

대장암 항암요법의 향상된 예후와 최신 지견

연세대학교 원주의과대학 외과학교실

김 익 용

Improving Outcomes with Chemotherapy in Colorectal Cancer: Current Options, Current Evidence

Ik Yong Kim, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

The last several years have major advances in chemotherapy treatment for adjuvant and metastatic colorectal cancer. We've come from an overall survival of 6 months in patients treated with best supportive care in the mid 1980s and even in the early 1990s. The use of 5-FU/leucovorin alone generates an overall survival of about 6 months. The addition of irinotecan/oxaliplatin allows patients to live a median of about 15 to 17 months. If we make use of all 3 active drugs, FOLFOX and FOLFIRI in a sequential manner, we'll be able to generate an overall survival of about 20 months. Recently, the addition of molecular therapy, in particular bevacizumab and cetuximab to these cytotoxic drugs has allowed us to break the brick wall that was placed at about 2 years median overall survival in large phase 3 trials in patients with metastatic colorectal cancer. The recent presentations provided further evidence that the standard of care in the treatment of advanced CRC consists of a combination of highly active cytotoxic chemotherapy plus the addition of a biologic agents, For clinical research, investigation of the best therapy for CRC has clearly shifted away from investigating conventional chemotherapy toward the question of how to make best use of all available active agents, particularly the novel biologics. Randomized trials have also shown that preoperative chemoradiation yields higher rates of pathologic complete response and local control, compared with radiotherapy alone. In this article, I review recent trials on preoperative and adjuvant therapy of localized rectal cancer. The roles of newer agents, such as capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab, are also discussed, and other key issues in the treatment of localized rectal cancer are reviewed. The planned phase 3 first-line trial will continue to elucidate the role of the currently available biologics in

the treatment of CRC. In this article, the important advances in optimal chemotherapy of colorectal cancer will be summarized and approaches to multidisciplinary treatment decision-making in both adjuvant and metastatic settings will be reviewed. **J Korean Soc Coloproctol 2006; 22:137-149**

Key Words: Colorectal cancer, Chemotherapy, Cytotoxic

대장암, 항암요법, 표적치료

서 론

최근 수년 동안 전이성 결장, 직장암에 대한 항암요법은 중요한 발전이 있었다. 5-Fluorouracil (5-FU)는 지난 수십년간 대장암 항암화학요법의 근간을 이루어온 유일한 약제였다. 최근 5-FU와 irinotecan, oxaliplatin, capecitabine 새로운 세포독성 약제의 도입과 더불어 대장암의 생물학적 이해의 증가는 bevacizumab, cetuximab라는 표적치료제(targeted therapy)의 개발이라는 발전을 가져왔다. 현재 전이성 대장암 환자들에게 항암요법은 다양한 선택을 할 수 있게 되었으며 치료의 효과도 1990년 초에 중앙생존값이 6개월에 불과하였으나 2005년도 현재에는 24개월에 이르게 되었다.

아울러 대장암의 보조화학요법도 앞서 열거한 신약의 개발과 이에 따른 다양한 병용요법의 시도로 향상된 예후와 변화를 보이고 있다. 또한, 직장암의 치료성적도 수술과 더불어 술전 보조항암방사선 치료, 유용한 새로운 약제등의 적용으로 좋은 결과들을 보이는데 이는 발전된 항암병용 치료의 결과이다.

원격전이가 있는 진행암의 경우 전신요법의 발전은

책임저자: 김익용, 220-701, 강원도 원주시 일산동 162번지
연세대학교 원주의과대학 외과학교실
Tel: 033-741-0573, Fax: 033-742-1815
E-mail: iykim@yonsei.ac.kr

Correspondence to: Ik-Yong Kim, Department of Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162 Ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea.
Tel: +82-33-741-0573, Fax: +82-33-742-1815
E-mail: iykim@yonsei.ac.kr

더 많은 환자들에서 진행암에서 병기하강이 일어나 이러한 치료 후 외과적 절제의 대상이 될 수 있음을 관찰할 수 있다.

대장암을 치료하는 종양치료자들은 항암치료에 대한 중요한 발전을 이해하고 또한, 대장암 환자에 투여되는 약물의 치료원칙, 효과와 독성을 숙지하고 삶의 질을 고려하여 항암제와 투여, 주기 및 방법의 선택에 신중을 기하여 대장암 환자의 생존율을 향상시키기 위하여 노력해야겠다.

이에 저자는 먼저 전이성 대장암의 전신적 치료의 발전을 정리하고, 직장암의 술전 보조항암요법을 포함한 보조항암요법에 대한 현재의 치료전략을 정리하였다. 마지막으로 대장암환자의 전신전이시 전이병변에 대한 다양한 전문적 치료 전략이 요구되는 치료방침을 살펴보고자 한다.

본 론

1) 전이성 대장암에 대한 항암요법의 진보

1970년대부터 1996년까지 대장암 치료의 유일한 효과적인 약제는 5-fluorouracil (5FU)이었다. 2005년 현재 미국 FDA (Food & Drug Administration)에서 공인된 3가지의 세포독성 약제, 경구용 5FU제제, 그리고 두 가지의 생물학적 표적 치료제가 전이성 대장암의 치료제로 사용되고 있다. 전이성 대장암의 항암요법의 발

전에 대해 역사적, 연대순으로 정리를 하였다 또한, 약제들의 전형적인 병합요법을 요약하였다(Table 1, 2).¹

(1) 단일약제 요법 시대(The 1 drug Era); 5-Fluorouracil: 1980년대에 수행되었던 1세대 전이성 대장암 임상연구들은 최선의 지지요법과 비교하여 항암제의 투여가 환자의 삶의 질에 나쁜 영향 없이 생존을 연장시킬 수 있는지 증명하는 데 관심을 두었다. 5FU요법은 단순 지지요법(best supportive care)의 중앙생존값이 5개월인 것에 비해 중앙생존값을 11개월까지 증가시켰다.² 이후 연구에서 증상의 발현이 나타나기 전에 치료를 시행하면 삶의 질이 좋다는 것도 증명하였다.³ 이후의 연구들은 5FU의 최선의 전달전략에 관심을 두었다. 그러나 cisplatin이나 methotrexate와 같은 다른 세포독성 약제를 병용하는 초기의 시도들은 성공적이지 못하였다. 그 후 5FU와 levamisole이나 leucovorin같은 약제와의 조정(modulation)을 연구하였다. 결국 leucovorin이 표준조정자로 인정받게 되었다.³ 한편 치료의 적절한 시기와 기간에 초점을 두어 5FU와 leucovorin이 한 달에 5일간의 정주요법으로 투여되었을 경우 (Mayo regimen)에는 점막염이 주요 독성이고 일주일 계획요법(Rosewell Park)으로 투여되었을 때는 설사가 가장 큰 문제였다. 1990년대 후반 유럽의 연구들은 격주간의 5FU, leucovorin 정주와 48시간 동안의 5FU 주입이(LV5FU2 혹은 de Gramont) 생존율과 삶의 질을 향상시키는 것을 증명하였고 이 요법은 5FU를 전달하

