
Fluorinererte pyrimidiner i peroral behandling av avansert kolorektalcancer

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

KJETIL TODNEM

KNUT HARBOE

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

* Nåværende adresse:

Hemato-onkologisk avdeling

Sentralsjukehuset i Rogaland

4068 Stavanger

Fluorinererte pyrimidiner har vært brukt i en årrekke i behandling av avansert kolorektalcancer, først og fremst i form av intravenøs behandling med 5-fluorouracil (5-FU), som er brukt alene eller i kombinasjon med leucovorin. Peroral behandling med 5-fluorouracil har tidligere vært utelukket på grunn av høy toksisitet og lav og varierende biotilgjengelighet.

Basert på økende kjennskap til metabolismen for 5-fluorouracil er det i de senere år utviklet en rekke nye medikamenter som kan administreres peroralt i behandlingen av avansert kolorektalcancer. Administrasjon av «prodrugs» og hemmere av katabolske enzymer har ført til stabile og høye konsentrasjoner av aktiv substans hos pasientene, og flere av de nye medikamentene har vist lovende resultater i kliniske studier. Dette åpner både for utvidede behandlingsindikasjoner og for at allmennleger i større grad enn nå kan delta i oppfølging og behandling av slike pasienter.

Vi gir i denne artikkelen en oversikt over virkningsmåter, administrasjon og nåværende status i utprøving og behandling med oralt administrerte fluorinerte pyrimidiner.

Intravenøs kjemoterapi ved avansert kolorektalcancer har åpenbare ulemper, både for den enkelte pasient, i form av sykehusinnleggelse og ubehag ved selve administrasjonen, og i et større perspektiv for helsevesenet, i form av de ressurser som brukes ved denne behandlingsformen.

I en årrekke var peroral behandling med 5-fluorouracil utelukket på grunn av høy toksisitet og lav og varierende biotilgjengelighet. I de senere år er stadig flere medikamenter som kan administreres peroralt blitt tilgjengelige. Disse har den fordel at de i tillegg til enklere administrasjon også i mange tilfeller har vist redusert forekomst av toksiske reaksjoner og sykehusinnleggelse i relasjon til dette.

Bruken av de nye orale medikamentene har vært mest utbredt i Japan, mens det har vist seg vanskeligere å oppnå aksept for peroral behandling i USA og Europa. I de senere år har oppløftende resultater fra kliniske forsøk og et stadig sterkere søkelys på pasienters livskvalitet ført til økende bruk av orale medikamenter også i disse landene. I tillegg åpner det seg nå muligheter for flere forskjellige kombinasjonsregimer med medikamenter som har ulike angrepspunkter. Dette har ytterligere forsterket interessen for de såkalte fluorinerte pyrimidinene.

I denne artikkelen vil vi beskrive virkningsmåte, administrasjon og nåværende status i utprøving og behandling med peroralt administrerte fluorinerte pyrimidiner.

Metabolismen til 5-fluorouracil

De orale fluorinerte pyrimidinene bygger alle på de samme virkningsmekanismer som 5-fluorouracil (5-FU). 5-fluorodeoksyuridylylat (5-FdUMP) (fig 1) er regnet for å være den mest aktive metabolitt av 5-FU (1). Når 5-FU gis peroralt, kan det observeres en betydelig variasjon mellom pasienter når det gjelder biotilgjengelighet. Dette skyldes antakelig varierende aktivitet av det katabolske enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD). Variasjonen fører til store problemer med standardisering av behandlingen og sikkerheten for pasientene ved perorale 5-FU-regimer.

De nye medikamentene baserer seg på prinsipper som omgår dette problemet, enten ved hemming av det katabolske enzymet eller ved administrasjon av «prodrugs» som passerer umetabolisert gjennom tarmen. Dette fører til at mer forutsigbare mengder av medikamentet når blodstrømmen, og muliggjør standardisering av behandlingen. Sikkerheten for pasientene vil følgelig også lettere kunne ivaretas.

Intracellulært omdannes 5-FU til ulike derivater, som er vist noe forenklet i figur 1. De viktigste orale fluorinerte pyrimidinenes plass i metabolismeskjemaet er også illustrert.

5-FdUMP, som står for den primære cytotoxiske effekt av 5-FU, hemmer enzymet tymidylatsyntase. En annen metabolitt, FUTP, inkorporeres i RNA og gir unormal RNA-prosessering. FdUTP kan inkorporeres i DNA og gi brudd i DNA-tråden. Unormal RNA-prosessering og tråddbrudd i DNA kan begge bidra til den cytotoxiske effekten av 5-FU.

Intracellulær katabolisme av 5-FU påvirker også aktivitet og toksisitet av de nye perorale fluorinerte pyrimidinene. Figur 2 viser trinnene i 5-FU-katabolismen.

Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) – et kritisk enzym i 5-FU-metabolismen

