

전이성 혹은 재발성 위선암에서 Oxaliplatin, Leucovorin, Fluorouracil과 Irinotecan, Leucovorin, Fluorouracil 병합 요법의 효과에 대한 비교 연구

충남대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과

강선형 · 김정일 · 문희석 · 김석현 · 성재규 · 이병석 · 정현웅

Oxaliplatin and Leucovorin Plus Fluorouracil Versus Irinotecan and Leucovorin Plus Fluorouracil Combination Chemotherapy as a First-line Treatment in Patients with Metastatic or Recurred Gastric Adenocarcinoma

Sun Hyung Kang, M.D., Jeong Il Kim, M.D., Hee Seok Moon, M.D., Seok Hyun Kim, M.D., Jae Kyu Sung, M.D., Byung Seok Lee, M.D., and Hyun Yong Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology,
Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

Background/Aims: We performed retrospective study in order to compare oxaliplatin, leucovorin, and fluorouracil (FOLFOX) versus irinotecan, leucovorin, and fluorouracil (FOLFIRI) in recurred or metastatic gastric adenocarcinoma. **Methods:** We investigated 56 patients who were diagnosed with recurred or metastatic gastric adenocarcinoma in a single center during march, 2003 to march, 2008. The patients received either FOLFOX or FOLFIRI chemotherapy. **Results:** There were no significant difference between the Oxaliplatin group (30 patients) and Irinotecan group (26 patients) in sex, age, and ECOG performance ($p>0.05$). Oxaliplatin group showed 1 case of CR (3.3%) and 12 cases of PR (40%), making the response rate 43.3%. Irinotecan group showed CR in 2 cases (7.7%) and PR in 10 cases (38.5%), making the response rate 46.2%. The median value of time to progression was 4 months in the oxlaplatin group and 4.5 months in the irinotecan group. The overall survival showed no significant difference ($p=0.784$), with the irinotecan group (9.7 months) being slightly longer than the Oxaliplatin group (8.3 months). Grade 3/4 neutropenia occurred similarly in both groups (4 cases in the oxalplatin group, 9 in the irinotecan group). **Conclusions:** Both combination treatment can be used safely and effectively in recurred or metastatic gastric adenocarcinoma. (*Korean J Gastroenterol* 2010;55:26-32)

Key Words: Gastric adenocarcinoma; Oxaliplatin; Irinotecan

서 론

위암은 국가암정보센터에 따르면 2003년부터 2005년까지

전체 암 발생의 18.5%이며 2006년 기준 전체 암 사망의 16.4%를 차지하는 우리나라에서 가장 흔한 암이다. 최근 진단 기술의 발달 및 국민의 건강에 대한 관심의 증가로 위내

접수: 2009년 2월 17일, 승인: 2009년 8월 27일
연락처: 정현웅, 301-721, 대전시 중구 대사동 640번지
충남대학교병원 소화기내과
Tel: (042) 280-7143, Fax: (042) 254-4553
E-mail: Jeonghy@cnuh.co.kr

Correspondence to: Hyun Yong Jeong, M.D.
Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Chungnam National University Hospital, 640, Daesa-dong, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-280-7143, Fax: +82-42-254-4553
E-mail: Jeonghy@cnuh.co.kr

시경 검사 및 집단 검진이 보편화되어서 조기위암의 비중이 높아지고 있으며 일본의 경우 전체 위암 중 40-60% 정도는 조기위암이 차지하고 있다.¹ 또한 내시경적 점막 절제술 및 수술 술기의 발달로 현재 조기위암의 경우 전체 생존율이 90% 이상으로 보고하고 있지만 많은 수의 환자에서 절제가 불가능한 진행성 위암으로 진단되거나 진행하며 이러한 환자들에서의 예후는 매우 불량한 것으로 알려져 있다.^{2,3} 절제가 불가능한 진행성 위암에서 항암 화학 요법은 환자의 삶의 질과 생존을 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁴ 하지만 1970년대부터 전이성 위암의 단독 혹은 병합 화학 요법에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있으나 대부분 총 생존기간의 중앙값이 6개월에서 9개월 사이에 머무르고 있어서 향후 효과적인 치료법의 개발이 중요하다.⁵