Table 1. Chemotherapy drugs available for treatment of metastatic colorectal cancer

Drug name Year available	Mechanism of action	Important toxicities
Fluorouracil (5-FU) 1970	Disrupts normal pyrimidine synthesis, thymidylate synthase	Mucositis, diarrhea, neutropenia
Capecitabine 1998	Oral prodrug of 5FU, requires conversion to 5FU by 3 successive enzymatic steps	Similar to 5FU and hand-foot syndrome
Irinotecan 1996	Topoisomerase I inhibitor	Diarrhea
Oxaliplatin 2002	Cytotoxic by inducing intra- and interstand DNA crosslinks	Cumulative peripheral sensory neuropathy often dose limiting
Bevacizumab 2004	Monoclonal antibody targeting vascular endothelial growth factor (VEGF)	Very rare (<2%) cases of GI perforation, increase risk of thromboembolic episodes, especially among those with underlying risk
Cetuximab 2004	Monoclonal antibody targeting epithelial growth factor receptor (EGFR)	Acne-like rash

Table 2. Regimens commonly used in treatment of metastatic colorectal cancer (CRC)

Regimen name	Drugs/schedules	Role for treatment in 2006
5-Fluorouracil single-agent regimens		
Mayo Clinic	Monthly bolus 5FU and leucovorin	Obsolete
Roswell Park	Weekly bolus 5FU and leucovorin	Obsolete
LV5FU2 “de Gramont”	Biweekly 5FU and leucovorin injection with 48-hour infusion of 5FU	Backbone regimen for 5FU delivery Bolus injection of 5FU and leucovorin may be given days 1 and 2 or all on day 1
5FU combination regimens with irinotecan or oxaliplatin		
Irinotecan alone	Weekly bolus (4 of 6 weeks) or every 3 weeks	Appropriate 2nd-line regimen after FOLFOX failure
IFL “Saltz”	Weekly bolus 5FU and irinotecan (4 of 6 weeks)	Inferior survival outcomes as FOLFOX in 1st-line treatment
FOLFIRI	Biweekly LV5FU2 with biweekly irinotecan	Similar survival outcomes as FOLFOX in 1st-line treatment
XELIRI, CAPIRI	Irinotecan with capecitabine instead of LV5FU2	Alternative to FOLFIRI, but less data
FOLFOX	Biweekly LV5FU2 with biweekly oxaliplatin	Similar survival outcomes as FOLFIRI in 1st-line treatment
XELOX, CAPOX	Oxaliplatin with capecitabine instead of LV5FU2	Alternative to FOLFOX, but less data
Non-5FU containing regimen (oxaliplatin and irinotecan)		
IROX	Every 3 week irinotecan and oxaliplatin	May be useful for 5FU intolerance
Combination regimens with the monoclonal antibodies bevacizumab and cetuximab		
IFL and bevacizumab	IFL with biweekly bevacizumab	Pivotal trial used this regimen in 1st-line Treatment, but bevacizumab is now Typically given with FOLFIRI or FOLFOX
FOLFIRI and bevacizumab	FOLFIRI with biweekly bevacizumab	Recommended first line option
FOLFOX and bevacizumab	FOLFOX with biweekly bevacizumab	Recommended first line option
Irinotecan and cetuximab	Weekly irinotecan and cetuximab	Recommended as option after Progression on irinotecan containing regimen

는 최적의 방법으로 대두되었다.⁴

1998년에는 정맥투여의 5FU의 대체로 FDA승인된 capecitabine이 사용될 수 있게 되었다. Capecitabine은 경구용 fluoropyrimidine으로서 이론적으로는 지속적으로 정주하는 5FU의 효과를 낼 수 있었다. Capecitabine은 장관에서 변하기 전까지는 비활동성의 전구약제이나 마지막 단계에서 thymidylate phosphorylase (TP)효소에 의해 가수분해되어 활성화 되고 이 효소는 정상조직 보다는 대장암에서 더 많이 발현된다. 많은 유럽연구에서 capecitabine이 5FU와 leucovorin 정주와 유사한 생존율을 달성하였다고 보고하였고 이것에 기초하여 FDA 승인을 얻었다.⁵⁻⁷ 하지만 미국의 일부 종양학자들은 이러한 capecitabine이 정주 5FU를 대체하는 것에

많은 우려를 나타내는데 그러한 이유로는 다양한 위장관 흡수, 독성, 그리고 환자의 순응도 등 때문이다. 실제로 점막염, 수족구 증상(hand-foot syndrome), 설사가 유럽의 보고에 비해 더 심각하게 나타났다. 아직까지도 정주 5FU요법은 대조군으로 모든 최근 요법들의 표준적인 치료의 근간으로 생각되고 있다.

(2) 두 가지 약제요법 시대(The 2 drug Era); 5-Fluorouracil and Irinotecan: Irinotecan은 효소인 topoisomerase I을 저해하는 camptothecin이다. 이 약제는 간에서 활성화 대사산물인 SN-38로의 변화가 필요하다. SN-38은 DNA와 topoisomerase I과 복합체를 형성하여 DNA 복제와 복구를 방해한다.⁸ 1996년 이후 irinotecan은 5FU사용 후에도 진행하는 전이성 대장암에서 이차

약제로 가장 먼저 개발된 약제이다.⁹ Irinotecan은 최선의 지지요법이 1년 생존율을 14%밖에 보이지 않은 것에 비해 36% 정도의 1년 생존율을 나타내는 매우 중요한 발전을 보였다. 이전에 치료받지 않은 전이성 병변에 대하여 5FU/LV으로 치료군이 12.6개월의 생존율을 보인 것에 비해 IFL (irinotecan과 bolus 5FU, leucovorin)을 병용치료하였던 경우는 14.8개월의 생존율을 나타냈다.¹⁰⁻¹² 이러한 연구결과로 IFL은 2002년 중반까지 미국에서 oxaliplatin이 유용하기 전까지 전이성 대장암의 표준적인 치료로 자리잡았다. 이약제의 독성은 골수억제외에 가장 큰 독성은 설사이다.

