

결장직장암 수술 후 항암화학요법에서 Interferon- α 병합 투여의 임상효과

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

안창혁 · 박상협 · 강원경 · 오승택 · 김정수 · 전해명 · 유승진

Clinical Effects of Chemotherapy Combined with Interferon- α in Colorectal Cancer

Chang Hyeok An, M.D., Sang Hyub Park, M.D., Won Kyung Kang, M.D., Seong Tack Oh, M.D., Jeong Soo Kim, M.D., Hae Myung Jeon, M.D., Seung Jin Yoo, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: In advanced colorectal cancer, 5-Fluorouracil (5-FU) and Leucovorin (LV) have been used as a standard chemotherapy regimen. 5-FU is a popular chemotherapeutic drug for colorectal cancers and LV is the most effective modulator of 5-FU. Recently, some studies using Interferon (INF) combination therapy with 5-FU to enhance the anti-tumor effect of 5-FU have been performed. The outcomes were reported to be better than those of studies using single agent therapy. However, the clinical effect of a combination therapy with INF is still controversial. So that, we performed this study to understand the advantages of INF combination therapy in advanced colorectal cancers in the Korean population.

Methods: We recruited patients who had been diagnosed with for colorectal cancers and received operations and postoperative adjuvant chemotherapy in Uijongbu St. Mary's hospital, from July, 1995, to June, 1999. The patients were divided into two groups: control group treated with the Mayo clinic chemotherapy regimen of 5-FU plus LV, and study group treated with additional INF- α to 5-FU-LV combination treatment. We evaluated the clinical outcomes such as the overall survival rate, the recurrence rate, and the chemotoxicity between two groups.

Results: In comparison of 5 year survival rates of two groups for each stage of the colorectal cancer, those of stage B2 were 90.9% in the control group and 80.0% in the study group. For stage C patients, the values were 80.2% in control group and 52.5% in the study group. The

overall 5-year survival rates of the control group and the study group regardless of stages were 77.1%, and 63.4%, respectively. The 5-year disease-free survival rates for stage B2 were 82.8% in the control group and 72.9% in the study group. For stage C patients, those were 42.6% in the control group and 34.4% in the study group. The recurrence and metastatic rates were 19.2% (local recurrence; 2, metastasis; 12) in the control group and 36.1% (local recurrence; 3 metastasis; 27) in the study group. The overall incidences of chemotoxicity were 24.7% in the control group and 31.3% in the study group.

Conclusions: There was no evidence that chemotherapy using 5-FU and LV combined with INF- α in advanced colorectal cancer patients was more effective than the Mayo regimen of 5-FU and LV. More large scale clinical studies are warranted to evaluate the efficacy of additional INF therapy in colorectal cancer patients. *J Korean Soc Coloproctol* 2003;19:236-242

Key Words: Colorectal cancer, Interferon- α , Chemotherapy
결장직장암, 인터페론- α , 항암화학요법

서 론

진행성 결장직장암에 대한 항암제는 1957년 5-Fluorouracil (이하 5-FU)가 개발된 이후 보다 효과가 탁월한 항암제는 아직 보고되지 않고 있다.^{1,2} 5-FU가 진행성 결장직장암에 가장 중요한 항암제로 사용되고 있지만, 5-FU 단독으로 투여 시 항암 치료 반응률이 10~20%에 불과하며 생존율 향상에는 영향을 주지 못하고 있다.^{1,3} 5-FU의 치료 효과를 높이기 위해 여러 병합 제제가 시도되었지만,⁴ 현재까지 가장 효과적이며 많이 사용되고 있는 것은 Leucovorin (이하 LV)이며, LV를 병합 투여함으로써 치료 반응률을 45%까지 향상시켰지만 생존율 향상에는 큰 영향을 주지 못하고 있다.^{1,3}

1989년에 Wadler⁵가 수술이 불가능한 직장결장암 환자를 대상으로 5-FU에 Interferon (이하 IFN)을 병합 투여하여 76%의 높은 반응률을 얻었다는 보고를 한 이

책임저자: 오승택, 서울시 서초구 반포동 505
가톨릭대학교 강남성모병원 외과(우편번호: 137-701)
Tel: 02-590-1436, Fax: 02-595-2992
E-mail: stoh@catholic.ac.kr

본 논문의 요지는 2002년 대장항문학회 춘계학술대회에서 구연 발표 발표되었고 (주)사노피-신데라보 코리아 연구비에 의해 수행되었음.

