

# Előrehaladott végbéldaganatok neoadjuváns (preoperatív) kemoradioterápiája

Kóder Gergely dr.<sup>1</sup> ■ Olasz Judit dr.<sup>2</sup> ■ Tóth László dr.<sup>3</sup>  
András Csilla dr.<sup>4</sup> ■ Bubán Tamás dr.<sup>5</sup>  
Palatka Károly dr.<sup>5</sup> ■ Karányi Zsolt<sup>5</sup> ■ Tóth Dezső dr.<sup>1</sup>  
Damjanovich László dr.<sup>1</sup> ■ Tanyi Miklós dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Intézet, Debrecen

<sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Patogenetikai Osztály, Budapest

<sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Debrecen

<sup>4</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Intézet, Debrecen

<sup>5</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

**Bevezetés:** A végbéldaganatok kezelési protokolljában az elmúlt évtizedekben jelentős változások történtek, melyek nagymértékben csökkentették a helyi kiújulások és a távoli áttétek számát, ezzel növelve a teljes túlélést. Az egyik jelentős előrelépést a kombinált neoadjuváns kezelés bevezetése jelentette.

**Módszer:** A Debreceni Egyetem Sebészeti Klinikáján 2010. január 1. és 2017. december 31. között lokális neoadjuváns kemoradioterápiában részesített, majd műtéten átesett 362, rectumtumoros beteg adatainak retrospektív feldolgozását végeztük statisztikai elemzéssel. A lokális neoadjuváns kezelésre adott válasz mértékét és késői túlélési eredményeinket összehasonlítottuk az időközben megjelent nagy nemzetközi tanulmányokban közölt teljes neoadjuváns kezeléssel elért eredményekkel.

**Eredmények:** Betegeink között 8,6%-ban tapasztaltunk teljes patológiai regressziót. A műtét időpontjára, valamint az azt követő 3 hónapon belül betegeink 10,7%-ában tapasztaltuk távoli áttét kialakulását. Vizsgálataink során a neoadjuváns kezelésre adott válasz mértéke a felismerési stádiumtól független prognosztikai faktornak bizonyult. A jobb választ adó csoportok szignifikánsan jobb túlélési eredményeket produkáltak.

**Következtetés:** A legújabb nemzetközi tanulmányokban teljes neoadjuváns kezelés hatására a teljes patológiai választ adó betegek száma megduplázódott, a távoli áttét pedig 7%-kal kevesebb volt a lokális neoadjuváns csoporthoz képest. Betegeink 85%-a a felismerés pillanatában T3–4N+ stádiumú volt. Tekintettel a műtét pillanatában vagy 3 hónapon belül felismert távoli áttétek 10,7%-os arányára megállapítható, hogy betegeink mintegy felében eredményesebb lett volna a teljes neoadjuváns kezelés alkalmazása. Ennek megfelelően a jövőben intézetünkben is a teljes neoadjuváns protokoll szerint kívánunk eljárni.

Orv Hetil. 2022; 163(30): 1196–1205.

**Kulcsszavak:** rectumtumor, konvencionális neoadjuváns kezelés, teljes neoadjuváns kezelés, tumorregressziós gradus, restaging, prognosztikai faktor

## Neoadjuvant (preoperative) chemoradiotherapy of advanced rectal tumors

**Introduction:** There have been significant changes in the treatment protocol for rectal tumors in recent decades, greatly reducing the rate of local recurrence and distant metastasis, thereby increasing overall survival.

**Method:** We performed a retrospective processing and statistical analysis of the data of 362 patients with rectal cancer who underwent local neoadjuvant chemoradiotherapy and then underwent surgical treatment between 1 January 2010 and 31 December 2017 at the Institute of Surgery of the University of Debrecen. We compared the response rate and overall survival results of our patients with local neoadjuvant treatment to the outcomes of total neoadjuvant treatment reported by the recent large international studies.

**Results:** We experienced complete pathological regression in 8.6% of our patients. After neoadjuvant therapy, 10.7% of our patients experienced distant metastasis at the time of the operation or within 3 months period thereafter. In our study, the rate of response to the neoadjuvant treatment was a prognostic factor independent of the stage at diagnosis and recognition. The groups with better response produced significantly better survival results.

**Conclusion:** The total neoadjuvant treatment doubled the number of patients with complete pathological response, and the incidence of distant metastasis was by 7% lower in both recent international studies compared to the local neoadjuvant group. 85% of our patients were T3–4N+ stage at the time of recognition. Given the 10.7% rate of distant metastases detected at the time of surgery or within 3 months in our patient population, we can state that approximately half of our patients would have benefited from the administration of total neoadjuvant therapy which produced better outcomes. Based on this conclusion, we decided to introduce the total neoadjuvant therapy protocol in our department for treatment of patients with advanced rectal tumors.

**Keywords:** rectal tumor, conventional neoadjuvant treatment, total neoadjuvant treatment, tumor regression grade, restaging, prognostic factor

Kóder G, Olasz J, Tóth L, András Cs, Bubán T, Palatka K, Karányi Zs, Tóth D, Damjanovich L, Tanyi M. [Neoadjuvant (preoperative) chemoradiotherapy of advanced rectal tumors]. *Orv Hetil.* 2022; 163(30): 1196–1205.

(Beérkezett: 2022. január 28.; elfogadva: 2022. március 2.)

### Rövidítések

LCRT = (long-course radiation therapy) hosszú távú sugárkezelés; SCRT = (short-course radiation therapy) rövid távú sugárkezelés; TME = (total mesorectal excision) teljes mesorectum-eltávolítás; TNM = tumor, nodus, metastasis; TNT = teljes neoadjuváns terápia; TRG = tumorregressziós gradus

