

O Papel da Oxaliplatina Associado à Quimioterapia Baseada em Fluorouracil e Leucovorin e Radioterapia em Tratamento Neoadjuvante do Câncer de Reto

The Function of Oxaliplatin in Fluorouracil Based Neoadjuvant Chemotherapy Associated with Radiotherapy in Rectal Cancer

Oliveira BC¹, Silvestrini AA².

Instituição: CEON – Centro Especializado em Oncologia e Hematologia.

Resumo

Os tumores de reto são neoplasias diagnosticadas, na maioria das vezes, em estádios avançados. O tratamento dos tumores avançados baseia-se em quimioterapia concomitante com radioterapia, em caráter neoadjuvante. O objetivo deste artigo é avaliar o papel da oxaliplatina associada à radioterapia e fluorouracil no tratamento de indução dos tumores de reto locoregionalmente avançados. Esta avaliação foi realizada através de uma revisão dos principais artigos publicados. Os estudos avaliados mostram que a adição de oxaliplatina não traz benefícios ao tratamento padrão estabelecido.

Unitermos

Quimioterapia, oxaliplatina, neoadjuvância, radioterapia, câncer de reto.

Abstract

Rectal cancers are tumors diagnosed in advanced stages. The main management of advanced rectal cancer is concomitant neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. The objective of this paper is to value the function of oxaliplatin associated to 5-fluorouracil and radiation therapy in advanced rectal cancer. This evaluation was carried out through a revision of the principal published articles. The evaluated studies show that the addition of oxaliplatin does not bring benefits to the treatment established standard.

Key Words

Chemotherapy, oxaliplatin, neoadjuvant, radiation, rectal cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é um problema sério de saúde mundial. De acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o CCR foi diagnosticado em mais de

1.023.000 indivíduos em 2002 com mais de 528 mil mortes.¹ Nos Estados Unidos da América (USA), estimativas da “American Cancer Society” para o ano de 2009 é de mais de 295.000 casos novos com mais de 50.000 mortes previstas para o mesmo ano.² No Brasil, em 2002, foram registrados 20.616 casos novos de CCR e ocorreram 9.168 mortes durante o ano de 2002³.

O CCR é quarto câncer mais freqüente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-oeste, sendo o sexto nas regiões Norte e Nordeste, excluindo-se o câncer de pele não-melanoma.³ Cerca de ¼ dos tumores colorretais localizam-se no reto.

A maioria dos tumores de reto diagnosticados são locoregionalmente avançados (T3/T4) e o tratamento padrão,

¹ Bruno Carvalho Oliveira - Oncologista Clínico - CEON – Centro Especializado em Oncologia e Hematologia. Coordenador da Unidade CEON – Anchieta - Hospital Anchieta Taguatiga/DF. Membro efetivo da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Especialista pela Sociedade Brasileira de Cancerologia/ Oncologia Clínica. E-mail: bruno@ceonbrasil.com.br. Tel.: (61) 8188-3283/ (61) 3363-5252

² Anderson Arantes Silvestrini - Oncologista Clínico - CEON – Centro Especializado em Oncologia e Hematologia. Diretor Técnico do Serviço de Câncer – Hospital Santa Lúcia. Membro efetivo da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Especialista pela Sociedade Brasileira de Cancerologia/ Oncologia Clínica. E-mail: anderson@ceonbrasil.com.br. Tel.: (61) 9986-9200/ (61) 3363-5252
CORRESPONDÊNCIA: SHLS 716 Centro Clínico Sul Torre II 3º. Andar, sala 301 Asa Sul, Brasília/DF.

desde o trabalho Uppsala, é a combinação de radio e quimioterapia.

ESTABELECIMENTO DO TRATAMENTO PADRÃO PARA TUMORES DE RETO LOCALMENTE AVANÇADOS

Bernard Fisher e cols.⁵ (NSABP R-01) avaliou o papel da quimioterapia (MOF) adjuvante versus observação após cirurgia e também o papel da radioterapia adjuvante versus cirurgia apenas. A quimioterapia mostrou ganho em sobrevida livre de recidiva (SLR) e sobrevida global (SG). A radioterapia isolada mostrou redução do risco de recidiva local de 25% para 16% sem diferença em SLR ou SG.