전향 연구에서 기존의 fluorouracil (5-FU), doxorubicin, 고용량의 methotrexate 병합 요법(FAMTX)에 비해 epirubicin, cisplatin, 5-FU의 병합 요법이 반응률(response rate)과 생존율(survival rate)에서 더 좋은 성적을 보였지만, 치료와 연관된 부작용이 더 많이 보고되어 표준 치료로는 자리잡지 못하였다.^{6,7} 이후 새로운 항암제인 docetaxel을 이용한 전향 연구에서 전이성 혹은 재발성 위암에서 docetaxel, cisplatin, 5-FU의 병합요법이 cisplatin, 5-FU 병합요법에 비하여 더 좋은 치료효과를 보고하였지만 역시 많은 수의 혈액학적 부작용을 보고하여 현재로서는 진행성 위암의 표준 치료는 없는 실정이다.⁸

최근 기존의 약제들보다 독성이 적고 효과가 우수한 새로운 제제들이 많은 주목을 받고 있다. Oxaliplatin은 3세대 platinum compound로서 여러 2상 및 3상 연구에서 위암에서의 효능이 입증된 약제로 cisplatin에 비해 독성이 적은 것으로 알려져 있다.⁹⁻¹² Irinotecan은 plant alkaloid camptothecin의 반합성, 수용성 유도체로서 DNA topoisomerase I을 억제하여 DNA replication과 세포 분화를 억제한다.¹³ Irinotecan 역시 여러 2상 연구에서 위암에서의 효과가 입증되어 oxaliplatin과 irinotecan 모두 위암에서 널리 사용되고 있다.^{14,15} 저자들은 단일 기관에서 전이성 혹은 재발성 위선암으로 oxaliplatin과 irinotecan을 각각 leucovorin (LV), fluorouracil (5-FU)과 병합요법을 시행한 환자들을 대상으로 후향 연구를 시행하여 두 치료방법의 효능 및 부작용에 대해서 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

이번 연구는 2003년 3월부터 2008년 3월까지 대전의 한 단일 기관에서 조직학적으로 위선암을 확진하고 절제가 불

가능한 진행성, 전이성 위암이나 수술 후 재발된 위암 환자들 중 계측 가능한 병변이 있는 56명을 대상으로 하였다. 같은 기간에 위선암으로 oxaliplatin, leucovorin (LV), fluorouracil (5-FU)의 복합화학요법(FOLFOX)이나 irinotecan, LV, 5-FU의 복합화학요법(FOLFIRI)을 시행한 환자는 총 86명으로 이들 중 18명의 환자는 수술 후 조직 검사에서 N3 node가 발견되어 수술 후에 바로 보조 항암 화학 요법을 시행한 경우가 18예(FOLFOX 10예, FOLFIRI 8예), 복막 전이 외에 다른 계측 가능한 병변이 없었던 경우가 5예(FOFOX 3예, FOLFIRI 2예), 항암 화학 요법 후에 추적이 되지 않거나 사망하여 추적 복부 CT를 시행하지 못한 경우가 7예(FOFOX 4예, FOLFIRI 3예)였다. 연구에 포함된 56명의 환자 중 30명이 FOLFOX regimen을 시행받았고 나머지 26명은 FOLFIRI regimen을 시행받았다. 이들은 이전에 항암화학요법을 받지 않은 환자이거나 수술 후 보조 항암화학요법을 시행받았던 환자로, 후자의 경우 이전의 항암화학요법을 시행받았는지 6개월이 지난 환자였다. 이들의 전신상태는 ECOG를 기준으로 하였을 때 0-1에 해당하였으며 검사실 소견에서 절대 호중구수(ANC, Absolute Neutrophilic Count, Segment neutrophil count + band neutrophil count) $1,500/\text{mm}^3$ 이상, 혈소판 $100,000/\text{mm}^3$ 이상이고 혈청 빌리루빈이 2.0 g/dL 이하, 혈청 AST/ALT가 정상기준치의 상한선의 3배 이내, 혈청 creatinine이 1.5 mg/dL 이하인 환자들을 대상으로 하였다. 항암화학요법에 영향을 줄 동반 질환이나 다른 암은 없는 상태였다. 이 환자들에서 연구 시행에 대해 전화 또는 직접 면담으로 동의를 얻었으며, 이미 사망한 환자들의 경우 보호자로부터 동의를 얻었다. 복막 전이와 같이 계측 불가능한 병변을 가졌거나 전신 상태가 좋지 못한 경우, 검사실 소견에서 위에 제시한 기준에 미치지 못하는 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 치료방법

