

ORIGINAL ARTICLE

진행성 위암에서 항암 화학 치료로 완전 반응을 보인 환자들의 복합 항암 화학요법의 독성과 효능의 비교 분석

김윤정, 고평곤, 김의식, 이수윤, 문희석, 이엄석, 성재규, 김석현, 이병석, 정현용

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실

Comparison of the Toxicities and Efficacies of the Combination Chemotherapy Regimens in Advanced Gastric Cancer Patients Who Achieved Complete Response after Chemotherapy

Yun Jeung Kim, Pyung Gohn Goh, Eui Sik Kim, Su Youn Lee, Hee Seok Moon, Eaum Seok Lee, Jae Kyu Sung, Seok Hyun Kim, Byung Seok Lee and Hyun Yong Jeong

Department of Internal Medicine, Chungnam National University, School of Medicine, Daejeon, Korea

Background/Aims: We retrospectively analyzed comparative toxicities and efficacies of chemotherapy regimens in advanced gastric cancer (AGC) patients who achieved complete response (CR) after chemotherapy.

Methods: We reviewed the medical records of 1,203 patients, who were pathologically diagnosed as AGC in a single center between January 2001 and October 2007. On the basis of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, CR was evaluated with abdominal computed tomography. Toxicities were evaluated using the National Cancer Institute's common toxicity criteria before each chemotherapy cycle.

Results: Among the 1,203 AGC patients enrolled in this study, 568 received chemotherapy and 635 received best supportive care. The major chemotherapy regimens were 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX), docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (DCF) and 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI). Among the 568 patients, 51 (9.0%) achieved CR (49 [8.6%] with FOLFOX [n=12], DCF [n=26], or FOLFIRI [n=11] and 2 [0.3%] with etoposide, leucovorin and 5-fluorouracil). For patients administered FOLFOX, DCF, and FOLFIRI, the median time to disease progression was 4 months (range, 1.8-59.5), 15 months (range, 2.9-31.2) and 10 months (range, 2.0-39.5), and the median survival times were 48 months (range, 5.9-74.0), 37 months (range, 14.0-86.0), and 30 months (range, 6.0-50.0), respectively. Grades 3-4 mucositis occurred mostly in patients administered DCF (n=8, 30.8%). Grades 3-4 leucopenia were observed in 1 (8.3%), 11 (42.3%), and 4 (36.4%) patients administered FOLFOX, DCF and FOLFIRI, respectively. No statistically significant differences were observed in the 3 regimens.

Conclusions: All 3 regimens (FOLFOX, DCF and FOLFIRI) were active and tolerable. Their efficacies and toxicities were not significantly different. (Korean J Gastroenterol 2011;58:311-317)

Key Words: Stomach cancer; Combination therapy; Treatment outcome; Drug toxicity

서론

건강 검진과 위 내시경의 보편화로 조기 위암의 진단율이 높아지며 자연히 위암에 대한 생존율도 상승하고 있으나, 여

전히 진행성 위암에 있어서는 환자의 대부분이 근치적 절제가 불가능한 상태로 진단받는 것이 현실이다. 더욱이 수술이 가능하다 하더라도 수술 후 재발이 흔해, 위암의 5년 생존율은 23%로 보고되고 있다.¹⁻⁴ 진행성 위암의 항암화학요법은 수술

Received March 28, 2011. Revised June 10, 2011. Accepted June 10, 2011.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 정현용, 301-721, 대전시 중구 대사동 640번지, 충남대학교 의학전문대학원 내과학교실

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

Financial support: None. Conflict of interest: None.

이 어려운 진행성 위암환자에서 수술 전후 보조요법, 고식적 요법으로 사용되지만, 치료 결과는 아직 논란이 있다. 그러나, 5-fluorouracil (5-FU)을 기반으로 하는 항암 화학요법이 최선의 보존적인 요법과 비교했을 때, 전체 생존율과 삶의 질 향상에 기여한다는 여러 논문 보고를 증거로 항암 화학요법의 필요성은 이미 인정되어 받아들여지고 있다.⁵⁻⁷ 진행성 위암에서 이미 수많은 2상과 3상 연구들이 시행되었으며, 이 연구들의 결과를 토대로 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin (FAM), 5-fluorouracil, doxorubicin and high dose methotrexate (FAMTX), etoposide, doxorubicin and cisplatin (EAP), etoposide, leucovorin and 5-fluorouracil (ELF), 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI), docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (DCF), 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX) 등과 같은 다양한 복합 화학요법들의 효능과 독성들이 보고되었다.⁸⁻¹⁷ 그러나 현재까지도 낮은 독성을 가지면서 효능이 높은 항암 화학요법이 확정되지 않아, 진행성 위암의 치료전략을 세우는 데 어려움이 있는 실정이다. 이전에 진행된 연구들은 치료 후 모든 치료반응에 해당되는 진행성 위암 환자들을 대상으로 각 요법 간 전체 생존율과 치료 반응률, 무진행 생존기간을 통한 비교를 보는 것이었으나, 완전 반응을 보인 환자들만을 대상으로 독성과 치료효과를 평가한 연구는 없었다.

