Tidsskriftet Tidsskrift for Den norske legeforening

Nye medikamenter i behandlingen av avansert kolorektalcancer

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

KNUT HARBOE

KJETIL TODNEM

LIOUDMILA ZOTOVA
Senter for klinisk molekylærmedisin

ASBJØRN LIND
Haukeland sykehusapotek

DAGFINN ØGREID*
Email: dagfinn.ogreid@molmed.uib.no
Senter for klinisk molekylærmedisin
og
Onkologisk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Kolorektalcancer er en av de hyppigste årsaker til cancerrelatert morbiditet og mortalitet i vestlige land. I mange år har man behandlet metastasert og avansert kolorektalcancer med 5-fluorouracil, enten alene eller i kombinasjon med leucovorin. Behandlingen har gitt objektiv respons hos 10 – 25 % av pasientene, men har kun hatt moderat effekt på overlevelse.

De siste årene er det testet ut en rekke nye kjemoterapeutika for avansert kolorektalcancer, hvor fase II og fase III kliniske studier har vist en signifikant bedre effekt enn tradisjonell behandling. I tillegg til økt responsrate ser det også ut til at de nye behandlingsregimene gir en betydelig bedret overlevelse enn konvensjonell behandling. Dette gjelder blant annet

tymidylatsyntasehemmere (Tomudex), oxaliplatin og topoisomerasehemmere (Campto), som alle nylig er blitt godkjent i Norge til bruk ved avansert kolorektalcancer.

Vi gir en kort oversikt over det biokjemiske og molekylære grunnlag for de mest aktuelle nye medikamentene og ser på responsrater i nylig utførte kliniske forsøk. Vi forventer at økt bruk av disse nye medikamentene vil bidra til en postiv behandlingsutvikling for avansert kolorektalcancer.

Forekomsten av kolorektalcancer har vist en markert stigning i den vestlige verden etter den annen verdenskrig, og Norge er intet unntak. Siden 1950-tallet har insidensen av kolorektalcancer økt fra ca. 30 til 60 per 100 000, og kolorektalcancer står nå for omkring 15 % av alle nye krefttilfeller her i landet. På verdensbasis er bare lungekreft hyppigere, og i vestlige land er kolorektalcancer en av de ledende årsaker til død – omkring ett av 50 dødsfall skyldes denne kreftsykdommen (1, 2).

De ulike aspektene ved kolorektalcancer, så som patogenese, diagnostikk, behandling o.a., er utførlig beskrevet i et veiledningshefte for leger skrevet av Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe og utgitt som vedlegg til Tidsskrift for Den norske lægeforening i 1999 (3).

Intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (5-FU) har i flere tiår vært den dominerende behandlingen ved metastasert kolorektalcancer (4). I denne artikkelen tar vi for oss medikamenter som er basert på en intravenøs administrasjonsform, men som har en mer spesifikk virkningsmekanisme og/eller andre angrepspunkter i cellenes metabolske prosesser enn 5-FU.

Utfordringer ved intravenøs kjemoterapi

Dersom kolorektalcancer oppdages på et tidlig stadium, kan prognosen være god, men ved fjernmetastaser er femårsoverlevelsen mindre enn 5 % (5). Ved fjernmetastaser er kjemoterapi den dominerende behandling, selv om kurativ reseksjon forsøkes i økende grad ved begrensede metastaser til lever og lunge. Ettersom kjemoterapi ved avansert kolorektalcancer i hovedsak er palliativ, er målet for denne behandlingen først og fremst en begrensning av metastaseringsprosessen. Man ønsker å oppnå en forlenget periode der pasienten er uten symptomer på sykdom og en lindring av eventuelt oppståtte symptomer og dermed bedre livskvalitet. I beste fall vil metastaseringsprosessen kunne stanse opp eller reverseres for en kortere eller lengre periode. Ideelt sett ønsker man altså å oppnå både forlenget levetid og forbedret livskvalitet for disse pasientene. Med tanke på belastninger ved administrasjonsmåte (intravenøs infusjon og sykehusinnleggelse) og de alvorlige bivirkningene man kan se ved bruk av cytotoksiske medikamenter, har livskvaliteten i de senere år fått stadig økende betydning som en viktig faktor ved behandlingsvurderingen av fremskreden kreftsykdom. Med bakgrunn i disse fakta har man intensivert arbeidet med å fremskaffe

medikamenter som både kan administreres på en mer skånsom måte og har færre bivirkninger, samtidig som behandlingseffekten opprettholdes eller forbedres.