Table 3. Five-year disease-free survival rate according to modified Dukes' stage

	LF	LFI	P value
B2	82.8%	72.9%	P>0.05
C1, C2	42.6%	30.7%	P>0.05
D	0.0% (0.0%)*	0.0% (34.4%)*	P>0.05
Total	60.0%	50.0%	P>0.05

* = Two-year survival rate.

Table 4. Recurrence rate

	LF (n=73)	LFI (n=83)	P value
Local recurrence	2 (14.3%)	3 (10.0%)	>0.05
Distant metastasis	12 (85.7%)	27 (90.0%)	>0.05
Total	14 (19.2%)	30 (36.1%)	>0.05

험군에서 26예(31.3%)를 보였는데, 이중 백혈구 및 혈소판 감소 등 골수 기능 저하가 대조군에서 9예(50%), 실험군에서 4예(15.4%)에서 발생하여 대조군에서 높은 비율로 나타났다(P<0.05). 그 외 구토 및 설사를 비롯한 소화기 증상이 대조군 6예(33.3%), 실험군 14예(53.8%)에서 나타났고, 간 효소치 증가가 대조군에서 1예(5.6%), 실험군 5예(19.2%)에서 나타나 실험군에서 다소 많이 나타났으나 통계적 의의는 없었다(P>0.05, Table 5).

고 찰

진행성 결장직장암 환자의 수술 후 보조적인 요법으로 항암화학요법, 방사선요법, 면역요법 등이 있지만 가장 중요한 치료는 항암화학요법이라고 할 수 있고, 5-FU는 지금까지 가장 많이 사용되고 있는 약제이다. 1957년에 5-FU가 개발되어 사용된 이후 여러 약제들이 항암제로서 연구 개발되었으나, 아직까지 5-FU를 대체할 만한 약제는 없는 실정이다. 5-FU가 항암 효과를 나타내는 기전은 크게 3가지로 분류할 수 있는데 그중 대표적인 것은 5-FU가 체내에서 분해되어 FdUMP가 되고, 이 FdUMP는 암세포 내에 분포하여 DNA 합성에 관여하는 Thymidylate synthase (이하 TS)와 결합하여 3차 복합체를 형성함으로써 DNA합성을 억제하여 세포 독성 효과가 나타나게 되는 것이다.^{1,14,22}

Table 5. Toxicity of chemotherapy

	LF (n=73)	LFI (n=83)	P value
Leukemia, thrombocytopenia	9 (50.0%)	4 (15.4%)	<0.05
Nausea, vomiting, diarrhea	6 (33.3%)	14 (53.8%)	>0.05
Hepatopathy	1 (5.6%)	5 (19.2%)	>0.05
Combined	2 (11.1%)	3 (11.5%)	>0.05
Total	18 (24.7%)	26 (31.3%)	>0.05

하지만 실제 임상에서 5-FU 단독으로 시행한 항암 화학 요법은 반응률이 10~20%에 불과하고 생존율의 향상에는 도움이 되지 않는 등 치료 결과는 만족스럽지 못했다.^{1,3}

이에 5-FU의 항암 효과를 증가시키기 위한 많은 약제들이 개발되었는데, 그중에서 현재 직장결장암의 치료로 가장 많이 사용되는 약제는 Leucovorin이다. LV가 5-FU의 항암 효과를 증가시키는 기전을 보면, LV는 체내에서 분해되어 folate cofactor로 되고 이는 5-FU에 의해 만들어지는 FdUMP가 TS와 결합한 TS complex를 강력하게 안정화시키는 작용을 하여 세포 독성 효과를 극대화하는 것이다.²³ 5-FU와 LV의 병합 치료가 현재 가장 많이 사용되고 있고, 5-FU의 단독 치료에 비해 그 치료 반응률이 높기는 하지만 생존율 향상에는 큰 영향을 미치지 못하고 있는 실정이다.³

1989년에 Wadler 등은 수술이 불가능한 30명의 직장결장암 환자를 대상으로 5-FU와 함께 IFN을 투여하여, 이중 17명의 환자를 추적 조사하였고 13명의 환자(76%)에게서 치료 반응이 있음을 확인하였다.⁴ Wadler의 보고 이후 IFN은 새로운 병합 제제로 주목받기 시작했고 IFN의 항암 효과 및 기전에 대한 많은 실험실 연구가 진행되었으며, 실제 환자들에게 투여하게 되었다.