이에 저자들은 완전 반응을 보인 환자들을 대상으로 하여 이들에게 시행되었던 복합 항암 화학요법의 경향을 알아보고, 이들 간의 생존율과 무진행 생존기간, 독성들을 비교 분석하여, 이 결과와 이전의 보고들을 비교 분석함은 물론 진행성 위암의 적절한 항암치료 전략을 세우는 데 도움을 주고자 이 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

이번 연구는 2001년 1월부터 2007년 10월까지 충남대학교 병원에서 조직학적으로 확진된 진행성 위암 환자 1,203명을 대상으로, 의무기록을 바탕으로 나이, 성별, 수행(performance), 내시경적 위암 분류, 위치, 분화도, 독성, 효능 등을 후향적으로 조사하였다. 이들 중 568명이 항암 화학요법을 시행받았고, 635명의 환자들이 최선의 보존적 요법을 시행받았다. 1,203명 중 523명이 수술을 시행받았고(43.5%), 수술 후 257명이 항암 화학요법을 병행하였음에도 재발하였다. 보존적 요법을 시행받은 환자들은 진단 당시 고령(65세 이상)이거나 수행상태가 좋지 않은 경우(Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance 3 혹은 4), 환자의 수술거부 등의 이유가 대부분이었다.

2. 치료 방법

FOLFOX군은 2주 간격으로 oxaliplatin 100 mg/m²과 leucovorin (LV) 100 mg/m²을 2시간에 걸쳐 정주한 후에 5-FU 2,400 mg/m²를 2일 동안 정주하였다. DCF군은 3주 간격으로 다음과 같이 투여하였다. Docetaxel의 과민반응을 예방하기 위한 전처치로, 투여 30분 전에 dexamethasone 10 mg, ranitidine 100 mg, pheniramine maleate 45 mg을 정주하였다. Docetaxel은 제 1일째 75 mg/m²의 용량을 3시간 동안 정주한 뒤에, cisplatin 60 mg/m²을 3시간 동안 정주하였고, 5-FU는 1일째부터 5일째까지 750 mg/m²으로 24시간 동안 지속적인 정주를 하였다. FOLFIRI 군에서는 2주 간격으로 irinotecan 180 mg/m², 5-FU 400 mg/m²을 2시간 동안 정주한 뒤에 5-FU 600 mg/m²을 22시간 동안 정주하여 2일간 투여받고 LV은 2일 동안 20 mg/m²을 2시간 동안 정주하였다.

3. 약물 용량 조절

대회 항암 화학요법 시행 전 말초 혈액 검사와 일반 화학 검사를 시행해서 절대 호중구 수치가 1,500/mm³ 이상, 혈소판 100,000/mm³ 이상, 혈청 AST와 ALT가 정상 기준치 상한선의 3배 이내, 혈청 creatinine이 1.5 mg/dL 이하인 경우에 치료를 시작하였다. 절대 호중구 수치가 1,500/mm³ 미만이거나 혈소판이 100,000/mm³ 이하인 경우에는 골수 기능을 회복할 때까지 항암 화학요법을 연기하였다. 그리고 치료 후에 National Cancer Institute's common toxicity criteria (NCI-CTC), grades 3-4에 해당하는 호중구 감소증이 발생하거나 발열이 동반된 호중구 감소증으로 치료를 한 뒤에 회복된 경우 다음 치료 시에 25% 감량하였다. Grades 3-4 점막염으로 인해 환자가 매우 힘들어 하거나 전신 상태가 악화되는 경우에도 25% 감량하여 투여하였다.

4. 완전 반응 판정

치료 효과는 3주기의 항암 화학요법 후에 복부 CT를 통해서 판정하였고 완전 반응의 정의는 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1에 의해서 표적 병소가 관찰되지 않고 병리학적 림프절이 10 mm 미만으로 감소하면 완전 반응으로 판단하였다.

5. 효능 평가

총 생존기간은 진단받은 날로부터 사망일 혹은 마지막 원인일로 정하였고 1년, 3년 생존율을 통해서 각 요법 간 비교를 하였다. 무진행 생존기간은 항암 화학치료 후에 완전 반응에 이른 날로부터 재발이나 병의 진행이 확인된 시점으로 정

하여 각 요법 간 비교를 하였다.

