

진행성 대장직장암에서 Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, Leucovorin 을 병용한 화학요법의 임상적 적용: 48예

고신대학교 의과대학 북음병원 외과학교실

이 승 현 · 안 병 권 · 백 승 언

Clinical Trial of Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Leucovorin in Advanced Colorectal Cancer: 48 Cases

Seung Hyun Lee, M.D., Byung Kwon Ahn, M.D., Sung
Uhn Baek, M.D.

Department of Surgery, Gospel Hospital, School of Medicine, Kosin
University, Busan, Korea

Purpose: Although 5-fluorouracil (5-FU) has been used as the basis of chemotherapy regimen for colorectal cancer for more than 40 years, 5-FU as single agent treatment has rarely achieved objective response rates higher than 15% in advanced colorectal cancers. The modulation of 5-FU with biologic modifiers has resulted in higher response rates, but survival advantages was not meaningful. Oxaliplatin is one of the newly developed drugs with proven activity against colorectal cancer. To evaluate the therapeutic efficacy and safety profile of oxaliplatin, we reviewed patients who received oxaliplatin chemotherapy.

Methods: We reviewed 48 patients who received combination chemotherapy with oxaliplatin, 5-FU, and leucovorin (LV) from Jan. 2000 to Dec. 2001. The combination chemotherapy consisted of oxaliplatin (85 mg/m² on day 1) as a 2~6 hour infusion followed by continuous infusion of 5-FU (1,500 mg/m² on day 1, 2), concurrently with LV (45 mg on day 1, 2) as a 2 hour infusion. The combination chemotherapy interval was 2 weeks.

Results: Of the 48 patients who received the combination chemotherapy with oxaliplatin, 5-FU, and LV, 25 cases were male, 23 cases were female. The median age was 51.4 years. The primary tumor sites were colon in 22 cases, and rectum in 26. According to TNM stage at diagnosis, 1 case was stage I, 5 cases were stage II, 21 cases were stage III, and 21 cases were stage IV. The metastatic sites were liver in 29 cases, lung in 10, pelvis in 7, peritoneum in 5, bone in 1, lymph node in 1, and spleen in 2. Previous chemotherapy were Mayo regimen in 43 patients, irrinotecan in 1 patient. Four patients had not received previous chemotherapy. Previously of the 48 patients, we could

assess the chemotherapy response for 25 cases. Complete response was not observed. Partial response was 3 cases (12%), stable disease in 12 cases (48%), progressive disease in 10 cases (40%). From 227 cycles analyzed, the main toxicity was gastrointestinal one. Peripheral neuropathy was identified in 5 cases.

Conclusions: We reviewed 48 patients with advanced colorectal cancer who received combination chemotherapy with oxaliplatin, 5-FU and LV. Of the 25 evaluable patients, the objective response rate was 12%. In our study, the combination chemotherapy with oxaliplatin, 5-FU, LV has not resulted in improved response rate, but overall toxicity was acceptable. **J Korean Soc Coloproctol 2002;18:402-407**

Key Words: Colorectal cancer, Chemotherapy, Oxaliplatin
대장직장암, 항암화학요법, 옥살리플라틴

서 론

대장직장암의 치료로 근치적 절제술 및 보조화학요법, 방사선 요법이 주로 이용되고 있지만, 진단 당시 원격 전이를 보이는 진행성 대장직장암이나 국소 재발한 경우는 주로 항암화학요법에 의존하고 있는 실정이다. 대장암의 항암화학요법은 5-fluorouracil (5-FU)의 사용이 20% 전후의 반응률을 보여 현재까지 표준 치료 약제로서 여겨지고 있으며 leucovorin (LV), methotrexate 등과 병합하여 사용하는 경우 더 나은 반응률을 보이는 것으로 보고되고 있다. 최근 3세대 cisplatin analogue인 oxaliplatin이 5-FU 치료에 반응하지 않는 진행성 및 재발성 대장암 환자에서 5-FU 및 leucovorin과 병합 사용하여 약 30~40%의 객관적 반응률(objective response rate)을 보이는 것으로 알려져 주목받고 있다. 이에 진행성 및 재발성 대장직장암 환자를 대상으로 oxaliplatin을 적용한 임상적 결과 및 효과를 분석하고자 연구를 시행하였다.

