

Evaluation of tolerance and effectiveness of palliative whole liver irradiation in patients with colorectal liver metastases

Ocena tolerancji i skuteczności napromieniania całej wątroby u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 2 (2) 2007

Original article/Artykuł oryginalny

MARCIN BIAŁAS, JERZY WYDMAŃSKI, SŁAWOMIR BLAMEK, RAFAŁ SUWIŃSKI
Zakład Radioterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Gliwicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bogusław Maciejewski

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

lek. Marcin Białas

Zakład Radioterapii Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice, Poland

tel.: + 48 (32) 278 80 01; tel. kom.: 0 505 594 115; e-mail: marcin_bialas@wp.pl

Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 1283/1077

Tables/Tabele 0

Figures/Ryciny 1

References/Piśmiennictwo 19

Received: 22.08.2007

Accepted: 14.09.2007

Published: 15.10.2007

Summary

Purpose: The aim of this study was to assess to effectiveness and tolerance of liver irradiation of hepatic metastases from colorectal cancer.

Material and method: Sixty patients (26 women and 34 men, 31-80 years old, median age 60) were treated between 03.1999 and 11.2005 with external beam irradiation. All of them were irradiated with 20 or 6 MV photons with two opposed fields technique to the total dose of 18 Gy in 10 fractions. Thirty eight (63%) of patients previously received chemotherapy according to 5-Fu + LV protocol. 18 (30%) of patients received chemotherapy of the second line. All patients were retrospectively assessed for response, toxicity, and survival.

Results: 59 (98%) of patients completed the treatment, only one patient didn't complete the treatment because of deterioration of general performance status. The most frequent acute toxicity was mild to moderate nausea, it was observed in 9 (15%) patients. Before treatment 68% of patients suffered from hepatalgia, 5% of patients complained of nausea and 3% of patients of lumbalgia. 36 (60%) of patients demonstrated subjective response. Median duration of palliative effect was 3,8 months (range 1-18 months). Median survival was 8.7 months (range 1-34 months).

Conclusions: Whole liver irradiation due to colorectal metastases can be an effective and safe method of palliation, that might be considered in patients with progression after palliative chemotherapy.

Key words: hepatic metastases, colorectal cancer, radiotherapy, palliative treatment

Streszczenie

Cel: Celem pracy była ocena tolerancji i skuteczności napromieniania przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego.

Materiał i metoda: Przedmiotem analizy jest grupa 60 chorych w wieku 31-80 lat (średnia 60 lat) leczonych w okresie pomiędzy marcem 1999 r. i listopadem 2005 r. Wszyscy chorzy byli napromieniani z dwóch pól naprzeciwległych przy użyciu fotonów o energii 6 lub 20 MV dawką frakcyjną 1,8 Gy do dawki całkowitej 18 Gy, w czasie 14 dni. Większość chorych (93%) otrzymała uprzednio chemioterapię: 38 chorych w oparciu o 5-Fluorouracyl (5-Fu) + Leukoworyna (LV), u 18 chorych zastosowano inne schematy chemioterapii. Pozostali chorzy nie zostali zakwalifikowani do paliatywnej chemioterapii lub nie wyrażali zgody na chemioterapię.

Wyniki: Pięćdziesięciu dziewięciu (98%) chorych zakończyło leczenie zgodnie z planem, jedynie w jednym przypadku przerwano leczenie z uwagi na pogorszenie stanu ogólnego chorego. Jedynymi ostrymi objawami niepożądanymi były nudności o łagodnym nasileniu, które wystąpiły u 9 chorych (15%). Przed leczeniem najczęstszymi dolegliwościami był ból w prawym podżebrzu, na który uskarżało się 68% chorych. U 36 chorych (60%) zaobserwowano subiektywną poprawę pod postacią ustąpienia dolegliwości. Średni czas trwania efektu paliatywnego wyniósł 3,8 miesiąca (w zakresie od 1 do 18 miesięcy). Mediana czasu przeżycia wynosiła 8,7 miesiąca, w zakresie od 2,4 do 33,6 miesiąca.

Wnioski: Biorąc pod uwagę wyniki niniejszej analizy można stwierdzić, że radioterapia paliatywna u chorych z przerzutami do wątroby może być skuteczną i bezpieczną metodą leczenia, szczególnie w przypadku progresji choroby po paliatywnej chemioterapii.

