

Adjuvantní chemoterapie pro CRC stadia III

Zatímco benefit adjuvantní chemoterapie pro pacienty stadia II je v zásadě malý a spíše omezený na DFS než na OS (snad jen s výjimkou high-risk stadia II a při použití platinového dubletu), je indikace adjuvantní chemoterapie pro pacienty s CRC stadia III široce akceptována a spojena se signifikantním přínosem jak v parametru DFS, tak i OS. Nicméně, ne všichni pacienti ve stadiu III teoreticky potřebují adjuvantní chemoterapii. Statisticky ze 100 pacientů s CRC stadia III je 50 % vyléčeno samotnou operací, 20 % má recidivu onemocnění i přes adjuvantní terapii, a konečně je zde populace 30 % pacientů, pro které je adjuvantní chemoterapie potenciálně kurativní (17). Standard adjuvantní chemoterapie pro pacienty CRC stadia III zakotvila studie MOSAIC, která prokázala benefit 6měsíční adjuvantní terapie FOLFOXem ve smyslu prodloužení DFS i OS, kdy 3letý DFS byl 78,2 % vs. 72,9 %, HR 0,76, $p = 0,002$ a 3letý OS 87,7 % vs. 86,6 % HR 0,90 ve prospěch platinového dubletu (18). Analýza studie MOSAIC po 10 letech potvrdila benefit intenzifikace terapie, kdy 10letý OS byl 59 % u pacientů léčených monoterapií vs. 67,1 % pacientů léčených platinovým dubletem (HR 0,80, $p = 0,016$), což odpovídá 20 % redukcí rizika úmrtí ve prospěch FOLFOX4. Obdobně byl zlepšen 10letý DFS ve prospěch ramene s FOLFOX4 (53,8 % vs. 62,2 %, HR 0,79, $p = 0,07$). Absolutní benefit intenzifikace terapie byl spojen s rostoucím počtem postižených uzlin, tedy N1, resp. N2 onemocněním. Pacienti CRC stadia III s N1 onemocněním měli 10letý OS 65,4 % vs. 71,4 %, zatímco pacienti s N2 onemocněním měli 10letý OS 46,6 % vs. 59,5 % ve prospěch FOLFOX4 (14). Aktuálně preferovaný adjuvantní režim mFOLFOX6 má obdobné parametry DFS jako FOLFOX4 v studii MOSAIC (19, 20).

Benefit adjuvantní terapie platinovým dubletem je spojen s velmi častou převážně senzorickou neuropatií, která je závislá na dávce a má kumulativní charakter a často persistuje i měsíce, roky po ukončení adjuvantní chemoterapie, což vede ke zhoršení kvality života pacientů. Byly proto snahy o možnou redukci doby trvání toxické chemoterapie při zachování žádoucí účinnosti.

IDEA je poolovaná analýza 6 studií fáze 3, která zařadila 12 934 pacientů CRC stadia II a III z 12 zemí a která srovnávala 6měsíční vs. 3měsíční adjuvantní chemoterapii režimem FOLFOX/CAPOX dle volby investigátora. Primárním cílem studie byl 3letý DFS. Non-inferiorita nebyla prokázána v celkové populaci, ale výsledky se odlišovaly jednak dle typu použité adjuvantní chemoterapie a dle rizikovitosti onemocnění definovaného TNM klasifikací. Jako low-risk pacienti byli definováni pacienti T1-3N1 (cca 60 % všech pacientů stadia III), kteří měli 3letý DFS 80 %. Populace T4 a/nebo N2 pacienti byli definováni jako high-risk (cca 40 % všech pacientů stadia III) s 3letým DFS 60 %.