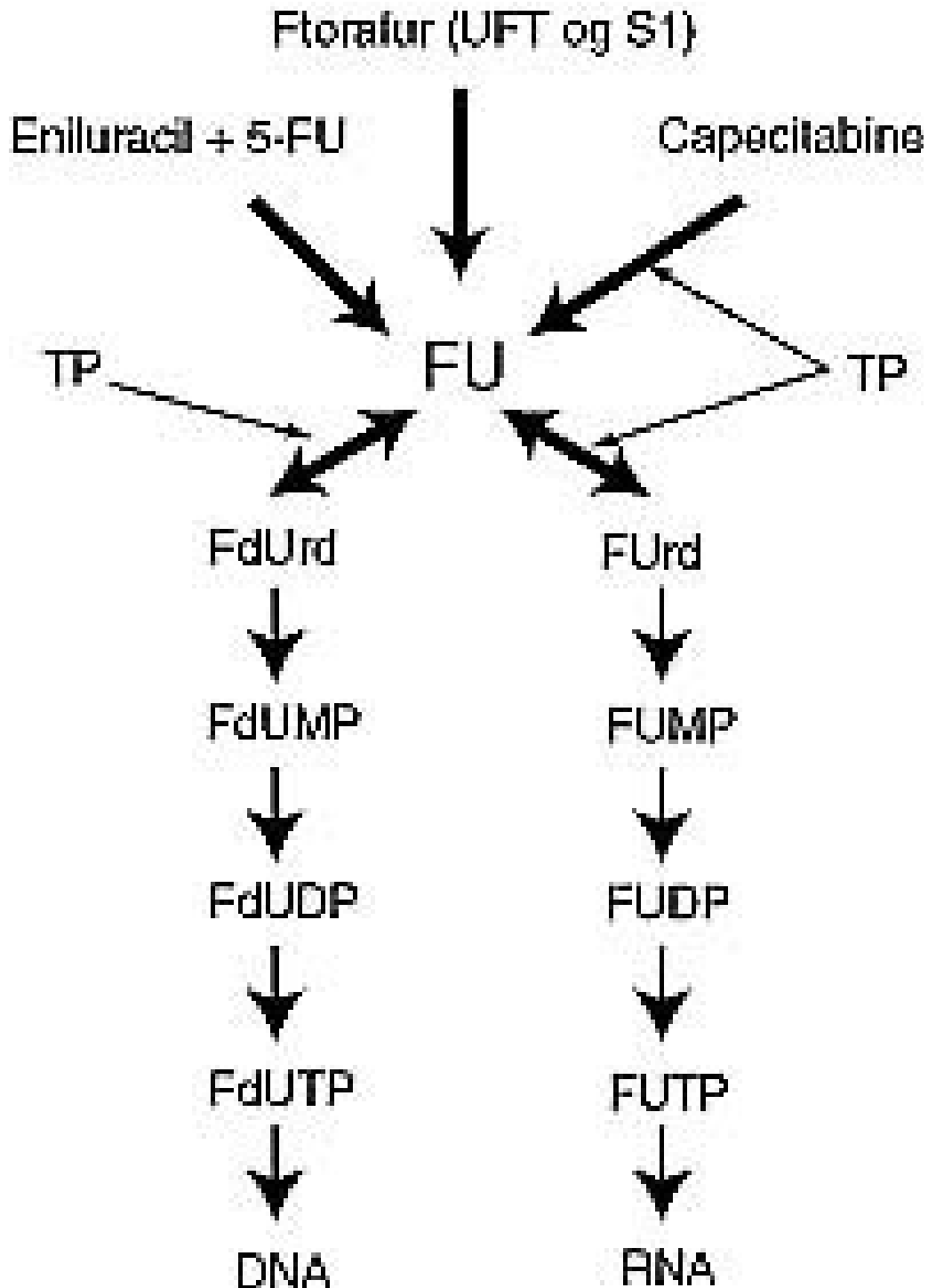
Den viktigste determinanten for toksiske reaksjoner i forbindelse med 5-FU-administrering er aktiviteten av dihydropyrimidindehydrogenase (DPD). DPD er det første og det hastighetsbegrensende enzymet i 5-FU-katabolismen (fig 2). I gjennomsnitt konverteres omtrent 85 % av administrert 5-FU ved hjelp av DPD til en inaktiv metabolitt (2). DPD-aktiviteten bestemmer altså hvor stor mengde av 5-FU som til slutt blir tilgjengelig for anabolisme (konvertering til aktive nukleotidderivater). Utvikling av alvorlige toksiske reaksjoner har ofte sammenheng med lav DPD-aktivitet hos pasienten, og slike pasienter må naturligvis få medikamentdosen justert eller bli vurdert med tanke på alternativ behandling (3).

I tillegg til den markerte interindividuelle variasjonen i DPD-aktivitet kompliseres bildet av at DPD-aktiviteten hos den enkelte pasient varierer i et circadiant mønster, med tendens til lav aktivitet om kvelden og høyere aktivitet om morgenen. Sammen med en ikke-lineær eliminasjonskinetikk kan dette føre til vansker med å oppnå og opprettholde plasmakonsentrasjonen av 5-FU (4). Et annet moment er at farmakokinetikken til 5-FU er lett mettbart, hvilket øker faren for toksiske reaksjoner ved større bolusdoser. Dersom 5-FU gis ved kontinuerlig infusjon, kan man unngå at plasmanivået av 5-FU blir toksisk, samtidig som den kumulative dosen som gis likevel blir høyere enn ved bolusinjeksjon (4). Det er vist at kontinuerlig 5-FU-infusjon gir en signifikant økt tumorrespons og bedre sikkerhet, samt signifikant økt overlevelse (5). Kontinuerlig infusjon har likevel en begrenset plass i dagens behandling, da regimer basert på dette er arbeidsintensive og gjerne ubekvemme for pasientene.

Det er flere andre cellulære determinanter som også er med på å bestemme sensitiviteten for 5-FU. Dette gjelder blant annet aktiviteten til enzymene som er involvert i konverteringen til de aktive nukleotidderivatene, aktiviteten til enzymet tymidylatsyntase og det intracellulære nivået av redusert folat (4). Disse vil ikke bli nærmere diskutert her.

Variasjoner i DPD-aktiviteten (i tarm) er også medvirkende for den varierende biotilgjengeligheten som observeres dersom 5-FU gis peroralt. 5-FU er i utgangspunktet et relativt lite molekyl med en gunstig syrekonstant (pK_a), noe som i prinsippet kunne antyde svært god absorpsjon og biotilgjengelighet.