Słowa kluczowe: przerzuty do wątroby, rak jelita grubego, radioterapia, leczenie paliatywne

INTRODUCTION

In 2004 colon cancer was the second most frequently occurring tumor in Europe (13.2 %). In the same year this cancer was the cause of death of 204 thousand people in Europe [1]. Because of anatomical reasons, colon cancers most frequently metastasize to the liver. About 25% of the colon cancer patients already have liver metastases at the time of diagnosis, while in another 25-35% patients liver metastases occur during the course of the disease [2]. The occurrence of liver metastasis is an unfavorable prognostic factor. Treatment of patients with disseminated disease is usually palliative. Only in cases when a sole metastatic tumor in the liver is diagnosed a surgical procedure can be performed [3], creating a chance of cure. However, in about 85% of the patients the metastatic lesions cannot be qualified for surgical removal at the time of diagnosis [4]. These patients are qualified for palliative treatment. Chemotherapy is the most frequent method of treatment. Aside from intravenous chemotherapy, arterial chemotherapy is also used [5], as well as alcohol treatment of metastases [6], microwave coagulation [7], cryosurgery [7], thermal therapy [8], embolization of the hepatic artery [9] and finally radiation therapy [5, 10, 11, 12]. Radiation therapy is not a commonly used method of treatment. In this paper the authors' own experience with palliative radiation therapy of the liver is presented.

AIM

The aim of the work is to assess the tolerance and efficacy of irradiation of the entire liver in patients with liver metastases from colorectal cancer.

MATERIAL AND METHOD

Sixty six patients with liver metastases during the course of colon cancer, irradiated palliatively over the entire organ at the Radiotherapy Department, Center of Oncology Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute Branch in Gliwice, between March 1999 and November 2005, were included into the analysis. The analyzed group consisted of 26 women and 34 men. The patients' age ranged from 31 to 80 (average 60 years).

In 23 cases the primary tumor was localized in the rectum, in 16 cases in the colon, in 15 cases in the sigmoid and in 6 cases in the colorectum. In all cases the tumor had characteristics of adenocarcinoma, in 9 cases the degree of malignancy was defined as G1, in 31 cases as G2, in 2 cases as G3, and in 18 patients the tumor grade was not assessed.

WSTĘP

W 2004 roku rak jelita grubego był drugim co do częstości występowania nowotworem w Europie (13,2 %). Z powodu tego nowotworu w 2004 roku zmarło w Europie 204 tys. osób [1]. Z uwagi na warunki anatomiczne, nowotwory jelita grubego najczęściej przerzutują do wątroby. U około 25% chorych na raka jelita grubego w chwili rozpoznania stwierdza się przerzuty do wątroby, u kolejnych 25-35% chorych przerzuty do wątroby ujawniają się w przebiegu choroby [2]. Wystąpienie przerzutów do wątroby jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Leczenie chorych w stadium rozsiewu jest najczęściej paliatywne. Jedynie w sytuacji, gdy stwierdza się pojedyncze przerzuty do wątroby możliwe jest leczenie chirurgiczne [3], które stwarza szansę na wyleczenie. Jednak u około 85% chorych zmiany przerzutowe są nieresekcyjne w chwili rozpoznania [4], chorzy ci kwalifikują się do leczenia paliatywnego. Najczęściej stosowaną metodą leczenia u tych chorych jest chemioterapia. Oprócz chemioterapii dożylną stosuje się chemioterapię dotętniczą [5], alkoholizację przerzutów [6], koagulację mikrofalami [7], kriochirurgię [7], termoterapię [8], embolizację tętnicy wątrobowej [9] oraz radioterapię [5, 10, 11, 12]. Radioterapia nie jest powszechnie stosowana, w związku z tym zaprezentowano doświadczenie własne dotyczące paliatywnej radioterapii wątroby.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena tolerancji i skuteczności napromieniania całej wątroby u chorych z przerzutami do tego narządu w przebiegu raka jelita grubego.

MATERIAŁ I METODA

Analizie poddano 60 chorych z przerzutami do wątroby w przebiegu raka jelita grubego, napromienianych paliatywnie na obszar całego narządu w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach w okresie pomiędzy marcem 1999 r. a listopadem 2005 r. W analizowanej grupie było 26 kobiet i 34 mężczyzn. Wiek chorych zawierał się w przedziale 31-80 lat (średnio 60 lat).

