

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 zachovný 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