Interferon은 바이러스와 다양한 항원 및 유사분열 물질에 반응하여 분비되고, 여러 면역 기능에 관여하는 세포 면역 물질로서 세포의 성장과 분화, 면역기능에 관여하는 단백질이다. IFN에는 α , β , γ 의 세 가지 종류가 있는데 특히 IFN- α 는 여러 바이러스 감염에 반응하여 염증세포와 섬유모세포에서 분비되어 염증 반응을 증폭시키는 역할을 담당한다.

IFN가 항암 작용을 나타내는 기전을 살펴보면, IFN은 암세포의 신혈관 생성을 억제하거나, 암세포의 세

후 5-FU의 항암 효과를 높이기 위한 병합 제제로 IFN에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다. 많은 실험실 연구에서 IFN의 병합 투여가 5-FU의 항암 효과를 높여주는 기전이 증명되었다. IFN 스스로가 염증 반응을 증폭하거나 혈관 발생을 지연시키고, 세포 주기를 억제하여 암세포를 파괴할 수 있는 능력을 갖고 있을 뿐만 아니라, 5-FU의 체내 대사를 지연시켜 5-FU의 항암 효과를 증가시킬 수 있으며, LV와 함께 병합 사용할 경우 상승 효과가 있음이 밝혀졌다.⁶⁻¹⁰ 이러한 성적을 바탕으로 IFN은 새로운 병합 제제로서 주목을 받아 수술 후 직장결장암 환자들의 항암 화학 요법에서 획기적인 효과가 기대되었다.

하지만 실험실 연구와는 달리 실제 임상에서 IFN을 병합 투여한 연구 결과들을 보면, Dufour 등,¹¹ Lauta 등,¹² Takasaki 등¹³은 좋은 반응률을 얻었다고 하였으나, 일부 연구에서는 뚜렷한 항암 치료 성적이 보이지 않거나¹⁴⁻¹⁹ 오히려 IFN의 부작용으로 인한 환자의 고통과 삶의 질에 심각한 영향을 초래한다는 보고도 적지 않다.^{20,21} 5-FU의 항암 효과를 증가시키기 위해 IFN이 사용되었지만 체중 감소, 위염, 설사, 복통, 피로감, 구토, 골수 기능 저하, 간 독성, 신경 독성, 심장 기능 장애 등의 부작용이 역시 증가하였다.³

이에 저자들은 진행성 직장결장암 환자에서 수술 후 기존의 항암제 치료에 IFN의 병합 투여가 생존율 향상과 재발 및 전이율 저하 등의 항암치료 효과를 증가시킬 수 있는지 알아보고, 기존에 알려진 여러 부작용의 여부와 그 정도를 분석하여 기존의 5-FU, LV 병합치료와 비교하기 위하여 본 연구를 시행하게 되었다.

방 법

1) 연구 대상

1995년 7월부터 1999년 6월까지 가톨릭대학교 외과 학교실 의정부 성모병원에서 진행성 결장직장암(modified Dukes' stage B2 이상)으로 수술 후 항암 화학 요법의 대상이 되는 환자를 무작위적으로 대조군(LF)과 실험군(LFI)으로 나누어 전향적으로 항암 화학 요법을 시행하였고 이 중에서 추적 검사가 가능했던 156명의 환자를 대상으로 하였으며 대조군은 73명이었고 실험군은 83명이었다. 실험군에 대해서는 사전에 임상시험 심사위원회의 허가를 구하였으며 약물의 투여 전 환자와 보호자의 동의를 구하여 어느 군에 속하는지 알고 있었다.