W 23 przypadkach guz pierwotny był zlokalizowany w odbytnicy, w 16 przypadkach w okrężnicy, w 15 przypadkach w esicy i w 6 przypadkach w zagięciu odbytniczo-okrężniczym. We wszystkich przypadkach nowotwór miał utkanie gruczolakoraka, w 9 przypadkach stopień złośliwości był określony jako G1, w 31 przypadkach G2, w 2 przypadkach G3, u 18 chorych nie dokonano oceny stopnia zróżnicowania nowotworu.

In 12 patients (20%) a single, inoperable metastasis in the liver was noted, in 14 patients (23%) 2 inoperable metastases were noted, while in 34 patients (57%) multiple metastases were observed. The diameter of the metastases was ranging from 1 to 14 cm, with 4 cm as the average. In 6 patients (10%) simultaneous metastases to other organs were observed. In 31 cases (52%) hepatomegaly was diagnosed. Sixteen of the patients (27%) did not report any subjective complaints, 41 patients (68%) complained of pain in the area of the liver, 3 patients (5%) reported nausea, while 2 (3%) of the patients complained of pain in the lumbar spine.

In twenty six (43%) patients hepatic metastasis was observed already at the time of disease diagnosis. In the remaining group (57%) metastases occurred during or after the treatment of the primary tumor. In 54 cases (90%) a dissection of the primary tumor was carried out. Thirty eight of the patients (63%), prior to receiving radiotherapy, also received chemotherapy based on 5-Fu + LV; in 17 patients (28%) other chemotherapy regimens were applied. There is no information regarding the number of patients who received 2nd and 3rd line chemotherapy.

Patients had to be in good overall status, assessed according to the Zubrod score as 0, 1, and 2 in 15, 38, and 7 patients respectively to be qualified for the treatment. All of the patients had satisfactory results of blood morphology and liver tests. According to our protocol, the palliative radiotherapy would apply only in cases when palliative chemotherapy could not be carried out or in patients who did not agree to chemotherapy.

All patients were treated with high energy x-rays (6 MV or 20 MV) to the total dose of 18 Gy in 10 fractions. In all patients two opposed AP-PA fields technique was applied. Mean overall treatment time was 14 days.

After the irradiation, the patients were monitored for 4 weeks. During this time the patients' general status was checked as well as biochemical parameters of the liver and the pain intensity.

RESULTS

Only one patient (2%) did not complete the therapy due to a worsening of the general status. The only adverse effect of this treatment was nausea of mild-intensity, which occurred in 9 (15%) patients.

The average duration of the palliative effect was 3.8 months, range 1 to 18 months. After a month from treatment termination 36 patients (60%) reported reduction of pain in the area of the liver. These patients were mostly in good general health status (Zubrod 0 and 1). During the subsequent control after 2 months post-irradiation, loss of pain was reported by 24 patients (40%). After 3 months post-irradiation, loss of pain was reported by 17 patients (28%). The average survival time after palliative radiotherapy was 9.5 months and ranged between 2.4 and 33.6 months. One-year survival was 25%.

U 12 chorych (20%) stwierdzono pojedynczy nieoperacyjny przerzut do wątroby, u 14 chorych (23%) stwierdzono 2 nieoperacyjne ogniska przerzutowe, natomiast u 34 pacjentów (57%) stwierdzono przerzuty mnogie. Średnica przerzutów mieściła się w zakresie pomiędzy 1 i 14 cm, mediana 4 cm. U 6 chorych (10%) stwierdzono równocześnie przerzuty do innych narządów. W 31 przypadkach (52%) stwierdzono hepatomegalię. Szesnastu chorych (27%) nie zgłaszało żadnych subiektywnych dolegliwości, 41 chorych (68%) uskarżało się na dolegliwości bólowe w okolicy prawego łuku żebrowego, 3 chorych (5%) zgłaszało nudności, natomiast 2 (3%) chorych podawało dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej.

