

대장암 항암요법에서의 최근 신경향

전남대학교 의과대학 외과학교실, 전남대학교병원 암센터, ¹성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 외과, 대한대장항문학회 항암요법 연구회

김 영 진 · 김 흥 대¹

New Trend in Chemotherapy for Colorectal Cancer

Young Jin Kim, M.D., Hung Dai Kim, M.D.¹

Department of Surgery, Chonnam National University Medical School, Cancer Center of Chonnam National University Hospital, ¹Department of Surgery, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine

5-Fluorouracil (5-FU) has been the main chemotherapeutic agent for the treatment of colorectal cancer for four decades with modest efficacy. Modulation of 5-FU by leucovorin or continuous infusion improves the response rate, but overall survival duration remains approximately 12 months. Many oral fluoropyrimidines have been studied, including capecitabine, UFT, S-1, and Eniluracil. Capecitabine has demonstrated equivalent efficacy with 5-FU and has been approved as first line treatment. CPT-11 demonstrated non-cross-resistance with 5-FU and was proven to be effective treatment for patients who received prior 5-FU. CPT-11 in combination with 5-FU has demonstrated improved response rate and overall survival duration over 5-FU or CPT-11. Oxaliplatin plus 5-FU has offered another effective treatment option for colorectal cancer. Both 5-FU plus leucovorin in combination with CPT-11 or oxaliplatin are widely used first-line chemotherapies for advanced colorectal cancer. The combinations of capecitabine with CPT-11 or oxaliplatin are being developed. Several molecular targeting agents such as EGFR inhibitors and antiangiogenic agents have developed. Cetuximab induces a broad range of cellular responses in tumors expressing EGFR, enhancing sensitivity to radiotherapy and chemotherapeutic agents. A key angiogenic pathway in the stimulation of tumour growth is the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway, inhibited by the monoclonal antibody bevacizumab. Phase II first line and phase III second line studies of oxaliplatin in combination with bevacizumab are now in progress. Optimal combinations and sequences of treatment are being studied, since several effective regimens have become available. **J Korean Soc Coloproctol 2004;20:118-123**

책임저자: 김영진, 전남 화순군 화순읍 일심리 160
화순전남대학교 병원(우편번호: 519-809)
Tel: 061-379-7643, Fax: 061-379-7010
E-mail: kimyj@chonnam.ac.kr

Key Words: Colorectal cancer, Chemotherapy
대장암, 항암요법

서 론

현재까지 암의 가장 확실한 치료법은 조기에 발견하여 암병소를 완전히 절제하는 수술인데, 국소적으로 진행된 암의 경우 육안으로는 완전한 절제가 가능하더라도 미시적인 암소가 잔존하는 경우가 있어서, 방사선 요법이나 항암 약물요법을 수술 후 보조요법으로 시행해야 하는 경우가 많다. 또한 근치적 절제가 불가능한 진행성 암 환자들의 경우 효과적인 항암 화학요법을 통하여 암으로 인한 증상이 조절되고, 환자 삶의 질이 향상되면서 생존기간도 연장되어 현재 많은 종류의 진행성 암에서 항암 화학요법은 수술과 방사선 치료와 더불어 표준치료로 인정되고 있다. 1990년대 초부터 paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, topotecan, capecitabine, oxaliplatin 등의 새로운 항암제들이 개발되고, 암에 대한 분자생물학적, 유전적, 그리고 생물학적인 이해의 발전에 힘입어 항암제 이외에 암의 병인론적 표적이 되는 분자생물학적 물질을 표적으로 한 새로운 치료제가 개발되어 여러 암에서 그 효과가 입증되고 있으며, 항암제와의 복합 사용을 통하여 치료효과를 개선시키고 부작용을 줄일 수 있는지에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

우리나라에서도 대장암의 빈도가 증가하여 전체 암 환자의 10% 이상을 차지하고 있다. 과거 대장암의 치료 약제는 5-fluorouracil (5-FU)과 이를 기초로 한 병합 치료의 결과가 대부분이었는데, 새로운 약제인 capecitabine, irinotecan과 oxaliplatin이 개발되어 5FU 제제와의 병합요법이 시도되어 생존율의 향상을 가져왔으며, 최근 분자생물학적인 물질을 표적으로 하는 치료제와의 병합요법이 시도되고 있다.

저자는 최근 개발된 항암제와 분자생물학적인 표적 물질을 살펴보고, 대장암의 치료에 최근 시도되고 있는 복합요법의 결과에 대해서 기술하고자 한다.