2) 약제 투여 방법

대조군(LF)은 체표면적을 기준으로 5-FU 425 mg/m²와 LV 20 mg/m²을 5일간 지속적으로 정맥 내 주사하였으며, 실험군(LFI)은 동일한 5-FU, LV 용량에 IFN- α 2a를 항암 치료 1, 3, 5일에 각각 600만 단위를 피하 주사하였다. 실험군에서는 IFN의 부작용을 예방하기 위해 steroid와 acetaminophen을 동시 투여하였다. 치료 도중에 부작용이 나타난 환자는 경미할 경우에는 보존적 요법을 시행하였고, 심각한 부작용이 나타날 경우 WHO 기준에 맞추어 5-FU의 용량을 감량하였으며 IFN의 용량은 그대로 유지하였다.

감량방법을 간단하게 요약하면 다음과 같다. 백혈구 및 혈소판 감소가 3 중등도 이상으로 나타날 경우, 5-FU의 용량을 33% 감량하여 일주일 정도 경과를 관찰한 후 골수 기능이 회복되면 그대로 용량을 66%로 유지하였다. 설사 등 위장관 기능 장애가 3 중등도 이상으로 지속될 경우에도 66%로 감량하였고, 신경 독성이 나타날 경우에는 33%로, 심 기능 장애가 나타날 경우에는 66%로 감량하였다.

3) 결과 분석 방법

환자들은 6개월에서 57개월까지 평균 26±18개월을 추적 조사하였고, 5년 생존율과 5년 무병 생존율을 각각 군과, 병기별, 종양의 위치별로 각각 구하여 치료 성적으로 간주하였고 5년까지 생존자가 없는 경우에는 2년 생존율을 비교하였다. 각 군에서의 임상변수의 차이는 unpaired t-test와 chi-square test를 이용하여 P-value를 구한 후 P<0.05인 경우를 의의가 있다고 판정하였고, 생존곡선은 Kaplan-Meier방법을 이용하였으며, 통계적 검정은 Peto의 log-rank test로 하였다.

결 과

1) 개요

평균 연령은 대조군이 59.6±10.6세이었고 실험군은 57.2±12.2세였다. 남녀 구성은 대조군이 남자 44명, 여자 29명으로 총 73명이었고 실험군은 각각 43명, 40명으로 총 83명이었다. 종양의 위치는 대조군에서 결장, 직장이 각각 47명, 26명이었고, 실험군에서는 45명, 38명이었다. 대조군과 실험군은 다시 modified Dukes' stage에 따라 B2, C, D group으로 나누었고 대조군에서는 각각 40명, 28명, 5명, 실험군에서는 각각 33명, 37명, 13명이었다(Table 1).

2) 생존율

5년 생존율은 대조군에서 77.1%, 실험군에서 63.4%로 대조군이 높았으나 통계적 의의는 없었고(Fig. 1) 5년 무병 생존율도 대조군이 60.0%, 실험군이 50.0%로 유사한 결과를 보였다(Fig. 2). 결장암과 직장암으로 구분한 결과 결장암인 경우 실험군은 71.6%, 대조군은 77.9%로 대조군에서 높았으나 통계적 의의는 없었다(P>0.05). 한편 직장암에서도 실험군은 58.0%, 대조군은 80.0%로 대조군에서 높았으나 통계적 의의는 없었다(P>0.05). 병기에 따른 생존율을 보면 병기 B2에서 대조군의 5년 생존율이 90.9%이고, 실험군에서 80.0%이었고, 병기 C는 대조군에서 80.2%, 실험군에서 52.5%이었으며 병기 D에서는 5년 이상 생존자가 없었고 대

조군의 2년 생존율이 0%, 실험군에서 43.2%로 나타났으며 생존율의 차이는 있었으나 통계적 의의는 없었다(Table 2, P>0.05). 무병생존율에서도 병기 B2에서 대조군의 5년 무병생존율이 82.8%, 실험군에서 72.9%였고, 병기 C에서는 대조군에서 42.6%, 실험군에서 30.7%로 나타나서 무병생존율 역시 대조군에서 더 높게 나타났으나 통계적 의의는 없었다(Table 3, P>0.05). 병기 D에서도 유의할 만한 차이는 없었다.

