

Palliativ kjemoterapi og strålebehandling ved metastatisk kolorektal cancer

Sammendrag

Bakgrunn. Hvert år diagnostiseres 3 450 nye tilfeller av kolorektal cancer i Norge. Halvparten av pasientene vil utvikle metastaser. Palliativ kjemoterapi og strålebehandling kan gi forlenget sykdoms- og symptomkontroll i de tilfellene der helbredelse ikke er siktemålet.

Material og metode. Artikkelen er basert på publikasjoner identifisert via søk i PubMed, samt på kongressabstrakter for de siste par årene, og egen kjennskap til faglitteraturen.

Resultater og fortolkning. Ved metastatisk kolorektal cancer må det avklares om metastasene er operable, eventuelt kan bli operable sekundært etter regress ved kjemoterapi. Intensjonen ved palliativ kjemoterapi er å forlenge overlevelsen og opprettholde livskvaliteten. 5-FU/kalsiumfolinat kombinert med oksaliplatin eller irinotecan er førstelinjes behandling hos de fleste pasienter under 75 år. De fleste erfarer en tilbakegang eller en stabilisering av sykdommen. Median overlevelse er i underkant av to år. Bevacizumab sammen med irinotecan er et førstelinjes behandlingsalternativ. Hos eldre pasienter foretas det en individuell vurdering. Halvparten av de pasientene som har gjennomgått førstelinjes behandling, vil få andrelinjes kjemoterapi. Cetuximab kombinert med irinotecan kan vurderes som tredje linjes behandling. De vanligste indikasjonene for palliativ strålebehandling er inoperabel rectumcancer, lokalt residiv og metastaser til skjelett eller hjerne.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Halfdan Sørbye
halfdan.sorbye@helse-bergen.no
Kreftavdelingen
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen

Morten Brændengen
Kreftsenetret
Ullevål universitetssykehus

Lise Balteskard
Kreftavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge

Kolorektal cancer er samlet sett den nest hyppigst forekommende kreftsykdommen i Norge, og i 2005 ble det diagnostisert rundt 3 450 nye tilfeller. Omtrent 30 % av pasientene har metastaser ved diagnosetidspunktet, mens ytterligere 20 % vil utvikle metastaser i sykdomsforløpet. De vanligste metastaselokalisasjonene er lever (75 %), lunge (30 %) og lymfeknuter (20–25 %). Der kurativ behandling ikke er oppnåelig, kan palliativ behandling med enten kjemoterapi eller strålebehandling gi forlenget overlevelse, og bedret sykdoms- og symptomkontroll i den gjenværende levetiden.

Materiale og metode

Artikkelen baserer seg på publikasjoner om kjemoterapi og strålebehandling ved metastaserende kolorektal cancer identifisert via søk i PubMed og kongressabstrakter frem til februar 2007, forfatternes egen forskning og kliniske erfaring inne feltet, samt norske retningslinjer anbefalt av Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) (1).

Palliativ kjemoterapi

Kjemoterapi ved metastaserende kolorektal cancer har hos de fleste et palliativt siktemål. Et unntak er adjuvant kjemoterapi som er en tilleggsbehandling til kirurgi med intensjon om helbredelse. Intensjonen ved palliativ kjemoterapi er å forlenge overlevelsen samt å opprettholde en tilfredsstillende symptomlindring og dermed en bedret livskvalitet. Studier viser at palliativ kjemoterapi vanligvis ikke forringer livskvaliteten, men sørger for at denne opprettholdes (2). Nyttverdien av kjemoterapi måles best ved forskjeller i tid til progrediering og median overlevelse. I henhold til Norsk kreftplan (1997) bør median overlevelsesgevinst være på mer enn tre måneder før standardbehandlingen endres (3).

Vurderinger før oppstart av kjemoterapi
Alle pasienter bør vurderes for kurativt rettet kirurgi når sykdommen er begrenset til le-

ver, lunge eller bukhirner. Pasientens mulighet for sekundær kirurgi forutsatt regress av metastasene, skal være diskutert i et multidisiplinært team med onkolog, (lever)kirurg og radiolog. Når ikke-resektable fjernmetastaser påvises samtidig med primærtumor, må man ut fra symptomer/truende symptomer og forventet levetid vurdere nødvendigheten av å operere primærtumor.