FOLFOX군에서는 2주 간격으로 oxaliplatin 100 mg/m^2 , LV 100 mg/m^2 를 2시간에 걸쳐 정주한 후 5-FU $2,400 \text{ mg/m}^2$ 를 2일에 걸쳐 정주하였고 FOLFIRI군에서는 2주 간격으로 irinotecan 180 mg/m^2 , 5-FU 400 mg/m^2 를 2시간에 걸쳐 정주 후 5-FU 600 mg/m^2 를 2일간 정주하였고 LV은 이를 동안 각각 2시간에 걸쳐 20 mg/m^2 를 정주하였다. Antiemetic prophylaxis는 serotonin receptor (5-HT3) agonist를 사용하였고 예방적인 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)는 사용하지 않았다. 치료는 병이 진행하거나 조절되지 않는 부작용이 있는 경우, 환자가 거부한 경우나 의사가 더 이상의 치료가 도움이 되지 않는다고 판단한 경우에 중단하였다.

3. 약물 용량 조절

말초혈액검사에서 절대 호중구 수치가 $1,500/\text{mm}^3$ 미만이거나 혈소판이 $100,000/\text{mm}^3$ 이하일 경우 또는 비혈액학적 합병증이 심할 경우에는 회복될 때까지 항암화학요법을 연기하였다. National Cancer Institute-common toxicity criteria (NCI-CTC) grade 4 이상의 호중구 감소증이나 grade 3-4의 혈소판 감소증이 3일 이상 지속된 경우 다음 주기에서 모든 약물의 농도는 25%를 감량하였고, 발열이 동반된 호중구 감소증의 경우 G-CSF를 사용하였으며 광범위 항생제를 사용하였다. NCI-CTC grade 3-4의 점막염(mucositis)이 발생한 경우나 ECOG 2 이상의 전신 상태가 안 좋은 경우 다음 번 주기에서 모든 약물을 25% 감량해서 사용하였다.

4. 치료 효과의 판정

치료 효과의 판정을 위해 매 치료 전 신체 검사를 시행하였고, 항암화학요법을 시행하기 전의 복부 전산화 단층촬영의 소견과 치료 후의 소견을 비교하였다. 복부 전산화 단층촬영은 2 내지 3주기의 항암화학요법을 시행한 후에 추적 관찰을 하였다. 계측 가능한 병변의 기준은 복부 전산화 단층 촬영으로 간의 전이 병변이 1 cm 이상인 경우, 복강 내 림프절이 1.5 cm 이상인 경우, 그리고 명확한 타 장기의 전이 소견이 있는 경우로 하였다.¹⁶

평가 기준은 RECIST 기준에 따라서 완전반응(complete remission, CR), 부분반응(partial remission, PR), 불변(stable disease, SD), 진행(progressive disease, PD)의 4단계로 구분하였다. 반응률(response rate)은 완전반응과 부분반응의 합으로 정의하였다.

무진행생존기간(time to progression, TTP)은 항암화학요법을 시행한 날부터 병의 악화가 확인된 시점이나 사망한 시점까지의 기간으로 정하였다. 총 생존기간(overall survival, OS)은 항암화학요법을 시행한 날부터 사망한 날 혹은 생존한 경우 마지막 내원일까지의 기간으로 정하였다.

5. 부작용

항암화학요법의 부작용은 NCI-CTC의 기준에 따라서 grade 1-4까지 기술하였고 백혈구 감소증, 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈 등의 혈액학적인 부작용과 오심, 구토, 점막염, 신경병증, 근육통, 설사, 신기능장애, 과민반응 등의 비혈액학적인 부작용으로 나누어 판정하였다.

6. 통계 분석

통계 분석은 SPSS version 13.0을 사용하였다. 두 군 간의 비교는 Fisher's exact test를 사용하였고 무진행 생존기간과 총 생존기간은 Kaplan-Meier method를 이용하였고 log rank

test를 통해 두 군 간의 차이를 알아보았다.

결 과

1. 환자의 특성

전체 대상 환자수는 56명이었으며 남자 36명, 여자 20명이었다. 대상군의 나이는 중앙값이 57세(범위, 25-78세)였고, 전신 상태는 ECOG 기준으로 grade 0가 30명, 1이 26명이었다. 계측 가능한 병변은 림프절이 31예(55.4%)로 가장 많았고 간이 18예(32.1%), 난소가 5예(8.9%), 폐와 부신이 각각 1예씩이었다. 이전의 수술 후 보조 항암화학요법을 시행받은 환자는 31명(55.4%)이었다. FOLFOX군은 평균 5.7회의 항암화학요법을 시행받았고 FOLFIRI군은 평균 4.3회의 항암화학요법을 받았다. 대부분의 환자들이 2003년부터 2007년 사이에 처음으로 위선암을 진단 받았으며 91년도와 98년도에 첫 진단을 받은 환자가 2명 있었다. 이 두 예는 수술 후에 stage I과 IIIB로 진단 받고 경과 관찰 중 각각 복벽과 림프절에 전이가 나타나서 항암 화학 치료를 받았다. 전체 환자의 관찰기간의 중앙값은 21.1 ± 31.8 (median \pm SD, 2.2-216)개월이었다. FOLFOX군과 FOLFIRI군 사이에는 연령, ECOG performance 보조 항암화학요법의 유무는 차이가 없었고 FOLFIRI군에서 이전에 위절제술의 기왕력이 더 많았다(Table 1).