본 론

1) 최근 개발된 항암제

(1) Irinotecan (CPT-11): 7-ethyl-10-(4-[1-piperidino]-1-piperidino)-Carbonyloxy Camptothecin: Irinotecan은 자연산물 alkaloid camptothecin의 반합성 물질로 DNA-topoisomerase I (topo I)의 기능을 억제한다. 생체에서 CPT-11은 간의 carboxylesterase 효소에 의해 변환되어 가장 세포독성이 있는 대사물질인 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38)으로 대사된다.¹ 대장암세포는 정상점막보다 topo-1의 농도가 높아서 대장암세포에서 감수성이 높은 세포 독성을 보인다.²

5-FU에 반응하지 않는 전이성 대장암 환자에서 CPT-11 350 mg/m²을 3주마다 투여한 군과 2주마다 5-FU 400 mg/m²을 bolus로 준 후 600 mg/m²을 2일간 지속 정주한 군과 비교할 때 1년 생존율이 45%대 32%로 차이가 있었다.³

(2) Oxaliplatin (Oxalto [Trans-I-1, 2-Diamino-Cyclohexane] Platinum): Oxaliplatin은 diaminocyclohexane platinum제제로서 DNA합성에 강력한 억제제이다.⁴ 인체 대장암 세포주에 대해 능동적으로 반응하고 5-FU에 상승효과를 보인다. 임상독성은 platinum 제제와는 달리 신독성은 적고, carboplatin에서 보이는 백혈구감소증이나 탈모는 적은 대신 말초 신경장애에 의한 이상저림 현상을 보이거나 약물 중단 후 점차 감소한다.⁵

(3) 경구용 Fluoropyrimidines: 경구용 fluoropyrimidine은 투여 시 편리함과 5-FU 지속 정주와 같은 기전을 가지기 때문에 장점이 있고 환자의 순응도도 좋다.⁶ 5-FU는 경구투여 후 장점막에서 위장관 점막에 존재하며 5-FU를 catabolize시키는 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 농도 차이에 따라서 흡수 정도가 다르다. 그래서 5-FU의 전구약물을 투여하여 장관내로 흡수되게 한 후 5-FU로 전환되도록 하거나 또는 DPD 억제제를 투여하여 5-FU의 흡수를 증강시키려는 노력을 하고 있다.⁷ 현재 대장 암에서는 tegafur와 uracil의 복합제제(UFT), capecitabine (Xeroda)과 S-1 같은 약제들이 사용되고 있다.

① UFT; UFT는 DPD를 억제하는 uracil과 5-FU의 전구약물로 간효소에 의해서 5-FU로 전환되는 tegafur가 4 : 1로 혼합되어 있는 약제이다. 전이성 대장암에 대

한 경우 UFT/ LV와 5-FU/LV의 치료 결과^{8,9} 반응률은 차이가 없었고⁸ 수술 후 보조요법으로 경구용 UFT를 2년간 복용한 군과 수술만 시행한 군 간의 무병 생존율은 향상되었으나 전체 생존율은 차이가 없다고 보고되고 있다.

② Capecitabine (Xeloda); Capecitabine은 5-FU의 전구약물로 위장관 점막에서 흡수되어 간에서 5-deoxy-5-fluorocytosine과 doxifluridine으로 대사된다. Doxifluridine은 정상조직보다 암조직에서 농도가 높은 thymidine phosphorylase에 의해서 5-FU로 전환되어 중앙조직 내에 5-FU가 높은 농도를 나타낸다.

Twelves 등¹⁰은 602명의 진행성 또는 전이성 대장암 환자를 대상으로 capecitabine을 하루 2,500 mg/m²의 2회 나누어 2주간 복용 후 1주간 휴약시키는 군과 5-FU/ LV의 사용군과 비교한 결과 전체 반응률은 capecitabine군(26.6%)이 5-FU/LV군(17.9%)보다 높았으나, 중앙 무병 생존율과 전체 생존율은 차이가 없다고 보고하였고, Hoff 등¹¹도 비슷한 결과를 보고하였다. 최근 capecitabine과 irinotecan이나 oxaliplatin을 병합 투여하여 좋은 반응률을 보고하고 있다.¹²⁻¹⁶

③ S-1; S-1은 5-FU 전구약물인 tegafur와 강력한 DPD억제제인 chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP) 및 phosphoribosyl pyrophosphate transferase 억제제인 oteracil potassium (Oxonic acid)을 1 : 0.4 : 1의 비율로 합성한 약제로서 5-FU를 높은 농도로 유지하여 준다.¹⁷ 일본에서 대장암 환자들을 대상으로 이루어진 전기제2상 임상 연구에서 16.7% 반응률을 보였으며 후기 2상 연구에서는 35.5%의 반응률을 보였다. Ohtsu 등에 의하면 현재 1년 생존율은 55%, 2년 생존율은 21%라 하였다.

