

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.