3) 재발 및 전이

재발 및 전이는 대조군에서 국소 재발 2예, 전이 12예로 모두 14예가 발견되어 19.2%였고, 실험군에서는 국소 재발 3예, 전이 27예로 모두 30예가 발견되어 36.1%로 실험군에서 통계적으로 더 높은 재발 및 전이를 보였으나 통계적 의의는 없었다(Table 4).

4) 부작용

항암치료에 의한 독성은 대조군에서 18예(24.7%), 실험

Table 1. Characteristics of patients

		LF (n=73)*	LFI (n=83)†
Age		59.6±10.6	57.2±12.2
Sex (M/F)		44/29	43/40
Location	Colon	47 (64.4%)	45 (54.2%)
	Rectum	26 (35.6%)	38 (45.8%)
Histology	Well, moderate	60 (82.2%)	64 (77.1%)
	Poor, others	13 (17.8%)	19 (22.9%)
Stage	B2	40 (54.8%)	33 (39.8%)
	C1	4 (5.5%)	2 (2.4%)
	C2	24 (32.9%)	35 (42.2%)
	D	5 (6.8%)	13 (15.7%)

*LF = 5-FU+Leucovorin; † LFI = 5-FU+Leucovorin+Interferon-α

Table 2. Five-year survival rate according to modified Dukes' stage

	LF	LFI	P value
B2	90.9%	80.0%	P>0.05
C1, C2	80.2%	52.5%	P>0.05
D	0.0% (0.0%)*	0.0% (43.2%)*	P>0.05
Total	77.1%	63.4%	P>0.05

* = Two-year survival rate.

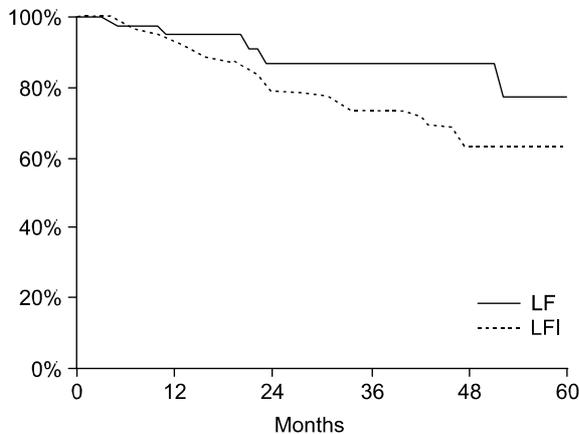


Fig. 1. Survival rate according to chemotherapy regimen.

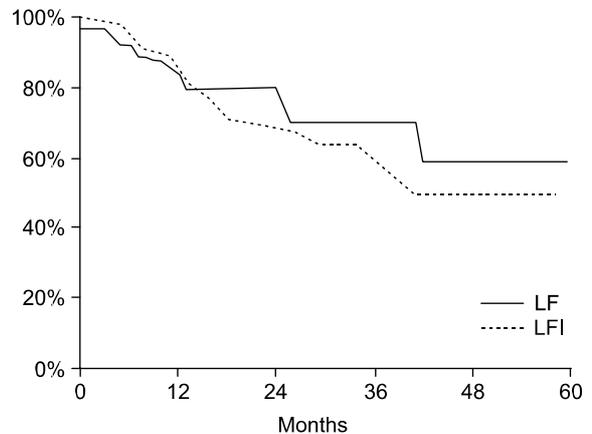


Fig. 2. Disease free survival rate according to chemotherapy regimen.