Irinotecan의 보조항암요법에 관한 많은 무작위 3상 연구들은 부정적인 결과를 보였다. 그 결과 irinotecan을 이용한 보조항암요법은 효과가 인정되지 않았다.

(3) 제3가지 약제의 다제병합요법 시대(The 3 drug Era); 5-Fluorouracil, Irinotecan, and Oxaliplatin:

Oxaliplatin은 5FU와 상승적으로 작용하는 3세대 platinum복합체이다. 이 약제는 유럽에서 개발되었고 지속적으로 정주하는 LV5FU2와 함께 사용하여 FOLFOX라는 용어로 사용된다. 초기의 유럽과 미국의 2차치료의 연구는 FOLFOX요법이 LV5FU2나 oxaliplatin 단독 사용보다 반응률이 좋은 것으로 증명하였다.¹³⁻¹⁵ 이러한 것에 기초하여 미국 FDA는 2002년 8월에 FOLFOX를 인정하였다. 한편, N9741이라는 미국의 3상연구는 IFL, FOLFOX, irinotecan과 oxaliplatin의 병합요법(IROX)을 전이성 병변에 대한 일차 치료약제으로서 반응을 비교하였다. 모두 795명을 대상으로 한 연구는 반응률, 종양의 진행기간(time to tumor progression), 무질병 생존율, 모두 다른 요법들과 비교 시 FOLFOX가 우월한 것을 보여주었다. 전체 생존율도 IFL이 15개월, IROX는 17.4개월, FOLFOX는 19.5개월이었다. 결국, FOLFOX가 전이성 대장암의 일차 약제로도 IFL을 대체하게 되었다.¹⁶

그러나 N9471 비교 연구결과와 결점은 FOLFOX에서는 5FU를 지속적으로 정주하는 반면에 IFL은 bolus로 주입하는 방법의 차이가 있어 oxaliplatin이 우월한 건지 아니면 5FU의 지속적인 정주효과인지 분별할 수 없었다. 그래서 결국 FOLFOX요법을 FOLFIRI요법과 비교하게 되었다. LV5FU2를 근간으로 하는 이차약제인 irinotecan과 oxaliplatin의 효과 비교로 즉 FOLFIRI와 FOLFOX 치료군이 전체 생존율에서는 서로 유사한 것으로 증명되었다.¹⁷ 하지만 각 군의 독성은 서로 달라 용량과 관련된 신경병증이 FOLFOX에서 만연한 합병증이었고 설사는 FOLFIRI에서 더 흔하였다. 현재의

진행된 대장암환자에서 추천되는 요법은 FOLFOX 혹은 FOLFIRI에서 선택하도록 하였다. 이 선택들은 약물들의 독성과 환자들 개개인의 선호에 기초하였다. 실제로 이들 약제 중 어느 한가지를 일차 약제로 먼저 사용한 후 진행되는 경우에는 나머지 다른 약제를 사용하여 이차 약제로 치료하는 교차요법(crossed over)를 시행한다. 현재 이러한 유용한 세가지 약제들의 치료로 전이성 대장암환자의 평균생존율이 20개월까지 이르게 되었다.

(4) 생물학적 표적치료시대; Bevacizumab, Cetuximab: 최근에 분자 신호 경로에 대해 알려지면서 대장암에 대한 새로운 표적치료의 발전을 이끌었다. 현재 전이성 대장암의 치료에 관해 FDA공인된 두가지 표적치료제는 cetuximab과 bevacizumab이다. Cetuximab은 상피성장인자 epithelial growth factor receptor (EGFR)의 외표면에 대한 chimeric 단일항체이다. EGFR경로는 세포의 증식, 침범, 혈관생성에 필요한 상황을 활성화시킨다. 게다가 EGFR경로는 세포자연사를 억제시킴으로써 항암치료약제들의 세포독성 활성을 억제시킨다. EGFR은 대장암에서 약 85%정도 과발현 되어있기 때문에 EGFR 억제제와 표준항암요법의 병합사용은 일차약제나 종양의 저항이 생겼을 경우 이차약제로서 그럴듯한 치료로 보인다. EGFR을 표적으로 한 약제는 현재 단일클론 항체인 C225 (cetuximab) 이외에도, ABX-EGF와 EGFR tyrosine kinase 활성 억제제인

Table 3. New biological agents currently in development for CRC

Target	Drugs
VEGF pathway	
Monoclonal antibodies	Bevacizumab (Avastin [®]) IMC-1C11
Tyrosine kinase inhibitors	Vatalanib (PTK787/ZK222584) ZD-6474
EGF pathway	
Monoclonal antibodies	Cetuximab (Erbix [®]) Panitumumab (ABX-EGF) Matuzumab (EMD 72000)
Tyrosine kinase inhibitors	Gefitinib (Iressa [®]) Erlotinib (Tarceva [®]) EKB-569
COX-2 pathway	
Antisense oligonucleotides	
Proteasome inhibitors	

Table 4. Phase III trials with cetuximab in combination with chemotherapy in patients with advanced CRC

Treatment	Overall RR (%)	TTP (months)	OS (months)
Metastatic CRC, first-line	Ongoing		
Metastatic CRC, second-line	Ongoing		
Randomized phase II study ¹⁸ after IFL	Ongoing		
Intermittant infusional 5-FU/LV	1	2.6	8.7
Oxaliplatin monotherapy	1	1.9	8.1
Oxaliplatin+infusional 5-FU/LV	10	5.6	9.8
Randomized phase III study ¹⁷	Ongoing		
FOLFOX6 afer FOLFIRI	15	4.2	NA
FOLFIRI after FOLFOX6	4	2.5	NA
BOND 1, 2 study ¹⁹	Ongoing		
Cetuximab+irinotecan	22.9	4.1	8.6
Cetuximab monotherapy	10.8	1.5	6.9
Stage II or III CRC, adjuvant	Ongoing		

TTP = time to progression; OS = overall survival; 5-FU = 5-fluorouracil; LV = leucovorin.

CP-358, OSI-774 (erlotinib, Tarceva, Gnetech), ZD1839 (Iressa; AstraZeneca) 등이 개발되어 있다(Table 3).