Ut i fra denne diskusjonen kan en farbar vei for å forbedre behandlingen med fluoropyrimidiner være å forsøke å kontrollere DPD-aktiviteten. Med dette målet for øye, og et ønske om å redusere bivirkningene ved bruk av 5-FU, er det i de senere år blitt utviklet flere nye fluoropyrimidiner som kan brukes sammen med medikamenter som inhiberer DPD (6 – 10). I tillegg til at det slik kan oppnås en bedre kontroll med nivået av 5-FU i plasma, har disse medikamentene den store fordel at de kan administreres peroralt, med de gevinster dette måtte ha i form av redusert liggetid i sykehus, bedre bekvemmelighet for pasienten og dermed økt livskvalitet generelt.



Figur 1 5-FU metabolisme

I UFT har man i tillegg til tegafur uracil (fig 3) i molart forhold tegafur : uracil = 1 : 4. Ved å tilsette uracil i overskudd oppnår man en kompetitiv hemming av dihydropyrimidindehydrogenase, slik at 5-FU, som dannes fra tegafur, brytes langsommere ned. Leucovorin gis i tillegg for å oppnå den samme modulerende effekten som man ser ved intravenøs administrasjon av 5-FU.

I USA og Japan har man omkring ti års klinisk erfaring med bruk av medikamentet i ulike fase I- og II-studier. Disse viser at UFT og leucovorin gir en relativt god responsrate, i området mellom 25 % og 40 % (12 – 14). Medikamentkombinasjonen synes derfor å være minst like effektiv som kombinasjonen av intravenøs 5-FU og leucovorin. Den viktigste dosebegrensende bivirkningen i forsøkene var diaré. Andre alvorlige bivirkninger, som nøythropeni grad 3 og 4, oral mukositt, hånd-fot-syndromet og neurologiske og kardiologiske bivirkninger, var langt mindre fremtredende (15). Det antas at disse bivirkningene delvis skyldes danningen av 5-FU-katabolitter. Den kompetitive hemmingen av DPD medfører at det dannes mindre av slike katabolitter ved bruk av UFT.

Et interessant fase III-forsøk med over 800 pasienter er i avslutningsfasen. Dette forsøket består av to armer: Et regime med oral UFT og oral leucovorin som blir sammenliknet med et standard intravenøst 5-FU/leucovorin-regime (16). Resultatene fra forsøket kan snart ventes, ettersom rekrutteringen av pasienter sluttet i 1997.

Den store fordelene ved bruk av UFT ser altså ut til å være den mer bekvemme orale administrasjonsformen, samt en markert bedre toksisitetsprofil enn ved intravenøs 5-FU/leucovorin. I tillegg synes behandlingseffekten å være minst like god.

Capecitabine

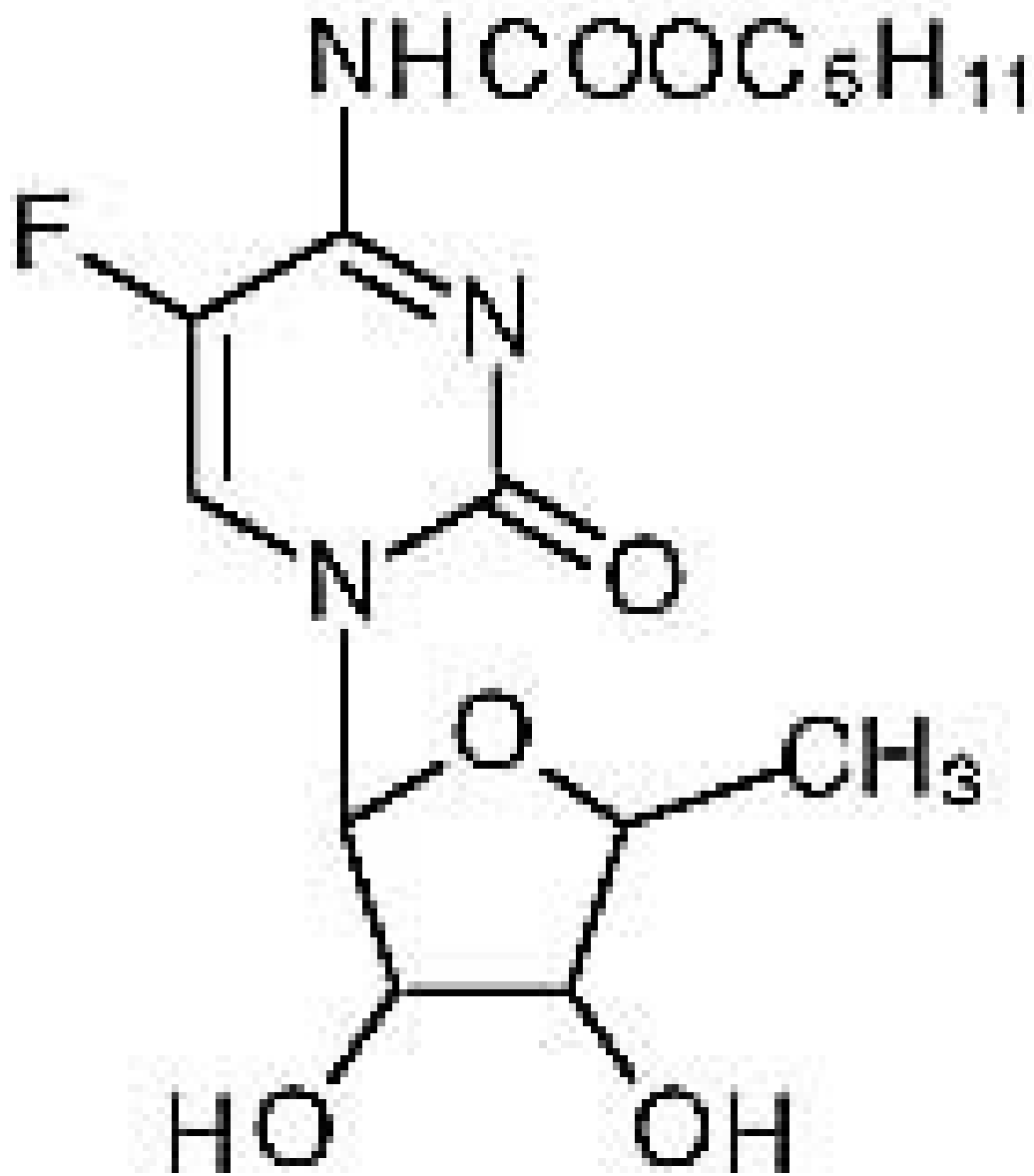
Generelt er det ønskelig at et kjemoterapeutikum er tumorspesifikt. Enzymet tymidinfosforylase (TP) finnes i signifikant høyere nivå i de fleste tumorvev enn i normalt vev (17). Dette gjelder også metastaser fra kolorektalcancer. Doxifluridine (5-DFUR) er et medikament som utnytter dette, ved at det omdannes til 5-FU ved hjelp av tymidinfosforylase, og således ideelt oppnår en bedre tumorspesifisitet. Medikamentet har ved flere studier i Japan vist en tilsvarende aktivitet som kontinuerlig intravenøs 5-FU-behandling ved metastaserende kolorektalcancer. Den viktigste toksiske effekten synes å være diaré, antakelig på grunn av det naturlig høye nivået av tymidinfosforylase som finnes i tynntarmen (18).