책임저자: 이승현, 부산광역시 서구 압남동 34
고신의대 북음병원 일반외과(우편번호: 602-702)
Tel: 051-990-6462, Fax: 051-246-6093
E-mail: gscrslsh@hanmail.net

방 법

본원 일반외과에서 2000년 1월부터 2001년 12월까지 oxaliplatin을 이용한 항암화학요법인 FOLFOX 4의 변형된 방법으로 치료를 받은 48명의 진행성 및 재발성 대장직장암 환자를 대상으로 하였다. 항암화학요법은 나이는 75세 미만에서 적용하였으며 적절한 골수, 간 및 신기능(Hb > 10 g/dl, WBC > 4,000/mm³, Platelet > 100,000/mm³, Bilirubin < 2.0 mg/dl, AST/ALT < 1.25×Normal, Creatinine < 1.25×Normal)을 가진 환자를 대상으로 하였다. 중증의 동반 질환을 가지고 있는 경우는 적용 대상에서 제외하였으며, 피부의 상피암 내지는 치료된 자궁 경부의 상피내암을 제외한 대장직장암 외의 암이 있었던 환자는 치료 판정에서 제외하였다.

항암화학요법은 첫날 oxaliplatin 85 mg/m²를 5% 포도당 수액 500 ml에 혼합하여 2~6시간 동안 지속 정주하고 leucovorin은 45 mg을 첫날, 둘째날에 5% 포도당 수액 200 ml에 혼합하여 2시간 동안 다른 정주경로로 천천히 주입하였다. 이후 5-FU 1,500 mg/m²을 5% 포도당 수액 1,000 ml에 혼합하여 첫날, 둘째날에 22시간 동안 지속정주하는 변형된 FOLFOX 4의 방법을 사용하였으며, 각 주기는 2주 간격으로 하였다(Table 1).

치료효과의 판정에서 병소의 크기 측정은 신체검사, X-선 검사, 복부 초음파 및 전산화 단층촬영을 통하여, 병소의 최장 횡직경 및 수직 직경의 곱으로 이루어졌다. 항암효과는 WHO 기준에 따라 완전 관해(complete response)는 측정 가능한 병변이 모두 소실된 경우로 하였고, 부분 관해(partial response)는 새로운 병변의 출현이 없으면서 측정 가능한 병변이 50% 이상 감소한 경우로 하였으며, 진행성 병변(progressive disease)은 측정 가능한 병변이 25%로 이상 증가하거나 새로운 병변이 발생하였을 때로 하였으며, 안정성 병변(stable disease)은 위의 3가지에 속하지 않는 경우로 하였다.

Table 1. Schedule of oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin chemotherapy

Oxaliplatin (85 mg/m ²)	IV for 2~6 hours - day 1
Leucovorin (45 mg)	IV for 2 hours - day 1, day 2
5-fluorouracil (1,500 mg/m ²)	IV for 22 hours (continuous) - day 1, day 2

Repeat every 2 weeks.

그리고 치료 반응군은 완전 관해와 부분 관해군으로 비반응군은 안정성, 진행성 병변군으로 정의하였다.¹

항암화학요법에 의한 부작용의 판정은 WHO 기준에 의해 grade 0~4로 구분하였다.¹ 혈액학적 부작용은 항암화학요법 중에 혈액검사를 시행하여 적혈구 감소, 혈소판 감소, 백혈구 감소 및 호중구 감소를 전체 치료 횟수 중의 발생 빈도로 측정하였다. 비혈액학적 부작용 중 신기능 평가는 항암화학요법 직전에 시행한 신기능을 전체 치료 횟수 중의 발생빈도로 측정하였고, 소화계 부작용(구내염, 오심, 구토 및 설사)과 신경학적 독성은 문진과 이학적 검사를 통해 매 치료마다 가장 심했던 증상으로 측정하였다.