포주기에서 성장을 방해하며, 암세포에 대한 면역 반응을 증폭시켜 직접적으로 항암 효과를 나타낸다고 알려져 있다.^{10,24} 그러나 INF 단독으로는 항암작용을 기대하기 어렵고 5-FU의 항암작용을 증진시킨다고 알려져 있다. 특히 INF- α 가 5-FU의 항암 효과를 증가시키는 기전을 보면, 체내에서 5-FU가 FdUMP로 전환되는 것을 돕거나, FdUMP가 DNA에 쉽게 붙을 수 있도록 도와주며, 세포 내에서 직접적으로 TS level을 감소시키고, DNA에 TS가 붙는 것을 막아 암세포에 대한 세포 독성을 나타내며, 5-FU가 세포 내 혹은 체내에서 대사되어 감소되는 것을 억제함으로써 이루어진다고 한다.^{23,25,26}

실험실에서 시행한 연구에서 이러한 INF의 항암 기전들이 증명되었고, 암세포에 투여한 결과 만족할 만한 항암 효과를 나타냈다고 했지만⁶⁹ 임상에서 시행한 여러 연구 결과는 그렇게 만족스럽지 못했다. 일부에서는 좋은 치료 반응 결과를 보고하기도 했지만¹¹⁻¹³ Pazdur 등¹⁴은 5-FU와 INF을 환자들에게 병합 투여하여 35%의 반응률을 얻었고, Kemeny 등¹⁵은 26%의 낮은 반응률을 얻었다고 하였으며, Fountzilias 등¹⁶과 Hill 등,¹⁷ Wolmark 등¹⁸은 치료 효과가 없다고 보고하였다. 이러한 연구 결과들은 현재 기준이 되고 있는 5-FU와 LV의 병합 투여 결과보다도 좋지 않은 것이다. 또한 INF을 함께 사용할 경우 그에 따른 합병증은 더욱 증가할 수 있는데, Palmeri 등,²⁰ Soori 등²¹은 INF의 병합 투여가 치료효과보다는 부작용이 더 많았다고 보고하였다.

INF의 부작용은 급성 및 만성으로 나눌 수 있는데, 급성 부작용은 감기와 유사한 반응을 보이며, 만성 부작용은 피로, 우울증, 체중 감소, 근육통, 관절통, 간 독성 등이 나타나고, 장기 투여할 경우 빈혈, 혈소판 감소 등 골수 기능 저하가 나타나며, 면역성 갑상선 기능 저하증과 같은 자가 면역 질환과 치명적인 신경 독성 까지도 나타날 수 있다. 여러 연구 결과에서 이러한 INF에 의한 부작용은 5-FU와 병합 투여한 경우 더욱 심하게 나타났다고 보고되었다.^{20,21} 물론 이러한 부작용이 5-FU에 의한 것인지 INF에 의한 것인지는 증명되지는 않았지만, 부작용에 관한 상승 작용이 있었던 것은 확실해 보인다. 이러한 부작용은 환자들의 삶의 질에 심각한 영향을 미칠 뿐만 아니라 치명적일 수 있어 환자들에게 INF을 투여하는 것에 많은 연구자들은 의문을 제기하고 있다. 실제로 INF을 치료 약제로 사용하고 있는 백혈병 환자들에 대한 연구를 살펴보면,^{28,29} 이러한 부작용들로 인한 환자들의 고통이 심각

한 수준이며, 심지어 환자들의 생명을 위협하고 있어 해결해야 할 중요한 과제로 남아 있다.

우리나라에서도 일부에서 여러 암에 대한 항암 치료에 실제로 INF이 병용 투여되고 있다고 하나, 아직까지 그 결과에 대한 보고는 거의 없는 실정이다. Lee 등²⁷이 14명의 진행성 위암 환자들에게 5-FU와 INF을 병합 투여하여 4명에게서 치료효과를 보았다고 보고하였지만, 대상 환자의 수가 너무 적고 이후의 보완적인 보고가 없어 치료 효과를 단정지을 수는 없다. 게다가 결장대장암 환자에서의 연구 결과는 아직까지 없었으며 일본의 경우에도 임상에서의 연구 결과가 적어 동양인에 대한 치료 효과는 아직 확실하지 않다.

따라서 본 연구는 INF의 병합 투여 효과를 확인하여 한국인의 진행성 결장대장암에 대한 5-FU의 새로운 병합 약제로서 INF의 사용여부를 결정하는 데 중요한 자료가 될 수 있을 것이다.