2) 대장암에서 복합치료의 성적

Saltz 등¹⁸은 이전 치료를 받지 않았던 전이성 대장암 환자 683명을 (1) 매주 CPT-11/bolus 5-FU/LV (IFL)를 4주간 투여하고 2주를 쉬는 6주 주기 치료군, (2) 매일 5-FU/LV를 5일간 주입하여 4주를 한 주기로 하는 군, (3) 매주 CPT-11을 단독 투여하여, 4주간을 투여하는 6주를 한 주기로 하는 군 등 세 군으로 나누어 비교하였는데, 그 결과 중앙 생존기간이: 14.8개월, 12.6개월 그리고 12.0개월로 IFL투여군이 높았고, 약물독성도 설사를 제외하면 IFL군이 적었다고 보고하고 있다. 그러나 5-FU의 지속적인 주입이 일시적인 주입보다 효과가 높고 손발 증후군을 제외한 독성이 적어서 2주간격으로 CPT-11 180mg/m²과 leucovorin 200 mg/m²을

2시간 주입 후 5-FU 400 mg/m²을 일시에 주입하고 다음 46시간 동안에 5-FU 2,400에서 3,000 mg/m²을 지속 주입하거나, 매주 CPT-11 80mg/m²과 leucovorin 200 mg/m²을 2시간 주입 후 5-FU 400 mg/m²을 일시에 주입하고 다음 46시간 동안에 5-FU 2,400에서 3,000 mg/m²을 지속 주입하는 FOLFIRI제제를 사용한다.

최근 Goldberg 등¹⁹에 의한 796명의 환자를 대상으로 한 N9741의 최종보고에 의하면 FOLFOX 4가 IFL (irinotecan+5FU/LV)이나 IROX (irinotecan+oxaliplatin) 군에 비해서 반응률이 높고 전체 생존율에서 좋다고 보고하고 있다(Table 1). 또한 IFL치료에 반응하지 않은 821명의 환자를 대상으로 한 2차 치료요법의 비교에서 FOLFOX 4, 5-FU/LV와 oxaliplatin 단독 투여군들을 비교한 결과 FOLFOX 4가 5-FU/LV에 비해서 반응률이 높고(9.9%:0%), 진행되는 기간(TTP)이 길고(4.6개월 : 2.7개월), 증상의 소실률도 높다(33% : 12%)고 보고하고 있다.²⁰

Tournigand 등²¹에 의하면 FOLFIRI 치료 후 진행되면 FOLFOX 6로 치료한 군과 처음 일차요법으로 FOLFOX 6 후 진행되면 FOLFIRI로 치료한 군과 비교한 결과를 보면 중앙 생존기간은 21.5개월과 20.6개월로 차이가 없고, 반응률도 FOLFIRI가 56%, FOLFOX가 54%로 차이가 없었다. 그리고 심한 부작용은 FOLFIRI에서 점막염, 오심과 구토와 탈모가 많았고 FOLFOX군에서

심한 백혈구 감소증과 신경 독성이 많았다고 보고하고 있다(Table 2).

3) 대장암의 수술 후 보조요법

1991년 대장암의 수술 후 보조요법이 생존기간에 도움이 되는 증거가 없다는 결론을 내린 이후로 3기 대장암 환자에서 특히 재발의 위험이 높은 T4 병변, 폐쇄를 보인 경우, 림프절 전이 양성인 경우 등의 환자에서 수술 후 항암 보조요법에서 5-FU를 기본으로 한 약제가 효과적이라는 많은 증거들이 보고되고 있다. irinotecan이나 oxaliplatin에 대한 결과가 보고되고 있는데 표준 5-FU+leucovorin치료와 FOLFOX4 항암요법과의 비교 연구에서 무병생존율이 6% 증가하고 재발률이 23% 감소하였다고 보고하고 있다.²² 그러나 FOLFOX4가 신경독성과 백혈구 감소증 등의 합병증의 발생률이 높고 추적기간이 짧아서 아직 생존효과에 대한 결론을 내리기는 이르다.

