

# 전이를 동반한 진행성대장암의 항암 치료에 대한 접근

순천향대학교 의과대학 내과학교실

김 현 건

## Access of Anti-cancer Treatment for Advanced Colon Cancer with Metastasis

Hyun Gun Kim

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Recent estimates for colon cancer incidence in Korea have been increased and continue to rank as the second most common in male and the third in female. Although colonoscopy has been known as the best screening tool for colon cancer, 20-25% of patients with colon cancer was diagnosed with stage IV cancer. During the past 10 years, intensive clinical studies helped to establish the value of palliative treatment for colon cancer with metastasis. The introduction of new chemotherapeutic agents such as irinotecan and oxaliplatin has led to a significant increase in tumor response and median survival. In advanced colon cancer, impressive prolongation or overall survival can be achieved through sequential application of combined systemic chemotherapy. In addition, targeted manipulation of molecular tumor mechanisms with new substances such as monoclonal antibodies against the epidermal growth factor receptor or vascular endothelial growth factor shows promising effects. Progress in the systemic treatment of colon cancer is evident, not only because of the significant increase in life expectancy in advanced colon cancer.

**Key Words:** Colon cancer, Metastasis, Palliative treatment

### 서 론

대장암은 미국과 유럽에서 두 번째로 흔하며, 남녀 모두 암으로 인한 사망률로는 세 번째로 높은 암이다.<sup>1</sup> 최근 우리나라에서도 고영양 식이 등 식생활의 서구화로 인해 대장암의 발생률은 점점 증가하는 추세를 보이는데, 2006, 2007년 국가 암 발생 통계 보고에 의하면 대장암은 전체 암 발생빈도 중 2-3위를 차지하였고, 전체 암 환자의 12.7%를 차지하였다.<sup>2</sup> 대장암은 대장내시경 검사라는 조기 진단이 가능한 우수한 선별 검사가 있음에도 불구하고 대개 20-25%의 환자들

은 처음 진단 당시에 이미 전이의 소견을 보이며, 20-35%는 수술 후 새롭게 전이가 발생하기도 한다.<sup>3,4</sup> 초기에 대장암을 진단받은 경우에는 대부분 수술이나, 내시경적인 치료가 가능하여 5년 생존율이 90%를 넘어서지만, 전이성대장암의 경우 여전히 예후가 불량하여 5년 생존율이 10-20% 정도를 보인다.<sup>3,5</sup> 이러한 전이성대장암의 가장 주된 치료는 항암제를 이용한 고식적 항암 치료이지만, 과거 1980년대 까지만 해도 전이성대장암에 대한 항암화학요법의 효과는 회의적이어서 일단 전이성대장암을 진단받게 되면 평균 생존기간은 6개월 정도로 여겨져 왔다. 하지만 최근 20년 동안 전이성대장암에 대한 여러 항암제의 개발과 생물학적인 제재를 이용한 표적 치료의 시행은 전이성대장암의 기대 수명을 6개월에서 24개월까지 연장시키면서 괄목할 만한 성장을 가져왔다.<sup>6</sup>

전이성대장암을 치료하는데 있어 중요한 것은 환자의 생존율과 기대수명의 연장 이 외에도 생존기간 동안의 삶의 질이 유지되어야 한다는 것이지만, 독성을 동반한 항암 치료를 받으면서 삶의 질을 유지한다는 것은 그리 쉽지않은 않다. 본

Received: November 7, 2012

Accepted: December 22, 2012

교신저자: 김 현 건

140-743, 서울특별시 용산구 대사관길 22

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 소화기암센터

Tel: (02)709-9852, Fax: (02)709-9696

E-mail: medgun@schmc.ac.kr

고에서는 광범위한 전이 소견으로 인해 수술이 불가능한 전이성대장암의 고식적 치료 방법에 대하여 그동안 개발된 항암제와 표적 치료제를 중심으로 보고된 문헌을 중심으로 기술해 보고자 한다.

## 본 론

### 1. 항암제의 개발과 복합항암요법의 발전

현재 이용되고 있는 전이성대장암의 항암화학요법은 기존에 이용되어 오던 5-fluorouracil (5-FU)를 근간으로 하는 5-FU/leucovorin (LV) 제제에 irinotecan을 추가하여 사용하는 FOLFIRI (5-FU/LV plus irinotecan) 조합 요법과 oxaliplatin을 추가하여 사용하는 FOLFOX (5-FU/LV plus oxaliplatin) 조합 요법이 표준 치료로 이용되고 있다.<sup>7-11</sup> 전이성대장암에서 이러한 여러 항암제의 복합요법이 표준요법으로 인정되고 있는 것은 기존의 5-FU/LV 제제와 비교하였을 때 그 효과가 월등히 우수하다는 점과 함께, 전이성대장암 환자들의 50% 이상에서 임상적인 경과에 따른 수행능력(performance scale)의 악화 혹은 간 기능 부전 등으로 인해 2차 항암 치료를 받기 어렵기 때문에 1차 치료에서 약효가 우수한 여러 약제를 동시 투약함으로써 생존기간을 늘리고자 하는데 있다. 단일제제 치료와 비교하였을 때 실제 이러한 복합요법이 전이성대장암의 중앙생존값을 3.5개월 이상 의미있게 연장시키고 있어 앞으로 이러한 조합(regimen) 요법은 전이성대장암의 표준 치료로 사용될 전망이다.<sup>12</sup>

FOLFIRI 조합에 대한 대표적인 3상 연구들은 5-FU/LV (FL) 항암요법과 비교하여 주로 프랑스와 독일, 미국 등에서 시행되었다. 이들 연구들의 결과를 살펴보면 FOLFIRI 군이 반응율(response rate, RR, 39-62% vs. 14.1-21%)과 무진행생존기간(progression free survival, PFS, 6.7-7.0 vs. 4.3-6.4 months), 중앙생존기간(median overall survival, OS: 14.9-20.1 vs. 12.6-16.9 months)에서 모두 의미있게 더 좋은 성적을 보이고 있어 FOLFIRI 복합 치료가 전이성대장암 환자에게 1차 치료제로서 사용될 수 있는 근거를 제시하고 있다.<sup>7-9</sup>

Oxaliplatin과 5-FU 지속주입요법 조합인 FOLFOX제제 역시 1차 항암제로서의 우수성과 안전성에 대한 대규모 3상 연구들이 발표되었다. 기존의 FL요법 및 irinotecan과 5-FU 일시정주(bolus) 혼합 요법인 IFL 제제, irinotecan과 oxaliplatin과의 혼합요법인 IROX와의 비교 연구들에서도 FOLFOX 조합의 경우 RR 45-50.7%, PFS 8.7-9.0개월, OS 16.2-19.5