Az 1970–1980-as években a végbéldaganatok szinte kizárólagos kezelési módja a sebészeti ellátás volt. A majdnem 50%-os lokális recidíva mellett jellemzően még számolni kellett a távoli áttétek megjelenésével is [1, 2]. Egyértelműen szükséges volt tehát az eredmények javítása érdekében kialakítani egy multidiszciplináris együttműködést, melynek első lépése a posztoperatív sugárterápia és posztoperatív 5-fluorouracil-terápia alkalmazását jelentette. A helyi kiújulások nagy aránya a sebészeti technika fejlesztését és leginkább standardizálását is szükségessé tette. Ennek jelentős állomása volt az 1980-as években a teljes mesorectum-eltávolítás (TME: total mesorectal excision) bevezetése. A TME lényege a rectumhoz tartozó teljes regionális nyirokcsomólánc eltávolítása. Ezt a mesorectum zsírszövetét körbeölelő fasciák mentén történő preparálással érték el. Ennek eredményeként nemcsak a körkörös reszekciós szél pozitivitásának aránya, de számos tanulmány szerint a helyi kiújulások aránya is 30–50%-ról kevesebb mint 10% alá csökkent [3–6]. Ezzel szinte egy időben jelentek meg az első közlések a műtéti ellátást megelőző, úgynevezett neoadjuváns kezelések különböző formáiról, melyek célja nemcsak az inoperábilis esetek operálhatóvá tétele, hanem a sphincter- és szervmegtartás arányának növelése és a helyi kiújulások arányának csökkentése volt. A pre- és posztoperatív kezelések összehasonlításának első közleménye a German Rectal Cancer Trial révén jelent meg: 823, T3–4N+ stádiumú beteg pre- és posztoperatív kemoradioterápiás eredményeit hasonlították össze egy randomizált tanulmány során. A 10 éves utánkövetési idő alatt a neoadjuváns csoportban a helyi recidívák aránya 6%-nak, míg a posztoperatív csoportban 13%-nak

bizonyult [7, 8]. Ez az eredmény szinte forradalmasította és egyeduralgódóvá tette a neoadjuváns kezeléseket alkalmazását az előrehaladott végbéldaganatok kezelésében. A neoadjuváns kezelés és a TME általánossá válásával a korábbiakban igen nagy helyi kiújulási arány 5–6%-ra csökkent. A német tanulmány következtetéseit több további közlemény is megerősítette [9–13].

Az 1990-es években a neoadjuváns kezelések különböző formáit alkalmazták, mind rövid (short-course radiation therapy, SCRT), mind hosszú kezeléseket (long-course radiation therapy, LCRT). A rövid kezelés 5 gray/nap dózist jelentett 5 napon keresztül, így 25 gray összdózist, melyhez nem alkalmaztak kiegészítő kemoterápiát. Ezt a kezelést 2 héten belül követte a műtét. A hosszú kezeléseket során napi 1,5–2 gray dózist alkalmaztak, mintegy 28 alkalommal 45–54 gray összdózis alkalmazásáig. Ezt fluoropirimidin-alapú kemoterápiával egészítették ki az 1. és a 4. héten, majd a sebészeti ellátást egy jóval hosszabb, mintegy 6–12 hetes várakozási periódus előzte meg [10]. Több randomizált tanulmány foglalkozott a két kezelési protokoll összehasonlításával. Az egyik legjelentősebb tanulmány egy lengyel vizsgálat volt, melynek során 312, T3–4 rectumtumoros beteget kezeltek. A kezelésre adott klinikai választ és a sphinctermegtartás arányát hasonlították össze a két kezelési protokoll között. Míg a sphinctermegtartás arányában nem találtak különbséget (SCRT: 61%, LCRT: 58%), addig a komplett regresszió szempontjából jelentős különbség volt a két kezelési csoport között (SCRT: 1%, LCRT: 16%) [14]. A rövid kezelés egyértelmű hátránya volt még a jelentősen gyakoribb sebészeti szövődmény, amely a leginkább varratelégtelenségek formájában jelent meg.

A hosszú neoadjuváns kemoradioterápiás kezeléseket jobb eredményei miatt ez a kezelés vált elfogadottá az előrehaladott rectumtumorok kezelésében. A patológiai komplett válasz mértékét 15–27% közöttinek találták [1, 12, 15]. Kiderült, hogy a neoadjuváns kemoradioterápiát követően a komplett patológiai regresszió időfüggő, a műtét optimális időpontját a kezelést követő 8–12 hétre javasolták [16–20].

További tanulmányok foglalkoztak a neoadjuváns kezelés késői túlélésre kifejtett hatásával. *Park és mtsai* 725, neoadjuváns kezelésben részesített rectumtumoros betegeinek 18,1%-a jól, 29%-a mérsékelten, 51,6% gyengén reagált, az 5 éves teljes túlélési arány 93,4%, 87%, illetve 77,3%, a betegségmentes túlélés 90,5%, 78,7%, illetve 58,5% volt a jól, a mérsékelten és a rosszul reagáló betegekben [21].

Az eredmények javítása érdekében a sugárterápiával egy időben kiegészítő kemoterápiás szerek alkalmazásával próbálkoztak, ezek azonban nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, sőt gyakoribbá váltak a toxikus mellékhatások [22, 23]. *Habr-Gama és mtsai* 70, T2–4N1–2 stádiumú beteget kezeltek 54 gray összdózisú hosszú sugárterápiával, ezalatt 3 5-fluorouracil/leukovorin bolust adva. Ezt a kezelést a várakozási idő alatt további 3 ciklus kemoterápiával egészítették ki. Betegeik 51%-ában tartós komplett klinikai remissziót értek el; a betegek a medián 56 hónapos követés során nem igényeltek sebészeti ellátást, és 3 éves teljes, valamint betegségmentes túlélésük 94%-nak és 75%-nak bizonyult [24, 25]. Ezenkívül több tanulmány is arra az eredményre jutott, hogy a kemoradioterápia után alkalmazott neoadjuváns kiegészítő kemoterápia jelentősen javítja a túlélést. Két protokoll alakult ki: a konszolidációs kemoterápia (consolidation chemotherapy) és az indukciós kemoterápia (induction chemotherapy) [26–28]. A konszolidációs kemoterápia során a teljes dózisú szisztémás kemoterápia a neoadjuváns kemoradioterápia és a műtét közötti várakozási idő alatt történik. Az indukciós kemoterápia során a szisztémás kezelés egy része a neoadjuváns radiokemoterápia előtt történik meg, majd a megmaradt ciklusok a műtét után kerülnek beadásra posztoperatív adjuváns kezelés formájában. A neoadjuváns formában alkalmazott, teljes dózisú szisztémás kemoterápia mellett szól, hogy ezáltal elpusztíthatók a még nem ismert micrometastasisok a várakozási idő alatt. Számos szerző szerint ez akár 83–95%-os 5 éves teljes túlélési eredményekhez vezethet [1, 12, 29–33]. Az eredményeken felbuzdulva egyes szerzők felvetették annak lehetőségét, hogy az egyébként radikális műtétek helyet elegendőek lennének a kisebb lokális kimetszések. Az első közlemény 2004-ben *Habr-Gama és mtsai*ól származik, akik 265 előrehaladott rectumtumort (cT2–4N+) kezeltek az általuk korábban is közölt kombinált, hosszú neoadjuváns radiokemoterápiával. A 8. héttel a kezelés befejezését követően alapos restaging-et végeztek a regresszió mértékének megállapítására. 71 betegnél tapasztaltak teljes klinikai remissziót, és ezeket a betegeket nem is operálták meg, csak szoros utánkövetést alkalmaztak. Ezt a csoportot hasonlították össze azokkal a betegekkel, akiknél nem alakult ki komplett klinikai válasz a kezelés során, és azt követően műtéti ellátásban részesültek. Az első csoportban az 5 éves teljes túlélés 100%-nak, a betegségmentes túlélés 98%-nak, míg a sebészeti ellátást kapó csoport esetében ez 88%-nak, illetve 83%-nak bizonyult [34]. Ezek az eredmények nemcsak

azt támasztják alá, hogy megfelelően kivizsgált esetekben a „watch and wait” protokollnak lehet szerepe, hanem azt is, hogy a neoadjuváns radiokemoterápiára adott válasz fontos prognosztikai faktornak is bizonyul.

