

A kolorektális karcinóma immunterápiájának fejlődése

NÉMETH ZSUZSANNA¹, RUBOVSKY GÁBOR^{1,2,3}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Mellkasi és Hasüregi Daganatok és Klinikai Farmakológiai Osztály, ²Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium; ³Semmelweis Egyetem, Onkológia Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Németh Zsuzsanna, Országos Onkológiai Intézet,
Mellkasi és Hasüregi Daganatok és Klinikai Farmakológiai
Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.,
e-mail: zsnemethzsuzsanna@gmail.com, tel.: +36-1/224-8600

Közlésre érkezett:

2024. május 26.

Elfogadva:

2024. június 28.

A lokálisan előrehaladott végbélrák (LARC) tradicionális neoadjuváns kezelése a kemoirradiáció (CRT), amely mellé indukciós vagy konszolidációs kemoterápiát alkalmazhatunk. A teljes neoadjuváns terápiával (TNT) javítható a remissziós arány és a túlélés. Az immunterápia bevezetése az onkológiában áttörő sikereket hozott több szolid tumorban és hematológiai betegségben egyaránt. A kolorektális daganatokban csak később került bevezetésre, és hazánkban nem képezi a rutin ellátás részét. Általános prediktív biomarker a deficiens mismatch repair (dMMR) funkció és a következményes mikroszatellita-instabilitás (MSI-H). Ilyen tumorstátusz esetén az immunellenőrzőpont-gátló (ICI) terápia az elsőként választandó terápia a metasztatikus kolorektális rákban is. Az utóbbi években, számos tanulmányban az ICI-terápiát a kolon- és rektumtumorkorábbi, nem áttétes stádiumaiban alkalmazták, amely áttörő eredményeket adott a dMMR/MSI-H betegcsoportban. Ugyanakkor kísérletek folynak az ICI és neoadjuváns CRT kombinált alkalmazásával ép mismatch repair funkciójú (pMMR/MSI-L) végbéldaganatoknál. Közleményünkben a metasztatikus és lokálisan előrehaladott vastag- és végbélrák korszerű kezelésére összpontosítunk, különös tekintettel az immunellenőrzőpont-gátló kezelésre, annak monoterápiában, gyógyszeres vagy sugárterápiával történő együttes alkalmazására. Összefoglaljuk azokat a vizsgálatokat, amelyek a legígéretesebb eredményeket adták. *Magy Onkol* 68:375-384, 2024

Kulcsszavak: vastagbéldaganat, végbéldaganat, immunterápia, pembrolizumab, nivolumab

Treatment of locally advanced rectal cancer involves neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT), including induction or consolidation chemotherapy. Introduction of immunotherapy has brought success in several solid tumors and hematological diseases. In colorectal tumors, it was only introduced later. A general predictive biomarker is the deficient mismatch repair (dMMR) status and consequent microsatellite instability (MSI-H). In these tumors, immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy is the first-choice therapy in metastatic colorectal cancer. ICIs have been used in earlier, non-metastatic stages in several studies, with breakthrough results in the microsatellite-unstable patient group and recently in combination with neoadjuvant CRT in rectal tumor patients with pMMR/MSI-L status. In our report we focused on the recent immune checkpoint inhibitor treatment of metastatic and locally advanced colorectal cancer, as a monotherapy, or combined with chemo- or radiotherapy. We summarize the studies with the most promising results.

*Németh Z, Rubovszky G. Advances in immunotherapy of colorectal cancer. *Magy Onkol* 68:375-384, 2024*

Keywords: colon neoplasms, rectal neoplasms, immunotherapy, pembrolizumab, nivolumab

BEVEZETÉS

A kolorektális rák (colorectal cancer, CRC) a leggyakoribb gasztrointesztinális rák, a világban a 3. leggyakoribb rosszindulatú daganat mindkét nemből. Az összes rosszindulatú daganatos megbetegedés 10%-át teszi ki és a daganatos halálozásban a 2. helyen szerepel (1).

Kezelésének alappillére a tumor teljes eltávolítása, azaz a bármely szakaszon elhelyezkedő rákos bélszakasz reszekciója. A kisebb, felszínes végbélrákok lokális kimetszéssel is kezelhetők, azonban a végbélrákok többsége, amely mélyebbre terjed, csak hasi műtéttel – anterior reszekcióval (low anterior resection, LAR) vagy abdominoperineális rektumextirpációval (abdominoperineal resection, APRE) – távolítható el radikálisan. Az alsó harmadi végbélrákok esetében tehát gyakran a záróizom eltávolítására is sor kerül, ez pedig végleges kolosztómát eredményez. Hatékony neoadjuváns terápia alkalmazásától várható a tumor zsugorodása, amellyel a szfinktermegtartó műtét valószínűsége növelhető. Patológiai komplett remisszió esetén kiváló a betegség prognózisa (2), és most már klinikai komplett remisszió esetén a műtét teljes elhagyása is megfontolható (3).

Neoadjuváns kezelési lehetőségek

Lokálisan előrehaladott kolorektális rákról II. (cT3-4, N0) és III. stádium (bármely cT, N+) esetén beszélünk. A perioperatív kezelés célja, hogy mérsékelje a távoli metasztázisok kialakulásának esélyét, illetve végbéltumorok esetén a lokális recidíva

rizikójának csökkentése is fontos terápiás cél. A végbélrák (locally advanced rectal cancer, LARC) esetén éppen ezért javasolt a neoadjuváns kemoirradiáció (chemoradiotherapy, CRT) akkor, ha a tumor cT3-cT4 nagyságú, vagy cT1-cT2 esetén akkor, ha nyirokcsomó-pozitivitást vagy a mezorektális faszcia beszűrődését mutatja az MR (4). Az azonban, hogy a hosszú (long-course radiotherapy, LCRT) vagy a rövid (short-course radiotherapy, SCRT) sugárterápia preferálandó-e, még nem dőlt el egyértelműen. Az Egyesült Államokban az LCRT a standard eljárás, ahol a betegek frakcionált sugárterápiát kapnak fluoropirimidinalapú kemoterápiával, de egy másik lehetőségként megemlítik az SCRT-t is (5).

