

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 %).