

Radiossensibilização com Fluoropirimidinas Orais em Câncer de Reto

Oral Fluoropyrimidinas as Radiation Sensitizers in Rectal Cancer

Everardo D. Saad*

Paulo M. Hoff**

Resumo

As fluoropirimidinas orais são pró-drogas do fluorouracil (5-FU) e representam uma interessante alternativa às infusões contínuas desta droga. Entre as fluoropirimidinas orais, a combinação da uracila ao tegafur (UFT) e a capecitabina são as mais bem estudadas. Em virtude do efeito radiossensibilizante do 5-FU, diversos estudos vêm sendo conduzidos com o intuito de avaliar a possibilidade de se utilizar o UFT e a capecitabina em associação com a radioterapia externa. Com base no papel do tratamento combinado (radioterapia e quimioterapia baseada em 5-FU) de pacientes com tumores de esôfago, pâncreas e reto, estudos foram conduzidos no Japão, Europa e E.U.A avaliando a substituição do 5-FU por UFT ou capecitabina. Estes estudos vêm demonstrando a segurança desta abordagem promissora. Neste artigo, nós fazemos uma revisão da literatura sobre o uso de fluoropirimidinas orais como radiossensibilizantes.

Palavras-chave

Fluorouracil, Radioterapia, Quimioterapia oral, Câncer de reto.

Abstract

The oral fluoropyrimidines are prodrugs of fluorouracil (5-FU), and represent an attractive alternative to continuous infusions of this drug. Among the oral fluoropyrimidines investigated, the combination of uracil and tegafur (UFT), and capecitabine, have undergone more extensive evaluation. Given the radiation sensitizing properties of 5-FU, several studies investigating the use of UFT or capecitabine combined with external-beam radiation therapy are being conducted. On the basis of the role of combined modality (radiation and 5-FU-based chemotherapy) treatment of patients with esophageal, pancreatic, or rectal tumors, studies have been conducted in Japan, Europe and the US, evaluating the substitution of 5-FU for UFT or capecitabine in these malignancies. These studies have so far demonstrated the safety of this promising approach. In this paper, we summarize the current literature regarding the use of oral fluoropyrimidines as radiation sensitizers.

Key words

Fluorouracil, Tegafur, Drug therapy, Radiotherapy, Colorectal neoplasms

* Grupo Multidisciplinar de Oncologia da Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, SãoPaulo

** Department of Gastrointestinal Medical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

INTRODUÇÃO

A utilização de quimioterápicos para potencialização do efeito da radioterapia externa levou a resultados superiores aos obtidos com radioterapia exclusiva em diversos tipos de câncer, entre eles os de esôfago (1), pâncreas (2) e reto (3). Embora diversas drogas, como a cisplatina, a mitomicina C, a hidroxuréia, o paclitaxel e a gemcitabina tenham propriedades radiosensibilizantes, o fluorouracil (5-FU) continua sendo a droga mais utilizada, isoladamente ou em associação, quando se pretende potencializar o tratamento radioterápico de tumores gastrintestinais. A propriedade radiosensibilizante do 5-FU foi relatada logo após a sua síntese, na década de 50 (4). Com o advento das fluoropirimidinas orais, que são pró-drogas do 5-FU, surgiu um grande interesse no emprego destas drogas como quimioterápicos radiosensibilizantes. Nesta revisão, faremos um apanhado da literatura referente ao uso de fluoropirimidinas orais como radiosensibilizantes em câncer retal, dando ênfase aos estudos já publicados.