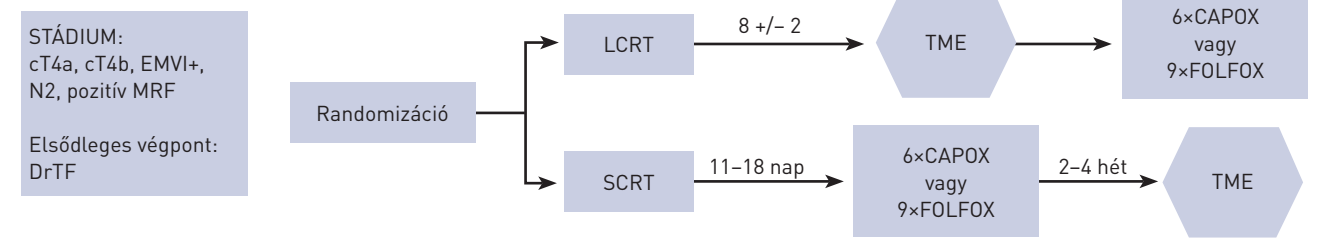
Egy svéd tanulmány szerint (6), amelyben 10 232, LARC-ban szenvedő beteg anyagát tekintették át, a neoadjuváns kezelést követően feldolgozott patológiai minták közül 401 betegnél (3,9%) találtak patológiai komplett remissziót (pathological complete response, pCR) 2009 és 2020 között. 2017 januárjában elindítottak egy „watch-and-wait” stratégiára épülő vizsgálatot (6), amelyben a 8–10. hét között szigorú protokollok alapján állapították meg a klinikai komplett remissziót (cCR) és ezeknél a betegeknél nem végeztek műtétet, csak megfigyelték őket. Ennek a vizsgálatnak köszönhetően beszélünk teljes komplett remisszióról (overall CR, ez a pCR kombinálva a cCR-rel). A teljes CR aránya a tanulmányban az idő előrehaladtával növekedett, 2020-ra elérte a 9,6%-ot. A javulást azzal magyarázták, hogy idővel növekedett a sugárkezelés és a műtét között eltelt időintervallum és a sugárterápia kemoterápiával való kiegészítésének aránya. Elindult egy nemzetközi multicentrikus nyilvántartó adatbázis (International Watch and Wait database, IWWD) is, amelynek hosszútávú eredményeit még csak részben közzölték (7).

A neoadjuváns kemoterápia (neoadjuvant chemotherapy, NACT) során mindig fluoropirimidinalapú és újabb oxaliplatin is tartalmazó kettős kombinált kemoterápiát is alkalmazhatunk a sugárterápia előtt vagy után. Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült cCR-t elérni a neoadjuváns CRT-vel, az 5 éves kiújulásmentes túlélés (recurrence-free survival, RFS) 90,5% volt az IWWD vizsgálatban (7).

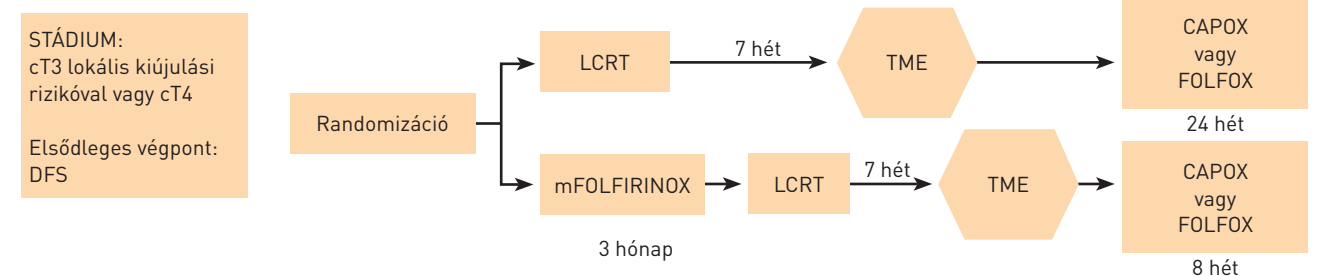
Az utóbbi évek legnagyobb slágere a teljes neoadjuváns kezelés (total neoadjuvant treatment, TNT), amelyre magasabb szintű bizonyítékokat két tanulmány ad: a RAPIDO és a PRODIGE 23-as vizsgálat (8). Mindkét vizsgálat megerősítette, hogy a kombinált kezelés (TNT) terápiás előnyt jelent a hagyományos CRT-vel szemben.

A RAPIDO vizsgálatban a kísérleti karon a betegek először rövid irradiációt, SCRT-t (5×5 Gy), majd 11–18 nap szünetet követően 18 héten át (6 ciklus CAPOX vagy 9 ciklus FOLFOX4) kemoterápiát kaptak (1. ábra). Ezt 2–4 hét múlva a végbélreszekció követte totális mezorektális excízióval (total mesorectal excision, TME). A standard karon a kezelést a CRT, műtét, majd 24 hetes adjuváns kemoterápia (CAPOX vagy FOLFOX) jelentette. Az elsődleges végpontnak a betegséggel összefüggő kezelési kudarcot (disease-related treatment failure, DRTF) határozták meg (lokális recidíva vagy távoli

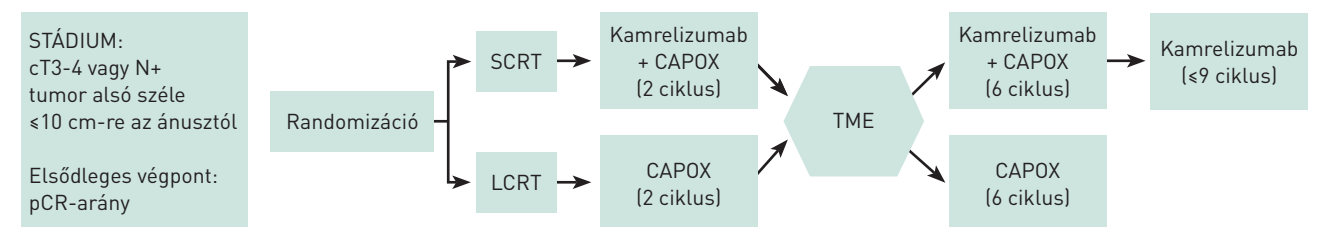
RAPIDO



PRODIGE 23



UNION



1. ÁBRA. Teljes neoadjuváns terápia (TNT) +/- immunterápia (DFS: betegségmentes túlélés, DrTF: disease-related treatment failure, jelenthet lokoregionális progressziót, távoli áttétet, új elsődleges vastagbélrákot vagy akár a terápiával összefüggő halált, EMVI: extramurális vénás invázió, LCRT: long-course radiotherapy, hosszú kemo-radioterápia, MRF: mezorektális faszcia, SCRT: short-course radiotherapy, rövid kemo-radioterápia, TME: teljes mezorektális excízió)

áttét, a kezeléssel összefüggő vagy össze nem függő haláleset, R2 reszekció vagy második CRC, exitus letális) (9).