개월로 FL (RR 22.3%, PFS 6.2 months, OS 14.7 months) 조합과 IFL (RR 31%, PFS 6.9 months, OS 15 months) 조합, IROX (RR 35%, PFS 6.5 months, OS 17.4 months) 조합에 비해 우수하였다.<sup>11,13</sup> FOLFOX에 대한 독성은 grade 3/4 호중구 감소증(41.7%), 설사(11.9%), 신경감각 이상(18.2%) 등이 있었지만, 삶의 질에는 영향을 미치지 못하여 안정성도 입증하였다.<sup>11</sup>

FOLFIRI와 FOLFOX의 1, 2차 항암요법으로의 교차투여에 관한 연구도 보고되었는데, FOLFOX를 시행한 후 FOLFIRI를 2차 요법으로 시행한 군과 FOLFIRI를 시행한 후 FOLFOX를 2차 요법으로 시행한 군에 대한 비교에서 OS (20.6 vs. 21.5 months,  $p=0.99$ ), PFS (10.9 vs. 14.2 months,  $p=0.64$ )로 두 군간의 차이는 없었으며, 1차 치료제로서 FOLFIRI (RR 56%, PFS 8.5 months)와 FOLFOX (RR 54%, PFS 8 months)의 성적 역시 차이가 없었다( $p=0.26$ ).<sup>14</sup> 약물 독성에 있어서는 FOLFIRI 제제는 grade 3/4의 점막염과 오심 및 구토, grade 2의 탈모증이 나타난 반면 FOLFOX의 경우 grade 3/4의 호중구감소증과 신경감각 이상을 호소하였다. 즉, FOLFOX와 FOLFIRI 조합은 1차 약제로서의 효과가 서로 비슷하고 1차 치료 후 교차 투여를 하여도 그 효과가 비슷하여 전이성대장암의 표준 치료로 자리를 잡게 되었다.

위의 세 약제 즉, 5-FU와 irinotecan, oxaliplatin의 세 제제를 모두 투여했을 때 치료 성적은 조금씩 다르게 보고되고 있는데, 이탈리아의 GONO (Gruppo Oncologico Nord Ovest) 그룹에서 수술이 불가능한 전이성대장암 환자들을 대상으로 시행한 FOLFOXIRI (5-FU/LV, oxaliplatin, irinotecan) 복합요법과 FOLFIRI의 임상 3상 비교 연구에서는 FOLFOXIRI가 FOLFIRI에 비해 RR과 PFS, OS 모두 의미있게 높게 관찰되었다.<sup>15-16</sup> 또한, 이들은 동일제제들로 구성된 1차 요법 이후 시행되는 구제요법(salvage therapy)으로도 안전하고 효과적으로 사용할 수 있다고 보고하고 있어 절제 불가능한 전이성대장암에서는 3제 복합요법(FOLFOXIRI)이 고식적인 치료 효과 면에서 FOLFIRI 보다 우수함을 입증하였다.<sup>17</sup> 그러나 그리스의 HORG (Hellenic Oncology Research Group) 그룹에서 FOLFOXIRI 복합요법으로 시행한 3상 연구에서는 앞서 기술한 GONO 그룹의 연구에 비해 비판적인 결과를 도출했는데, FOLFIRI와 비교했을 때 RR이나 PFS, OS 등 비교 인자 모두에서 별 차이가 없었으며, 완전 절제율은 FOLFOXIRI 치료군에서 10%로 FOLFIRI군의 4%에 비해 높았으나 통계학적 차이는 없었다( $p=0.08$ ).<sup>18</sup> 이러한 GONO 그룹과 HORG 그룹의 결과 차이는 각 항암제의 용량 및 스케줄 연구에 포함

된 환자군의 분포에서 차이가 나기 때문인데, HORG 그룹이 항암제의 용량이 적고 고령의 환자와 수행능력이 불량한 환자군을 모두 포함하여 시행하였기 때문으로 여겨진다.<sup>16,18</sup>

GONO 그룹과 HORG 그룹의 연구들을 대상으로 시행된 최근의 메타분석에서는 FOLFOXIRI가 FOLFIRI에 비해 병의 진행 및 생존율에 있어서 월등한 성적을 보인다고 보고하고 있어 적어도 수술적인 절제가 불가능한 전이성 대장암에서의 고식적 항암 치료에 있어서는 약제의 효과 면에서는 삼제 복합요법인 FOLFOXIRI가 우수함을 알 수 있다.<sup>19</sup> 그러나 GONO 연구와 HORG 연구 모두에서 FOLFOXIRI의 경우 다약제 투여로 인한 약물 독성 증가를 보고하고 있어 절제 불가능한 전이성대장암에서의 1차 요법으로서 효과는 있을 수 있지만, 추후 2차 항암요법을 어렵게 할 수 있다는 비판도 제기되고 있다. 이러한 비판과는 달리 최근 1차 항암 치료로 FOLFOXIRI를 시행받은 환자들의 76%에서 2차 항암 치료가 가능하였다는 보고가 있으며, FOLFIRI와 FOLFOXIRI의 치료 효과를 비교한 체계적인 문헌고찰에서도 FOLFIRI에 비해 FOLFOXIRI가 2-4개월 정도 생존율을 향상시킨다고 보고하고 있어 향후 생물학적인 치료제와의 병용요법에 대한 연구를 고려한다면 전이성대장암의 치료에 있어서 효과와 안전성 중 무엇이 우선인가에 대한 더 많은 연구가 필요하겠다.<sup>17,20</sup>

정맥 요법을 위주로 하는 이들 항암제 이외에 Fluoropyrimidine의 경구 제제인 capecitabine 또한 전이성대장암 치료에 이용되고 있다. Capecitabine 역시 복합요법으로 oxaliplatin 조합인 CAPOX 요법과 irinotecan 조합인 CAPIRI 요법이 각각 FOLFOX, FOLFIRI와 비교 연구되어 보고되고 있다.<sup>21,23</sup> CAPOX와 FOLFOX를 비교한 메타 분석에서는 PFS (hazard ratio, HR: 1.04, p=0.17)와 OS (HR: 1.04, p=0.41)는 두 제제 간에 비슷하였지만, FOLFOX에 비해 RR은 낮았으며, 오히려 grade 3/4의 혈소판감소증(HR 2.07, p<0.0002)과 설사증(HR 1.34, p<0.0009), grade 2/3의 hand-foot syndrome (HR 3.54, p<0.0001)는 높게 관찰되었다.<sup>21</sup> CAPIRI를 이용한 EORTC40015 연구에서도 FOLFIRI와 비교하였을 때 grade 3-4의 난치성 설사(CAPIRI vs. FOLFIRI=37 vs. 13%)로 인해 5명이 치료와 연관되어 사망하면서 연구가 조기 종료되었다.<sup>22</sup> 결과적으로 이 연구에서는 CAPIRI가 PFS (5.9 vs. 9.6 months)와 OS (14.8 vs. 19.9 months) 모두에서 FOLFIRI에 비해 낮게 관찰되었다. 이와 마찬가지로 BICC-C (Bolus, Infusion, Capecitabine with Camptosar and/or Celecoxib) 연구에서도 CAPIRI는 FOLFIRI와 비교하여 PFS (5.8 vs. 7.6 months; HR=1.36, p=0.015)가 의미있게 낮음을 볼 수 있었으며, 특