4) 대장암의 간전이에 대한 구역항암요법

현재까지 간으로 전이된 대장암의 가장 효과적인 치료방법은 수술적인 절제인데, 간전이 환자에서 수술적 절제를 시행받은 환자의 5년 생존율은 20~39%에 이른다.²³ 그러나 간전이 환자의 10~25%만이 진단 당시 외과적 절제가 가능하다.²⁴ 결국 절제가 불가능한

Table 1. Results of oxaliplatin, irinotecan and 5FU combination treatment for primary therapy for metastatic colorectal cancer

Study	Regimen	Popilation size	Overall response (%)	TTP (time to progression)	Overall survival
Goldberg et al ¹⁹ Abstract No.1009, (2003 Annual Meeding of ASCO)	Arm1; IFL I 125 mg/m ² IV F 500 mg/m ² IV bolus L 20 mg/m ² IV bolus Schedule: weekly/ 4wks every 6wks	264	31%	6.9 P=0.0014	14.8 P=0.0001 1
	Arm2; FOLFOX 4 O 85 mg/m ² + L 200 mg/m ² d1-2 F 400 mg/m ² bolus d1-2 and 600 mg/m ² 22hr CI d1-2 Schedule: every 2wks	269	45%	8.7	19.1 mos
	Arm3; IROX I 200 mg/m ² IV O 85 mg/m ² IV Schedule: every 3wks	265	34% P=.001	6.5 P=.001	17.0 mos P=.09

Table 2. Results of multicenter GERCOR trial for sequential treatment with FOLFOX and FOLFIRI

	Arm A		Arm B	
	FOLFIRI→FOLFOX N=109	N=81	FOLFOX→FOLFIRI N=111	N=69
ORR (CR) %	56 (3)	15	54 (5)	4
Median overall PFS	14.2		10.9	
Median PFS first-line	8.5		8.0	
Median PFS second-line	4.2		2.5	
Median overall survival Ms	21.5		20.6	

경우 cryosurgery, radiofrequency ablation, portal vein embolization 등을 시행하게 되고 간동맥을 통한 항암 화학요법 또는 면역요법을 하게 된다. 간동맥을 통한 항암요법에 대해서는 현재까지 이루어진 무작위 연구에서는 결론을 내리기에는 충분하지 않으나 Kemeny 등²⁵에 의하면 floxuridine (FUdR)/leucovorin/dexamethasone을 간동맥 투여한 군과 전신 5-FU/LV 투여군과 비교한 결과 반응률은 48% : 25% (P=0.009), 중앙생존 기간은 22.7개월 : 19.3개월(P=0.27)로 간동맥을 통한 항암요법이 좋은 결과를 보였고, 혈청 빌리루빈치의 상승을 제외하고 호중구 감소증, 설사, 구내염 등의 합병증은 적다고 보고하고 있다. 저자의 경우 간동맥을 통한 5-FU/LV와 FOLFIRI 전신항암요법을 2주 간격으로 병용하는 방법으로 구역항암요법을 시행 중이다.

5) 분자생물학적 표적치료(Molecular Target-Therapy)

암에 대한 분자생물학적 이해의 발전으로 암 발생의 결정적인 역할을 하는 많은 분자생물학적 물질이 발견되었고, 이를 표적으로 한 새로운 치료 방법들이 개발되어 기존에 사용되어온 항암치료와 더불어 사용함으로써 치료효과가 더욱 개선될 것으로 기대된다. 치료의 중요한 표적으로 기대되는 물질은 다양하며, 대표적으로 상피성장인자 수용체(EGFR)를 억제하는 제제와 혈관신생억제제가 대장암에서 사용되고 있다.

(1) EGFR을 표적으로 한 억제제: EGFR은 거의 모든 상피세포암에서 발현을 보이고, 비소세포폐암의 경우 93%에서, 대장암에서도 80% 이상의 발현을 보여서 암치료의 가장 중요한 표적의 하나로 생각된다. EGFR 항체를 이용한 EGFR 신호전달의 억제는 종양의 성장

Table 3. Cetuximab and irinotecan compared with Cetuximab alone for metastatic colorectal cancer

	Cetuximab+ irinotecan (N=218)	Cetuximab alone (N=111)	P value
Objective response	23%	11%	0.0074
Overall disease response	56%	32%	0.0001
Time to progression	4 months	2 months	<0.0001
Median survival	9 months	7 months	

과 증식을 억제, 종양세포의 apoptosis를 유발하여 종양의 퇴행을 가져온다.²⁶ EGFR을 표적으로 하는 치료 약제로는 이 수용체에 대한 단클론 항체인 C225 (cetuximab), ABX-EGF와 EGFR tyrosine kinase 활성 억제제인 CP-358, 774, ZD1839 (Iressa; AstraZeneca) 등이 개발되어 있다.