A PRODIGE 23-as vizsgálatban a betegeknél a standard hosszú sugárterápiát alkalmazták mindkét karon öt és fél héten keresztül (1. ábra). A standard karon műtétet következett, majd 6 hónap adjuváns terápia (mint a RAPIDO vizsgálatban). A kísérleti karon a kemoirradiációt megelőzte a 3 hónapon át alkalmazott módosított FOLFIRINOX kemoterápia. A CRT-t követte 7 hét múlva a műtét, majd 3 hónapon át alkalmazott adjuváns (CAPOX vagy FOLFOX) kemoterápia. Az elsődleges végpont a 3 éves betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS) volt.

Mindkét vizsgálat elsődleges végpontja teljesült. A RAPIDO vizsgálatban DRFT 3 évnél a TNT-karon a betegek 23,7%-ánál fordult elő, míg a kontrollkaron a betegek 30,4%-ában (HR 0,75, p=0,019). A PRODIGE-23 vizsgálatban szignifikáns DFS-előny-

ról számoltak be a vizsgálati kar javára (75,7% vs. 68,5%, HR 0,69, p=0,034). A RAPIDO vizsgálatban a rövid sugárterápiás karon több lokoregionális recidíva jelentkezett (10% vs. 6%, p=0,027) és bár kevesebb volt a távoli áttét, mégsem jelentkezett különbség a teljes túlélésben 5,6 éves követési idő során (10). A PRODIGE-23 vizsgálatban a DFS-ben és az OS-ben is szignifikáns különbséget tudtak kimutatni 7 évnél (10). További eredménye a vizsgálatoknak, hogy mindkettőben magasabb volt a pCR-ráta a vizsgálati karon. A RAPIDO vizsgálatban 28,4% vs. 14,3%, míg a PRODIGE-23 vizsgálatban 27% vs. 11,7%.

Genetikai háttér

A CRC heterogén betegség, amit a genetikai szintű sokszínűsége mutat. Többfajta molekuláris klasszifikáció közül az integratív konszenzus molekuláris beosztás (CMS) a leg-

ismertebb. Négy altípust különböztetnek meg (CMS 1-4), amelyek jellegzetes genetikai eltérésekben különböznek egymástól. Az altípusok egyes kezelésekre adott válasza és a prognózisuk is különböző, mégsem terjedt el a használata (11). A nemzetközi ajánlásokkal összhangban a gyógyszeres terápia megválasztásában a szomatikus mutációknak van alapvető szerepe. Egyes genetikai alapú tesztek, mint az Oncotype DX, a GeneFx Colon vagy az Immunoscore egyelőre csak prognosztikai jelentőséggel bírnak, a keringő tumor-DNS (ctDNA) szerepe pedig nem tisztázott. A deficiens mismatch repair (dMMR) funkció vagy a következményes mikroszatelita-instabilitás (MSI-H) ismerete a korai betegségben is alapvető, mert kedvezőbb prognózist vetít előre, ugyanakkor az adjuváns kemoterápia csökkent hatékonyságát is jelzi (12).

A dMMR/MSI-H státusz ugyancsak prediktív biomarker az ICI-kezelés hatékonyságát illetően. A sporadikus végbélrákok csupán 2,7%-a, míg a kolorektális daganatok 15%-a tartozik az MSI-H/dMMR csoportba (13). A RAS, BRAF és HER2 gének vizsgálatát előrehaladott (nem reszekábilis) betegségben a napi gyakorlatban javasolják az irányelvek, ám ezeknek nincs ismert szerepe az ICI-kezelés tervezésében. Az amerikai NCCN-irányelvben a RET, NTRK és POLE/POLD1 vizsgálata is szerepel az új generációs szekvenálás (next generation sequencing, NGS) részeként. A POLE/POLD1 mutáció a dMMR/MSI-H státuszhoz hasonlóan jó biomarker az ICI-terápiához (3).

MÓDSZER

A releváns irodalmat tekintettük át az NCCN-irányelvben felsorolt hivatkozások és PubMed-keresés segítségével. A keresést a 2014–2024 időszakra szűkítettük és klinikai vizsgálatokra, valamint metaanalízisekre szűrtünk. Három keresést futtattunk le: első keresésben „immunotherapy” AND („rectal cancer” OR „colon cancer”), második keresésben „immune checkpoint inhibitor” AND „rectal cancer”, a harmadik keresésben „immune checkpoint inhibitor” AND „colon cancer” voltak a keresőszavak. Az NCCN-irányelvből a témába vágó hivatkozásokat vettük sorra.

EREDMÉNYEK

Az irodalmi keresés összesen 148 találatot adott (első keresésre 87, másodikra 28, harmadikra 33), amiből 13 kézirat felelt meg a célkitűzésnek. Az NCCN-irányelvből további 3 kézirat felelt meg a célkitűzésünknek.

Áttétes kolorektális daganat

Metasztatikus CRC-ben négy vizsgálat összefoglaló analízise alapján azt találták, hogy ICI-kezelés nélkül a dMMR betegek medián teljes túlélése (median overall survival, mOS) 13,6 hónap volt, míg 16,8 hónap pMMR státusz esetén. Az MSI-H/dMMR mCRC prognózisa tehát rosszabb, és ez különösen igaz azokban az esetekben, amelyekben BRAF V600E mutációval is társul (13, 14). Ez a betegcsoport úgy tűnik, hogy nagyon érzékeny az ICI-kezelésre, amelyet elsővonalon mono- vagy kombinált terápiában is alkalmazhatunk.

Monoterápia

Monoterápiaként adhatunk pembrolizumabot, dosztarlimabot (Európában még nem törzskönyvezték erre az indikáció-ra) vagy nivolumabot, amelyek a programozott sejthalál (programmed cell death, PD-1) receptort célozzák. Pembrolizumabot és nivolumabot végzett klinikai vizsgálatokban az objektív válaszadási ráta (objective response rate, ORR) 30–50% között volt és a legtöbb esetben ezek a válaszok tartósak voltak.

A KEYNOTE-177-es vizsgálatban a pembrolizumabot (PEM) elsővonalon belüli monoterápiaként alkalmazták, azaz 3 hetente 200 mg PEM-et kaptak a betegek. Ezt a vizsgálati kart hasonlították össze azokkal a betegekkel, akik hagyományos kemoterápiát (oxaliplatin- vagy irinotekántartalmút) kaptak (15, 16). A medián PFS hosszabb volt a PEM-, mint a kemoterápia-karon (16,5 hónap vs. 8,2 hónap), az objektív válaszadási ráta (44% vs. 33%) és a válasz tartóssága is jobb volt a PEM-karon. A PEM tolerálhatósága is kedvezőbb volt (3–5-ös fokozatú mellékhatás 22% vs. 66%). Az OS-adatok végső analízise során arra a következtetésre jutottak, hogy a PEM-karon a halálozás kockázata csökkent a kemoterápiás karhoz képest (HR 0,74, 95% CI 0,53–1,03, p=0,0359). Az értelmezést azonban nehezítette, hogy a betegek egy része a kemoterápia után kapott pembrolizumabot a vizsgálaton belül vagy azon kívül.

