



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 27 • Dezembro 2013

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Tratamento pré-operatório do carcinoma do recto localmente avançado: Capecitabina versus Capox

Pre-operative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: Capecitabine versus Capox

Barata, Pedro C¹; Oliveira, Sónia D¹; Mascarenhas, Luis L²;
Almeida, Carlos³; Batarda, Lurdes V⁴

¹ Internato Complementar de Oncologia Médica, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

² Internato Complementar de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

³ Médico-Cirurgião Geral, Responsável da Unidade Patologia Colo-Rectal, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

⁴ Director de Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

RESUMO

Introdução: A terapêutica pré-operatória com quimioterapia e radioterapia concomitante (QRT-PO) é o tratamento de primeira-linha no carcinoma do recto localmente avançado, estadios II e III (classificação TNM). O objectivo deste estudo é o de comparar a eficácia e perfil de segurança e toxicidade de dois esquemas alternativos de quimioterapia em combinação com radioterapia: capecitabina *versus* capecitabina em associação com oxaliplatina. **Métodos:** Entre Janeiro 2007 e Janeiro 2011, foram estudados retrospectivamente setenta e seis doentes com 68,3 anos de idade mediana (limites, 45-88 anos), 68% do sexo masculino, com o diagnóstico de carcinoma do recto nos estadios II e III, com uma distância mediana à margem anal de 7 cm (3-12cm), submetidos a QRT-PO. Foram administrados dois esquemas de QRT-PO: radioterapia 50,4 Gy dose total concomitante com a capecitabina 825 mg/m² bi-diário, dia 1-38 (esquema CAP), *versus* radioterapia 50,4 Gy dose total concomitante com capecitabina 825 mg/m² bi-diário, dia 1-38 e oxaliplatina 50 mg/m² semanal (esquema CAPOX). O grau de regressão histológica (GRH) foi determinado pela quantidade de tumor viável *versus* fibrose. A toxicidade foi monitorizada de acordo com os critérios de toxicidade do National Cancer Institute. **Resultados:** O esquema CAP foi aplicado em 67% e o esquema CAPOX em 33% dos doentes. O total de respostas completas (pRC) foi de 13,2% (GRH 4). Na avaliação histopatológica, a caracterização ypTNM documentou um *downstaging* de T e N em 52.6% e 65.8% dos casos, respectivamente. A toxicidade grau 3 foi reportada em menos de 10% dos casos e não foi observada toxicidade grau 4. **Conclusão:** Este estudo sugere não haver benefício da adição da oxaliplatina ao esquema pré-operatório com RT e capecitabina.

Palavras chave: carcinoma recto, neo-adjuvante, *downstaging*, capecitabina, oxaliplatina.

ABSTRACT

Introduction: Pre-operative chemoradiotherapy is considered a standard approach for TNM stage II-III rectal cancer. The aim of this study was to investigate the effectiveness and toxicity of pre-operative chemoradiation in this setting. **Methods:** Between January 2007 and January 2011, patients received 5 weeks of treatment with radiotherapy 50.4/54 Gy/25 or 30 fractions with concurrent capecitabine 850 mg/m² twice daily 5 days per week (CAP) or radiotherapy 50.4/54 Gy/25 fractions with capecitabine 850 mg/m² twice daily



5 days per week and oxaliplatin 50 mg/m² once weekly (CAPOX). Histopathologic tumor regression (TRG) was determined by the amount of viable tumor versus fibrosis. Toxicity was monitored according to the Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute. **Results:** Seventy six patients were included (median age 68.3 years [range 45-88], 67% male). Median tumor distance from anal verge was 7cm (range 2-13). CAP treatment was performed in 67% and CAPOX in 33% of patients. Pathologic complete response was achieved in 13,2%. T- and N- *downstaging* rates were 52.6%, 65.8%, respectively. Grade 3 toxicity was documented in less than 10% of patients and no grade 4 toxicity was observed. **Conclusions:** This study suggests that there is no major benefit from adding oxaliplatin to preoperative chemoradiotherapy with capecitabine.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, downstaging, capecitabine, oxaliplatin.