Table 1. Patients Characteristics

Characteristics	No. of patients (%)		p-value
	FOLFOX (n=30)	FOLFIRI (n=26)	
Age (years, median, range)	56.47 (25-78)	56.23 (36-74)	0.624
Sex (Male:Female)	20:10	16:10	0.783
Prior surgery (%)	13 (43.3)	21 (80.8)	0.006
Prior adjuvant chemotherapy (%)	14 (46.7)	17 (65.4)	0.187
ECOG PS (0:1)	14:16 (43.3:53.3)	13:13 (50:50)	0.789
Measurable lesion (%)			0.331
Liver	16 (53.3)	15 (57.7)	
Lymph node	11 (36.7)	7 (26.9)	
Ovary	1 (3.3)	4 (15.4)	
Lung	1 (3.3)	0 (0)	
Adrenal gland	1 (3.3)	0 (0)	
Second-line chemotherapy	19 (63.3)	15 (57.7)	0.786

PS, performance status.

Fisher's exact test.

Table 2. Treatment Response

Response [†]	No. of patients (%)		p-value*
	FOLFOX	FOLFIRI	
CR	1 (3.3%)	2 (7.7%)	NS
PR	12 (40%)	10 (38.5%)	NS
SD	6 (20%)	5 (19.2%)	NS
PD	11 (36.7%)	9 (34.6%)	NS
CR+PR	13 (43.3%)	12 (46.2%)	NS

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NS, not significant.

* χ^2 test.

[†] RECIST criteria.

Table 3. Toxicity of Chemotherapy

	FOLFOX (n=30, 170 cycle)		FOLFIRI (n=26, 111 cycles)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Hematologic				
Leukopenia	5	4	5	9
Neutropenia	3	4	5	8
Anemia	7	0	7	0
Thrombocytopenia	2	0	1	0
Non-hematologic				
Nausea	17	0	13	0
Omitting	11	0	10	0
Diarrhea	2	0	5	0
Neuropathy	2	1	0	0
Mucositis	2	0	1	0

2. 치료 효과

FOLFOX군은 CR이 1예(3.3%), PR이 12예(40%), SD가 6예(20%), PD가 11예(36.7%)로 반응률은 43.3%였다. FOLFIRI군은 CR이 2예(7.7%), PR이 10예(38.5%), SD가 5예(19.2%), PD가 9예(34.6%)로 반응률은 46.2%였다(Table 2). 무진행생존 기간은 중앙값이 FOLFOX군에서 4개월(95% Confidence Interval, 2.3-5.7개월), FOLFIRI군에서 4.5개월(95% CI, 3.3- 5.7개월)로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 1). 총 생존 기간은 FOLFOX군에서 8.3개월(95% CI, 2.8-13.8개월), FOLFIRI군에서 9.7개월(95%CI, 8.6-10.8개월)로 FOLFIRI군에서 다소 생존율이 높았지만 역시 통계적 의미는 없었다(Fig. 2). 1년 후 생존율은 FOLFOX군이 43.3%, FOLFIRI군이 34.6%였다.

3. 부작용

FOLFOX군에서 혈액학적 독성은 grade 3-4의 백혈구감소증이 4예(13.3%), grade 3-4의 호중구감소증이 4예(13.3%)였

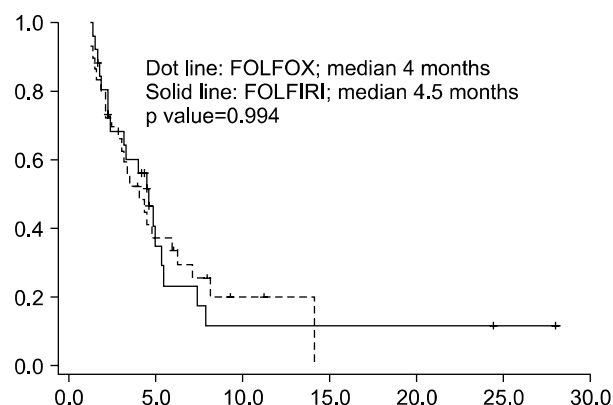


Fig. 1. Time to progression. There was no statistical difference between two groups.