히, 약제의 독성과 연관된 설사증(47.5 vs. 13.9%)과 탈수증(19.1 vs. 5.8%)의 빈도가 FOLFIRI에 비해 높게 관찰되어 전이성대장암의 치료적인 측면에서의 CAPIRI 제제가 그다지 장점이 없어 보였다.<sup>23</sup> 하지만 CAPIRI를 이용한 또 다른 임상 연구인 CAIRO (Capecitabine, irinotecan and oxaliplatin in advanced colorectal cancer) 연구에서는 CAPIRI 요법 시 grade 3-4의 설사증이 26% 정도에서 만이 관찰되었다.<sup>24</sup> 삼제 혼합요법인 FOLFOXIRI에서 5-FU 대신 capecitabine을 이용한 XELOXIRI 투여 연구에서는 역시 기존의 irinotecan 과 혼합제제로 시행된 몇몇 capecitabine trial에서 보여준 심한 설사증의 빈도가 증가하여 FOLFOXIRI에 비해 좋은 치료 옵션은 아니라고 보고하고 있다.<sup>25-26</sup> 즉, capecitabine 조합 요법인 CAPOX와 CAPIRI는 FOLFOX나 FOLFIRI와 비교하여 치료로서의 효과적인 측면이나 약물 독성의 측면에서 볼 때 전이성대장암의 1차 치료요법의 역할은 다소 떨어진다고 할 수 있다.

## 2. 항암 치료의 방법적인 전략

이처럼 5-FU 이외에 여러 항암제들이 이용 가능해 지면서 치료의 방법 또한 다양한 선택이 가능해 졌다. 즉, 전이성대장암의 치료는 선행 치료의 반응에 따라 병이 진행되면 다른 약제 혹은 다른 조합으로 선택을 달리 할 수 있는데, 단일 약제의 순차적인 투여와 복합요법의 순차적 투여에 대한 선택은 그 동안 보고된 치료 성적에 대한 고찰과 함께 환자의 순응도, 삶의 질 등을 복합적으로 고려해야 한다. 이에 대한 몇 개의 3상 연구들이 보고되어 있는데, capecitabine을 투여한 후 irinotecan으로 교체한 방법과 처음부터 CAPIRI 투여 후 CAPOX 투여 방법을 비교한 CAIRO 연구<sup>21</sup>, 5-FU/LV를 투여한 후 irinotecan으로 교체한 방법과, FOLFIRI, FOLFOX 조합을 투여한 후 교차 투여하는 방법을 비교한 FOCUS 연구<sup>27</sup>, LIFE 연구 등<sup>28</sup>이 있다. 이들 연구의 공통점은 복합요법 투여군이 단일약제의 순차적인 투여 군보다 통계적으로 의미있게 RR과 PFS 등은 우월하였으나, median OS의 경우 별 차이가 없었다는 것이다(Table 1).

또한, 이 세 연구의 median OS는 13.9-17.4개월로 관찰되어 기존의 복합요법 연구에서 보고된 20개월에 근접하는 OS에 미치지 못하는 결과를 보여주었다.<sup>13,23</sup> 이러한 결과는 역시 위의 세 연구에 포함된 환자군의 구성과도 밀접한 연관이 있는데 수술이 불가능한 환자군들만을 대상으로 하여 예후가 기존의 연구에 비해 불량하였고, 이로 인해 1차 치료 이후

**Table 1.** Trials comparing sequential and combination strategies

| Study               | Treatment arms                      | RR (%) | p-value | Median PFS (months) | p-value | Median OS (months) | p-value |
|---------------------|-------------------------------------|--------|---------|---------------------|---------|--------------------|---------|
| CAIRO <sup>21</sup> | C → Irinotecan → CAPOX              | 20     | <0.0001 | 5.8                 | 0.0002  | 16.3               | 0.3281  |
|                     | CAPIRI → CAPOX                      | 41     |         | 7.8                 |         | 17.4               |         |
| FOCUS <sup>26</sup> | 5-FU/LV → Irinotecan                | 28     | <0.001  | 6.3                 | <0.001  | 13.9               | NS      |
|                     | 5-FU/LV → FOLFIRI/FOLFOX            | 28     |         | 6.3                 |         | 15.1               |         |
|                     | FOLFIRI (FOLFOX) → FOLFOX (FOLFIRI) | 49     |         | 8.5                 |         | 15.9               |         |
| LIFE <sup>28</sup>  | 5-FU/LV → Irinotecan                | 29.8   | <0.0001 | 5.9                 | <0.0001 | 15.2               | 0.155   |
|                     | FOLFOX → Irinotecan                 | 54.1   |         | 7.9                 |         | 15.9               |         |

C, Capecitabine; CAPIRI, Capecitabine plus irinotecan; CAPOX, Capecitabine plus oxaliplatin; NS, Not significant

2차 이상의 치료가 가능하였던 환자군이 상대적으로 적었기 때문이 아닌가 보여진다.<sup>27</sup> 즉, 지금까지 치료 성적만을 고려한다면 FOLFOX나 FOLFIRI의 복합요법이 전이성대장암의 1차적 치료 조합으로 가장 적절해 보이지만, 위의 연구들을 고려한다면 복합요법이 1차 치료로서 적용되기 어려운 경우, 특히, 고령의 동반질환이 있는 환자이거나 수행능력이 복합요법을 받기에 어려운 경우에는 단일제제의 순차적인 치료 또한 고려해 볼 수 있다.