De fleste pasienter med metastaser vil være aktuelle for behandling med palliativ kjemoterapi. Et unntak er hvis allmenntilstanden er meget dårlig. Vanligvis gis ikke kjemoterapi når pasienten er sengeliggende mer enn halve dagen (WHO funksjonsstatus > 2). Likeledes kan nyre- og leversvikt sette begrensninger for behandling. Når det gjelder alder, satte man tidligere en øvre aldersgrense ved 75 år. I dag vurderer man den biologiske alder for den enkelte pasient. Sannsynligvis underbehandles de eldre. Korrigert for allmenntilstand og komorbiditet har eldre pasienter like mye nytte av behandling som yngre, og samme grad av bivirkninger (4).

Kjemoterapi startes vanligvis umiddelbart ved påvisning av metastaser. Det er levetidsgevinst og bedret livskvalitet ved behandling i asymptomatisk fase sammenliknet med det å vente til pasienten får symptomer (2). Pasientens symptomer, sykdomsutbredelse og blodprøver kan ved oppstart av kjemoterapi si noe om sannsynligheten for effekt av behandlingen og prognose med tanke på gjenværende levetid. De viktigste negative prognostiske faktorer er redusert allmenntilstand, metastase til mer enn ett organ, forhøyet nivå av alkalisk fosfatase, trombocytose, leukocytose og forhøyet konsentrasjon av laktatdehydrogenase (5). Disse prognostiske faktorene kan gi store utslag i overlevelse. I en nordisk studie hvor

Hovedbudskap

- Alle pasienter med metastatisk kolorektal cancer bør vurderes for palliativ kjemoterapi
- De fleste vil respondere på behandlingen
- Palliativ kjemoterapi forlenger livet og opprettholder vanligvis livskvaliteten
- Palliativ strålebehandling er særlig aktuelt ved inoperabel rectumcancer, skjelett- og hjernemetastase

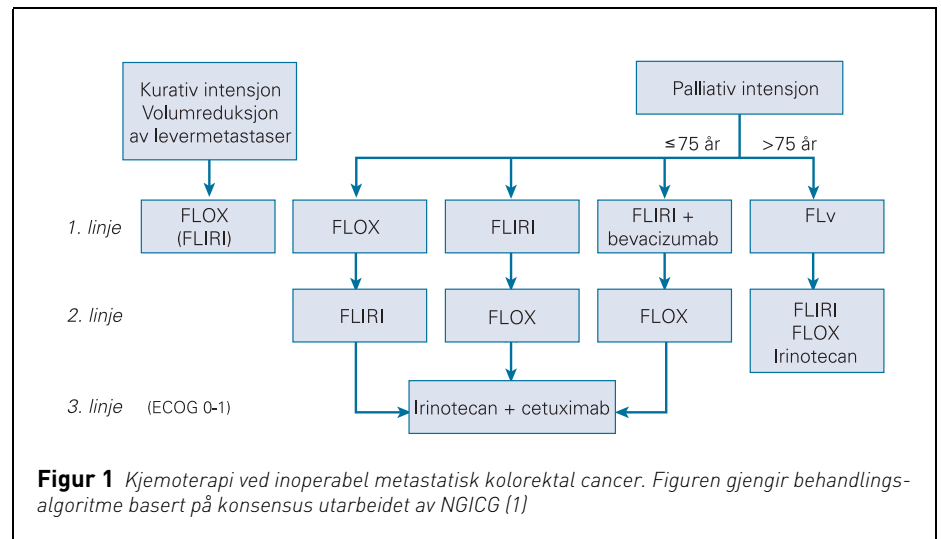
pasienter fikk samme kjemoterapi var gjennomsnittlig overlevelse 20 måneder om pasienten hadde normale verdier av trombocytter og alkalisk fosfatase, men kun ti måneder dersom begge var forhøyet (6).

Kjemoterapi

5-FU/kalsiumfolinat kombinert med oksaliplatin eller irinotecan er for tiden å betrakte som førstelinjes behandling hos de fleste pasienter yngre enn 75 år (1, 7) (fig 1). En rekke ulike regimer av kombinert 5-FU og kalsiumfolinat har vært anvendt. Kalsiumfolinat gir økt binding av 5-FU til målenzymet tymidylatsyntase, og derved økt effekt. I Norden har det vært anvendt et regime (Nordisk Flv) med 5-FU gitt som bolusinfusjon (varighet mindre enn fem minutter) kombinert med kalsiumfolinat etter 20–30 minutter (8). Nordisk Flv kombinert med oksaliplatin betegnes FLOX, Nordisk Flv med irinotecan FLIRI (tab 1) (6–11). FOLFOX, FOLFIRI og XELOX er alternative regimer.