INTRODUÇÃO

O cancro colo-rectal (CCR) é, mundialmente, o terceiro tumor mais frequente nos homens e o segundo nas mulheres, com uma incidência estimada em Portugal de 2000 novos casos por ano^{1,2}. Cerca de um terço correspondem a tumores do recto³.

O tratamento dos doentes com cancro do recto localmente avançado (CRLA), isto é, T3, T4 e/ou N+ é multimodal e geralmente consiste em cirurgia, radioterapia e quimioterapia^{4,5,6}. Nos últimos anos, o aperfeiçoamento das técnicas de estadiamento e de cirurgia, como a excisão total do mesorecto (quando aplicável), e o aperfeiçoamento das técnicas de radioterapia levaram a uma diminuição significativa nas recidivas locais da doença⁴, para menos de 3%, mesmo em doentes com estadio clínico III^{5,7,8}.

Estudos recentes, que culminaram no protocolo do grupo de estudos germânico colo-rectal (CAO/ARO/AIO-94), mostram que o tratamento pré-operatório com quimioterapia e radioterapia concomitante é significativamente superior ao tratamento adjuvante no que diz respeito a controlo local da doença, toxicidade aguda e tardia^{9,10,11}. A quimioterapia e radioterapia, quando aplicadas antes da cirurgia, diminuem o estadio patológico T e N. Tal é conseguido pela redução da profundidade de invasão parietal pelo tumor e, numa percentagem variável, pode provocar o total desaparecimento de células neoplásicas viáveis, tanto na parede do recto como nos gânglios linfáticos peri-rectais. Estes efeitos de regressão histológica comparativamente aos estádios clínicos pré-tratamento têm sido usados na medição da resposta tumoral^{12,13,14}. A

regressão tumoral pode variar desde a não existência de evidência de efeito do tratamento até ao desaparecimento completo do tumor. O impacto que o grau de regressão histológica (GRH) tem no prognóstico dos doentes não está ainda totalmente esclarecido^{9,15}.

Das várias escalas de avaliação do GRH, uma das mais frequentemente utilizadas, foi descrita inicialmente por *Dworak et al*¹⁶ e consiste numa classificação em 5 pontos, em que o grau 0= sem regressão, grau 1= regressão mínima (tumor dominante com fibrose em 25% ou menos da massa tumoral), grau 2= regressão moderada (tumor dominante com fibrose em 26 a 50% da massa tumoral), grau 3= regressão boa (tumor com fibrose em mais de 50% da massa tumoral) e o grau 4= regressão completa (fibrose em 100% da massa tumoral, sem tumor viável). Na literatura internacional, o grau de resposta histológica completa (hRC) varia entre 4 e 38% nas diferentes séries¹⁷. Na análise comparativa dos ensaios clínicos fase II/III feita por *Hartley et al* em 2005, parece existir uma relação com a utilização de 2 agentes citostáticos ($p=0.02$) e com a dose de radioterapia utilizada (superior a 45 Gy, $p=0.02$) (8). Os esquemas de QNA actuais assentam na combinação de 5-fluoruracilo (5-FU) associado a leucovorina concomitante com a radioterapia¹⁸. São vários os métodos de administração de 5-FU endovenoso (bólus, intermitente, contínuo) e a utilização do análogo oral – capecitabina – reporta igual validade^{19,20,21}. Não existe evidência que suporte a escolha de um segundo agente citostático a utilizar, todavia, a oxaliplatina é um bom candidato pelas suas capacidades de radiosensibilizante e sinergia com fluorpirimidinas^{17,21}. A combinação



oxaliplatina com capecitabina e radioterapia tem sido testada nos últimos anos em diferentes regimes, designadamente: administração contínua de capecitabina (7 dias por semana) e oxaliplatina (dias 1 e 29)⁴; administração contínua de capecitabina (5 dias por semana) e oxaliplatina semanal (dias 1, 8, 22 e 29)^{22,23}; administração descontínua de capecitabina (dias 1 a 14 e 22 a 35) e oxaliplatina semanal (dias 1, 8, 22 e 29)^{24,25}.

O objectivo do presente estudo é o de estudar comparativamente a eficácia, o perfil de segurança e toxicidade de dois esquemas alternativos de QNA em combinação com radioterapia: capecitabina *versus* capecitabina em associação com oxaliplatina.

MATERIAL E MÉTODOS

Características do estudo, selecção de doentes e recolha de dados

Retrospectivamente, entre Janeiro de 2007 e Janeiro de 2011, foram analisados os processos clínicos de 76 doentes do Centro Hospitalar Lisboa Central com o diagnóstico histológico de adenocarcinoma do recto. A avaliação pré-tratamento incluiu avaliação laboratorial e imagiológica com tomografia computadorizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica. A extensão loco-regional da doença foi determinada por ressonância magnética (RM) e/ou ecoendoscopia transrectal (EE), em cada doente.

Foi discutida a indicação de tratamento neo-adjuvante caso a caso, em Unidade de patologia colo-rectal, composta pelas especialidades de Cirurgia Geral, Gastroenterologia, Imagiologia, Oncologia Médica, Radioterapia e Anatomia Patológica. Foi proposto tratamento neoadjuvante aos doentes com adenocarcinoma do recto com estadio clínico II/III⁵; *performance status* (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 ; idade ≥ 18 anos; adequada função hematológica, renal, hepática e cardíaca (sem história significativa de doença cardiovascular). Foram excluídos os doentes com evidência de neoplasia prévia nos últimos 5 anos,

doença psiquiátrica ou co-morbilidade clinicamente significativa ou história pessoal de radioterapia pélvica.

O tratamento neoadjuvante consistiu em 5 semanas de Radioterapia na dose de 50.4/54 Gy em 25 ou 30 fracções concomitante com: (i) administração contínua de capecitabina (850 mg/m² bi-diário, 5 dias por semana) (esquema CAP); ou (ii) administração contínua de capecitabina (850 mg/m² bi-diário, 5 dias por semana) e oxaliplatina semanal (50 mg/m², dias 1, 8, 15, 22 e 29) (esquema CAPOX). A cirurgia foi programada para 6-8 semanas após o fim do tratamento neo-adjuvante. A eficácia foi definida como a resposta do tumor ao tratamento neo-adjuvante, isto é pelo GRH. Por sua vez, o GRH das peças operatórias foi determinado pela percentagem de tumor viável *versus* fibrose, de acordo com a classificação de *Dworak et al*¹⁶. A toxicidade foi registada e classificada de acordo com os critérios de toxicidade do Instituto Nacional de Cancro (CT-INC) versão 4.0.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o software SPSS® (SPSS Inc, Chicago IL) e incluiu análise demográfica e análise univariada, com o recurso aos testes estatísticos Qui-quadrado e teste exacto de Fisher. O nível de significância abaixo de 0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram incluídos 76 doentes, 67.1% do sexo masculino, com mediana de 69 anos (min=45; max=88) (tabela 1). A mediana da distância do tumor à margem anal foi 7cm (min=2; max=13). A localização mais frequente do tumor foi o recto inferior²⁹ (48,7%). À data do diagnóstico, aproximadamente 2/3 dos doentes apresentava marcadores tumorais (CEA e CA19.9) dentro dos valores normais. A ressecção completa do tumor do recto (R0) foi documentada em 97% dos doentes.



