

## 국소적으로 진행된 직장암에 대한 근치적 수술 단독 치료군과 수술후 보조적 방사선 및 항암화학요법 병행군의 치료결과 분석

울산대학교 의과대학, 서울중앙병원, 치료방사선과학교실,  
일반외과학교실\*, 중앙내과학교실\*\*

안승도 · 최은경 · 김진천\* · 김상희\*\*

= Abstract =

### Locally Advanced Rectal Carcinoma: Curative Surgery Alone vs. Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy

Seung Do Ahn, M.D., Eun Kyung Choi, M.D.  
Jin Cheon Kim, M.D.\* and Sang Hee Kim, M.D.\*\*

*Department of Therapeutic Radiology, General Surgery, Medical Oncology\*\*  
Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea*

**Purpose** : To evaluate the effects of postoperative radiotherapy and chemotherapy on the pattern of failure and survival for locally advanced rectal carcinoma, we analyzed the two groups of patients who received curative resection only and who received postoperative radiochemotherapy retrospectively.

**Materials and Methods** : From June 1989 to December 1992, ninety nine patients with rectal cancer were treated by curative resection and staged as B2-3 or C. Group I(25) patients received curative resection only and group II(74) patients postoperative adjuvant therapy. Postoperative adjuvant group received radiation therapy (4500cGy/25fx to whole pelvis) with 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>, day 1-3 IV infusion) as radiosensitizer and maintenance chemotherapy with 5-FU(400mg/m<sup>2</sup> for 5 days) and leucovorin (20mg/m<sup>2</sup> for 5 days) for 6 cycles.

**Results** : The patients in group I and group II were comparable in terms of age, sex, performance status, but in group II 74% of patients showed stage C compared with 56% of group I. All patients were followed from 6 to 60 months with a median follow up of 29 months. Three year overall survival rates and disease free survival rates were 68%, 64% respectively in group I and 64%, 61%, respectively in group II. There was no statistical difference between the two treatment groups in overall survival rate and disease free survival rate. Local recurrences occurred in 28% of group I, 21% of group II (p>.05) and distant metastases occurred in 20% of group I, 27% of group II(p>.05). The prognostic value of several variables other than treatment modality was assessed. In multivariate analysis for prognostic factors stage

and histologic grade showed statistically significant effect on local recurrences, and lymphatic or vessel invasion on distant metastasis.

**Conclusion :** This retrospective study showed no statistical difference between two groups on the pattern of failure and survival. But considering that group II had more advanced stage and poor prognostic factors than group I, postoperative adjuvant radiochemotherapy improves the results for locally advanced rectal carcinoma as compared with curative surgery alone.

**Key Words :** Rectal cancer, Curative surgery, Radiation therapy, Chemotherapy

서 론

악성종양의 빈도는 최근 우리나라에서도 계속 증가하는 추세이며 이중 직장암의 빈도는 5위로서 전체 악성종양의 5.8%를 차지하고 있다<sup>1)</sup>. 직장암 중 Modified Astler-Coller 분류법상 병기 A와 B1과 같은 초기의 직장암은 근치적 수술 단독만으로도 완치가 가능하며 국소재발율도 8~17% 정도로 알려져 있다<sup>2-4)</sup>. 반면 장벽을 침범하거나 국소임파절 전이가 있는 국소적으로 진행된 직장암, 즉 Modified Astler-Coller 분류법상 B2에서 C3에 해당하는 직장암의 경우는 근치적 수술만으로는 국소적 재발율이 30~70% 이상으로 보고되고 있다<sup>5-10)</sup>. 직장암의 주된 치료실패 양상은 국소재발이며 일단 국소재발이 발생했을 때 특별한 치료 방법이 없는 것이 큰 문제점이므로 국소적으로 진행된 직장암의 치료로서 근치적 수술후 보존적 방사선치료가 시도 되었다. 하지만 수술후의 방사선치료만으로는 국소재발율은 감소시켰으나 통계학적으로 의미있는 생존율의 향상은 보이지 못했다<sup>11-16)</sup>. 이에 국소재발과 더불어 원격전이를 감소시킴으로서 생존율을 향상시키기 위해 근치적 수술후 방사선치료와 항암화학요법이 함께 사용되는 연구가 시도되고 있으며 이중 몇몇 연구 결과에서 생존율의 향상을 보고하고 있다<sup>17-21)</sup>.