6. 독성 평가

항암 화학요법의 독성은 NCI-CTC Version 3.0 기준에 의해 항암 화학치료 후와 다음 치료 전에 평가하였다. 오심과 구토, 설사, hand foot syndrome, 손발 저림, 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증으로 나누어 평가하였다.

7. 통계 분석

통계 분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 각 항암제 치료군은 중앙값과 최소, 최대값의 범위로 표현하였으며, 각 군 간의 항목별 비교는 Kruskal-Wallis test와 Fisher's exact test를 통해 분석하였다. 총 생존기간과 무진행 생존기간은 Kaplan-Meier method를 적용하였다. 모든 p-value는 양측검정을 통해 산출하였으며, 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미있다고 판단하였다.

결 과

1. 환자의 특성

항암 화학요법을 시행받은 568명은 각각 FOLFOX 100명, DCF 189명, FOLFIRI 108명, ELF 95명, ECF 31명, FAMTX 3명, EAP 13명, Sunpla를 이용한 요법 29명으로 분포하였다. 이 중 51명만이 완전 반응에 도달하였고, 모두 1차 요법으로 시행받은 환자들이었다. 항암 화학치료 후에 완전 반응에 이른 환자들은 ELF 2/568명(0.3%), FOLFOX 12/568명(2.1%), DCF 26/568명(4.6%), 그리고 FOLFIRI 11/568명(1.9%) 등이었고 ECF, FAMTX, EAP, 그리고 Sunpla는 완전 반응을 보인 환자가 없었다(Fig. 1). 각 요법 간의 비교를 위해 소수인 ELF 2명을 제외한 FOLFOX, DCF, FOLFIRI 군 49명만을 대상으로 효능과 독성들을 비교하였다. 완전 반응에 도달한 49명 중에서 남자가 23명, 여자는 26명이었다. 대상군의 평균 나이는 FOLFOX군은 51세(범위, 41-77세), DCF 58세(범위, 35-75세), FOLFIRI 51세(범위, 37-75세)이었고 각 군 간의 통계학적 차이는 없었다. 평균 추적기간은 FOLFOX군이 36개월(범위, 6-74개월), DCF군이 39개월(범위, 14-86개월), FOLFIRI군이 30개월(범위, 8-50개월)로 각 군 간의 통계학적 차이는 없었다. ECOG 수행은 0-1에 해당하는 환자가 44명, 2에 속하는 환자는 4명, 그리고 전신상태가 비교적 좋지 못한 ECOG 3이 FOLFIRI군에서 1명 있었다. 치료 전 CEA 상승은 FOLFOX군에서 1명, DCF군에서 2명, FOLFIRI군에서 2명으로 조사되었다. 49명 중 1명을 제외하고는 항암 화학요법 전 위 전절제술(total gastrectomy) 혹은 위 아전절

제술(subtotal gastrectomy)을 시행받았다. 49명 중에서 34명(FOLFOX, n=7; DCF, n=21; FOLFIRI, n=6)은 수술 후 보조 요법(adjuvant chemotherapy)으로 항암 화학요법을 시행받았으며, 나머지 15명(FOLFOX, n=5; DCF, n=5; FOLFIRI, n=5)은 수술 후 재발하여 고식적 요법(palliative chemotherapy)으로 치료받았다. 병기는 American Joint Committee on Cancer 6차 분류에 의해 구분하였을 때 IB 1명, II 4명, IIIA는 7명, IIIB는 7명, IV는 30명으로 각 군 간 분포의 통계학적 차이는 없었다(p=0.566). 조직학적 분류는 선암(adenocarcinoma)이 44명, 인환세포암(signet ring cell carcinoma)이 1명, 그 외 암이 4명이었다. Borrmann type 분류에 있어서는 2형이 22명, 3형이 20명, 4형이 7명으로 역시 각 군 간의 차이는 없었으며(p=0.331), 2형이나 3형의 궤양형이 가장 많은 비중을 차지하였다. 병변의 위치는 모든 군에서 공통적으로 체부가 가장 많았고 다음이 전정부 순이었다. 그리고 49명 모두 각각의 요법들을 1차 요법으로 시행받는 경우였다(Table 1).

2. 치료 효과 비교

완전 반응 후 재발한 환자는 30명이며, 무진행 생존기간은 FOLFOX 4.0개월(범위, 1.8-59.5개월), DCF 15.0개월(범위, 2.9-31.2개월), FOLFIRI 10.0개월(범위, 2.0-39.5개월)이었다. 중앙 생존기간은 FOLFOX 48.0개월(범위, 5.9-74.0개월), DCF 37.0개월(범위, 14.0-86.0개월), FOLFIRI 30.0개월(범위, 6.0-50.0개월)이었다. 각 군별 1년/3년 생존율은 FOLFOX 75.0/58.0%, DCF 100/46.2%, FOLFIRI 90.9/45.5%였다. 1년 생존율은 세 군 간에 의미있는 차이를 보이나(p=0.035), 3년 생존율은 차이가 없었다(Fig. 2).