Ezen irodalmi adatok ismeretében arra kerestük a választ, hogy az intézetünkben alkalmazott neoadjuváns kemoradioterápia az előrehaladott végbéldaganatban szenvedő betegeink gyógyulásában milyen eredményt hozott, összehasonlítva az időközben megjelent legfrissebb nemzetközi tanulmányok eredményeivel.

## Anyag és módszer

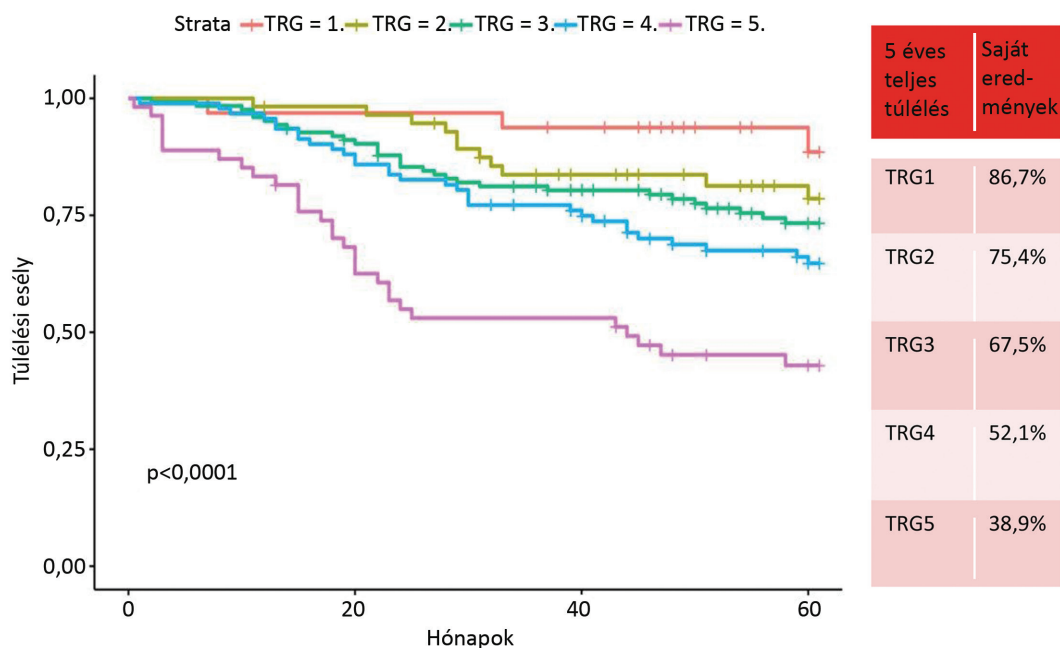
A Debreceni Egyetem Sebészeti Klinikáján 2010. január 1. és 2017. december 31. közötti 8 évben lokális kombinált neoadjuváns kemoradioterápián, majd műtéti kezelésen átesett 406, rectumtumoros beteg adatainak retrospektív feldolgozását végeztük. Az adatok gyűjtéséhez a MedSol informatikai rendszerét vettük igénybe. Ennek során rögzítettük a betegek kezelés előtti kivizsgálására alapozva a daganatok stádiumát, a műtétet követő végleges szövettani eredmények alapján a tumorregresszió mértékét. Ezt minden esetben két, egymástól független patológus vizsgálta és állapította meg. A számos gradusrendszer közül a Mandard-skálát alkalmaztuk, mely a residuális tumorszövet mennyiségét és a fibrosis mértékét vizsgálja egy 5 egységes skálán [35–37]. Vizsgáltuk az elvégzett műtétek típusát és a sebészeti reszekciós szél pozitívitásának arányát. A betegek követése során tisztáztuk a helyi kiújulásokat és a távoli áttétek kialakulásának mértékét és időbeli megoszlását. Kerestük az összefüggéseket a regresszió mértéke és a hosszú távú túlélési adatok között.

## Statisztikai módszerek

Az elemzést az R-project matematikai programcsomaggal végeztük. A programban a „survival” és a „survminer” statisztikai csomagokat alkalmaztuk. A túlélési analízis során elemeztük a tumorregressziós gradus (TRG) szerint képzett csoportba eső betegek számát, azok közül hányan haltak meg. A vizsgált esemény a halál volt, a vizsgált időtartam 60 hónap. Kaplan–Meier-görbe segítségével ábrázoltuk a csoportok túlélését (1. ábra). Megadtuk a csoportok közötti log-rank teszthez tartozó valószínűséget, illetve Cox-féle regressziós modell segítségével számoltuk a TRG-csoportok hatását a túlélésre (hazard ratio) [38–41]. A számolások során a  $p < 0,05$  valószínűségi értéket tekintettük szignifikánsnak.

## A neoadjuváns kezelés indikációi

Minden, T2+ és N+ tumoros beteget a protokoll szerint neoadjuváns kezelésben részesítettünk. Patológiásnak, azaz klinikailag N+ stádiumúnak tekintettük azt a nyirokcsomót, amely a képalkotó vizsgálatokon 1 cm vagy



**1. ábra** | A túlélési eredmények a neoadjuváns kezelésre adott válasz (TRG-értékben kifejezve) mértékének függvényében, Kaplan–Meier-görbe segítségével ábrázolva  
TRG = tumorregressziós gradus

annál nagyobb, vagy az oválistól eltérően kerek alakú volt. A beválogatáskor számított a beteg életkora, valamint a tumornak a sphinctertől mért távolsága. Fiatal korú betegeknél a neoadjuváns kezelést előnyben részesítettük alacsony stádium esetén is. Neoadjuváns kezelésben részesültek a T- és N-stádiumtól függetlenül az alsó harmadi sphincterközeli tumorok annak érdekében, hogy a neoadjuváns kezelés hatására esetlegesen bekövetkező regresszióknak köszönhetően a sphincter megtartható legyen, és a regresszió mértékétől függően lokális kimetszést, vagy ha teljes patológiai regressziót értünk el, további műtét nélkül szoros megfigyelést alkalmazunk.