두 가지 이상의 약물 조합은 약물 독성을 증가시키는데 특히, 절제 불가능한 전이성대장암 환자들의 경우 지속적인 항암제 투여로 인해 삶의 질이 크게 떨어질 수 있다. 대표적으로 반복되는 oxaliplatin 복합요법 스케줄은 약물의 농축으로 인해 신경독성을 유발시킬 수 있으며, 이는 oxaliplatin 투여를 중지해야 하는 중대한 원인이 된다. 이러한 약물 농축에 의한 독성을 방지하기 위한 방편으로 일부 연구에서는 지속적으로 5-FU/LV를 유지하면서 irinotecan이나 oxaliplatin제제는 일정 기간 투여 후 잠시 멈췄다가 병기가 진행하면 다시 투여하는 일종의 “stop-and-go” 방법으로 시행한 군과 휴지기 없이 지속적으로 항암치료를 시행한 군을 비교하였는데, 양 군간의 OS는 별 차이가 없으면서 약물 투여로 인한 독성을 크게 줄였다고 보고하고 있다.<sup>29-30</sup> 즉, 전이성대장암이라 하더라도 항암치료의 투여 기간이 지속될수록 약물 독성으로 인한 효과가 반감될 수 있기 때문에 6개월 조합요법 후 3개월의 5-FU/LV 지속 투여 요법 혹은 아예 3개월 간 약물투여를 쉬는 방법 등 독성이 없이 종양의 볼륨을 가장 줄일 수 있는 적정 투약 기간에 대한 보다 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.<sup>29-30</sup>

### 3. 생물학적 표적 치료의 발전

최근 수 년 동안 전이성대장암 환자들의 치료 옵션의 하나로 생물학적 제제들이 개발되어 이용되고 있다. 이들 생물학

적 제제는 단클론항체로 표적 치료제라고도 불리는데, 지금까지 개발되어 이용되고 있는 진행성대장암에서의 표적 치료제의 종류는 bevacizumab (Avastin®, Roche), cetuximab (Erbix®, Merck KGaA)과 panitumumab (Vectibix®, Amgen) 등이 있으며, 이 중에서 bevacizumab과 cetuximab 만이 국내에 시판되고 있다.

#### 1) Bevacizumab

Bevacizumab은 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 리간드에 결합하여 종양 성장과 혈관신생을 억제하는 항체로 현재 5-FU를 근간으로 하는 1차 혹은 2차 항암치료에 복합요법으로 미국 식품의약품안전청(FDA)과 유럽의약품기구(EMA)로부터 그 사용이 승인되어 전이성대장암의 표준 치료요법으로 널리 인정되고 있다.<sup>31</sup> 1차 요법으로서 몇몇 연구를 살펴보면 IFL 제제에 bevacizumab과 위약을 추가한 3상 비교 연구에서 bevacizumab 추가군이 월등히 좋은 OS를 보였으며(OS 20.3 vs. 15.6 months, HR for death 0.66, p<0.001),<sup>32</sup> FOLFOX군과 FOLFOX에 bevacizumab을 추가한 군의 비교 3상 NO1696 연구에서도 역시 bevacizumab 추가 군에서 PFS가 의미있게 길었다(8.0 vs. 9.4 months, HR 0.83, p=0.0023).<sup>33</sup> 또한 bevacizumab은 2차 치료요법으로도 좋은 성적을 보고하고 있는데, 단독요법은 irinotecan이나 oxaliplatin과 같은 제제와 복합요법으로 사용하는 것 보다 효과가 떨어지며, FOLFOX와 복합요법 시 22.7%, FOLFIRI와 혼합 요법 시 42.1%의 RR을 보이고 있다.<sup>34-35</sup> 특히, 진행성대장암을 대상으로 한 치료요법에 대한 메타분석에서는 bevacizumab과 irinotecan 조합요법이 FOLFOX를 포함한 다른 치료조합 혹은 단독 요법보다 더 사망률을 감소시키며, 8개월의 생존기간 연장으로 최고의 치료 조합임을 보여주었다.<sup>19</sup> 요약하면 진행된 전이성 대장암에서 1차 혹은 2차 치료로서 bevacizumab과 irinotecan의 조합요법은 기존

**Table 2.** Treatment efficacy in the CRYSTAL and OPUS trial according to the KRAS status

|                     | CRYSTAL trial <sup>42</sup> |         |        |                |         |        | OPUS trial <sup>41</sup> |          |        |              |        |        |
|---------------------|-----------------------------|---------|--------|----------------|---------|--------|--------------------------|----------|--------|--------------|--------|--------|
|                     | Wild-type KRAS              |         |        | Mutated KRAS   |         |        | Wild-type KRAS           |          |        | Mutated KRAS |        |        |
|                     | FOLFIRI + CET               | FOLFIRI | P      | FOLFIRI + CET* | FOLFIRI | P      | FOLFOX + CET             | FOLFOX X | P      | FOLFOX + CET | FOLFOX | P      |
| Median PFS (months) | 9.9                         | 8.4     | 0.0012 | 7.4            | 7.7     | 0.2661 | 8.3                      | 7.2      | 0.0064 | 5.5          | 8.6    | 0.0153 |
| Median OS (months)  | 23.5                        | 20.0    | 0.0094 | 16.2           | 16.7    | 0.7551 | 22.8                     | 18.5     | 0.3854 | 13.4         | 17.5   | 0.2004 |
| Response rate (%)   | 57.3                        | 39.7    | <0.001 | 31.3           | 36.1    | 0.3475 | 57.3                     | 34.0     | 0.0027 | 33.8         | 52.5   | 0.0290 |

CET, Cetuximab

의 고식적인 조합요법만을 사용하는 경우 보다 RR과 OS의 증가 면에서 더 효과적이다.

## 2) Cetuximab과 Panitumumab

Cetuximab과 panitumumab은 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)에 결합하는 키메라항체(chimeric antibody)로 EGFR 신호체계를 차단함으로써 종양의 성장을 억제한다.<sup>36</sup> EGFR은 대장암, 유방암, 두경부암의 세포막에 발현하는 당단백질로 세포의 성장, 증식, 사멸의 신호 전달에 관여한다. 최대 80%의 암조직에서 발현하며, 발현 증가는 예후가 불량한 인자로 알려져 있다.<sup>37</sup> 항 EGFR 표적 치료제는 cetuximab과 panitumumab, erlotinib 등이 개발되어 있으나, 대장암 억제에 효과가 있다고 보고되고 있는 항 EGFR 표적 치료제는 cetuximab과 panitumumab이다.

