

Jsme v éře totální neoadjuvantní terapie u karcinomu rekta?

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Dlouhodobým standardem léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta byla neoadjuvantní chemoradioterapie s následným chirurgickým výkonem a eventuálně adjuvantní chemoterapie u vybraných pacientů. Stagnace onkologických výsledků klasického přístupu vedla k rozvoji konceptu totální neoadjuvantní terapie (TNT). Článek přináší přehled recentních studií TNT a jejich dopad na klinickou praxi.

Klíčová slova: lokálně pokročilý karcinom rekta, neoadjuvantní chemoradioterapie, totální neoadjuvantní terapie.

Are we in the era of total neoadjuvant treatment in rectal cancer?

Long term standard for treatment of locally advanced rectal cancer was neoadjuvant chemoradiotherapy followed by radical surgery and eventually adjuvant chemotherapy in selected patients. Stagnation of oncological outcomes of classical approach lead to a new concept called total neoadjuvant treatment (TNT). This article offers review of most recent TNT studies and their significance for clinical practice.

Key words: locally advanced rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, total neoadjuvant treatment.

Úvod

Kolorektální karcinom je velmi častá malignita u mužů i u žen a představuje zásadní zdravotnický problém. Léčba nádorů kolon a karcinomu rekta je co do možnosti systémové léčby v podstatě stejná, zejména v případě pokročilých nádorů, resp. stadií. Kde existují odlišnosti v doporučených postupech léčby mezi nádory kolon a nádory rekta je radioterapie primárního nádoru v rámci neoadjuvantní terapie u lokoregionálně pokročilých nádorů.

Algoritmus léčby karcinomu rekta určuje jednak lokální pokročilost onemocnění (hodnocené dle MR malé pánve, event. EUS), jednak případná generalizace onemocnění (dle CT, event. PET/CT). V případě časného karcinomu rekta cT1-2N0 je primárním léčebným postupem chirurgický výkon s následnou adjuvantní CHT/RT dle výsledků definitivní histologie. Léčba lokálně pokročilého karcinomu

nomu rekta (cT3-4 a/nebo cN1, EMVI+, MRF+) je komplexní (neoadjuvantní CHT/RT, operace, +/- adjuvantní chemoterapie).

Kromě lokální pokročilosti primárního tumoru je při rozhodování o volbě adekvátní terapie nutno zohlednit rovněž lokalizaci nádoru v rektu. Dle současných guidelines mohou být lokálně pokročilé nádory horního (orálního rekta, tj. > 10 cm od anu): cT3a/b, cN1, bez postižení MRF, bez přítomnosti EMVI a lokálně pokročilé nádory středního rekta (tj. 5–10 cm od anu): cT3a/b, cN0, bez postižení MRF, bez přítomnosti EMVI indikovány k primárnímu chirurgickému výkonu (1).

V průběhu let došlo k pokrokům při stanovení rozsahu onemocnění (stagingu), v onkologické terapii, v technikách chirurgického výkonu, kde je nyní standardem tzv. totální mesorektální excize (TME). To vše vedlo k významnému poklesu vzniku lokálních recidiv

z 20 % na 5 %, nicméně bez zásadního vlivu na dobu do vzniku vzdálených metastáz nebo zlepšení celkového přežívání pacientů. V současnosti se zdá být významným krokem vpřed a novým standardem pro pacienty s lokálně pokročilými nádory rekta koncept TNT.

Neoadjuvantní CHT/RT → TME → +/- adjuvantní CHT

Dosud standardní neoadjuvantní terapie lokálně pokročilého karcinomu rekta byla definována na základě výsledků studie (CAO/ARO/AIO-94) (2). V rámci studie bylo 823 pacientů s cT3-4, nebo cN1 karcinomem rekta (na základě EUS a CT břicha, pánve) randomizováno do ramene s neoadjuvantní CHT/RT (5-FU konkomitantně s radioterapií do dávky 50,4 Gy à 1,8 Gy/frakci), nebo do ramene s adjuvantní CHT/RT (5-FU konkomitantně s radioterapií do dávky 55,8 Gy à 1,8 Gy/frakci). Při mediánu sle-