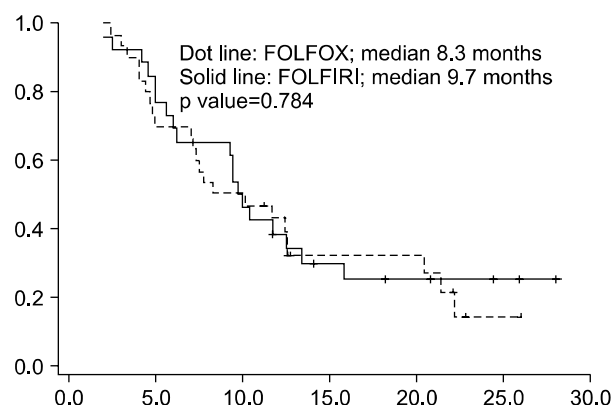


Fig. 2. Overall survival. There was no statistical difference between two groups.

으며 빈혈과 혈소판 감소증은 grade 3-4의 독성은 없었고 grade 1-2의 부작용이 각각 7예, 2예였다. FOLFIRI군에서는 grade 3-4의 백혈구감소증과 호중구감소증이 9예(34.6%), 8예(30.7%)였으며 빈혈과 혈소판 감소증은 FOLFOX군과 마찬가지로 grade 3-4의 독성은 없었고 각각 7예, 1예였다.

비혈액학적 독성은 grade 3 이상의 부작용은 FOLFOX군에서 grade 3의 신경병증 1예 이외에는 없었으며 FOLFOX군과 FOLFIRI군 모두에서 grade 1-2의 오심과 구토가 가장 흔한 합병증이었다(Table 3).

고 찰

위암은 조기에 발견될 경우 90% 이상의 완치를 기대할 수 있지만 진행성 혹은 전이성(locally advanced or metastatic) 병기로 진단되면 항암 치료를 받는다 하더라도 2년 후에는 약 10% 정도의 환자만이 생존하게 되어 매우 불량한 예후를 보인다.¹⁷ 위암의 치료에서 여러 조합의 복합화학요법이 시행되고 있고 대부분 30-50%의 부분관해를 보이며 이러한

경우 항암화학요법의 효과가 입증되고 있지만 완전관해를 얻는 경우가 매우 드물고 반응군의 효과도 일시적이기 때문에 좀 더 효과적인 항암화학요법에 대한 연구가 요원하다.¹⁸ 이번 연구에서는 현재 주목받고 있고 활발하게 쓰이고 있는 새로운 약제 중 본원에서 주 regimen으로 사용하고 있는 oxaliplatin과 irinotecan의 병합화학요법을 의무기록을 바탕으로 후향 연구를 시행하여 FOLFOX, FOLFIRI 병합화학요법의 안정성과 효용성에 대해서 알아보고자 하였다.

Oxaliplatin을 이용한 병합화학요법들은 대부분 좋은 효과를 보고하고 있다. Oxaliplatin, folinic acid, 5-FU를 이용한 2상 연구¹⁰에서는 완전관해가 4%, 부분관해가 41%로 반응률은 45%였고 무진행생존기간이 6.2개월, 총 생존기간이 8.6개월이었다. 하지만 grade 3/4의 백혈구감소증이 38%, 호중구감소증이 19%로 높은 혈액학적 부작용을 보고하였다.