Cetuximab은 임상 연구 단계에서부터 bevacizumab과는 달리 주로 전이성대장암의 표적 치료로 연구가 시작되었기 때문에 임상 연구 이전의 실험실 연구에서 irinotecan에 반응이 없는 전이성 대장암에서 cetuximab이 irinotecan의 저항성을 줄여줄 수 있을 거라는 가능성을 제시하였으며, 이러한 가능성을 바탕으로 irinotecan과 복합요법으로 임상 연구가 진행되었다.<sup>38-39</sup> 전이성대장암 환자들에게 1차 치료로서의 cetuximab 조합에 대한 연구는 이견은 있지만, 대체로 1차 치료제로서의 역할을 인정해 주는 분위기이다. 2006년에 ASCO meeting에 발표된 CALGB 80203 연구에서는 FOLFOX와 FOLFIRI 조합 요법에 cetuximab을 추가하였을 때 RR이 52%로 cetuximab을 추가 하지 않은 군(38%)에 비해 월등히 높았다.<sup>40</sup> 또 다른 연구로 337명을 대상으로 FOLFOX-4와 cetuximab 조합요법과 FOLFOX-4의 효과를 비교한 독일의 무작위 임상 연구(OPUS 연구)에서는 cetuximab 조합군이 60%에 가까운 높은 반응률을 보이면서 일부 환자들에게서는 근치적 절제가 가능해 졌다고 보고하고 있으며, 599명을 대상으로 FOLFIRI와 cetuximab 혼합요법과 FOLFIRI를 비교한 벨기에의 무작위 연구(CRYSTAL 연구)에서는 OS에

는 큰 차이는 없지만, KRAS wild type에서 cetuximab 혼합요법이 PFS이 상대적으로 높은 것으로 보고하고 있다(Table 2).<sup>41-42</sup> 그러나 최근 보고된 COIN 연구에서는 wild-type KRAS의 전이성대장암 환자들에게 oxaliplatin과 cetuximab 조합요법을 1차 치료로 시행했을 때 OS, PFS의 뚜렷한 증가가 없었다.<sup>43</sup> 2차 치료제로서 Cetuximab에 대한 연구는 이미 여러 연구에서 그 효과가 입증되었는데, 1차 항암치료에 반응이 없는 전이성대장암 환자들을 대상으로 cetuximab과 irinotecan, oxaliplatin, 5-FU 등과 혼합 요법으로 시행된 몇몇 연구에서 전체적인 RR은 13.8-23%이며, OS는 9.5-20개월로 비교적 큰 편차를 보이고 있다.<sup>44-46</sup> 하지만 수술이 불가능했던 전이성대장암에서 cetuximab 혼합요법으로 2차 치료 후 17.9%에서 수술을 시행할 수 있었고<sup>44</sup>, 고령의 환자에게도 비교적 안전하게 투여할 수 있어 cetuximab 혼합요법은 전이성 대장암 환자에서 고식적인 1차 항암치료에 반응이 없을 때 2차 치료 요법의 선택의 폭을 넓혀 주고 있다.<sup>46</sup>

Cetuximab 단독요법의 가능성을 처음으로 제시한 연구는 영국의 2상 임상 연구인 BOND (Bowel oncology with cetuximab antibody) 연구로 irinotecan에 저항성을 보이는 전이성대장암 환자들을 대상으로 cetuximab 단독요법과 cetuximab과 irinotecan 혼합요법을 무작위 배정하였으며, irinotecan 혼합요법의 RR이 22.9%로 높았지만, cetuximab 단일요법군 역시 10.8%의 반응을 보였다.<sup>38</sup> 즉, 혼합요법으로 인한 약제 독성을 고려 한다면 단독요법으로도 작지만 의미있는 RR을 보인다고 할 수 있다. 하지만 아직까지는 단독요법에 대한 연구들은 이견이 있어 irinotecan, oxaliplatin, 5-FU 등에 반응하지 않는 346명의 EGFR 양성 환자들을 대상으로 cetuximab 단독치료를 시행한 다기관 2상 연구에서는 PFS 중앙값이 1.4개월(95% CI, 1.4-2.1 months)이었으며, OS는 6.6개월(95% CI, 5.6-7.6 months), 1년 생존율이 27%로 cetuximab 단독 치료 만으로 큰 효과를 기대 한다기 보다는 다른 고식적인 항암제 조합치료에 반응이 없을 경우 시도해 볼 수 있는 마지막 치료 방법 중 하나로 보고하고 있다.<sup>47</sup> 그러나 572명

을 대상으로 한 캐나다 연구에서는 이와 달리 OS (Hazard ratio for death, 0.77; 95% CI, 0.64-0.92)와 PFS (Hazard ratio for disease progression, 0.68; 95% CI, 0.57-0.80)를 의미있게 연장시켰으며, 특히, 투약 후 발진 발현의 정도를 OS의 효과를 예측할 수 있는 양성 예측인자로 보고하였다.<sup>48</sup> 또한, KRAS 돌연변이 여부가 cetuximab의 효과 예측과 치료 기준에 중요한 변수가 되는데, KRAS는 EGFR의 신호체계에서 중요한 역할을 하는 단백질로 KRAS 돌연변이가 있으면 cetuximab에 저항성이 있어 치료 효과가 떨어진다. 즉, cetuximab 요법은 KRAS 돌연변이가 없어야 하고(KRAS wild type) 약제 투여로 인한 피부 반응 정도가 심할수록 그 효과가 좋은 것 예측할 수 있다.<sup>49-50</sup>

FDA와 EMA (European medicines agency)는 wild-type KRAS의 전이성대장암 환자들 중 irinotecan 혹은 oxaliplatin 조합요법에 실패한 경우 cetuximab 단독요법을 2차 치료로 인정하고 있다. Cetuximab 조합요법은 미국과 유럽의 승인 기준이 조금 다른데, FDA의 경우 irinotecan 복합요법 치료에 실패할 경우 irinotecan 조합요법으로 cetuximab 사용을 인정하고 있으며, EMA에서는 단독요법이 아닌 조합요법이라면 2차 치료 이외에도 1차 치료제로도 바로 사용할 수 있도록 승인하고 있다.<sup>51</sup> 즉, 정리해 보면 cetuximab은 irinotecan이나 oxaliplatin 조합요법을 바탕으로 하여 KRAS wild type의 수술이 불가능한 전이성대장암 환자들에게 투여될 수 있는데, 조합요법으로는 1차 치료와 함께 구제요법(salvage treatment)으로서 2차 이상의 요법으로도 시도할 수 있으며, 단독요법의 경우에는 2차 이상의 치료에서 시도될 수 있겠다.

Panitumumab은 cetuximab과 같은 EGFR 항체 표적치료제이지만, cetuximab이 인간과 쥐의 재조합 chimeric monoclonal antibody인 점과 다르게 panitumumab은 순수한 human monoclonal antibody이다.

전이성대장암의 1차 치료제로서 panitumumab에 대한 PRIME 연구는 1,183명을 대상으로 FOLFOX 조합과의 무작위 비교를 시행한 3상 임상 연구이다.<sup>52</sup> 이 연구에서는 FOLFOX-4 조합에 panitumumab을 추가한 군과 FOLFOX-4군을 대상으로 PFS와 RR을 비교하였는데, panitumumab제제 투여군이 PFS 9.6개월에 RR 55%, PFS 8개월에 RR 48% 인 FOLFOX-4 단독군 보다 우수한 효과를 보였다.<sup>52</sup> 특히, 이 연구에서는 CRYSTAL 및 OPUS 연구와 비슷하게 KRAS 돌연변이가 있는 경우 항암제 단독요법 보다 panitumumab 조합군의 효과가 낮았다.