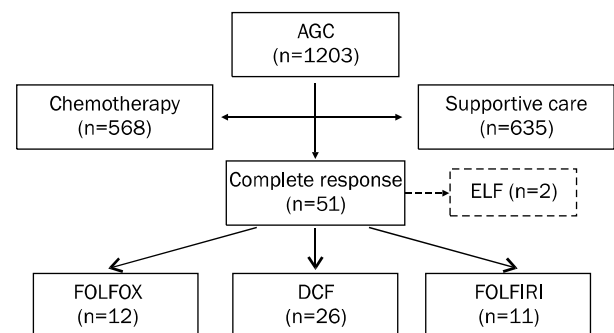


Fig. 1. Distribution of enrolled patients. Complete response was observed in 51 patients. Of these 51 patients, 2 were treated etoposide, leucovorin and 5-fluorouracil (ELF); therefore, we enrolled the remaining 49 patients who were treated with 5-fluorouracil-leucovorin-oxaliplatin (FOLFOX), docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil (DCF) and 5-fluorouracil-leucovorin-irinotecan (FOLFIRI). AGC, advanced gastric cancer.

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients with Complete Response

	FOLFOX (n=12)	DCF (n=26)	FOLFIRI (n=11)	p-value
Age (yr)	51 (41-77)	58 (35-75)	51 (37-75)	0.368
Sex (male : female)	10 : 2	8 : 18	5 : 6	0.303
Follow-up (months)	36 (6-74)	39 (14-86)	30 (8-50)	
Prior surgery				0.919
None	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	
Subtotal	5 (41.7)	10 (38.5)	4 (36.4)	
Total	7 (58.3)	15 (57.5)	7 (63.6)	
Pathological stage				0.566
Ib	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	
II	1 (8.3)	2 (7.7)	1 (9.1)	
IIIa	2 (16.6)	3 (11.5)	2 (18.2)	
IIIb	3 (25.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	
IV	6 (50.0)	16 (61.5)	8 (72.7)	
RO/R1/R2 resection				0.062
R0	11	23	6	
R1	1	3	5	
R2	0	0	0	
Borrmann type				0.331
B1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
B2	7 (58.3)	10 (38.5)	5 (45.5)	
B3	5 (42.7)	11 (42.3)	4 (36.4)	
B4	0 (0.0)	5 (19.2)	2 (18.2)	
Location of cancer ^a				
Antrum	3 (25.0)	10 (38.5)	2 (18.2)	
Body	7 (58.3)	17 (65.4)	3 (27.3)	
Cardia	2 (16.7)	1 (3.8)	2 (18.2)	
Angle	2 (16.7)	3 (11.5)	1 (9.1)	
Histologic classification				
Adenocarcinoma	11	24	9	
Signet ring cell type	0	0	1	
Other type	1	2	1	
CEA level before Tx				
Elevation	1	2	2	
Normal range	5	17	9	
Not checked	6	7	0	
Prior chemotherapy				
Yes	0	0	0	
No	12	26	11	

FOLFOX, group patients who treated with 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; DCF, group patients who treated with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil; FOLFIRI, group patients who treated with 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan.

Values are presented as median (range) or n (%).

^aLocations of cancer involved in multiple areas are counted in each site.

3. 독성 비교

위장관 독성 면에서 오심과 구토는 grades 3-4에 해당하는 환자가 FOLFOX군에서 1예(8.3%), DCF 군에서 8예(30.8%), FOLFIRI군에서 2예(18.2%)에서 보였고 설사는 DCF군에서 2예(7.6%), FOLFIRI군에서 1예(9.1%)로 조사되었으나, 각 군 별로 의미있는 차이가 없었다. Hand foot syndrome은 FOL-

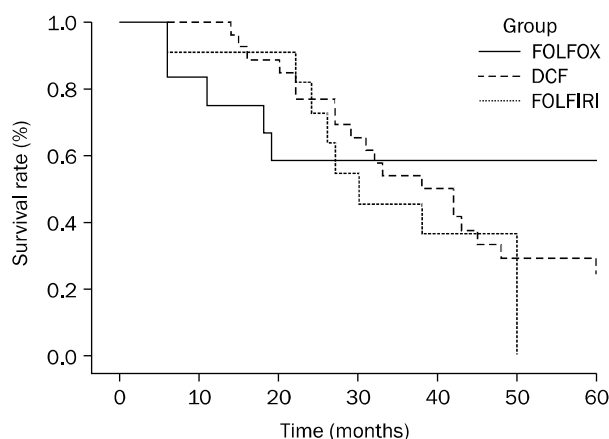


Fig. 2. Survival rates of patients according to regimens. Statistical difference among in 1-year survival rates ($p=0.035$), but no difference in 3-year survival rates was observed among the 3 regimen groups.