TABELA 1: Análise demográfica da população estudada

Variáveis	Doentes (n=76)		
Idade mediana, anos (limites)	69 anos (45-88)		
Sexo, n (%):			
Masculino	51 (67.1)		
Performance status OMS, n (%)		CAP (n=51)	CAPOX (n=25)
0	58 (76.3)	36 (70.1)	22 (88)
1	15 (19.7)	12 (23.5)	3 (12)
2	3 (3.9)	2 (3.9)	1 (4)
Distância do tumor à margem anal, cm (limites)	7cm (2-13)		
Estadio clínico TNM, n (%)		CAP (n=51)	CAPOX (n=25)
IIa	14 (18.4)	10 (19.6)	4 (16.0)
IIb	2 (2.6)	1 (2.0)	1 (4.0)
IIIa	6 (7.9)	4 (7.8)	2 (8.0)
IIIb	50 (65.8)	32 (62.8)	18 (72.0)
IIIc	4 (5.3)	4 (7.8)	0 (0)
Esquema QRT, n (%)			
CAP	51 (67.1)		
CAPOX	26 (32.9)		
Altura margem anal, cm (%)			
Recto baixo (entre 2 e 7cm)	37 (48.7)		
Recto médio (< 12cm)	35 (46.1)		
Recto alto (< 15cm)	4 (5.3)		
Cirurgia, n (%)			
Ressecção anterior	44 (57.1)		
Ressecção abdomino-perineal	33 (42.9)		
Interrupção de tratamentos, n (%)	8 (10.4)	dias, mediana (limites) 7 (4-12)	

O esquema de QRT-PO mais utilizado foi o esquema CAP, em 51 doentes (67,1%). O esquema CAPOX foi utilizado em 25 doentes (32,9%). A distribuição, em percentagem, de doentes em estágio clínico II e III foi semelhante nos dois esquemas de QRT-PO utilizados ($p=0,875$).

Globalmente, o GRH 4,3,2,1,0 foi alcançado respectivamente em 13.2%, 59.2%, 19.7%, 6.6% e 1.3% dos casos. A tabela 2 apresenta o GRH por cada esquema de tratamento, não se tendo observado diferença com significado estatístico entre CAP e CAPOX ($p=0,130$) (tabela 3). A análise univariada mostrou uma relação do sexo com o GRH ($p=0,055$), embora sem significado estatístico: ao avaliar independentemente os diferentes esquemas de tratamento, os indivíduos do sexo feminino responderam pior do que os homens ao esquema de tratamento CAP ($p=0,046$). Com a adição da oxaliplatina (esquema CAPOX), não se observa diferença estatisticamente

TABELA 2: Grau de regressão histológica observado após tratamento neo-adjuvante.

Grau regressão histológica (GRH)	Esquema CAP (%)	Esquema CAPOX (%)
0	1 (2,0%)	0 (0,0%)
1	3 (5,9%)	2 (8,0%)
2	14 (27,5%)	1 (4,0%)
3	25 (49%)	20 (80,0%)
4 (resposta completa)	8 (15,7%)	2 (8%)

TABELA 3: Grau de regressão histológica observado após tratamento neoadjuvante, de acordo com o esquema de tratamento: CAP ou CAPOX.

		Grau de regressão histológica			
		GRH 3+4	GRH 0+1+2	Total	
Esquema QRT	CAP	Nº doentes	33	18	51
		%	64.7%	35.3%	100.0%
	CAPOX	Nº doentes	22	3	25
		%	88.0%	22.0%	100.0%
Total		Nº doentes	55	21	76
		%	72.3%	27.7%	100.0%

significativa entre o sexo e resposta ao tratamento ($p=0,299$).

Na avaliação histopatológica, a caracterização ypTNM documentou em 40 e 50 doentes, um *T-downstaging* de 52.6% e um *N-downstaging* de 65.8% dos casos, sem diferença entre os dois esquemas CAP e CAPOX, respectivamente $p=0,291$ e $p=0,818$. O *downstaging* global (T e/ou N) ocorreu em 61 doentes (80.3%),

A tabela 4 sumariza as toxicidades hematológicas e não hematológicas relacionadas com cada regime de tratamento (CAP vs CAPOX). Não foram observados toxicidades grau 4 nesta série. A toxicidade não hematológica grau 3 mais frequente foi gastro-intestinal com uma frequência global de 7% (3.9% com CAP e 11.5% com CAPOX). A toxicidade hematológica grau 3 mais frequente foi anemia com uma frequên-