전이성대장암의 2차 치료제로서 Panitumumab 조합에 대한 임상 3상 무작위 연구도 보고되었는데, 기존에 EGFR 표적치료를 제외한 고식적인 항암치료를 받았던 전이성대장암 환자들에게 FOLFIRI와 panitumumab 조합군과 FOLFIRI 단독군의 치료 효과를 비교하였을 때 panitumumab 조합군에서 PFS (5.9개월 vs. 3.9개월, p=0.004)는 의미있게 길었고 RR (35 vs. 10%)도 높았으며 중앙 OS (14.4 vs. 12.5개월, p=0.115) 역시 의미는 없었지만 조합군에서 더 길었다.<sup>53</sup> 그러나 KRAS 돌연변이 군에서는 panitumumab 조합군과 FOLFIRI 단독군의 PFS, OS, RR의 차이는 없었다. FDA와 EMA는 fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan 항암요법 및 bevacizumab 혹은 cetuximab 조합치료에 실패한 EGFR 발현의 전이성 대장암 환자들을 대상으로 panitumumab 단독 치료를 인정하고 있다. 즉, 기존의 연구 결과들을 살펴보면 panitumumab은 cetuximab과 마찬가지로 K-RAS wild형의 전이성대장암의 1차 조합 치료로 가능해 보이지만, 아직까지 더 많은 연구가 필요하다. 이러한 항 EGFR 항체 치료는 이론적으로는 EGFR 발현이 강할수록 더욱 효과인 것처럼 보일 수 있다. 전통적으로 EGFR 발현 여부는 병리 검사상 면역조직화학염색에서 확인할 수 있는데, 이러한 조직학적인 발현과 EGFR 항체 표적 치료가 어떤 상관성이 있는지는 아직까지 명확하지 않다. 최근 연구에서는 면역조직화학염색에서의 EGFR 발현 정도는 EGFR 항체 표적 치료에 대한 반응과는 무관한 인자라는 결과도 있다.<sup>54-56</sup> 즉, 원발성 종양에서의 EGFR의 발현 증강과 전이된 종양의 EGFR 발현 정도는 그 상관성이 없으며, 면역조직화학염색이 EGFR의 민감도를 반영하기는 어렵다고 보는 견해이다.<sup>57</sup> 또한, cetuximab이 면역조직화학염색에서 EGFR 발현이 되지 않는 대장암 환자에게도 효과를 보이는 연구도 보고되고 있다.<sup>54,58</sup>

그러면 진행성대장암을 치료하는데 생물학적 치료제를 2종류 이상 조합하면 어느 정도의 장점이 있을까? 1차 항암 치료에 실패한 대장암 환자들을 대상으로 시행된 임상 2상 BOND II 연구는 irinotecan 조합 여부에 따라 치료 군을 나누어 무작위 배정으로 bevacizumab과 cetuximab을 동시에 투여하였는데, 양군 모두 OS가 14.5개월 및 11.4개월로 bevacizumab 치료 경험이 없는 환자에게 cetuximab과 bevacizumab의 두 제제를 동시에 투여하여도 독성이 심하지 않으면서 치료 효과는 좋은 것으로 나타났다.<sup>59</sup> 그러나 2009년 EGFR 표적제제의 복합 치료요법에 대한 연구가 연이어 보고되었는데, 네덜란드에서 보고된 무작위 비교 CAIRO-2 연구와 임상 3상 무작위 연구인 PACCE 연구는 기존의 연구와 상반

**Table 3.** Treatment efficacy in the PACCE and CAIRO-2 trial

|                     | PACCE trial <sup>60</sup>      |               |      |                               |               |      | CAIRO-2 trial <sup>61</sup> |                 |      |                       |                 |       |
|---------------------|--------------------------------|---------------|------|-------------------------------|---------------|------|-----------------------------|-----------------|------|-----------------------|-----------------|-------|
|                     | Oxaliplatin-based chemotherapy |               |      | Irinotecan-based chemotherapy |               |      | Wild-type KRAS              |                 |      | Mutated KRAS          |                 |       |
|                     | + BEV                          | + BEV and PAN | HR   | + BEV                         | + BEV and PAN | HR   | CAP + OXA + BEV + CET       | CAP + OXA + BEV | p    | CAP + OXA + BEV + CET | CAP + OXA + BEV | p     |
| Median PFS (months) | 11.4                           | 10            | 1.27 | 11.7                          | 10.1          | 1.19 | 10.5.3                      | 10.6            | 0.3  | 8.1                   | 12.5            | 0.003 |
| Median OS (months)  | 24.5                           | 19.4          | 1.43 | 20.5                          | 20.7          | 1.42 | 21.8                        | 22.4            | 0.64 | 17.2                  | 24.9            | 0.03  |
| Response rate (%)   | 48                             | 46            | NA   | 40                            | 43            | NA   | 61.4                        | 50.0            | 0.06 | 45.9                  | 59.2            | 0.03  |

BEV, bevacizumab; HR, hazard ratio; NA, not available; OS, overall survival; PAN, panitumumab; PFS, progression-free survival; CAP, capecitabine; OXA, oxaliplatin; CET, cetuximab

되는 결과를 보였다(Table 3).

CAIRO-2 연구는 이전에 치료받은 적이 없는 전이성대장암 환자 755명을 대상으로 capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab 투여군(CB군, 378명)과 여기에 cetuximab을 추가한 군(CBC군, 377명)으로 나누어 PFS를 비교하였다.<sup>61</sup> 결과는 양 군에서 OS와 RR은 다르지 않았지만, CB군의 PFS가 10.7개월로 9.4개월의 CBC군 보다 의미있게 길었으며(p=0.01), 삶의 질에 대한 분석 역시 CB군에서 더 높았다. 또한 PACCE 연구는 1,053명을 대상으로 시행한 대규모 연구인데, oxaliplatin 근간의 약제에 bevacizumab 조합군과 bevacizumab과 panitumumab을 동시에 조합군, 그리고 irinotecan 근간의 약제에 bevacizumab 조합군과 bevacizumab과 panitumumab을 동시에 조합군을 비교하였을 때 oxaliplatin이나, irinotecan 조합군 모두에서 bevacizumab과 panitumumab 동시 조합군이 PFS, OS에 뚜렷한 효과가 없었으며, 오히려 panitumumab의 투여로 인한 피부독성이나 설사증과 같은 약물 부작용만 높게 관찰되었다.<sup>60</sup> 최근 이러한 연구들로 인해 EGFR 표적치료 요법은 2개 조합이상 복합 치료 보다는 기존의 항암요법에 1제 요법으로 추가하여 사용하는 방법이 권장되며, 2개 조합 이상의 복합 치료는 생존율 증가에 도움을 주지 못하고 오히려 삶의 질을 떨어뜨려 치료상의 이득은 없어 보인다.