이와같은 결과를 바탕으로 서울중앙병원에서는 국소적으로 진행된 직장암에 대한 근치적수술 단독군과 근치적수술 후 방사선치료와 항암제치료를 받은 군 간에 후향적 분석방법을 통해 치료실패 양상 및 생존율을 비교해 보고자 하였고 아울러 직장암의 예후인자에 대해서도 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1989년 6월부터 1992년 12월까지 서울중앙병원에

서 조직검사상 직장암으로 진단받고 근치적 절제수술을 시행한 후 Modified Astler-Coller 분류법상 병기가 B2에서 C3 까지로 분류된 132명을 대상으로 치료군별로 후향적 분석을 시행하였다. 대상환자의 연령분포는 30세부터 85세로, 중앙값은 58세였으며, 성별분포는 남자 77명, 여자 55명 이었다. 추적기간은 6개월에서 60개월로 중앙값은 29개월이었다. 병기별 분포는 B2 36명, B3 3명, C1 11명, C2 71명, C3 11명 이었고 수술적 치료는 전방절제술 (low anterior resection) 이 56명, 복부회음절제술 (abdominoperineal resection)은 76명에서 시행되었다. 치료군별 분포는 불완전한 방사선치료를 시행하였거나 항암화학요법을 완전히 끝내지 못한 20명을 제외한 112명을 대상으로 수술단독치료군 (25명), 수술후 방사선치료군 (6명), 수술후 항암화학요법군 (7명), 수술후 방사선 및 항암화학요법군 (74명)으로 분류하였으며 각 군의 환자별 특성은 Table 1 과 Table 2 와 같다. 이 중 수술후 방사선치료군과 수술후 항암화학요법군은 환자수가 너무 적어

**Table 1. Patient Characteristics of Locally Advanced Rectal Cancer(I)**  
(1989. 6 - 1992. 12, N=99)

	Group I (N=25)	Group II (N=74)
	No. of Patients(%)	
Age(years)		
Range	38 - 75	40 - 79
Median	57	59
Sex		
Male	14(56)	42(57)
Female	11(44)	32(43)
Type of resection		
LAR*	14(56)	27(36)
APR**	11(44)	47(64)
Stage		
B2/B3	11(44)	19(26)
C1/C2/C3	14(56)	55(74)

\* LAR : low anterior resection

\*\* APR : abdominoperineal resection

Table 2. Patient Characteristics (II)

	Group I	Group II
	(N=25)	(N=74)
	No. of Patients(%)	
Symptom duration		
< 6 months	21(84)	49(66)
≥ 6 months	4(16)	25(34)
Mass location		
upper (AV 11-15 cm)	10(40)	23(31)
middle (AV 6-10 cm)	7(28)	23(31)
lower (~AV 5 cm)	8(32)	23(31)
Mass size		
< 5 cm	14(56)	33(45)
≥ 5 cm	11(44)	41(55)
Grade		
1	8(32)	18(24)
2	16(64)	45(61)
3	1 (4)	11(15)
Initial CEA		
< 6	14(56)	37(50)
≥ 6	11(44)	37(50)
Invasion (lymphatics/vessel)		
no	25(100)	67(91)
yes	0 (0)	7 (9)

\* AV : anal verge

치료성적의 분석은 수술단독치료군 (I군)과 수술후 방사선 및 화학요법군 (II군)만을 대상으로 시행하였다.

방사선치료는 수술후 상처부위가 완전히 치료된 3주에서 4주 이내에 시행하였으며 선형가속기 (Linear accelerator) 6MV와 15MV를 사용하여 매일 1.8Gy씩 1주에 5회 조사하였다. 조사면은 전골반강으로 전후면에서는 상방단은 5번째 요추체의 중앙선으로 하였고 하방단은 전방절제술인 경우는 폐쇄공 (Obturator foramen)의 하방으로, 복부회음절제술인 경우는 회음부를 포함하였다. 측면단은 골반내측면 (Pelvic brim) 에서 측면으로 1.5~2.0cm 까지 포함하였고 양측면에서는 치골결합 중간부위에서 전 천골을 포함하는 부위로 시행하였다. 방사선 조사량은 4500cGy/25fx을 시행하였고 처음 3일간은 방사선 감작제인 5-FU를 500mg/m<sup>2</sup> IV bolus 로 먼저 시행한 후 1시간 내지 2시간 이내에 방사선 치료를 시행하였다.