**1. táblázat** | Kizárási kritériumok és a betegek száma

Kizárási kritériumok	Betegszám
Planocellularis carcinoma	6
A neoadjuváns kemoradioterápia előtti tumorstádium nem állapítható meg	6
A neoadjuváns kemoradioterápia elkezdésekor már ismert távoli áttét	4
Neoadjuváns kemoradioterápiát követően a műtéti ellátást elutasította	4
Műtéti ellátásra 20 hét után jelentkezett	8
Posztoperatív követés során sorsa ismeretlen	12
Öngyilkos lett	2
Műtéti ellátás szövödménye következtében elhunyt	2
Összesen	44

### Kizárási kritériumok

Csak a szövettanilag adenocarcinomának bizonyult eseteket vettük be a tanulmányba, a planocellularis carcinoma eseteket nem. Kizártuk a tanulmányból azokat a betegeket, akiknél nem szerepelt egyértelmű adat a kezelés előtti kivizsgálásról és a tumor stádiumáról. Nem zártuk ki a tanulmányból azokat, akiknél nem történt a neoadjuváns kezelés után kontroll képalkotó vizsgálat, azonban a műtéti vagy szövettani lelet birtokában a regresszió mértéke megállapítható volt. A kizárás indokát és az esetszámot az 1. táblázatban foglaltuk össze. Így végredményben vizsgálatainkból 44 beteget zártunk ki, és 362 beteg adatait sikerült véglegesen feldolgoznunk. A 362 beteg főbb adatait a 2. táblázatban foglaltuk össze.

### Eredmények és megbeszélés

A neoadjuváns kezelés és a műtét között eltelt várakozási idő hosszát vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a betegek 68%-ánál 8–12 hét telt el, amely időintervallumot az irodalom is ajánlja az optimális regresszió eléréséhez. Túl korán, 2–7 hetes várakozási idő után a betegek 18%-át operálták meg, ami a 2011–2012-es években volt inkább tapasztalható.

A két független patológus által megállapított TRG-t vizsgálva, teljes patológiai regresszió 8,8%-ban alakult ki a neoadjuváns kezelést követően, amely a szakirodalomban olvasható 15–27%-hoz képest jóval kevesebb. Jelentős regressziót, azaz TRG2-t 15,8%-ban tapasztaltunk. TRG3 34,2%-ban, TRG4 26%-ban és TRG5 15,2%-ban alakult ki (2. ábra).



2. táblázat | A betegek főbb adatai, a daganat lokalizációja és TNM-stádiuma, a műtét típusa

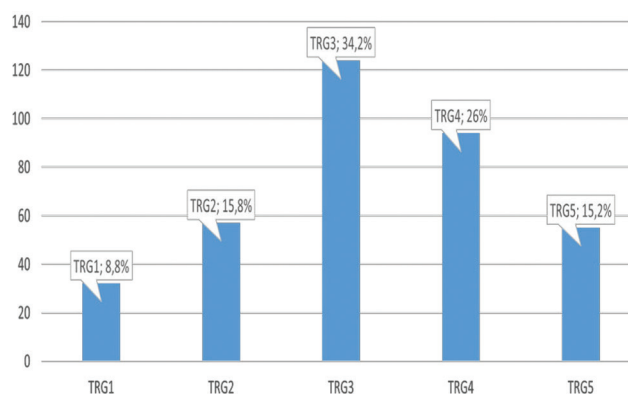
Betegek száma		362
Átlagéletkor (év)		61,4
Nemek	Férfi	249 (68,8%)
	Nő	113 (32,2%)
Tumorlokalizáció	Alsó harmad	165 (45,6%)
	Középső harmad	109 (30,1%)
	Felső harmad	88 (24,3%)
Műtét típusok	Csak megfigyelés	2 (0,5%)
	Transanalis excisio	2 (0,5%)
	Rectosigma-reszekció	100 (27,6%)
	Rectosigma-reszekció ileostomával	106 (29,3%)
	Exstirpatio	111 (30,4%)
	Exenteratio	5 (1,4%)
	Hartmann-típusú rectosigma-reszekció	6 (1,7%)
	Többszervi reszekció	8 (2,2%)
	Inoperábilisnak ítélt	22 (6%)
	T-stádium	T1
T2		69 (19%)
T3		240 (66,3%)
T4		46 (12,7%)
N-stádium	Nx	7 (1,9%)
	N0	123 (34,0%)
	N1	183 (50,5%)
	N2	49 (13,5%)

TNM = tumor, nodus, metastasis

A lokális transanalis kimetszés és a csak megfigyelt betegek kis száma egyrészt a teljes patológiai választ mutatók alacsony arányának, továbbá annak is a következménye, hogy a vizsgált időszakban a „watch and wait” protokoll még nem volt egyértelműen elfogadott intézetünkben. Úgy gondoljuk, hogy az irodalmi közléseknél kisebb komplett regressziós arány, leginkább a vizsgálati időszakunk kezdeti éveiben, sok esetben a túl korán elvégzett műtétek miatt alakult ki.

5 esetben tapasztaltunk pozitív reszekciós szélt. Egy alkalommal körkörös, 4 alkalommal a preparátum aborális reszekciós szélén, mind ultramély reszekciók esetén. Ez 1,45%-os arányával nem tér el jelentősen az irodalmi közlésekben tapasztalható eredményektől, és nem befolyásolta eredményeink értékelhetőségét.

