

EXISTEM BENEFÍCIOS COM A CIRURGIA RETARDADA APÓS RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE RETO LOCALMENTE AVANÇADO?

Is the delayed surgery after neoadjuvant chemoradiation beneficial for locally advanced rectal cancer?

Chia Bin FANG¹, Caroline Mercic Caliar de Neves GOMES¹, Fernanda Bellotti FORMIGA¹,
Vanessa Antunes FONSECA², Marineide Prudencio CARVALHO², Wilmar Artur KLUG¹

Trabalho realizado na ¹Coloproctologia, Departamento de Cirurgia e ²Departamento de Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO - Racional - Tratamento neoadjuvante com radioterapia e quimioterapia é o esquema preferencial para câncer de reto localmente avançado, tendo por objetivo aumentar a ressecabilidade e diminuir a recidiva local. **Objetivo** - Avaliar os benefícios da operação tardia após radioterapia e quimioterapia neoadjuvante em câncer de reto localmente avançado quanto à resposta da regressão tumoral, sobrevida e efeitos adversos. **Métodos** - Foram tratados consecutivamente 106 pacientes, portadores de adenocarcinoma do reto localmente avançado no período pré-operatório com radioterapia na dose de 50,4 Gy (28 frações) e quimioterapia com 5-fluoracil e leucovorin. A operação foi programada entre cinco e seis semanas. Pacientes que retomaram após seis semanas por motivos diversos foram agrupados em grupo de operação tardia. Variáveis como diminuição do estágio, remissão tumoral completa, tempo cirúrgico, transfusão sanguínea, recidiva local, metástase e sobrevida foram correlacionadas com o restante dos pacientes a fim de verificar os seus benefícios. **Resultados** - Remissão completa do tumor foi encontrada em 15 pacientes (T0=15/106 – 14,2%). Resposta parcial em 38 (34,9%); entretanto em um paciente a resposta foi pTON2. O seguimento médio foi 35,6 semanas e 32,2 semanas para grupo de operação em seis semanas e grupo de cirurgia tardia. Não houve diferença entre os dois grupos quanto à diminuição de estágio, remissão tumoral completa, tempo cirúrgico, transfusão sanguínea e complicações cirúrgicas precoces. Embora a operação tardia não apresentasse diferença significativa quanto à recidiva local (p=0,1468), ela mostrou tendência em menor risco de metástase à distância (p=0,0520). **Conclusão** - Operação tardia após tratamento neoadjuvante não oferece benefícios evidentes em termos de remissão completa ou diminuição do estágio tumoral. Fatores moleculares preditivos devem ser investigados no futuro para melhor seleção de doentes que poderão beneficiar-se com o tratamento neoadjuvante.

DESCRIPTORIOS - Radioterapia. Quimioterapia. Neoplasias retais.

Correspondência:

Chia Bin Fang,
e-mail: fang@doctor.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 01/10/2012
Aceito para publicação: 11/12/2012

HEADINGS - Radiotherapy. Drug therapy.
Rectal neoplasms.

ABSTRACT – Background - Neoadjuvant treatment with radiotherapy and chemotherapy is the preferred regimen for locally advanced rectal cancer, aiming to increase resectability and decrease local recurrence. **Aim** - To evaluate the benefits of delayed surgery after neoadjuvant chemoradiation in advanced rectal cancer regarding aspects of tumor response, survival and its deleterious effects. **Methods** - Were treated 106 patients consecutively with locally advanced rectal adenocarcinoma. Neoadjuvant chemoradiation with a dose of 50.4 Gy (28 fractions), 5-fluoracil and leucovorin was given. Surgery was scheduled within five to six weeks. Patients who returned later than six weeks for the scheduled surgery were grouped into the delayed group and variables such as the downstaging rate, complete response, surgical time, blood transfusion, local recurrence, distant metastasis and survival were correlated with the remaining patients in order to determine the benefits of the delayed surgery. **Results** - Complete tumor response was found in 15 patients (T0=15/106 – 14.2%). Partial response was achieved in 38 patients (34.9%), while one patient had pTON2 staging. The mean follow-up was 35.6 weeks for the six weeks group, and 32.2 weeks for the delayed group. There were no significant differences between the two groups in terms of downstaging, complete tumor response, surgical time, blood transfusion and early post-operative complications. Although delayed surgery didn't have a significant difference regarding the local recurrence (p=0.1468), it showed a strong tendency in the delayed group of having a lower risk of distant metastasis (p=0.0520). **Conclusion** - Delayed surgery after chemoradiation offered no clear benefits in terms of complete tumor response or downstaging. Predictive molecular factors should be investigated in the future for the proper selection of patients who will benefit from chemoradiation.