Capecitabine (Xeloda) (fig 4) representerer en videreutvikling av doxifluridine. Medikamentet er et fluoropyrimidinkarbat, og passerer umetabolisert gjennom tarmmucosa. Dette fører teoretisk til at problemene med diaré reduseres, ettersom 5-FU ikke frigjøres direkte i tynntarmen. Det meste av capecitabinemetabolismen skjer i leveren. Ved hjelp av karboksylesterase dannes 5-deoksy-5-fluorocytidine (5-DFCR), som konverteres videre til doxifluridine av enzymet cytidindeaminase (CyD). Den videre omdanning til 5-FU skjer så i tumor og i mindre grad i normalt vev (19). Farmakologiske undersøkelser ved kolorektalcancer har vist at konsentrasjonen av 5-FU i primærtumor var 2,5 ganger høyere enn i nærliggende friskt vev, mens tilsvarende undersøkelser ved bruk av 5-FU ikke har vist signifikant tumorselektivitet (20). I levermetastaser kunne det ikke observeres signifikant forskjell fra friskt levervev, antakelig fordi nivået av tymidinfosforylase i lever er høyt i forhold til i andre organer.

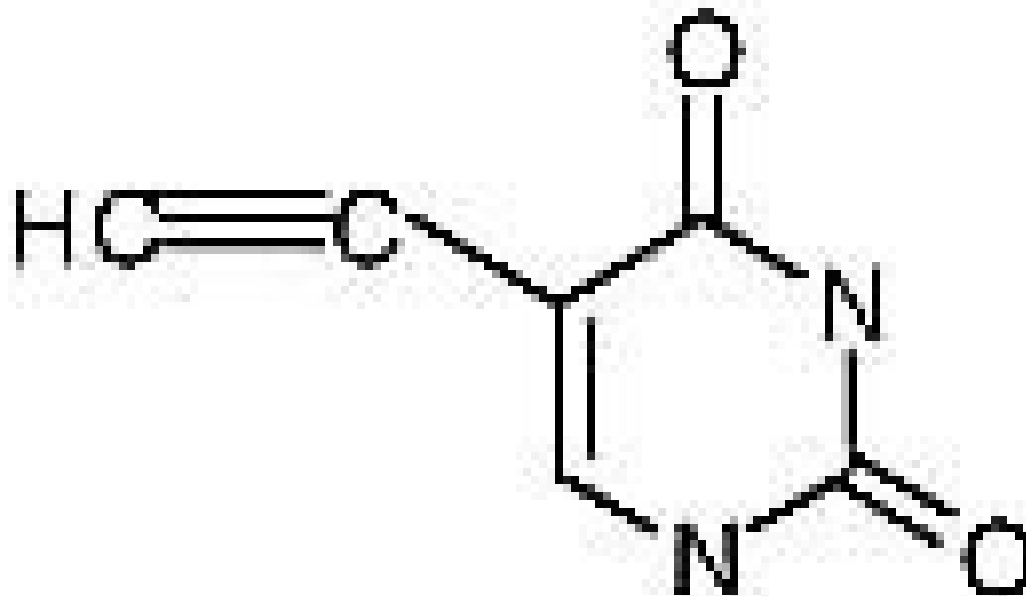
Ratio mellom konsentrasjonen av 5-FU i metastaser og i plasma var 8 : 1, noe som også viser at 5-FU i liten grad kommer fra systemisk sirkulasjon, men genereres i vevet via tymidinfosforylase.