이전에 irinotecan으로 치료를 받았던 EGFR이 발현된 329명의 환자를 대상으로 무작위로 cetuximab과 irinotecan, 혹은 cetuximab 단독만 투여받은 연구가 있다.¹⁸ Cetuximab은 매주 1시간 동안 정주되며 결과는 cetuximab 단독투여군이 10.8%의 반응률을 irinotecan과 병용한 군에서는 약 22.9%의 반응률을 보였다.¹⁹ 암의 치료율은 cetuximab 단독군보다 병용군이 대체로 더 높았다(55.5% 대 32.4%). 종양의 진행기간이나 전체 생존율 또한 병합투여군에서 더 좋은 결과를 보였다. Cetuximab의 일차적인 독성은 여드름양 발진의 발생이었으며 irinotecan의 독성은 cetuximab과 병용했다고 해서 더 증가하지는 않았다. 이 결과를 기초로해서 irinotecan을 사용함에도 병이 진행되고 EGFR이 발현되는 대장암 환자에게 cetuximab는 FDA의 승인을 받았으며 cetuximab 단독치료는 irinotecan 치료에 견뎌낼수 없는 환자들에게 인정되고 있다. Cetuximab의 일차약제의 역할은 확실치 않으나 연구에서 FOLFOX와 병용 투여한 환자의 결과는 표준용량에서 반응이 보고 되고 있으나 전체 생존율에 대한 보고는 없다. 그러므로 cetuximab은 일차 치료약제로서, 근치적 절제 후 보조항암치료법으로서의 연구들은 아직 초기단계이며 현재 이러한 상황에서 역할은 인정받지 못하고 있다. 좀더 추가 연구결과를 지켜보아야 할 것이다 (Table 4).

혈관내피성장인자(Vascular endothelial growth fac-

tor, VEGF)는 중요한 혈관신생 조절물질이다. 종양은 전이하는데 혈액공급이 필요하기 때문에 VEGF는 표적치료에 이론적인 목표이다.^{20,21} Bevacizumab은 VEGF를 목표로하는 재조합 인체단일항체(recombinant humanized monoclonal antibody)로써 VEGF가 수용체와 결합하는 것을 방해한다.

전이성 대장암 환자를 대상으로 일차치료제로 대규모 3상 연구의 결과는 인상적으로 치료군은 Bevacizumab을 표준적인 IFL과 병용하여 격주로 5 mg/kg로 정주하였다. 대조군은 IFL과 위약을 정주하였다. 이 무작위 연구군은 평균 전체 생존율을 개선시켰을 뿐 아니라(20.3 대 15.6개월, P<0.001) 무질병 생존기간에서도 우위를 보였다.²¹ 이러한 결과에 근거하여 bevacizumab은 2004년 2월 5FU 요법과 병용하여 사용하는 것이 FDA에서 승인되었다. 현재 치료요법으로 많은 종양학자들은 bevacizumab을 FOLFIRI 나 FOLFOX 요법과 병용하여 투여하고 있다.

이차약제의 연구는 최근에 ECOG의 E3200연구로 이 연구는 이전에 5-FU/irinotecan을 투여한 환자에서 FOLFOX/bevacizumab병용이 FOLFOX나 bevacizumab 단독보다 우월함을 증명하였다. 3상연구로 bevacizumab 단독군은 반응률과 생존율이 저조하여 조기 종료되었다.²² Bevacizumab/FOLFOX4군이 FOLFOX4 단독군보다 반응률이 각각(22%, 9.2%, P<0.0001), 질병의 진행까지 기간(7.2개월 대 4.8개월), 전체생존기간(12.9 대s 10.8개월, P=0.0024).²⁴이었다(Table 5). 독성으로는 치명적인 결과를 나타내는 위장관 천공의 합병증이

Table 5. Phase III trials with bevacizumab-based combinations in patients with CRC

Study name	Combination study with bevacizumab	Patients	Status
Metastatic CRC, first-line			
Hurwitz et al ²¹ 2004	IFL	923	Completed
NO16966C	XELOX or FOLFOX	1,920	Accrual complete
TREE-2 ²⁴ 2004	mFOLFOX6	223	Accrual complete
CONcePT	mFOLFOX6	532	Planned
Metastatic CRC, second-line			
BOND 1, 2 study ¹⁹			
Cetuximab+irinotecan			
Cetuximab monotherapy			
E3200 ²²	FOLFOX4	829	Completed
Stage II or III CRC, adjuvant			
AVANT	FOLFOX4 or XELOX	3,450	Ongoing
NSABPC-08	mFOLFOX6	2,600	Ongoing

2% 이하로 매우 드물게 나타난다. FDA 승인 이후 bevacizumab은 급성심근경색이나 뇌졸중과 같은 혈전, 색전 현상의 발생과 관련 있음이 인지되었다 이 위험성은 환자가 기존의 심장혈관질환이 있던 경우에 증가하였으나 이후 무작위 연구들은 bevacizumab 요법을 투여하여도 혈전현상은 전체 환자에서 2~5% 미만으로 상대적으로 드문 것으로 보고하고 있다.

(5) 진행성 대장암의 향후 연구(Next Generation Clinical Trials for Advanced Disease): 기존의 5-FU와 leucovorin을 경구용인 capecitabine으로 대체하고 다른 약제와 병용 투여 하는 연구가 진행 중이다. Fernando 등은²⁵ 전이 대장암에서 capecitabine, oxaliplatin 그리고 bevacizumab을 1차 투여하는 연구 결과를 보고하였다 치료 방법은 2주마다 1주기로capecitabine을 독성을 감안하여 하루 1회당 1,000 mg/m²에서 850 mg/m²로 감량하고 oxaliplatin은 85 mg/m², bevacizumab은 10 mg/kg을 투여하였다. 모두 30명의 환자가 중 57%가 완전 혹은 부분 반응을 보였고 질병진행까지의 기간 중앙값은 11.9개월이었다. 그러나 이 결과로는 보다 광범위하게 치료에 적용하기 위하여는 추가적인 정보와 무작위 연구가 요구된다. 그외 병용약제와 투여 방법의 차이에 따른 Xelox, Xeliri, Capox, Capiri 등도 연구 중이다.

최근 약물 부작용과 독성을 최소화하고자 하는 연구들이 진행되고 있다. Bevacizumab을 투여하는 환자에서 심각한 동맥의 혈전증(Arterial Thromboembolism, ATE)의 우려되는 부작용에 관하여 aspirin을 bevacizumab과 투여한 실험적인 세 가지 무작위 연구의 후

향적 분석 결과 매일 aspirin을 복용하는 환자들의 예후를 관찰하였는데 bevacizumab과 동시에 투여하는 것이 출혈의 위험성을 더 증가시키지는 않는다고 하였고 65세 이상이나 혈전증의 과거력이 있는 고위험군에서도 두 가지 약제의 투여가 효과가 있을 수 있다고 암시 하였다.²⁶ 그러나 아직은 bevacizumab과 동시에 aspirin의 예방적 복용이 혈전의 빈도를 예방하는지에 대하여는 좀더 연구가 필요하다.