INTRODUÇÃO

Tratamento neoadjuvante com radioterapia e quimioterapia é o esquema preferencial para câncer de reto localmente avançado, tendo por objetivo aumentar a ressecabilidade e diminuir a recidiva local. Diminuição do estágio ou até remissão completa do tumor tem sido relatada. A taxa de remissão completa varia 9-30%^{2,3,19,23,25,26}, atingindo taxas surpreendentes como 48%¹². Devido à elevada remissão completa, alguns pesquisadores têm preconizado conduta expectante^{10,11}, mas ainda permanece como desafio em identificar fatores preditivos para remissão tumoral completa. Juntamente com a diminuição do estágio tumoral, esse fenômeno pode ser benéfico na recidiva local e sobrevida. Existem muitos estudos mostrando que a operação tardia pode aumentar a resposta tumoral e até obter remissão completa^{1,15}; por outro lado, também pode produzir fibrose tecidual aumentando dificuldade cirúrgica e morbidade.

O objetivo desse estudo foi correlacionar a operação tardia com resposta tumoral, sobrevida e os potenciais efeitos deletérios após tratamento neoadjuvante em câncer do reto localmente avançado.

MÉTODOS

No período entre 2004 e 2010, foram tratados consecutivamente 225 pacientes portadores de adenocarcinoma do reto no Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. Desses, 106 tinham tumores de reto médio e inferior localmente avançados. De acordo com a distância do tumor com margem anal foram realizados radioterapia e quimioterapia neoadjuvante e, em seguida, ressecção do tumor com amputação abdominoperineal ou ressecção anterior e anastomose baixa ou coloanal. A dose de irradiação de 5040cGy foi aplicada em oito frações durante um período de cinco e meia semanas. Foi dado 5-fluoruracil e leucovorin durante a primeira e a quinta semana da radiação. A operação foi programada no período entre cinco e seis semanas.

Os pacientes foram submetidos à avaliação do estágio no pré-operatório por exame de ressonância nuclear magnética (RMN) para identificar os tumores de reto localmente avançados. Os critérios de inclusão foram: 1) tumor no estágio T3 ou T4 ou quaisquer linfonodos positivos vistos na RMN (N1 ou N2 com qualquer T); 2) tumores localizados no terço médio ou inferior, acessível por toque retal e diagnóstico de adenocarcinoma confirmado pela biópsia. Os critérios de exclusão foram: 1) metástase distante irrissecável (ex.: hepática ou pulmonar sem condições cirúrgicas); 2) presença de obstrução e fístula retovaginal.

O achado patológico foi comparado com imagem

de RMN pré-operatória. Três tipos de respostas tumorais foram classificados: 1) remissão tumoral completa quando não havia tumor residual no espécime cirúrgico (T0 qualquer N); 2) diminuição do estágio quando o menor estágio foi encontrado e sem resposta tumoral; 3) quando o mesmo estadiamento ou maior foi encontrado em estudo patológico dos espécimes.

Foi realizada amputação abdominoperineal ou ressecção anterior baixa com excisão total de mesorreto e ileostomia derivativa. Quimioterapia pós-operatória foi iniciada no 30º dia.