De ulike fase I-studiene som er utført, har vist lave frekvenser av alvorlig toksisitet, mens diaré, abdominale smerter og hånd-fot-syndromet var dosebegrensende bivirkninger (21 – 23). En randomisert fase II-studie, utført ved 21 sentre i Australia, Europa og Nord-Amerika, har evaluert tre regimer for bruk av capecitabine ved avansert kolorektalcancer: kontinuerlig administrasjon over 12 uker, et intermitterende regime med administrasjon i to uker fulgt av en uke pause, samt det samme intermitterende regimet, men med tilleggsbehandling av oral leucovorin (24). Responsraten i alle behandlingsgruppene var sammenliknbare (21 – 24 %), mens median tid til tumorprogresjon var lengst i gruppen som fikk intermitterende monoterapi med capecitabine. Dette regimet ble derfor valgt for videre utprøving, og det pågår fase III-studier der capecitabine monoterapi sammenliknes med intravenøs 5-FU/leucovorin.

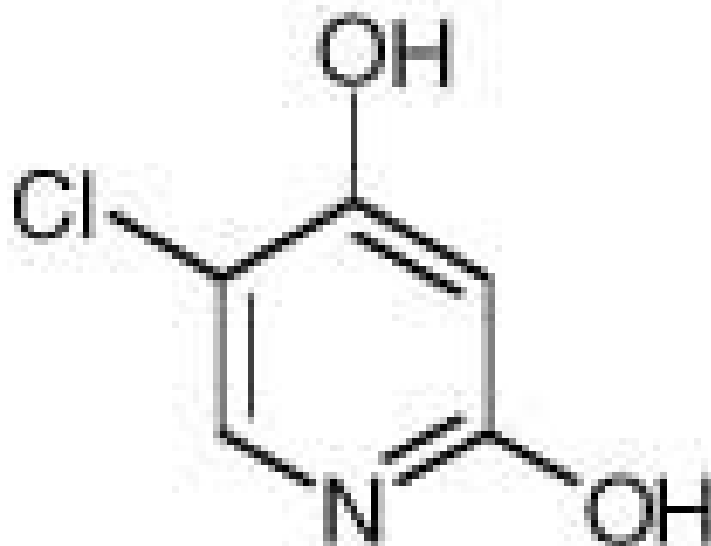
Til slutt kan det nevnes at målinger av nivået av tymidinfosforylase i tumorceller kan vise seg å bli en nyttig indikator på tumors sensitivitet for capecitabine. Ved undersøkelser på humane cancerxenograftmodeller har det vist seg at ratioen TP/DPD korrelerer godt med antitumoraktiviteten til capecitabine (25).



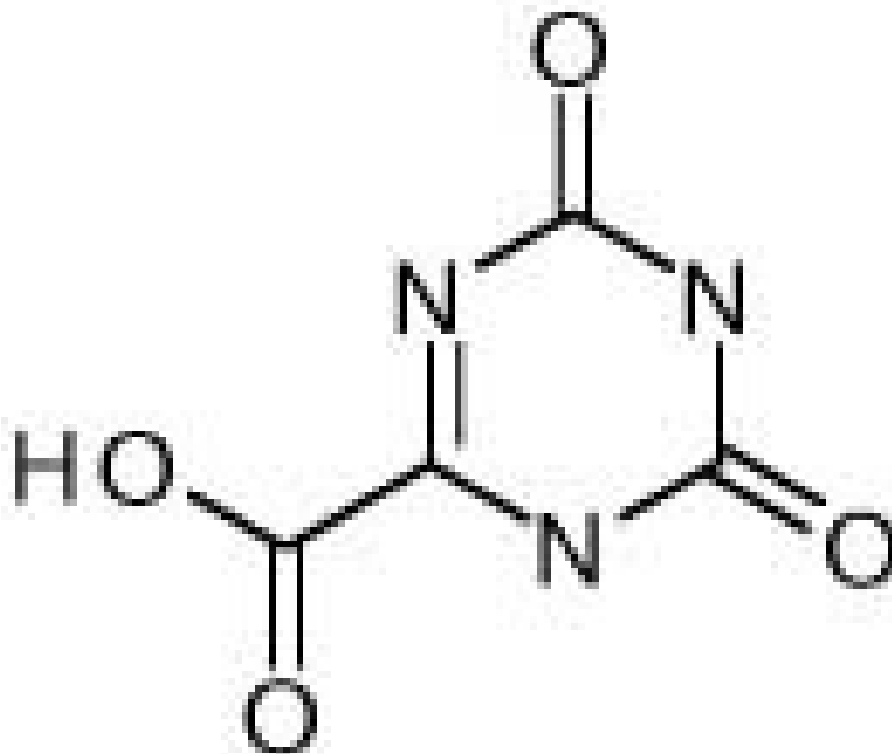
Figur 4 Kjemisk struktur for capecitabine



Figur 5 Kjemisk struktur for eniluracil



CDHP - 5-kloro-2,4-dihydroksypyridin



Oksonsyre

Figur 6 Kjemisk struktur for CDHP og oksonsyre

Eniluracil + oral 5-FU

Eniluracil (fig 5) er en relativt ny forbindelse. Eniluracil er et pyrimidin med en struktur som likner både uracil og 5-FU. Stoffet er en potent irreversibel inaktivator av dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (26), og tidlige studier har vist at doser store nok til å inaktivere mer enn 99 % av endogent DPD ikke har noen alvorlig toksisk effekt. Dersom 5-FU gis peroralt i kombinasjon med eniluracil, vil man derfor kunne oppnå økt biotilgjengelighet og halvveringstid av 5-FU, samt redusert farmakokinetisk variabilitet, hvilket som tidligere nevnt er et av de store problemene med tradisjonell 5-FU-behandling.