보조항암화학요법은 방사선치료가 끝난 후 5-FU (400mg/m<sup>2</sup>)와 leucovorin (20mg/m<sup>2</sup>)을 5일간 IV infusion 하였으며 4주 간격으로 총 6회 시행하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 산출하였고 통계학적 유의성 여부는 X<sup>2</sup>-test와 Z test를 이용하여 검정하였으며 예후인자의 분석은 Cox-proportional Hazard Model 에 의한 다변수 분석에 의해 시행하였다.

Table 3. Pattern of Failure

Pattern of Failure	Group I	Group II
	(N=25)	(N=74)
	No. of Patients(%)	
Local recurrence (LR)	5(20)	9(12)
LR+DM	2(8)	7 (9)
Distant metastasis (DM)	3(12)	13(18)
liver	2	6
lung	0	6
bone	1	0
brain	0	1
Total	10(40)	29(39)

### 결 과

I군의 병기별 분포는 B2와 B3가 11명 (44%), C1에서 C3가 14명 (56%) 였으며 II군은 병기별 분포가 B2와 B3가 19명 (26%), C1에서 C3가 55명 (74%)으로 I군에 비해 II군이 좀더 국소적으로 진행된 환자들이 많은 것으로 나타났다. 수술후 병리학적으로 임파선이나 혈관의 침범이 있었던 경우는 II군은 7명 (9%) 이었던 반면 I군에서는 1명도 관찰되지 않았다. 수술 방법은 I군이 전방절제술이 14명(56%), 복회음절제술이 11명(44%) 이었고 II군은 전방절제술이 27명(36%), 복회음절제술이 47명(64%)이었다. 그외 나이, 성별분포, 병소위치 및 크기, CEA 등은 두군간에 큰 차이를 보이지 않았다.

치료실패 양상은 I군은 국소재발이 5명(20%), 원격전이가 3명(12%) 이었으며 국소재발과 원격전이가 동시에 발생한 경우는 2명(8%)이었으며, II군은 국소재발율이 9명(12%), 원격전이가 13명(18%), 국소재발과 원격전이가 동시에 발생한 경우는 7명(9%)로서 두군간에 치료실패양상은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 이중 원격전이는 폐와 간에 대부분이었고 뼈와 뇌에는 각각 1명씩 전이된 것으로 조사되었다.

3년 무병생존율은 I군이 64%, II군은 61% 였고(Fig. 1), 3년 생존율은 I군이 68%, II군이 64%로 나타났다(Fig. 2). 두군간의 통계학적 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다(P>0.05).

예후인자에 대한 분석결과는 단변수 분석에서는 국소재발은 병기 (p=0.04)와 분화도 (p=0.02)가, 원격전이는 임파선 및 혈관의 침범여부(p=0.03)가 의미있는 인자로 조사되었고 무병생존율과 생존율은 병기 (p=0.003/p=0.006)와 임파선 및 혈관의 침범여부 (p=0.04/