본 연구에서 남녀 비율과 세포 분화도, 암의 위치 및 병기 등이 연구에 주는 영향을 최소화하기 위해 실험군과 대조군의 비율을 맞추도록 노력하였으며, 암의 병기가 치료 효과, 즉 생존율에 미치는 결정적인 영향을 고려하여 병기는 따로 나누어 각각의 병기를 직접 비교하였다. 항암 치료 중에 부작용이 나타날 경우 그 정도가 심하지 않으면 보존적 요법을 시행하였고, 골수 기능 저하 등 치명적인 부작용이 나타날 경우에는 Palmeri 등²⁰이 시행한 방법과 같이 INF의 용량은 그대로 유지한 채 5-FU의 용량만을 감소시켰다. 그러나 각 부작용이 3 중등도 보다 더 심한 경우는 관찰되지 않았다.

본 연구 결과에서 stage D를 제외한 stage B2와 C 군의 생존율 및 무병 생존율은 통계적 의미는 없어도 모두 대조군에서 높게 나타났는데, 이는 INF의 병합 투여가 직장결장암에 대한 항암 효과가 없었다는 것을 시사하며, 이런 결과는 INF에 의해 심화된 부작용에 기인한 것이 아닌가 생각한다. 즉, 골수 기능 저하는 대조군에서 더 많았지만, 다른 부작용은 INF을 사용한 실험군에서 더 많이 나타났는데, 이러한 부작용으로 인한 5-FU의 감량이 치료 성적에 영향을 미친 것이 아닌가 생각된다.

결 론

진행성 결장직장암에서 수술 후 항암 화학 요법을 시행할 경우 기존의 5-FU와 LV에 INF을 병합 투여하는 것은 실험실 연구와는 달리 5-FU의 항암 효과를 증

가시킴이 못하는 것으로 보이며, 오히려 그에 따른 합병증의 증가를 보여 INF 추가요법은 신중하게 고려되어야 한다고 생각된다. 또한 보다 많은 임상자료를 통해 이번 연구의 결과가 보완되어 IFN를 병합 제제로 사용할 경우의 투여 방법 및 용량 등에 대한 새로운 기준이 제시되어야 하며, 더 나아가 5-FU를 대체할만한 다른 새로운 항암 약제의 연구 및 개발이 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