MUDr. Marián Liberko
Onkologická klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha
marian.liberko@fnkv.cz

Cit. zkr. Onkologie. 2023;17(1):35-39

Článek přijat redakcí: 20. 12. 2022

Článek přijat k publikaci: 11. 1. 2023

dování 45,8 měsíce nebylo 5leté celkové přežívání (OS) signifikantně odlišné (76 % vs. 74 %, $p = 0,8$). Nicméně, 5leté riziko lokální recidivy (LR) bylo nižší v rameni s neoadjuvantní CHT/RT (6 % vs. 13 %, $p = 0,006$). Navíc, toxicita G3-4 v rameni s neoadjuvantní CHT/RT byla nižší (časná: 27 % vs. 40 %, $p = 0,0001$; pozdní: 14 % vs. 24 %, $p = 0,01$). Tyto výsledky, lepší lokální kontrola a lepší tolerance neoadjuvantního postupu, vedly k postavení neoadjuvantní CHT/RT jako standardu léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta na dlouhou dobu.

V rámci neoadjuvantní terapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta lze zvažovat krátký kurz radioterapie (SCRT: 5×5 Gy), nebo dlouhý kurz radioterapie (LCRT: $25-28 \times 1,8$ Gy). Vzhledem k dnešním moderním technikám radioterapie jsou obavy z vyšší míry toxicity krátkého kurzu neopodstatněné. Robustní data o benefitu SCRT máme ze Swedish Rectal Cancer Trial, který randomizoval 1 168 pacientů k neoadjuvantní RT v režimu 5×5 s operací do týdne vs. samotné operaci (TME nebyla nezbytná) (3). 5leté riziko lokální recidivy bylo zlepšeno v rameni s neoadjuvantní RT (11 % vs. 27 %, $p < 0,0001$). Projevilo se to i ve zlepšení 5letého OS (58 % vs. 48 %, $p = 0,004$). Dlouhodobé výsledky potvrdily trvalý benefit OS (38 % vs. 30 %, $p = 0,008$), což bylo způsobeno zejména zlepšením v cancer-specific survival (CSS: 72 % vs. 62 %, $p = 0,3$) (4).

V současnosti se zdá, že není rozdíl v přežívání pacientů léčených krátkým (SCRT) vs. dlouhým (LCRT) kurzem neoadjuvantní RT. Stockholm III trial (5) randomizoval 840 pacientů do jednoho ze 3 ramen: SCRT (5×5) s operací do týdne vs. SCRT (5×5) s operací za 4–8 týdnů vs. LCRT (25×2) s operací za 4–8 týdnů. Studie prokázala, že SCRT s odloženou operací byla spojena s nižším výskytem pooperačních komplikací proti SCRT s okamžitou operací (OR 0,61, $p = 0,001$). Pacienti v rameni s SCRT a odloženou operací měli častěji v resekátu popsany downstaging (ypT stadium 0–1 v 39 %, ypT stadium II v 24 %), než pacienti v rameni SCRT a okamžitou operací (ypT stadium 0–1 v 27 %, ypT stadium II v 33 %). SCRT rameno s odloženou operací mělo vyšší radiační toxicitu; nicméně pooperační komplikace byly nižší v rameni s SCRT a odloženou operací. Navíc studie prokázala, že oba SCRT režimy jsou non-inferiorní k LCRT s odloženou

operací (doba do lokální, nebo vzdálené recidivy, relaps free survival (RFS) a OS).

Přes nesporný význam přínosu neoadjuvantní CHT/RT na redukci lokálních recidiv, tento přístup nevedl ke snížení výskytu vzdálených metastáz nebo ke zlepšení OS. Navíc, benefit adjuvantní chemoterapie u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta, kteří podstoupili neoadjuvantní CHT/RT je omezený a je spojen většinou pouze se zlepšením DFS, bez signifikantního vlivu na OS. Navíc, pouze malá část pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta je ve stavu, který umožňuje absolvovat plánovaný počet cyklů adjuvantní CHT a dodržet dávkovou intenzitu, což rovněž má vliv na celkový benefit pro pacienta. Jsou k dispozici práce, které podporují benefit adjuvantní CHT u pacientů po neoadjuvantní CHT/RT (6–10); na druhou stranu řada prací tento benefit neprokázala (11–14). Zdá se, že benefit z adjuvantní CHT mohou mít spíše pacienti s nádory horního rekta v 10–15 cm, kde tato terapie může být spojena se zlepšením DFS a doby do vzniku vzdálených metastáz (11).