결 과

1) 대상환자의 특성

2000년 1월부터 2001년 12월까지 oxaliplatin, 5-FU, leucovorin을 병합한 항암화학요법을 시행받은 대장직장암 환자는 총 48예이었다. 이 중 남자는 25예, 여자는 23예이었고, 연령 분포는 20세부터 70세로 평균 51.4세였다. 원발병소는 대장이 22예, 직장이 26예였으며, 진단 당시 병기로는 TNM 병기 분류 방식에 의해 I병기는 1예, II병기는 5예, III병기는 21예, IV병기는 21예이었다. 대장직장암의 전이 병소로는 간 29예로 가장 많았고, 폐, 골반, 복막, 골, 임파절 전이가 각각 10예, 7예, 5예, 1예, 1예였으며 그 외 비장전이도 2예가 있었다. 이전 항암화학요법으로 Mayo regimen을 사용한 경우가 43예로 대부분 이전 항암화학요법의 실시 후 전이 병소의 악화 내지는, 새로운 전이 병소의 출현으로 사용한 경우들이었다. 그 외 irinotecan을 병용한 화학요법을 사용한 경우가 1예였으며, 이전 항암화학요법을 시행하지않은 경우는 4예였다. 항암화학요법의 시작당시에 혈중내 암태아성 항원의 수치가 5 ng/ml 미만이었던 경우가 7예, 5 ng/ml 이상이었던 경우가 41예였다(Table 2).

2) 치료효과

항암화학요법을 시행한 48예 중 연속적으로 3회 이상의 항암화학요법의 적용 받은 환자를 추적관찰하여, 신체검사, 초음파 검사, 전산화 단층 촬영 검사 결과에서 전이 병소의 크기 측정 및 비교가 가능하였던 25예를 대상으로 치료 효과를 판정하였다. 25명 중 완전 관해는 없었으며, 부분 관해는 3예(12%), 안정성 병변은 12예(48%), 진행성 병변은 10예(40%)였다(Table 3). 부

Table 2. Patient characteristics

Variable	No. of patients	
No. included	48	
Sex	Male	25
	Female	23
Age, years	Median	51.4
	Range	20~70
Primary tumor	Colon	22
	Rectum	26
Stage at diagnosis	I	1
	II	5
	III	21
	IV	21
Site of metastasis	Liver	29
	Lung	10
	Pelvis	7
	Peritoneum	5
	Bone	1
	Lymph nose	1
	Spleen	2
Previous chemotherapy	5-FU*	43
	Irinotecan	1
	None	4
CEA [†]	<5 ng/ml	7
	≥5 ng/ml	41

*5-FU = 5-fluorouracil (Mayo regimen); [†]CEA = carcino-embryonic acid.

분 관해를 보였던 3예는 전이병소가 각각 폐 및 췌장 상 림프절 전이를 동반한 1예, 단독 폐 전이 1예, 간 전이 1예였으며, 전산화 단층 촬영 검사 결과에서 병소의 크기가 50% 이상 감소한 예들이었다. 특히 췌장 상 림프절 전이를 동반한 예에서는 항암화학요법을 9회 시행한 후 축소되었던 림프절이 거의 소실되는 소견을 보였다. 부분 관해를 보였던 3예 중 2예는 진행억제 기간(progression-free time)이 각각 9개월, 11개월이었다.