U 26 chorych (43%) już w momencie rozpoznania choroby nowotworowej stwierdzono obecność przerzutów w wątrobie. U pozostałych chorych (57%) przerzuty wystąpiły w trakcie lub po leczeniu. W 54 przypadkach (90%) wykonano resekcję guza pierwotnego. Trzydziestu ośmiu chorych (63%) przed rozpoczęciem radioterapii otrzymało chemioterapię opartą o 5-Fu + LV, u 17 chorych (28%) zastosowano inne schematy chemioterapii. Brak informacji ilu chorych otrzymało chemioterapię II i III rzutu.

Do leczenia kwalifikowano chorych w dobrym stanie ogólnym, ocenionym w skali Zubrod jako 0, 1 i 2 odpowiednio u 15, 38 i 7 chorych. Wszyscy chorzy mieli zadowalające wartości morfologii krwi i prób wątrobowych. Przyjęto zasadę, że do paliatywnej radioterapii kwalifikowano jedynie chorych po wyczerpaniu możliwości paliatywnej chemioterapii lub chorych, którzy nie wyrażali na nią zgody.

Wszyscy pacjenci byli leczeni przy użyciu wysokoenergetycznego promieniowania X (6 MV lub 20 MV) techniką dwóch naprzeciwległych pól, dawką frakcyjną 1,8 Gy do dawki całkowitej 18 Gy. Średni czas leczenia chorych wynosił 14 dni.

Po zakończeniu napromieniania chorzy byli kontrolowani co 4 tygodnie. Oceniano stan ogólny, parametry biochemiczne wątroby oraz stopień nasilenia dolegliwości.

WYNIKI

Tylko jeden chory (2%) nie zakończył radioterapii z powodu pogorszenia ogólnego stanu zdrowia. Jedynym niekorzystnym następstwem przeprowadzonego leczenia były nudności o niewielkim nasileniu, które wystąpiły u 9 (15%) chorych.

Czas trwania efektu paliatywnego wynosił od 1 do 18 miesięcy, średnio 3,8 miesiąca. Po miesiącu od zakończenia leczenia 36 chorych (60%) zgłaszało ustąpienie dolegliwości bólowych okolicy prawego podżebrza. Chorzy ci byli w większości w dobrym stanie ogólnym (Zubrod 0 i 1). Podczas kolejnej kontroli, 2 miesiące po napromienianiu ustąpienie dolegliwości zgłaszało 24 chorych (40%). Trzy miesiące po zakończeniu leczenia 17 (28%) chorych zgłaszało ustąpienie bólu. Średni czas przeżycia po paliatywnej radioterapii wynosił 9,5 miesią-

No statistically significant dependence between the total survival time and the number and diameter of metastases was noted.

DISCUSSION

The analyzed group demonstrated good tolerance of the administered treatment: only 1 patient did not complete radiation therapy due to worsening of general health status.

The only adverse side effect of liver irradiation, noted in 9 patients (15%) was nausea, which disappeared after administration of basic anti vomiting medicines. Similar data are published by Miszczyk [10]. Krishnan reports the appearance of nausea in 47% of patients and vomiting in 6% [13]. Suwiński observed worsening of liver function test results in a small percentage of patients irradiated prophylactically over the liver area with a dose of 14 Gy in 10 fractions, in cases when this treatment was associated with chemotherapy [14].

Median overall survival time of 9.5 months observed in the analyzed group of patients was comparable to published data: Krishnan - 12.6 months [13] and Eble - 11 months [15]. The only widely used method of treating liver metastasis, which offers a chance for a cure, is surgery. It gives median survival of 32 months [16].

During recent years radiosurgery attempts are also undertaken in patients with single liver metastasis. The most frequently applied dose is 30-36 Gy in 3 fractions the metastasis, with a narrow margin. However, publications which would allow to assess the efficacy of this method are still scarce and fragmentary.

Patients with supportive care only live 4-10 months from the time of diagnosis of metastatic disease [17]. 5-Fu + LV-based palliative chemotherapy leads to an ex-

ca, w zakresie od 2,4 do 33,6 miesiąca. Przeżycie 1-roczone wynosiło 25%.

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie zależności pomiędzy całkowitym czasem przeżycia a liczbą i średnicą przerzutów.

DYSKUSJA

W analizowanej grupie zaobserwowano dobrą tolerancję zastosowanego leczenia: tylko 1 chory nie zakończył radioterapii z powodu pogorszenia stanu ogólnego.