Totální neoadjuvantní terapie (TNT)

Stagnace onkologických výsledků klasické neoadjuvantní terapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta vedla ke vzniku konceptu tzv. TNT. TNT přístup si klade za cíl snížit výskyt DM (distant metastases), zlepšit OS předsunutím adjuvantní CHT do intervalu mezi CHT/RT, resp. RT a operací (TME), kdy je předpoklad lepší compliance pacienta s terapií, prokrvení nádoru není negativně ovlivněno RT a chirurgickým výkonem, dochází k časné léčbě tzv. mikrometastatické nemoci a můžeme in vivo ověřit chemosenzitivitu nádoru. Dále, prodloužením doby od ukončení CHT/RT, resp. RT do operace (TME) může více pacientů dosáhnout pCR a být tak kandidáty pro orgán záchovný postup (watch and wait approach – W+W). Jen v posledních 2–3 letech byly publikovány výsledky několika velkých studií fáze II a III, které hodnotily postavení a benefit TNT přístupu pro pacienty s lokálně pokročilým karcinomem rekta. Všechny studie mají společné to, že maximum (v některých studiích kompletní) onkologické terapie je podáno před vlast-

ním chirurgickým výkonem. S ohledem na podávanou chemoterapii: zpravidla FOLFOX (5-FU, leukovorin, oxaliplatin), nebo XELOX (kapecitabin, oxaliplatin), tato může být podána jako indukční, nebo jako konsolidační. V případě radioterapie a TNT jsou dvě možnosti, a to buď SCRT (5×5), nebo klasická LCRT (obvykle 50,4 Gy, konkomitantně s 5-FU nebo kapecitabinem).

TNT a SCRT

RAPIDO

Recentně byly publikovány výsledky studie RAPIDO (15), která randomizovala 920 pacientů do ramene TNT (SCRT: $5 \times 5 \rightarrow 6$ cyklů XELOX, ev. 9 cyklů FOLFOX $\rightarrow$ TME) vs. standardní neoadjuvantní terapie (LCRT: 50,4 Gy/28 frakcí/à 1,8 Gy + konkomitantně kapecitabin 825 mg/m² $\rightarrow$ TME $\rightarrow$ +/- adjuvantní CHT: 8 cyklů XELOX event. 12 cyklů FOLFOX). Randomizovaní pacienti museli mít alespoň jeden rizikový faktor: cT4a/b, cN2, MRF+, EMVI+, postižené laterální pánevní uzliny. Jednalo se tedy primárně o pacienty s pokročilým karcinomem rekta. Navíc 60 % pacientů mělo > 2 high-risk znaky a 30 % pacientů mělo > 3 high-risk znaky. Primárním cílem studie byl 3letý disease-related treatment failure (DrTF), definován jako lokoregionální recidiva, vzdálená generalizace, nový primární kolorektální karcinom, nebo úmrtí spojené s terapií. Studie splnila primární cíl, kdy 3letý DrTF byl 23,7 % v experimentálním rameni vs. 30,4 % v rameni se standardní terapií (HR 0,75, $p = 0,019$). Hlavní podíl na dosaženém rozdílu v DrTF bylo zlepšení v počtu pacientů s následnou vzdálenou generalizací. Pravděpodobnost generalizace ve 3 letech byla 20 % v experimentálním rameni vs. 26,8 % ve standardním rameni (HR 0,69, $p = 0,048$). Lokoregionální recidiva byla numericky vyšší v experimentálním rameni, ale tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní (8,3 % vs. 6,0 %, $p = 0,12$). Nebyl shledán rozdíl ve schopnosti pacienta podstoupit operační výkon a ani v dosažení R0 resekce mezi rameny. Pacienti v experimentálním rameni měli signifikantně častěji pCR (28 % vs. 14 %, OR 2,37; $p < 0,0001$). Dle očekávání byly v experimentálním rameni častější G3-4 průjemy (18 % vs. 0 %). Dle aktuálně dostupných publikovaných výsledků v současnosti není

rozdíl v parametru v OS, 3letý OS byl 89,1 % v experimentálním rameni vs. 88,8 % v rameni se standardní terapií ($p = 0,59$), nicméně doba sledování je krátká.