A neoadjuváns kezelés előtti klinikai TNM-stádiumokat tekintve a betegek 85%-a volt T3–4N+ stádiumban. A betegeknek csak a 36%-a volt a neoadjuváns terápia előtt N0-stádiumú. A betegség felfedezésekor az általunk kezelt végbéltumoros populációban tehát az esetek több mint felében előrehaladott stádiumú beteget kellett kezelnünk. Ezek prognózisa nyilvánvalóan rosszabbnak



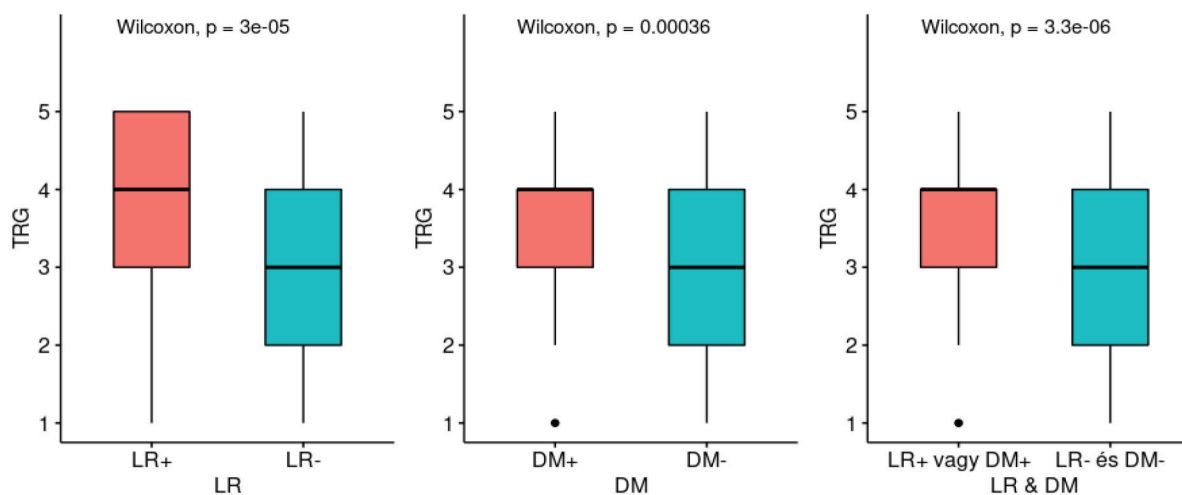
2. ábra | A TRG-értékek megoszlása a betegeknél az 5 fokozatú Mandard-skála szerint

TRG = tumorregressziós gradus

tekinthető. A műtét elvégzése után a 60 hónapos posztoperatív követés során 33 betegnél tapasztaltunk helyi kiújulást (9,14%), és 101 betegnek alakult ki távoli áttétje (28%). Mivel néhány betegnél mindkettőt tapasztaltuk az utánkövetés során, az érintett betegek száma összesen 116 volt (32%). A lokális recidíva és a távoli áttétek viszonyát a TRG-értékek függvényében a 3. ábrán foglaltuk össze.

A neoadjuváns kezelésre adott, TRG1-gyel jelölt patológiai komplett választ adók közül is találkozhattunk az utánkövetés során helyi kiújulás vagy távoli áttét vagy mindkettő kialakulásával, bár a neoadjuváns kezelésre kevésbé reagálókhöz képest kisebb arányban. Látható, hogy a sikeres lokális neoadjuváns kezelés (TRG1, 2) ellenére is számolnunk kell lokális recidíva és/vagy távoli áttét kialakulásával. Ennek egyik oka lehet, hogy a standard módon adott, kizárólag lokálisan ható sugárterápia, továbbá az ezt kiegészítő kemoterápia (5-fluorouracil, fluoropirimidin vagy kapecitabin) kevésbé alkalmas a távoli áttétek megelőzésére. Az általunk vizsgált beteganyagban a betegek 28%-ában (101) alakult ki távoli áttét. A legtöbb közleményben olvasható és a bevezetőben említett, 25%-os távoli áttéti incidenciához képest a beteganyagunkban kapott érték nem tekinthető jóval magasabbnak. Az azonban már sokkal szomorúbb adat, hogy a műtét során vagy közvetlenül a műtét előtt végzett képalkotó vizsgálatokon felismert máj- és tüdőáttétes betegek száma 27-nek bizonyult (7,5%), mindemellett a műtétet követő 3 hónapon belüli restaging során felismert további távoli áttétes betegekkel ez a szám 39-re emelkedett. (Ez már a betegek 10,7%-a.) Tehát a betegek 10,7%-ában vagy a műtét időpontjára, vagy a műtét utáni 3 hónapon belüli metastasisok kialakulásáról beszélhetünk. Joggal merül fel tehát a kérdés, hogy a távoli áttétet adó rectumtumoros betegek, akiknél úgynevezett okkult micrometastasisok vannak jelen feltehetőleg már a betegség felfedezésének időpontjában, hogyan szűrhetők ki annak érdekében, hogy más terápiás protokoll alkalmazásával csökkentjük a távoli áttétek

	TRG					
	1. (n = 32)	2. (n = 57)	3. (n = 124)	4. (n = 94)	5. (n = 55)	Mind (n = 362)
LR	1 (3,13%)	1 (1,75%)	7 (5,65%)	12 (12,8%)	12 (22,2%)	33 (9,14%)
DM	2 (6,25%)	12 (21,1%)	34 (27,4%)	31 (33,0%)	22 (40,7%)	101 (28,0%)
LR vagy DM	2 (6,25%)	12 (21,1%)	39 (31,5%)	35 (37,2%)	28 (51,9%)	116 (32,1%)



3. ábra A lokális recidívák és a távoli áttétek aránya a TRG-értékek függvényében  
DM = távoli metastasis; LR = lokális recidíva; TRG = tumorregressziós gradus

kialakulásának valószínűségét. Adataink alapján úgy tűnik, hogy az általunk kezelt végbéldaganatos betegpopuláció legalább 10%-ánál nem megfelelő a lokális neoadjuváns terápia. A helyi kiújulással járó eseteket megvizsgálva a neoadjuváns kezelésre adott válasz mértékéhez hasonló tendenciát kapunk, mint a távoli áttétek esetében. A vizsgálatunk során tapasztalt 9,14%-os lokálisrecidíva-arány az irodalomban közölt 5% alatti értékhez képest magasnak mondható.

