

s pooperační chemoterapií vs. 50,4 měsíce bez pooperační chemoterapie, HR 0,84, $p = 0,001$) (11). Je potřeba zdůraznit, že obě tyto práce se týkaly pacientů léčených režimem studie MAGIC, pouze 3,3 % pacientů bylo léčeno FLOT-em (11).

Nicméně máme i data pro režim FLOT, která můžeme čerpat ze studie VESTIGE, výsledky, které byly publikovány na WCGIC v roce 2023. Studie VESTIGE hodnotila benefit adjuvantní imunoterapie u pacientů po resekci žaludku léčených preoperační chemoterapií a kteří současně byli ve vysokém riziku recidivy onemocnění (ypN1-3 a/nebo R0/R1 resekce). Celkem bylo randomizováno 191 pacientů před cut-off při neplánované interim analýze v květnu 2022. Ve studii byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k dokončení pooperační části chemoterapie identickým režimem jako v předoperační části, nebo k adjuvantnímu nivolumabu (3 mg/kg à 2 týdny po dobu jednoho roku) v kombinaci s ipilimumabem (1 mg/kg à 6 týdnů po dobu jednoho roku). 60 % pacientů ve studii VESTIGE mělo karcinom žaludku a > 90 % bylo léčeno FLOT-em. Interim analýza přinesla nečekané výsledky, kdy primární cíl studie, DFS, byl jednoznačně ve prospěch dokončení chemoterapie stejným režimem, který byl použit před operací (mDFS 23,6 měsíce vs. 11,93 měsíce, HR 1,80, $p = 0,0195$). Pacienti léčení v pooperační části chemoterapií měli lepší 12měsíční DFS (62,2 % vs. 49,3 %). V sekundárním cíli studie, OS, byly reportovány tyto výsledky ve prospěch chemoterapie (mOS nedosaženo vs. 23,13 měsíce, HR 1,79, $p = 0,0994$). V rámci translačního výzkumu ve studii se ukazuje, že pacienti s CPS < 1 byli ve zvláště vysokém riziku v případě imunoterapie (HR 2,48 pro DFS), nicméně ani pacienti s CPS > 1 neměli benefit z imunoterapie (HR 1,35 pro DFS), jedná se však o malé počty pacientů (12).

Studie tedy nepřinesla změnu v současném přístupu a je tak dalším důkazem, že i pacienti, kteří mají nedobrou odpověď na předoperační chemoterapii, by měli pokračovat v pooperační chemoterapii identickým režimem. Nedostatečnou odpověď v primárním nádoru a uzlinách nelze usuzovat na stejnou neefektivitu chemoterapie na případnou mikrometastatickou nemoc, která je v konečném důsledku příčinou relapsu u pacientů.

Ve snaze zlepšit výsledky se objevily snahy o zařazení radioterapie do algoritmu léčby pacientů s perioperační chemoterapií. Studie CRITICS, v populaci pacientů s nádory GEJ (17 %) a žaludku (83 %), stadium IB–IVA, hodnotila postavení pooperační chemoradioterapie u pacientů, kteří byli léčeni předoperační chemoterapií (3 cykly ECX, ev. 3 cykly EOX). Celkem bylo do studie zařazeno 788 pacientů v poměru 1 : 1 k rameni s perioperační chemoterapií (MAGIC režim) vs. k rameni s pooperační chemoradioterapií (LD45Gy/25 frakcí, konkomitantně capecitabine a cisplatina weekly). Primárním cílem studie bylo OS. Studie neprokázala zlepšení přežívání pacientů v případě zařazení pooperační chemoradioterapie, kdy mOS ve skupině s perioperační chemoterapií byl 43,0 měsíce vs. 37,0 měsíce v rameni s pooperační chemoradioterapií (HR 1,01, $p = 0,90$). V obou ramenech mělo D1+ lymfadenektomii provedeno 79 % pacientů, ale jen 8 %, resp. 5 % pacientů mělo provedenou D2 lymfadenektomii v jednotlivých ramenech. Zařazení pooperační chemoradioterapie nemělo vliv ani na EFS (28,0 měsíce vs. 25,0 měsíce, HR 0,99, $p = 0,92$) (13). Aktualizované výsledky studie CRITICS po mediánu sledování 6,7 let navíc prokázaly superiorní 5leté přežívání v rameni s perioperační chemoterapií vs. chemoradioterapií (57,9 % vs. 45,5 %, HR pro CHT/RT vs. CHT 1,62, $p = 0,0004$) (14).