Pacientes que retornaram no intervalo maior que seis semanas, o tempo da operação programada, foram agrupados em operação tardia. Variáveis como diminuição do estágio, remissão tumoral completa, tempo cirúrgico, transfusão sanguínea, recidiva local, metástase e sobrevida foram correlacionadas com o restante dos pacientes a fim de verificar os benefícios da operação tardia.

Análise estatística

Os dados foram apresentados por frequências e porcentagens. Foram utilizados testes qui-quadrado e exato de Fischer. Para análise de variáveis como transfusão sanguínea, tempo cirúrgico foram utilizado teste t de Student. A sobrevida foi estimada pelos métodos de Kaplan-Meier e log-rank. Utilizou-se o programa Medcalc (versão 11.5.1.0).

RESULTADOS

Um total de 106 pacientes foram incluídos neste estudo. Tumor de terço médio (acima de 5 cm da margem anal) foram 38 casos e do terço distal (abaixo de 5 cm) em 68 casos. O estadiamento pré-operatório com imagens de RMN mostrou T2N+ em oito, T3 em 82 e T4 em 16 (Tabela 1). Obteve-se remissão completa em cinco pacientes (T0=15/106 – 14,2%). O estadiamento pré-operatório com RMN mostrou menor estágio do tumor (T) comparado do estágio patológico em seis casos (5,7%) e metástase linfonodal em 22 casos (20,6%). O intervalo de tempo médio entre o tratamento neoadjuvante e a operação em pacientes que tiveram maior estágio patológico para tumor e linfonodos foram respectivamente seis e 8,9 semanas, enquanto o intervalo dos que não tiveram aumento do estágio foi de 9,5 semanas.

TABELA 1 - Pré-neoadjuvante e estágio patológico pós-operatório

	Pré-neoadjuvante			Estádio patológico pós-operatório		
	N0	N1	N2	N0	N1	N2
T0				14	0	1
T1				6		1
T2		8		22	1	
T3	45	37		29	16	12
T4	11	5		2	1	
	56	50		73	18	14

Ressecção com anastomose baixa foi realizada em 43 casos dos quais, em 25, foi praticada ileostomia derivativa. Sessenta e um pacientes submeteram-se à amputação abdominoperineal. O tempo de seguimento médio foi de 32,2 semanas.

Em todos os pacientes foram programadas operações entre cinco e seis semanas pós-tratamento neoadjuvante; entretanto, 74 pacientes retornaram no período maior que seis semanas com média de 11 semanas (7-27 semanas).

O tempo médio de seguimento no grupo de operação tardia foi de 32,2 semanas e de 35,6 semanas no grupo de operação em seis semanas.

Houve 15 pacientes com remissão tumoral completa (14,2%); porém, em um havia metástase linfonodal (TON2); consequentemente a remissão tumoral completa foi de 13,2% (TON0). Resposta parcial foi observada em 37 pacientes (34,9% - Tabela 2).

TABELA 2 - Influência da operação retardada sobre a resposta tumoral após tratamento neoadjuvante comparando intervalo de cinco a seis semanas com intervalos maiores que seis semanas

	Cinco ou seis semanas	Mais que seis semanas	Total
Remissão completa (CR)	6 (18,8%)	9 (12,2%)*	15(14,2%)
Diminuição do estágio (DS)	8 (25,0%)	29(38,7%)	37(34,9%)
CR + DS	14 (43,8%)	38 (50,7%)**	52(49,1%)
Sem efeito	18	36	54
Total	32	74	106

*p=0,3717 **p=0,4723 χ^2 test

O retardo da operação não aumentou a taxa de remissão tumoral completa. Pacientes que foram operados entre cinco e seis semanas após o tratamento neoadjuvante tiveram a mesma taxa de remissão tumoral completa e regressão parcial (diminuição de estágio) quando comparados com os que tiveram intervalo maior. Remissão completa foi atingida em seis (18,8%) no grupo de seis semanas e nove (12,2%) no grupo da operação tardia (maior que seis semanas, p=0,3717). As taxas de regressão parcial foram respectivamente 25% e 38,7% (p=0,4823 Tabela 2)