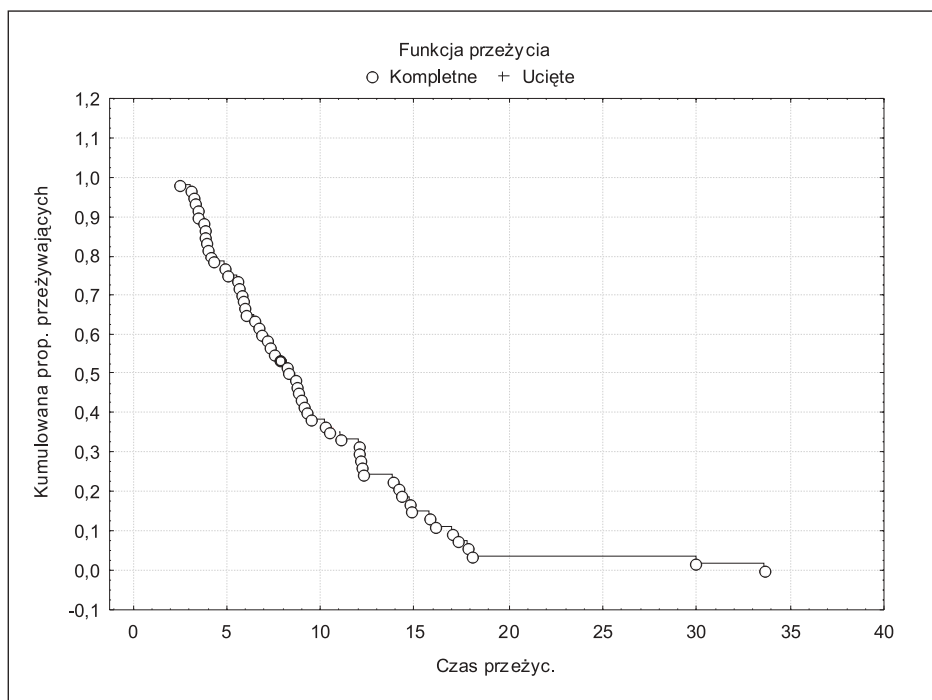
Jedynym efektem ubocznym napromieniania wątroby, który odnotowano u 9 chorych (15%) były nudności ustępujące po zastosowaniu podstawowych leków przeciwwymiotnych. Podobne dane publikuje Miszczyk [10]. Krishnan podaje wystąpienie nudności u 47%, a wymiotów u 6% chorych [13]. Suwiński obserwował podwyższenie prób wątrobowych u niewielkiego odsetka chorych napromienianych profilaktycznie na obszar wątroby dawką 14 Gy w 10 frakcjach, w przypadku gdy leczenie to skojarzono z chemioterapią [14].

Średni czas przeżycia 9.5 miesiąca odnotowany w analizowanej grupie jest porównywalny do danych publikowanych w piśmiennictwie: Krishnan-12.6 miesiąca [13], Eble-11 miesięcy [15]. Jedyną szeroko stosowaną metodą leczenia przerzutów do wątroby dającą szansę na wyleczenie jest leczenie chirurgiczne, daje ono średnie przeżycia na poziomie 32 miesięcy [16].

W ostatnich latach podejmowane są także próby radiochirurgii u chorych z pojedynczymi przerzutami do wątroby. Stosowana jest najczęściej dawka 30-36 Gy w 3 frakcjach na obszar ogniska przerzutowego z niewielkim marginesem. Doniesienia pozwalające ocenić skuteczność tej metody są jednak wciąż nieliczne i fragmentaryczne.

Fig. 1. Overall survival in the group of patients with liver metastases after palliative radiotherapy

Ryc. 1. Średni czas przeżycia po zakończeniu radioterapii wątroby



tension of life expectancy by 5-12 months, compared with patients with supportive care only [18, 19]. Second line chemotherapy, based on Irinotecan causes a partial regression of the liver metastases, however the duration of the response is relatively short, of 3-4 months on average [19].

It must be kept in mind that patients from the analyzed group were disqualified from surgical treatment and chemotherapy. Radiation therapy of the liver was therefore 2nd or 3rd line therapy. For that reason the median overall survival time of patients in this group was relatively short.

The financial aspect of palliative treatment is an essential issue. Compared to subsequent chemotherapies, radiotherapy is a less expensive method, which may be important considering the palliative nature of the treatment.