3) 부작용

48명의 환자에서 시행된 항암화학요법의 총 횟수는 227회였다. 혈액학적 부작용의 경우 빈혈, 혈소판 감소증을 보이는 경우는 없었으며, 백혈구 감소증은 1도(WBC 3,900~3,000/mm³)가 1.3%, 2도(WBC 2,900~2,000/mm³)가 1.7%, 3도(WBC 1,900~1,000/mm³)가 0.8%로 골수 조혈 기능의 저하는 현저하지 않았다. 소화계의 부작용은 오심 및 구토가 1도(오심), 2도(구토동반),

Table 3. Response of oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin chemotherapy

	No. of patients (%)
No. included	25
Complete response	0
Partial response	3 (12%)
Stable disease	12 (48%)
Progressive disease	10 (40%)

Table 4. Toxicity after oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin chemotherapy

Type of toxicity	Toxicity grade*			
	I	II	III	IV
Hematologic toxicity per course (n=227)				
Leukopenia	3 (1.3%)	4 (1.7%)	2 (0.8%)	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0
Anemia	0	0	0	0
Non-hematologic toxicity per course (n=227)				
Nausea/vomiting	46 (20.3%)	21 (9.3%)	1 (0.4%)	0
Stomatitis	0	6 (2.6%)	0	0
Diarrhea	3 (1.3%)	0	0	0
Fever	3 (1.3%)	5 (2.2%)	0	0
Peripheral neuropathy per person (n=48)	5 (10.4%)	0	0	0

*Toxicity grade: graded according to WHO scale.

3도(별도의 처치가 필요했던 경우)가 각각 20.3%, 9.3%, 0.4%로 가장 많이 관찰되었다. 그 외 2.6%의 2도 구내염, 1.3%의 1도 설사(<2회/일)등의 부작용이 있었으며, 발열은 1도(<38°C)가 1.3%, 2도(38~40°C)가 2.2%에서 나타났다. 신독성은 관찰되지 않았다. 신경학적 독성은 대부분 경한 증세를 보이는 1도(경미한 감각이상)가 5예로 전체 48예 중 10.4%에서 관찰되었다(Table 4). 그 외에도 의식변화가 1예, 혈압하강이 1예에서 나타났다.

고 찰

대장직장암은 미국, 구미 지역에서는 폐암에 이어 2번째로 발생 빈도와 사망률이 높은 악성 종양으로 알려져 있으며, 특히 소화기 계통의 암 중에서는 가장 빈번히 발생하는 암이다. 반면 한국에서는 비교적 낮은 발생 빈도를 보여 왔으나 최근 문화 수준의 급진전 및 경제 성장과 더불어 식생활의 서구화로 점차 발생 빈도와 사망률이 증가하고 있는 추세이다. 특히 약 반수 이상의 환자에서 전이성 병변을 보이며,² 이런 진행성 대장 및 직장암에서 고식적 항암화학요법의 적용으로 생존 기간의 연장을 기대할 수는 있으나 여전히 그 예후가 불량한 편이다.³ 최근 40년 동안 5-FU가 대장 및 직장암의 치료에서 단일 약제로 널리 사용되어 왔으며, 5-FU와 leucovorin의 병용 요법의 개발로 반응률의 향상은 가져 왔으나 불행히도 평균 생존 기간은 약 12개월 내외로 생존율의 향상은 없었다.⁴

지난 30년 동안 많은 종류의 platinum 복합체들이 합성되었지만 소수만이 임상 전 단계 또는 임상에 적용될 수 있었으며, 그중 cisplatin과 carboplatin이 널리 사용되었지만 cisplatin은 신독성이, carboplatin은 골수기능 저하가 심해 그 사용이 제한적이었다.