Oxaliplatin을 이용한 다른 2상 연구¹¹에서는 약제의 용량을 낮추어서 치료를 시행하였을 때 반응률은 43.2%, 무진행생존기간은 5.6개월, 총 생존기간은 9.6개월이었고 혈액학적 부작용은 grade 3-4의 호중구감소증이 9%, 백혈구감소증은 0%로 부작용은 낮추고 비슷한 치료 성적을 보고한 바 있다. Oxaliplatin, LV, 5-FU와 cisplatin, LV, 5-FU를 비교한 3상 연구⁹에서 독성은 비슷하게 관찰되었지만 oxaliplatin을 사용한 군에서 더 우월한 무진행생존기간을 보고하였으며 특히 65세 이상의 환자들을 대상으로 비교 시 oxaliplatin군이 cisplatin군에 비해 무진행생존기간과 치료실패까지 걸리는 시간에서 우월하다는 보고가 있어서 기존에 주로 사용하던 cisplatin에 비해서 oxaliplatin의 유용성과 효용성을 증명할 수 있었다. 2008년에 발표된 국내의 전향 연구¹⁹에서는 전이되거나 재발된 위암 73명을 대상으로 FOLFOX-6를 사용하였는데 반응률 43.8%, 무진행생존기간 6개월, 총 생존기간 12.6개월을 보고하였으며 유전자 분석을 시행하여 TS-3'UTR에서 6-bp 결손이 있는 경우 FOLFOX regimen에서 더 우월한 생존기간을 보였다는 결과를 발표하여 향후 환자 치료군 선택에 있어서 유전자 분석이 나아가야 할 길을 제시하기도 하였다. 이번 연구에서는 oxaliplatin을 100 mg/m², LV 100 mg/m², 5-FU 2400 mg/m²를 사용하여서 반응률 43%, 무진행생존기간 4개월, 총 생존기간은 8.3개월로 기존 연구들과 비슷한 반응률과 총 생존기간을 보였다. 단, 이번 연구에서는 RECIST criteria를 사용하였고 기존의 2상 연구들과 3상 연구는 WHO criteria를 사용하여 단순 비교에 제한점이 있을 수 있다.⁹⁻¹¹ 이번 연구에서 무진행생존기간이 기존 보고에 비해 짧은 이유는 명확하지는 않지만 아마도 환자 구성상의 차이에 기인하지 않을까 생각한다. 기존의 연구들은 간전이와 림프절 전이의 비율이 대부분 1:1인데 반해서 이번 연구에서는 FOLFOX군에서 간전이가 53.3%, 림프절 전이가 36.7%로 간전이를 가진 환자가 더 많았다. 혈액학적 독성은

grade 3-4의 백혈구감소증과 호중구감소증이 각각 13.3%로 기존 연구와 비슷한 결과를 보였으며 2상 연구¹⁰에서 다수 보고되었던 신경병증은 1예밖에 없었다. 이번 연구가 의무기록을 바탕으로 한 후향 연구였기 때문에 합병증에 대한 기록이 누락되었을 가능성이 높아서 신경병증이 적었다고 단정 짓기는 어렵다. 국내에서 고령의 환자들을 대상으로 한 연구²⁰에서는 전체 환자의 35.1%의 환자에서 말초신경병증을 보고하였는데 모두 grade 1/2여서 주의를 기울이지 않았을 경우 누락되었을 가능성이 다분하다.

Irinotecan을 이용한 병합화학요법 역시 좋은 성적을 보고하고 있다. 5-FU, LV와 5-FU, LV, cisplatin의 병합요법, 5-FU, LV, Irinotecan의 병합요법의 3군으로 나누어 시행한 2상 연구²¹에서는 irinotecan을 사용한 군에서 무진행생존기간이 6.9개월, 총 생존기간이 11.3개월로 다른 두 군에 비해서 우월하였으며 반응률도 40%로 가장 우수하였다. 호중구감소증은 40%, 발열을 동반한 호중구감소증은 11%를 보고하였고 가장 흔한 비혈액학적 독성은 설사로 22%였다. 다른 항암화학요법에 듣지 않았던 환자들을 대상으로 한 국내연구²²에서 무진행생존기간과 총 생존기간의 중앙값이 2.5개월, 7.6개월이었으며 반응률도 21%를 보고하여 초치료뿐 아니라 구제요법으로도 유용하였다. 또 다른 2상 연구¹⁵에서는 irinotecan, 5-FU, LV와 irinotecan, cisplatin의 조합을 비교하였는데, irinotecan, 5-FU, LV의 조합이 반응률과 생존율 모두에서 유리하였다. 반응률은 33.8%, 무진행생존기간과 총 생존기간의 중앙값은 6.5개월과 10.7개월이었으며 25.7%의 호중구감소증, 27%의 설사를 보고하였다. 이번 연구에서는 반응률이 46.2%, 무진행생존기간과 총 생존기간의 중앙값이 4.5개월과 9.7개월이었고 grade 3/4의 호중구감소증이 34.6%, grade 1/2의 오심 50%, grade 1/2의 설사가 19.2%였다. 위에서 언급한 2상 연구들에서는 반응률의 평가를 WHO criteria를 이용하였고 또 약물의 용량이 이번 연구와 달라서 단순 비교할 수 없지만 거의 비슷한 반응률과 생존율, 부작용을 보고하였다. 비혈액학적 부작용 중 타 연구들은 대부분 설사가 가장 많았지만 이번 연구에서는 오심과 구토가 많았던 것이 다른 점인데 대부분 경미한 증상을 호소하여 항암화학치료를 시행하는 데에는 별다른 지장이 없었다. 앞서 언급하였던 것처럼 저자들이 후향 연구를 시행하였기 때문에 부작용의 평가에 있어서는 한계가 있을 수 있다.