5-fluoruracil

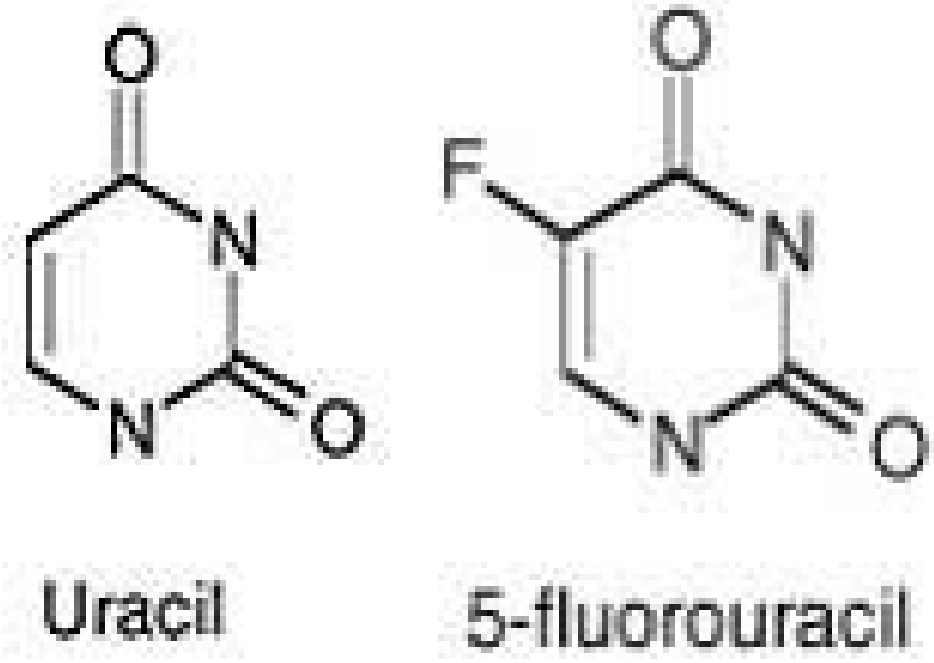
Det er rundt 40 år siden det første gang ble påvist at fluoropyrimidiner har antitumoraktivitet (6). Siden den gang har blant annet 5-FU (fig 1) vært standard behandling for en rekke vanlige solide tumorer, for eksempel ovarial-, hode- og hals-, bryst- og kolorektalkarsinomer (7).

5-FU omdannes intracellulært til ulike aktive nukleotid-derivater. 5-fluorodeoxyuridylat (5-FdUMP) er en kompetitiv inhibitor av enzymet tymidylatsyntase. Tymidylatsyntase er det hastighetsbestemmende enzym i de novo-syntesen av tymidinnukleotider. Dermed oppnås hemming av DNA-syntesen samt induksjon av apoptose (programmert celledød).

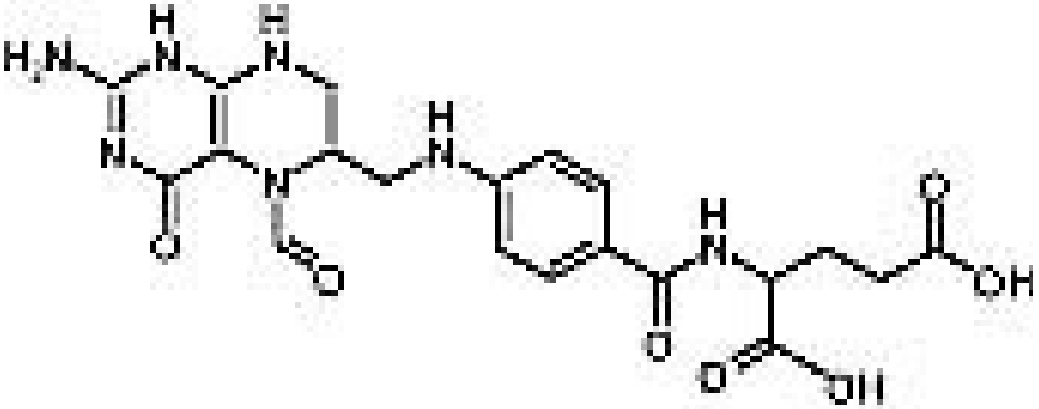
Den primære cytotoksiske effekten av 5-FU forsterkes av folinat (leucovorin) (fig 2). Leucovorin modulerer bindingssetet på tymidylatsyntase slik at det binder kovalent til 5-FdUMP og forlenger antitumoreffekten. I tillegg kan de alternative metabolittene fluorouridintrifosfat (5-FUTP) og 5-fluorodeoksyuridintrifosfat (5-FdUTP) føre til henholdsvis hemming av proteinsyntesen ved inkorporering i RNA og brudd i DNA-tråden ved inkorporering av nukleotider. Det er imidlertid mer usikkert i hvor stor grad dette bidrar til aktiviteten og toksisiteten til 5-FU (8).