마지막으로 현재 분자 표적치료들은 정리하면 다음의 세 가지 중 한가지 요법으로 치료하였다. 첫째, bevacizumab병용 화학요법, 둘째, cetuximab 근간의 치료. 셋째 cetuximab과 bevacizumab 모두 병용하는 화학요법이다. TREE 연구, BOND 연구 등 이 연구들은 새로운 표적치료의 병용으로 선구적인 5FU 정주요법(front-line infusional 5FU regimens)을 이끌 것이다. 현재까지는 다른 EGFR이나 VEGF를 목표로 하는 많은 표적 단일항체 치료가 시도되고 있으나 아직 당분간은 승인되지는 않을 것 같다. 또한, 보조요법으로 FOLFOX와 XELOX와의 병용 투여 시에 bevacizumab, cetuximab의 효과도 연구 중이다. 이들은 모든 표준 항암화학요법과 병용 투여 시 대장암 환자들의 생존기간을 연장시킬 가능성이 예상된다. 그러나 표적치료가 단독 투여 또는 기존의 항암 화학요법과 병용 투여되어 최대의 치료 효과를 얻기 위해서는 몇 가지 해결해야 할 문제가 남아있다. 즉, 과연 어떠한 특성을 지닌 환자가 표적치료에 반응하고, 가장 좋은 약제는 무엇이며, 투여 주기와 용량, EGFR과 VEGF 억제제 등 두 가지 병

용투여의 효과는 어떠한 것인가 하는 것 등이다.

2) 대장암의 보조항암요법의 현황

① **MOSAIC** 연구; 2기 및 3기 결장암 환자 2,246명을 대상으로 LV5FU2 (de Gramont regimen)와 FOLFOX 4 (LV5FU2+oxaliplatin 85 mg/m²를 첫날 2시간 정주)을 12주기 투여 후 비교하였다.²⁷ FOLFOX 4 치료 군은 LV5FU2 치료 군보다 3년 무병 생존율이 78.2%와 72.9%로 더 높았다(P=0.002). 또한 3기 결장암 환자에서는 3년 무병 생존율이 각각 72.2%와 65.3%였으며 재발 위험도는 24%를 경감(HR 0.76, 95% CI 0.62~0.92)시켰다. FOLFOX 4의 독성은 호중구 및 혈수판감소증, 구역, 구토, 설사, 구내염 등이 있으며 이 중 grade 3의 말초신경염은 치료 기간 중 12.4%에서 보이나 18개월 후 0.5%로 줄어든다고 하였다. 이후 FOLFOX 4 치료 군과 LV5FU2 치료 군의 4년 무병 생존율이 각각 76%, 69%로 보고되었다(Table 6).²⁸

② **NSABP C-07** 연구; Wolmark 등은²⁹ 3상연구 즉, FLOX 또는 매주 5-FU/high dose LV를 무작위로 투여하여 중앙 추적 관찰은 24개월, 일차 연구의 종료는 3년으로 무병생존률이 각 군별로 76.5%와 71.6% (HR, 0.76; P<0.004), 위험성의 감소는 21%까지 보고하였다. 신경독성은 FLOX 에서 MOSAIC 연구의 FOLFOX4보다 적었다. 아마도 이유는 oxaliplatin 누적 용량의 차이 라고 했다. FLOX치료 받은 환자의 4.5%에서 전 층의 장염을 보고하며 이는 대조군의 2.7%와 비교되었는데 이는 고용량 LV과 관련 있다고 분석하였다. FLOX 사용은 fluoropyrimidine 을 투여하는 방법이 더욱 단순하

고 FOLFOX에 반하여 여러 장점을 나타낸다고 할 수 있겠다. 그러나 stage II에서 유의한 차이를 보이는 자료는 부족하다.

③ **CALGB C89803 (Cancer and Leukemia Group B)** 연구; 3기 대장암 환자 1,264명을 대상으로 IFL regimen과 5-FU/LV를 비교하였는데 3년 평균 추적 기간 동안 생존율과 치료와 관계된 사망률의 성적이 좋지 않아 결장암에서 IFL은 보조 요법으로 사용될 수가 없다고 발표하였다.³⁰

④ **PETACC 3 (Pan European Trial Adjuvant Treatment Colon Cancer 3)** 연구; 모두 3,005명을 대상으로 한 연구는 3기 결장암 환자에서 각군 LV5FU2, FOLFIRI 12주기로 투여에 따른 생존율을 비교하였다.³¹ 이 연구는 각각 1,470여명 이상을 무작위, 전향적인 연구로 환자의 3년 무병생존율이 차이가 없었으나(63.3% 대 60.3%, P=0.091) 병기를 보정 후 3병기에서는 3년 무병 생존율이 65.2% 대 60.4%로 irinotecan을 사용한 군에서 유의성 있게 증가하였다(HR 0.85, 95% CI 0.74~0.98, P=0.021). 독성은 설사와 탈모가 증가하였고, 혈액학적 독성으로 호중구 감소증이 치료군에서 많았다.

⑤ **ACCORD 02** 연구; 3기 결장암 환자 400명에서 Ychou 등은³² LV5FU2±Irinotecan 180 mg/m²로 무작위로 2주 간격으로 투였는데, irinotecan의 사용 유무에 따른 3년 무병생존율을 비교하였으나 차이를 보이지 못하였다.

⑥ **X-ACT** 연구; X-ACT (Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy)로 3기 환자 1,987명에서 Mayo Clinic regimen과 capecitabine (1,250 mg/m², 일 2회)을 비교하

Table 6. MOSAIC trial: FOLFOX4 vs LV5FU2 as adjuvant therapy of stage II/III colon cancer

Group (n)	Regimen	3-year DFS		4-year DFS		4-year overall survival	
All patients (n=2,246)	FOLFOX4	78.2%	P=0.002	76%	P=0.0008	84%	P=NS
	LV5FU2	72.9%		69%		82.4%	
Exploratory subset analyses							
Stage III (n=1347)	FOLFOX4	72.2%		69.7%			
	LV4FU2	65.3%		61.0%		NA	
Stage II (n=899)	FOLFOX4	87.0%		85.1%			
	LV4FU2	84.3%		81.3%		NA	
High-Risk	FOLFOX4	84.9%					
Stage II (n=576)*	LV4FU2	79.8%		NA		NA	

DFS = disease-free survival; NA = not available; NS = not significant; *One of the following; T4 tumor, <10 nodes examined, high grade, obstruction, perforation, or venous invasion.