STELLAR

Další studií, která měla za cíl prokázat non-inferioritu TNT přístupu s využitím SCRT (5×5) v terapii lokálně pokročilého karcinomu rekta proti standardnímu postupu LCRT, byla studie STELLAR (16). Vstupní kritéria byla: pacienti s tumorem středního/dolního rekta, cT3-4 a/nebo cN+. Studie randomizovala 599 pacientů k TNT rameni: SCRT (5×5) → 4 cykly XELOX → TME → 2 cykly XELOX, nebo ke standardnímu rameni LCRT (50 Gy/25 frakcí s konkomitantním kape-citabinem → TME → 6 cyklů XELOX). Primárním cílem bylo 3leté DFS. Při mediánu sledování 35 měsíců byla prokázána non-inferiorita experimentálního ramene, 3letý DFS byl 64,5 % v experimentálním rameni vs. 62,3 % ve standardním rameni ($HR 0,883$, $p < 0,001$ pro non-inferioritu). Mezi rameny nebyl rozdíl v době do vzniku metastáz (MFS); (3leté MFS: 77,1 % vs. 75,3 %, $p = 0,475$), nebo vzniku LR; (3leté LR: 8,4 % vs. 11,0 %, $p = 0,461$). Studie ale prokázala signifikantní benefit v 3letém OS ve prospěch experimentálního ramene (86,5 % vs. 75,1 %, $p = 0,33$). Toxicita byla dle očekávání vyšší bylo aplikováno v experimentálním rameni s výskytem G3-4 u 26,5 % vs. 12,6 % pacientů ($p < 0,01$).

POLISH II

Za TNT přístup k terapii lokálně pokročilého karcinomu rekta lze považovat i již starší POLISH II trial (17), kde bylo 515 pacientů s cT4 nebo fixovanými cT3 nádory rekta randomizováno mezi rameno SCRT (5×5) → 3 cykly konsolidační FOLFOX proti LCRT (50,4 Gy/28 frakcí, konkomitantně 5-FU a oxaliplatinu). Při mediánu sledování 35 měsíců byl 3letý OS lepší v experimentálním rameni 73 % vs. 65 %, $p = 0,046$. Ve studii nebyl pozorován rozdíl mezi rameny v R0 resekci (77 % vs. 71 %, $p = 0,07$), ani v dosažení pCR (16 % vs. 12 %, $p = 0,17$). Rozdíl v DFS nebyl pozorován (53 % vs. 52 %, $p = 0,85$). Rozdíly mezi rameny nebyly ani v parametrech pravděpodobnosti vzniku lokální recidivy, vzdálené generalizace, či výskytu pooperačních časných a pozdních nežádoucích účinků. Autoři konstatovali, že vzhledem k lepšímu OS a nižší akutní toxicitě

je režim SCRT a konsolidační CHT preferován. Dlouhodobé sledování (medián 7 let) těchto pacientů ve studii POLISH II již ale rozdíl v OS mezi rameny neprokázalo ($HR 0,90$, $p = 0,38$) (18). Nabízí se otázka, zda-li vymizení benefitu TNT přístupu po delší době sledování, bylo způsobeno aplikací pouze 3 cyklů konsolidační CHT ve studii POLISH II, nebo podobný „osud“ čeká i studie STELLAR a RAPIDO, kde 4 resp. 6 cyklů CHT.

TNT a LCRT

PRODIGE 23

Studie PRODIGE 23 (19) randomizovala 461 pacientů s cT3-4 karcinomy rekta k rameni: standardní neoadjuvantní CHT/RT → TME → 12 cyklů adjuvantní CHT (FOLFOX) versus TNT rameno: 6 cyklů mFOLFIRINOX (5-FU, le-ukovorin, irinotecan, oxaliplatinu) → CHT/RT → TME → 6 cyklů adjuvantní CHT (FOLFOX). Při mediánu sledování 46,5 měsíce byl splněn primární cíl studie 3letý DFS: 76 % vs. 69 %, $p = 0,034$ ve prospěch TNT ramene. Toto zlepšení bylo podmíněno zejména zlepšením v 3letém metastasis free survival (MFS), které bylo 79 % vs. 72 % ve prospěch TNT ramene. 3letý OS byl 91 % vs. 88 % ve prospěch TNT ramene. TNT rameno vedlo ke zvýšení počtu pCR (28 % vs. 12 %, $p < 0,001$). I přes jistě více toxický režim TNT ramene 92 % pacientů absolvovalo všech 6 cyklů mFOLFIRINOX, > 95 % pacientů absolvovalo plánovanou CHT/RT v obou ramenech a > 75 % pacientů dokončilo plánovanou adjuvantní CHT. Pacienti v TNT rameni měli méně často progresi do metastatického stadia během neoadjuvance než pacienti v klasickém neoadjuvantním rameni (1 % vs. 5 %, $p = 0,030$). Mezi rameny nebyl signifikantní rozdíl v míře resekability (92 % vs. 95 %, $p = 0,26$). Rovněž nebyl rozdíl v dosažení R0 resekce mezi rameny (95 % vs. 94 %) a ani v pooperačních komplikacích. Toxicita mFOLFIRINOX v TNT rameni ve smyslu G3-4 neutropenie byla poměrně nízká (17 %) zejména z důvodu vhodného výběru pacientů (< 75 let, vynechání bolusu 5-FU a aplikací G-CSF).

CAO/ARO/AIO-12

Při zvažování TNT je aktuálně nevyřešená otázka ideální sekvence chemoterapie

a LCRT, resp. SCRT k dosažení nejlepší odpovědi. Možností je jednak zahájení terapie LCRT, resp. SCRT s následnou tzv. konsolidační chemoterapií, jednak postup opačný, a tedy indukční chemoterapie s následnou LCRT, resp. SCRT. Tyto dva zcela odlišné přístupy mají jak své výhody, tak nevýhody. Výhodou indukční CHT je časně zahájení systémové terapie k léčbě mikrometastatické nemoci, navíc compliance s léčbou u onkologicky nepředléčeného pacienta je lepší. Na druhou stranu, indukční CHT může negativně ovlivnit následnou compliance s RT, jednak s ohledem na potenciálně vyšší toxicitu, jednak z důvodu selekce rezistentních klonů buněk, ale i z důvodu možné indukce repopulace buněk před RT. Obráceně, zahájení TNT RT může negativně ovlivnit následnou compliance s konsolidační CHT. Srovnání těchto dvou možných přístupů k TNT bylo předmětem studie CAO/ARO/AIO-12 (20, 21). Studie zahrnuje 311 pacientů s lokálně pokročilými karcinomy rekta (cT3-4 a/nebo N+), kteří byli randomizováni do ramene s indukční chemoterapií (3 cykly FOLFOX) → LCRT (LD50,4Gy/28 frakcí, konkomitantně 5-FU a oxaliplatinu), nebo do ramene s LCRT (LD50,4Gy/28 frakcí, konkomitantně 5-FU a oxaliplatinu) → konsolidační chemoterapie (3 cykly FOLFOX). Primárním cílem studie bylo dosažení pCR. Sekundárními cíli byla toxicita, compliance a chirurgická morbidita. Pacienti v rameni s indukční CHT dosáhli pCR v 17 % vs. 25 % pacientů v rameni s konsolidační CHT (OR 1,69 ve prospěch konsolidační CHT). Grade 3–4 toxicita LCRT byla nižší (37 % vs. 27 %) a compliance s LCRT byla vyšší (91 % vs. 78 % – aplikace předepsané dávky) v rameni s konsolidační CHT. Na druhou stranu, compliance s CHT byla naopak vyšší v rameni s indukční CHT (92 % vs. 85 % – aplikace předepsaných cyklů). Tedy dle předpokladů modalita, která je v TNT použita jako první, je spojena s lepší compliance a nižší toxicitou, a vice versa. Současně ve studii nebyl pozorován rozdíl mezi rameny ve smyslu chirurgické morbidity, i když medián doby do operace se mezi rameny významně odlišoval (90 dní v rameni s konsolidační CHT vs. 45 dní v rameni s indukční CHT). Rovněž nebyl pozorován rozdíl v dosažení R0 resekce mezi rameny (92 % vs. 90 %).