TABELA 4: Toxicidade hematológica e não hematológica observada, de acordo com o esquema de tratamento (CAP/CAPOX).

toxicidade/grau	Toxicidades de acordo com CT-INC				total, % (CAP/CAPOX, %)
	1	2	3	4	
	(CAP/CAPOX, %)				
gastrointestinal	33.3/42.3	11.8/7.7	3.9/11.5	0/0	49/64
dermatite	16/11.5	2/15.4	0/3.8	0/0	17.7/15.7
genito-urinária	27.4/11.5	0/3.8	0/0	0/0	27.5/16
anemia	57/56	2/12	6/0	0/0	64.7/68
leucopénia	37/44	12/12	0/4	0/0	49/60
trombocitopénia	16/24	0/0	0/0	0/0	15.7/24

cia global de 6%, apenas observada com o esquema CAP. A suspensão de quimioterapia por toxicidade foi necessária em apenas 8 doentes (10.4%), com uma mediana de interrupção de 7 dias (4-12 dias). Nenhum doente suspendeu radioterapia. A análise estatística entre toxicidades e GRH não evidenciou relação com significado estatístico, embora tenha mostrado uma tendência entre graus superiores de leucopénia e GRH maiores ($p=0.074$).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Actualmente é consensual no tratamento do cancro de recto localmente avançado a utilização de quimioterapia sistémica baseada em fluoropirimidinas associada a radioterapia pélvica. O objectivo é atingir a máxima regressão tumoral sem aumento de toxicidade. Vários esquemas de quimioterapia têm sido utilizados com este objectivo, embora a controvérsia em torno do esquema ideal se mantenha²⁷. São recentes os estudos que mostram que a utilização de quimioterapia oral com capecitabina mimetiza a infusão contínua como radio-sensibilizante, mantendo resultados semelhantes em termos de regressão tumoral e toxicidades^{27,28}. Apesar de ser considerada por alguns autores como o candidato ideal pelo efeito sinérgico que apresenta com as fluoropirimidinas²¹, nesta revisão,

o benefício da adição da oxaliplatina ficou por demonstrar, indo ao encontro dos resultados de outros autores.

A administração concomitante de QRT atinge taxas de *downstaging* da extensão local do tumor e envolvimento ganglionar em torno dos 65%²⁹. Neste estudo, o *downstaging* global (T e/ou N) foi de 80.3%, observando-se para T e N, valores de *downstaging* de 52,6% e 65,8%. Cinquenta por cento dos doentes atingiram estádios patológicos localizados (estadio 0-1), o que se compara favoravelmente com os resultados europeus com esquemas CAPOX, em que se utiliza a capecitabina na dose de 825mg/m²/bi-diário, superior às doses utilizadas nos estudos americanos^{22,23,30}.

Interessantemente, apresentamos uma hRC de 13.2%, definida pelo grau 4 de acordo com a classificação de Dworak, e mais de dois terços dos doentes (72.4%) tiveram um GRH 3 ou 4, o que representa no seu conjunto um resultado encorajador, coincidentes com a literatura internacional recente, onde as taxas de hRC entre 10 e 30% têm sido reportadas com os diferentes esquemas de tratamento pré-operatório^{13,14,21-25,27}. Embora o atingimento de hRC não seja o objectivo primário do tratamento neo-adjuvante, tem sido largamente utilizado nos diferentes ensaios clínicos para avaliar a eficácia do tratamento no cancro do recto. Apesar disso, a sua relação com a sobrevivência global destes doentes não está demonstrada²¹. Observou-se maior proporção de respostas completas com o esquema CAP, contudo, houve maior proporção de doentes com regressão histológica com o esquema CAPOX; do ponto de vista estatístico, sem diferença para nenhum dos esquemas utilizados.