Krook e cols.⁶ avaliaram 204 pacientes após cirurgia, randomizados para receber radioterapia versus a associação de radioterapia e quimioterapia baseada em fluorouracil. Os resultados são melhores tanto em controle local quanto à distância para o grupo de tratamento combinado.

Norman Wolmark⁷ (NSABP R-02) randomizou pacientes com adenocarcinoma de reto, após a cirurgia, em dois braços: quimioterapia -5FU/LV ou semustina/vincristina/5FU (348 pacientes) ou quimioterapia associado à radioterapia (346 pacientes). Demonstrou-se que a quimioterapia e radioterapia combinadas e de forma adjuvante reduziram a taxa de recorrência local, porém sem aumento de sobrevida global.

Outro trabalho muito importante no cenário do tratamento do câncer de reto foi o de Sauer e cols.⁸ Este trabalho alemão randomizou 799 pacientes, maioria tumores T3 e T4, até 10cm borda anal, e com linfonodos acometidos. A randomização consistia em radioterapia e quimioterapia de infusão contínua de fluorouracil pré ou pós-operatória seguida de mais 4 ciclos de fluorouracil.

Os resultados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Resultados de tratamento pré e pós-operatório (Rxt e QT com 5FU) em tumor de reto (seguimento mediano de 46 meses)

	Pós-operatório	Pré-operatório	Valor de p
Avaliável	394 pacientes	405 pacientes	----
Recidiva local 5 anos	13%	6%	0,006
Sobrevida 5 anos	76%	74%	ns
Toxicidade aguda graus 3 e 4 OMS	40%	27%	0,001
Toxicidade crônica graus 3 e 4 OMS	24%	14%	0,012
Recidiva a distância em 5 anos	38%	36%	ns
Preservação esfíncter	15/78 (20%)	45/116 (39%)	0,04

ns: não significativo

Sauer e cols. concluíram que a modalidade pré-operatória apresenta resultados de sobrevida global e recidiva à distância semelhantes à pós-operatória. Porém em relação às toxicidades aguda e crônica, preservação do esfíncter e recidiva local a modalidade pré-operatória apresenta melhor desempenho.

Estudo polonês avaliou o papel da radioterapia neoadjuvante com ou sem quimioterapia com 5FU. Pacientes com tumores de reto T3 e T4 foram randomizados para receber radioterapia prévia com 50,4Gy associado ou não à quimioterapia baseada em fluorouracil + leucovorin seguido de cirurgia. Os resultados mostraram uma taxa de resposta patológica de 1% x 16% em favor do braço combinado. A preservação do esfíncter foi de 61% e 58% para RXT e QT+RXT, respectivamente. Houve um questionamento em relação a não diferença na preservação do esfíncter a despeito da diferença na resposta patológica (viés cirúrgico?), contudo mostrou-se o benefício da associação de RXT e QT baseada em fluorouracil no tratamento neoadjuvante.⁹

Morten e cols.¹⁰ também avaliaram o papel da quimioterapia associada à radioterapia neoadjuvante, em tumores de reto localmente avançados. A resposta patológica foi de 16% versus 7%, a favor do grupo combinado. As taxas de recorrência local e à distância, 5% versus 7% e 26% versus 39% respectivamente, favoreceram o braço de tratamento combinado. A sobrevida câncer específica foi de 72% versus 55% (p= 0,02), a sobrevida global de 66% x 53% (p=0,09), para RXT e QT versus RXT isolada. O tratamento combinado aumenta controle local e sobrevida câncer específica comparado com radioterapia isolada.

Após avaliação desses trabalhos em tumores de reto locoregionalmente avançados, o tratamento neoadjuvante com radioterapia e quimioterapia baseada em fluorouracil em infusão contínua é o tratamento de eleição.