1. Triest B, Groeningen CJ, Pinedo HM. Current chemotherapeutic possibilities in the treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:1193-97.
2. Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer: an overview. *Semin Oncol* 1991;18:62-6.
3. Moore MJ, Kaizer L, Erlichman C, Myers R, Feld R, Thiessen JJ, et al. A clinical and pharmacological study of 5-fluorouracil, leucovorin and interferon alfa in advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;37:86-90.
4. Yip D, Strickland AH, Karapetis CS, Hawkins CA, Harper PG. Immunomodulation therapy in colorectal carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2000;26:169-90.
5. Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, Lyver A, Rader M, Zimmerman M, et al. Fluorouracil and recombinant alpha-2a-interferon: an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1769-75.
6. Kubota T, Kase S, Otani Y, Watanabe M, Teramoto T, Kitajima M. Interferons alpha-2a and beta increase the antitumor activity, detected by MTT assay, of 5-Fluorouracil against experimental and clinical human gastrointestinal carcinomas. *Anticancer Res* 1997;17:725-8.
7. Wadler S, Mao X, Bajaj R, Hallam S, Schwartz EL. N-phosphonacetyl-L-aspartate synergistically enhances the cytotoxicity of 5-fluorouracil/interferon-alpha-2a against human colon cancer cell lines. *Mol Pharmacol* 1993;44:1070-6.
8. Wadler S, Wersto R, Weinberg V, Thompson D, Schwartz EL. Interaction of fluorouracil and interferon in human colon cancer cell lines: cytotoxic and cytokinetic effects. *Cancer Res* 1990;50:5735-9.
9. Laurent PL, Tevacearai HT, Eliason JF, Givel JC, Odartchenko N. Interferon alpha and 5-deoxy-5-fluorouridine in colon cancer: effects as single agents and in combination on growth of xenograft tumours. *Eur J Cancer* 1994;30A:1859-65.
10. Fidler I. Regulation of neoplastic angiogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2001;28:10-4.
11. Dufour P, Hussein F, Dreyfus B, Cure H, Martin C, Prevost G, et al. 5-Fluorouracil versus 5-fluorouracil plus alpha-interferon as treatment of metastatic colorectal carcinoma. A randomized study. *Am Oncol* 1996;7:575-9.
12. Lauta VM. Update on the use of interferons in clinical practice, review of 160 reference. *Clin Ther* 1995;146:393-448.
13. Takasaki S, Masumoto N, Tabata H, Nakamura M, Nakano S, Niho Y. A case of colon cancer with local recurrence successfully treated by systemic and local intra-arterial chemotherapy using a combination of 5-fluorouracil, interferon-alpha 2A, leucovorin and carboplatin. *Jpn J Cancer Chemother* 1997;24:109-13.
14. Pazdur R, Ajani JA, Patt YZ, Winn R, Jscckson D, Shepard B, et al. Phase II study of fluorouracil and recombinant interferon alpha-2a in previously untreated advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1990;8:2027-31.
15. Kemeny N, Younes A, Seiter R, et al. Interferon alpha-2a and 5-fluorouracil for advanced colorectal carcinoma. *Cancer* 1990;66:2470-5.
16. Fountzilias G, Zisiadis A, Dafni U, Konstantaras C, Hatzitheoharis G, Papavramidis S, et al. Fluorouracil and leucovorin with or without interferon alpha-21 as adjuvant treatment, in patients with high-risk colon cancer. *Oncol* 2000;58:227-36.
17. Hill M, Norman A, Cunningham D, Findlay M, Nicolson V, Hill A, et al. Royal marsden phase III trial of fluorouracil with or without interferon alpha-2b in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1297-302.
18. Wolmark N, Bryant J, Smith R, GRem J, Allegra C, Hyams D, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin with or without interferon alpha-2a in colon carcinoma: national surgical adjuvant breast and bowel project protocol C-05. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1810-6.
19. Martoni A, Bidin L, Zamagni C, Cricca A, Pannuti F. Failure to increase 5-fluorouracil activity with interferon-alpha 2a in the treatment of advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995;31:(127).
20. Palmeri S, Meli M, Danova M, Bernardo G, Leonardi V, Dastoli G, et al. 5-fluorouracil plus interferon alpha-2a compared to 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced colon carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 1998;124:191-8.
21. Soori GS, Oldham RK, Dobbs TW, Bury MJ, Church CK, Depriest C. Chemo-biotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, and alpha interferon in metastatic carcinoma of the colon cancer biotherapy research group phase II study. *Cancer Biother Radiopharm* 2000;15:175-83.
22. Hidetoshi E, Hiroaki N, Hirofumi Y, Atsushi M, Motoi K, Keizo D, et al. Augmentation of antitumor activity of 5-fluorouracil by interferon alpha is associated with up-regulation of p27 in human hepatocellular carcinoma

- cells. *Clin Cancer Res* 2000;6:2881-90.
23. Grem JL, Chu E, Boorman D, Balis FM, Murphy RF, McAtee N, et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin and interferon: preclinical and clinical investigations. *Semin Oncol* 1992;19:36-44.
 24. Ozawa S, Shinohara H, Kanayama HO, Bruns CJ, Bucana CD, Ellis LM, et al. Suppression of angiogenesis and therapy of human colon cancer liver metastasis by systemic administration of interferon-alpha. *Neoplasia* 2001;3:154-64.
 25. Neefe JR, John W. Mechanisms of interaction of interferon and 5-fluorouracil in solid tumors. *Semin Oncol* 1991;18:77-82.
 26. Sabaawy HM, Iehara S, Adachi Y, Quan S, Feldman E, Kancherla R, et al. Enhancement of 5-fluorouracil cytotoxicity on human colon cancer cells by retrovirus-mediated interferon-alpha gene transfer. *Int J Oncol* 1999;14:1143-51.
 27. Lee KH, Lee JS, Suh CL, Lee YS, Min YI, Ahn SH, et al. Combination of 5-fluorouracil and recombinant interferon alpha-2b in advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1992;15:141-5.
 28. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999; 94:1517-36.
 29. Hiddemann W, Kern W, Schoch C, Fonatsch C, Fonatsch C, Heinecke A, et al. Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol* 1999;17:3569-76.
-