En nordisk fase III-studie som sammenliknet FLIRI og FOLFOX, viste ingen forskjell i tid til progrediering eller overlevelse (12). Effektmessig vurderes 5-FU i kombinasjon med henholdsvis irinotecan og oksaliplatin å være likeverdige, idet begge gir responsrater nær 50 %, median tid til progrediering 7–8 måneder og median overlevelse 17–19 måneder (6, 7, 9, 10). Er målsettingen volumreduksjon av metastaser for senere kirurgi, vil mange likevel foretrekke et oksaliplatinbasert regime, da disse ofte har en høyere responsrate. Kombinasjonsregimene gir lengre levetid og nær doblet responsrate sammenliknet med 5-FU/kalsiumfolinat alene, og 90 % av pasientene får en tilbakegang eller stabilisering av sykdommen.

I nyere studier har man forsøkt å gi kombinasjon av alle tre medikamentene i førstelinje (irinotecan + oksaliplatin + 5-FU). Deresom man av ulike grunner (alder, redusert lever-/nyrefunksjon) gir førstelinjes behan-



ling med 5-FU/kalsiumfolinat alene, gis ofte Nordisk Flv. Regimet har en responsrate på 20–30 % og bedret livskvaliteten hos 40–50 %. I gjennomsnitt forlenger behandlingen levetiden med 5–6 måneder. Gode perorale alternativer til 5-FU/kalsiumfolinat er capecitabin eller UFT (uracil + tegafur). I en dansk studie foretrakk pasientene Nordisk Flv fremfor capecitabin (13).

Av pasienter som har gjennomgått førstelinjes behandling og senere opplever progrediering av sykdommen, vil 60–65 % starte andrelinjes behandling. Ved svikt på førstelinjes oksaliplatinregime gis et irinotecanregime, ved svikt på førstelinjes irinotecanregime gis et oksaliplatinregime. Andrelinjes behandling gir en stabilisering av sykdommen hos 60 % av pasientene, median tid til progrediering 4–5 måneder og median overlevelse ti måneder (14).

Det er hovedsakelig dårlig allmenntilstand som er årsak til at pasientene ikke starter andrelinjes behandling (14). Denne gruppen har da en meget kort forventet overlevelse, kun median 1,7 måneder. Å selektere pasienter til andrelinjes behandling ut fra

allmenntilstand er en hensiktsmessig praksis. Har man gitt førstelinjes behandling med 5-FU/kalsiumfolinat alene, vil et oksaliplatinregime eller irinotecanregime være aktuelt å gi som andrelinjes behandling. Total overlevelse øker med antall kjemoterapiregimer gitt (15).

En rekke nye antistoff og tyrosinkinasehemmere, såkalt «targeted agents», testes ut for tiden. Bevacizumab (Avastin) er et monoklonalt antistoff rettet mot VEGF (vascular endothelial growth factor), som er involvert i danningen av nye blodårer (angiogenese). Bevacizumab gitt i førstelinje sammen med et suboptimalt irinotecanregime hos pasienter i god allmenntilstand ga en median økt overlevelse på 4,7 måneder (16). Bevacizumab sammen med et irinotecanregime er et førstelinjes behandlingsalternativ til yngre pasienter i god allmenntilstand (1). Bevacizumab kombinert med oksaliplatin viser noe økt overlevelsesgevinst som førstelinjes og andrelinjes behandling (2,3 og 1,8 måneder) (17, 18). På tross av den begrensede dokumentasjonen, er bevacizumab i kombinasjon med et oksaliplatinregime den hyppigst brukte førstelinjes be-