Cetuximab (C225)은 전이성 대장암 환자에서 효과적이었는데, Saltz 등²⁷은 5-FU/CPT-11에 불응성 대장암 환자에 대해 C225/CPT-11을 병합 투여하여 22.5%의 부분 반응을 보였는데 C225의 독성은 여드름양 피부 발진과 모낭염이었다. Rosenberg 등²⁸은 EGFR 양성인 전이성 대장암에서 C225/IFL 반응률이 44.0%로 보고하였다. Cunningham 등²⁹은 CPT-11 치료에 반응을 하지 않은 EGFR 양성인 329명의 전이성 대장암 환자에서 C225 단독과 CPT-11과의 병합요법을 시행한 결과 병합요법에서 반응률 23%로 단독요법의 11%보다 높았고, 중앙생존기간과 종양의 재성장 기간도 길었다고 보고하고 있다(Table 3).

EGFR tyrosine kinase 억제제는 EGFR의 인산화를 감소시켜 세포주기 정지를 유발하고 EGFR을 발현하는 세포의 고사를 유발한다. ZD1839 (Iressa)는 강한 경구용 EGFR tyrosine kinase의 억제제이다. 대장암에서는 전임상단계의 연구에서 CPT-11과 oxaliplatin 등의 항암제와 병합투여에서 종양의 성장억제효과를 보여주었다.

(2) 혈관신생 억제제: 혈관의 신생 억제는 혈관내피 성장인자(VEGF)를 억제, 혈관내피세포의 신호전달 억제, 혈관내피세포 증식의 억제, matrix metalloproteinase를 억제하는 방법 등 여러 가지 약제가 개발되고 있다.

대장암은 혈관신생인자인 VEGF가 증가되어 있으

며 원발종양에서의 VEGF의 발현은 종양의 불량한 예후와 연관있고 혈장내 VEGF는 병기, 질병의 진행 그리고 항암치료의 반응과도 관련이 있다. VEGF에 대한 단클론 항체인 bevacizumab의 치료 효과는 이전에 치료받지 않았던 전이성 대장암 환자에서 bevacizumab/5-FU/LV 과 5-FU/ LV 단독 투여군의 연구 결과³⁰ 저용량의 bevacizumab의 투여군에서 반응률이 높고 TTP가 길다고 하였다. 최근 Hurwitz 등³¹이 전이성 대장암 환자의 일차치료로 BV를 2주간격으로 5 mg/kg을 병행 주사한 IFL/BV 403예와 IFL/placebo 치료군 412예를 비교한 결과 중앙생존기간이 20.3개월로 길었고, 전체 반응률도 45%로 IFL 단독군 35%에 비해서 높았고, 일부 환자에서 고혈압을 보이고 2%의 환자에서 장관전공을 보였으나 출혈이나 단백뇨 등의 합병증은 증가하지 않았다고 보고하고 있다.

6) 항암요법의 유전적 및 생물학적인 표지자

항암치료에서 반응과 독성을 예측 가능하게 하는 표지자를 개발하는 것이 앞으로의 항암요법에 매우 중요하다. 예측인자란 결국 정확한 항암치료약제의 선택과 병합요법의 선택에 도움을 주는 것이다. 종양의 반응과 관계가 있는 생물학적인 표지자로는 5-FU의 대사에 관계된 thymidylate synthase (TS), thymidine phosphorylase (TP), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 등이 있고, 유전자적인 표지자로는 microsatellite instability (MSI) 여부가 5-FU 및 topoisomerase 억제제의 내성과 관계가 있고, oxaliplatin의 반응과 관계되는 GSTP1 I105V와 ERCC2 K751Q와 5-FU와 관계가 있는 TYMS 1494 등이 그 예로 연구되고 있다.