Valamennyi ICI-vel kezelt betegnél (beleértve a dMMR/MSI-H CRC-t) az első néhány hónapban előfordulhat pszeudoprogrediáció. Ezért kifejezetten ICI-kezelésre vonatkozó válaszadási kritériumokat, az immunmódosított RECIST kritériumokat javasolják a CT kiértékelésekor használni (17).

Az FDA (Food and Drug Administration) mindkét gyógyszert (pembrolizumab, nivolumab) befogadta. Ugyanakkor, ha a betegség valamelyik immunterápia mellett progrediál, akkor utána már nem lehet másikat adni.

Kombinált immunterápia

A CheckMate 142-es vizsgálatban (18) 45 dMMR mCRC-s beteget kezeltek első vonalban, akiknek 3 mg/kg nivolumabot adtak kéthetente és emellé alacsony dózisu ipilimumabot (1 mg/kg) 6 hetente. Mindkét gyógyszert progresszióig vagy a gyógyszerek – bármely okból történt – felfüggesztéséig alkalmazták. Az átlagos teljes válaszadási arány 69% volt (a vizsgálok értékelése alapján), hat betegnél (13%) volt progresszió a legjobb terápiás válasz. A válasz medián időtartamát a közlésig még nem érték el, és a 31 reszponderből 23 beteg (74%) még mindig reagált úgy, hogy az átlagos követési idő 29 hónap volt. A terápiával összefüggésbe hozható 3–4-es fokozatú toxicitás a betegek 22%-ában fordult elő és toxicitás miatt csupán 6 beteg nem folytatta a terápiát.

A CheckMate 8HW fázis III-as vizsgálat, amelyben elsővonalon hasonlították össze a nivolumab-ipilimumab (NIVO-IPI) kombinációt nivolumab-monoterápiával vagy kemoterápiával dMMR/MSI-H mCRC-ben (1. táblázat). A vizsgálatnak kettős végpontja volt, egyik a PFS és a kulcsfontosságú, feltáró PFS2 (a randomizációtól az első szubszekvens terápia-

1. TÁBLÁZAT. Kombinált immunterápiával végzett klinikai vizsgálatok áttétes kolorektális karcinómában

A vizsgálat neve	Lokalizáció	FDA	Betegek száma	Terápia	Stádium	Eredmény
CheckMate 142 fázis II	Kolon és rektum	2018. július	dMMR-MSI-H n=45	3 mg/kg nivo 2 hetente és 1 mg/kg ipi 6 hetente PD-ig vagy a gyógyszer felfüggesztéséig	IV	ORR 69%, CR 13% 24 hónapnál a PFS 74%, az OS 79% volt
KEYNOTE-177 fázis III	Kolon és rektum	2020. július	dMMR-MSI-H n=153 pembro n=143 KT	1. 200 mg pembro/3 hetente 2. KT+célzott terápia: • mFOLFOX6+bevacizumab • mFOLFOX6+cetuximab • FOLFIRI+bevacizumab • FOLFIRI+cetuximab PD-ig vagy a gyógyszer felfüggesztéséig	IV	Pembro vs. KT PFS 16,5 hó vs. 8,2 hó 5 éves medián OS 54,8% vs. 44,2% 5 éves medián PFS: 34,0% vs. 7,6%
CheckMate 8HW fázis III	Kolon és rektum		dMMR-MSI-H n=202 nivo+ipi n=101 KT	1. 4 ciklus 240 mg nivo és 1 mg/kg ipi/3 hetente, majd 480 mg nivo 4 hetente, 2. 6 ciklus 240 mg nivo/2 hét, majd 480 mg/havonta 3. KT+/- célzott terápia	IV	Nivo+ipi vs. KT • 31,5 hónapnál a PFS 72% nivo+ipi karon vs. 14% KT-karon • 79% volt a halál vagy PD rizikójának csökkenése (HR 0,21, p<0,0001). • PFS2 • Még nem érték el a nivo-ipi karon • 29,9 hónap a KT-karon
CheckMate 9x8 fázis II	Kolon és rektum		n=127 nivo+SOC n=68 SOC	1. 240 mg nivo és SOC 2 hetente 2. SOC 2 hetente	IV	Nivo+SOC vs. SOC Nem volt javulás a PFS-ben
AtezoTRIBE	Kolon és rektum		218 n=145 atezo+KT n=73 KT	1. FOLFOXIRI+bevac+atezo hetente 800 mg atezo 2. FOLFOXIRI+bevac	IV	Atezo+KT+bevac vs. KT+bevac PFS 13,1 vs. 11,5 hó
MODUL	Kolon és rektum		BRAF vad n=445	Elsővonalon belüli fenntartó atezo+5-FU+bevac		Elsővonalon belüli fenntartó atezo+5-FU+bevac Nem javult a PFS

Rövidítések: atezo: atezolizumab, FDA: United States Food and Drug Administration, dMMR: DNS mismatch repair deficiens, nivo: nivolumab, ipi: ipilimumab, pembro: pembrolizumab, KT: kemoterápia, PFS: progressziómentes túlélés, OS: teljes túlélés, ORR: overall response rate, teljes válaszadási arány, SOC: standard of care, a standard kemoterápia

piát érintő progressziómentes túlélés). A betegek kétharmada NIVO-IPI-t, egyharmada pedig kemoterápiát kapott. A kemoterápiás karon a betegek 67%-a „crossover” során NIVO-IPI-t kapott a vizsgálatban és 20%-uk vizsgálaton kívül kapott immunterápiát.

A 31,5 hónapos követés után értékelve a PFS hosszabb volt a NIVO-IPI, mint a kemoterápiás karon. A medián PFS2-értéket még nem érték el a kombinált immunterápiás karon, míg a kemoterápiás karon a PFS2 29,9 hónap volt.

Úgy tűnik, hogy a NIVO-IPI terápia elsővonalon, mCRC-ben standard kezelés lesz (19) (1. táblázat).

A hasonlóan első vonalas, II-es fázisú CheckMate 9X8 vizsgálatban (1. táblázat), ahol MSI-státusz meghatározása nélkül vontak be betegeket, a vizsgálati karban nivolumabot adtak a kontrollkarban is alkalmazott bevacizumab-FOLFOX standard kezelés mellé (20). A kezelés elsődleges végpont-

jában (mPFS) nem volt javulás. Az ugyancsak II-es fázisú AtezoTRIBE vizsgálatban (21) viszont az atezolizumab hozzáadása az intenzifikált, de standard kezelésnek számító bevacizumab-FOLFOXIRI kezeléshez javította az mPFS-t (HR 0,69, p=0,012). A II-es fázisú MODUL vizsgálatban (22) az atezolizumabot a fenntartó (kezdeti intenzív) kemoterápiát követően bevacizumab és fluoropirimidin mellett próbálták alkalmazni randomizált módon, BRAF-vad betegségekben (1. táblázat). A vizsgálat mPFS és mOS tekintetében is negatív lett, mutatva, hogy további vizsgálati adatokra van szükség annak eldöntésére, hogy előrehaladott, de MSS betegségben van-e helye az ICI-kezelésnek.