#### 4. 약물의 독성

전이성대장암 환자에게 1차적으로 어떠한 치료적인 접근을 하는가는 환자 개개인의 임상적인 병기와 수행능력 등을 고려하여 임상 의들이 결정해야 할 문제이다. 특히, 최근 주목 받고 있는 생물학적 제제의 치료 예측 인자들을 잘 고려하고 항암제 별로 각각 발생할 수 있는 독성을 잘 이해하고 있어야 하겠다. 약물 독성에 대해 간략하게 살펴보면 FOLFIRI의 경우 irinotecan으로 인해 탈모증이나 설사와 같은 소화기연관

증상이 보다 흔한 반면 FOLFOX의 경우 oxaliplatin에 의한 손발저림 등 신경감각 이상이 더 많이 나타난다. 하지만 두 가지 요법 모두 호중구감소증과 이로 인한 감염 등 혈액학적 인 독성은 10% 내외로 5-FU 단독요법과 비교했을 때 높은 것은 아니다.<sup>62</sup> Capecitabine의 점막염(mucositis)의 빈도는 5-FU 정주요법 보다 적다고 보고되고 있지만, 설사를 유발하는 irinotecan과 복합요법으로 투여할 경우에는 5-FU 정주 투여 보다 설사증이 더 심하게 발생할 수 있다. 그러나 전반적인 약물 독성의 경우 5-FU 정주 요법 보다 덜하기 때문에 고령이나 수행능력이 좋지 않은 환자들의 항암치료에는 좋은 치료 옵션이 될 수 있다.<sup>63-64</sup>

Bevacizumab은 대체로 독성이 적지만 경우에 따라 혈전색전증과 같은 부작용을 유발할 수 있으며, 고혈압, 단백뇨, 출혈 등을 일으킬 수 있다.<sup>65</sup> Bevacizumab으로 인한 고혈압은 경구 항고혈압제로 쉽게 조절될 수 있지만, 드물게 고혈압 위기나 고혈압성 뇌병증(hypertensive encephalopathy)을 유발할 수 있어 치료 중에는 잦은 혈압 측정이 요구된다. 특히, 단백뇨의 경우 고혈압을 동반하고 있을 때 그 위험도가 증가할 수 있다. 위장관 천공, 누공, 복강 내 농양 역시 bevacizumab으로 치료받은 환자들에게서 보고된 바가 있는데, 이러한 합병증이 발생할 경우에는 bevacizumab의 재사용을 금해야 한다.<sup>65</sup> EGFR 표적 치료제인 cetuximab과 panitumumab의 부작용은 비슷하며, 대체로 경미한 편인데 가장 흔한 약제 부작용은 바로 알러지로 인한 피부 반응, 즉 여드름과 비슷한 발진(acne-like rash), 피부 건조 및 피부 열창 등과 저마그네슘혈증이다.<sup>66</sup> Cetuximab을 대상으로 한 모든 연구에서 피부 반응, 즉, 약제 독성으로 인한 발진의 정도가 cetuximab 치료 효과와 연관이 있음을 확인하였는데, 이러한 이유로 cetuximab을 투약하기 전 전처치로 항히스타민제를 투여 후 cetuximab을 투약하기도 한다. Cetuximab은 또한 irinotecan과 혼합요법으로 사용 시에는 설사의 빈도가 증가하면서 정도의 혈액

학적인 독성도 같이 나타날 수 있다. 저마그네슘혈증은 치료 시작 후 수일에서 수 개월 내에 발생하므로 치료 종료 후 최소 8개월 동안은 전해질을 측정해야 한다.<sup>67</sup>

## 결론

지금까지 살펴 본 전이성대장암의 고식적인 약물치료를 문헌 고찰을 통해 정리해보면 현재 항암치료의 주류는 5-FU/ LV 을 근간으로 하는 irinotecan과 oxaliplatin 조합인 FOLFIRI와 FOLFOX 제제이며, FOLFOXIRI의 삼제 요법은 약물 독성은 있지만, 종양의 진행 속도가 아주 빠르거나, 1차 치료에 반응이 없을 경우 선택할 수 있는 치료 옵션 중의 하나이다(Fig. 1).<sup>12</sup>

또한, irinotecan과 oxaliplatin 조합을 선택할 경우 5-FU제제는 경구요법인 capecitabine 보다는 정주 요법이 보다 안전한 조합이다. 생물학적인 제제는 bevacizumab과 anti-EGFR 항체인 cetuximab과 panitumumab이 전이성대장암의 1차 치료로서 단일요법 및 조합요법 모두에 효과가 있지만, anti-EGFR 항체는 K-RAS 돌연변이가 없을 때 효과적이며, 특히, 2개 이상의 생물학적인 제제의 조합은 치료상의 이득은 없다.

그러나 전이성대장암 환자들을 치료하는데 있어서 국내의 치료 여건은 여전히 환자들에게는 어려울 수 있다. 특히, 전이성대장암의 1차 항암 표준치료로 자리를 잡아가는 생물학적 제제에 대한 보험 적용 여부는 향후 국내의 전이성대장암 환자들의 치료 성적과도 밀접한 연관이 있을 것으로 여겨지며, 보험 적용의 폭을 넓혀 치료의 성적을 높이고, 좀 더 많은 신약이 국내에 쉽게 유입되기 위해서는 보다 활발한 국내 연구가 필요할 것으로 여겨진다. 아울러 향후 전이성대장암

의 치료의 중심은 기존의 약물 치료의 여러 조합요법에 대한 방법적인 측면에서 투약 스케줄에 대한 연구 및 고령의 환자들에게서 보다 안전한 치료 전략, 그리고 생물학적 제제의 지속적인 개발이 이어질 것으로 보이며, 현재 anti-EGFR 항체에 반응이 없는 K-RAS 돌연변이에 대한 다양한 분자생물학적인 접근에 대해 보다 많은 연구가 필요하겠다.