A operação tardia também não causou maiores dificuldades cirúrgicas. O tempo cirúrgico, a transfusão sanguínea e complicações cirúrgicas precoces foram semelhantes (Tabela 3). A diferença quanto à taxa de recidiva entre os dois grupos (seis semanas e operação tardia) não foi estatisticamente significativa, respectivamente 3,1% e 10,8%, p=0,1468. Houve menor taxa de metástase no grupo de operação tardia, 11 (14,9%) e 10 (31,25%) no outro grupo. Embora esta diferença não fosse significativa (p=0,0520), mostrou tendência em menor número de metástase.

A remissão tumoral e regressão parcial mostrou impacto na taxa de sobrevida. Pacientes que tiveram resposta completa ou parcial tiveram também maior probabilidade de sobrevida (Kaplan-Meier, curva de sobrevida, teste de Logrank, CR x DS x NR p=0,0487, Figura 1A). A sobrevida no grupo de operação tardia

TABELA 3 - Influência da operação retardada sobre a recidiva local, metástase à distância, transfusão sanguínea, tempo cirúrgico e complicações precoces após tratamento neoadjuvante comparando intervalo de cinco a seis semanas com intervalos maiores que seis semanas

	Cinco ou seis semanas	Mais que seis semanas	Total	p
Recidiva local	1(3,1%)	8(10,8%)	9	0,1468
Metástase à distância	10(31,25%)	11(14,9%)	37	0,0520
Transfusão sanguínea (unidade)	2,9	1,9		0,0856
Tempo cirúrgico (min)	279	278		0,9385
Complicações precoces	15(46,8%)	45(60,8%)	54	0,1838
Total	32	74	106	

não foi superior ao outro grupo (p=0,1918, Figura 1B).

O nível sérico de CEA não influenciou na remissão completa ou parcial do tumor (CEA >10 ng/ml - 28,3% e CEA <10 ng/ml - 51,6%, respectivamente, p=0,2554). Níveis maiores de CEA não foram relacionados com maior recidiva local, porém com maior taxa de metástase à distância quando eram maiores que 10 ng/ml (Tabela 4). A curva de sobrevida foi melhor em pacientes que tiveram CEA menor que 10 ng/ml (26 x 35 semanas, p=0,0098 Figura 1C).

TABELA 4 - Nível sérico de CEA e taxa de recidiva local, metástase à distância, resposta tumoral parcial ou completa e sobrevida

	CEA >10	CEA < 10	p	Total
Recidiva local	4	4	0,1799	8
Metástases à distância	11	9	0,0262	37
Resposta parcial	13 (28,3%)	33 (51,6%)	0,2554	46
Resposta completa	5	9	0,8850	14
Sobrevida (semanas)	26		0,0098	
Total	33	64		97

A resposta tumoral foi associada à menor taxa de recidiva local e metástase à distância (Tabela 5). Nenhum dos 14 pacientes que tiveram remissão completa do tumor apresentaram recidiva local ou metástase (p=0,0331).

TABELA 5 - Relação entre resposta tumoral, recidiva local e metástase a distância

	Resposta completa	Diminuição do estágio	Sem efeito
Metástase	0	7*	13**
Recidiva local	0	4*	5*
Total	14	39	53

* NS **P=0,0331

DISCUSSÃO

Radioterapia e quimioterapia neoadjuvante constituem o tratamento preferencial em pacientes portadores de câncer de reto localmente avançado. O objetivo é diminuir a recidiva local e aumentar a possibilidade de ressecção cirúrgica completa. Muitos estudos têm demonstrado entusiasmos quanto à remissão completa do tumor com taxas variáveis entre 9 a 30%^{2,3,19,23,25,26}. Maior intervalo entre o tratamento

neoadjuvante e a operação tem sido sugerido por apresentar maior remissão^{10,11,12}.