Tab. 1. Přehled studií s využitím TNT

Studie	RAPIDO (15)	STELLAR (16)	PRODIGE 23 (19)	CAO/ARO/AIO-12 (20, 21)	OPRA (22)
Ramena léčby	LCRT → TME → 8× XELOX	LCRT → TME → 6× XELOX	LCRT → TME → 6× FOLFOX	3× FOLFOX → LCRT → TME	8× FOLFOX → LCRT → TME/W+W
	SCRT → 6× XELOX/9× FOLFOX → TME	SCRT → 4× XELOX → TME → 2× XELOX	6× FOLFIRINOX → LCRT → TME → 6× FOLFOX	LCRT → 3× FOLFOX → TME	LCRT → 8× FOLFOX → TME/W+W
Vstupní kritéria	> 1 MR high risk faktor: cT4, cN2, EMVI+, MRF+, extramesorektální LU	cT3-4, nebo cN+	cT3-4	cT3-4, nebo N+	cT3-4, nebo N+
	< 15 cm od análního okraje	< 10 cm od análního okraje	< 15 cm od análního okraje	< 12 cm od análního okraje	Distální rektum → nutnost amputace
pCR	14 % vs. 28 %	12 % vs. 22 %	12 % vs. 28 %	17 % vs. 25 %	41 %* vs. 53 %*
LR	5 % vs. 9 %	8 % vs. 7 %	6 % vs. 4 %	6 % vs. 5 %	6 % vs. 6 %
DM	27 % vs. 20 %	23 % vs. 22 %	25 % vs. 17 %	18 % vs. 16 %	16 % vs. 18 %
DFS/DrTF	70 % vs. 76 %	62 % vs. 65 %	69 % vs. 76 %	73 % vs. 73 %	76 % vs. 76 %
3letý OS	89 % vs. 89 %	75 % vs. 87 %	88 % vs. 91 %	92 % vs. 92 %	NA

*Definováno jako TME-free survival, resp. cCR (clinical complete response)

OPRA

OPRA trial (22) podobně jako studie CAO/ARO/AIO-12 randomizovala 324 pacientů stadia II a III do ramene s LCRT (50–56 Gy, konkomitantně s 5-FU nebo kapecitabinem) a buď indukční, nebo konsolidační CHT (8 cyklů FOLFOX, nebo 6 cyklů XELOX). Vzhledem k opakovaně pozorované vyšší míře odpovědi primárního nádoru ve studiích s TNT byla v rámci studie OPRA definována následně po TNT možnost buď operace (TME), nebo W+W přístup dle odpovědi na TNT. Při mediánu sledování 35 měsíců, byl 3letý DFS 76 % vs. 76 % pro konsolidační a indukční CHT, respektive. Nicméně, proporce pacientů, která měla zachované rektum ve 3 letech byla vyšší v rameni s konsolidační CHT (3letý TME-free survival byl 41 % v rameni s indukční CHT a 53 % v rameni s konsolidační CHT ($p = 0,01$)). Nebyl pozorován rozdíl v míře výskytu lokálních recidiv ($p = 0,78$), vzdálené generalizace ($p = 0,78$) a OS ($p = 0,39$).

Studie prokázala, že s využitím TNT přístupu (preferenčně sekvence LCRT → konsolidační CHT) je možné pacienty, kteří dosáhli téměř cCR, nebo CR sledovat (W+W) s podobnými výsledky DFS jako u historických kontrol, které byly léčené standardní neoadjuvantní CHT/RT s následnou TME a adjuvantní CHT. Navíc, ve studii nebyl pozorován rozdíl v onkologických výsledcích pacientů, kteří měli TME ihned po re-stagingu proti pacientům, kteří měli TME až po recidivě tumor po období W+W přístupu.