Effekten av behandlingen med 5-FU er undersøkt i en rekke fase III-forsøk og metaanalyse av disse (9 – 12). Objektiv respons kan observeres hos mellom 10 % og 25 % av pasientene, mens subjektiv remisjon og bedring i livskvalitet rapporteres hos 40 – 50 %. Imidlertid er det kun moderat effekt på levetiden, og median overlevelse ligger ved de fleste fase III-studier i området 9 – 12 måneder, sammenliknet med median overlevelse på seks måneder hos ubehandlede pasienter («beste symptomlindrende behandling») (13, 14).

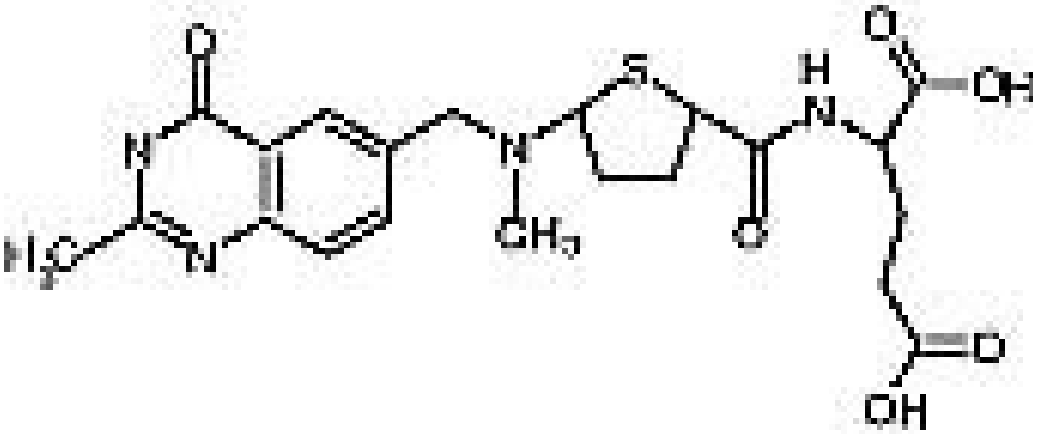
Den aktuelle innvirkningen på DNA-syntese og metabolisme kan gi betydelige systemiske effekter. Mest alvorlig er beinmargstoksisitet, men dette sees sjelden ved det nordiske regimet (15), som innebærer 5-FU (500 mg/m ^{2}) gitt som bolusinfusjon eller bolusinjeksjon (mindre enn 5 min) i kombinasjon med leucovorin (60 mg/m ^{2}), som gis 20 – 30 minutter etter 5-FU. Dette gis to påfølgende dager hver andre uke. Av andre viktige dosebegrensende bivirkninger kan nevnes gastrointestinale plager som kvalme, diaré og stomatitt, samt rennende øyne og nese og hånd-fot-syndromet. En sjelden gang kan det også observeres toksisk kolitt.