Megjegyzendő, hogy az NCCN-irányelv tartalmazza az elsővonalon belüli NIVO-IPI terápiát dMMR/MSI-H mCRC-ben, ugyanakkor a pembrolizumab-monoterápiát részesítik előnyben. Az ICI-kezelés nemcsak első, de későbbi vona-

2. TÁBLÁZAT. Immunterápiás klinikai vizsgálatok előrehaladott vastag- vagy végbélrákban +/- CRT

A vizsgálat neve	Lokalizáció	Betegek száma	Terápia	MPR	Eredmény
NICHE-1 Chalabi et al. fázis II	Kolon St. I-III	n=32 dMMR/MSI-H n=33 pMMR/MSS	1x1 mg/kg ipilimumab és 2x3 mg/kg nivolumab, majd műtét ≤6 hét	dMMR: 97% pMMR: 30%	pCR: 69% pCR: 13%
NICHE-2 Chalabi et al. fázis II	Kolon St. I-III	n=112 dMMR/MSI-H	1x1 mg/kg ipilimumab és 2x3 mg/kg nivolumab, majd műtét ≤6 hét	dMMR: 95%	pCR: 67%
NICHE-3 Chalabi et al. fázis III	Kolon St. I-III	n=19 dMMR/MSI-H	480 mg nivolumab és 480 mg relatlimab 8 és 4 héttel a műtét előtt, majd műtét ≤8 hét	dMMR: 89%	pCR: 79%
NICOLE fázis II	Kolon St. II-III	n=3 dMMR/MSI-H n=19 pMMR/MSS	2 ciklus nivolumab 240 mg/2 hét, majd műtét	dMMR: 0% pMMR: 15,8%	pCR: NR pCR: 5%
VOLTAGE-A	Rektum St. II-III	n=37 dMMR/MSI-H n=5 pMMR/MSS	nCRT (50,4 Gy+kapecitabin), majd 5 ciklus nivolumab, utána műtét	dMMR: NR pMMR: 38%	dMMR – pCR: 60% pMMR – pCR: 30%
AVANA fázis II	Rektum St. II-III	n=101 (n=1 MSI-H, n=38 MSS, a többi ismeretlen)	nCRT (50,4 Gy+kapecitabin)+ 6 ciklus avelumab 10 mg/kg/2 hét, majd 8–10 hét múlva TME	61,5%	pCR: 23%
PANDORA fázis II	Rektum St. II-III	Egykarú vizsgálat n=60	nCRT (50,4 Gy+kapecitabin), majd 1500 mg durvalumab (1., 5. és 9. héten), utána műtét a 10–12. héten		pCR: 34,5%
TORCH fázis II	Rektum St. II-III	A kar: 34 B kar: 28 (n=59 MSS, n=3 MSI-H)	A: SCRT (5x5 Gy) CAPOX+6x240 mg Tori/3 hét majd TME B: CAPOX+2x240 mg Tori/3 hét, majd SCRT (5x5 Gy) majd CAPOX+4x240 mg Tori/3 hét, majd TME		pCR 56,2% CR:58,1%
NRG-GI002 George et al. [TNT] fázis II	Rektum St. II-III	1. kar (+/- veliparib) n=178 (2016. okt.-2018. febr.) n=88 kontrollkar n=90 kísérleti kar 2. kar (+/- pembrolizumab) n=185 (2018. aug. – 2019. máj.) n=95 kontrollkar n=90 kísérleti kar	mFOLFOX 6–4 hónapig, Sugárterápia: IMRT, majd kapecitabin+veliparib vagy kapecitabin+pembrolizumab	NR	A veliparib hozzáadása a TNT-hez nem mu- tatott szignifikáns változást a NAR-értékben 3 évnél Pembrolizumabbal a 3 éves OS javult: 95% vs. 87%
UNION fázis III	Rektum ≤10 cm	n=113 SCRT (műtét is történt) n=118 LCRT (műtét is történt)	1. kar SCRT, 2x CAM/CAPOX 3 hetente +1 hét múlva OPUS POSZTOP: 6xCAM+CAPOX/3 hét, majd ≤9xCAM/3 hét 2. kar LCRT, 2xCAPOX 3 hetente +1 hét múlva OPUS POSZTOP: 6xCAPOX / 3 hét	NR	1. kar pCR (ITT, BIRC): 39,8% 2. kar pCR (ITT, BIRC): 15,3%
AZUR-1 Cerek et al. fázis II	Rektum St. III	egykarú vizsgálat	500 mg dosztarlimab iv./3 hét ≤9 ciklus		cCR: 100%

Rövidítések: BIRC: blinded independent review committee, Cam: kamrelizumab, Cap: kapecitabin, CAPOX: oxaliptin 130 mg/m² iv. d1; 1-14. nap között kapecitabin 1000 mg/m² po. 2x/nap, CAM: kamrelizumab 200 mg iv. cseppinfúzió/3 hét, CAM+CAPOX kar: 1 héttel az SCRT után kapják a CAM + CAPOX-ot. CAPOX-kar: 2 héttel az LCRT után kapták a CAPOX-ot, DFS: betegségmentes túlélés, IMRT: intenzitásmódulált radioterápia, LCRT: 50,4 Gy/28 frakció konkur-

rens kapecitabinnal 825 mg/m² po. 2x/nap, MPR: jelentős patológiai válasz, NAR: neoadjuváns végbélrák pontszám, NR: nem közölt, pCR: teljes patológiai válasz, SCRT: 25 Gy/5 frakció, TME: totális mezorektális excízió, Tori: toripalimab

lakban is hatékonyabb ICI-naiv betegeknél, mint a kemo-
terápia [23].

A dMMR/MSI-H státusz vagy POLE/POLD1 patogén mu-
táció esetén mCRC-ben tehát első- és többedvonalban is
elsősorban az ICI-k alkalmazása javasolt [3]. A főbb vizsgálati
eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze. Érdemes

tudni, hogy MSS státuszban is hatékony lehet az immunterá-
pia. Biztató eredményt közöltek adaptív sejtes immunterápia
és bevacizumab-XELOX kombinációjával [24]. A 202 beteg
bevonásával végzett III. fázisú vizsgálatban az immunkezelés
szignifikánsan javította mind az mPFS (HR 0,6, p=0,009), mind
az mOS (HR 0,57, p=0,043) eredményt.