Ani tato studie tedy neprokázala přínos alternativního přístupu se zařazením chemoradioterapie a perioperační chemoterapie zůstala standardem pro pacienty s lokoregionálně pokročilými nádory. Nicméně je potřeba zmínit, že v případě nádorů distálního jícnu, GEJ a subkardiálně uložených nádorů žaludku je možností terapie i neoadjuvantní chemoradioterapie režimem CROSS (15, 16).

Perioperační chemoterapie vs. neoadjuvantní chemoradioterapie

Dlouho jsme neměli k dispozici přímé srovnání perioperační chemoterapie a neoadjuvantní chemoradioterapie. Obecně byla přijímána obdobná efektivita obou přístupů, s odlišným profilem toxicity a samotná volba režimu byla volbou indikujícího lékaře. Recentně ale byly publikovány výsledky randomizované studie Neo-Aegis, která

tyto dva přístupy srovnávala. Celkem bylo zařazeno 377 pacientů s adenokarcinomem distálního jícnu a GEJ (cT2-3, cN0-3). V rameni s perioperační chemoterapií byli pacienti léčeni režimem MAGIC (FLOT jako možnost terapie byl zařazen až dodatečně, když byla prokázána jeho superiorita a celkem ho ve studii Neo-Aegis obdrželo pouze 15 % pacientů) a pacienti v rameni s neoadjuvantní chemoradioterapií režimem CROSS. Studie neprokázala rozdíl v parametru OS mezi rameny, kdy při mediánu sledování 38 měsíců, mOS pro perioperační chemoterapii byl 48,0 měsíce vs. 49,2 měsíce pro neoadjuvantní chemoradioterapii (HR 1,03, $p = 0,82$). Nebyl pozorován ani rozdíl v DFS, kdy mDFS byl 32,4 měsíce vs. 24,0 měsíce (HR 0,89, $p = 0,41$) pro perioperační chemoterapie vs. neoadjuvantní chemoradioterapii. Dle očekávání byl režim CROSS spojen s vyšším počtem výskytu pCR (odds ratio (OR) 0,33, $p = 0,012$), významnou patologickou odpovědí (OR 0,21, $p < 0,0001$) a počtem R0 resekci (OR 0,21, $p = 0,0003$). I přes tyto výsledky se toto nepromítlo do lepšího mOS a současně nebyl pozorován rozdíl ve frekvenci výskytu recidiv (lokoregionálních, či systémových) mezi rameny. Profil toxicity odpovídal známým charakteristikám obou režimů (17). Z výsledků studie Neo-Aegis máme důkaz, že oba přístupy jsou rovnocenné s odlišným profilem toxicity. Je potřeba podotknout, že Neo-Aegis v podstatě srovnával dnes již historický MAGIC režim (85 % pacientů) s neoadjuvantní chemoradioterapií (CROSS). Máme k dispozici data, že režim FLOT je superiorní režimu MAGIC, a tak bylo možné spekulovat, že pokud MAGIC = neoadjuvantní chemoradioterapie (CROSS) a současně FLOT > MAGIC, tak FLOT by měl být teoreticky superiorní neoadjuvantní chemoradioterapii (CROSS).

Na definitivní potvrzení této hypotézy jsme si museli počkat až do ASCO 2024, kde byly prvně prezentovány výsledky studie ESOPEC, která srovnávala perioperační chemoterapii (FLOT) vs. neoadjuvantní chemoradioterapii (CROSS). Studie randomizovala celkem 438 pacientů v poměru 1 : 1. Vstupní charakteristiky byly v obou ramenech vyvážené. Celkově se jednalo o pacienty s pokročilým onemocněním (cT3/4 v 80,5 % a cN+ v 79,7 % případů). Studie jednoznačně prokázala su-