A ASSOCIAÇÃO DE OXALIPLATINA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE EM TUMORES DE RETO LOCALMENTE AVANÇADOS

Vários trabalhos de fase II avaliaram o papel da oxaliplatina associada à fluorouracil, combinado com radioterapia, no tratamento de tumores de retos localmente avançados.

Jean-Pierre Gerard¹¹ avaliaram a adição de oxaliplatina 130mg/m² ao esquema de fluorouracil 350mg/m²/dia por infusão contínua e leucovorin 100mg/m²/dia, em 30 minutos, e radioterapia (FOLFOR 2), em 40 pacientes T3/T4 (90%) (Lyon R0-04 phase II trial). Esse esquema era administrado nos dias 1 a 5 e 29 a 33 da radioterapia. Os resultados mostraram 15% resposta patológica com-

Tabela 2
Taxa de resposta patológica completa do STAR 01

Estágio patológico	Braço A (N=379)(%)	Braço B (N=368)(%)	Total (N=747)(%)	Valor de p
TONO	60 (16)	57(15)	117 (16)	0,982
T1-2N0	104(27)	103(28)	207(28)	-----
N1-2	92(24)	96(26)	188(25)	0,562
M1	11(3)	2(0,5)	13(2)	0,014

pleta e 30% dos pacientes com poucas células viáveis após cirurgia. Os efeitos colaterais graus 3 e 4 OMS mais comuns são: neutropenia (2,5%), elevação GGT (5%), diarreia, mucosite e retite (5%), fadiga (7,5%); não havia neurotoxicidade graus 3 ou 4, mas 90% grau 1 e 12,5% grau 2.

Estudo holandês fase I-II de 2007 avaliou o papel da adição da oxaliplatina associada à radioterapia e capecitabina. A taxa de resposta patológica completa foi baixa (10%) com um bom perfil de toxicidade.¹²

No congresso Asco de 2008 foi apresentado o resultado de um estudo de fase II de Carlomagno e cols.¹³ avaliando a oxaliplatina e capecitabina associada à radioterapia neoadjuvante em tumores de reto localmente avançados. Esse estudo mostrou uma taxa de 23,8% de resposta patológica completa.

Majem e cols.¹⁴ apresentaram também um fase II com radioterapia, capecitabina e oxaliplatina com uma taxa de resposta patológica completa de 12% e com um perfil de toxicidade aceitável.

Kazmi¹⁵, no congresso da ASCO 2009, apresentou a experiência de sua instituição no Paquistão (*Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Centre*, Lahore, Pakistan) com o tratamento neoadjuvante em tumores de reto T3/T4 com radioterapia associado à quimioterapia com esquema CapOX (capecitabina e oxaliplatina). A resposta patológica foi de 95%, ressecção R0 de 63% e taxa de recorrência local de 32% mostrando valores bem melhores quando comparados com controles históricos.

Há também alguns trabalhos fase III que avaliam a oxaliplatina na modalidade de neoadjuvância em tumores de reto localmente avançados. No “gastrointestinal cancers Symposium 2007” Carlo Aschele mostrou resultados preliminares do STAR (*Studio Terapia Adjuvante Retto*) -01. Esse trabalho fase III avaliou o papel da adição de oxaliplatina à radioterapia e quimioterapia neoadjuvante em 410 pacientes com tumores de reto locoregionalmente avançados. Os braços consistiam em: braço A – fluorouracil 225mg/m²/dia infusão contínua e radioterapia concomitantes; braço B – o mesmo regime acrescido de oxaliplatina 60mg/m²/semana por 6 semanas. Os autores, na época, concluíram que a oxaliplatina não aumentava a severidade dos efeitos cola-

Tabela 3
Resultados do estudo ACCORD

	Braço A RT 4 + Cap (295)	Braço B RT 50 + CapOx (291)
Preop Graus 3 4 d toxicidade	32 (11%)	73 (25%) p< 0,001
Cirurgia realizada	289 (98%)	287 (98,6%)
Preservação esfíncter	218 (75%)	223 (78%)
Morte Pós Op	1 (0,3)	1 (0,3)
M1 (abdome)	12 (4%)	8 (2,8%)
Margem retal positiva	18 (11%)	9 (6%) p=0,12
Taxa de resposta completa	40 (13,8%)	54 (18,8%) p=0,11

terais e nem modificava os planejamentos cirúrgico e/ou radioterápico.