FOLFOX, 5-fluorouracil-leucovorin-oxaliplatin; DCF, docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil; FOLFIRI, 5-fluorouracil-leucovorin-irinotecan.

FOX군에서 1예(8.3%)만 호소하였으며, 손발 저림은 grade 1-2 정도로 FOLFOX군에 1예(8.3%), DCF군 5예(19.2%)에서 나타났다. 혈액학적 독성 면에서는 grades 3-4 정도의 백혈구 감소증이 FOLFOX군에서 1예(8.3%), DCF군에서 11예로 42.3%로 세 군 중 단연 높았으며, FOLFIRI군에서는 4예(36.4%)로 2번째로 높은 비중을 차지하였다. 세 군 간에 통계학적 차이는 없었으나($p=0.052$), DCF군이 혈액학적 독성이 높은 경향을 파악할 수 있었다. 즉, 각 요법 간 독성은 오심과 구토는 DCF, FOLFIRI, FOLFOX 순으로, 호중구 감소증도 역시 DCF, FOLFIRI, FOLFOX 순으로 많았다(Table 2, Fig. 3).

고 찰

우리나라는 위암의 발병률이 높은 나라에 속하며, 암으로 인한 사망률에 있어서도 2009년을 기준으로 위암이 3위에 속한다. 비록 국가 암검진 사업으로 조기 위암의 진단과 치료가 원활하게 이루어지고는 있으나, 높은 사망률의 대부분을 차지하고 있는 진행성 위암은 치료에 있어서 명확한 해답이 없는 상태이다. 항암 화학요법은 근치적 수술이 어렵거나 재발한 진행성 위암 환자에서 삶의 질 향상과 생존율 연장을 위해 고려되는 선택적 치료법이라 할 수 있다. 진행성 위암에서 각 요법 간 차이가 있으나 반응률은 29-70%로 다양하게 보고되고 있으며, 완전 반응은 3-4% 정도로 알려져 있다.^{18,19} 우리 연구에서는 완전 반응이 각각 FOLFOX 2.1%, DCF 4.6%, FOLFIRI 1.9%로 이전 연구 보고들과 비슷한 결과를 보였다. 치료효과 면에서는 중앙 생존기간이 FOLFOX 48.0개월, DCF

Table 2. Comparisons of Toxicity according to Chemotherapy Regimens

	FOLFOX (n=12)	DCF (n=26)	FOLFIRI (n=11)	p-value
ECOG performance				0.875
0	1 (8.3)	4 (15.4)	1 (9.1)	
1	11 (91.7)	18 (69.2)	9 (81.8)	
2	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	
3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Nausea/Vomiting				0.095
0	5 (41.7)	5 (19.2)	5 (45.5)	
1	6 (50.0)	11 (42.3)	4 (36.4)	
2	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	
3	0 (0.0)	6 (23.1)	2 (18.2)	
4	1 (8.3)	2 (7.7)	0 (0.0)	
Diarrhea				0.597
0	12 (100)	24 (92.3)	10 (90.9)	
1	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (9.1)	
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
4	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	
Hand foot syndrome				0.214
0	11 (91.7)	26 (100)	11 (100)	
1	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Tingling of limb				0.235
0	11 (91.7)	21 (80.8)	11 (100)	
1	1 (8.3)	3 (11.5)	0 (0.0)	
2	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	
Leukopenia				
0	10 (83.3)	12 (46.2)	6 (54.5)	
1	1 (8.3)	2 (7.7)	0 (0.0)	
2	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (9.1)	
3	1 (8.3)	3 (11.5)	4 (36.4)	
4	0 (0.0)	8 (30.8)	0 (0.0)	
Anemia				0.354
0	11 (91.7)	25 (96.2)	9 (81.8)	
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
2	1 (8.3)	1 (3.8)	2 (18.2)	
Thrombocytopenia				0.314
0	11 (91.7)	26 (100)	10 (90.9)	
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
2	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	

FOLFOX, 5-fluorouracil-leucovorin-oxaliplatin; DCF, docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil; FOLFIRI, 5-fluorouracil-leucovorin-irinotecan; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.
Values are presented as n (%).

