

Kromě pT4 a < 12 vyšetřených lymfatických uzlin jsou za vedlejší rizikové faktory považovány vaskulární, lymfatická a perineurální invaze. Jejich přítomnost je spojována se zvýšeným rizikem recidivy onemocnění (HR 2,1, $p = 0,04$) (6). Pacienti s lymfovaskulární invazí měli častěji vzdálenou generalizaci ve srovnání s pacienty bez přítomnosti lymfovaskulární invaze (54,8 % vs. 24,9 %, $p = 0,01$) (7). Obdobně, pacienti s perineurální invazí, měli signifikantně kratší DFS (disease free survival) (HR 3,31, $p = 0,046$) a OS (overall survival) (HR 9,39, $p = 0,019$) (8).

Při zvažování indikace adjuvantní terapie pro pacienty s CRC stadia II je důležitá znalost MMR (miss-match repair) statutu nádoru stanoveného pomocí imunohistochemického vyšetření (MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2 proteinů v nádoru), nebo znalost MSI (mikrosatelitní instabilita) pomocí molekulárně-biologických metod. MMR, resp. MSI-H nádory představují asi 20 % CRC stadia II a jsou zpravidla spojeny s mladším věkem, vyšším T-stadiem, nižším N-stadiem, pravostrannou lokalizací a vyšším gradem. Tyto nádory mají excelentní prognózu ve srovnání s MSS (mikrosatelitně stabilní) nádory a jsou spojovány s potenciální rezistencí vůči 5-fluorouracilu (9).

Neselektovaná indikace adjuvantní chemoterapie pro CRC stadia II je spojena s rozporupnými výsledky, resp. velmi malým benefitem pro pacienty. Studie IMPACT B2 zahrnovala 1016 pacientů s CRC stadia II. Pacienti byli randomizováni mezi rameno s observací vs. adjuvantní chemoterapie (5-fluorouracil) po dobu 6 měsíců. Ve studii nebyl prokázán benefit adjuvantní chemoterapie. 5letý EFS (event free survival) byl 73 % v rameni s observací a 76 % pro rameno s adjuvantní chemoterapií (HR 0,83) a 5letý OS byl 80 % vs. 82 % resp. (10). V rámci studie QUASAR, ve které bylo analyzováno 2963 pacientů s CRC stadia II léčených 5-fluorouracilem po dobu 6 měsíců vs. observace, byl absolutní benefit adjuvantní chemoterapie 3,6 % v 5letém OS (11). Obdobně studie ACCENT prokázala poměrně malý přínos – 5,4 % v 8letém OS (12). Tento relativně malý benefit je potřeba zvažovat při indikaci adjuvantní chemoterapie pro tuto podskupinu pacientů, vzhledem k tomu, že terapie 5-fluorouracilem není bez nežádoucích účinků a řada pacientů s CRC je starších 70 let, proto při zvažování indikace adjuvantní chemoterapie je

nutné zvažovat i komorbidity pacienta a jeho life-expectancy z nenádorových příčin.

Nevelký benefit adjuvantní chemoterapie monoterapií 5-fluorouracilem vedl logicky ke snahám zlepšit DFS a OS intenzifikací ve smyslu dubletu (5-fluorouracil a oxaliplatin) obdobně jako v případě CRC stadia III. I v tomto případě jsou data nejednoznačné. V rámci studie NSABP C07, která srovnávala adjuvantní chemoterapii 5-fluorouracil vs. FLOX, nebyl prokázán signifikantní benefit v DFS (HR 0,94, $p = 0,067$) ani v OS (HR 1,04, $p = 0,84$) pro platinový dublet (13). Na druhou stranu jistý přínos platinového dubletu pro pacienty s high-risk stadia II byl prokázán ve velké studii MOSAIC, ve které bylo randomizováno 899 pacientů stadia II do ramene s chemoterapií 5-FU de Gramont vs. FOLFOX4, obojí po dobu 6 měsíců. 10letý rozdíl v DFS byl 1,6 % (75,2 % vs. 73,6 %) v rámci celého stadia II a 5,7 % v případě high-risk populace (72,7 % vs. 65 %). V rámci OS nebyl v celé populaci CRC stadia II pozorován rozdíl (78,4 % vs. 79,5 %). Nicméně, zlepšení o 3,7 % (75,4 vs. 71,7 %) bylo pozorováno v populaci high-risk pacientů s nesignifikantním pozdním oddělením křivek OS pro platinový dublet (14).

Benefit adjuvantní chemoterapie a délku jejího trvání hodnotila studie IDEA (15). Čtyři z šesti dílčích studií IDEA zahrnovalo i populaci high-risk CRC stadia II. Celkem se jednalo o 3 273 pacientů, kteří byli randomizováni ke tří, nebo šestiměsíční adjuvantní terapii (62 % CAPOX, 38 % FOLFOX). 5letý DFS byl 80,7 % a 83,9 % pro 3 a 6měsíční terapii (HR 1,17, 80 % konfidenční interval 1,05–1,131, $p = 0,39$ pro

non-inferioritu), kdy byl překročen limit non-inferiority 1,2. Podobně jako v případě analýzy IDEA pro pacienty CRC stadia III i zde byl pozorován vliv použitého adjuvantního režimu na výsledky. Pro pacienty léčené 3 vs. 6měsíčním CAPOX byl rozdíl v 5letém DFS pouze 0,3 % (81,7 % vs. 82 %, HR 1,02, $p = 0,09$), zatímco pro pacienty léčené 3 vs. 6měsíčním FOLFOX byl rozdíl v 5letém DFS až 7,3 % (79,2 % vs. 86,5 % HR 1,41, $p = 0,88$). Tedy i když non-inferiorita 3měsíčního režimu nebyla pro celkovou populaci prokázána, je s ohledem na výrazně nižší incidenci neuropatie možné zvažovat 3měsíční CAPOX jako validní možnost pro pacienty s high-risk CRC stadia II (v rámci populace IDEA, 90 % pacientů obdrželo plánovaný počet cyklů v případě 3měsíčního ramene vs. 65 % pacientů v 6měsíčním rameni, $p < 0,0001$) (16).

Souhrnem, aktuální ESMO guidelines doporučují možnost sledování pacientů CRC stadia II v případě nepřítomnosti rizikových faktorů (low risk) bez ohledu na status MSS, resp. MSI-H. V případě přítomnosti vedlejších rizikových faktorů (intermediate risk) je doporučována adjuvantní chemoterapie pouze pro pacienty s MSS statutem. A konečně v případě přítomnosti hlavních rizikových faktorů pT4 a < 12 vyšetřených lymfatických uzlin (high risk) je bez ohledu na status MSS, či MSI-H doporučována adjuvantní chemoterapie dubletem, preferenčně v případě MSI-H populace. Vzhledem k recentním výsledkům studie IDEA pro pacienty s CRC stadia II je akceptovatelná 3měsíční terapie XELOX. Rozhodovací schéma indikace adjuvantní chemoterapie pro pacienty s CRC stadia II je uvedeno v tabulce 1.

Tab. 1. Volba adjuvantní chemoterapie pro pacienty stadia II