였다.³³ 이들 치료 군에서 발생한 grade 3, 이상 독성은 수족구증상을 제외한 구내염, 중성구 감소증, 탈모증이 현저히 낮았고(P<0.001) 독성이 나타나는 시기도 늦게 나타나 안전하게 투여할 수 있었다고 하였으며, 무재발 생존율은 capecitabine군에서 유의성 있게 증가하여(P=0.041) 5FU 정주요법을 대체할 약물로 결론지었다.

2006년 Schmoll 등은 XELOX (capecitabine 1,000 mg/m² bid d 1-14+oxaliplatin 130 mg/m² d1, q3w for 8 cycles)와 5-FU/LV치료 군을 비교하였는데 구내염, 중성구 감소증은 적고 FOLFOX 4와 유사한 안정성을 보고하였다.³⁴

그 외 NSABP C-08연구는 2기, 3기 환자에서 변형된 mFOLFOX 6 치료 군에서 bevacizumab 사용 유무에 따른 성적을 비교할 예정이며 AVANT 연구는 2기, 3기 결장암 3,450명을 대상으로 FOLFOX 4, FOLFOX 4+ bevacizumab, XELOX+bevacizumab 3군으로 나누어 무병생존율을 일차 목표로 진행 중이다(Table 7).

(1) 직장암에서 항암화학 방사선요법의 선택(Choice of Chemotherapy Concurrent with Pelvic Irradiation): 대부분의 직장암은 국소적으로 진행된 병기를 가지며 따라서 치료에 관한 연구는 보조 항암 방사선 요법에 초점을 가지고 있었다. 5-FU는 방사선치료와 함께 상승효과로 가장 효과적인 골반병변에 대한 국소치료이다. 직장암 수술 후 5-FU와 방사선 치료가 무질병 생존과 전체 생존율을 개선시키는 연구의 결

과로 1990년 이후 술 후 항암 방사선 치료는 표준 치료가 되었다.^{35,36} 절제 가능한 직장암에서 술 전 화학요법을 병용하는 방사선 치료의 연구 결과가 보고되었고 현재에도 대규모 다기관 무작위 연구가 진행 중이며 대표적인 전향적연구는 NSABP R-03 로 조기 종료되었으나 800명을 대상으로 한 독일의 3상 연구에서는 수술 전 방사선치료가 질병 특이적이고 기능적으로도 양호한 결과를 보고하였다. 이러한 결과로 술 전 보조요법이 점점 증가하며 현재는 표준적인 치료로 인정되고 있다.

또 다른 관점은 방사선 치료 동안 과연 5FU의 최적의 투여 방법이었다. 대규모 무작위 연구결과에서 방사선 치료 동안 내내 5FU를 지속정주하는 것이 일회 bolus로 투여하는 것보다 우수하다는 것을 입증하였다.³⁷ 또한 현재 절제 가능한 직장암을 대상으로 술 전 방사선치료와 5-FU/FA를 병용하는 두 군간의 효과를 비교하는 EORTC trial 22921이 진행 중으로 이들 연구들의 결과가 기대되고 있다.

다른 중요한 발전은 경구 capecitabine의 사용이다. X-ACT³³ 소규모의 임상수행에서는 capecitabine을 1,650 mg/m²/d (하루 2회 복용) 투여하는 것이 지속적 5FU정주를 대체할 수 있고 환자들의 불편감이나 도관 삽입이나 정주 펌프와 관련된 위험성을 피할 수 있었다고 제안하였다. 비록 수족구 증후군, 통증을 수반한 발진 양 박탈은 특별하게 capecitabine과 관련이 있었지만 독성의 심한 정도는 경구나 혹은 5FU 정주에서 비슷

Table 7. Selected phase III adjuvant trials ongoing or in development in adjuvant therapy of stage II/III colorectal cancer

Trial	Site	Stage	Methods	Treatment
N0147	Colon	II	R	1. FOLFOX for 6 mos → Cetuximab 2. FOLFOX for 6 mos → no Cetuximab 3. FOLFOX for 6 mos → FOLFOX for 3 mos
NSABP C-08	Colon	II/III	R	1. FOLFOX for 6 months 2. plus Bevacizumab for 6 months 3. FOLFOX for 6 months
E5202	Colon	II	Low risk High risk	→ Observation → Randomization 1. FOLOX for 6 months 2. FOLFOX for 6 months+Bevacizumab
NSABP R-04	Rectal	II/III	R	1. 5-FU Infusion+RT R → 1. Oxaliplatin → Resection 2. Capecitabine+RT → 2. no Oxaliplatin
E3201	Rectal	II/III	Preoperative CTx or RT	→ Resection R → 1. FOLFOX for 6 months 2. FOLFOX for 6 months +Bevacizumab

mos = months; R = randomization; CTx = chemotherapy; RT = radiotherapy.

Table 8. Recommended chemotherapy regimen for use in neoadjuvant and adjuvant rectal cancer therapy as of 2005

Treatment content	Treatment strategy
Sensitizing chemotherapy during preoperative pelvic radiation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monthly bolus 5FU and leucovorin 2. Continuous infusion 5FU starting at 225 mg/m²/day throughout the course of radiation 3. Capecitabine 1,650 mg/m² day ia an alliterative 4. The addition of Irinotecan, Oxaliplatin, bevacizumab and cetuximab remains investigational
Postoperative systemic chemotherapy	<ol style="list-style-type: none"> 1. Based on rectal cancer adjuvant trials 4 cycles of bolus 5FU/ leucovorin in the standard of care 2. Extrapolation from adjuvant colon cancer trials suggests that 4th cycle LV5FU2, FOLFOX in stage III 3. There is no established role for irinotecan, bevacizumab and cetuximab in this context.

하였다.³⁹

더욱 최근의 연구들은 새로운 항암약제들을 병용 투여에 초점을 두고 있다. 1상 및 2상 연구에서는 oxaliplatin과 irinotecan이 5FU정주와 방사선치료와 함께 수술 전 보조항암요법으로서 안정하게 사용될 수 있음이 증명되었다.³⁹⁻⁴¹ Xelox요법(술전 약 5주간 Oxaliplatin: 50 mg/m²/d , Capecitabine: 1,650 mg/m²/d; 투여하고 방사선 요법을 RT: 50.4 Gy 병행하는 방법), 5FU+ Irinotecan을 이용한 요법 두 군에서 공히 28%의 완전 반응을 보고하고 있으며 이후 많은 연구에서도 15%에서 28%까지의 완전관해를 보고하고 있다.