Globalmente, a tolerância dos esquemas terapêuticos foi boa sem necessidade de interrupção dos mesmos numa percentagem significativa de doentes. Não foi documentada toxicidade grau 4 e a toxicidade grau 3 teve uma expressão inferior a 10% em ambos os esquemas de tratamento, em linha com os estudos internacionais^{21,24,25}. Não foi observada relação estatisticamente significativa entre a toxicidade aguda e a resposta tumoral ao tratamento com nenhum tratamento neo-adjuvante. Os doentes que tiveram uma



regressão tumoral graus 3 e 4 apresentaram tendencialmente maior toxicidade hematológica, particularmente leucopénia, embora também sem significado estatístico. A tese defendida por alguns autores de que a toxicidade aguda poder ter valor preditivo de resposta à terapêutica não é confirmada neste estudo retrospectivo.

Salienta-se uma associação entre o sexo e o grau de regressão histológica. Tanto quanto é do conhecimento dos autores, não está reportado na literatura uma associação entre o sexo e a resposta a QRT. Todavia, é conhecida a resistência de alguns doentes aos fármacos derivados das fluoropirimidinas. A via da instabilidade micro-satélite (IMS) é uma delas, que consiste numa perturbação do sistema de reparação de ADN, tornando-se incapaz de reparar sequências erróneas de nucleótidos na cadeia de ADN³¹. A consequência desta incapacidade de função leva a resistência a fármacos específicos, como é o caso bem

documentado do fluoruracilo (5-FU)^{32,33}. Por outro lado está associada a prognóstico mais favorável, com aumento do tempo de sobrevivência global. Admitimos que na série de doentes aqui reportada, a IMS possa ter influenciado os resultados obtidos, podendo ajudar a explicar a taxa de regressão tumoral nas doentes que fizeram apenas capecitabina. Tendo em conta que o reconhecimento da possível resistência ao FU pode influenciar as opções terapêuticas, estudos que avaliem o valor preditivo da IMS na resposta ao tratamento pré-operatório são oportunos.