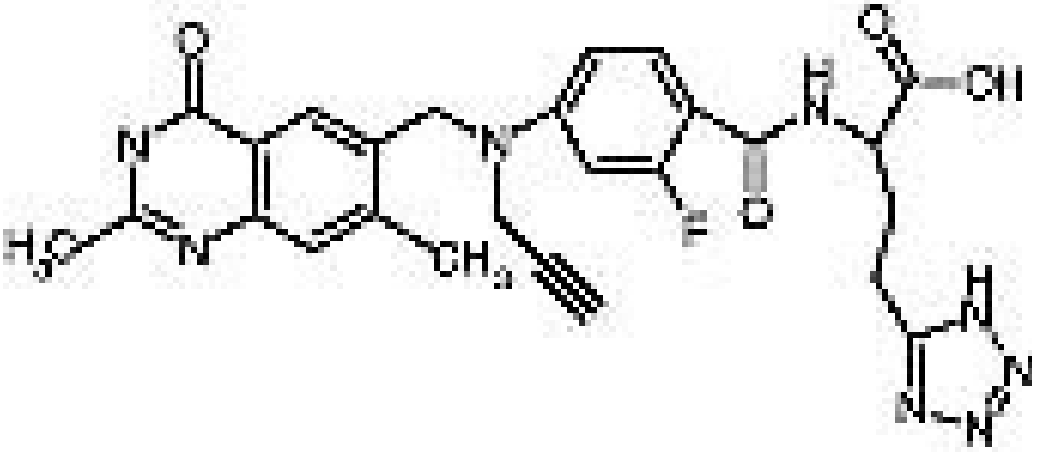
Figur 1 Kjemisk struktur for uracil og 5-FU



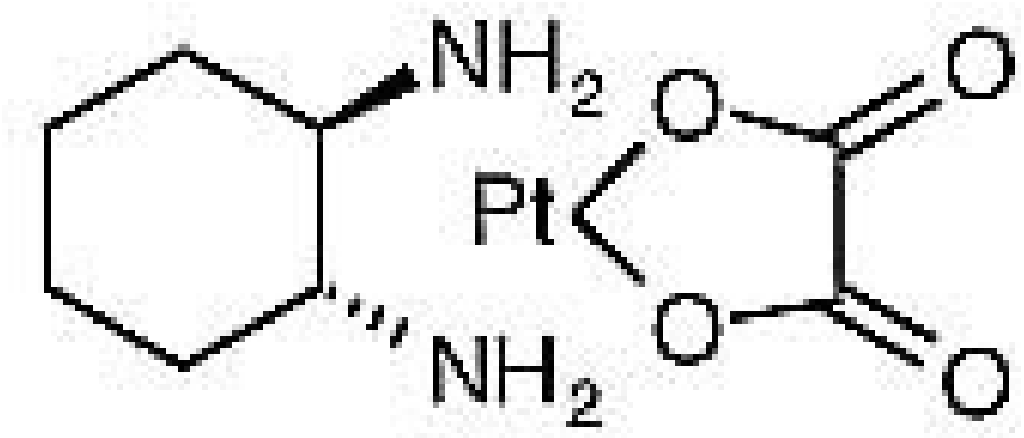
Figur 2 Kjemisk struktur for leucovorin



Figur 3 Kjemisk struktur for raltitrexed



Figur 4 Kjemisk struktur for ZD9331



Figur 5 Kjemisk struktur for oxaliplatin

Tymidylatsyntaseinhibitorer

5-FU binder leucovorin (folinat) til tymidylatsyntase og forsterker bindingen av 5-FdUMP til tymidylatsyntase. Denne observasjonen var en av hovedårsakene til at man i 1980-årene startet utviklingen av folatbaserte inhibitorer av tymidylatsyntase. Den viktigste egenskapen til disse nye inhibitorene av tymidylatsyntase er deres spesifisitet, fordi de bivirkninger som er assosiert med inkorporering av 5-FU-derivater i nukleinsyrene reduseres. Man har dermed større kontroll med bivirkninger og et håp om bedre effekt av behandlingen. De to medikamentene som vil bli omtalt her er raltitrexed og ZD9331 (fig 3, fig 4).

Raltitrexed er en videreutvikling av CB37170 (16), som var den første folatbaserte tymidylatsyntaseinhibitoren som ble testet klinisk. Raltitrexed har færre bivirkninger og en biologisk aktivitet som er i samme størrelsesorden som intravenøs 5-FU og leucovorin. En fase II-studie med 172 pasienter viste en responsrate på 26 % (95 % konfidensintervall (KI) 19 – 33 %) (17) ved en dosering på 3 mg/m ^{2} . Denne studien ledet frem til flere fase III-studier. Den første av disse randomiserte 439 pasienter til enten å motta raltitrexed eller 5-FU og leucovorin. Resultatene viste en responsrate for raltitrexed på 19 %, mot 17 % for 5-FU/leucovorin. Tid til progrediering var henholdsvis 4,7 og 3,6 måneder (18). Pasientene som fikk raltitrexed, opplevde mer kvalme, men

innleggelsestid i sykehus ble redusert sammenliknet med 5-FU-regimet. De vanligste bivirkninger ved behandling med raltitrexed er kvalme, oppkast, diaré, leukopeni og trombocytopeni (19).