Oxaliplatin은 새롭게 개발된 diaminocyclohexane platinum 계열의 약제로, 다른 platinum 계열의 약제들과 비슷한 작용을 기전을 가지고 있어 DNA의 합성을 억제하여 그 효과를 나타낸다.^{5,6} 반면 cisplatin에 내성을 보이는 대장암 세포에도 활성도를 나타내는 것으로 보고되었다.^{7,8} 또한 대장암 세포에서 5-FU와 교차내성을 나타내지 않는 것으로 알려져 있으며, 동시에 5-FU나 irinotecan과 함께 상승 작용을 나타내기도 한다.^{8,9}

Oxaliplatin의 단독요법 적용 예로는 이전 치료를 받지 않았던 진행성 대장직장암 환자 46명에 대하여 130 mg/m²를 3주 간격으로 각각 2시간에 걸쳐 주입하는 시도에서 객관적 반응(objective response)은 12예로 18%

의 반응률을 보였으며, 안정성 병변은 27예(44%)였다.^{10,11} 또한 이전에 치료를 받은 적이 있는 진행성 대장직장암 환자 134명을 대상으로 oxaliplatin 단독요법을 적용한 시도가 이루어졌으며, 약 10%의 반응률을 보였다.^{12,13} 이 중 Machaver등¹²은 oxaliplatin은 3주 간격으로 단시간 정주하는 요법을 권장하였으며, Levi 등¹³은 하루 30 mg을 5일에 걸쳐 투여하는 방법을 권장하였다.

Oxaliplatin을 이용한 병용요법으로는 이전 5-FU과 folinic acid (FA)로 치료받았던 대장직장암 환자에서 oxaliplatin을 단시간(2~6시간) 내에 정주한 이후 48시간 동안에 5-FU와 FA를 투여하는 FOLFOX 방법에 대한 연구가 여러 차례 시행되었다.¹⁴⁻¹⁹ 2주 간격으로 oxaliplatin 130 mg/m²와 5-FU, FA를 병용 투여하는 방법인 FOLFOX 1은 13명의 환자 중 4명(31%)에서 객관적 반응을 보였으며 5명(38%)의 안정성 병변을 보였다.¹⁴ 2주 간격으로 oxaliplatin 100 mg/m²와 5-FU, FA를 병용 투여하는 방법인 FOLFOX 2는 46명의 환자들에 적용하였으며, 그 중 24명은 이전 5-FU와 FA를 병용 투여하는 방법에 저항성을 보였던 환자들이고, 22명은 5-FU와 FA 병용 요법에도 진행하는 경향을 보였던 환자들이었다. 부분 관해는 43%였고, 안정성 병변은 46%였으며, 평균 진행억제기간(median progression-free survival)은 6개월이었고 평균 생존기간(median overall survival)은 약 15개월이었다.¹⁵ Oxaliplatin을 이용한 항암화학요법의 독성도를 줄이기 위해 2주 간격으로 oxaliplatin을 85 mg/m²로 감량하여 투여하는 FOLFOX 3 와 FOLFOX 4의 방법이 시도되었으며, 89명의 환자들에게 적용되어 객관적 반응률은 21.3%였으며, 안정성 병변은 34.8%였다.^{16,17} 그 외 oxaliplatin 100 mg/m², leucovorin 400 mg/m², 5-FU를 400 mg/m² 정주 후 2일간 2,400~3,000 mg/m²을 지속 정주하는 FOLFOX 6 방법으로 60명의 환자에게 적용하여 27%의 객관적 반응률과 45%의 안정성 병변을 보였으며, 평균 진행억제기간은 5.3개월이었고, 생존기간은 10.8개월이었다.¹⁸ De Gramont 등¹⁹에 의하여 초기 2회는 3주 간격으로 oxaliplatin 130 mg/m²을 5-FU, FA와 병용 투여하고 이후 적응 정도에 따라 2~3주 간격으로 투여하는 FOLFOX 7의 적용으로 객관적 반응률은 52%였으며, 평균 진행억제기간은 6.2개월이었다. 최근 들어 5-FU, FA 외에 raltitrexed나 irinotecan과 같은 약제와 병용 투여하는 방법이 시도되고 있다.²⁰⁻²⁴ 본원의 경우 변형된 FOLFOX 4의 방법을 48명에게 적용하여 반응도의 측정이 가능했던 25예에서 완전 관해는 보이지 않았으

며, 부분 관해는 3예(12%), 안정성 병변은 12예(48%), 진행성 병변은 10예(40%)여서 객관적 반응률은 12%여서 다른 문헌의 반응률에 비해 비교적 낮은 반응률의 결과를 보였다.