Tabell 1 Kjemoterapiregimer ved metastatisk kolorektal cancer

| | 5FU | Kalsiumfolinat | Oksaliplatin | Irinotecan | Syklus |
|-----------------------|---|---|-----------------------------|---|--------|
| Nordisk Flv (8) | 500 mg/m ² dag 1–2 | 100 mg eller 60 mg/m ² , dag 1–2 | | | 2 uker |
| FLOX (6) | Som over | Som over | 85 mg/m ² dag 1 | | 2 uker |
| FLIRI (9) | Som over | Som over | | 180 mg/m ² dag 1 | 2 uker |
| FOLFOX4 (7) | 400 mg/m ² bolus dag 1–2 + 600 mg/m ² over 22 timer dag 1–2 | 200 mg/m ² dag 1–2 | 85 mg/m ² dag 1 | | 2 uker |
| FOLFIRI (modifisert) | 400 mg/m ² dag 1 + 2 400 mg/m ² dag 1 på 46 timer | 400 mg/m ² dag 1 | | 180 mg/m ² dag 1 | 2 uker |
| XELOX (10,11) | Capecitabine 1 000 mg/m ² × 2 dag 1–14 | | 130 mg/m ² dag 1 | | 3 uker |
| Irinotecan monoterapi | | | | 350 mg/m ² dag 1 eller 180 mg/m ² dag 1 | 3 uker |

handling i USA. Cetuximab (Erbix) er et monoklonalt antistoff rettet mot EGFR (epidermal growth factor receptor). Cetuximab har sammen med irinotecan effekt hos 50 % av pasienter som tidligere har hatt sykdomsprogrediering på irinotecanbehandling (19). Median tid til progresjon er fire måneder. NGICGs anbefaling er at cetuximab kombinert med irinotecan kan vurderes som tredje linjes behandling. Preparatet testes for tiden ut i Skandinavia som førstelinjes behandling i kombinasjon med oksaliplatin og 5FU (Nordic VII-studien).

Behandlingsplan og evaluering

Evaluering skjer vanligvis hver annen måned med røntgen, karsinoembryonalt antigen (CEA), samt vurdering av livskvalitet og bivirkninger. Røntgenbilder vurderes ut fra RECIST-kriteriene (20). En stabilisering eller tilbakegang av tumorstørrelse vil som oftest føre til videre behandling. Utvikling av nye metastaser eller mer enn 20 % vekst i forhold til tidligere tumormålinger defineres som progrediering, og kjemoterapi seponeres eller endres. Selv om en lesjon forsvinner helt på CT ved kjemoterapi, vil det vanligvis likevel finnes cancerceller i disse områdene (21). En forbigående stigning av CEA-nivå kan forekomme hos pasienter med effekt av behandlingen de første to månedene (22). Ved hver evaluering gjøres en vurdering av hvorvidt pasientens metastaser kan ha blitt resektable. Rundt 10–15 % av pasienter med initialt ikke-operabel sykdom vil ved god respons på kjemoterapi være aktuelle for sekundær kirurgi, særlig leverkirurgi. Residivraten er imidlertid høyere enn ved primær leverkirurgi, 80 % etter fem år (23). Det har vært gjort forsøk med intrahepatisk kjemoterapi for å redusere residiv i lever, men nytteverdien er ennå uavklart.

Tidligere ga man palliativ kjemoterapi til påvist progrediering så lenge pasienten ikke hadde altfor plagsomme bivirkninger. I dag legges ofte inn en behandlingspause etter 5–6 måneders behandling, for å gi pasienten perioder uten kjemoterapi og bivirkninger. Pasienten følges da hver annen til tredje måned med røntgen, og ved progrediering startes kjemoterapi på nytt. Har pausen vært kortvarig, må det vurderes å skifte kjemoterapiregime.

Bivirkninger av kjemoterapi

Pasientens bivirkninger må hele tiden vurderes opp mot en meningsfull livskvalitet. De vanligste bivirkningene av 5-FU er rennende øyne/nese, kvalme og hudtørhet. Stomatitt bedres med knust is i munnen under 5-FU-infusjonen. Diaré eller neutropeni kan forekomme, men sjelden alvorlige infeksjoner. En livstruende toksisk kolitt kombinert med beinmargstoksisitet kan ses ved mangel på nedbrytningsenzymet dihydropyrimidin-dehydrogenase (forekommer i 1 % av befolkningen).

Capecitabin kan gi diaré og hånd-fot-syn-

drom. Irinotecan kan gi diaré, beinmargspåvirkning og ofte hårtap.

Oksaliplatin gir beinmargspåvirkning og en kumulativ perifer nevrotoksisitet som vanligvis gjør behandling utover seks måneder vanskelig. Nevropatien er som regel reversibel, men kan vare 6–12 måneder. En senallergisk reaksjon, vanligvis etter flere måneders bruk, forekommer hos 5–10 % av pasientene.