하지만 이러한 병용요법들은 아직까지 대규모 전향적인 3상 연구는 실행되지 않았다. 유사하게 초기 결과를 기대하며 bevacizumab이나 cetuximab을 방사선치료와 함께 수술 전 보조항암요법으로서의 연구도 진행되고 있다. 하지만 아직까지는 연구로서 시행하기는 초기단계다(Table 8).

(2) 직장암의 술 후 항암화학요법(Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer): 3기 대장암에서는 6 cycle의 FOLFOX가 투여되고 있다. 하지만 직장암에서는 수술 전 항암 방사선 치료가 2 cycle의 항암약물과 동등한 것으로 고려하여 전신 치료의 기간은 전형적으로 4 cycle로 투여된다. 직장암 연구들은 병용 치료방법이나 방사선 치료가 끝난 후의 최선의 항암요법의 결정에 대해서는 초점을 두지 않았었다. 그러나 대장암의 보조요법의 발전이 직장암 치료의 보조요법 결정에 영향을 미치게 되었다. MOSAIC 연구의 결과로 제 3병기 직장암 환자들에게 최선의 항암 치료가 제공되기를 원한다. 그러므로 3병기 직장암환자에

서 술 후 보조요법으로 FOLFOX요법은 이치에 맞는다. 이것은 최근 새롭게 개정된 NCCN 지침에 의해서도 뒷바침되고 있다.⁴⁴

그러나 예후가 좋은 2병기 직장암 환자나 총직장간막절제(total mesorectal excision)나 적절히 획득된 림프절 수, 불량한 조직학적 유형이 아닌 경우에 전신 보조항암요법 시행 여부를 결정할 때는 사실 재발의 가능성이 낮기 때문에 항암치료의 대하여는 아직 의견이 분분하다. 그러나 치료의 결정은 다방면의 전문분야별 치료팀의 협진과 환자의 동반 질환, 기대수명, 치료에 대한 개개인의 선호들을 주의 깊게 통합하는 것이 필요하다.

3) 4기 대장암의 치료의 전략

대장암의 전이병소의 절제는 장기간의 생존율을 가능하게 할 수 있으나 간이나 폐전이 병변의 수술적 절제 가능성은 대부분 10% 미만이고 또한 재발율도 높다. Irinotecan과 oxaliplatin 등의 항암제가 대장암의 치료에 이용되면서 객관적인 반응률이 40%에서 50%에 이르고 있으며 중앙생존기간도 17개월에서 21개월에 이르고 있다. 비록 전이성 병변의 상태에서 전신적 항암약물치료가 근치적보다는 고식적으로 간주되지만 FOLFOX와 FOLFIRI 같은 병용요법들은 비록 적은 수이지만 완전관해까지도 기대할 수 있다. 비록 적은 수이지만 새로운 항암제를 이용하여 절제 불가능한 전이병소를 갖고 있는 환자에서 절제가 가능하게 된다면 결국 그 예후도 좋으리라 예상된다. Giachetti 등은⁴⁵ 최근 절제 불가능한 간전이를 보인 151명의 환자에서 수술 전에 5FU/LV, oxaliplatin을 사용하여 절제율이

Table 9. Results of neoadjuvant chemotherapy in metastatic colorectal cancer

Author	Drugs	Pt No	Resectability (%)	5 years SR after resection (%)
Giachetti, et al ⁴⁵	5FU/LV, Oxaliplatin	151	38	50
Adams, et al ⁴⁶	5FU/LV, Oxaliplatin	701	13.5	34
Masi, et al ⁴⁷ (5FU/LV, Oxaliplatin, Irinotecan)	FOLFOXIRI	74	25.7	

SR = survival rate.

38%에 이르고 절제된 환자에서 5년 생존율이 50%에 이른다고 보고하고 있으며, Adam 등도 간전이를 보인 872명의 환자에 대한 연구결과 수술전에 oxaliplatin을 포함한 항암요법을 시행한 경우에 수술전에 절제가 불가능하였던 95명 중 11%에서 절제가 가능하였고 항암요법 전에 절제가 가능하였던 환자에 비해서 생존율에 차이가 없었다고 보고하고 있다.⁴⁶ 또한 다른 보고에서도 oxaliplatin과 irinotecan을 수술 전에 사용하여 R0 절제가 7%에서 38%까지 가능함을 보고하고 있으며 좋은 생존율을 보고하고 있다. Masi 등은 수술 전에 5FU/LV, oxaliplatin과 irinotecan을 병용하여 절제율이 25.7%에 이르고 생존율도 절제 가능한 경우에는 중앙 생존기간이 36.8개월을 보고하였다. 결국 수술전 항암요법으로 절제불가능한 환자가 종양의 크기가 감소하거나 병기의 하강(downsizing)시킬 수 있고 생존율을 증가시킬 수 있다고 하였다(Table 9).⁴⁷

그러나 수술적 절제를 시행할 수 없는 4기 직장암 환자들의 경우에 이미 전이된 병변에 대해서는 고식적 항암약물요법이 가장 적절한 치료수단이 된다. 그러나 만일 환자가 심한 골반내 통증이나 출혈 등과 같은 증상이 있다면 방사선 치료가 첫번째 단계로써 필요할 수도 있다. 장폐쇄의 상황에서는 우회장루나 팽창성 직장 stent를 삽입하는 것도 정당화된다. 또한, 다른 4병기 직장암 환자 군 중 외과적 절제가 가능한 단독 전이성 병변이 있는 환자 즉, 원발종양의 절제와 전이성 병변에 대한 간 절제 혹은 흉부 내 폐 절제를 포함한다.

만약 전신 치료를 시작하여 반응이 있는 환자의 병변이 잠재적 절제가능성이 보이면 이를 위해 어떻게 언제 효과적인 전신 치료를 중단하고 수술을 할지를 결정하는 것이 해결해야 할 문제이다. 이러한 상황에서 보다 효과적인 결정인지를 지칭하는 연구는 없다. 하지만 향후 이러한 상황을 맞게 되는 경우가 늘어날 것이라 조심스럽게 예측해본다.

전신적 항암요법으로 증가된 반응률과 더 좋은 생존율을 보이는 진행된 대장암에서 향후 환자의 여명기간이 늘어남에 따라 다른 국소치료나 외과적 절제의 역할은 더 커질 수 있다. 결국 4병기 환자의 치료의 결정은 개개인의 선호, 암과 관련된 증상과 환자의 동반질환 등으로 개개인이 다를 수 있다. 이러한 결정은 일차종양과 전이병소의 수술을 시행하는 외과의사, 방사선종양학자, 항암요법을 시행하는 분야 간에 긴밀한 협조와 대화가 필요하다. 향후 이들 환자에 대한 보다 최적의 치료 방침이 연구, 개발되기를 기대한다.