진행성 위암의 치료로서 oxaliplatin과 irinotecan을 비교한 연구는 거의 없다. 진행성 대장암의 경우 N9741 연구²³에서는 FOLFOX regimen이 IFL (Irinotecan, 5-FU, LV)이나 IROX (Oxaliplatin, irinotecan) regimen보다 총 생존기간에서 의미 있게 유리한 결과를 나타내었다. 하지만 이탈리아의 3상 연구에서는 FOLFOX, FOLFIRI regimen을 비교하였을 때 총 생존기간이나 무진행생존기간에서 차이가 없음을 보고하였

다.²⁴ FOLFOX/FOLFIRI 두 가지 요법을 1차적으로 사용한 후 악화 시 교차 치료한 후 효과를 비교한 논문²⁵에서는 생존기간 및 반응률에서 차이를 보이지 않았으나 FOLFOX를 1차 치료에 사용했던 군에서 항암 치료 후 간 전이의 절제가 가능했던 환자가 더 많았다. 하지만 FOLFOX를 1차 치료로 받았던 군에서 부작용으로 인해 2차 치료를 받지 못했던 환자들이 더 많아서 두 복합 요법 중 어떤 치료를 1차 치료로 하느냐는 정해진 바가 없다. 이번 연구에서는 FOLFOX, FOLFIRI군에서 반응률이 각각 43.4%와 46.2%였으며, 무진행생존기간은 중앙값이 4개월과 4.5개월, 총 생존기간은 8.3개월과 9.7개월로 비슷한 성적을 보고하였다. FOLFIRI군에서 다소 생존율이 높게 나타난 것은 아마도 이전에 위절제술의 병력을 가진 환자가 더 많이 포함된 것이 영향을 미쳤을 것으로 생각한다. 하지만 이번 연구의 환자들을 대상으로 위절제술의 유무에 따른 생존을 조사하였을 때, 수술을 시행한 군의 총 생존기간의 중앙값이 9.9개월(95% CI, 7.2-12.6개월)로 수술을 시행하지 않았던 군의 8.3개월(95% CI, 5.0-11.5개월)에 비해 더 길었지만 통계적 의미는 없었다($p=0.36$). 합병증에서 grade 3/4의 호중구감소증과 백혈구 감소증이 FOLFIRI군에서 좀 더 많이 발생하였지만 이로 인한 regimen의 교체나 사망은 없었다. 현재 National cancer comprehensive network의 guideline에는 oxaliplatin과 Irinotecan 모두 진행성 위암에서 일차 약제로 효과를 인정하고 있다.

결론으로 진행성 혹은 전이성 위선암에서 oxaliplatin과 irinotecan의 복합화학요법 모두 안전하고 유용하게 사용할 수 있으며 두 복합화학요법 간의 반응률이나 생존기간은 차이가 없었다. 혈액학적 부작용은 FOLFIRI군에서 더 많이 보고되었으나 수용할 수 있을 정도의 부작용으로 예후에는 영향이 없었다. 따라서 FOLFOX, FOLFIRI regimen 모두 진행성 혹은 전이성 위암에서 안전하고 유용한 치료 방법이다.

요 약

목적: 전이성 혹은 재발성 위선암에서 아직까지 타 약제보다 우월한 항암제가 없는 실정에서 oxaliplatin과 irinotecan을 각각 leucovorin (LV)과 5-FU와 병합 요법을 시행 후 그 효용성과 부작용을 비교해 보고자 하였다. **대상 및 방법:** 2003년 3월부터 2008년 3월까지 대전 지역의 단일 기관에서 수술이 불가능한 전이성 혹은 재발성 위선암으로 진단을 받은 환자 중 계측 가능한 병변을 가진 56명의 환자를 대상으로 의무기록을 바탕으로 후향 연구를 시행하였다. 2주 간격으로 oxaliplatin 100 mg/m², LV 100 mg/m²를 2시간에 걸쳐 정주한 후 5-FU 2400 mg/m²를 2일에 걸쳐 정주하였고 irinotecan 180 mg/m², 5-FU 400 mg/m²를 2시간에 걸쳐 정주 후 5-FU 600 mg/m²를 2일간 정주하였고 LV은 이들 동안 각