Oxaliplatin의 독성도는 5일간 지속 정주하는 경우 Levi 등²⁵의 보고에 의하면 3~4도의 설사 및 구토는 5% 미만이었으며, 말초 신경증을 보였으나 일시적이었다. 특히 말초 신경증은 평균 9회 투여 후 발생하였다. Oxaliplatin은 2~6시간 내 단시간 지속 정주하는 경우 Giacchetti 등²⁶에 의하면 3~4도의 설사가 43%, 구내염 10%, 오심 및 구토 25%, 말초 신경증(peripheral sensory neuropathy) 13%였다. FOLFOX 4 방법은 적용한 경우에는 De Gramont 등²⁷에 의하면 3도의 말초 신경증이 16.7%였으며 대개 투약 중지 후 4~6개월 이후 회복되는 것으로 보고하였다. 그의 3~4도의 구토 및 구내염은 5% 미만이었으며, 설사는 12%에서 나타났다. Oxaliplatin의 신경학적 독성은 운동신경의 장애 없이 말초부위 또는 인후두의 감각둔화와 근위부의 감각이상이가 특징이고 축적용량에 비례하며 가역적인 것으로 알려져 있다. 본원의 경우 부작용 중 소화기계 증상이 가장 많았으며, 말초 신경증은 5예(10.4%)에서 나타났다.

결 론

본원 일반외과에서는 2000년 1월부터 2001년 12월 까지, 총 48명의 진행성 및 재발성 대장직장암 환자에게 oxaliplatin과 5-FU, leucovorin을 병용한 변형된 FOLFOX4 항암화학요법을 적용하였으며, 그중 3회 이상의 항암화학요법을 적용하였으며, 항암화학요법 전후로 전이 병소의 크기 측정 및 비교가 가능하였던 환자는 총 25명을 대상으로 항암화학요법에 대한 치료효과를 판정하였다. 25명의 환자 중 완전 관해는 없었으며, 부분 관해를 보였던 3예는 전이병소가 각각 폐 및 췌장 림프절 전이를 동반한 1예, 단독 폐 전이 1예, 간 전이 1예였으며, 전산화 단층 촬영 검사 결과에서 병소의 크기가 50% 이상 감소한 예들이었다. 부작용으로는 소화계 증상으로 오심, 구토가 가장 많았으며, 말초 신경증도 10.4%의 빈도를 보였다. 이에 oxaliplatin과 5-FU, leucovorin을 병용한 항암화학요법은 진행성 및 재발성 대장암에서 비교적 안전하고 효과적으로 사용할 수 있을 것으로 생각되며 향후 다른 FOLFOX 방법과의 비교 연구 및 방사선 치료와의 병합 요법에 대해서

도 전향적인 연구가 필요할 것을 생각한다.

REFERENCES

1. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
2. American Cancer Society: Cancer facts and figures: 1995. Atlanta, GA, American Cancer Society, 1995
3. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Pahlman L, Sjoden PO, et al. Quality of life during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *Cancer* 1994;73:556-62.
4. Anonymus. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
5. Jennerwein MM, Eastman A, Khokhar A. Characterization of adducts produced in DNA by isomeric 1, 2-diaminocyclohexane-platinum (II) complexes. *Chem Biol Interact* 1989;70:39-49.
6. Mamenta EL, Poma EE, Kaufmann WK, Delmastro DA, Grady HL, Chaney SG, et al. Enhanced replicative bypass of platinum-DNA adducts in cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1994;54:3500-5.
7. Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, Rarker R, Reed E, Paull K, Fojo T, et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistance cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen Panel. *Biochem Pharmacol* 1996;52:1855-65.
8. Raymond E, Buquet-Fagot C, Djelloul S, Mester J, Cvitkovic F, Allain P, et al. Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidylate synthase inhibitor AG 337 in human colon, breast, and ovarian cancers. *Anticancer Drugs* 1997;8:876-85.
9. Genne P, Duchamp O, Brienza S, et al. Oxaliplatin (l-OHP) in combination with 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin C (MTC) or cyclophosphamide (CPM) in a model of peritoneal carcinomatosis induced by colon cancer cells in BDIX rats. *Proc Am Association Cancer Res (abstr2140)* 1997;38:319.
10. Diaz-Rubio E, Sastre J, Zaniboni A, Labianca R, Cortes-Funes H, De Braud F, et al. Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: a phase II multicentric study. *Ann Oncol* 1998;9:105-8.
11. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, Borel C, Bertheault-Cvitkovic F, Seitz JF, et al. A phase II trial of oxaliplatin