결 론

지난 수십년간 5-FU는 전이성 대장암 환자의 항암 화학요법의 근간을 이루어온 유일한 약제였다. 그러나 oxaliplatin과 irinotecan과 같은 새로운 약제가 등장하였고 이들 약제와 5-FU 병용 요법은 전이성 대장암의 예후를 향상시켰다. 이와 더불어 최근에 질환의 생물학적 이해의 증가는 표적치료(targeted therapy)의 발전을 가져왔다. 이들 약제의 치료의 효과는 향상되고 유용하여 전이성 대장암 환자들에게 또한 다양한 치료의 선택을 할 수 있게 하였다. 또한 향후 더 낫은 전신적 치료는 더욱 많은 환자들이 진행된 상태에서 병기 하강이 일어나 치료 후에 외과적 절제의 대상이 될 수 있음을 의미한다.

현 상황에서 이러한 발전은 분명하여 전이성 병변에서 평균 생존율이 6개월에서 2년 이상으로 예후의 향상을 가져왔다.

또한, 대장암의 보조 화학요법은 새로운 신약의 개발과 이에 따른 다양한 병용요법의 시도로 많은 발전과 변화를 보이고 있다. 직장암 또한, 술 전 보조 항암 방사선 치료, 유용한 새로운 약제 등의 병용요법으로 아직까지도 더 발전할 부분이 있기는 하지만 향상된 결과는 다방면의 치료의 발전의 결과이다. 직장암 환

자 경우 최선의 치료를 제공하기 위해서는 외과의사, 방사선 종양학사를 비롯한 관련 종양학자들은 상호간에 의사소통하고 치료에 긴밀히 협조하고 현재의 연구 발전을 지속적으로 진화시키는 것이 반드시 필요하다.

대장암 환자를 치료하는 모든 임상 의사들은 항암치료의 중요한 발전을 이해하고 환자에 투여되는 약제의 치료원칙, 약물의 효과와 독성을 숙지하고 올바른 항암제의 선택과 투여, 주기 및 방법에 신중을 기하면서 삶의 질을 고려하여 환자의 생존율을 향상시키기 위하여 노력해야 하겠다.

REFERENCES

1. 대한대장항문학회 편저. 대한대장항문학회 총서 1. 대장암의 항암요법. 서울: 의학문화사; 2004, p17-36.
2. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306:752-5.
3. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW, et al. Meta-Analysis Group in Cancer.: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:3766-75.
4. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bi-monthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-15.
5. 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.
6. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106.
7. Van Cutsem E, Verslype C, Tejpar S. Oral capecitabine: bridging the Atlantic divide in colon cancer treatment. *Semin Oncol* 2005;32:43-51.
8. Pizzolato JF, Saltz LB. The camptothecins. *Lancet* 2003; 361:2235-42.
9. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-8.
10. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.
11. 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.
12. 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. New Engl J Med* 2000;343:905-14.
13. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
14. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136-47.
15. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2059-69.
16. 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; 22:23-30.
17. 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: 222-37.
18. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.
19. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.

20. Collins TS, Hurwitz HI. Targeting vascular endothelial growth factor and angiogenesis for the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 2005;32:61-8.
21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
22. Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200 (abstract 169a), in ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. 2005.
23. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.
24. Wells L, Hochster H, Ramanathan R, Wong L, Hart L, Shpilsky A, et al. Preliminary results of a randomized study of the safety and tolerability of three oxaliplatin-based regimens as first-line treatment for advanced colorectal cancer (CRC) ('Tree' study). *Proc Am Soc Clin Oncol. J Clin Oncol* 2004;22(suppl) (Abstract 3537).
25. Fernando N, Yu D, Morse M, Blobe G, Odogwu L, Crews J, et al. A phase II study of oxaliplatin, capecitabine and bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:260s (Abstract 3556).
26. Hambleton J, Skillings J, Kabbinavar F, Bergsland E, Holmgren E, Holden SN, et al. Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:259s (Abstract 3554).
27. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
28. De Gramont A, Boni C, Navarro M, Mounedji-Boudiaf L, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow up of 4 years. Presented at the 2005 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2005 (Abstract 167).
29. Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, Colangelo L, Smith RE. A phase III trial comparing FULV to FULV+oxaliplatin in stage II and III carcinoma of the colon: results of NSABP Protocol C-07. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:246s (Abstract LBA3500).
30. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (Intergroup trial CALGB C89803). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:246 (Abstract 3500).
31. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, Bodoky G, Roth AE, Aranda E, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients. (PETACC 3) 2005 *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:246s (Abstract 8).
32. Ychou M, Raoul J, Douillard J, Bugat R, Mineur L, Viret F, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:246s (Abstract 3502).
33. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
34. Schmoll HJ, Tabernero J, Nowacki M, Maroun J, Price T, Lim R, et al. Safety findings from a randomized phase III trial of capecitabine+oxaliplatin (XELOX) vs. bolus 5-FU/LV as adjuvant therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (NO16968) 2006 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium (327 poster).
35. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
36. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
37. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
38. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-7.
39. McKendrick JJ, Cassidy, Chakrapee-Sirisuk S, et al. Capecitabine (X) is resource saving compared with i.v. bolus 5-FU/LV in adjuvant chemotherapy for Dukes' C colon cancer patients: Medical resource utilization (MRU) data from a large phase III trial (X-ACT). *J Clin Oncol* 2004;22(14S):3578.
40. Hofheinz RD, von Gerstenberg-Helldorf B, Wenz F, Gnad U, Kraus-Tiefenbacher U, Muldner A, et al. Phase I trial of capecitabine and weekly irinotecan in combination with radiotherapy for neoadjuvant therapy of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1350-7.
41. Minsky BD. Combined-modality therapy of rectal cancer

- with irinotecan-based regimens. *Oncology (Williston Park)* 2004;18(14 suppl 14):49-55.
42. Minsky BD. Combined-modality therapy of rectal cancer with oxaliplatin-based regimens. *Clin Colorectal Cancer* 2004;4(Suppl 1):S29-36.
 43. Zhu AX, Willett CG. Combined modality treatment for rectal cancer. *Semin Oncol* 2005;32:103-12.
 44. Benson AB 3rd, Choti MA, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, et al. NCCN practice guidelines for colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000;14(11A):203-12.
 45. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long term survival of patients with unresectable colorectal cancer with liver metastasis following infusional chemotherapy with 5 fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-9.
 46. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-53.
 47. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:58-65.
-