Ultrassonografia endorretal e RMN têm sido utilizadas para seleção de pacientes para essa modalidade de tratamento. Utilizou-se aqui RMN como rotina na avaliação do estágio para selecionar os pacientes no pré-operatório. Encontrou-se maior estágio na avaliação patológica quando comparado à RMN, maior grau do tumor (T) em seis (5,7%) e linfonodos (N) em 22 (20,6%). Existem possivelmente duas causas: primeira, ocorrência de subestimativa quanto ao estágio por RMN e, segunda, o retardo na intervenção cirúrgica poderia permitir contínuo crescimento e evolução do tumor e linfonodos. Guillem et al.⁹ mostraram 22% de linfonodos do mesorreto não confirmados no estudo patológico do espécime cirúrgico, portanto superestimativa do estágio e, conseqüentemente, excesso de tratamento em 18%. Da mesma forma, a taxa de subestimativa também ocorre. Neste estudo, encontrou-se 30,2% de metástase linfonodal no estudo patológico dos espécimes cirúrgicos. A subestimativa linfonodal, taxa de 20,6%, poderia ser ainda maior se fosse levada em conta a regressão linfonodal.

Suppiah et al.²⁰ mostraram baixa acurácia na avaliação de estágio por RMN, 43% (21/49), e subestimativa e superestimativa em 43% e 14% respectivamente. A acurácia para avaliação do estágio do tumor (T) foi 45% (22/49), superestimativa em 33% (16/49) e subestimativa em 22% (11/49). Valor preditivo negativo (VPN) foi de 93%, enquanto o positivo (VPP) foi 43%. Superestimativa ocorre devido ao baixo VPP. Inversamente, obteve-se aqui subestimativa em 5,7% para grau do tumor (T) e 20% para linfonodo (N); por esta razão não realizou-se RMN no período pós-tratamento neoadjuvante devido à baixa acurácia e elevada taxa de subestimativa e superestimativa relatado por outros^{9,14,17,20}. Também não adotou-se a conduta expectante pelos mesmos motivos. Indicou-se operação em todos os pacientes, exceto quando havia recusa para a operação.

Outros métodos de avaliação do estágio, como a ultrassonografia endorretal, mostram acurácia ainda menor com relação à avaliação linfonodal⁹.

Em um paciente, ocorreu remissão tumoral completa, porém havia metástase linfonodal (pT0N2). Esse é um argumento contra a conduta expectante. A avaliação do linfonodo pela imagem de RMN é frequentemente desapontador, geralmente com subestimativa, sendo maior que 20% conforme esta casuística. Há possibilidade de utilizar RMN com injeção de partículas ultra pequenas de óxidos de ferro, que são captadas por macrófagos e poderia assim diagnosticar metástase linfonodal⁶. No entretanto, o método ainda encontra-se na fase de pesquisa. Um linfonodo metastático no mesorreto, em nível superior, pode estar localizado fora do campo da irradiação e conseqüentemente não receber o tratamento.

Para otimizar a resposta tumoral e diminuir a toxicidade, o período de seis semanas entre o tratamento neoadjuvante e a operação tem sido recomendada⁶. Utilizando a dose de 41Gy e intervalo curto, como cinco dias, foi adotado por Couke et al.⁴. Kurt et al.¹⁶ em 2006 utilizou uma dose de 50,4Gy com intervalo de 15 dias. A principal preocupação sobre a operação com intervalo maior é a dificuldade de dissecação cirúrgica devido à fibrose tecidual. François et al.⁶ mostrou benefício de diminuição do estágio, maior preservação de esfíncter sem aumentar complicações, retardando a operação de duas a três para seis a oito semanas. Desde então o intervalo de seis semanas tem sido seguido por muitos estudos. Campos-Lobato et al.¹ mostraram que pacientes submetidos à operação em mais que oito semanas de intervalo apresentaram maior resposta tumoral completa (30,8% contra 16,5%). Recentemente, outros estudos também adotaram intervalo maior que oito semanas^{10,11}. Intervalo de 12 semanas ou mesmo conduta expectante tem sido adotado atingindo remissão clínica em 48%¹². Contudo, existe diferença entre remissão clínica e patológica. Espera-se que a taxa de remissão patológica seja bem menor que clínica. Outros autores como Garcia et al.⁷ não obtiveram resultados tão favoráveis. Também estes autores tiveram vantagem pequena quanto à redução do estágio tumoral no grupo de operação tardia, porém sem aumento da remissão completa do tumor.