Em conclusão, o esquema pré-operatório com RT e capecitabina isoladamente ou associado a oxaliplatina parece atingir resultados semelhantes em termos de eficácia e com perfil de segurança e toxicidade favoráveis. Mais importante, não foi identificado nenhum benefício da adição da oxaliplatina ao esquema já usado com fluoropirimidina oral e radioterapia em contexto pré-operatório.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PONTES L, SILVA M, MATOSO F: Registo Oncológico Nacional 2005. Instituto Português de Oncologia de Lisboa 2009
2. SIEGEL R, WARD E, BRAWLEY O et al: Cancer Statistics 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011
3. CHENG L, ENG C, NIEMAN LZ et al: Trend in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in United States From 1995 and 2005. *Am J Clin Oncol* 2011
4. GLYNNE-JONES R, DUNST J, SEBAG-MONTEFIORE D: The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been?. *Annals of Oncology* 2006; 17:361-371
5. EDGE SBB, COMPTON C, FRITZ A, GRENN E, TROTTI A: *AJCC Cancer Staging Manual* (7th Edition). New York, Springer 2010
6. VELENIK V, OCVIRK J, MUSIC M et al: Neoadjuvant capecitabine, radiotherapy, and bevacizumab (CRAB) in locally advanced rectal cancer: results of an open-label phase II study. *Radiation Oncology* 2011; 6:105
7. CECIL DT, SEXTON R, MORAN BJ, HEALD RJ: Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1145-1150
8. KAPITEIJN E, MARIJNEN CAM, NAGTEGAAL ID et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646
9. RÖDEL C, MARTUS P, PAPADOPOULOS T et al: Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8688-8696
10. SAUER R, BECKER H, HOHENBERGER W et al: For the German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740
11. GLYNNE-JONES R, GRAINGER J, HARRISON M, OSTLER P, MAKRIS A: Neoadjuvant chemotherapy prior to preoperative chemoradiation or radiation in rectal cancer: should we be more cautious?. *British Journal of Cancer* 2006; 94:363-371
12. JANJAN NA, KHOO VS, ABRUZZESE J et al: Tumor *downstaging* and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:1027-1038
13. THEODOROPOULOS G, WISE WE, PADMANABHAN A, et al: T-level *downstaging* and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:895-903
14. KAMINSKY-FORRETT MC, CONROY T, LUPORSI E, et al: Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3–T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:935-941
15. GLYNNE-JONES R, MAWDSLEY S, PEARCE T, BUYSE M: Alternative clinical end points in rectal cancer – are we getting closer?. *Annals of Oncology* 2006; 17:1239-1248
16. DWORAK O, KEILHOLZ L, HOFFMANN A: Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12:19-23
17. HARTLEY A, HO KF, MCCONKEY C, GEH J: Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *The British Journal of Radiology* 2005; 78:934-938
18. GLIMELIUS B, PAHLMAN L, CERVANTES A et al: Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (suppl 5)
19. ROH MS, YOTHERS GA, O'CONNELL M et al: The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl):3503
20. COLLETTE L, BOSSET J-F, DEN DULK M et al: Patients with curative resection of cT3-T4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:4379-4386
21. KOEBERLE D, BURKHARD R, VON MOOS R et al: Phase II study of capecitabine and oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *British Journal of Cancer* 2008; 98: 1204-1209
22. MACHIELS JP, DUCK L, HONHON B et al: Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the RadiOxCape study. *Ann Oncol* 2005; 16: 1898-1905
23. RUTTEN H, SEBAG-MONTEFIORE D, GLYNNE-JONES R et al: Capecitabine, oxaliplatin, radiotherapy, and excision (CORE) in patients with MRI-defined locally advanced rectal adenocarcinoma: results of an international multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): (abstract 3528)
24. RÖDEL C, GRABENBAUER GG, PAPADOPOULOS T, HOHENBERGER W, SCHMOLL HJ, SAUER R: Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3098-3104
25. RÖDEL C, LIERSCH T, HERMANN RM et al: Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer, *J Clin Oncol* 2007; 25:110-117
26. DEVITA V., LAWRENCE T, ROSENBERG S: *Cancer, Principles & Practice of Oncology* (8th edition), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2008, vol. 1
27. VALENTINI V, COCO C, CELLINI N et al: Preoperative Chemoradiation with Cisplatin and 5-Fluorouracil for Extraperitoneal T3 Rectal Cancer: Acute Toxicity, Tumor Response, Sphincter Preservation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2002; 54:403-408
28. KIM JS, KIM JS, CHO MJ, SONG KS, YOON WH: Preoperative Chemoradiation Using Oral Capecitabine in Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; Vol. 54:403-408



29. DÍAZ-GONZALEZ J, CALVO F, CORTÉS J et al: Preoperative Chemoradiation with oral Tegafur within Multidisciplinary Therapeutic Approach in Patients with T3-4 Rectal Cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2002; 61:1378-1384
30. HALLER D, CASSIDY J, CLARKE S et al: Tolerability of fluoropyrimidines appears to differ by region. *Proceedings of 2006 ASCO Meeting Part I. J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl.)
31. KIM G, COLANGELO L, WIEAND H et al: Prognostic and Predictive Roles of High-Degree Microsatellite Instability in Colon Cancer: A National Cancer Institute–National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:767-772
32. MEYERS M, WAGNER MW, HWANG HS, KINSELLA T, BOOTHMAN D: Role of the hMLH1 DNA mismatch repair protein in fluoropyrimidine-mediated cell death and cell cycle responses. *Cancer Res* 2001; 61:5193-5201
33. CARETHERS JM, CHAUHAN DP, FINK D et al: Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 1999; 117:123-131

Correspondência:

PEDRO C BARATA

e-mail: pedrobarat@gmail.com

Data de recepção do artigo:

20-06-2013

Data de aceitação do artigo:

31-10-2013