Som et forsøk på å trekke inn livskvalitet som en viktig tilleggsfaktor i vurderingen av behandlingen, er det blitt utført en preferansestudie der 82 pasienter deltok (20). Denne viste at en stor andel av pasientene foretrakk bivirkningsprofilen og administrasjonsformen til raltitrexed. Omkring 90 % oppgav at de ville foretrekke raltitrexed etter en samlet vurdering av bivirkningsprofil og administrasjonsform. Livskvalitet er også forsøkt undersøkt og sammenliknet hos pasienter som har stått på behandling over tid. Disse undersøkelsene (18) kan tyde på at raltitrexed har en noe mindre alvorlig innvirkning på livskvaliteten enn ulike 5-FU-regimer. Tendensen er her imidlertid mindre klar enn det man kunne forvente ut fra preferansestudien. På bakgrunn av de utførte fase III-studiene er raltitrexed (Tomudex) nå registrert i Norge til bruk for pasienter der det av ulike grunner ikke er ønskelig å behandle med 5-FU.

ZD9331 er en annen ny tymidylatsyntaseinhibitor som blir testet i fase I- og fase II-studier. ZD9331 er lipofobt, og stoffet vil i liten grad diffundere passivt inn i cellene. Transportproteinet «redusert folatbærer» transporterer ZD9331 aktivt inn i cellene. Man har holdepunkt for at transportproteinet blir syntetisert i større grad i tumorceller enn i normale celler (21). Dette vil teoretisk sett føre til økt innpumping i neoplastiske celler og dermed økt tumorspesifisitet. Tymidylatsyntaseinhibitoren raltitrexed er et «prodrug» for sin polyglutamatform, som er langt mer potent enn den ikke-polyglutamerte formen. ZD9331 gjennomgår ikke polyglutamering intracellulært, og er derfor like potent i alle tumorceller, uavhengig av om cellene har et aktivt polyglutameringsapparat eller ikke. ZD9331 har en lang halveringstid (gjennomsnitt 92 timer), avhengig av pasientens evne til utskilling av substansen.

Frem til januar 1999 hadde man behandlet 47 pasienter med ZD9331 (mellom én og 11 sykluser). Man har på grunnlag av fase I-data valgt å gi 130 mg ZD9331 per m^2 kroppsoverflate (30 minutters infusjoner dag 1 og dag 8) hver tredje uke i planlagte fase II- og III-studier. Dette regimet ser ut til å gi tumorrespons samtidig som det tolereres godt. De vanligste toksiske effektene ser ut til å være myelosuppresjon med nøytropeni og trombocytopeni. Det har også vært rapportert diaré, kvalme og oppkast, eksantemer, slapphet og forbigående stigning av leverenzymer.

Oxaliplatin

Oxaliplatin (fig 5) er et medikament med liknende virkningsmekanisme som cisplatin, ved at det binder seg til DNA og dermed hindrer transkripsjon og replikasjon. Dette skjer ved at oxaliplatin danner kryssbindinger mellom to nærliggende guaninbaser eller mellom to nærliggende guanin-adenin-basepar.

Oxaliplatin er vist å ha effekt alene, både hos pasienter som er refraktære til behandling med fluoropyrimidiner og hos pasienter som er tidligere ubehandlet, men de mest lovende resultatene er fremkommet i studier der oxaliplatin gis i kombinasjon med 5-FU og leucovorin.

Monoterapistudier har vist at oxaliplatin hadde effekt på pasienter med dokumentert progrediering etter behandlingsresistens for fluoropyrimidiner. Responsraten var ca. 10 % i flere studier, og 24 – 40 % av pasientene hadde stabil sykdom med median overlevelse på 8,5 til ni måneder (22). Hos tidligere ubehandlede pasienter var responsraten 27 % (95 % KI 14 % – 44 %), med median varighet av respons på 195 dager og median tid til progrediering på 127 dager (23).