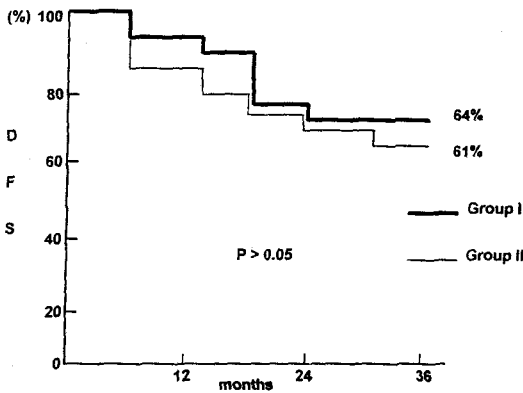


Fig. 1. Disease free survival rate

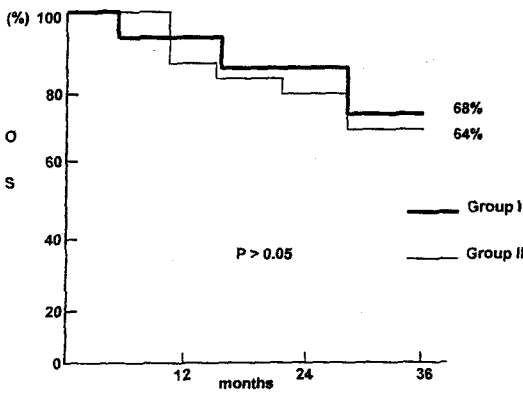


Fig. 2. Overall survival rate

Table 4. Univariate Analysis for Prognostic Factors

Factors	P value			
	LR	DM	DFS	OS
Age	0.48	0.11	0.49	0.19
SEX	0.85	0.20	0.08	0.68
SYD	0.86	0.76	0.24	0.26
ML	0.21	0.29	0.90	0.77
MS	0.42	0.72	0.14	0.10
ST	0.04*	0.30	0.003*	0.006*
GD	0.02*	0.09	0.90	0.69
CEA	0.69	0.50	0.08	0.09
INV	0.45	0.03*	0.04*	0.006*

# SYD: symptom duration/ML:mass location/MS:Mass size/ST:stage  
 GD: grade/INV:invasion(lymphatics or vessels)  
 \* stastical significance  
 ## LR: local recurrence/DM:distant metastasis/DFS:di-  
 sease free survival/OS:overall survival

p=0.006)가 중요한 인자로 나타났다(Table 4). 반면

Table 5. Multivariate Analysis

Factors	P value			
	LR	DM	DFS	OS
Age	0.47	0.09	0.44	0.20
SEX	0.73	0.15	0.11	0.58
SYD	0.95	0.94	0.27	0.23
ML	0.27	0.35	0.85	0.23
MS	0.38	0.66	0.18	0.10
ST	0.03*	0.25	0.006*	0.02
GD	0.03*	0.10	0.52	0.60
CEA	0.70	0.55	0.07	0.07
INV	0.38	0.01*	0.06	0.01

\* stastical significance

다변수 분석에서는 국소재발은 병기(p=0.03)와 분화도(p=0.03)가, 원격전이는 림파선 및 혈관의 침범여부(p=0.01)가 의미있는 인자로 조사되었고 무병생존율은 병기(p=0.006)만이 중요한 인자로 나타났으며, 생존율은 병기(p=0.02)와 림파선 및 혈관의 침범여부(p=0.01)가 예후에 가장 큰 영향을 미치는 것으로 조사되었다(Table 5).

고찰

직장암의 치료는 Modified Astler-Coller 병기 B2 이상인 경우에는 근치적 절제술만으로는 국소 재발과 원격전이를 충분히 막을 수 없다는 것이 알려지면서 근치적 수술후 방사선치료와 항암화학요법이 병행되는 연구가 활발히 진행되고 있다. 이러한 연구 중 1985년 Gastrointestinal Tumor Study Group(GITSG 7175)에서 근치적 절제술 단독군과 수술후 방사선과 항암화학요법( 5-FU, Mehtyl-CCNU )이 병행된 치료군의 성적을 분석한 결과 재발율은 55%와 33%로 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며 (p<0.009) 무병생존율과 5년 생존율에서도 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 하지만 이 연구에서는 수술후 방사선치료군과 수술후 방사선과 항암화학요법 병행군간에는 치료성적 분석 결과 통계학적 유의한 차이를 보이지 못하였다<sup>17)</sup>. 반면 NCCTG의 1991년 발표에 의하면 GITSG 7175의 문제점으로 지적된 불충분한 항암화학요법의 사용을 개선한 결과 수술후 방사선치료군과 수술후 방사선 및 항암요법병용치료군간에 국소재발율이 25%와 13.5%(p=0.036), 원격전이율이 43%와 28.8% (p=0.011), 무병생존율이 37%와 59%(p=0.002), 생존율이 48%와 58%(p=0.025)로 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보였다<sup>21)</sup>. 이후 항암화학요법에 사용되는 약제중