A neoadjuváns kezelés előtti T-stádiumok szerinti megosztásban a kezelésre adott válasz (TRG) mértékét mutatja a 3. táblázat. A különböző stádiumú csoportok-

3. táblázat A Cox-féle regressziós modell segítségével számoltuk a TRG-csoportok hatását a túlélésre. A vizsgált esemény a halál volt, a vizsgált időtartam 60 hónap. A HR-érték jellemzi azt, hogy mennyivel nagyobb arányban következhet be a beteg halála a TRG1-es csoporthoz képest ezen időtartam alatt. A számolások során a  $p < 0,05$  valószínűségi értéket tekintettük szignifikánsnak

	HR	95% CI	p-Érték
TRG			
1.	–	–	
2.	2,17	0,60, 7,77	0,2
3.	2,91	0,89, 9,52	0,077
4.	4,03	1,23, 13,2	0,021
5.	8,82	2,69, 28,9	<0,001

CI = konfidenciaintervallum; HR = hazard ratio; TRG = tumorregressziós gradus

nál a neoadjuváns kezelésre adott válasz mértéke kissé eltérő, de nem mutat szignifikáns eltérést. Azt, hogy a T-stádiumtól függően milyen mértékben fog reagálni a beteg a neoadjuváns kezelésre, pontosan előre jelezni nem lehet. Jelen retrospektív felmérésünkben a TRG és a TNM között nem találtunk összefüggést. Az 5. fokozatú Mandard-skála alapján meghatározott regresszió mértékét és a túlélési eredmények összefüggéseit a Cox-féle regressziós modell alkalmazásával vizsgáltuk (3. táblázat). A 4. táblázatban látható, hogy minél jobb volt a neoadjuváns kezelésre adott válasz mértéke, annál jobb teljes túlélési eredményeket tapasztaltunk. A különböző regressziót mutató csoportok túlélési eredményei között a különbség szignifikáns mértékű. A TNM-stádiumon kívül tehát a neoadjuváns kezelésre adott válasz mértéke is önálló prognosztikai faktornak tekinthető. Így megállapíthatjuk, hogy az előrehaladott T-stádiumú (T3–4) és a neoadjuváns kezelésre rosszul reagáló (TRG3–5) betegek szelektálása fontos lenne, hogy elkerüljük a lokális neoadjuváns kezelés során az alulkezelést, és teljes (indukciós vagy konszolidációs) terápiában részesíthessük betegeinket.

Tekintettel arra, hogy statisztikai számításaink szerint a TRG-érték önálló prognosztikai faktornak tekinthető, törekednünk kell a jobb túlélési eredmények elérése érdekében a neoadjuváns kezelésre adott válasz mértékének növelésére. Joggal merül fel tehát az igény arra, hogy az eddig alkalmazott, lokálisan ható neoadjuváns protokollt meg kellene változtatni. Ez leginkább a primer felismerés

4. táblázat | A neoadjuváns kezelésre adott válasz mértéke (TRG) a kezelés előtti különböző T-stádiumú csoportokban

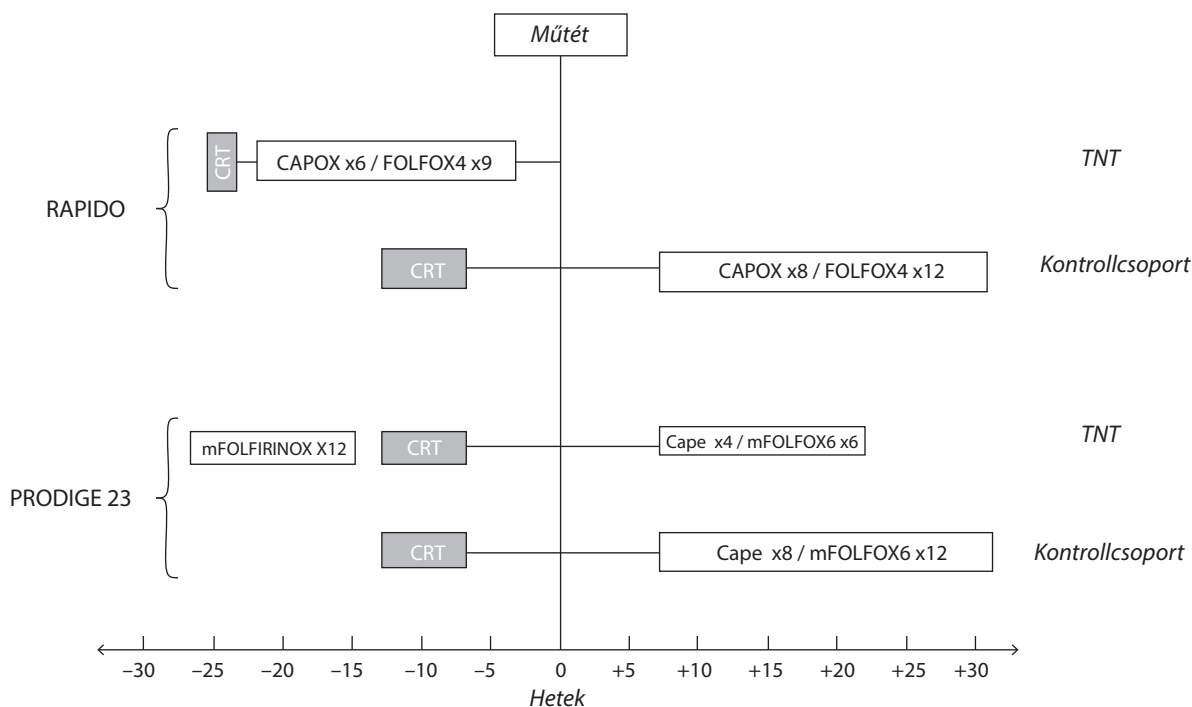
	TRG					
	1. (n = 32)	2. (n = 57)	3. (n = 124)	4. (n = 94)	5. (n = 55)	Mind (n = 362)
Neoadjuváns kezelés előtti T						
1.	1	1	1	0	2	5
2.	11 (16%)	12 (18%)	25 (37%)	11 (16%)	8 (12%)	67
3.	19 (7,6%)	35 (14%)	91 (36,7%)	73 (29%)	30 (12%)	248
4.	1 (9,5%)	9 (21%)	7 (16,6%)	10 (24%)	15 (35,7%)	42

TRG = tumorregressziós gradus

pillanatában előrehaladott stádiumú betegeknél volna szükséges. Ezzel a problémával napjainkban 3 nagy tanulmány is foglalkozik: OPRA, PRODIGE [23] és RAPIDO [42, 43]. Ezen tanulmányok a lokálisan előrehaladott végbéltumoros eseteket vizsgálják abból a szempontból, hogy a konvencionális, lokálisan ható neoadjuváns kezeléshez képest a jelenleg egyre inkább elterjedő teljes neoadjuváns kezelésben (TNT) részesülő túlélési eredményei milyen mértékben változnak. A TNT logikai alapja az, hogy a sugárkezelés előtt vagy a sugárkezelés és a műtét között alkalmazott, jóval citotoxikusabb, szisztémásan ható kemoterápiás szerekekkel korábban kezelik a már meglévő okkult micrometastasisokat, és így hatékonyabban csökkenthetik a távoli áttétek kialakulását, és nagyobb számban érhetik el a teljes patoló-

giai választ. További előnyt jelent, hogy a neoadjuváns kezelés részeként alkalmazott szisztémás kemoterápiát, mivel az a műtét előtt kerül alkalmazásra, sokkal jobban tolerálják a betegek, így ez jelentősen javítja az együttműködés mértékét is. Ennek köszönhetően az így kezelt betegek szignifikánsan nagyobb százaléka részesülhet megfelelő kemoterápiás kezelésben, összevetve a konvencionális, lokális neoadjuváns kezelést a műtétet követő kezeléssel.