Kombinasjonen av oxaliplatin med 5-FU og leucovorin ser ut til å være enda mer lovende hos pasienter som er refraktære til vanlig behandling med 5-FU. Her er det gjort to studier som viser responsrater på henholdsvis 46 % (24) og 27 % (25). Kronomodulert infusjon med oxaliplatin er en spennende behandlingsform, som i nyere studier har vist konsistente responsrater på mellom 50 % og 67 % (26, 27).

Hos tidligere ubehandlede pasienter med metastasert kolorektalcancer har det vært gjennomført en fase III-studie der man sammenlikner oxaliplatin med 5-FU og leucovorin mot 5-FU og leucovorin. 200 pasienter var med i undersøkelsen, som viste en signifikant forskjell i responsratene for de to regimene. For regimet med oxaliplatin var responsraten på 53 %, mens den for behandling uten oxaliplatin var på 16 % (28). Den dosebegrensende bivirkning er en kumulativ, doserelatert og reversibel perifer sensorisk nevropati, karakterisert ved dysestesi og/eller distal parestesi som ofte forverres ved kulde. Det rapporteres også om kvalme og oppkast de første ett til to døgn etter administrasjon (29).

Topoisomerase I-inhibitorer

Topoisomeraser er nukleære enzymer som deltar i såkalt topologisk kontroll ved transkripsjon og replikasjon av DNA. Et medikament som påvirker topoisomeraser, irinotecan (CPT-11, Campto) er i bruk i Norge i dag. Irinotecan inhiberer topoisomerase I, slik at celledelingen hemmes.

CPT-11 omdannes til tre metabolitter, hvor 7-ethyl-10-hydroksy-camtothecin (SN-38) er den aktive. De andre to, SN-38G og APC, er begge inaktive. Hvor mye APC som dannes fra SN-38, er avhengig av enzymet CYP3A4. Enzymets aktivitet er forskjellig hos forskjellige pasienter og på ulike tidspunkter hos samme pasient (30). Enzymet UGT1A1 glukoronerer SN-38. Etter glukoroneringen skilles SN-38G ut med gallen (31). UGT1A1 kan også finnes i svulsten, noe som vil resultere i en lavere aktivitet av CPT-11 i denne (32 – 35).

I fase II-studier har CPT-11 hatt virkning hos pasienter som er refraktære til behandling med 5-FU. Responsraten har variert mellom 13 % og 22 % (36 – 41). Bivirkningene ved bruk av CPT-11 kan være alvorlige, spesielt med henblikk på diaré, hvor man ofte observerer grad 3-4-toksisitet (15). I tillegg ser man ofte kvalme, oppkast og myelosuppresjon.

På ASCO-møtet i 1999 (American Society of Clinical Oncology) ble det presentert to fase III-studier med CPT-11 som det sentrale medikament. I en studie fra USA sammenliknet man CPT-11/leucovorin/5-FU, 5-FU/leucovorin og CPT-11 alene. Resultatene viste en responsrate på henholdsvis 49 %, 27 % og 29 % (n = 222, 221, 223, p< 0,001) (Saltz LB, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Weekly irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV), and fluorouracil (FU) is superior to daily · 5 LV/FU in patients (PTS) with previously untreated metastatic colorectal cancer (CRC)). I en annen studie fra Europa sammenliknet man CPT-11/5-FU/leucovorin med 5-FU/leucovorin. Her viser foreløpige resultater en responsrate på henholdsvis 39 % og 22 % (42). Disse resultatene tyder altså på en signifikant økt responsrate ved bruk av de aktuelle polyterapiregimene i forhold til bruk av det mer tradisjonelle 5-FU/leucovorin-regimet. Responsrate, overlevelse og livskvalitet ved bruk av CPT-11 i ulike kombinasjoner undersøkes nå i en rekke studier.

Konklusjon

Gjennom de siste års søken etter nye medikamenter i behandling av kolorektalcancer er flere lovende stoffer blitt tilgjengelige for utprøvning i kliniske studier og i rutinebehandling. Dette gjelder blant annet de såkalte tymidylatsyntaseinhibitorene, som er mer spesifikke i sin virkningsmekanisme enn 5-FU. Medikamentene metaboliseres ikke på samme måte som 5-FU og gir mindre variasjon i plasmakonsentrasjon og enklere behandlingsregimer. Enklere doseringsregimer kan gi økt livskvalitet for pasientene. Slik kan man spare ressurser og frigjøre midler til andre viktige oppgaver innen kreftbehandling og kreftomsorg.