Det er i skrivende stund rapportert få kliniske forsøk med eniluracil i behandlingen av avansert kolorektalcancer. En fase I-studie (36 pasienter) har vist at et peroralt regime med 5-FU og eniluracil kan gi plasmakonsentrasjoner av 5-FU som er sammenliknbare med dem som oppnås ved kontinuerlig intravenøs 5-FU-infusjon. Studien viste også minimale toksiske effekter (27). En lovende fase II-studie, hvis resultater ble publisert i 1998, viste en responsrate på 29 % samt stabilisering av sykdommen hos hele 57 % av de pasientene som fikk høyest dose oral 5-FU i forsøket (21 pasienter) (28).

Ulike fase II- og III-studier pågår for tiden. Blant annet sammenliknes oral eniluracil og 5-FU med et regime med kontinuerlig intravenøs 5-FU. Andre studier sammenlikner effekten på pasienter som har metastaserende cancer som er resistent mot intravenøs 5-FU-behandling.

Det er viktig å være oppmerksom på at det eksisterer usikkerhet omkring varigheten av den hemmende effekten på dihydropyrimidindehydrogenase. Den potensielle toksisiteten som ligger i dette, undersøkes nå i ulike studier.

S-1 og BOF-A2

Disse to medikamentene befinner seg fremdeles på et tidlig trinn i forsøksfasen, men de tas likevel med i denne oversikten for å gi et helhetlig bilde av de mest aktuelle nye perorale fluoropyrimidinene.

S-1 (fig 6) er et nytt medikament der tegafur kombineres med to 5-FU-modulerende forbindelser (29). 5-kloro-2,4-dihydroksopyridin (CDHP) er en DPD-inhibitor. I tillegg inngår kaliumoksonat i medikamentet. Kaliumoksonat settes til medikamentet for å begrense de klassiske gastrointestinale bivirkninger av 5-FU, i første rekke diaré. De tre stoffene gis i det molare forholdet 1 : 0,4 : 1 (tegafur : CDHP : kaliumoksonat).

Tidlige fase II-studier i Japan har vist en imponerende effekt ved ventrikkeltumor (50 % responsrate). Ved kolorektalcancer er responsraten rundt 35 % og toksisiteten lav (30, 31). Flere undersøkelser må imidlertid utføres før noe sikkert kan sies om medikamentets effektivitet og sikkerhet.

BOF-A2 (fig 7, fig 8) består av stoffene 1-ethoksymetyl-5-FU (EM-FU) og 3-cyano-2,6-dihydroksopyridin (CNDP) i molart forhold 1 : 1. EM-FU er et relativt stabilt molekyl som metaboliseres til 5-FU i leveren, mens CNDP er en DPD-inhibitor. Kliniske forsøk er stort sett bare utført i Japan så langt (32), det eksisterer få publiserte

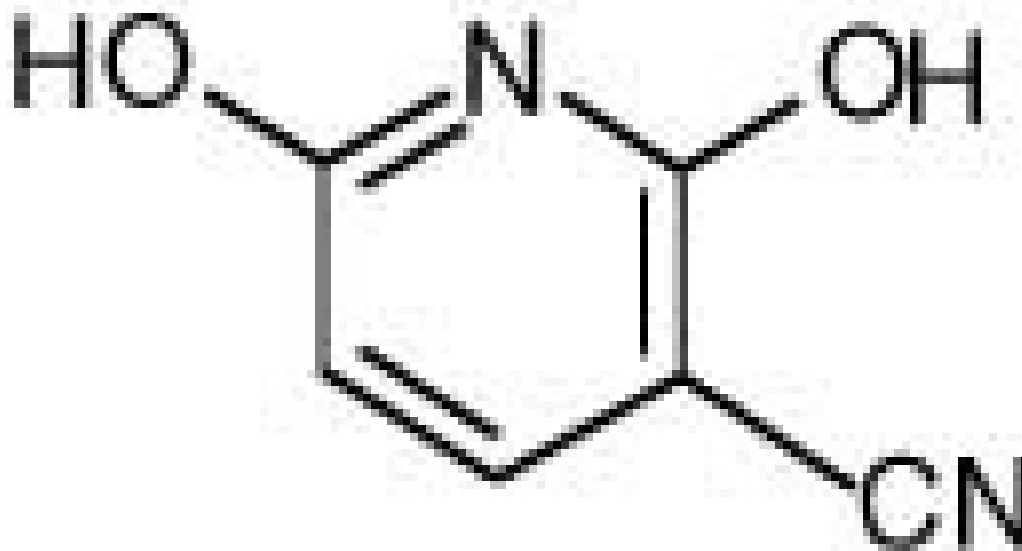
resultater og det må avventes mer informasjon før noe sikkert kan sies om dette medikamentet. De få resultatene som er friggitt, tyder på en signifikant høyere konsentrasjon av aktiv substans i tumorvev enn i plasma og normalt vev. Det er også observert typiske 5-FU-toksisitetsmønstre, som for noen pasienter var av alvorlig art (32).