37.0개월, FOLFIRI 30.0개월이었고 무진행 생존기간이 FOLFOX 4.0개월, DCF 15.0개월, FOLFIRI 10.0개월이었다. 1년/3년 생존율은 FOLFOX 75.0/58.3%, DCF 100/46.2%, FOLFIRI 90.9/45.5%의 성적을 보여 1년 생존율이 각 복합 화학요법 별로 의미있는 차이를 보였으나($p=0.035$), 3년 생존율은 차이가 없었다. FOLFOX 복합요법을 이용한 다른 연구들과 효능 면에서 비교하여, Zhao 등²⁰이 보고한 2상 연구에서는 이번 연구보다 oxaliplatin의 용량을 약간 낮추어서 시행하

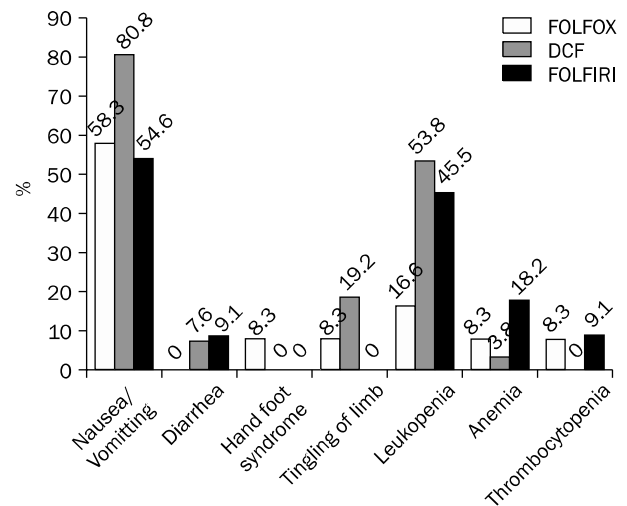


Fig. 3. Comparison of the toxicities of chemotherapy regimens. No statistical difference was observed among the 3 regimen groups. FOLFOX, 5-fluorouracil-leucovorin-oxaliplatin; DCF, docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil; FOLFIRI, 5-fluorouracil-leucovorin-irinotecan.

였을 때(85 mg/m^2) 완전 반응이 2명/46명(4.3%)으로 우리 연구보다 다소 높았으며 중앙 생존기간이 9.8개월, 무진행 생존기간이 6.2개월로 우리 연구보다 중앙 생존기간에 있어서 현저히 낮게 보고하였다. 또 다른 2상 연구에서는 완전 반응은 없었으며 중앙 생존기간은 ECOG 상태에 따라 10.8개월과 4.9개월이었고, 무진행 생존기간도 ECOG에 따라 5.1개월과 2.1개월로 보고하였다.²¹ 우리 연구보다 oxaliplatin 용량이 다소 낮았으며 ECOG 별로 분류하였기 때문에 정확한 비교는 어려우나, 평균으로 하였을 때 역시 중앙 생존기간에 있어서 낮은 성적을 보였다. 마지막으로 본 연구 기관과 동일 기관이면서 같은 용량을 사용한 Kang 등¹⁴이 보고한 3상 연구에서는 완전 반응이 1명/30명(3.3%)이었고 무진행 생존기간이 4개월로 우리 연구와 동일하였다. 그러나 위의 세 임상연구들의 대상군은 완전 반응에 도달한 환자의 치료 성적들이 아닌 부분 반응을 포함하여 중앙 생존기간을 조사한 것으로, 이번 연구가 완전 반응에 도달한 환자군만을 대상으로 한 점을 감안하였을 때 중앙 생존기간이 현저히 높은 것은 당연한 결과일 수 있다.

다음으로 docetaxel을 기초로 한 복합 regimen을 이용한 다른 임상연구와 이번 연구의 치료 성적을 비교하였을 때, Roth 등²²은 46명의 진행성 위암환자에서 이번 연구보다 용량이 다소 많은 docetaxel과 cisplatin으로 치료(85 mg/m^2 로 투여하다가 용량을 100 mg/m^2 으로 증량) 후에 완전 반응은 4.3% (2명/46명)으로 우리와 비슷하였고 완전 반응, 부분 반응, 안정 상태, 진행을 포함한 모든 환자의 무진행 생존기간은 6.6개월, 중앙 생존기간은 9개월로 보고하였다. 우리 연구에서 무진행 생존기간이 15개월, 중앙 생존기간이 37개월인