V případě low-risk populace 3měsíční CAPOX byl non-inferiorní 6měsíčnímu CAPOX v parametru 3letý DFS (75,9 % vs. 74,8 %, HR 0,85). V případě high-risk populace byl 3měsíční FOLFOX signifikantně inferiorní 6měsíčnímu FOLFOX v parametru 3letý DFS (73,6 % vs. 76,0 %, HR 1,20). 3měsíční FOLFOX u low-risk pacientů a 3měsíční CAPOX u high-risk pacientů nebyl ani inferiorní, ani superiorní k 6měsíčním režimům stejným režimem. Nicméně dle očekávání byla 3měsíční adjuvantní chemoterapie spojena s významným snížením rizika G2 neurotoxicity (16,6 % pro FOLFOX a 14,2 % pro CAPOX v případě 3měsíční terapie vs. 47,7 pro FOLFOX vs. 44,9 % pro CAPOX v případě 6měsíční terapie) (15). Tyto výsledky vedly k široké akceptaci 3měsíčního CAPOX pro pacienty s low-risk CRC stadia III.

V roce 2020 na kongresu ASCO byly prezentovány i výsledky sekundárního cíle studie – 5letého OS. 5letý OS nebyl signifikantně odlišný mezi 3měsíční (82,4 %) a 6měsíční (82,8 %) adjuvantní terapií v celkové populaci (HR 1,02). Zajímavé je ale zjištění, že v případě

high-risk populace pacientů léčených CAPOX je absolutní rozdíl v 5letém OS mezi a 3 a 6měsíční terapií pouze 1 % (71,4 vs. 72,4 %, HR 1,02), zatímco v případě léčby FOLFOX je absolutní rozdíl v 5letém OS 2,8 % mezi rameny (72,5 % vs. 75,3 %, HR 1,12) (21). Tedy i v populaci CRC pacientů stadia III je patrný vliv zvoleného režimu na celkové výsledky. Je otázkou, jestli lepší výsledky režimu CAPOX jsou spojeny s kontinuálním 14denním podáváním kapecitabinu, nebo s vyšší dávkou oxaliplatinu (130 mg/m² vs. 85 mg/m²), nebo kombinací obojího.

Souhrnem lze konstatovat, že vzhledem k minimální rozdílu v 5letém OS je pro naprostou většinu pacientů s CRC stadia III dostatečná 3měsíční adjuvantní terapie platinovým dubletem (CAPOX, resp. FOLFOX pro low-risk populaci, CAPOX pro high-risk populaci). Prakticky jedinou indikací 6měsíční adjuvantní terapie je high-risk populace v případě volby FOLFOX, i když i zde je rozdíl mezi 3 a 6měsíční adjuvancí relativně malý (2,8 % ve prospěch 6měsíční léčby), nicméně s rizikem signifikantně těžší, často ireverzibilní neuropatie. Je proto nezbytné toto s pacientem komunikovat a zvolit režim, který zajistí onkologickou účinnost při přijatelné míře toxicity. Možný algoritmus rozhodování volby adjuvantní terapie je uveden na Obr. 1.

Existuje populace pacientů, která je kvůli co nejlepším onkologickým výsledkům ochotna tolerovat i persistující neuropatii po oxaliplatině. V roce 2023 byla publikována poolovaná analýza 11 adjuvantních studií, ve které autoři sledovali vliv časného ukončení terapie (ETD – early treatment discontinuation), nebo časného ukončení oxaliplatinu (EOD – early oxaliplatin discontinuation) na prognózu u pacientů stadia III. Analýza celkem zahrnovala 10 447 pacientů v rámci ETD (20,9 % pacientů

Obr. 1. Možnosti délky trvání adjuvantní terapie u CRC pacientů stadia III

	XELOX	FOLFOX
Low-risk T1-3N1	3 měsíce: 5letý OS 90,4 % 6 měsíců: 5letý OS 88,1 % +2,3 % = 3 měsíce CHT OK	3 měsíce: 5letý OS 89,1 % 6 měsíců: 5letý OS 89,4 % -0,3 % = 3 měsíce CHT OK
High-risk T4 a/nebo N2	3 měsíce: 5letý OS 71,4 % 6 měsíců: 5letý OS 72,4 % -1,0 % = 3 měsíce CHT OK	3 měsíce: 5letý OS 72,5 % 6 měsíců: 5letý OS 75,3 % -2,8 % = 6 měsíců CHT OK