Fremtidsutsikter: Kombinasjonsregimer

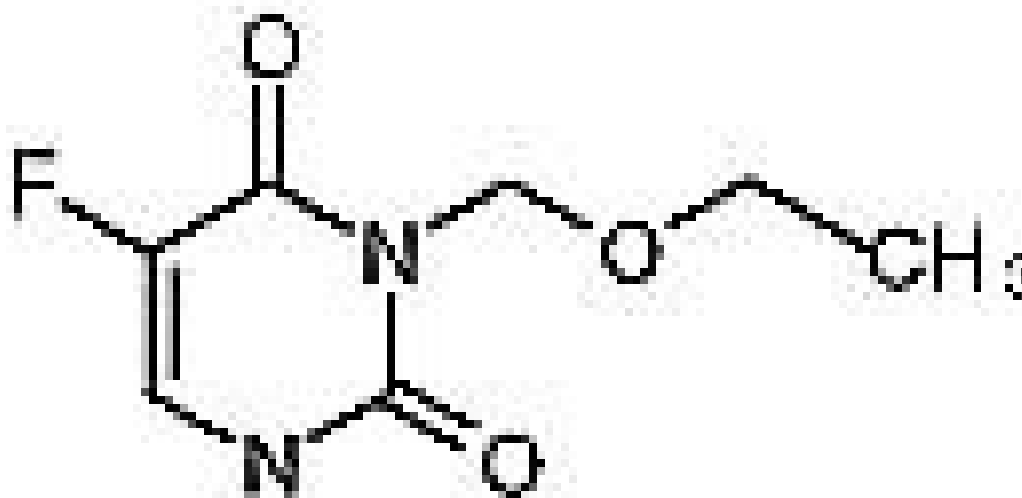
I tillegg til de orale fluorinerte pyrimidinene er det de siste årene utviklet en rekke medikamenter som kan benyttes i behandlingen av avansert kolorektalcancer. De viktigste av disse er beskrevet i en annen artikkel (33). Flere av disse nye medikamentene har forskjellige angrepspunkter i den cellulære metabolismen. Dette åpner nye muligheter for å benytte ulike kombinasjoner av medikamenter i behandlingen av metastasert kolorektalcancer. Her står man i dag overfor en rekke utfordringer. For eksempel må det søkes etter den eller de kombinasjonene som har best synergistisk effekt, og det må undersøkes i hvilken grad rekkefølge og tidspunkt for administrasjon av de ulike medikamentene er av betydning for effekten av behandlingen.

Det diskuteres om kombinasjonsregimer bør reserveres for annenlinjebehandling dersom tradisjonell behandling med 5-FU eller behandling med ett enkelt av de nyere medikamentene svikter, men flere argumenter finnes for at kombinasjonsregimer bør kunne gis som førstelinjebehandling. For det første tyder foreløpige resultater på at enkelte kombinasjonsregimer kan øke gjennomsnittlig overlevelse med omkring et halvt år i forhold til standard behandling med 5-FU/leucovorin, til omkring 18 måneder (34). For en del pasienter vil økt respons også kunne øke sjansene for nedgradering av kreftsykdommen, noe som for eksempel kan muliggjøre metastasektomi og dermed betydelig økt overlevelsestid. Den samme diskusjonen er også aktuell når det gjelder adjuvant kjemoterapibehandling.

Aktuelle kombinasjonsregimer er for eksempel de orale fluorinerte pyrimidinene sammen med irinotecan, oxaliplatin eller radioterapi. Ulike slike kombinasjonsregimer testes i dag i fase I- eller fase II-studier, og resultatene vil kunne ha betydning for fremtidige valg av behandlingsstrategier. Også andre kombinasjonsregimer er aktuelle, i første rekke kombinasjoner mellom fluorinerte pyrimidiner og irinotecan, raltitrexed og/eller oxaliplatin.



Figur 7 Kjemisk struktur for CNDP (3-cyano-2,6-dihydroksypyrimidin)



Figur 8 Kjemisk struktur for EM-FU (1-ethoksymetyl-5-fluorouracil)

Konklusjon

Aktiviteten av dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) er svært kritisk for pyrimidinmetabolismen og har således ansvaret for store deler av den betydelige variasjon som sees i biotilgjengelighet, farmakokinetikk, effekt og toksisitet ved behandling med 5-FU ved metastasert kolorektalcancer. Ved bruk av de orale fluorinerte pyrimidinene som er presentert her, forsøker man på forskjellig vis å redusere dette problemet, slik at man kan oppnå en økt antitumoreffekt og lavere toksisitet. Fase II- og fase III-forsøk pågår for alle de aktuelle medikamentene, og flere resultater kan ventes i den nærmeste tiden. De resultatene som allerede foreligger er oppløftende, og de kommende fase III-studiene vil forhåpentlig kunne gi mer avklarende informasjon.

Selv om få av de til nå publiserte resultatene kan vise til en stor økning i responsraten, i forhold til det tradisjonelle regimet med intravenøs 5-FU og leucovorin, synes det klart at det er en gevinst å hente ved den perorale administrasjonen og en bedre bivirkningsprofil. Dette vil samlet kunne gi en bedret livskvalitet for de aktuelle

pasientene. Antall pasienter med metastatisk kolorektalcancer øker kraftig, og tilgjengelig peroral behandling uten alvorlige bivirkninger vil kunne endre behandlingsindikasjonene for sykdommen. Dette vil også kunne medføre at behandlingen kan gjennomføres i allmennpraksis i et mye større omfang enn hva som er tilfellet i dag.

I tillegg til medikamentene som er omtalt i denne artikkelen, er flere andre under utvikling for behandling ved avansert kolorektalcancer (33). Disse har noe forskjellige angrepspunkt i nukleotidsyntesen enn 5-FU, med den fellesnevner at de er mer spesifikke enn 5-FU. Et eksempel på dette er raltitrexed (Tomudex), som hemmer enzymet tymidylatsyntase (33). De nye medikamentenes ulike angrepspunkter gjør det også mer aktuelt å forsøke forskjellige kombinasjonsregimer, med tanke på å optimalisere effekten av behandlingen. Mulighetene er mange, og resultatene fra en rekke forsøk der kombinasjoner av ulike medikamenter benyttes, avventes med stor interesse.