Irinotecan og oksaliplatin kan gi toksisk leverpåvirkning og redusert leverfunksjon (24). Denne ser ut til å være kumulativ og mest utpreget hos overvektige. Skal pasienten gjennomgå leverkirurgi, bør vedkommende helst ikke gis behandling mer enn 6–8 kurer preoperativt.

Bevacizumab kan gi hypertensjon og proteinuri. Tarmperforasjon forekommer hos 2–3 % av pasientene. Bevacizumab gir en økning i risikoen for tromboemboliske komplikasjoner og spesielt hos pasienter over 65 år med tidligere arteriell tromboembolisme. Risikoen for tromboemboliske komplikasjoner er nå 2–3 % når bevacizumab gis sammen med kjemoterapi (25). Cetuximab gir hos de fleste pasientene et akneliknende utslett som kan være svært plagsomt. Symptomgivende hypomagnesemi kan oppstå.

Palliativ strålebehandling

De vanligste indikasjonene for palliativ strålebehandling er varig inoperabel rectumcancer, lokale residiver og fjerne metastaser til skjelett og hjerne.

Strålebehandling av inoperabel rectumcancer og lokalt residiv

Pasienten bør vurderes for stråleterapi ved et lokalt, ikke-operabelt tumorproblem (eksempelvis smerter, blødning, sekresjon, eller fisteldanning). Full smertelindring oppnås hos 40–50 % og ytterligere 30 % opplever reduserte smerter. Tumorrespons varierer med stråledose og tumorstørrelse, og rundt 30–50 % får respons ved høye doser (26).

Strålebehandlingen gis doseplanlagt med konformal teknikk. Ved lokalisert sykdom i bekkenet kan det oppnås langvarig effekt med 2 Gys fraksjoner til 50 Gy med samtidig kjemoterapi og eventuelt boost mot tumor til 60–66 Gy. Har pasienten kort forventet levetid, er 3 Gy \times 10–13 et alternativ. Palliativ strålebehandling av coloncancer vanskelig gjøres på grunn av risiko for alvorlig stråleenteritt.

Lokale residiver i bekkenet kan kureres. Det er mulig å rebestråle pasienter med lokalt residiv av tidligere bestrålt rectumcancer. Rebestråling til 35–45 Gy tolereres godt, og en tredel kan forventes å bli sekundært operable. Overlevelsen er da signifikant bedre enn hos dem som ikke lot seg operere (27). Ved rebestråling gis lave fraksjonsdoser, 2 Gy \times 18–20, eventuelt 1,2 Gy to ganger daglig \times 20 (28). IMRT (intensity modulated radiation therapy) kan minske dosen til normalvev. Brakyterapi med en in-

tern radioaktiv kilde kan vurderes brukt ved rebestråling. Rebestråling bør gis samtidig med 5-FU eller capecitabin.

Strålebehandling av metastaser

Strålebehandling er meget effektivt for behandling av smertefulle skjelettmetastaser (29). Etter fire uker har 80–90 % av pasientene komplett eller delvis smertelindring. To stråleregimer brukes i Norge, enkeltfraksjon (8 Gy \times 1) og fraksjonert regime (3 Gy \times 10). Enkeltfraksjon har samme smertelindrende effekt, men varigheten er kortere. Rekalsifisering av skjelettet er bedre ved det fraksjonerte regimet, men først etter flere måneder. En enkeltfraksjon er et godt alternativ ved kort forventet levetid (under tre måneder). Rebestråling er mulig ved begge regimer. Ortopedisk stabilisering av skjelettmetastaser kan være aktuelt, etterfulgt av postoperativ strålebehandling. Ved truende medullakompresjon gjelder egne rutiner inklusive bruk av kortikosteroider, vanlig fraksjonering er da 3 Gy \times 10–12.

Solitære hjernemetastaser hos en pasient i god allmenntilstand bør vurderes for nevrokirurgisk ekstirpasjon eller stråleknivbehandling. Stråleknivbehandling er aktuelt når MR viser maksimalt tre metastaser, alle mindre enn 3 cm. Stråleknivbehandling utføres ved Nevrokirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus. Ved ikke-operable metastaser kan 3 Gy \times 10 gis mot hele hjernen (30).