Oxaliplatin er et annet lovende medikament som har effekt hos pasienter som er refraktære til 5-FU og som har høy responsrate hos pasienter som ikke tidligere er behandlet for sin metastatiske sykdom. CPT-11 kan virke hos pasienter som ikke responderer på annen medikasjon. Nylig publiserte fase III-studier viser at virkningen av CPT-11 kan bedres i kombinasjon med 5-FU og leucovorin.

De nye medikamentene viser både gode responsrater og betydelig bedring av overlevelse hos pasienter med metastatisk sykdom. Medikamentene testes også ut i adjuvante protokoller, og man vil om kort tid få svar på om de også kan hindre tilbakefall eller metastasering av kreftsykdommen. I den nærmeste fremtid forventer vi at dagens anbefalinger for både adjuvant og palliativ kjemoterapi ved kolorektalcancer vil bli erstattet av regimer som inkluderer de omtalte nye medikamentene.

Vi takker kolleger ved onkologisk avdeling for verdifulle synspunkter og kommentarer under utarbeidingen av manuskriptet.

LITTERATUR

1. Esteve J, Kricker A, Ferlay J, Parkin DM. Facts and figures of cancer in the European Community. IARC, 1993.

2. Lynn AG, Ries MS. Top five cancers for females and males in the US. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 867.

3. Tveit KM, Bergan A, Dahl O, Giercksky KE, Myrvold H, Norum J et al, red. Kolorektalcancer og analcancer. En veiledning for leger. Oslo: Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe, 1999.

4. Ansfield F, Klotz J, Nealon T, Ramirez G, Minton J, Hill G et al. A phase III study comparing the clinical utility of four regimens of 5-fluorouracil: a preliminary report. Cancer 1977; 39: 34 – 40.

5. Sinicrope FA, Sugarman SM. Role of adjuvant therapy in surgical resected colorectal carcinoma. Gastroenterology 1995; 109: 984 – 93.

6. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, Mooren D, Griefbach L, Duschinsky R et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. Nature 1957; 179: 663 – 6.

7. Lokich J. Infusional 5-FU: historical evolution, rationale and clinical experience. Oncology 1998; 12 (suppl 7): 19 – 22.

8. Schilsky RL. Biochemical and clinical pharmacology of 5-fluorouracil. Oncology 1998; 12 (suppl 7): 13 – 8.

9. Seifert P, Baker LH, Reed ML, Vaitkevicius VK. Comparison of continuously infused 5-fluorouracil with bolus injection in patients with colorectal adenocarcinoma. Cancer 1975; 36: 123 – 8.

10. Rougier PH, Paillot B, Laplanche A, Morvan F, Seitz JF, Rekacewicz C et al. 5-fluorouracil (5-FU) continuous intravenous infusion compared with bolus administration. Final results of a randomised trial in metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1997; 33: 1789 – 93.

11. Hansen RM, Ryan L, Anderson T, Krzywda B, Quebbeman E, Benson A 3rd et al. Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 668 – 74.

12. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 301 – 8.

13. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. BMJ 1993; 306: 752 – 5.

14. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Haglund U, Nyren O, Pahlman L et al. Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. Ann Oncol 1995; 6: 267 – 74.

15. Skylstad D, Sørbye H, Småland R. Palliativ cytostatikabehanding av metastaserende cancer coli/recti i allmennpraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 3969 – 72.

16. Calvert H. Clinical developments with folate-based thymidylate synthase inhibitors. New agents for colon cancer. Kompendium. Philadelphia: American Society of Clinical Oncology, 1998: 295 – 9. hilary-calvert@newcastle.ac.uk

17. Zalcberg JR, Cunningham D, Van Cutsem E, Franüois E, Schornagel J, Adenis A et al. ZD1694: a novel thymidylate synthase inhibitor with substantial activity in the treatment of patiens with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 716 – 21.

18. Cunningham D, Zalcberg JR, Rath U, Oliver I, van Cutsem E, Svensson C et al. Final results of a randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. Ann Oncol 1996; 7: 961 – 5.