CONCLUSION

Whole liver irradiation due to colorectal metastases can be an effective and safe method of palliation, that might be considered in patients with progression after palliative chemotherapy.

Chorzy leczeni objawowo żyją średnio 4-10 miesięcy od rozpoznania przerzutów [17]. Paliatywna chemioterapia oparta o 5-Fu + LV powoduje wydłużenie przeżycia o 5-12 miesięcy w porównaniu z chorymi leczonymi objawowo [18, 19]. Chemioterapia II rzutu oparta o Irinotekan powoduje uzyskanie częściowej regresji przerzutów do wątroby, jednak czas trwania odpowiedzi na leczenie jest stosunkowo krótki, średnio 3-4 miesiące [19].

Należy podkreślić, że chorzy z analizowanej grupy byli zdyskwalifikowani od leczenia chirurgicznego i chemioterapii. Radioterapia przerzutowo zmienionej wątroby była więc leczeniem II lub III rzutu, stąd średni czas przeżycia w tej grupie chorych jest stosunkowo krótki.

Istotną kwestią jest aspekt finansowy leczenia paliatywnego. W porównaniu do chemioterapii kolejnego rzutu, radioterapia jest metodą tańszą, co może mieć istotne znaczenie zważywszy na paliatywny charakter leczenia.

WNIOSEK

Uzyskane wyniki pozwalają sformułować wniosek, że radioterapia paliatywna przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia. Dotyczy to w szczególności chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji przerzutów i u których wystąpiła progresja choroby po paliatywnej chemioterapii.

References/Piśmiennictwo:

1. **Boyle P, Ferlay J.** Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-8.
2. **Kemeny N, Fata F.** Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6(1):39-49.
3. **Stangl R, Altendorf-Hoffman A, Charnley RM i wsp.** J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343(8910):1405-10.
4. **Adam R.** Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl.2):ii13-6.
5. **Dawson LA, McGinn CJ, Normolie D i wsp.** Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2210-18.
6. **Pawlak J, Kiwior J, Alsharabi A i wsp.** Alkoholizacja ogniskowych zmian nowotworowych w wątrobie. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 1996; 68: 562-7.
7. **Joosten J, Jager G, Oyen W i wsp.** Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2005 Dec; 31(10): 1152-9.
8. **Fiedler VU, Schwarmaier HJ, Eickmeier F i wsp.** Laser-induced interstitial thermotherapy of liver metastases in an interventional 0,5 Tesla MRI system: technique and first clinical experiences. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 729-37.
9. **Wessels FJ, Schell SR.** Radiofrequency ablation treatment of refractory carcinoid hepatic metastases. *J Surg Res* 2001; 95: 8-12.
10. **Miszczuk L, Woźniak G, Słomian G.** Wyniki radioterapii przerzutów do wątroby. *Współczesna Onkologia* (2002), vol. 6, 5, 328-334.
11. **Herfarth KK, Debus J, Lohr F i wsp.** Extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Jan 15; 46(2): 329-35.
12. **Dawson LA, Ten Haken RK, Lawrence T.** Partial irradiation of liver. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11: 240-6.
13. **Krishnan S, Lin EH, Gunn GB i wsp.** Conformal radiotherapy of the dominant liver metastases: a viable strategy for treatment of unresectable chemotherapy refractory colorectal cancer liver metastases. *Am Clin J Oncol* 2006; 29(6): 562-7.
14. **Suwinski R, Wydmanski J, Pawelczyk I i wsp.** A pilot study of accelerated preoperative hyperfractionated pelvic irradiation with or without low-dose preoperative prophylactic liver irradiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 2006 Jul; 80(1): 27-32.
15. **Eble MJ, Gademann G, Wannemacher M.** The value of radiotherapy for liver metastases. *Strahlenther Onkol* 1993; 169(8): 459-68.
16. **Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP i wsp.** Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 634-50.
17. **Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L.** Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981; 141: 586-9.
18. **Sobrero A, Kerr D, Glimelius B i wsp.** New directions in the treatment of colorectal cancer: a look to the future. *European Journal of Cancer* 2000; 36: 559-66.
19. **Cunningham D, Pyrhonen S, James R.** Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 1998; 352, Oct: 1413-18.