Neoadjuváns immunterápia CRC-ben

Az ICI-kezeléseket korai daganatok esetében is vizsgálták.
Ez azért is fontos, mert a korai CRC-k 15–25%-a, míg az
áttétes CRC-k csupán 4–5%-a sorolható az dMMR/MSI-H
csoportba [24, 25]. A neoadjuváns kezelés kiterjedt kuta-
tás tárgyát képezi, egy közlemény szerint összesen hét

PD-1-, négy PD-L1- és egy CTLA-4-gátlóval [26] folynak
vizsgálatok.

2020-ban a Nature Medicine folyóiratban közöltek egy
tanulmányt [27], amelyben ICI-terápiát alkalmaztak nem
metasztatikus dMMR és pMMR vastagbélrákban neoadjuváns
céllal. A NICHE-1 egy egykarú, biztonságossági vizsgálat volt,
amelyben egy ciklus neoadjuváns ICI-t, NIVO-IPI kombinációt
kaptak a résztvevők I–III. stádiumú CRC-ben [2. táblázat].
A vizsgálatba 41 beteget vontak be, akikből 21 betegnek
dMMR, 20 betegnek pedig pMMR tumora volt. Minden beteg
kuratív reszekción esett át 6 héten belül a beválasztáshoz
képest. A pMMR-es karon randomizálás történt, így a be-
tegek egy része napi 200 mg celecoxibot is kapott az első
naptól a műtét előtti napig. Egy ciklus NIVO-IPI alkalmazását
követően 6 héten belül mindegyik tumor jelentős regresz-
ziót mutatott. Az MSI-H betegcsoportban a 20 értékelhető
beteg mindegyikénél regrediált a daganat. Major patológiai
regressziót (≤10% reziduális viabilis daganat, MPR) 19, pa-
tológiai komplett remissziót (pCR) 12 esetben [69%] sikerült
elérni úgy, hogy ezeknél a betegeknél a daganat 81%-ban
III. stádiumú volt [28]. A NICHE-2 vizsgálatban [29] ugyan-
azt a kombinációt vizsgálták, csak lényegesen nagyobb ko-
horszban, 112, kizárólag dMMR/MSI-H beteg bevonásával.
Tizenhárom hónapos követésnél kiújulást még nem észleltek.
A NICHE-3-as vizsgálat előzetes eredményeiről a 2023-as
ESMO-kongresszuson számoltak be [30], azonban a két előző
vizsgálattal való összehasonlítás nem lehetséges a doziro-
zásban, a sémában (LAG3-gátló relatlimab és nivolumab
kombinációja) és a műtét időzítésében lévő eltérések miatt.
A vizsgálat még nem zárult le, 40 beteg bevonását tervezik.
Tizenkilenc beteg eredményeit értékelve minden daganat
reagált és a pCR-arány 79% volt [2. táblázat].

A NICOLE tanulmány [31] az első olyan tanulmány volt,
ami a neoadjuváns nivolumab-monomerápia hatását vizsgálta
cT3/T4 reszekábilis vastagbélrákban. Negyvennégy be-
teget vontak be a vizsgálatba, a kísérletes karon (86%-uk volt
MSS tumor) két ciklus nivolumabot adtak betegeknél, míg
a kontrollkaron (77% volt MSS tumor) mindenkit megoperál-
tak neoadjuváns kezelés nélkül. A nivolumabkaron a betegek
70%-ában volt látható jelentős regresszió. A nivolumabka-
ron 3 beteg dMMR volt, 19 pedig pMMR. Jelentős patológiai
válasz (MPR) volt megfigyelhető a 3 pMMR-es betegnél, 1
betegnél pCR is volt. A szerzők azt a következtetést vonták
le, hogy a nivolumab a pMMR tumorokban is hatásos lehet
a neoadjuváns kezelésben. Megfigyelték azt is, hogy a kezelést
követően a tumor T-limfociták infiltrációja megnő.

Kombinációban adott kezelések

A VOLTAGE-A [2. táblázat] egy fázis II-es japán tanulmány,
amelybe lokálisan előrehaladott végbélrák (locally advanced
rectal cancer, LARC) betegeket vontak be és először LCRT-t
(50,4 Gy+kapecitabin), majd 5 ciklus nivolumabot alkalmaz-
tak, amelyet radikális műtét követett [32]. A pCR 30% volt
az MSS és 60% az MSI-H betegeknél. Egy cCR-t elért beteg

csak a műtétbe nem egyezett bele (watch-and-wait stratégia). Azoknál a betegeknél, ahol nagyobb volt a CD8+ és a regulátor T-sejtek aránya vagy a tumormutációs terhelés (tumor mutation burden, TMB), gyakrabban tapasztaltak pCR-t. Habár az esetszám kicsi volt, ezért messzemenő következtetéseket ebből nem lehet levonni, mégis ebben a vizsgálatban hasonlították össze először LARC betegeken a neoadjuváns immunterápia és a neoadjuváns kemoterápia kombinált alkalmazását az MSS és MSI-H betegcsoportban.

Az AVANA egy 10 olasz centrum bevonásával folytatott vizsgálat volt, ahol LCRT-t alkalmaztak kapecitabinnal és 2 hetente alkalmazott avelumabbal. A betegek több mint felében az MSI-státusz nem volt ismert (33). Az esetek 61,5%-ában jelentős patológiai választ (MPR) figyeltek meg (2. táblázat).

A PANDORA egy egyszerű vizsgálat volt, ahova 60 beteget választottak be, amelyből 55 eset volt értékelhető. Neoadjuváns kemoterápiát követően durvalumab konzolidációs terápiát kaptak a betegek, majd a 10–12. héten megoperálták őket. A vizsgálatban a pCR 34,5% volt. Ugyanakkor a betegeknél csak két esetben fordult elő MSI-H tumor (2. táblázat).

A TORCH vizsgálat (34) egy konzolidációs és egy indukciós kart tartalmazott. A betegek SCRT-t kaptak CAPOX+toripalimabbal kombinálva. Érdekes, hogy a 62 betegből csak háromnak volt MSI-h/dMMR betegsége, mégis az esetek 58,1%-ában komplett remissziót értek el, amelyből 18 betegnél „watch and wait” stratégiát alkalmaznak. A fenti vizsgálatok azt sugallják, hogy az immunterápia az MSS/pMRR betegség kilátásait is javíthatja (2. táblázat).