것에 비하면 의미있게 낮은 성적이지만 완전 반응에 도달한 환자들만 대상으로 하였기 때문에 정확한 비교는 하기 어려웠다. 또 다른 2상 연구에서 43명의 국소 진행성 위암과 전이 위암환자를 대상으로 docetaxel을 우리 연구와 동일한 용량으로 치료하였을 때, 완전 반응에 이른 환자가 4명(9.3%)으로 우리보다 나은 성적을 보였으나, 무진행 생존기간이 6.1개월, 중앙 생존기간이 10.4개월로 이번 연구와 많은 차이를 보였다.²³ 마지막으로 이번 연구와 동일 기관에서 Kang 등²⁴이 동일한 regimen, 동일한 용량으로 진행성 위암환자 51명을 대상으로 효과를 조사한 결과를 비교하였다. 51명의 환자 중에서 7명(13.7%)이 완전 반응을 보였고, 무진행 생존기간이 6.7개월, 중앙 생존기간이 14.6개월로 이번 연구와 많은 차이를 보였다. 이런 결과를 비교하였을 때 항암 화학치료로 완전 반응에 도달한 환자들이 부분 반응이나 진행을 보인 환자들보다 2배 이상 생존기간의 연장이 있음을 확인할 수 있었다.

마지막으로 FOLFIRI 요법의 치료효과 면에서 이번 연구보다 낮은 용량(irinotecan 150 mg/m², 5-FU 동일 용량)으로 진행성 위암환자 44명을 대상으로 한 Kim 등²⁵의 2상 연구에서 완전 반응은 3명으로 6.8% (3명/44명)이었고, 44명 전체 환자들을 대상으로 무진행 생존기간은 4.9개월, 중앙 생존기간은 10.3개월로 보고하였고 이번 연구와 비교하였을 때 완전 반응의 성적은 조금 우세하였으나 무진행 생존기간과 중앙 생존기간에 있어서는 짧았다. Li 등²⁶이 보고한 2상 연구에서는 26명의 국소 진행 암과 전이 암 환자에서 우리 연구와 동일한 용량으로 치료하였으나 완전 반응은 없었다(0%). 전체 환자들의 치료 성적은 무진행 생존기간 6.8개월, 중앙 생존기간 11.2개월로 보고하였고 이는 역시 완전 반응만을 대상으로 한 이번 연구보다 중앙 생존기간이 1/3 정도로 낮은 성적이었다. 또한 1년 생존율도 34.6%로 보고하여 90.9%를 보인 우리 연구와 큰 차이를 보였다. Assersohn 등²⁷에 의한 2상 연구에서 2차 요법으로 진행성 위암과 식도암에서 irinotecan을 동일 용량으로 투여하였을 때 중앙 생존기간을 6.4개월로 보고하였고, 이는 이번 연구의 중앙 생존기간에 비해 현저히 짧음을 알 수 있었다.

각 복합 화학요법 간 독성은 grades 3/4 백혈구 감소증이 DCF (42.3%), FOLFIRI (36.4%), FOLFOX (8.3%) 빈도로 발생하였으며, 이는 종전의 2상, 3상 연구들에서 보고한 독성의 빈도와 큰 차이는 없었고, 이들 요법 중에서 DCF가 치료 후에 혈액학적 독성을 주의깊게 추적관찰할 필요가 있을 것으로 생각되며 grades 3/4에 해당하는 오심과 구토도 역시 DCF (30.8%), FOLFIRI (18.2%), FOLFOX (8.3%)로 호발하여, DCF 치료 전후에 항구토제 투여 등의 적절한 전처치가 요구된다. 그러나 이와 같은 독성으로 인한 사망은 없었으며, 충분

한 전후 처치를 한다면 환자가 수용할 수 있을 것으로 생각된다.

이번 연구의 제한점으로는 의무기록을 바탕으로 하는 후향적 연구라는 점과 완전 반응만을 대상으로 해서 각 요법 간 환자군이 많지 않았다는 점을 들 수 있다. 그러나, 이번 연구는 단일기관에서 항암 화학요법 후에 완전 반응을 보인 환자들을 대상으로 각 복합 항암 화학요법의 치료성과 부작용을 비교해 보았다는 점에 있어 의의가 있다고 하겠다.

결론으로 각 요법 간에 1년 생존율을 제외하고 차이가 없으므로, 진행성 위암환자에서 현재 주로 투여되고 있는 FOLFOX, DCF, FOLFIRI는 모두 안전하고 유용하다. 특히 완전 반응을 얻은 환자군들에서 이들 간의 효과와 독성을 비교하였을 때 전체 반응군을 대상으로 시행되었던 종전 연구보다 현저히 높은 생존기간을 확인하였으며, 이는 치료 후에 완전 관해 획득 유무가 좋은 예후를 예측하는 지표로서 어느 정도 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

목적: 진행성 위암에서 완전 반응에 이른 환자만을 대상으로 하여 FOLFOX, DCF, FOLFIRI 간의 효과와 독성들을 분석해서 전체 반응군을 대상으로 한 종전의 연구들과 비교하고자 하였다.