각 2시간에 걸쳐 20 mg/m²를 정주하였다. **결과:** 대상군의 평균 나이는 56.4세였고 남녀비는 36:20으로 남자가 많았다. ECOG 0이 26명, 1이 30명이었다. 계측 가능한 병변은 림프절이 31예, 간 18예, 난소가 5예였으며 폐와 부신이 각각 1예씩이었다. Oxaliplatin군은 30명, irinotecan군은 26명이었으며 두 군 간의 성별, 연령, ECOG performance 등은 차이가 없었다. Oxaliplatin군에서 CR이 1명(3.3%), PR이 12명(40%)으로 response rate는 43.3%였다. Irinotecan군은 CR이 2명(7.7%), PR이 10명(38.5%)으로 response rate는 46.2%였다. Time to progression은 median값이 oxaliplatin군에서 4개월이었으며 irinotecan군은 4.5개월이었으나 통계적으로는 의미가 없었다($p=0.994$). Overall survival은 각각 8.3개월과 9.7개월로 irinotecan군이 더 길었지만 역시 통계적 의미는 없었다($p=0.784$). 1년 후 생존율은 oxaliplatin군이 43.3%, irinotecan군이 34.6%였다. Grade 3/4의 hematologic toxicity는 oxaliplatin군에서 neutropenia가 4 case가 발생하였고 irinotecan군은 9 case가 발생하였다. Grade 3의 neuropathy가 oxaliplatin군에서 1예가 발생하였다. **결론:** Oxaliplatin과 irinotecan의 병합 요법 모두 전이성 및 재발성 위선암에서 안전하고 유용하게 사용할 수 있으며 두 치료의 효용성에는 유의한 차이가 없었다.

색인단어: 위선암, Oxaliplatin, Irinotecan

참고문헌

- Shimizu S, Tada M, Kawai K. Early gastric cancer: its surveillance and natural course. *Endoscopy* 1995;27:27-31.
- Kim JP, Kim YW, Yang HK, Nah DY. Significant prognostic factors by multivariate analysis of 3926 gastric cancer patients. *World J Surg* 1994;18:872-877.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
- Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-168.
- Kim YH. Chemotherapy for advanced gastric cancer: slow but further progress. *Cancer Res Treat* 2005;37:79-86.
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-267.
- Water JS, Norman A, Cunningham D, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: Result of randomized trial. *Br J Cancer* 1999;80:269-272.

8. Ajani HA, Van Gustem E, Moiseynko V, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667.
9. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.
10. Louvet C, Andre T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:4553-4548.
11. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:658-663.
12. De Vita F, Orditura M, Matano E, et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2005;92:1644-1649.
13. Tanizawa A, Fujimori A, Fujimori Y, et al. Comparison of topoisomerase I inhibition, DNA damage and cytotoxicity of camptothecin derivatives presently in clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:836-842.
14. Souglakos J, Syrigos K, Potamianou A, et al. Combination of irinotecan plus oxaliplatin as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: multicentre phase II trial. *Ann Oncol* 2004;15:1204-1209.
15. Pozzo C, Barone C, Szanto J, et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophago-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:1773-1781.
16. Park HS, Kim IH, Byun EK, et al. Three day regimen of fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic or recurrent gastric cancer. *Korean J Med* 2002;63: 61-68.
17. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, et al. Swedish council of technology assessment in health care. A systemic overview of chemotherapeutic effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40:309-326.
18. Mayer R. Gastrointestinal tract cancer. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, eds. *Harrison's principle of internal medicine*. Volume 1. 17th ed. New York: McGrawHill, 2008: 570-580.
19. Kearn B, Im SA, Han SW, et al. Modified FOLFOX-6 chemotherapy in advanced gastric cancer: results of phase II study and comprehensive analysis of polymorphism as a predictive and prognostic marker. *BMC Cancer* 2008;8:148.
20. Choi IS, Oh DY, Kim BS, Lee KW, Kim JH, Lee JS. Oxaliplatin, 5-FU, folinic acid as first-line palliative chemotherapy in elderly patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2007;39:99-103.
21. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: A federation francophone de cancerologie digestive group study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328.
22. Kim ST, Kang WK, Kang JH, et al. Salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for taxen- and cisplatin-refractory, metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1850-1854.
23. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
24. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX 4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter of the gruppo oncologico dell'italia meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-4875.
25. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229-237.