A műtéttel járó szövődmenyes esetekben a betegek jó része az elhúzódó felépülés következtében a posztoperatív adjuváns kezelést nem megfelelő időben vagy egyáltalán nem kapta meg, amelyet a TNT során már a műtétet megelőző időszakban megkaphattak volna. A TNT-vel növelve a kezelésre adott válasz mértékét a teljes patoló-



4. ábra | A RAPIDO és a PRODIGE 23 tanulmányok onkológiai kezelésének sémái, mind a kontroll-, mind pedig a kísérleti csoportban [43]

CRT = kemoradioterápia; TNT = teljes neoadjuváns terápia

giai regressziót mutatók száma is emelkedhet, ami mind a reszekciók számát, mind a túlélési adatokat javíthatja.

A 4. ábrán a RAPIDO és a PRODIGE 23 tanulmányok onkológiai kezelésének sémáit látjuk mind a kontroll-, mind pedig a kísérleti csoportban [43]. A 5. táblázatban a RAPIDO és a PRODIGE 23 tanulmányok eredményességét vizsgáljuk és hasonlítjuk össze az általunk tapasztalt eredményekkel. Az egyik szembetűnő különbség a komplett patológiai válasz értékeiben tapasztalható. Egyrészt a saját beteganyagunkban elért 8,8%-os érték jóval elmarad a két tanulmányban a kontrollcsoportéhoz képest. Ennek magyarázata lehet az is, hogy saját betegek között a betegek mintegy 20%-át 2–7 hét között operálták meg, így nem volt idő a megfelelő terápiás válasz kialakulására. A TNT-csoportban levőknél a komplett patológiai választ adók aránya mindkét tanulmányban csaknem kétszeres a konvencionális, lokális kemoradioterápiát kapó kontrollcsoportéhoz képest. Hasonló szignifikáns különbség látszik a távoli áttétek megjelenésével kapcsolatban a TNT-t kapó csoport javára. A helyi kiújulások arányainak szempontjából a két tanulmány ellentétes eredményeket mutat. Összehasonlítva a tanulmányokban a TNT- és a kontrollcsoportokat, kimondhatjuk, hogy TNT hatására a teljes patológiai választ adó betegek száma megduplázódott, a távoli áttét kialakulása pedig mindkét tanulmányban 7%-kal csökkent. A 3 éves teljes túlélési eredmények aránya minimálisan javult a TNT-csoport javára, de ez nem éri el a statisztikailag szignifikáns mértéket.

## Következtetés

A vastagbél-daganatok ellátási protokolljában az elmúlt évtizedekben jelentős változások történtek, melyek nagymértékben csökkentették a helyi kiújulások és a távoli áttétek számát, mindezzel növelve a teljes túlélést is.

Az első nagy műtéttechnikai előrelépést a teljes mesorectum eltávolítása jelentette, mely a helyi kiújulások számát jelentősen csökkentette. Ezzel szinte egy időben jelentek meg a műtét előtti neoadjuváns kemoradioterápiás eljárások. Ennek köszönhetően nemcsak a helyi kiújulások és a távoli áttétek kialakulásának aránya csökkent, hanem az inoperábilis esetek száma is. Így tovább növekedett a sphincter- és szervmegtartással járó műtétek aránya.

A neoadjuváns kezelésre adott válasz mértéke és a teljes túlélés eredményei között retrospektív tanulmányunkban egyértelmű összefüggést tapasztaltunk. Ebből az következik, hogy a neoadjuváns kezelésre adott válasz mértékének növelésével a túlélési eredmények is javulhatnak. A TNM mellett tehát az TRG szintén független prognosztikai faktornak tekinthető, melynél a teljes patológiai regresszió jelenti a legjobb prognózist. Más tanulmányokkal egybehangzóan arra következtethetünk, hogy a neoadjuváns radiokemoterápia megfelelő „downstaging”-et eredményez, de a sugárterápia, valamint az egy időben adott fluoroprimidin- vagy kapecitabinkezelés nem alkalmas a távoli áttétek számának csökkentésére. A betegek nagy részében tehát a betegség felfedezésének pillanatában már mikroszkopikus áttétek lehetnek jelen, melyek a jelenleg alkalmazott lokális neoadjuváns kezelésre nem reagálnak. Betegeink 85%-a T3–4N+ stádiummal került felismerésre, és úgy tűnik, hogy betegek jelentős részét nem megfelelően kezeltük a csak lokális neoadjuváns kezelés alkalmazásával. Betegeink 10,7%-ában észleltünk távoli áttétet a műtét alatt vagy a műtét után 3 hónapon belül. Ezeknél a betegeknél szükséges lett volna a TNT alkalmazása. Azt is észleltük, hogy a távoli áttétet adó betegek 80%-a T3–4-es stádiumban volt a kezelést megelőzően, és ugyancsak 80%-uk a kezelésre TRG3–5-ös szinten reagált az 5 fokozatú Mandard-skála szerint. Emiatt lehetséges, hogy a jelenleg alkalmazott, főleg lokálisan ható neoadjuváns kezelés

5. táblázat | A RAPIDO és a PRODIGE 23 tanulmányok [43] adatainak összehasonlítása a saját anyagunkkal (klinikai TNM, teljes patológiai remisszió [pCR], lokális recidíva [LR], távoli metastasis [DM], 3 éves teljes túlélés [OS])

	RAPIDO (TNT vs. CRT)	PRODIGE 23 (TNT vs. CRT)	Saját eredmények
Betegek száma	912	461	362
Átlagéletkor (év)	62	61	61,4
cT2	3%	1,10%	19,00%
cT3	65,80%	82,20%	66,30%
cT4	31,10%	12,80%	12,70%
cN0	8,40%	10,40%	34%
cN1	26,10%	89,60%	50,50%
cN2	65,50%		13,50%
pCR	28% vs. 14,3%	27,5% vs. 11,7%	8,80%
LR	8,7% vs. 5,4%	4,8% vs. 7%	9,14%
DM	20,0% vs. 26,8%	21,2% vs. 29,3%	28%
OS (3 év)	89,1% vs. 88,8%	90,8% vs. 87,7%	75%