Existiam preocupações quanto às complicações cirúrgicas após o tratamento neoadjuvante; mas, estudos recentes têm demonstrado segurança em estender o intervalo de espera^{22,24}. Recentemente foi relatado que a operação retardada não aumenta a morbidade cirúrgica e, sim, apenas aumento modesto na remissão patológica completa em pacientes submetidos à excisão total do mesorreto no câncer localmente avançado. Apesar de não apresentar maior dificuldade cirúrgica, maior transfusão sanguínea e taxa de morbidade, os autores deste estudo não vêm vantagem em retardar a operação⁷.

Fatores preditivos para redução do estágio têm sido investigados e isto pode representar grande avanço na seleção de pacientes que irão se beneficiar com o tratamento. Excluindo pacientes com baixa resposta, poder-se-ia evitar toxicidade e morbidade desnecessárias. Moureau-Zabotto et al.¹⁸ demonstraram que o nível de CEA abaixo de 5 ng/ml e tumor de tamanho pequeno foram fatores preditivos na resposta tumoral. Não pôde-se aqui constatar esses achados. Níveis séricos de CEA menor que 10 ng/ml, e da mesma forma menor que 5 ng/ml, não apresentaram maior regressão tumoral. Observou-se somente pior curva de sobrevida e metástase à distância em pacientes com níveis de CEA elevados.

Observou-se curva de sobrevida melhor em pacientes que tiveram resposta tumoral completa ou parcial. Outros estudos também encontraram melhora da sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida

global em câncer de reto localmente avançado^{5,18,21}. A resposta tumoral não foi atribuída à operação tardia, portanto ela não contribuiu para melhora da sobrevida.

Outros fatores preditivos para resposta tumoral têm sido estudados. Grimminger et al.⁸, sugeriram que a expressão de RNA mensageiro do receptor de fator de crescimento epitelial (EGFR) e fator vascular de crescimento endotelial (VEGF), assim como a mutação de K-ras, são marcadores preditivos para resposta tumoral ao tratamento neoadjuvante. Contudo, Kim et al.¹³ mostraram que VEGF, EGFR e outros marcadores como cicloxigenase-2, Ki-67, p21 e timidilato sintetase não predizem a resposta tumoral. Somente o marcador, Survivin demonstrou ser fator preditivo. Yan et al.²⁷ mostraram que a expressão de SMAC (ativador de caspase derivado de mitocôndria) é preditiva de boa resposta. Fatores moleculares ainda estão para ser descobertos como preditores de resposta tumoral.

CONCLUSÃO

Retardo da operação após tratamento neoadjuvante não apresentou benefícios evidentes em termos de resposta tumoral completa ou parcial.