- as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Center. *J Clin Oncol* 1998;16:2739-44.
12. 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 carcinoma who were resistance to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 1996;7:95-8.
 13. Levi F, Perpoint B, Garufi C, Focan C, Chollet P, Depres-Brummer P, et al. Oxaliplatin activity against metastatic colorectal cancer: A phase II study of 5-day continuous venous infusion at circadian rhythm modulated rate. *Eur J Cancer* 1993;29A:1280-4.
 14. De Gramont A, Gastiaburu C, Tournigand C. Oxaliplatin with high-dose folinic acid and 5-fluorouracil 48-hour infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 1994;13:200.
 15. 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 continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:214-9.
 16. Andre T, Louvet C, Raymond E, Tournigand C, De Gramont A. Bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil 48-hour infusion and oxaliplatin (FOL-FOX3) for metastatic colorectal cancer resistance to the same LV-5FU regimen. *Ann Oncol* 1998;9:1251-3.
 17. Andre T, Bensmaine MA, Louvet C, Francoss E, Lucas V, Desseigne F, et al. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant for the same leucovorin regimen(FOLFOX 3/4). *J Clin Oncol* 1999;17:3560-8.
 18. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, Carola E, Lotz JP, Moltor JL, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 6). *Eur J Cancer* 1999;35:1338-42.
 19. Maindrault-Goebel F, De Gramont A, Louvet C, Andre T, Carola E, Mabro M, et al. High-dose oxaliplatin with the simplified 48h bimonthly leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5-FU) regimen in pretreated metastatic colorectal cancer (FOLFOX). *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 1999;18:265.
 20. Seitz JF, Douillard JY, Paillot B, Gamelin E, Francois E, Conroy T, et al. Tomudex (raltitrexed) plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer (MCRC): A promising combination. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 1999;18:257.
 21. Duereux M, Fizazi K, Daniel C, Ruffie P, Bonnay M, Soria JC, et al. Updated results of a phase I trial of Tomudex (T) in combination with oxaliplatin (L-OHP) in advanced solid tumor: A promising and active combination. *Ann Oncol* (abstract) 1998;9:125.
 22. Wasserman E, Kalla S, Misset J, Goldwasser F, Bedairia N, Bensamine MA, et al. Oxaliplatin (L-OHP) and irinotecan (CPT-11) phase I/II studies: results in 5-FU refractory (FR) colorectal cancer (CRC) patients (Pts). *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 1999;18:238.
 23. Wasserman E, Cuvier C, Lokiec F, Goldwasser F, Kalla S, Mery-Mignard D, et al. Combination of oxaliplatin (L-OHP) plus irinotecan (CPT-11) in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I study with pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 1999;17:1751-9.
 24. Goldwasser F, Gross M, Tigaud JM, Jasmin C, Marceau-Suissa J, Misset E, et al. CPT-11/oxaliplatin (L-OHP) combination every two weeks: final results of a phase I study in advanced digestive malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 1999;18:176.
 25. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet* 1997; 350:681-6.
 26. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Taggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136-47.
 27. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Gassidy J, Bail N1, et al. A randomized trial of leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 1998;17:256.