결 론

대장암의 치료에 새로운 약물과 분자생물학적인 표적이 되는 약제가 개발되어 반응률의 향상을 가져왔으나 생존기간이나 생존율의 팽목할 만한 향상을 가져오지는 못하였다. 향후 1) 반응과 독성에 대한 화학적 혹은 생화학적인 표지자, 2) 분자생물학적인 표지자에 근거한 환자의 선택, 3) 새로운 표적물질의 개발, 4) 치료분야에서 새로운 표적 물질의 종합적인 활용에 대한 연구가 필요하고, 다양한 약제로 구성된 새로운 병행화학요법에 대한 연구와 개발이 필요하고 수술 전 선행항암화학요법에 활용된다면 더 좋은 결과를 얻을 수 있으리라 생각된다.

REFERENCES

1. Vanhoef U, Harstrick A, Achterath W, Cao S, Seeber S, Rustum YM. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: clinical overview. *J Clin Oncol* 2001;19:1501-18.
2. Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB, Huang Y, Tong WP, Chou TC, et al. Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:709-15.
3. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407-12.
4. Raymond E, Buquet-Fagot C, Djelloul S, Mester J, Cvitkovic E, Allain P, et al. Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidylate synthase inhibitor AG337 in human colon, breast and ovarian cancers. *Anticancer Drugs* 1997;8:876-85.
5. Wiseman LR, Adkins JC, Plosker GL, Goa KL. Oxaliplatin: a review of its use in the management of metastatic colorectal cancer. *Drugs Aging* 1999;14:459-75.
6. Macdonald JS. Oral fluoropyrimidines: a closer look at their toxicities. *Am J Clin Oncol* 1999;22:475-80.
7. Hoff PM, Pazdur R. Dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidines: a novel class of oral antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1999;26(6 suppl 18):52-6.
8. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized comparative study of ORZEL (UFT plus leucovorin) versus parenteral 5-fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3617-27.
9. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3605-16.
10. Twelves C, Boyer M, Findlay M, Cassidy J, Weitzel C, Barker C, et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001;37:597-604.
11. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results

- of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2282-92.
12. Schleucher N, Tewes M, Achterrath W. Extended phase I study of capecitabine in combination with a weekly schedule of irinotecan as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2001;20:561. Abstract.
 13. Kerr DJ, Huinink WW ten Bokkel, Ferry DR. A phase I/II study of CPT-11 in combination with capecitabine as first line chemotherapy for metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2002;21:643. Abstract.
 14. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Mariani L, Cassata A, Artale S, Frustaci S, et al. Randomized multicenter phase II trial with two schedules of irinotecan combined with capecitabine as first line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2004;100(2):279-87.
 15. Taberero J, Butts CA, Cassidy J. Capecitabine and oxaliplatin in combination (Xelox) as first line therapy for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC): results of an international multicenter phase II trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2002;21:531. Abstract.
 16. Jordan K, Grothey A, Kellner O. Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan vs capecitabine plus oxaliplatin as first-line therapy in advanced colorectal cancer (ACRC): results of an interim analysis. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2002;21:2225. Abstract.
 17. van Groeningen CJ, Peters GJ, Schornagel JH, Gall H, Noordhuis P, de Vries MJ, Turner SL, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral S-1 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2000;18: 2772-9.
 18. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
 19. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23-30.
 20. Rothenberg ML, Oza AM, Burger B, Berlin J, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. EFC 4584. Final results of a phase III trial of 5-FU/leucovorin versus oxaliplatin versus the combination in patients with metastatic colorectal cancer following irinotecan, 5-FU, and leucovorin. Abstract No1011, 2003 Annual Meeting of ASCO. 2003.
 21. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):229-37.
 22. De Gramont A, Banzi M, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Bridgewater J, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: Results of the international randomized mosaic trial. Abstract No1015, 2003 Annual Meeting of ASCO. 2003.
 23. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-46.
 24. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999;86:158-69.
 25. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Naughton MJ, Weeks JC, et al. Hepatic arterial infusion (HAI) versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer; a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QOL), cost effectiveness, and molecular marker. Abstract No1010, 2003 Annual Meeting of ASCO. 2003.
 26. Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol* 2001;19(suppl): 32S-40S.
 27. Saltz L, Rubin M, Hochster H. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2001;20:7. Abstract.
 28. Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle MN. Erbitux (IMCC 225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2002;536. Abstract
 29. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). Abstract No1012, 2003 Annual Meeting of ASCO. 2003
 30. Kabbavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Navotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.
 31. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): Results of a phase III trial of bavacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan 5-fluorouracil, leucovorin) as first line therapy in subjects with metastatic CRC. Abstract No3646, 2003 Annual Meeting of ASCO. 2003.