Methyl-CCNU의 첨가여부에 대한 논란이 제기되었으며 이에대한 연구 중 GITSG 7180과 NCCTG 86-47-51에서는 5-FU 단독 사용과 5-FU와 Methyl-CCNU 병용요법간에 치료결과에서 통계학적 유의한 차이가 없다고 발표함으로써 Methyl-CCNU의 사용에 회의적인 견해를 보였다<sup>18)</sup>. 본 연구에서 시행된 방사선치료의 총조사량은 45Gy로서 GITSG에서 시행된 40-44Gy보다는 다소 높은 방사선량이 조사되었으며 NCCTG나 NSABP R01에서 사용된 50Gy보다는 적은 방사선량이 조사되었다. 방사선치료 시작 첫 3일간 5-FU가 방사선 감작제로 사용되었으므로 45Gy 정도의 방사선량이 적당하다고 생각되었다. 방사선감작제로 사용된 5-FU의 용량은 GITSG과 NCCTG에서는 500mg/m<sup>2</sup>를 방사선치료가 시작되는 처음 3일간과 마지막 3일간 IV bolus로 시행한 반면 본 연구에서는 방사선치료가 시작되는 처음 3일간만 사용하였다. 방사선치료가 끝난후 본격적으로 시행된 보조적 항암화학요법은 GITSG과 NCCTG에서는 5-FU와 Methyl-CCNU를 사용한 반면 본 연구에서는 5-FU에 leucovorin을 첨가하였다. 1970년대 말과 1980년대 초에 Ullman, Evans등이 실험을 통하여 leucovorin이 thymidylate synthetase와 FdUMP와의 삼차원적인 결합을 안정시키므로서 5-FU의 세포독성을 증강시킴을 입증하였고<sup>22-24)</sup> 이후 재발 또는 말기의 대장암이나 직장암 환자를 대상으로 NCCTG, GITSG, Princess Margaret Hospital 등에서 5-FU 단독군과 5-FU와 leucovorin이 병행되는 군간에 전향적 무작위적 임상 연구를 통하여 5-FU에 leucovorin이 첨가되므로서 통계학적으로 유의한 치료반응률의 향상을 입증하였다<sup>25-30)</sup>. 위와같은 결과를 바탕으로 본 연구에서는 leucovorin을 30mg/m<sup>2</sup>로 5일간 IV infusion 하였다. 수술후 방사선치료와 항암화학요법이 병용된 치료군의 생존율은 GITSG과 NCCTG에서는 3년 생존율이 75%로 나타난 반면 본 연구에서는 64%로 다소 낮은 것으로 나타났고 국소재발율과 원격전이율은 NCCTG에서는 수술후 방사선치료와 항암화학요법 병용군에서 각각 13.5%와 28.8%인 반면 본 연구에서는 21%와 27%로 원격전이율은 차이가 없었으나 국소재발율은 약간 높은 것으로 나타났다. 하지만 이러한 차이는 대상환자의 병기별분포나 예후인자의 불균형을 고려할 때 큰 의미는 없다고 생각된다. 예후인자에 대한 다변수 분석에서는 국소재발율에는 병기(p=0.03)와 종양세포의 분화도(p=0.03)가 중요한 예후인자로 조사되었고 원격전이율에는 종양의 임파선이나 혈관의 침범유무(p=0.01), 무병생존율에는 병기(p=0.006)가 주요한 인

자로 나타났으며 생존율에는 병기(p=0.02) 및 종양의 임파선이나 혈관의 침범유무(p=0.01)가 가장 큰 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그의 환자의 나이,성별이나 종양의 위치 및 크기는 본 연구에서는 예후에 큰 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다. 위와같은 결과를 종합해 볼때 근치적 절제술만 시행했던 I군이 II군에 비해 본 연구에서 나타난 예후인자의 분포상 좀더 낮은 병기의 환자를 다수 포함하고 있고 종양의 임파선 및 혈관의 침범이 한명도 없었으며 수술적 방법에서도 lateral dissection 등을 통한 좀 더 많은 임파절 절제가 시행된 점을 고려할 때 두 군간에 재발율, 무병생존율 및 생존율의 통계학적 유의한 차이가 없음은 바꾸어 말하면 국소적으로 진행된 직장암의 경우 수술후 방사선치료와 항암화학요법의 병용요법이 근치적 수술단독요법에 비해 재발율을 감소시키고 무병생존율과 생존율을 향상시킬 수 있다고 결론 지을 수 있겠다. 그러나 적절한 항암제의 선택이나 방사선 조사량 등에 대해서는 향후 전향적인 연구를 통한 확실한 결과가 필요하리라 생각된다.