Závěr

Onkologické výsledky TNT přístupu nejsou horší než dlouhodobý standard pro tyto pacienty (neoadjuvantní CHT/RT), a naopak v řadě sledovaných parametrů (pCR, LR, DFS, DMFS, možnost orgán zachovného postupu – W+W) je TNT superiorní proti klasickému neoadjuvantnímu přístupu. Která sekvence TNT (indukční vs. konsolidační chemoterapie)

je preferována, je v současnosti předmětem odborné diskuze a při rozhodování o volbě vhodného TNT režimu je potřeba zohlednit například charakteristiky nádoru (patologické, zobrazovací) a také cíle léčby (např. plán orgán zachovného postupu v případě pacientů odmítajících operační řešení).

Argumentem pro zvažování TNT jako nového standardu pro pacienty s lokálně pokročilým karcinomu rekta je i to, že v rámci vstupních kritérií jednotlivých studií se jednalo v naprosté většině o pacienty s klinickým stadiem II a III, což jsou pacienti, které standardně neoadjuvantně léčíme. TNT přístup tedy není vyhrazen pouze pro pacienty s extrémně pokročilými nádory. Přechodně vyšší toxicita TNT nevede, alespoň dle výsledků dotazníku hodnotících kvalitu života, k jejímu zhoršení. Jsme tedy v ěře TNT u karcinomu rekta? Z podaného přehledu recentních studií se zdá, že ano.

LITERATURA

- Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv263. PMID: 28881920.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004;351(17):1731-40. doi: 10.1056/NEJMoa040694. PMID: 15496622.
- Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med. 1997 Apr 3;336(14):980-7. doi: 10.1056/NEJM199704033361402. Erratum in: N Engl J Med 1997;336(21):1539. PMID: 9091798.
- Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol. 2005;23(24):5644-50. doi: 10.1200/JCO.2005.08.144. PMID: 16110023.

- Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2017;18(3):336-346. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28190762.
- Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(3):CD004078. doi: 10.1002/14651858.CD004078.pub2. PMID: 22419291; PMCID: PMC6599875.
- Zhao L, Liu R, Zhang Z, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Colorectal Dis. 2016;18(8):763-72. doi: 10.1111/codi.13381. PMID: 27169752.
- Hong YS, Kim SY, Lee JS, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Rando-

- mized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2019;37(33):3111-3123. doi: 10.1200/JCO.19.00016. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31593484.
- Denost Q, Fleming CA, Burghgraef T, et al. MIRECA Collaborative Group (Pubmed Citable). An International Multicenter Prospective Study Evaluating the Long-term Oncological Impact of Adjuvant Chemotherapy in ypN+ Rectal Cancer. Ann Surg. 2022 Oct 28. doi: 10.1097/SLA.0000000000005742. Epub ahead of print. PMID: 36305301.
- Morris MC, Winer LK, Lee TC, et al. Omission of Adjuvant Chemotherapy in Rectal Cancer Patients with Pathologic Complete Response: a National Analysis. J Gastrointest Surg. 2021;25(7):1857-1865. doi: 10.1007/s11605-020-04749-6. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32728821; PMCID: PMC7388436.
- 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 meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2015;16(2):200-7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71199-4. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25589192.

12. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2015;26(4):696-701. doi: 10.1093/annonc/mdu560. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25480874.
13. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(6):713-23. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.233. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25911110.
14. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol.* 2010;21(9):1743-1750. doi: 10.1093/annonc/mdq054. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231300.
15. 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.* 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6. Epub 2020 Dec 7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021;22(2):e42. PMID: 33301740.
16. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1681-1692. doi: 10.1200/JCO.21.01667. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263150; PMCID: PMC9113208.
17. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol.* 2016;27(5):834-842. doi: 10.1093/annonc/mdw062. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26884592.
18. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1298-1303. doi: 10.1093/annonc/mdz186. PMID: 31192355.
19. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33862000.
20. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3212-3222. doi: 10.1200/JCO.19.00308. Epub 2019 May 31. PMID: 31150315.
21. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(1):e215445. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5445. Epub 2022 Jan 20. PMID: 34792531; PMCID: PMC8603234.
22. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40(23):2546-2556. doi: 10.1200/JCO.22.00032. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35483010; PMCID: PMC9362876.