A TNT kombinálása a neoadjuváns immunterápiával

Az NRG-GI002 fázis II-es vizsgálat, amely a TNT kiegészítését vizsgálta LARC-ben. Minden beteg TNT-t kapott a kontrollkaron és a kísérleti karokon egyaránt. 2016. október és 2018. február között 178 beteget választottak be a vizsgálatba, az 1. kísérleti karba, ahol a betegek *per os* veliparibot kaptak párhuzamosan a CRT-vel. 2018. augusztus és 2019. május között 185 beteget választottak be a 2. kísérleti karba, ahol 3 hetenként iv. pembrolizumabot (200 mg/3 hét, 6 alkalommal) kaptak a betegek konkomittáns módon CRT-vel. Az elsődleges végpont a „Neoadjuvant Rectal Cancer” (NAR) érték 4 pontos csökkentése volt. A veliparib hozzáadása a TNT-hez nem mutatott a NAR-pontértékben szignifikáns változást, és a betegség 3 éves eredményeit sem javította. A pembrolizumab TNT-hez való hozzáadása viszont szignifikánsan javította a 3 éves OS-adatokat, ugyanakkor a DFS-re nem volt kimutatható hatása (35).

A UNION (1. ábra) egy wuhani fázis III-as, kétkarú tanulmány (36), ahol két TNT-sémát hasonlítottak össze. Az SCRT és az azt követően alkalmazott immun-kemoterápia (2 ciklus kamrelizumab + CAPOX) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták az LCRT és kemoterápiával (2 ciklus CAPOX) szemben (2. táblázat). A betegek műtét után még 6 ciklus CAPOX kezelést kaptak, a vizsgálati karon kamrelizumabot is, összesen egy évig. A UNION az első olyan fázis III-as vizsgálat

volt, amely a sugár-, immun- és kemoterápia kombinációját vizsgálta, lokálisan előrehaladott, alsó harmadi végbélrákban. A mikroszatellita-státusztól függetlenül értékelték az eredményeket. A tumorregressziós ráta 98% volt abban a betegcsoportban, ahol kamrelizumabot (CAM) is kaptak a betegek, míg 85% a csak kemoterápiás karon. A pCR (ITT, BIRC) aránya 39,8% volt a CAM+CAPOX karon, míg a CAPOX karon 15,3%. Érdekes megjegyezni, hogy az immun-kemoterápiás karon a betegek rövid, a kemoterápiás karon pedig hosszú sugárterápiát kaptak, a daganatok többsége magas rizikójú volt (az EMVI és a CRM is mintegy 50%-ban volt pozitív, a kiterjedést illetően 30%-ban T4, 40%-ban N2).

További vizsgálatokra van szükség, hogy a neoadjuvánsan alkalmazott immunterápia hatását megértsük. Az sem világos még, hogy olyan válogatott betegeknél, ahol cCR-t sikerül elérni, vajon a szervmegtartó eljárást vagy a „watch and wait” stratégiát lehetne-e alkalmazni. Végül pedig további adatokra van szükség az optimális kombináció (neoadjuváns immunterápia radioterápiával és/vagy kemoterápiával) meghatározásához és ahhoz, hogy a készítményeket konkomittálva vagy szekvenciálisan érdemes-e adni.

Nem műtéti kezelés dMMR-MSI-H végbélrákban

Az AZUR-1 (NCT05723562) egy jelenleg is aktív, fázis II-es, egyszerű, nyílt vizsgálat (37), amelybe kezeletlen, lokálisan előrehaladott (St. II-St. III) dMMR végbélrákos betegeket vonnak be, a tervezett esetszám 150 fő (2. táblázat).

Az immunterápiát nem műtéti kezelésbe építették bele (non-operative management, NOM). Abban az esetben, ha az ICI-kezelés után cCR-t értek el, akkor az „éber várakozás” (watchful waiting) stratégiát választották, és nem alkalmaznak sem CRT-t, sem TME-t, amely az LARC jelenleg alkalmazott standard terápiája (37).

A NOM stratégiát azzal támasztották alá a neoadjuváns ICI-re jól reagáló betegeknél, hogy a perioperatív morbiditás, mint amilyen a betegek TME-t követő rossz funkcionális felépülése (gyakori székürítések, bélgörcsök, inkontinencia), összefoglaló néven az alacsony reszekciós szindróma (low anterior resection syndrome, LARS) a betegek 40%-ában fordul elő. Ez az arány 70–90%-ra is nőhet, ha a TME-t CRT előzi meg (38, 39).

Az AZUR-1 vizsgálatban a betegek 3 hetente kapnak dosz-tarlimabot (500 mg iv.) 9 ciklusban, 6 hónapon keresztül. Az elsődleges végpont a cCR, amelyet egy független kiértékelő bizottság végez 12 hónapnál. Tizenkét hónap után mind a 12 addig beválasztott beteg (100%) esetében cCR-t véleményeztek, és mindegyiknél NOM-ot alkalmaztak. A kezelés hatására kilenc hét után az esetek 81%-ában a betegség tünetei megszűntek (2. táblázat).

Az AZUR-2 fázis III-as vizsgálatot 2023 augusztusában indították, amelybe 2:1 arányban vonják be a betegeket dosz-tarlimab-monoterápiás vs. a „standard of care” (SOC) terápiás karra. Összesen 711 olyan beteg bevonását tervezik, akik cT4N0 vagy nyirokcsomó-pozitív dMMR-MSI-H vastagbélrák-

ban szenvednek. Az elsődleges végpont az eseménymentes túlélés, a másodlagos végpontok a patológiai válasz, az OS és a biztonságosság.

ÖSSZEFOGLALÁS

A kolorektális daganatok nem tartoznak az immunogén daganatok közé. A daganatok kisebb csoportjánál azonban az immunellenőrzőpont-gátlókkal kifejezetten jó eredményeket lehet elérni. Megfelelő biomarker megléte esetén metasztatikus betegségekben elsőként választandó kezelési mód. A korai betegségben, neoadjuvánsan alkalmazva több vizsgálat is kiemelkedő hatékonyságról számol be. A végbéldaganatok esetében különösen jelentős a hatékonyság növekedése, mert ezzel lehetőség nyílna a záróizom nagyobb arányú megtartására, sőt az operáció teljes elhagyására is. Az eredmények még koraiak, ezért további követésre, több bizonyítékra van szükség, hogy hosszabb távon is megítélhető lehessen az immunkezelés előnye. Vastagbél-daganatoknál kevésbé hangsúlyos a neoadjuváns kezelés, hiszen a kezdeti felmérő vizsgálatok (staging) kevésbé pontosak, a műtétnek kisebb a morbiditása és a sugárkezelés toxicitásával sem kell számolni. Viszont a vastagbél-daganat esetében is kérdéses lehet a reszekabilitás, amikor egy hatékony kezelés sokat jelenthet a gyógyulás irányában. Külön érdekessége