## REFERENCES

1. 보건사회부. 한국인 암등록 통계자료, 서울, 1991
2. Gilbert SB. The significance of local tumor failure following abdominoperineal resection. *Int J Radiol Biol Phys* 1978; 4:801
3. Gunderson LL, Beart RW, O'Connell MJ. Current issues in the treatment of colorectal cancer. *CRC crit Rev Oncol Hematol* 1978; 6:223
4. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (Second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34:1278
5. Cass AW, Million RR, Pfaff WW. Pattern of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976; 37: 2861-2865
6. Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52:1317-1329
7. Minsky B, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. A pattern of failure and survival. *Cancer* 1988; 61:1408-416
8. Walz BJ, Green MR, Lindstron ER, Butchen HR. Anatomical prognostic factors after abdominoperineal resection. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys 1981; 7:477-484
9. **Malcolm AW, Perenceuch NP, Olson RM, et al.** Analysis of recurrence pattern following curative resection for carcinoma of the colon and rectum. *Sur Gynecol Obst* 1981; 152:131-136
  10. **Mendenhall WM, Million RR, Pfaff WW.** Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone; Implications in treatment planning with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:977-985
  11. **Hoskins RB, Gunderson LL, Dosoretz DE, et al.** Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 1985; 55:61-71
  12. **Tepper JE, Cohen AM, Wood WC, et al.** Postoperative radiation therapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:5-10
  13. **Viglotti A, Rich TA, Romsdahl MM, et al.** Postoperative adjuvant radiotherapy for adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:999-1006
  14. **Mohuiddin M, Derdel J, Marks G, et al.** Results of adjuvant radiation therapy in cancer of the rectum. *Cancer* 1985; 55:350-353
  15. **Douglass HO Jr, Moertel CG, Mauer RJ, et al.** Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315:1294-1295
  16. **Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS et al.** Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid: A randomized multicenter study. *Cancer* 1986; 58:22-28
  17. **Gastrointestinal Tumor Study Group.** Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312:1465-1472
  18. **Gastrointestinal Tumor Study Group.** Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992; 10:549-557
  19. **Bernard F, Norman W, Howard R, et al.** Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal Cancer: Results from NSABP Protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:21-29
  20. **Gunderson LL, Collins R, Earle JD, et al.** Adjuvant treatment of rectal cancer: randomized prospective study of irradiation and chemotherapy; A NCCTG, Mayo Clinic study (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(Suppl 1):169
  21. **James E, Charles G, Leonard L, et al.** Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:709-715
  22. **Ullman B, Lee M, Martin DW, et al.** Cytotoxicity of 5-fluoro-2'-deoxyuridine: Requirement for reduced folate cofactors and antagonism of methotrexate. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75:980-983
  23. **Evans RM, Laskin JD, Hakala MT.** Effect of excess folates and deoxyinosine on the activity and site of action of 5-fluorouracil. *Cancer Res* 1981; 41:3283-3295
  24. **Houghton JA, Maroda SJ Jr, Philips JO, et al.** Biochemical determinants of responsiveness to 5-fluorouracil and its derivatives in xenografts of human colorectal adenocarcinomas in mice. *Cancer Res* 1981; 41:144-149
  25. **Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al.** Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:1407-1418
  26. **Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al.** A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5:1559-1565
  27. **Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, et al.** The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: A prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989; 7:1419-1426
  28. **Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group.** Superiority of sequential methotrexate, fluorouracil and leucovorin to fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1989; 7:1437-1446
  29. **Doroshaw JH, Multhaus P, Leong L, et al.** Prospective randomized comparison of fluorouracil versus fluorouracil and high dose continuous infusion leucovorin calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990; 8:491-501
  30. **Erlichman C, Fine S, Wong A, et al.** A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:469-475