Em 2009, no congresso da ASCO, Carlo Aschele^{16,17} (Departamento de Oncologia clínica, E. O. Ospedali Galliera, Genova, Itália) mostrou a avaliação de resposta patológica e efeitos colaterais do STAR-01. Foram avaliados 747 pacientes e os dois grupos eram bastante balanceados nos braços de randomização. As taxas de toxicidade graus 3 e 4 OMS foram de 8 e 24% para os grupos sem e com oxaliplatina. A taxa de resposta patológica completa encontra-se na Tabela 2. Houve uma incidência maior de efeitos colaterais no grupo da oxaliplatina sem, contudo, haver um aumento na resposta tumoral com a associação da quimioterapia.

Outro estudo que randomizou pacientes, em um fase III multicêntrico, para avaliar a eficácia da adição da oxaliplatina no tratamento neoadjuvante em tumores de reto localmente avançados foi o ACCORD 12/0405 PRODIGE 2. 18 Os grupos dividiam-se em: Braço A – radioterapia 45Gy por 5 semanas, capecitabina (800mg/m²/duas vezes ao dia); Braço B – radioterapia, capecitabina (800mg/m²/duas vezes ao dia) mais oxaliplatina 50mg/m²/semana. Cirurgia com incisão total de mesoreto era realizada 6 semanas após o tratamento combinado. Este estudo foi fechado em julho de 2008 com um total de 598 pacientes. Os resultados encontram-se na Tabela 3. Houve uma maior toxicidade pré-operatória no grupo da oxaliplatina, sem afetar tanto a resposta patológica, como complicações pós-operatórias, taxa de preservação de esfíncter ou programação cirúrgica.

DISCUSSÃO

O tratamento padrão dos tumores de reto locoregionalmente avançados é a quimioterapia baseada em fluorouracil, em infusão contínua, ou capecitabina oral, e radioterapia associada.^{19,20}

A adição de oxaliplatina ao esquema padrão mostrou, em trabalhos de fase II, uma resposta patológica em

torno de 20%, taxa essa que, comparada a controles históricos, não mostra uma grande diferença visto que a maioria dos trabalhos sem a mesma apresenta essa taxa de resposta. A toxicidade é aumentada quando se adiciona a oxaliplatina em diversos trabalhos de fase II sem contudo haver prejuízo em taxas de resposta ou intenção cirúrgica.²¹

Nos dois trabalhos de fase III (STAR e ACCORD 12/0405 PRODIGE 2) o acréscimo da oxaliplatina não demonstrou ganho tanto em resposta patológica quanto em sobrevida. Houve uma diminuição da recidiva à distância mostrada no STAR (3,0% x 0,5% p=0,014), provavelmente pelo papel da oxaliplatina que já demonstrou ser eficaz quando empregada em tumores metastáticos. Tal resultado se justifica talvez pela sua atuação em doença micrometastática.^{22, 23}