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

LITTERATUR

1. Sotos GA, Allegra CJ. Biochemical modulation of cancer chemotherapy. I: Schilsky RL, Milano GA, Ratain MJ, red. Principles of antineoplastic drug development and pharmacology. New York: Marcel Dekker, 1996: 143 – 87.
2. Lu Z-H, Zhang R, Diasio RB. Purification and characterization of dihydropyrimidine dehydrogenase from human liver. J Biol Chem 1992; 267: 17102 – 9.
3. Diasio RB. The role of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) modulation in 5-FU pharmacology. Oncology 1998; 12: 23 – 7.
4. Schilsky RL. Biochemical and clinical pharmacology of 5-fluorouracil. Oncology 1998; 12: 13 – 8.
5. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of FU compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 301 – 8.
6. Ajani JA, Pazdur R, Benson III AB, Schilsky RL, Diasio RB, Vokes EE et al. Recent advances in oral fluoropyrimidine therapies. Oncology 1998; 12 (suppl 7).
7. Calvert H, Pazdur R, Ratain MJ. New agents for colon cancer. Kompendium. Philadelphia: American Society of Clinical Oncology, 1998. hilary-calvert@newcastle.ac.uk, rpazdur@notes.mdacc.tmc.edu, mjratin@mcis.bsd.uchicago.edu.

8. Skylstad D, Småland R, Sørbye H. Palliativ cytostatikabehandling av metastaserende cancer coli/recti i allmennpraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 3969 – 72.
9. Tveit KM, Dahl O, Gerner T. Kjemoterapi ved kolorektalcancer. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 3: 357 – 60.
10. 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.
11. Taguchi T. Experience with UFT in Japan. Oncology 1997; 11 (suppl 10): 30 – 4.
12. Pazdur R, Lassere Y, Rhodes V, Ajani JA, Sugarman SM, Patt YZ et al. Phase II trial of uracil and tegafur plus oral leucovorin; an effective oral regimen in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1994; 12: 2296 – 300.
13. Saltz LB, Leichman CG, Young CW, Muggia FM, Conti JA, Spiess T et al. A fixed-ratio combination of uracil and ftorafur (UFT) with low dose leucovorin. An active oral regimen for advanced colorectal cancer. Cancer 1995; 75: 782 – 5.
14. Gonzalez-Baron M, Feliu J, de la Gandara I, Espinosa E, Colmenarejo A, Martinez-Martinez B et al. Efficacy of oral tegafur modulation by uracil and leucovorin in advanced colorectal cancer. A phase II study. Eur J Cancer 1995; 31: 2215 – 9.
15. Pazdur R. Phase I and pharmacokinetic evaluations of UFT plus oral leucovorin. Oncology 1997; 11: 35 – 9.
16. Pazdur R. New agents for colorectal cancers: oral fluorinated pyrimidines and oxaliplatin. New agents for colon cancer. Kompendium. Philadelphia: American Society of Clinical Oncology, 1998. rpazdur@notes.mdacc.tmc.edu.
17. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K et al. Design of a novel fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-FU selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. Eur J Cancer 1998; 34: 1274 – 81.
18. Bajetta E, Colleoni M, Rosso R, Sobrero A, Amadori D, Comella G et al. Prospective randomized trial comparing FU versus doxifluridine for the treatment of advanced colorectal cancer. Eur J Cancer 1993; 29A: 1658 – 63.
19. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, Sekiguchi F, Ishitsuka H. Xeloda (capecitabine): an orally available tumor-selective fluoro-pyrimidine carbamate. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: 208a.
20. Schüller J, Cassidy J, Reigner BG, Durston S, Roos B, Ishitsuka H et al. Tumor selectivity of Xeloda in colorectal cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: 227a.
21. Mackean M, Planting A, Twelves C, Schellens J, Allman D, Osterwalder B et al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice daily oral therapy with

- capecitabine in patients with advanced and/or metastatic solid cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2977 – 85.
22. Taguchi T, Ishitani K, Saitoh K, Kurihara M, Tominaga T, Fukuyama Y et al. A Japanese phase I study of continuous twice daily treatment with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic solid cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 87.
23. Budman DR, Meropol NG, Reigner B, Creaven PJ, Lichtman S, Berghorn E et al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1795 – 802.
24. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kocha W, Dalley D, Pazdur R et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1337 – 45.
25. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, Nishida M, Fukase Y, Sekiguchi F et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1091 – 7.
26. Porter DJT, Chestnut WG, Merrill BM, Spector T. Mechanism-based inactivation of dihydropyrimidine dehydrogenase by 5-ethynyluracil. *J Biol Chem* 1992; 267: 5236 – 42.
27. Baker SD, Khor SP, Adjei AA, Doucette M, Spector T, Donehower RC et al. Pharmacokinetic, oral bioavailability and safety study of FU in patients treated with 776C85, an inactivator of dihydropyrimidine dehydrogenase. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3085 – 96.
28. Mani S, Beck T, Chevlen E, Hochster H, O'Rourke M, Weaver C et al. A phase II open-label study to evaluate a 28-day regimen of oral 5-FU (5-FU) plus 776C85 for the treatment of patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 281A.
29. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohsimo H, Yamaguchi M, Kato T, Yonekura K et al. Development of a novel form of oral 5-FU derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-FU by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 1996; 7: 548 – 57.
30. Ohtsu A, Sakata Y, Horikoshi N, Mitachi Y, Sugimachi K, Taguchi T. A phase II study of S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 262a.
31. Baba H, Ohtsu A, Sakata Y, Mitachi Y, Sugimachi K, Taguchi T. Late phase II study of S-1 in patients with advanced colorectal cancer in Japan. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 277a.
32. Sasaki T. New anti-cancer drugs for gastrointestinal cancers. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; 24: 1925 – 31.
33. Harboe K, Todnem K, Zotova L, Lind A, Øgreid D. Nye medikamenter i behandlingen av avansert kolorektalcancer *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2777 –

80.

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

Publisert: 30. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. juli 2026.