases after intra-arterial chemotherapy. *Tumori.* 2008;94(4):489-492. doi:10.1177/030089160809400408
202. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3939-3945. doi:10.1200/JCO.2006.05.8727
203. Elias D, Youssef O, Sideris L, et al. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J Surg Oncol.* 2004;86(1):4-9. doi:10.1002/jso.20039
204. Kim HJ, Lee SS, Byun JH, et al. Incremental value of liver MR imaging in patients with potentially curable colorectal hepatic metastasis detected at CT: a prospective comparison of diffusion-weighted imaging, gadopentetic acid-enhanced MR imaging, and a combination of both MR techniques. *Radiology.* 2015;274(3):712-722. doi:10.1148/radiol.14140390
205. Westwood M, Joore M, Grutters J, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2013;17(16):1-243. doi:10.3310/hta17160
206. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep.* 2012;27(6):1849-1856. doi:10.3892/or.2012.1740

207. Zhu GQ, You J, Shi KQ, et al. Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e379. doi:10.1097/MD.0000000000000379
208. Mitry E, Fields AI, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(30). doi:10.1200/JCO.2008.17.3781
209. Kobayashi H, Kotake K, Sugihara K. Impact of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Curatively Resected Stage IV Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(17):e696. doi:10.1097/MD.0000000000000696
210. Nakai T, Ishikawa H, Tokoro T, Okuno K. The clinical risk score predicts the effectiveness of adjuvant chemotherapy for colorectal liver metastasis. *World J Surg*. 2015;39(6):1527-1536. doi:10.1007/s00268-015-2980-1
211. Rahbari NN, Reissfelder C, Schulze-Bergkamen H, et al. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC Cancer*. 2014;14:174. doi:10.1186/1471-2407-14-174
212. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, et al. Reconsideration of the indications for adjuvant chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer after initial hepatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):139-146. doi:10.1245/s10434-013-3310-1
213. Brandi G, Derenzini E, Falcone A, et al. Adjuvant systemic chemotherapy after putative curative resection of colorectal liver and lung metastases. *Clin Colorectal Cancer*. 2013;12(3):188-194. doi:10.1016/j.clcc.2013.04.002
214. Faron M, Chirica M, Tranchard H, et al. Impact of preoperative and postoperative FOLFOX chemotherapies in patients with resectable colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Cancer*. 2014;45(3):298-306. doi:10.1007/s12029-014-9594-y
215. NICE. N.I.f.C.E., Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal metastases in the liver. Published online 2011.
216. Kim KH, Yoon YS, Yu CS, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc*. 2011;81(1):25-34. doi:10.4174/jkss.2011.81.1.25
217. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ruers T. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):144-157. doi:10.1245/s10434-007-9478-5
218. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007045. doi:10.1002/14651858.CD007045.pub2

219. NICE. N.I.f.C.E., Selective internal radiation therapy for colorectal metastases in the liver. Published online 2011.
220. Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V. Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World J Surg.* 2004;28(10):987-994. doi:10.1007/s00268-004-7202-1
221. Wietzke-Braun P, Schindler C, Raddatz D, et al. Quality of life and outcome of ultrasound-guided laser interstitial thermo-therapy for non-resectable liver metastases of colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(4):389-395. doi:10.1097/00042737-200404000-00004
222. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, et al. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. *World J Surg.* 2013;37(6):1333-1339. doi:10.1007/s00268-013-1981-1
223. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, et al. Combined resection and RFA in colorectal liver metastases: stratification of long-term outcomes. *J Surg Res.* 2016;206(1):182-189. doi:10.1016/j.jss.2016.06.098
224. van Amerongen MJ, van der Stok EP, Fütterer JJ, et al. Short term and long term results of patients with colorectal liver metastases undergoing surgery with or without radiofrequency ablation. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(4):523-530. doi:10.1016/j.ejso.2016.01.013
225. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(9). doi:10.1093/jnci/djx015
226. Enblad P, Adami HO, Glimelius B, Krusemo U, Pählman L. The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer.* 1990;65(9):2091-2100. doi:10.1002/1097-0142(19900501)65:9<2091::aid-cncr2820650934>3.0.co;2-m
227. Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(4):388-393. doi:10.1007/BF02053945
228. Hermanek P, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P. [Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin.* 1994;65(4). Accessed November 1, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8020349/>
229. Yamazaki T, Takii Y, Okamoto H, Sakai Y, Hatakeyama K. What is the risk factor for metachronous colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum.* 1997;40(8):935-938. doi:10.1007/BF02051201

230. Hemminki K, Li X, Dong C. Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(7):793-798.
231. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med.* 2002;136(4):261-269. doi:10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00005
232. Harris GJC, Church JM, Senagore AJ, et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(8):1029-1034. doi:10.1007/s10350-004-6355-1
233. Merkel S, Meyer T, Göhl J, Hohenberger W. Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(7):716-722. doi:10.1053/ejso.2002.1305
234. Poulin EC, Schlachta CM, Grégoire R, Seshadri P, Cadeddu MO, Mamazza J. Local recurrence and survival after laparoscopic mesorectal resection for rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc.* 2002;16(6):989-995. doi:10.1007/s004640080182
235. Bülow S, Christensen IJ, Harling H, et al. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2003;90(8):974-980. doi:10.1002/bjs.4137
236. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Campora E. Factors influencing incidence and extension of metachronous liver metastases of colorectal adenocarcinoma. A multivariate analysis. *Hepatogastroenterology.* 1997;44(16):1057-1062.
237. Pietra N, Sarli L, Thenasseril BJ, Costi R, Sansebastiano G, Peracchia A. Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: a multivariate study. *Hepatogastroenterology.* 1998;45(23):1573-1578.
238. Mäkelä JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg.* 1995;130(10):1062-1067. doi:10.1001/archsurg.1995.01430100040009
239. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum.* 1995;38(6):619-626. doi:10.1007/BF02054122
240. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 1997;84(5):666-669.
241. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(9):1127-1133. doi:10.1007/BF02239434
242. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology.* 1998;114(1):7-14. doi:10.1016/s0016-5085(98)70626-2

243. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(4):418-423. doi:10.1053/ejso.2001.1250
244. Kievit J. Colorectal cancer follow-up: a reassessment of empirical evidence on effectiveness. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(4):322-328. doi:10.1053/ejso.1999.0893
245. Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer.* 2002;38(7):986-999. doi:10.1016/s0959-8049(02)00061-8
246. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg.* 1994;219(2):174-182. doi:10.1097/00000658-199402000-00009
247. Rosen M, Chan L, Beart RW, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(9):1116-1126. doi:10.1007/BF02239433
248. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002200. doi:10.1002/14651858.CD002200
249. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2002;324(7341):813. doi:10.1136/bmj.324.7341.813
250. Laubert T, Bader F, Oevermann E, et al. Intensified surveillance after surgery for colorectal cancer significantly improves survival. *Eur J Med Res.* 2010;15(1):25-30. doi:10.1186/2047-783X-15-1-25
251. Papagrigoriadis S, Heyman B. Patients' views on follow up of colorectal cancer: implications for risk communication and decision making. *Postgrad Med J.* 2003;79(933):403-407. doi:10.1136/pmj.79.933.403
252. Cooper GS, Kou TD, Reynolds HL. Receipt of guideline-recommended follow-up in older colorectal cancer survivors : a population-based analysis. *Cancer.* 2008;113(8):2029-2037. doi:10.1002/cncr.23823
253. Rocklin MS, Slomski CA, Watne AL. Postoperative surveillance of patients with carcinoma of the colon and rectum. *Am Surg.* 1990;56(1):22-27.
254. Benson AB, Desch CE, Flynn PJ, et al. 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol.* 2000;18(20):3586-3588. doi:10.1200/JCO.2000.18.20.3586
255. Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet.* 2000;355(9201):395-399. doi:10.1016/S0140-6736(99)06552-6

256. Desch CE, Benson AB, Smith TJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1312. doi:10.1200/JCO.1999.17.4.1312
257. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol.* 1999;26(5):556-560.
258. Duffy Mj, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2003;39(6). doi:10.1016/s0959-8049(02)00811-0
259. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem.* 2001;47(4):624-630.
260. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA.* 1993;270(8):943-947.
261. Safi F, Beyer HG. The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect Prev.* 1993;17(3):417-424.
262. Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C. Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(11):1063-1068. doi:10.1007/BF02047301
263. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med.* 2000;41(7):1177-1189.
264. Annovazzi A, Peeters M, Maenhout A, Signore A, Dierckx R, Van De Wiele C. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1235-1245. doi:10.1016/s0016-5085(03)01208-3
265. Ahlquist DA, Wieand HS, Moertel CG, et al. Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia. A prospective study using Hemocult and HemoQuant tests. *JAMA.* 1993;269(10):1262-1267.
266. Hünerbein M, Totkas S, Moesta KT, Ulmer C, Handke T, Schlag PM. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy in the postoperative follow-up of patients with rectal cancer. *Surgery.* 2001;129(2):164-169. doi:10.1067/msy.2001.110428
267. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut.* 2010;59(10):1383-1388. doi:10.1136/gut.2010.211557

268. Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8512-8519. doi:10.1200/JCO.2005.04.0063
269. Chau I, Allen MJ, Cunningham D, et al. The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(8):1420-1429. doi:10.1200/JCO.2004.05.041
270. Wang T, Cui Y, Huang WS, et al. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 2):609-615. doi:10.1016/j.gie.2008.05.017
271. Rulyak SJ, Lieberman DA, Wagner EH, Mandelson MT. Outcome of follow-up colon examination among a population-based cohort of colorectal cancer patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):470-476; quiz 407. doi:10.1016/j.cgh.2006.11.027
272. Sobhani I, Tiret E, Lebtahi R, et al. Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2008;98(5):875-880. doi:10.1038/sj.bjc.6604263
273. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology.* 2003;124(2):544-560. doi:10.1053/gast.2003.50044
274. Eckardt VF, Bernhard G. Nachsorge beim kolorektalen Karzinom. Eine Analyse von Effektivität und Kosten. *Deutsches Ärzteblatt.* 1997;(94):A456-62.
275. Schwibbe G. [Changes in quality of life in oncological patients in the course of an inpatient after-care program]. *Rehabilitation (Stuttg).* 1991;30(2):55-62.
276. Gärtner U, Braun GD, Held K, et al. [Physical complaints, stress and quality of life of oncologic patients. Effects and patient assessment in inpatient rehabilitation]. *Med Klin (Munich).* 1996;91(8):501-508.
277. Líčeník R, Kurfürst P, Ivanová K. AGREE II: Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci. Published online 2013.

Přílohy

Příloha A: AGREE II Standardizovaný nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Líčeník et al., 2013).²⁷⁷

Příloha B: Doporučení ke klinické otázce upravené autorským týmem vzhledem k praxi používané v ČR

Příloha C: Prohlášení o střetu zájmů

Příloha D: Systémová protinádorová farmakoterapie kolorektálního karcinomu (pro KDP 2022)

Příloha A

AGREE 2. Standardizovaný Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze).²⁷⁷

Výsledek kritického hodnocení s použitím nástroje AGREE II pro postup AWMF: Kolorektales Karzinom

	Ing. Jana Rozmarinová, Ph.D.	PeaDr. Dagmar Tučková, Ph.D. et Ph.D.
Doména 1		
1. Celkové cíle doporučeného postupu jsou specificky popsány.	7	7
2. Zdravotní otázky, na které doporučený postup odpovídá, jsou konkrétně popsány.	7	7
3. Populace (pacienti, veřejnost atd.), pro kterou je doporučený postup určen, je konkrétně popsána	7	6
Doména 2		
4. Součástí skupiny pro tvorbu doporučeného postupu jsou odborníci ze všech relevantních oborů.	7	6
5. Je brán zřetel na názory a preference cílové populace (pacienti, veřejnost atd.).	6	6
6. Skupina cílových uživatelů je v doporučeném postupu jasně definována.	7	6
Doména 3		
7. Pro vyhledávání důkazů bylo použito systematických metod.	7	7
8. Kritéria pro výběr důkazů jsou jasně popsána.	7	7
9. Silné stránky i omezení souboru důkazů jsou jasně popsány.	7	6
10. Metody pro formulaci doporučení jsou jasně popsány.	7	6
11. Při tvorbě doporučení byly zváženy přínosy, vedlejší účinky a rizika intervencí.	7	7
12. Mezi doporučeními a důkazy je explicitní vztah.	7	6
13. Doporučený postup byl před publikováním podroben nezávislé odborné oponentuře.	6	5
14. Je uveden postup aktualizace doporučeného postupu.	7	7
Doména 4		
15. Doporučení jsou přesná a jednoznačná.	7	7
16. Jsou jasně popsány různé možnosti péče o jednotlivé stavy nebo zdravotní problémy.	7	7
17. Klíčová doporučení jsou snadno rozpoznatelná.	7	7
Doména 5		
18. Doporučený postup popisuje podpůrné nástroje a překážky jeho aplikace.	4	5
19. Doporučený postup nabízí návod a/nebo nástroje pro zavádění doporučení do praxe.	3	4
20. Byly zváženy možné dopady zavedení doporučení na zdroje.	6	5

21. Doporučený postup uvádí kritéria pro monitorování a/nebo audit.	2	
Doména 6		
22. Názory instituce poskytující finanční prostředky pro tvorbu doporučeného postupu neovlivnily jeho obsah.	7	
23. Byly zaznamenány a řešeny konkurenční zájmy členů skupiny pro tvorbu doporučeného postupu.	7	
Celkové hodnocení	6	

Výsledek kritického hodnocení s použitím nástroje AGREE II pro postup ESGE: Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer

	Ing. Jana Rozmarinová, Ph.D.	PeaDr. Dagmar Tučková, Ph.D. et Ph.D.
Doména 1		
1. Celkové cíle doporučeného postupu jsou specificky popsány.	6	6
2. Zdravotní otázky, na které doporučený postup odpovídá, jsou konkrétně popsány.	7	7
3. Populace (pacienti, veřejnost atd.), pro kterou je doporučený postup určen, je konkrétně popsána	7	5
Doména 2		
4. Součástí skupiny pro tvorbu doporučeného postupu jsou odborníci ze všech relevantních oborů.	7	4
5. Je brán zřetel na názory a preference cílové populace (pacienti, veřejnost atd.).	2	4
6. Skupina cílových uživatelů je v doporučeném postupu jasně definována.	3	3
Doména 3		
7. Pro vyhledávání důkazů bylo použito systematických metod.	7	6
8. Kritéria pro výběr důkazů jsou jasně popsána.	7	6
9. Silné stránky i omezení souboru důkazů jsou jasně popsány.	7	6
10. Metody pro formulaci doporučení jsou jasně popsány.	7	7
11. Při tvorbě doporučení byly zváženy přínosy, vedlejší účinky a rizika intervencí.	7	6
12. Mezi doporučeními a důkazy je explicitní vztah.	7	6
13. Doporučený postup byl před publikováním podroben nezávislé odborné oponentuře.	5	6
14. Je uveden postup aktualizace doporučeného postupu.	7	7
Doména 4		
15. Doporučení jsou přesná a jednoznačná.	7	7
16. Jsou jasně popsány různé možnosti péče o jednotlivé stavy nebo zdravotní problémy.	7	7
17. Klíčová doporučení jsou snadno rozpoznatelná.	7	7
Doména 5		

18. Doporučený postup popisuje podpůrné nástroje a překážky jeho aplikace.	4	3
19. Doporučený postup nabízí návod a/nebo nástroje pro zavádění doporučení do praxe.	3	2
20. Byly zváženy možné dopady zavedení doporučení na zdroje.	2	2
21. Doporučený postup uvádí kritéria pro monitorování a/nebo audit.	2	2
Doména 6		
22. Názory instituce poskytující finanční prostředky pro tvorbu doporučeného postupu neovlivnily jeho obsah.	7	7
23. Byly zaznamenány a řešeny konkurenční zájmy členů skupiny pro tvorbu doporučeného postupu.	7	7
Celkové hodnocení	6	6

Doména 1. rámec a účel						
1. Celkové cíle doporučeného postupu jsou specificky popsány.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
2. Zdravotní otázky, na které doporučený postup odpovídá, jsou konkrétně popsány.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
3. Populace (pacienti, veřejnost atd.), pro kterou je doporučený postup určen, je konkrétně popsána.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
Doména 2. zapojení zainteresovaných osob						
4. Součástí skupiny pro tvorbu doporučeného postupu jsou odborníci ze všech relevantních oborů.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
5. Je brán zřetel na názory a preference cílové populace (pacienti, veřejnost atd.).						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
6. Skupina cílových uživatelů je v doporučeném postupu jasně definována.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím

Komentář						
Doména 3. přísnost tvorby						
7. Pro vyhledávání důkazů bylo použito systematických metod.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
8. Kritéria pro výběr důkazů jsou jasně popsána.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
9. Silné stránky i omezení souboru důkazů jsou jasně popsány.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
Doména 3. přísnost tvorby						
10. Metody pro formulaci doporučení jsou jasně popsány.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
11. Při tvorbě doporučení byly zváženy přínosy, vedlejší účinky a rizika intervencí.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
12. Mezi doporučeními a důkazy je explicitní vztah.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
13. Doporučený postup byl před publikováním podroben nezávislé odborné oponentuře.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
14. Je uveden postup aktualizace doporučeného postupu.						
1 silně nesouhlasím	2	3	4	5	6	7 silně souhlasím
Komentář						
Doména 4. srozumitelnost						
15. Doporučení jsou přesná a jednoznačná.						
1	2	3	4	5	6	7

silně nesouhlasím							silně souhlasím	
Komentář								
16. Jsou jasně popsány různé možnosti péče o jednotlivé stavy nebo zdravotní problémy.								
1	2	3	4	5	6	7		
silně nesouhlasím							silně souhlasím	
Komentář								
17. Klíčová doporučení jsou snadno rozpoznatelná.								
1	2	3	4	5	6	7		
silně nesouhlasím							silně souhlasím	
Komentář								
Doména 5. použitelnost								
18. Doporučený postup popisuje podpůrné nástroje a překážky jeho aplikace.								
1	2	3	4	5	6	7		
silně nesouhlasím							silně souhlasím	
Komentář								
19. Doporučený postup nabízí návod a/nebo nástroje pro zavádění doporučení do praxe.								
1	2	3	4	5	6	7		
silně nesouhlasím							silně souhlasím	
Komentář								
20. Byly zváženy možné dopady zavedení doporučení na zdroje.								
1	2	3	4	5	6	7		
silně nesouhlasím							silně souhlasím	
Komentář								
21. Doporučený postup uvádí kritéria pro monitorování a/nebo audit.								
1	2	3	4	5	6	7		
silně nesouhlasím							silně souhlasím	
Komentář								
Doména 6. ediční nezávislost								
22. Názory instituce poskytující finanční prostředky pro tvorbu doporučeného postupu neovlivnily jeho obsah.								
1	2	3	4	5	6	7		
silně nesouhlasím							silně souhlasím	
Komentář								
23. Byly zaznamenány a řešeny konkurenční zájmy členů skupiny pro tvorbu doporučeného postupu.								
1	2	3	4	5	6	7		
silně nesouhlasím							silně souhlasím	
Komentář								

CELKOVÉ HODNOCENÍ DOPORUČENÉHO POSTUPU

Na každou otázku zvolte prosím odpověď tak, aby co nejlépe charakterizovala hodnocený doporučený postup.

Hodnocení celkové kvality doporučeného postupu.

1	2	3	4	5	6	7
Nejnižší možná kvalita						Nejvyšší možná kvalita

Tento doporučený postup bych doporučil k používání v praxi.

Ano	
Ano, ale s úpravami	
Ne	

POZNÁMKY

Příloha B

Pro transparentnost níže uvádíme seznam doporučení zdrojového KDP (první sloupec), odpovídající doporučení v KDP s vyznačením případných změn (druhý sloupec) a odůvodnění změny (třetí sloupec).

Původní doporučení (AWMF)	Odpovídající doporučení v KDP	Popis a odůvodnění změny
<p>Klinická otázka 6 Metodou první volby pro předoperační staging u kolorektálního karcinomu stadium III. a IV. by mělo být ultrazvukové vyšetření břicha a sumační snímek hrudníku. Pokud výsledek tohoto vyšetření není jasný, nebo když je podezření na vzdálené metastázy či infiltraci okolních orgánů, je indikované provedení MD vyšetření břicha pánve. Pokud je podezření na metastázy plic, je indikované MDCT hrudníku.</p>	<p>Metodou první volby pro předoperační staging u kolorektálního karcinomu stadium III. a IV. by mělo být CT vyšetření břicha, pánve a hrudníku s intravenózním podáním kontrastní látky.</p>	<p>Doporučení z S3 – Leitlinie Kolorektales Karzinom neodpovídá doporučením ESMO, NCCN a běžným postupem na pracovištích v ČR. Základní stagingovou metodou je CT hrudníku, břicha a pánve, lze akceptovat RTG hrudníku, pokud bylo provedeno jen CT břicha a pánve. UZ břicha jako předoperační vyšetření je nedostatečné, pokud nejde o akutní operaci.</p>
<p>Klinická otázka 26 Neoadjuvantní chemoterapie před nebo po radiochemoterapii (nebo jako neoadjuvantní terapie samotná bez radio(chemo)terapie) nesmí být prováděna mimo studie.</p>	<p>Neoadjuvantní chemoterapie před nebo po radiochemoterapii (nebo jako neoadjuvantní terapie samotná bez radio(chemo)terapie) může být prováděna mimo studie.</p>	<p>Toto doporučení je součástí doporučení ČOS ČLS JEP a NCCN. Viz studie 3. fáze Prodiges 23: Schéma studie PRODIGE 23: mFOLFIRINOX (3 měsíce) následovaný dlouhým kurzem chemoradioterapie před operačním výkonem, pak možnost adjuvantní chemoterapie mFOLFOX6 nebo capecitabin 3 měsíce.</p>

Příloha C

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno:

Příjmení:

Tituly a akademické hodnosti:

Pracoviště:

Role v pracovní skupině: autor oponent jiná (doplňte).....

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?⁵

ano (podrobnosti níže)

ne

Popis možného konfliktu zájmů:⁶

V.....

Dne.....

Podpis.....

⁵ Označte křížkem, pokud jste označili ano, je nezbytné uvést konkrétní potenciální konflikt zájmů (viz níže).

⁶ Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikty, i v případě, že jste si jisti, že váš úsudek a názory nejsou ovlivněny.

Příloha D

Systémová protinádorová farmakoterapie kolorektálního karcinomu (pro KDP 2022)

Úvod:

Původní text adaptovaných německých doporučení je v kapitole systémové léčby pokročilého kolorektálního karcinomu zastaralý. V mezidobí došlo k registraci několika nových významných léků a algoritmus léčby se změnil. Zásadní je zařazení imunoterapie pro léčbu nádorů MSI-high. Aktuální informace pro farmakoterapii kolorektálního karcinomu popisuje Modrá kniha České onkologické společnosti. Text aktuálního vydání Modré knihy České onkologické společnosti pro rok 2022 upravujeme pro potřebu KDP. Nová verze Modré knihy pro rok 2023 vyjde v lednu 2023. **Klinický doporučený postup Pozdní kolorektální karcinom (klinická stádia III. a IV.) – diagnostika a léčba je v souladu s Modrou knihou České onkologické společnosti** (aktuální verze dostupná na www.linkos.cz).

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

Pokud z důvodů intolerance dojde v průběhu kombinační léčby k ukončení/přerušení podávání chemoterapie, je léčba bevacizumabem, cetuximabem, panitumumabem nebo afliberceptem možná do progresu.

U pacientů, kteří byli dříve léčeni standardními režimy chemoterapie, anti-VEGF a anti-EGFR léčbou, ev. u pacientů, kteří nejsou vhodní pro tyto dostupné terapie, lze použít regorafenib (Stivarga) nebo trifluridin/tipiracil (Lonsurf) v monoterapii. Regorafenib a trifluridin/tipiracil mohou být použity sekvenčně, pořadí při sekvenčním podání není určeno, je nutno dodržovat úhradová pravidla.

Pro kvalifikované rozhodnutí o typu cílené léčby pokročilého metastatického kolorektálního karcinomu je nutné znát mutační stav onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a BRAF, zároveň je nutné vyšetřit stav MMR, resp. mikrosatelitové nestability (vyhledávání nádorů dMMR/MSI-high). Tato informace umožní plánovat dopředu léčbu ve více liniích. Onkogeny RAS představují negativní prediktivní marker pro použití cílené anti-EGFR léčby, kterou lze podat pouze v případě nemutovaného stavu onkogenů RAS (wild type). Účinnost inhibitorů EGFR cetuximabu a panitumumabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu je obdobná. V případě progresu na jednom inhibitoru EGFR není indikováno podání druhého. Pro léčbu bevacizumabem, afliberceptem, ramucirumabem, regorafenibem a TAS-102 (trifluridin/tipiracil, Lonsurf) prediktivní parametr v praxi zaveden není.

Zvláštní podskupiny kolorektálního karcinomu ve IV. klinickém stadiu

Nádory dMMR/MSI-high

Pembrolizumab je registrován v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s MSI-high, resp. dMMR.

Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem MSI-high, resp. dMMR po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu. Po 4 cyklech této kombinace následuje monoterapie nivolumabem.

Nádory s mutací V600E BRAF

Prognosticky nepříznivou podskupinou jsou nádory s prokázanou BRAF mutací, kde je u pacientů ve velmi dobrém klinickém stavu upřednostňována jako úvodní léčba triplet FOLFOXIRI plus antiVEGF terapie. Pro předléčené pacienty s mutací BRAF V600E je indikována cílená léčba enkorafenib v kombinaci s cetuximabem. Pro podání této kombinace je vzhledem k úhradovým pravidlům nutné předléčení oxaliplatinou. Pacientům s mutací BRAF by tedy neměl být podán inhibitor EGFR v první linii a cetuximab by měl být ponechán právě pro kombinaci s enkorafenibem. V případě mutace BRAF V600E nemá lokalizace primárního nádoru prediktivní význam pro léčbu kombinací enkorafenib + cetuximab.

Nádory s fúzním genem NTRK

Pacienti s nádory s fúzním genem NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory entrectinibem nebo larotrectinibem.

Linie systémové léčby metastatického kolorektálního karcinomu

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 nádoru v pravé nebo levé polovině tračníku na volbu 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 rozdílu 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 tračnicku u většiny pacientů malá a nemáme v současnosti parametr, který by identifikoval pacienty, kteří prospěch z léčby inhibitory EGFR mají. Naopak v levé části je účinnost inhibitorů EGFR ve srovnání s pravostrannou lokalizací vyšší. Lokalizace primárního nádoru je jedním z parametrů, které je potřeba brát v úvahu při volbě cílené léčby. V případě mutace BRAF V600E nemá lokalizace primárního nádoru prediktivní význam pro léčbu kombinací encorafenib + cetuximab, kterou lze použít u předléčených pacientů.

Vyšší linie

Léčbu ve vyšších liniích je třeba posoudit individuálně s ohledem na PS (≤ 2), rozsah onemocnění, předchozí odpověď na léčbu, výskyt nežádoucích účinků, komorbidity. V léčbě se pokračuje do progresse onemocnění. Přesetření účinnosti léčby je indikováno vždy po 2–3 měsících.

Níže uvedená schémata systémové léčby jsou jen orientační, vycházející ze současných trendů léčby ve světě.

Kontinuální režimy s 5-fluorouracilem jsou méně toxické a jsou více účinné proti režimům bolusovým, proto by měly být kontinuální režimy jednoznačně preferovány. Kontinuální 5-fluorouracil lze především v kombinaci s oxaliplatinou nahradit kapecitabinem (CAPOX).

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

Léčebné přípravky v léčbě kolorektálního karcinomu a doporučená schémata léčby – adaptováno podle Modré knihy ČOS ČLS JEP 2022:

4.5.3 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	

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 progresse
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	1.	à 3 týdny do progresse
*bevacizumab	10 mg/kg	i.v. inf. 90 min. 2. dávka 60 min, dále 30 min.	1.	à 2 týdny do progresse

*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 progresse
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 v druhé nebo další linii léčby.

*enkorafenib	abs. dávka 300 mg (4 tbl á 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	500mg/m ²		1.	à 2 týdny)

*Ramucirumab (jen v kombinaci s FOLFIRI)

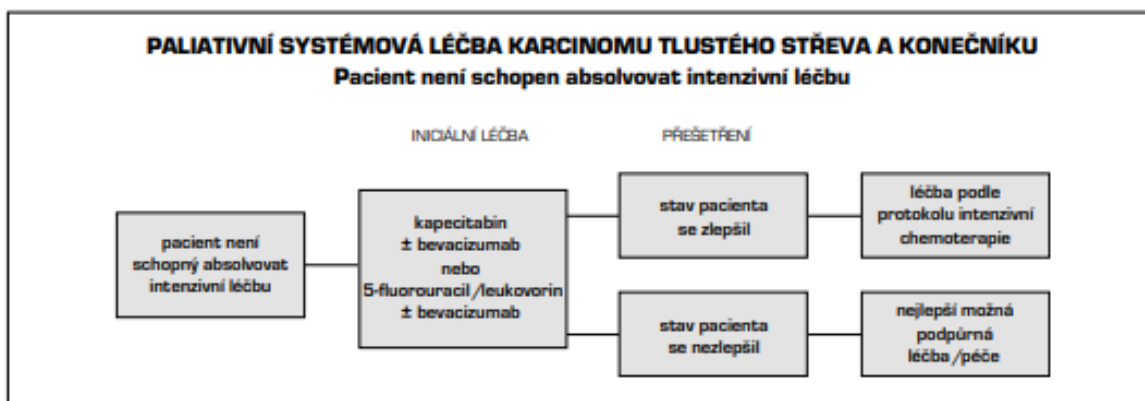
	8 mg/kg	i.v. inf. 1 hod	1.	à 2 týdny
--	---------	-----------------	----	-----------

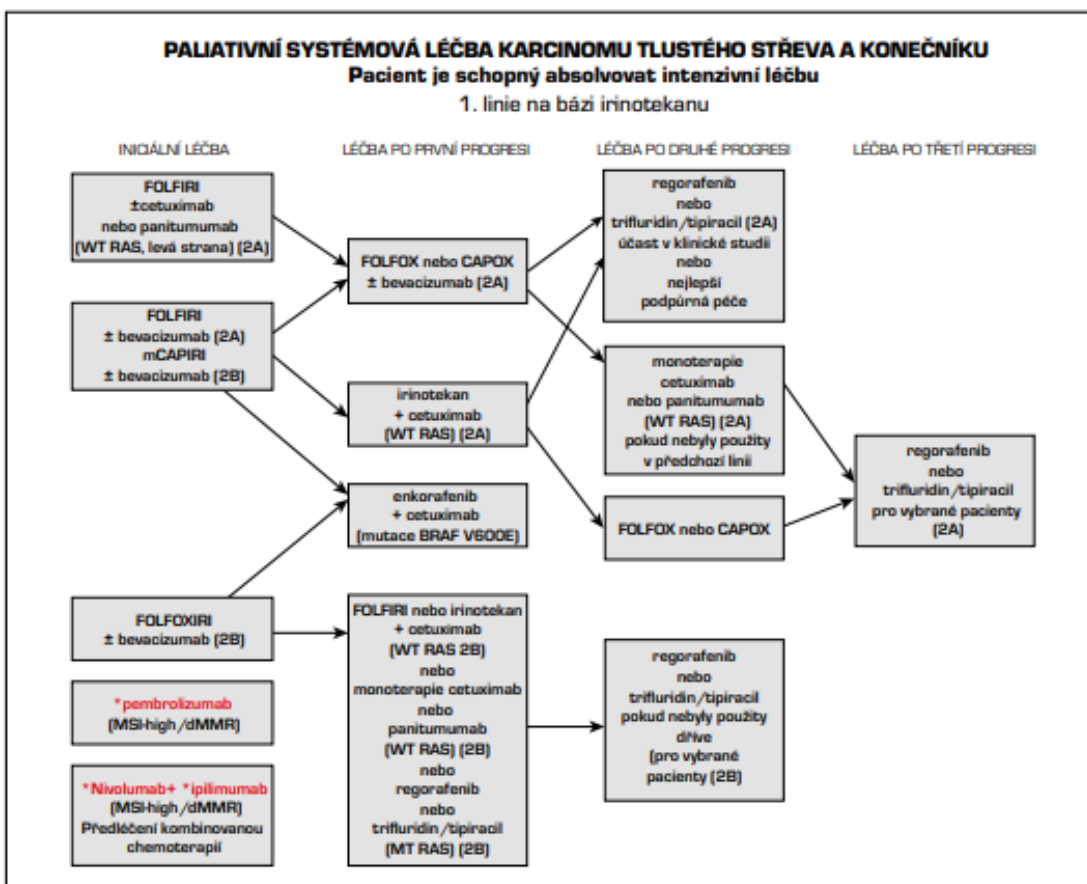
Regorafenib (monoterapie)

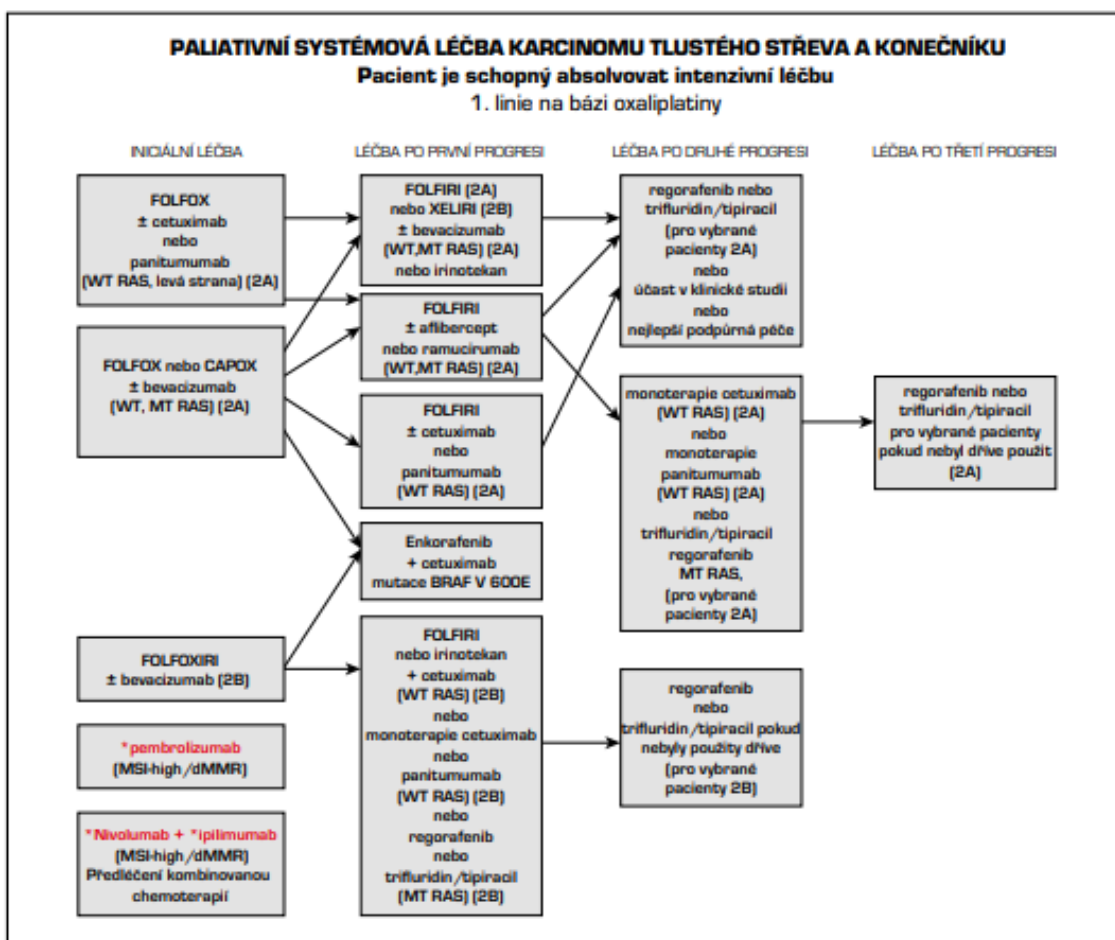
Eskalační dávkování: První cyklus: 1. týden 80 mg, 2. týden 120 mg, 3. týden 160 mg a 1 týden bez léčby, při dobré toleranci od druhého cyklu 160 mg denně 3 týdny a týden pauza.

Regorafenib (monoterapie)	160 mg	p.o. denně	3 týdny denně	à 4 týdny
---------------------------	--------	---------------	---------------	-----------

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
mCAPIRI				
kapecitabin	800	2x denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	200	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny
FLOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	týdně 1, 3, 5	
leukovorin	500	i.v. inf. 120 min	týdně 6x	
5-fluorouracil	500	i.v. bolus	týdně 6x	à 8 týdnů, 3 cykly
podat 1 hod po začátku leukovorinu				
<i>Poznámka: ke zvažení u st. III. a high risk skupiny st. II.</i>				
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				
Pembrolizumab	200mg (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







Poznámka:

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

Ramucirumab, enkoraferib a pembrolizumab nemají k 1. 3. 2022 stanovenu úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

Literatura:

Modrá kniha České onkologické společnosti – aktuální verze dostupná na www.linkos.cz, tam je také uvedena zásadní literatura.