IRODALOM

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209–249, 2021
- Qwaider YZ, Goldstone RN, Cauley CE, et al. Ten-year survival after pathologic complete response in rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 123:293–298, 2021
- National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (version 1.2024). www.nccn.org/guidelines/guidelines-dhtml?category=1&id=1461
- Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 19:2212–2223, 2012
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf
- Temink SJD, Martling A, Angenete E, et al. Complete response rates in rectal cancer: Temporal changes over a decade in a population-based nationwide cohort. *Eur J Surg Oncol* 49:106991, 2023
- van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2537–2545, 2018
- 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* 96:102177, 2021
- 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. *Lancet Oncol* 22:29–42, 2021
- Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery

egy vizsgálatoknak, hogy pMMR/MSS daganatok preoperatív ICI-kezelésénél is hatékonyságot mutattak ki, ami új távlatot nyit a korai betegségek neoadjuváns kezelésében. Mindenesetre a megismert vizsgálati eredmények alapján észszerűnek tűnik, hogy a MMR/MSI státusz meghatározása ne a műtéti preparátumból, hanem már a diagnosztikus, általában vastagtű-biopsziás mintából megtörténjen. Ez lehetőséget ad arra, hogy kérdéses reszekabilitás vagy az anális záróizom veszélyeztetése esetén ICI-kezelést lehessen alkalmazni. Az eddigi eredmények arra is utalnak, hogy az ICI-k gyorsabban fejtik ki a hatásukat a CRC-k korábbi stádiumaiban, mint az áttétes betegségben. A dMMR/MSI-high végbélrákok száma ugyan kicsi, de a jelenleg is zajló fázis III-as vizsgálatok eredményei alapjaiban megváltoztathatják ezeknek a betegeknél a kezelését, és lehetséges, hogy a sugárterápiát és a műtétet is kiválthatja majd az immunterápia.

Támogatás: A Projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivattal létrejött támogatási szerződés alapján valósult meg (Nemzeti Laboratóriumok Program – Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium – 2022-2.1.1-NL-2022-00010).

- compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg* 278:e766–e772, 2023
- Rejali L, Seifollahi Asl R, Sanjabi F, et al. Principles of molecular utility for CMS classification in colorectal cancer management. *Cancers (Basel)* 15:2746, 2023
 - Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31:1291–1305, 2020
 - Papke DJ Jr, Yurgelun MB, Noffsinger AE, et al. Prevalence of mismatch-repair deficiency in rectal adenocarcinomas. *N Engl J Med* 387:1714–1716, 2022
 - Goldstein J, Tran B, Ensor J, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol* 25:1032–1038, 2014
 - Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 383:2207–2218, 2020
 - Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 23:659–670, 2022
 - Somarouthu B, Lee SI, Urban T, et al. Immune-related tumour response assessment criteria: a comprehensive review. *Br J Radiol* 91:20170457, 2018
 - Lenz HJ, Van Cutsem E, Limon ML, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study. *J Clin Oncol* 40:161–170, 2022
 - Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. *J Clin Oncol* 42(suppl):LBA768, 2024
 - Lenz HJ, Parikh A, Spiegel DR, et al. Modified FOLFOX6 plus bevacizumab with and without nivolumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: phase 2 results from the CheckMate 9X8 randomized clinical trial. *J Immunother Cancer* 12:e008409, 2024

21. Lenz HJ, Parikh A, R Spigel D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23: 876–887, 2022
22. Taberero J, Grothey A, Arnold D, et al. MODUL cohort 2: an adaptable, randomized, signal-seeking trial of fluoropyrimidine plus bevacizumab with or without atezolizumab maintenance therapy for BRAFwt metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 7:100559, 2022
23. Cohen R, Raeisi M, Chibaudel B, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors for metastatic colorectal cancer with microsatellite instability in second or latter line using synthetic control arms: A non-randomised evaluation. *Eur J Cancer* 199:113537, 2024
24. Pan QZ, Zhao JJ, Liu L, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) plus bevacizumab (anti-VEGF-A antibody) with or without adoptive cell immunotherapy in the treatment of patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial. *Signal Transduct Target Ther* 9:79, 2024
25. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): An open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18:1182–91, 2017
26. Veen T, Kanani A, Lea D, Søreide K. Clinical trials of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors for early-stage operable colon and rectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 72:3135–3147, 2023
27. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 26:566–576, 2020
28. Verschoor YL, van den Berg J, Beets G, et al. Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: Final clinical analysis of the NICHE study. *J Clin Oncol* 40(16 suppl): abstr. 3511, 2022
29. Chalabi M, Verschoor Y, van den Berg J, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced in MMR-deficient colon cancer: The Niche-2 study. *Ann Oncol* 33(suppl.7):S1389, 2022
30. Verschoor Y, van den Berg J, Balduzzi S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus relatlimab (anti-LAG3) in locally advanced MMR-deficient colon cancers: The NICHE-3 study. *Ann Oncol* 34(suppl 2): S1270, 2023
31. Avallone A, De Stefano A, Tatangelo U, et al. Neoadjuvant nivolumab in early stage colorectal cancer. *Ann Oncol* 31(suppl 4):S449, 2020
32. Yuki S, Bando H, Tsukada Y, et al. Short-term results of VOLTAGE-A: nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 38(15_suppl): 4100, 2020
33. Salvatore L, Bensi M, Corallo S, et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CTRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): The AVANA study. *J Clin Oncol* 39(15_suppl): A3511, 2021
34. Yaqi W, Lijun S, Juefeng W, et al. Short-course radiotherapy combined with CAPOX and toripalimab for the total neoadjuvant therapy of locally advanced rectal cancer: a randomized, prospective, multicentre, double-arm, phase II trial (TORCH). *BMC Cancer* 22:274, 2022
35. George TJ, Yothers G, Rahma OE, et al. Long-term results from NRG-GI002: A phase II clinical trial platform using total neoadjuvant therapy (TNT) in locally advanced rectal cancer (LARC). *J Clin Oncol* 41(4_suppl):A7, 2023
36. Zhang T, Tao K, Lin Z, et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy followed by camrelizumab plus chemotherapy versus long-course chemoradiotherapy followed by chemotherapy in locally advanced rectal cancer: A randomized phase III trial (UNION). *Ann Oncol* 34(suppl 2): S1266–S1267, 2023
37. Cerek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 386:2363–2376, 2022
38. Keane C, Fearnhead NS, Bordeianou LG, et al. International consensus definition of low anterior resection syndrome. *Dis Colon Rectum* 63:274–284, 2020
39. McKenna NP, Bews KA, Yost KJ, et al. Bowel dysfunction after low anterior resection for colorectal cancer: a frequent late effect of surgery infrequently treated. *J Am Coll Surg* 234:529–537, 2022