REFERENCES

- Campos-Lobato LF, Geisler DP, da Luz Moreira A, Stocchi L, Dietz D, Kalady MF. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: the impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(3):444-50
- Capirci C, Rampin L, Erba PA, Galeotti F, Crepaldi G, Banti E, et al. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1583-93.
- Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, Crepaldi G, Fanti S, Mandoliti G, et al. Long-term prognostic value of 18F- FDG PET in patients with locally advanced rectal cancer previously treated with neoadjuvant radiochemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:W202-8.
- Coucke PA, Notter M, Matter M, Fasolini F, Calmes JM, Schlumpf R, et al. Effect of timing of surgery on survival after preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) for locally advanced rectal cancer (LARC): is it a matter of days? *Acta Oncol*. 2006;45(8):1086-93.
- Dolinsky CM, Mahmoud NN, Mick R, Sun W, Whittington RW, Solin LJ, et al. Effect of time interval between surgery and preoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil or 5-fluorouracil and oxaliplatin on outcomes in rectal cancer. *J Surg Oncol*. 2007;96(3):207-12.
- Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396 - 402.
- García-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM. Optimal Timing of Surgery After Chemoradiation for Advanced Rectal Cancer: Preliminary Results of a Multicenter, Nonrandomized Phase II Prospective Trial. *Ann Surg*. 2011;00:1-6
- Grimminger PP, Danenberg P, Dellas K, Arnold D, Rödel C, Machiels JP, et al. Biomarkers for Cetuximab-Based Neoadjuvant Radiochemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res*; 2011;17(10); 1-9.
- Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol*. 2008; 20;26(3):368-73.
- Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH Jr, Campos FG, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41(9):1087-96.
- Habr-Gama A, Oliva Perez R. The strategy "wait and watch" in patients with a cancer of bottom stocking rectum with a complete clinical answer after neoadjuvant radiochemotherapy. *J Chir*; 2009;146(3):237-9.
- Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, São Julião GP, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(12):1927-34.
- Kim K, Chie EK, Wu HG, Kim SG, Lee SH, Kang GH, et al. High survivin expression as a predictor of poor response to preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Mar 19. [Epub ahead of print]
- Kulkarni T, Gollins S, Maw A, Hobson P, Byrne R, Widdowson D. Magnetic resonance imaging in rectal cancer downstaged using neoadjuvant chemoradiation: accuracy of prediction of tumor stage and circumferential resection margin status. *Colorectal Dis*. 2008 Jun;10(5):479-89. Epub 2008 Mar 3.
- Kuo LJ, Liu MC, Jian JJ, Horng CF, Cheng TI, Chen CM, et al. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2766-72.
- Kurt M, Ozkan L, Ercan I, Kahraman S, Zorluoglu A, Gurel S, et al. Preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2005;52(64):1095-100.
- Mortensen LA, Leffers AM, Holck S, Bülow S, Achiam M. Magnetic Resonance Imaging in the preoperative staging of rectum cancer. *Ugeskr Laeger*. 2009 Aug 24;171(35):2476-81.
- Moureau-Zabotto L, Farnault B, de Chaisemartin C, Esterni B, Lelong B, Viret F, et al. Predictive factors of tumor response after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 1;80(2):483-91
- O'Neil BH, Tepper JE. Current options for the management of rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8:331-8.
- Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, Garimella V, Cast J, Hartley JE, et al. Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumor downstaging following chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2009; 11(3):249-53.
- Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS, 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(7):895-903.
- Tran CL, Udani S, Holt A, Arnell T, Kumar R, Stamos MJ. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg*. 2006;192(6):873-7.
- Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Fares MC, Rosetto ME, et al. Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation in three consecutive studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:371-83.
- Valero G, Luján JA, Hernández Q, De Las Heras M, Pellicer E, Serrano A, et al. Neoadjuvant radiation and chemotherapy in rectal cancer does not increase postoperative complications. *Int J Colorectal Dis*. 2003; 18(6):495-9.
- Velenik V, Oblak I, Anderluh F. Long-term results from a randomized phase II trial of neoadjuvant combined-modality therapy for locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol*. 2010;5:88-95.
- Vliegen RF, Beets-Tan RG, Vanhauten B, Driessen A, Oellers M, Kessels AG, et al. Can an FDG-PET/CT predict tumor clearance of the mesorectal fascia after preoperative chemoradiation of locally advanced rectal cancer? *Strahlenther Onkol* 2008;184:457-64.
- Yan H, Yu J, Wang R, Jiang S, Zhu K, Mu D, et al. Prognostic value of Smac expression in rectal cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *Med Oncol*. 2011 Jan 25. [Epub ahead of print].