대상 및 방법: 2001년 1월부터 2007년 10월까지 충남대학교 병원에서 진행성 위암으로 조직학적 진단을 받고 FOLFOX, DCF, FOLFIRI 후에 완전 반응을 보인 49명을 대상으로 하였고 DCF는 3주마다, FOLFOX, FOLFIRI는 2주마다 치료해서 복부 CT를 통해서 치료 효과를 판단하였다. 독성은 NCI-CTC로 평가하였다.

결과: 49명 모두 1차 요법으로 시행받은 환자였으며 치료 효과 면에서 중앙 생존기간이 FOLFOX 48개월, DCF 37개월, FOLFIRI 30개월이었고, 무진행 생존기간이 FOLFOX 4개월, DCF 15개월, FOLFIRI 10개월이었다. 1년/3년 생존율은 FOLFOX 75/58.3%, DCF 100/46.2%, FOLFIRI 90.9/45.5%의 성적을 보여 1년 생존율이 각 복합 화학요법 별로 의미있는 차이를 보였으나(p=0.035) 3년 생존율은 차이가 없었다. 각 요법 간 독성은 오심과 구토는 DCF, FOLFIRI, FOLFOX 순으로 많았고, 호중구 감소증도 역시 DCF, FOLFIRI, FOLFOX 순으로 많았다.

결론: 각 요법 간에 1년 생존율을 제외하고 차이가 없으므로 진행성 위암 환자에서 현재 주로 투여되고 있는 FOLFOX, DCF, FOLFIRI는 모두 안전하고 유용하다.

색인단어: 위암, 복합 요법, 치료 결과, 약물 독성

REFERENCES

1. Souglakos J, Syrigos K, Potamianou A, et al. Combination of irinotecan (CPT-11) plus oxaliplatin (L-OHP) as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: a multi-centre phase II trial. *Ann Oncol* 2004;15:1204-1209.
2. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al; EUROCARE Working Group. EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 5):v128-149.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
4. Wöhrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1585-1595.
5. Glimelius B, Ekström 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.
6. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72:37-41.
7. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587-591.
8. Kim NK, Park YS, Heo DS, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;71:3813-3818.
9. Vanhoefter U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2648-2657.
10. Kulig J, Kolodziejczyk P, Sierzega M, et al. Adjuvant chemotherapy with etoposide, adriamycin and cisplatin compared with surgery alone in the treatment of gastric cancer: a phase III randomized, multicenter, clinical trial. *Oncology* 2010;78:54-61.
11. Sparano JA, Schwartz EL, Salva KM, Pizzillo MF, Wadler S, Wiernik PH. Phase II trial of etoposide, doxorubicin (Adriamycin), and cisplatin (EAP regimen) in advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1990;13:374-378.
12. Petrioli R, Sabatino M, Roviello F, et al. Folinic acid, 5-fluorouracil and etoposide after curative resection for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1626-1630.
13. Li J, Lu M, Shen L, Zhang XD, Li Y. Oxaliplatin-based regimen for the treatment of advanced or metastatic gastric/esophagogastric junction cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2009;31:933-936.
14. Kang SH, Kim JI, Moon HS, et al. Oxaliplatin and leucovorin plus fluorouracil versus irinotecan and leucovorin plus fluorouracil combination chemotherapy as a first-line treatment in patients with metastatic or recurrent gastric adenocarcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:26-32.
15. Louvet C, André 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;20:4543-4548.
16. 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.
17. 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.
18. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69.
19. Cervantes A, Roselló S, Roda D, Rodríguez-Braun E. The treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 5):v103-v107.
20. Zhao JG, Qiu F, Xiong JP, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2009;20:281-286.
21. Kim YS, Hong J, Sym SJ, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX-4) combination chemotherapy as a salvage treatment in advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2010;42:24-29.
22. Roth AD, Maibach R, Martinelli G, et al. Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC): an effective drug combination in gastric carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), and the European Institute of Oncology (EIO). *Ann Oncol* 2000;11:301-306.
23. Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, et al. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2001;12:47-51.
24. Kang SH, Kim JI, Goh PG, et al. Docetaxel-Cisplatin-5-FU combination chemotherapy as a first-line treatment in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:157-163.
25. Kim BG, Oh SY, Kwon HC, et al. A phase II study of irinotecan with biweekly, low dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFIRI) as first line therapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33:246-250.
26. Li Q, Chen J, Zhao X, et al. A pilot study of irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin for the treatment of Chinese patients with locally advanced and metastatic gastric cancer. *Tumori* 2009;95:432-437.
27. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69.