CRT = kemoradioterápia; TNM = tumor, nodus, metastasis; TNT = teljes neoadjuváns terápia



helyett úgynevezett totális indukciós vagy konszolidációs neoadjuváns kezelésben kellett volna részesülniük. A korai stádiumú vastagbél-daganatos betegek mindegyikében talán nem indokolt a jóval citotoxikusabb TNT alkalmazása, viszont a műtét előtti várakozási időszakban restaging alkalmazásával kiemelésre kerülhetnének azok a betegek, akiknél távoli áttétek megjelenése tapasztalható. Akiknél a távoli áttétképződés a műtét előtti restaging során diagnosztizálható, indokolt lenne a TNT alkalmazása. A vizsgált időintervallumban betegeink 85%-a volt igen rossz prognózisú T3–4N+ stádiumban a neoadjuváns kezelés előtt. Betegeink több mint felében eredményesebb lett volna az idevágó 3 friss nemzetközi tanulmány (OPRA, PRODIGE 23, RAPIDO) által megállapított, jobb eredményeket adó, bár sokkal citotoxikusabb TNT alkalmazása, mindezt kiegészítve a várakozási időszakban alkalmazott ismételt staginggel. Mindezek alapján intézetünkben a jövőben megváltoztatjuk neoadjuváns protokollunkat.

*Anyagi támogatás:* A cikk megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* K. G.: A kézirat megszövegezése, adatgyűjtés, az adatok elemzése. O. J.: A statisztikai eredmények elemzése, a hipotézisek kidolgozása. T. L.: Szöveti leírások elemzése, a TRG-értékek megadása. A. Cs., B. T.: Szakmai tanácsadás. P. K.: Gasztroenterológiai szakvélemény. K. Zs.: Statisztikai számítások elvégzése. T. D., D. L.: Szakmai kontroll. T. M.: Szakmai kontroll, az eredmények értelmezése, a tanulmány koordinálása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985; 312: 1465–1472.
- [2] Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991; 324: 709–715.
- [3] Havenga K, Enker WE, Norstein J, et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol.* 1999; 25: 368–374.
- [4] Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1(8496): 1479–1482.
- [5] Arbman G, Nilsson E, Hallböök O, et al. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 1996; 83: 375–379.
- [6] Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ, Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg.* 2002; 89: 1142–1149.
- [7] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative *versus* postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1731–1740.
- [8] 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: 1926–1933.
- [9] Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997; 336: 980–987. Erratum: *N Engl J Med* 1997; 336: 1539.
- [10] Banai Z, Lestár B, Berczi L, et al. Treatment results of patients with rectum tumor in a city hospital. [Rectum daganatos betegek kezelésének eredményei egy városi kórházban.] *Magy Seb.* 2017; 70: 56–63. [Hungarian]
- [11] Rápoli E, Szigeti A, Farkas R, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced rectal tumors. [Neoadjuváns kemoradioterápia a lokoregionálisan előrehaladott rectumtumороk ellátásában. *Magy Onkol.* 2009; 53: 345–349. [Hungarian]
- [12] Mátrai Z, Lövey J, Hitre E, et al. Histologic response after neoadjuvant therapy in rectal adenocarcinoma: own experience and review of the literature. [Rectumcarcinomák neoadjuváns kezelést követő szövettani regressziójának vizsgálata: saját tapasztalatok és irodalmi áttekintés.] *Orv Hetil.* 2006; 147: 2011–2020. [Hungarian]
- [13] Ferrari L, Fichera A. Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer. *Gastroenterol Rep.* 2015; 3: 277–288.
- [14] Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. 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: 1215–1223.
- [15] Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 835–844.
- [16] Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 2661–2667.
- [17] Kalady MF, de Campos Lobato LF, Stocchi L, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg.* 2009; 250: 582–589.
- [18] Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann Surg.* 2016; 263: 458–464.
- [19] Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg.* 2015; 221: 430–440.
- [20] Foster JD, Jones EL, Falk S, et al. Timing of surgery after long course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 921–930.
- [21] Park IJ, You YN, Agarwal A, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 1770–1776.
- [22] Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1638–1644.
- [23] Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in lo-

- cally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR 01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2773–2780.
- [24] Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1927–1934.
- [25] Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, et al. ‘Watch and wait’ approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1109–1117.
- [26] Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, et al. Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg.* 2011; 254: 97–102.
- [27] Garcia-Aguilar J, Marcet J, Coutsoftsides T, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy following chemoradiation on tumor response, adverse events, and surgical complications in patients with advanced rectal cancer treated with TME. *J Clin Oncol.* 2011; 29(15 Suppl) 3514.
- [28] Yoo RN, Kim HJ. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: role of systemic chemotherapy. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019; 3: 356–367.
- [29] Capirci C, Valentini V, Cionini L, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72: 99–107.
- [30] 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: 184–190.
- [31] 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 metaanalysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 200–207.
- [32] Hayden DM, Pinzon MC, Francescatti AB, et al. Hospital readmission for fluid and electrolyte abnormalities following ileostomy construction: preventable or unpredictable? *J Gastrointest Surg.* 2013; 17: 298–303.
- [33] Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 30–38.
- [34] Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative *versus* non-operative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004; 240: 711–718.
- [35] Dhadda AS, Bessell EM, Scholefield J, et al. Mandard tumour regression grade, perineural invasion, circumferential resection margin and post-chemoradiation nodal status strongly predict outcome in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Clin Oncol.* 2014; 26: 197–202.
- [36] Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Wirchows Arch.* 2018; 472: 175–186.
- [37] Trakarnsanga A, Gönen M, Shia J, et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106: dju248.
- [38] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020. URL: <https://www.r-project.org/index.html>
- [39] Therneau T. A Package for Survival Analysis in S. version 2.38, 2015. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- [40] Therneau TM, Grambsch PM. Modeling survival data: Extending the Cox model. Springer, New York, NY, 2000.
- [41] Kassambara A, Kosinski M, Biecek P, et al. *Survminer*: Drawing survival curves using ‘ggplot2’. R package version 0.4.9. 2021. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>
- [42] Papaccio F, Roselló S, Huerta M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Cancers* 2020; 12: 3611.
- [43] Giunta EF, Bregni G, Pretta A, et al, Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: making sense of the results from the RAPIDO and PRODIGE 23 trials. *Cancer Treat Rev.* 2021; 96: 102177.

(Kóder Gergely dr.;  
Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., 4032  
e-mail: gregk@freemail.hu)

„*Remedium frustra est contra fulmen quaerere.*”  
(A mennykő ellen hasztalan keresel menedéket.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)