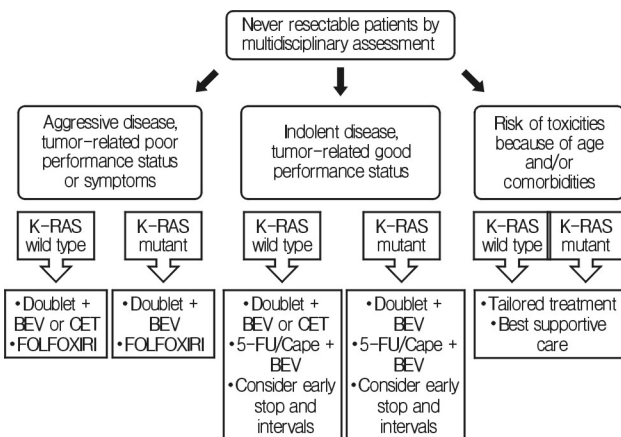
### = 국문초록 =

식생활의 서구화와 대장암 검진의 증가로 인하여 국내의 대장암 유병률은 지속적으로 증가하고 있으며, 최근 보고에 의하면 남자에서는 종양 발생률 2위, 여자에서는 종양 발생률의 3위를 차지하고 있다. 비록 대장내시경이 대장암의 진단과 선별검사에 아주 효과적인 방법이지만, 여전히 대장암의 20-25%는 이미 진단 당시에 전이를 동반하고 있는 것으로 되어 있다. 최근 10년 동안 이러한 전이성대장암의 고식적인 치료로 irinotecan과 oxaliplatin 등의 약제들의 개발과 이들의 다양한 조합에 관련된 연구들이 보고되어 왔으며, 분자생물학적인 발전에 힘입은 표적 치료제의 개발과 이에 대한 다양한 연구들은 향후에도 진행성대장암 환자들의 종양 반응률과 생존기간을 증가시킬 것으로 기대된다.

**핵심단어:** 대장암, 전이, 고식적 치료

## 참고문헌

1. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209-1214.
2. Annual Report of Cancer Registry in 2006, 2007, 2010. Korean Central Cancer Registry.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
4. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221.
5. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677-3683.
6. Pessino A, Sobrero A. Optimal treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:801-812.
7. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047.



**Fig. 1.** First-line treatment options for different unresectable metastatic colorectal cancer patients categories on the basis of clinical and molecular factors.



8. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-914.
9. Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005;23:4856-4865.
10. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, 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;18:136-147.
11. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
12. Fornaro L, Masi G, Loupakis F, Vasile E, Falcone A. Palliative treatment of unresectable metastatic colorectal cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:63-77.
13. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, 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.
14. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237.
15. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-1676.
16. Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Triplet combination of fluoropyrimidines, oxaliplatin, and irinotecan in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008;7:7-14.
17. Masi G, Marcucci L, Loupakis F, et al. First-line 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) does not impair the feasibility and the activity of second line treatments in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1249-1254.
18. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multi-centre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805.
19. Golfopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:898-911.
20. Montagnani F, Chiriatti A, Turrise G, Francini G, Fiorentini G. A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. *Colorectal Dis* 2010.
21. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5910-5917.
22. Kohne CH, De Greve J, Hartmann JT, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol* 2008;19:920-926.
23. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786.
24. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-142.
25. Fornaro L, Masi G, Bursi S, et al. A dose finding and pharmacokinetic study of capecitabine in combination with oxaliplatin and irinotecan in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:965-969.
26. Vasile E, Masi G, Fornaro L, et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:1720-1724.
27. Schmoll HJ, Sargent D. Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet* 2007;370:105-7.
28. Cunningham D, Sirohi B, Pluzanska A, et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:244-250.
29. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-5733.
30. Labianca R, Floriani I, Cortesi E, et al. Alternating versus continuous 'FOLFIRI' in advanced colorectal cancer (ACC): a randomized 'GISCAD' trial. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2006;24:3505.
31. Patel DK. Clinical use of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy* 2008;28:315-41S.
32. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
33. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
34. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-1544.

35. Lieve A, Samalin E, Senesse P. Efficacy of bevacizumab in combination with irinotecan or oxaliplatin as second-line, third-line or later treatment in metastatic colorectal cancer (MCRC) patients. *J Clin Oncol* 2007;25:Abstract 14558.
36. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2787-2799.
37. Kopp R, Rothbauer E, Ruge M, et al. Clinical implications of the EGF receptor/ligand system for tumor progression and survival in gastrointestinal carcinomas: evidence for new therapeutic options. *Recent Results Cancer Res* 2003;162:115-132.
38. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
39. Saltz L, Rubin L, Hochester HS. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that express epidermal growth factor receptor. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology CA, USA, 12-15 May 2001 2001:Abstract 7.
40. Venook A ND, Hollis D, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) cetuximab for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum: CALGB 80203 preliminary results. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):3509.
41. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-671.
42. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
43. Maughan T, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin based combination chemotherapy (CT) in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (ACRC): a randomised superiority trial (MRC COIN). *EJC suppl* 2009;7:4 (abstract 6LBA).
44. Adam R, Aloia T, Levi F, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4593-4602.
45. Lim RS, Sun Y, Im SA. Cetuximab in combination with irinotecan in the treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma (mCRC) refractory to irinotecan: Preliminary data from the ELSIE study. *American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium 2007:Abstract 371*.
46. Bouchahda M, Macarulla T, Spano JP. Cetuximab and irinotecan-based chemotherapy as an active and safe treatment option for elderly patients with extensively pre-treated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:Abstract 14575.
47. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006;24:4914-4921.
48. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-2048.
49. Lieve A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379.
50. Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006;17:450-456.
51. Bouche O, Beretta GD, Alfonso PG, Geissler M. The role of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36 Suppl 1:S1-10.
52. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al Phase III study (PRIME/20050203) of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: Preliminary safety data. In: *ASCO 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium Orlando, January 25-27, 2008:Abstract 443*.
53. Peeters M, Price T, Hotko Y, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *ECCO/ESMO Congress 2009:Abstract No: 14LBA*.
54. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23:1803-1810.
55. Dei Tos AP, Ellis I. Assessing epidermal growth factor receptor expression in tumours: what is the value of current test methods? *Eur J Cancer* 2005;41:1383-1392.
56. Heinemann V, Stintzing S, Kirchner T, Boeck S, Jung A. Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. *Cancer Treat Rev* 2009;35:262-271.
57. Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, Mandolesi A, Fabris G, Cascinu S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. *J Clin Oncol* 2004;22:4772-4778.
58. Hebbbar M, Wacrenier A, Desauw C, et al. Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2006;17:855-857.
59. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557-4561.
60. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-680.
61. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl*

- J Med 2009;360:563-572.
62. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005;23:4553-4560.
  63. Feliu J, Sereno M, Castro JD, Belda C, Casado E, Gonzalez-Baron M. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly: Whom to treat and what to use. *Cancer Treat Rev* 2009;35:246-254.
  64. Punt CJ, Koopman M. Capecitabine and irinotecan as first-line treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1907-1908; Author reply 8-9.
  65. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842-1847.
  66. Segart S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-1433.
  67. Fakih M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2010;17 Suppl 1:S18-30.