À luz dos dias atuais e até a publicação dos resultados maduros dos trabalhos fase III e do NSABP R 04 24 a adição de oxaliplatina à radioterapia e quimioterapia concomitante de forma neoadjuvante em tumores de reto locoregionalmente avançados ainda não está totalmente estabelecida, devendo ser reservada para estudos clínicos.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. The Globocan 2002 database. Available from: <http://www-dep.iarc.fr>;
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2006. Available from: <http://www.cancer.org>;
3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>;
4. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. CA CANCER J. CLIN. 1999;49(1):8-31.
5. Fisher, B.; Wolmark, N.; Rockette, H.; Redmond, C.; Deutsch, M.; Wickerham, D. L.; Fisher, E. R.; Caplan, R.; Jones, J.; Lerner, H.; Gordon, P.; Feldman, M.; Cruz, A.; Legault-Poisson, S.; Wexler, M.; Lawrence, W.; Robidoux, A.; and Other NSABP Investigators. Postoperative Adjuvant Chemotherapy or Radiation Therapy for Rectal Cancer: Results From NSABP Protocol R-01. JNCI Journal of the National Cancer Institute 1988 80(1):21-29; doi:10.1093/jnci/80.1.21.
6. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med. 1991 Mar 14;324(11):709-15. N. ENGL. J.MED. 1991;324(11):709-15.
7. Wolmark, N.; Wieand, H. S.; Hyams, D. M.; Colangelo, L.; Dimitrov, N. V.; Romond, E. H.; Wexler, M.; Prager, D.; Cruz, Jr., A. B.; Gordon, P. H.; Petrelli, N. J.; Deutsch, M.; Mamounas, E.; Wickerham, D. L.; Fisher, E. R.; Rockette, H.; Fisher, B.; Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2000 92(5):388-396;

8. Sauer, R.; Becker, H.; Hohenberger, W.; Rödel, C.; Wittekind, C.; Fietkau, R.; Martus, P.; Tschmelitsch, J.; Hager, E.; Hess, C. F.; Karstens, J.; Liersch, T.; Schmidberger, H.; Raab, R.; for the German Rectal Cancer Study Group N. ENGL. J. MED. 2004;351(17):1731-1740. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer.
9. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP; External Resources; 14. Neoadjuvant Radiochemotherapy for Rectal Cancer. RADIOOTHER. ONCOL. 2004;72:15-24.
10. Morten, B.; Kjell, M. T.; Åke, B.; Elke, B.; Gunilla, F.; Lars, P.; Wiig, J. N.; Per Byström; Bujko, K.; Glimelius, B. Randomized Phase III Study Comparing Preoperative Radiotherapy With Chemoradiotherapy in Nonresectable Rectal Cancer. J.CLIN.ONCOL Aug 1 2008: 3687-3694.
11. Gérard, J.P.; Chapet, O.; Nemoz, C.; Romestaing, P.; Mornex, F.; Coquard, R.; Barbet, N.; Atlan, D.; Adeleine, P.; Freyer G. Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer With High-Dose Radiation and Oxaliplatin-Containing Regimen: The Lyon R0-04 Phase II Trial. J.CLIN.ONCOL. Mar 15 2003: 1119-1124.
12. Hospers, G.A.; Punt, C. J. A.; Tesselaar, M.E.; Cats, E.; Havenga, K.; Leer, J. W. H.; Marijnen, C.A.; Jansen, E.P.; Van Krieken, H. H. J. M.; Wiggers, T.; Van de Velde C. J. H.; Mulder, N. H. Preoperative Chemoradiotherapy with Capecitabine and Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer. A Phase I-II Multicenter Study of the Dutch Colorectal Cancer Group ANN. SURG. ONCOL. 14:2773-2779 (2007)
13. Carlomagno, C.; D' Armiento, F. A.; Cannella, F. L.; De Stefano, A.; Colantuoni, M.; Alfieri, S.; Marra, M.; Totaro, G.; Pepe, S. Neoadjuvant chemoradiation therapy with capecitabine (CAP) plus oxaliplatin (OX) in rectal cancer: Final results of phase II study. ASCO Annual Meeting 2008, abstract N° 4090.
14. Majem, M.; Navarro, M.; Losa, F.; Alonso, V.; Gallen, M.; Benavides, M.; Riviera, F.; Escudero, P.; Massuti, B.; Aranda, E. Phase II clinical Trial of weekly oxaliplatin concurrent with capecitabine plus preoperative radiotherapy in locally advanced resectable rectal cancer. ASCO Annual Meeting 2008, abstract n° 15013.
15. Kazmi, S. S.; Azfar, M.; Syed, A. A.; Yusuf, M.A. Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Centre, Lahore, Pakistan. Oxaliplatin-based neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. ASCO Annual meeting 2009 abstract n° 15102.
16. Aschele, C.; Pinto, C.; Cordio, S.; Rosati, G.; Tagliagambe, A.; Artale, S.; Ambrosini, G.; Lonardi, S.; Boni, L.; Cionini, L. Final safety findings from a randomized phase III trial of preoperative FU-based chemoradiation +/- weekly oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: The STAR (Studio Terapia Adjuvante Retto)-01 randomized trial. ASCO 2009 www.asco.org/ascov2/meetings/abstracts.
17. Aschele, C.; Pinto, C.; Cordio, S.; Rosati, G.; Tagliagambe, A.; Artale, S.; Rosetti, P.; Lonardi, S.; Boni, L.; Cionini, L.; on behalf of STAR Network Investigators; Galliera, E. O.; Orsola Malpighi, A.O. S. Bologna, Italy; Luigi Santo Currò, S. Catania, Italy; Carlo, A.O. S. Potenza, Italy; Carrara, A.S.L. Italy; Granda, O. N.; Milano, Italy; Morgagni-Pierantoni, O.; Forlì, Italy; Istituto Oncologico Veneto, Padova, Italy; Istituto Toscano Tumori, Firenze, Italy; A.O. S. Chiara, Pisa, Italy. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adjuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. Journal of clinical Oncology 27:18s, 2009 (suppl; abstr CR4008);
18. Gerard, J.; Azria, D.; Gourgou-Bourgade, S.; Martel-Laffay, I.; Hennequin, C.; Etienne, P.; Vendrely, V.; Conroy, T.; Francois, E.; Montoto-Grillot, C.; Centre Antoine Lacassagne, Nice, France; Centre Val d'Aurelle, Montpellier, France; Centre Léon Bérard, Lyon, France; Hôpital St

- Louis, Paris, France; Clinique Armoricaïne de Radiologie, St. Brieuc, France; Hôpital St André, Bordeaux, France; Centre Alexis Vautrin, Nancy, France; FNCLCC-BECT, Paris, France. Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap versus RT50-Capox) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC): Results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2. ASCO 2009 www.asco.org/ascov2/meetings/abstracts;
19. Crave and D. Sebag-Montefiore; Leeds Cancer Centre, Cookridge Hospital Lane, Leeds LS16 6QB, UK. CURRENT COLORECTAL CANCER REPORTS. Volume 1, Number 1 / March, 2005.
 20. Avallone, A.; Delrio, P.; Lastoria, S.; Comella, P; Chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer: What is the optimal strategy? EUR.J.CANCER Suppl., Volume 6, Issue 14, October 2008, Pages 70-73.
 21. Ryan, D.P; Niedzwiecki, D.; Phase I/II of preoperative oxaliplatin, fluoruracil, and external-beam radiation therapy in patients locally advanced rectal cancer; Cancer and Leukemia Group B 89901. J.CLIN.ONCOL. 2006, 24;2557-2562.
 22. Goldberg, R. M.; Sargent, D. J.; Morton, R. F.; Fuchs, C. S.; Ramanathan, R. K.; Williamson, S. K.; Findlay, B. P.; Pitot, H. C.; Alberts, S. R.;. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. J.CLIN.ONCOL. Vol 22, No 1 (January 1), 2004: pp. 23-30.
 23. Cassidy, J.; Tabernero, J.; Twelves, C.; Brunet, R.; Butts, C.; Conroy, T.; Debraud, F.; Figer, A.; Grossmann, J.; Sawada, N.; Schöffski, P.; Sobrero, A.; Van Cutsem, E.; Díaz-Rubio E.;. XELOX (Capecitabine Plus Oxaliplatin): Active First-Line Therapy for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J.CLIN.ONCOL., Vol 22, No 11 (June 1), 2004: pp. 2084-2091.
 24. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), Clinical Trials (PDQ®) - National Cancer Institute. NSABP R-04. Phase III Randomized Study of Preoperative Capecitabine and Radiotherapy Versus Fluorouracil and Radiotherapy in Patients With Resectable Rectal Cancer. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq>.