RADIOSENSIBILIZAÇÃO PELO 5-FU

Heidelberger e colaboradores, responsáveis pela síntese do 5-FU, relataram o efeito radiosensibilizante da droga em experimentos pré-clínicos em 1958 (4). Posteriormente, diversos experimentos *in vitro* e *in vivo* confirmaram esta propriedade do 5-FU. O mecanismo através do qual o 5-FU potencializa o efeito da radioterapia ainda não foi completamente elucidado, mas parece incluir parada no ciclo celular no início da fase S e interferência com a reparação do dano causado pela radioterapia (5). Os estudos clínicos de radioquimioterapia com 5-FU empregaram a droga por infusão rápida ou por infusão contínua. Num estudo randomizado em pacientes com câncer de reto que receberam radioterapia, o 5-FU por infusão contínua foi superior ao 5-FU por infusão rápida, tanto por reduzir a taxa de recidiva à distância quanto por reduzir a mortalidade (6). Curiosamente, a taxa de recidiva local não foi significativamente reduzida pelo 5-FU em infusão contínua, sugerindo que o benefício deste regime seja devido ao seu efeito sistêmico, e não local. Apesar destes achados, acredita-se que o 5-FU seja sinérgico com a radioterapia, favorecendo o controle local na área irradiada. Em linhagens celulares, existem evidências de que a exposição prolongada ao 5-FU leva a maior citotoxicidade, podendo este efeito ser otimizado se as células são expostas ao 5-FU por 48 horas após a radioterapia (7).

FLUOROPIRIMIDINAS ORAIS: UFT E CAPECITABINA

O 5-FU tem absorção errática quando administrado pela via oral, devido à alta concentração intestinal de diidropirimidina desidrogenase (DPD), a principal enzima na via catabólica do 5-FU (8). Por este motivo, a droga é administrada por via endovenosa, o que requer visitas freqüentes do paciente ao serviço de saúde. Além disso, a administração por infusão contínua requer a colocação de cateteres e o uso de bombas de infusão. As fluoropirimidinas orais são pró-drogas do 5-FU e mimetizam as infusões contínuas daquela droga, representando uma nova opção terapêutica para pacientes com tumores habitualmente tratados com 5-FU (9). Atualmente, as duas fluoropirimidinas orais mais utilizadas são o UFT e capecitabina; outros membros desta classe de drogas, ainda em desenvolvimento clínico, são a combinação de 5-FU oral e eniluracil (10), o S-1 (11), e o BOF-A2 (12).

Tanto o UFT quanto o S-1 têm como componente quimioterápico o tegafur, droga sintetizada na extinta União Soviética, e inicialmente estudada em ensaios clínicos nos E.U.A. na década de 80 (13). Em virtude da grande neurotoxicidade do tegafur endovenoso, a investigação da droga nos E.U.A. foi interrompida. Investigadores japoneses passaram então a estudar o tegafur

administrado por via oral, e conseguiram combiná-lo com diversas substâncias moduladoras de sua atividade. O UFT é a combinação do tegafur e da uracila na proporção molar de 1:4 (14). Após absorção oral, o tegafur é transformado em 5-FU pelo sistema microsomal hepático. A uracila funciona como inibidora competitiva da DPD. Assim, a associação da uracila leva a um maior efeito citotóxico do tegafur, isto é, do 5-FU que resulta de sua metabolização (14). Em virtude da potencialização do efeito do 5-FU pelo ácido fólico (leucovorin) (15), o UFT também foi combinado com o leucovorin. Esta combinação levou ao aumento do efeito citotóxico do UFT em modelos experimentais (16), e também da inibição da enzima timidilato sintetase em tumores gástricos de seres humanos (17).

A capecitabina é uma molécula única, com estrutura de carbamato, biotransformada em 5-FU após uma série de etapas enzimáticas (18). Após absorção oral, a capecitabina é metabolizada por carboxilesterases hepáticas, sendo transformada em 5'-desoxifluorocitidina (5'-DFCR). A seguir, a enzima citidina desaminase, presente no fígado e em tecido tumoral, transforma a 5'-DFCR em desoxifluorouridina (5'-DFUR). A última etapa é a conversão da 5'-DFUR em 5-FU, que ocorre através da ação da enzima timidina fosforilase (TF), expressa preferencialmente em tumores (19).

O UFT é aprovado no Japão e em diversos países europeus. A capecitabina, além de ser disponível no Japão e na Europa, também foi aprovada nos E.U.A., após demonstração de sua eficácia em pacientes com câncer de mama avançado, previamente tratadas com antraciclina e taxanos (20), e após a demonstração de que sua atividade é comparável à da combinação 5-FU/leucovorin em pacientes com câncer colo-retal avançado (21, 22). Tanto o UFT quanto a capecitabina estão disponíveis no Brasil.

ESTUDOS DE UFT/LEUCOVORIN E RADIOTERAPIA

A base racional para a associação do UFT à radioterapia vem do encontro de níveis séricos prolongados de 5-FU após administração oral de UFT (23). Já na década de 80, Byfield e colaboradores foram pioneiros no estudo da associação de tegafur oral e radioterapia. Um estudo de fase I conduzido por esses investigadores demonstrou a factibilidade e tolerância desta combinação (24). Posteriormente, pesquisadores japoneses estudaram a combinação de UFT e radioterapia no tratamento de pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço e esôfago (25, 26), após a obtenção de evidências pré-clínicas de sinergismo entre UFT e radioterapia (27). Estudos norte-americanos recentes, resumidos a seguir, também avaliaram a combinação de UFT, em associação com leucovorin e radioterapia, no tratamento de pacientes com carcinomas de esôfago, pâncreas e reto.

Em virtude do benefício obtido com a associação de 5-FU e cisplatina à radioterapia, no tratamento do câncer de esôfago localmente avançado (1), investigadores da Universidade de Oregon e do Vanderbilt Cancer Center vêm conduzindo um estudo de fase I em que o UFT, combinado ao leucovorin, é associado à cisplatina e à radioterapia para o tratamento de pacientes com câncer de esôfago potencialmente ressecável (5).

Pesquisadores da Universidade do Alabama conduziram um estudo de fase I no qual pacientes com câncer de pâncreas localmente avançado receberam doses progressivamente escalonadas de UFT, doses fixas de leucovorin (90 mg/dia) e radioterapia externa (4500 cGY) (28). A estratégia foi factível, e a dose máxima tolerada (DMT) de UFT não foi, a rigor, atingida. Doses diárias de 300 mg/m² de UFT foram administradas com boa tolerância. Com base nestes resultados, o UFT, combinado com o leucovorin, pode representar uma alternativa às infusões prolongadas de 5-FU, utilizadas por alguns no tratamento do adenocarcinoma de pâncreas localmente avançado (2).

No câncer de reto que invade a parede do órgão (T3 ou T4) ou linfonodos regionais, a radioquimioterapia adjuvante baseada em 5-FU promove aumento de sobrevida global, quando comparada à observação (29) ou à radioterapia isolada (3). Além disso, o uso de infusões contínuas de 5-FU levou a resultados superiores, quando comparados àqueles obtidos com infusões rápidas durante a radioterapia (6). Assim, a combinação de UFT e leucovorin à radioterapia pode ser uma atraente modalidade em pacientes com câncer de reto. Nesses pacientes, tanto o tratamento pós-operatório (adjuvante) quanto o pré-operatório (neoadjuvante) podem ser advogados, não havendo consenso entre os autores de qual a melhor estratégia (30). Não estão disponíveis estudos randomizados que tenham feito a comparação entre o tratamento adjuvante ao neoadjuvante em número suficiente de pacientes para que se possam tirar conclusões definitivas. O estudo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) R03, que não incluiu o número esperado de pacientes, mostrou que o tratamento pré-operatório aumenta as taxas de preservação do esfíncter anal, sem comprometer a curabilidade da doença e sem aumentar a taxa de complicações pós-operatórias (31).

Dois estudos norte-americanos avaliaram a factibilidade da associação de UFT, leucovorin e radioterapia, no tratamento de pacientes com câncer de reto operável. Investigadores do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center e da Universidade da Pensilvânia estão conduzindo um estudo de fase I em que pacientes submetidos à cirurgia recebem, inicialmente, um ciclo de UFT (300 mg/m²/dia por 28 dias) e leucovorin (75 mg/dia). A seguir, coortes subsequentes de pacientes recebem doses escalonadas de UFT (começando com 175 mg/m²/dia) e fixas de leucovorin (75 mg/dia), em associação com radioterapia (5400 cGy). Após a radioquimioterapia, os pacientes recebem mais três ciclos de quimioterapia com UFT e leucovorin (32).

Nós fomos co-autores num estudo de fase I conduzido no M. D. Anderson Cancer Center (33). Naquela instituição, é rotina tratar pacientes com câncer retal operável de forma neoadjuvante (34). Tal tratamento tem como vantagens teóricas o fluxo sanguíneo tumoral intacto, a menor quantidade de intestino delgado no campo de radioterapia e a avaliação *in vivo* da resposta tumoral. Além disso, pode-se tentar oferecer aos pacientes cirurgias que preservem o esfíncter anal, o que só é possível em menos de metade dos casos tratados de forma adjuvante (3,6,35,36). A desvantagem potencial do tratamento neoadjuvante é o risco de super-tratar pacientes com tumores em estágio patológico precoce (T1 e T2), já que a avaliação é feita no pré-operatório por meio de métodos de imagens, limitados em sua capacidade de estadiar de forma acurada os tumores.

Em nosso estudo, 15 pacientes foram tratados, e a DMT de UFT, recomendada para estudos de fase II, foi de 350 mg/m²/dia, em combinação com 90 mg/dia de leucovorin. A quimioterapia foi dada nos mesmos dias em que a radioterapia (dose total de 4500 cGy), ou seja, de segundas às sextas-feiras, por 5 semanas. A toxicidade limitante foi diarreia grau 3, que ocorreu em um de seis pacientes tratados com a DMT. A radioterapia pôde ser administrada em todos os pacientes. Dos 14 pacientes operados, 12 foram submetidos à preservação do esfíncter. A análise patológica mostrou resposta completa em três casos (21%). Após a cirurgia, os pacientes receberam mais 4 ciclos de quimioterapia, que foi em geral bem tolerada (33).

Pesquisadores europeus também conduziram estudos de UFT e leucovorin associados à radioterapia para pacientes com câncer de reto. No entanto esses ensaios clínicos se deram em pacientes com doença irrissecável ou recidivada. Um estudo de fase I alemão está avaliando a segurança de um regime semelhante ao empregado no estudo do M. D. Anderson, em pacientes com recidiva local de câncer de reto (37). Na Espanha, um estudo de fase II em 35 pacientes com tumores de reto recidivado (n=13) ou irrissecável (n=22) demonstrou a

atividade do UFT (300 mg/m²/dia) associado ao leucovorin (30 mg/dia). Ambas as drogas foram dadas por 28 dias consecutivos, simultaneamente à radioterapia pélvica (dose total de 4500 cGy). Já que reduções de doses não foram empregadas, 23% dos pacientes tiveram a quimioterapia interrompida por diarreia grau 3, e tiveram o tratamento completado apenas com radioterapia. Outros efeitos adversos foram leves, e não foi observada toxicidade grau 4. Dos 17 pacientes que obtiveram redução no estadiamento clínico do tumor e que foram operados, três (18%) apresentaram resposta patológica completa.

ESTUDOS DE CAPECITABINA E RADIOTERAPIA

A associação da capecitabina à radioterapia também tem base racional sólida. Além dos prolongados níveis séricos de 5-FU obtidos após a administração oral da capecitabina (39), foi demonstrado que a radioterapia leva ao aumento na produção de TF em tumores, mas não em tecidos normais (40). Com base nestes dados, foi conduzido um estudo de fase I da capecitabina associada à radioterapia pélvica em 36 pacientes com câncer de reto (41). A droga foi dada de forma contínua, duas vezes ao dia, por cerca de 6 semanas, e doses até 1650 mg/m²/dia foram bem toleradas. Efeitos adversos como náuseas, diarreia, reação cutânea à radioterapia, dor abdominal e obstipação foram vistos em até 50% dos pacientes, mas foram de grau 1 ou 2. Diversos grupos continuam a avaliar a combinação de capecitabina e radioterapia no tratamento de pacientes com câncer de reto (42, 43).

CONCLUSÕES

As fluoropirimidinas orais representam uma alternativa às infusões contínuas de 5-FU. Os pacientes parecem preferir o uso de quimioterápicos orais, desde que a eficácia do tratamento não seja comprometida (44). Assim, a associação de drogas orais à radioterapia parece ser uma abordagem promissora no que diz respeito ao tratamento de determinados tumores, tais como os de esôfago, pâncreas e reto. Dentre as diversas fluoropirimidinas orais disponíveis, a combinação de UFT e leucovorin e a capecitabina podem ser associadas à radioterapia externa com boa tolerância. Embora as doses mais adequadas ainda estejam sendo definidas, estudos até agora demonstram a segurança de doses de UFT (300 mg/m²/dia) e leucovorin (75 a 90 mg/dia), bem como de capecitabina (1650 mg/m²/dia), quando associados à radioterapia externa em pacientes com câncer de reto. Além disso, outros quimioterápicos podem ser associados a estas combinações e, num futuro próximo, diversos estudos avaliando essas possíveis combinações deverão ser publicados.

O papel definitivo do UFT e da capecitabina, como substitutos do 5-FU em associação com radioterapia, irá depender, em última análise, do resultado de estudos randomizados. No âmbito da doença metastática, tanto o UFT associado ao leucovorin quanto a capecitabina tiveram sua eficácia comparada à do 5-FU, com resultados que indicaram taxas de resposta semelhantes (22,45,46) ou superiores às do 5-FU (21), e com perfis de toxicidade mais favoráveis e resultados de sobrevida comparáveis. Na doença localizada, o UFT vem sendo comparado ao 5-FU, ambos em associação com leucovorin, no estudo NSABP C-06 (47). A boa tolerabilidade do UFT também levou o NSABP a incluir um braço com a combinação de radioterapia e UFT em seu próximo estudo adjuvante em câncer de reto (NSABP R-04).

REFERÊNCIAS

1. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593-1598.
2. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981; 48:1705-1710.
3. Krook, JE, Moertel, CG, Gunderson, LL, et al: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:709-715.
4. Heidelberger C, Griesbach L, Montag BJ, et al: Studies on fluorinated pyrimidines. II. Effects of transplanted tumors. *Cancer Res* 1958; 18: 305-317.
5. Blanke CD, Teng M, Choy H: The role of UFT in combined-modality therapy *Oncology (Hunting)* 1999; 13 (10 Suppl 5) :47-54.
6. O'Connell, MJ, Martenson, JA, Wieand, HS, et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507.
7. Byfield JE, Calabro-Jones P, Klisak I, et al: Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-Fluorouracil or Ftorafur and X rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1923-1933.
8. Diasio RB, Harris BE: Clinical pharmacology of 5- fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16:215-237.
9. Hoff PM, Royce M, Medgyesy D, et al: Oral fluoropyrimidines. *Semin Oncol* 1999; 26:640-646.
10. Schilsky RL, Hohnaker J, Ratain MJ, et al: Phase I clinical and pharmacologic study of eniluracil plus fluorouracil in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:1450-1457.
11. Hoff PM, Saad ED, Ajani JA, et al: Phase I study with pharmacokinetics of S-1 on an oral daily schedule for 28 days in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2003; 9:134-42.
12. Nemunaitis J, Eager R, Twaddell T, et al: Phase I assessment of the pharmacokinetics, metabolism, and safety of emitefur in patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3423-3434.
13. Hoff, PM, Pazdur, R, Benner, SE, et al: UFT and leucovorin: A review of its clinical development and therapeutic potential in the oral treatment of cancer. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 479-490.
14. Fujii S, Ikenaka K, Fukushima M, et al: Effect of coadministration of uracil or cytosine on the antitumor activity of clinical doses of 1-(2-tetrahydro-furyl)-5-fluorouracil and level of 5-fluorouracil in rodents. *Gann* 1979, 70:209-214.
15. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate. *J. Clin Oncol* 1992; 10:896-903.
16. Okabe, H, Toko, T, Saito, H, et al: Augmentation of the chemotherapeutic effectiveness of UFT, a combination of tegafur (1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil) with uracil by oral 1-leucovorin. *Anticancer Res* 1997; 17:157-164.
17. Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, et al: Thymidylate synthase inhibition by an oral regimen consisting of tegafur-uracil (UFT) and low-dose leucovorin for patients with gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 38:401-405.
18. Dooley M, Goa KL,: Capecitabine. *Drugs* 1999; 58: 69-76.
19. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, et al: Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 291-297.
20. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al: Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-493.
21. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2282-92.
22. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4097-106.
23. Ho, DH, Pazdur, R, Covington, W, et al: Comparison of 5-fluorouracil pharmacokinetics in patients receiving continuous infusion and oral uracil plus N1-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2085-2088.
24. Byfield JE, Sharp TR, Hornbeck CL, et al: Phase I and pharmacologic study of oral ftorafur and X ray therapy in advanced gastrointestinal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 597-602.
25. Okamoto M, Takahashi H, Yao K, et al: Management of hypopharyngeal and cervical esophageal cancer (HCEC): a comparative study of primary-surgical and primary-radiotherapeutic regimens. (in Japanese) *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1995; 98: 571-578.
26. Hamabe Y, Ikuta H, Osawa M, et al: A case of remission of lymphnodes metastasis from esophageal cancer with combination treatment of UFT and radiation. (in Japanese) *Gan To Kagaku Ryoho* 1992; 19: 711-714 (*Jpn J Cancer Chemother*).
27. Yamakawa M, Niibe H, Honjo J, et al: Experimental studies on the combined effect of radiation and UFT 1. Radiosensitizing effect of UFT under single X-ray exposure. (in Japanese) *Gan To Kagaku Ryoho* 1989; 16: 3443-3447. (*Jpn J Cancer Chemother*).
28. Childs HA, III, Spencer Sa, Raben DR, et al: A phase I study of combined UFT plus leucovorin and radiation therapy for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2000; 47: 939-944.
29. Douglas, HO, Jr, Moertel, CG, Mayer, RJ, et al: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1294-1295.
30. Minsky BD: Role of adjuvant therapy in adenocarcinoma of the rectum. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 189-198.

31. Roh MS, Petrelli N, Wieand S, et al. Phase III randomized trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:123a (abstract 490).
32. Minsk BD: Adjuvant postoperative combined-modality therapy for rectal cancer. *Oncology (Hunting)* 1999; 13 (7 Suppl 3): 132-135.
33. Hoff PM, Janjan NA, Saad ED, et al: Phase I study of preoperative oral uracil and tegafur plus leucovorin and radiation therapy in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3529-3534.
34. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese 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 Radit Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1027-1038.
35. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-1472.
36. Tepper, JE, O'Connell, MJ, Petroni, GR, et al: Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2030-2039.
37. Hoffmann W, Schiebe M, Dethling J, et al: UFT plus calcium folinate plus radiotherapy for recurrent rectal cancer. *Oncology (Hunting)* 1999; 13 (7 Suppl 3): 125-126.
38. de la Torre A, Ramos S, Valcarcel FJ, et al: Phase II study of radiochemotherapy with UFT and low-dose oral leucovorin in patients with unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 629-634.
39. Mackean M, Planting A, Twelves C, et al: Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2977-2985.
40. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, et al: X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2948-2953.
41. Dunst J, Reese T, Sutter T, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3983-91.
42. Kim JS, Kim JS, Cho MJ, et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:403-8.
43. Souglakos J, Androulakis N, Mavroudis D, et al. Multicenter dose-finding study of concurrent capecitabine and radiotherapy as adjuvant treatment for operable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1284-7.
- 44 Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al: Patients preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-115.
45. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3605-16.
46. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al: Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3617-27.
47. Smith R, Wieand H, Mamounas E: UFT plus calcium folinate vs 5-FU plus calcium folinate in colon cancer. *Oncology (Hunting)* 1999; 13 (suppl.3): 44-47.