19. Felleskatalog over farmasøytiske spesialpreparater 1999. 41. utg. Oslo: Felleskatalogen AS, 1473 – 5.

20. Annals of Oncology 1998; 9 (suppl. 4): 35 Abs 166P 23rd. ESMO (European Society of Medical Oncology), Athen 1998, email annals @esmo.org

21. Sirotnak FM. Perspectives in cancer research. Obligate genetic expression in tumour cells of a foetal membrane property mediating «folate» transport: biological significance and implications for therapy of human cancer. Cancer Res 1985; 45: 3992 – 4000.

22. Machover D, Diaz-Rubio E, de Gramont A, Schilf A, Gastiaburu JJ, Brienza S et al. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin(L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal cacinoma who were resistant to previous tratment with fluoropyrimidines. Ann Oncol 1996; 7: 95 – 8.

23. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, Borel C, Bertheault-Cvitkovic F, Seitz JF et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. J Clin Oncol 1998; 16: 2739 – 44.

24. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, Louvet C, Andre T, Varette C et al. Oxaliplatin with high dose leucovorin and 5-fluorouracil 48 hour continous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1997; 33: 214 – 9.

25. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-

fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. Eur J Cancer 1999; 35: 1338 – 42.

26. Levi F, Zidani R, Misset JL for the International Organization for Cancer Chronotherapy. Randomized multicentre trial of cronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. Lancet 1997; 350: 681 – 6.

27. Levi F. Chronotherapy for gastrointestinal cancers. Curr Opin Oncol 1996; 8: 334 – 41.

28. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 136 – 47.

29. Extra JM, Espie M, Calvo F, Ferme C, Mignot L, Marty M. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1990; 25: 299 – 303.

30. Rivory LP, Haaz MC, Canal P, Lokiec F, Armand JP, Robert J. Pharmacokinetic interrelationships of irinotecan (CPT-11) and its three major plasma metabolites in patients enrolled in phase I/II trials. Clin Cancer Res 1997; 3: 1261 – 6.

31. Bosma PJ, Seppen J, Goldhorn B, Bakker C, Oude Elferink RP, Chowdhury JR et al. Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. J Biol Chem 1994; 269: 17960 – 4.

32. Massaad L, Chabot GG, Toussaint C, Koscielny S, Morizet J, Bissery MC et al. Influence of tumor size on the main drug-metabolizing enzyme systems in mouse colon adenocarcinoma Co38. Cancer Chemother Pharmacol 1994; 34: 497 – 502.

33. Franklin TJ, Jacobs V, Bruneau P, Ple P. Glucuronidation by human colorectal adenocacinoma cells as a mechanism of resistance to mycophenolic acid. Adv Enzyme Regul 1995; 35: 91 – 100.

34. Strassburg CP, Manns MP, Tukey RH. Differential down-regulation of the UDP-glucuronosyltransferase 1A locus is an early event in human liver and biliary cancer. Cancer Res 1997; 57: 2679 – 85.

35. Rekha GK, Sladek NE. Multienzyme-mediated stable and transient multidrug resistance and collateral sensitivity induced by xenobiotics. Cancer Chemother Pharmacol 1997; 40: 215 – 24.

36. Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, Nakao I, Futatsuki K, Sakata Y et al. Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. J Clin Oncol 1993; 11: 909 – 13.

37. Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB, Huang Y, Tong WP, Chou TC et al. Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 709 – 15.

38. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, Burris HA 3rd, Nelson J, Hilsenbeck SG et al. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 1128 – 35.

39. Rougier P, Bugat R, Douillard JY, Culine S, Suc E, Brunet P et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy nave patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 15: 251 – 60.

40. Pitot HC, Wender DB, O"Connell MJ, Schroeder G, Goldberg RM, Rubin J et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1997; 15: 2910 – 9.

41. Rothenberg ML, Cox JV, DeVore RF, Hainsworth JD, Pazdur R, Rivkin SE et al. A multicenter, phase II trial of weekly irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated colorectal carcinoma. Cancer 1999; 85: 786 – 95.

42. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. Lancet 2000; 355: 1041 – 7.

Publisert: 30. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2025. Lastet ned fra tidsskriftet.no 25. desember 2025.