Levermetastaser kan gi smerter i form av kapselspanning eller innvekst i leverkapsel. Strålebehandling med 1,5–2 Gys fraksjoner til 20–30 Gy kan gi symptomlindring. Ved symptomgivende lymfeknuter for eksempel i lysker eller fossa supraclavicularis kan strålebehandling gi god symptomlindring. Stråling av tumorvev i abdomen/bekken vanskelig gjøres av nærliggende strålesensitive organer. Lungemetastaser strålebehandles sjelden, men ved obstruksjon av luftveier og v. cava syndrom, er strålebehandling aktuelt. Stereotaktisk strålebehandling mot lever- og lungemetastaser kan gi god lokal kontroll (31).

Konklusjon

Palliativ kjemoterapi gir som oftest en overlevelsesgevinst og opprettholder livskvaliteten. Ved palliativ kjemoterapi hos pasienter med metastaser fra kolorektal kreft er median forventet overlevelse knappe to år. Mange vil leve tre-fire år etter at spredningen er et faktum. Det må initialt avklares om metastasene er operable. Det er økte muligheter for sekundær kirurgi ved god respons på kjemoterapi. Palliativ strålebehandling har god effekt på inoperabel rectumcancer, lokalt residiv og metastaser til skjelett og hjerne.

>>>

Oppgitte interessekonflikter: Halvdan Sørbye har mottatt forskningsmidler fra Roche, Sanofi-Aventis, Amgen og Merck; støtte til kongressdeltaelse fra Novartis, Roche og Sanofi-Aventis; foredragshonorar fra Pfizer og Roche. Han sitter i European Advisory Board for Sanofi-Aventis. Morten Brændengen har mottatt midler til kongressreiser og for undervisning fra Roche, Merck og Sanofi-Aventis. Lise Balteskard har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe. www.ngicg.no [1.2.2007].
- Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 904–11.
- Norges offentlige utredninger. Omsorg og kunnskap – Norsk kreftplan. NOU 1997: 20.
- Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4085–91.
- Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 308–17.
- Sørbye H, Glimelius B, Berglund Å et al. Multicentre phase II study of Nordic fluorouracil and folinic acid bolus schedule combined with oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 31–8.
- Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4553–60.
- Glimelius B, Jakobsen A, Graf W et al. Bolus injection versus short-term infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 674–9.
- Glimelius B, Ristamäki R, Kjaer M et al. Irinotecan combined with bolus 5-fluorouracil and folinic acid Nordic schedule as first-line therapy in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 1868–73.
- Cassidy J, Tabernero J, Twelves C et al. XELOX: active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2084–91.
- Pfeiffer P, Sørbye H, Ehrsson H et al. Short-time infusion of oxaliplatin in combination with capecitabine as second line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan and 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2006; 17: 252–8.
- Glimelius B, Sørbye H, Balteskard L et al. Randomised phase III multicenter trial comparing irinotecan in combination with Nordic bolus 5FU or the bolus/infused deGramont schedule, in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007; akseptert for publisering.
- Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B et al. Patient preference for oral or intravenous chemotherapy. *Eur J Can* 2006; 42: 2738–43.
- Sørbye H, Berglund Å, Tveit KM et al. Secondary treatment and predictive factors for second-line chemotherapy after first-line oxaliplatin-based therapy in metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol* 2007; 46: 982–8.
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209–14.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX4. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007; abstract 238. www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1R CRD&vmview=abst_detail_view&confid=45&abstractID=10580 [22.11.2007].
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539–44.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–45.
- Therasse P, Arbuick SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–16.
- Nordlinger B, Brouquet A, Penna C et al. Complete radiological response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abstract 3501. www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1R CRD&vmview=abst_detail_view&confid=40&abstractID=32505 [22.11.2007].
- Sørbye H, Dahl O. Carcinoembryonic antigen surge in metastatic colorectal cancer patients responding to oxaliplatin combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4466–7.
- Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy. *Ann Surg* 2004; 204: 644–58.
- Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065–72.
- Kozloff M, Cohn A, Christiansen N et al. Safety of bevacizumab among patients receiving first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer (BRiTE). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abstract 247. www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1R CRD&vmview=abst_detail_view&confid=41&abstractID=405 [22.11.2007].
- Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 476–92.
- Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1144–50.
- Valentini, Moraganti AG, Gambacorta MA et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1129–39.
- Chow E, Harris K, Fan G et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423–36.
- Chang JE, Robins HI, Mehta MP. Therapeutic advances in the treatment of brain metastases. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; 5: 54–64.
- Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC et al. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol* 2007; 25: 947–52.

Manuskriptet ble mottatt 16.4. 2007 og godkjent 14.8. 2007. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide.