

ORIGINAL ARTICLE

# 진행성 위암 환자에서 1차 치료 실패 후 2차 요법으로 FOLFIRI 병합화학약물 치료의 효과와 안정성

권혜정, 박무인, 박선자, 문 원, 김성은, 이혜원, 최윤정, 김재현

고신대학교 의과대학 내과학교실

## Efficacy and Safety of FOLFIRI after Failure of FOLFOX-4 in Advanced Gastric Cancer

Hye Jung Kwon, Moo In Park, Seun Ja Park, Won Moon, Sung Eun Kim, Hae Won Lee, Youn Jung Choi, and Jae Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

**Background/Aims:** The purpose of this study was to investigate the efficacy and safety of irinotecan based FOLFIRI chemotherapy as a second-line treatment after failure of FOLFOX-4 chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.

**Methods:** Fifty-two patients who were pathologically diagnosed with unresectable gastric cancer and received FOLFIRI chemotherapy after failure of FOLFOX-4 chemotherapy between September 2005 and February 2012 were enrolled in this study. Data were collected by retrospectively reviewing the medical records. The response to chemotherapy was assessed every 3 cycles by World Health Organization criteria and long term survival was analyzed. The toxicities were evaluated for every course of chemotherapy according to National Cancer Institution (NCI) toxicity criteria version 3.0.

**Results:** Median age of the patients was 57 years. Median overall survival (OS) and time to progression (TTP) were 7.8 and 5 months, respectively. The number of patients showing complete remission, partial remission, stable disease, and progressive disease were 0 (0.0%), 9 (17.3%), 30 (57.7%), and 13 (25.0%), respectively. The overall response rate was 17.3%. During a total of 345 cycles, anemia worse than NCI toxicity grade 3 occurred in 2.9%, leukopenia in 20.3%, neutropenia in 12.2%, and thrombocytopenia in 1.5%. Patients with less organ involvement by metastasis, less than 34 U/mL of CA 19-9 and good responsiveness to third cycle of second line chemotherapy were associated with longer OS and TTP.

**Conclusions:** FOLFIRI chemotherapy has a modest efficacy with acceptable toxicities in patients with advanced gastric cancer as a second-line treatment. Further well-controlled studies are needed to elucidate the efficacy of FOLFIRI chemotherapy as second-line treatment in patients with advanced stomach cancer. (Korean J Gastroenterol 2015;66:10-16)

**Key Words:** FOLFIRI protocol; Advanced gastric carcinoma; Second line chemotherapy; FOLFOX-4 protocol

## 서 론

우리나라는 위암의 발병률이 높은 나라에 속하며, 세계적으로 위암의 발생률과 사망률은 점차 감소하는 추세이지만 여전히 네 번째로 발생 빈도가 높고 두 번째로 사망률이 높은 암이다.<sup>1</sup> 최근 조기 진단으로 인해 완전 절제의 비율이 높아졌지만, 많은 환자들이 여전히 처음 진단 당시 이미 수술이 불가

능하거나 원격 전이가 있는 경우가 많고, 완전 절제 후에도 국소 재발 또는 원격 전이 및 재발이 흔하다.<sup>2</sup> 항암화학치료는 최적의 보존 치료에 비해 진행성 위암에서 삶의 질을 향상시키고 생존율을 향상시키는 것으로 알려져 있다.<sup>3-6</sup> 현재 5-fluorouracil (5-FU)와 platinum 병합요법이 1차 항암치료 요법으로 널리 이용되고 있다.<sup>7-9</sup>

그렇지만 항암치료를 받는 반수의 환자에서 항암치료에 반

Received April 10, 2015. Revised May 12, 2015. Accepted May 15, 2015.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박무인, 602-702, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Moo In Park, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea. Tel: +82-51-990-5061, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: mipark@ns.kosinmed.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

응을 하지 않고, 반응을 하는 환자의 대다수도 결국에는 암이 재발하거나 진행하게 된다.<sup>10</sup> 1차 항암치료에 실패하면 많은 환자들이 2차 항암치료를 받게 되지만, 현재까지 전이성 위암의 항암치료에 대해 정립된 바가 없고, 또한 2차 항암치료를 시행하였을 때 생존율에 유리한 영향을 미치는 인자에 대해서도 연구가 미미한 실정이다. 이에 저자들은 수술 절제가 불가능한 전이성 위암 환자들에서 1차 항암치료로 FOLFOX-4 요법을 시행한 이후 2차 항암치료로 FOLFIRI 병합화학요법을 시행하였을 때의 효과 및 안정성에 대해 알아보고, 반응에 영향을 미치는 인자들에 대한 분석도 함께 시행해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

이번 연구의 대상은 2005년 9월부터 2012년 2월까지 고신대학교 복음병원에서 병리조직학적으로 위선암이 확진되고 진단 당시 근치적 절제가 불가능한 진행성 위암으로 진단받은 환자 중에서 1차 요법으로 FOLFOX-4 병합화학요법을 받고, 실패하여 이후 2차 요법으로 FOLFIRI 병합화학요법을 시행한 환자 총 52명을 대상으로 하였다. 대상 환자의 연령 기준은 26세 이상 78세 이하로, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 기준으로 활동도가 0-2에 해당하며, 혈액 검사에서 절대 호중구수  $1,500/\mu\text{L}$  이상, 검사실 소견에서 혈청 빌리루빈이  $2.0 \text{ g/dL}$  이하, 간기능 검사(AST/ALT)가 정상 범위의 2배 이하, 신기능 검사에서 혈중 크레아티닌이  $2.0 \text{ mg/dL}$  이하인 환자들을 대상으로 하였다. 위암 외에 다른 암의 병력이 있는 환자는 제외하였고, 치료 전 모든 환자들로부터 동의서를 받았다. 이 연구는 의무기록을 통한 후향 조사로 이루어졌고 고신대학교 복음병원 임상시험 및 의학연구 윤리심사위원회의 승인을 받고 진행하였으며 윤리 규정을 준수하였다(Kosin University Gospel Hospital IRB No. 91961-ABG-14-021).

### 2. 방법

#### 1) 치료 방법 및 약물 용량 조절

1차 요법으로 시행한 FOLFOX-4 병합화학요법은 제1일에 체표면적(body surface area, BSA)당 oxaliplatin  $85 \text{ mg}$ 을 2시간 동안 정주하였으며, leucovorin은 제1일에 BSA당  $200 \text{ mg}$ 을 2시간 동안 정주하였다. 5-FU는 BSA당  $400 \text{ mg}$ 을 일시 주입(bolus)으로, BSA당  $600 \text{ mg}$ 을 22시간 동안 지속 주입하는 방법으로 2일간 투여하였으며 2주 간격으로 시행하였다. 2차 요법으로 시행한 FOLFIRI 병합화학요법은 제1일에 irinotecan을 BSA당  $160$  또는  $180 \text{ mg}$ 을 2시간 동안 정주하고, leucovorin이나 5-FU는 FOLFOX-4 병합화학요법과 동일

하게 주입하였으며, 2주 간격으로 시행하였다. 항암치료 7일과 14일 뒤에 혈액 검사를 시행하여 절대 호중구 수치가  $1,500/\text{mm}^3$  미만일 경우 granulocyte colony stimulating factor를 투여하였고, 혈소판  $100,000/\text{mm}^3$  이하, 호중구 수치  $1,500/\text{mm}^3$  미만, 비혈액학적인 합병증이 심할 경우에는 항암치료를 연기하였다. 발열이 동반된 호중구 감소증이 있거나, National Cancer Institute (NCI) 독성 기준 grade 3 이상의 호중구 감소증, 혈소판 감소증이 3일 이상 지속되거나, ECOG 2 이상의 전신 상태가 좋지 않은 경우 다음 번 주기에서 모든 약물 용량을 20-25% 감량 후 항암치료를 지속하였다.

#### 2) 치료 효과의 판정 및 독성 평가

대상 환자는 치료 시작 전에 병력조사, 신체 검진, 일반혈액 검사, 간 및 신기능 검사, 심전도 검사, 흉부방사선 검사, 위내시경 검사, 대장내시경 검사, 복부 전산화단층촬영으로 전이 병소의 위치, 범위, 진행 정도를 결정하였다. 매 주기마다 치료 시작 전에 신체 검진 및 흉부방사선 검사, 일반혈액 검사와 혈액화학 검사를 시행하였다. 복부 전산화단층촬영은 일반적으로 3주기 후 실시하였고, 진행이 의심되는 경우에는 주기와 상관없이 실시하기도 하였다. 반응 판정은 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 기준에 따라 완전반응, 부분반응, 불변, 진행으로 구분하여 평가하였다. 이때 뚜렷한 전이 병변이 있는 경우에는 전이 병변 또는 림프절을 기준으로 하였고, 측정 가능한 전이 병변이 없는 경우에는 위 병변으로 계측하였다. 반응률은 완전반응과 부분반응의 합으로 정의하였고, 질병통제율은 완전반응, 부분반응, 불변의 합으로 정의하였다. 총 생존기간은 FOLFIRI 병합요법을 시행한 첫 날부터 사망한 날 또는 생존한 경우 마지막 내원일까지로 정의하였고, 반응지속기간은 FOLFIRI 항암화학요법 시작일부터 악화 또는 사망일, 악화되지 않은 경우에는 마지막 내원일 또는 항암치료를 중단하고 보존 요법으로만 치료하기로 결정한 날까지로 정의하였다. 독성은 매 주기마다 평가하였으며, NCI 독성 기준 version 3.0을 기준으로 하였다.

### 3. 통계 분석

통계 분석은 PASW Statistics 소프트웨어 ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, 항암제 치료군은 중앙값과 최소, 최대값의 범위로 표현하였고, 각 군 간의 항목별 비교는 Fisher's exact test를 통해 분석하였다. 무진행 생존기간과 총 생존기간은 Kaplan-Meier method를 적용하였다. 모든 p값은 양측검정을 통해 산출하였으며, log-rank test를 사용하여 검정하였고, 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미가 있는 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상의 특성

이번 연구에 등록된 총 52명의 환자 중 남자는 35명, 여자는 17명이었고, 대상 환자의 중앙 연령은 57세(26-78세)였다. 환자들의 전신 상태는 ECOG 기준으로 0-1에 해당하는 환자가 22명(42.3%)이었고, ECOG 2에 해당하는 환자가 30명(57.7%)이었다. 모든 환자는 연구를 시작할 당시에 1개 이상의 전이 병변이 존재하였다. 2차 치료로 FOLFIRI 병합요법을 시작할 당시 전이의 개수는 1인 경우 16명(30.8%), 2 이상이 36명(69.2%)이었다. 전이 위치는 림프절, 간, 복막, 뼈, 폐 등이었고, 림프절과 간에서 다른 부위에 비해 전이 빈도가 높았다. 세포 분화도에 따라 구분하였을 때, 고등급에서 중간등급(well to moderate differentiation)이 16명(30.8%), 저등급(poor differentiation) 또는 반지 모양 세포형(signet ring cell)이

25명(48.1%), 그리고 미분화형(undifferentiation)이 11명(21.2%)이었다. 그 외에 2차 항암치료를 시작하기 전에 혈색소, 암배아항원(CEA), CA 19-9, 알부민 등을 평가하였으며, 1차 항암치료에서 time to progression (TTP)의 중앙값(7.9개월)에 따라 중앙값보다 높은 그룹과 낮은 그룹으로 나누어 2차 항암치료를 미치는 영향에 대해서도 평가하였다(Table 1). 총 52명의 환자에서 전체 345회의 항암 요법이 시행되었다.

### 2. 치료 반응

대상 환자군의 치료 반응은 첫 3주기 치료 후의 반응으로 알아보았다. 완전 관해는 한 명도 없었고, 부분 관해가 9예(17.3%), 불변이 30예(57.7%), 진행이 13예(25.0%)였다. 반응률은 17.3%, 질병통제율은 75.0%였다(Table 2). 연구에 포함된 환자 총 52명의 총 생존기간의 중앙값은 7.8개월(6.6-9.0개월)이었으며, 반응 지속기간은 5.0개월(2.3-7.7개월)이었다(Fig. 1). 2차 치료에서 생존율에 영향을 미칠 수 있는 예후인자들을 알아보기 위해 분석을 시행하였다. 전이의 개수가 한 군데일 때가 두 군데 이상일 때와 비교해서 총 생존기간(13개월 vs. 7.2개월,  $p=0.018$ )과 반응 지속기간(8.1개월 vs. 4.4개월,  $p=0.039$ )이 모두 증가하는 것이 통계적으로 유의하였다. 또한, 암 표지자인 CA 19-9가 수치가 34 U/mL 이하로 정상인 군이 34 U/mL 이상으로 증가되어 있는 군과 비교하여 총 생존기간(11.7개월 vs. 4.9개월,  $p=0.001$ )과 반응 지속기간(9.5개월 vs. 3.1개월,  $p\leq 0.001$ )이 유의하게 증가하였다. FOLFIRI 요법을 처음 3주기 시행한 이후 반응률에 따른 생존율을 측정하였는데, 진행하지 않은 군(non progression)과 진행한 군의 총 생존기간(11개월 vs. 3.9개월,  $p=0.001$ )과 반응 지속기간(8.2개월 vs. 1.7개월,  $p\leq 0.001$ ) 역시 유의하게 증가하는 것을 확인하였다(Table 3). Cox 다변량 분석에서는 전이의 개수가 2개 이상인 경우, 항암치료 시행 당시의 CA 19-9 수치가 34 U/mL보다 높았던 경우, 2차 항암치료의 첫 3주기의 반응이 좋지 않았던 경우에 총 생존기간과 반응 지속기간이 유의하게 감소하였다(Table 4).

한편, 진행성 위암의 생존율에 미치는 영향을 알아보기 위한 여러 인자들 중에서, ECOG 활동도, 나이, 성별, 전이 장

**Table 1.** Baseline Characteristics

Characteristic	Patient
Sex (male:female)	35 (67.3):17 (32.7)
Age (yr)	57 (26-78)
ECOG	
0-1	22 (42.3)
2	30 (57.7)
Metastatic number at beginning of 2nd line chemotherapy	
1	16 (30.8)
$\geq 2$	36 (69.2)
Metastatic lesion at beginning of 2nd line chemotherapy	
Lymph node only	16
Liver	16
Peritoneum	13
Bone	6
Lung	4
Differentiation	
Well-moderate	16 (30.8)
Poor or signet ring cell	25 (48.1)
Undifferentiated	11 (21.1)
Hemoglobin (g/dL)	
$\geq 12$	13 (25.0)
$< 12$	39 (75.0)
CEA level	
Elevated	29 (55.8)
Normal range	23 (44.2)
CA 19-9 level	
Elevated	20 (38.5)
Normal range	32 (61.5)
Albumin level	
Normal range	39 (75.0)
Decreased	13 (25.0)
TTP under 1st line chemotherapy	
$<$ Median value (7.9 mo)	18 (34.6)
$\geq$ Median value (7.9 mo)	34 (65.4)

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

**Table 2.** Treatment Response to FOLFIRI Chemotherapy

Response <sup>a</sup>	Patient
Complete remission	0 (0)
Partial remission	9 (17.3)
Stable disease	30 (57.7)
Progressive disease	13 (25.0)
Response rate	17.3
Disease control rate	75.0

Values are presented as n (%) or percent only.

<sup>a</sup>World Health Organization criteria.

소, 조직세포의 분화도, 혈색소, CEA, 그리고 알부민은 총 생존기간과 반응 지속기간에 통계적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 분석되었다.

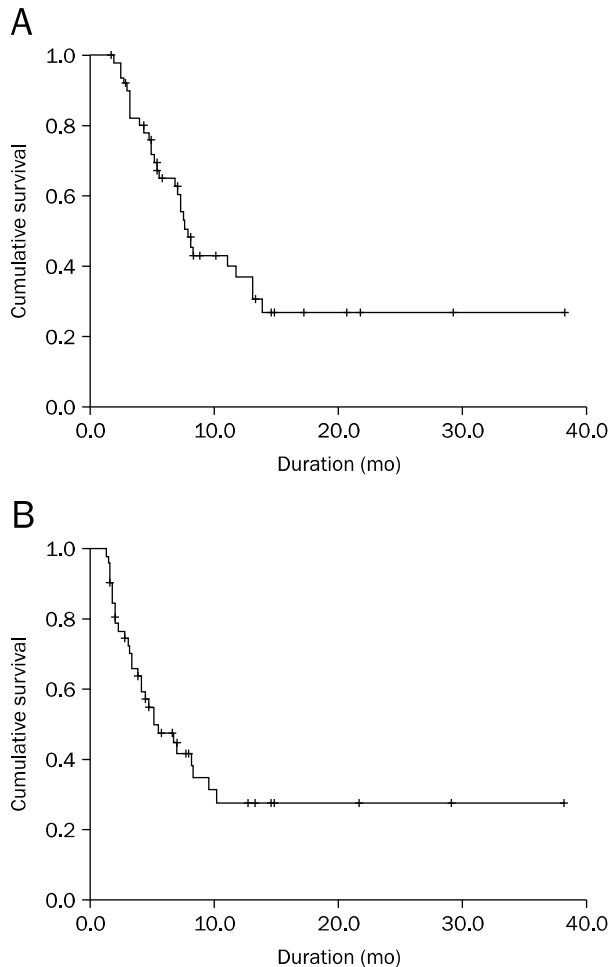
### 3. 부작용

독성이나 부작용으로 인한 사망은 이번 연구에서는 관찰되지 않았다. 가장 흔한 부작용은 빈혈 319회(92.5%) 였다. 전체

항암요법 345회 중 grade 3 이상의 빈혈은 10회(2.9%)였고, 백혈구 감소증은 총 70회(20.3%)였다. Grade 3 이상의 호중구 감소증은 42회(12.2%)였으며, 혈소판 감소증은 5회(1.5%)였다. 발열이 동반된 호중구 감소증은 2회 있었고, 총 345회의 항암요법 중에서 용량 감량은 114회에서 시행하였다. 용량 감량과 치료 지연의 가장 주된 이유는 주로 호중구 감소증과 전신무력감을 동반한 식욕부진 등으로 인한 환자의 요청이었다. 하지만, 치료 지연을 유발할 만한 설사는 관찰되지 않았으며, 독성으로 인해 약제를 변경한 경우는 없었다(Table 5).

## 고찰

최근 무작위 3상 임상시험에서 전이성 위암에서 1차 항암 화학요법 후에 진행된 환자를 대상으로 최적의 지지요법에 비해서 2차 항암화학요법을 하는 것이 유의하게 생존기간이 연



**Fig. 1.** Overall survival and progression free survival of patients after FOLFIRI combination therapy. (A) The median overall survival was 7.8 months (95% CI, 6.6-9.0). (B) The median time to progression was 5 months (95% CI, 2.3-7.7).

**Table 3.** Prognostic Factor according to Univariate Analysis

Variable	Overall survival		Time to progression	
	Duration (mo)	p-value	Duration (mo)	p-value
Number of metastasis		0.018		0.039
1	13.0		8.1	
≥ 2	7.2		4.4	
CA 19-9		0.001		≤ 0.001
≤ 34 U/mL	11.7		9.5	
> 34 U/mL	4.9		3.1	
Diseases progression		0.001		≤ 0.001
CR/PR/SD	11.0		8.2	
PD	3.9		1.7	

CR, complete remission; PR, partial remission; SD, stable disease; PD, progression disease.

**Table 5.** Toxicity Profiles of FOLFIRI (per Patient)

Hematologic toxicities	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Leukopenia	121 (35.1)	42 (12.2)	33 (9.6)	37 (10.7)
Neutropenia	104 (30.1)	55 (15.9)	34 (9.9)	8 (2.3)
Anemia	207 (60.0)	102 (29.6)	9 (2.6)	1 (0.3)
Thrombocytopenia	117 (33.9)	14 (4.1)	4 (1.2)	1 (0.3)

Values are presented as n (%).

**Table 4.** Prognostic factor according to Cox Multivariate Analysis

Variable	Overall survival		Time to progression	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
No. of metastasis (≥ 2 vs. 1)	4.677 (1.170-12.793)	0.003	2.792 (1.004-7.763)	0.049
CA 19-9 (≤ 34 vs. > 34)	2.145 (1.039-4.430)	0.039	2.784 (1.211-6.403)	0.016
Disease progression (PD vs. CR/PR/SD)	5.791 (2.356-14.238)	≤ 0.001	42.445 (11.023-163.442)	≤ 0.001

PD, progression disease; CR, complete remission; PR, partial remission; SD, stable disease.

장되어,<sup>11-13</sup> 2차 항암요법이 환자의 생존율을 높일 수 있는 방법으로 여겨지고 있다. 진행성 위암의 보존적 항암치료에 대해서 현재까지 정립된 바가 없어 1차뿐 아니라 2차 항암요법에 대해서도 여러 약제에 대한 연구가 진행되고 있지만, 효능과 독성에 대한 연구는 아직까지 부족한 실정이다. 이번 연구는 후향 연구로, 1차 치료로 다양한 복합 요법을 시도하였던 다른 연구들과 비교하면 1차 항암치료로 한국에서 보편적으로 선택하는 FOLFOX-4 요법을 시행하고, 2차 항암치료로 FOLFIRI 요법을 시행한 경우로만 한정하여 2차 항암치료에서 FOLFIRI 요법의 효과와 안정성에 대해 분석하였다. 1차 치료와 2차 치료를 단일화하여 효능과 독성에 대해 항암제간 약물 상호작용이나 바이어스의 개입을 최소화하고자 하였고 예후에 영향을 미치는 인자들에 대한 분석도 함께 시행하였으며, 앞서 시행된 국내의 연구와 비교하여 치료 반응률과 합병증 발생률의 차이를 조사하였다.

본 연구에서 2차 요법으로 FOLFIRI를 시행하였을 때, 치료 반응률은 17.3%, 질병통제율은 75.0%로 조사되었고, 총 생존기간은 7.8개월, 반응 지속기간은 5개월이었다. Irinotecan, taxane, oxliplatin, 경구용 5FU를 근간으로 한 병용요법으로 2차 항암요법의 효과를 본 기존의 연구들의 치료 성적은 대체로 반응률은 4-38%, 총 생존기간은 3.5-10.9개월, 반응 지속기간은 2.5-5.0개월이었다.<sup>14-16</sup> 국내의 다른 연구들과 비교하면 치료 반응률과 총 생존기간은 비슷하게 조사되었으나, 질병통제율과 반응 지속시간이 약간 길게 조사되었다 (Table 6). 이번 연구와 Kim 등<sup>17</sup>의 연구에서는 WHO criteria를 사용하였고, 다른 연구<sup>18-20</sup>에서는 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria를 사용하였다는 차이가 있으며, ECOG 활동도에 대한 평가가 연구자간 차이가 있을 것으로 생각된다. 또한 연구마다 irinotecan이나 5-FU의 용량이나 주입방식에 차이가 있으며, 이전 연구에서는 1차 치료의 종류는 제한하지 않고 2차 치료로 FOLFIRI를

사용한 경우에 대해 분석하였는데, 1차 치료에 사용한 항암제와 2차 치료로 사용한 약제간 상호반응에 의해 연구결과에 차이가 발생할 수 있을 것이다. 전이성 대장암에서 1차 항암치료로 FOLFOX-4 요법을 시행한 뒤 실패하였을 때, 2차 항암치료로 FOLFIRI를 시행할 경우, 1차와 2차에서 5-FU가 동일한 요법으로 포함되어 이의 효과에 대해 의문을 제기한 보고가 있었다.<sup>21,22</sup> 전이성 위암에서도 1차로 FOLFOX-4 요법을 시행하고 2차로 FOLFIRI 요법을 시행할 때 동일한 용량과 투입법의 5-FU가 적용되는데, 약제간 상호작용과 더 나은 조합에 대해 알기 위해서 단일 약제와 5-FU/leucovorin의 비교연구와 병합요법에 대한 비교연구가 향후 더 이루어져야 할 것이다.

전이성 위암 환자 중 1차 항암요법이 실패한 환자에서 2차 항암치료가 최적의 지지치료에 비해 생존기간을 연장시키는 것으로 보고되었지만, 모든 환자에서 동일한 효과가 나타나지는 않기 때문에 2차 항암치료의 생존 연장 효과를 기대할 수 있는 환자를 선택하는 것이 중요하다. 따라서 이번 연구에서는 2차 항암치료를 시행하였을 때 생존율에 영향을 미칠 것으로 예상되는 여러 인자들에 대한 분석을 시행하였다. 단변량 분석 및 Cox 다변량 분석에서 전이의 개수가 두 개 이상이거나, CA 19-9의 수치가 34 U/mL 이상인 경우, 총 생존기간과 반응 지속기간이 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 2차 항암요법으로 FOLFIRI를 시행한 첫 3주기 이후의 반응이 좋았던 경우에서 총 생존기간과 반응 지속기간에 의미 있는 증가를 보였다. 국내에서 보고된 전이성 위암에서의 2차 항암치료에 대한 여러 연구에서 반응이 좋을 것으로 예측되는 예후 지표에 대해 분석하였는데, Seo 등<sup>19</sup>은 질병통제율이 2차 요법을 시행하였을 때 반응이 좋았던 군(controlled group)에서 반응이 좋지 않았던 군(refractory group)에 비해 통계적으로 유의한 인자라고 보고하였다( $p=0.041$ ). 다변량 분석에서 ECOG 활동도가 2였던 경우, 전이된 개수가 3개 이상일 때 유의한 생존율을 감소시키는 인자로 분석되었고, 1차 항암치

**Table 6.** Comparison with Other Studies Using Irinotecan-based Chemotherapy in Korea

Variable	Kim et al. <sup>17</sup>	Seo et al. <sup>19</sup>	Jeon et al. <sup>18</sup>	Our study
Irinotecan, LV and 5-FU regimens (mg/m <sup>2</sup> )	150, 100, 1,000 <sup>a</sup>	180, 200, 400 <sup>b</sup> + 600 <sup>a</sup>	150, 200, 400 <sup>b</sup> + 600 <sup>a</sup>	160 or 180, 200, 400 <sup>b</sup> + 600 <sup>a</sup>
Patient (n)	64	51	32	52
Median age (yr)	55	55	59	57
Response rate (%)	21	18	9.4	17.3
Median overall survival (mo)	7.6	9.1	5.8	7.8
Median time to progression (mo)	2.5	3.2	2	5
Grade 1-2 neutropenia (%)		11	37.5	47.0
Grade 3-4 neutropenia (%)	11	17	21.9	12.2
Grade 3-4 anemia (%)		4	6.2	2.9
Grade 3-4 thrombocytopenia (%)	3	2	3.1	1.5

LV, lymph node; 5-FU, 5-fluorouracil.

<sup>a</sup>Continuous infusion for 22 hours; <sup>b</sup>bolus infusion for 2 hours.

료 이후 질병이 진행한 경우는 총 생존기간에서는 의미가 없었지만, 반응 지속기간에는 영향을 미치는 인자로 분석되었다. Park 등<sup>20</sup>의 연구에서는 진행성 위암에서 2차 혹은 3차 치료로 platinum, irinotecan과 taxane을 사용하였을 때 예후에 영향을 미치는 인자에 대해 분석하였는데, 조직학적인 분화도가 좋은 경우, 1차 항암치료 이후의 반응 지속기간이 5개월 이상 유지되는 경우, 혈청 CEA 수치가 정상인 경우가 예후에 좋은 영향을 미치는 인자로 조사되었다. 국내에서 발표된 전이성 위암에서의 예후인자와 이번 연구에서 예후 예측 인자로 의미가 있었던 요소들을 임상에서 적용하면 1차 항암치료가 실패한 뒤 2차 항암치료에 반응이 좋을 것으로 예측되는 환자를 선별하는 데 도움이 될 것이다. 특히 2차 항암요법을 고려할 때 환자의 좋은 ECOG 활동도, 1차 항암요법에 사용된 항암제의 종류 및 반응의 정도, 현재 환자의 질병의 진행 정도 등을 염두에 두어야 한다. 비록 실제 임상에서 20-50%의 환자만이 2차 항암요법의 대상이 되지만, 최적의 지지치료와 비교할 때 적응이 되는 일부 환자에서 2차 항암요법의 생존기간 연장 효과를 기대해 볼 수 있기 때문에, 임상 의사들은 이런 연구들을 토대로 적응이 되는 환자에서 항암요법을 적절하게 시행하는 것이 중요하다. 또한, 혈청 CEA 수치뿐 아니라 이번 연구의 결과로 CA 19-9 수치도 예후 예측에 일부 도움이 될 것으로 생각된다.

합병증에 대해 비교해 보면, grade 1-2의 호중구 감소증은 46.0%로 다른 연구에 비해 약간 많은 것으로 조사되었으나, grade 3-4의 호중구 감소증은 12.2%로 다른 연구와 비슷하거나 약간 적은 수준이었고, 빈혈이나 혈소판 감소증은 다른 연구에 비해 적게 나타났다. 환자군의 특성과 항암제에 대한 반응률의 차이로 인한 빈도의 차이가 있겠지만, FOLFIRI 요법에 대해 다른 항암제와의 상호작용 없이 단독으로 알아보았으며, 2차 요법으로 FOLFIRI를 시도한 환자에서 사망이 발생한 경우는 없었고, 대부분의 환자에서 중독한 합병증 없이 시행할 수 있었다.

이번 연구의 제한점으로는 의무기록을 바탕으로 하였고 단 일기관에서 진행한 후향적 연구라는 점과 환자군의 수가 많지 않다는 점을 들 수 있다. 진행성 위암에서의 2차 항암치료의 진료 지침을 확립하기 위해서는 이번 연구를 기반으로 향후 다기관에서 전향적으로 진행하는 대규모의 연구가 수반되어야 할 것이다.

결론으로 수술이 불가능한 진행성 위암 환자에서 1차 항암요법으로 FOLFOX-4 요법을 시행한 이후에 재발하거나, 암이 진행하여 2차 항암요법을 시행할 때, FOLFIRI 병합화학요법은 비교적 높은 반응률을 보이며, 부작용이 적어 효과적이면서도 안전한 치료법으로 고려해 볼 수 있겠다. 또한 전이의 갯수가 적고, 혈청 CA 19-9의 수치가 낮고, 첫 3주기 이후의

반응이 좋은 환자에서는 항암요법 시행 이후의 반응이 좋을 것을 예상해 볼 수 있을 것이다. 현재까지는 진행성 위암의 치료에 있어 2차 항암화학요법에 대해 아직까지는 정립된 치료가 없지만, 예상되는 약제의 독성, 환자 간의 차이, 1차 항암화학요법의 종류, 전신수행상태, 동반질환, 사용 가능한 약제, 경제성 등을 고려하여 2차 항암화학요법의 용법 선택, 약제 용량이나 투여방법을 결정하고 적절한 시기에 2차 항암치료가 시행된다면 환자에게 도움이 될 것으로 판단되며, 향후 2차 항암치료의 정립을 위해 이번 연구가 도움이 될 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 수술적 절제가 불가능한 진행성 위암으로 진단된 환자에서 1차 항암요법으로 FOLFOX-4를 시행한 이후 실패하여 2차 항암요법으로 irinotecan을 기반으로 한 FOLFIRI 요법을 시행한 환자에서의 효용성과 안정성에 대해 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 2005년 9월부터 2012년 2월까지 고신대학교 복음병원에 방문하여 절제가 불가능한 진행성 위암으로 진단받고, 1차 항암요법으로 FOLFOX-4를 시행한 이후 치료에 실패하여 2차 항암요법으로 FOLFIRI 요법을 시행한 52명의 환자를 대상으로 후향적으로 시행하였다. 반응은 WHO 기준에 근거하여 항암요법 매 3주기마다 시행하였으며, NCI 독성 기준(version 3.0)에 따라 항암요법에 대한 독성을 평가하였다. **결과:** 대상 환자의 평균연령은 57세였고, 총 생존기간은 7.8개월, 반응 지속기간은 5개월로 조사되었다. 완전 관해는 없었고, 부분 관해가 9예(17.3%), 불변이 30예(57.7%), 진행이 13예(25.0%)였다. 반응률은 17.3%, 질병통제율은 75.0%였다. 전체 항암 요법 345회 중 용량 감량은 114회에서 시행하였다. 독성이나 부작용으로 인한 사망은 이번 연구에서는 관찰되지 않았다. 가장 흔한 부작용은 빈혈이었다(319회, 92.5%). 독성으로 인해 약제를 변경한 경우는 없었다. 전이의 개수가 적을수록, 혈청 CA 19-9의 수치가 34 U/mL 이하인 경우, 2차 항암요법 첫 3주기 시행 이후의 반응이 좋았던 경우에서 총 생존기간과 반응 지속기간의 연장을 보였다.

**결론:** 이번 연구를 통해 진행성 위암에서 2차 항암요법으로 FOLFIRI 요법은 비교적 높은 반응률을 보이며, 부작용이 적어 효과적이면서도 안전한 치료법으로 고려해 볼 수 있겠다. 향후 2차 항암치료의 정립을 위해 본 연구가 도움이 될 것으로 생각된다. **색인단어:** FOLFIRI 프로토콜; 진행성 위암; 2차 항암요법; FOLFOX-4 프로토콜

# REFERENCES

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Janunger KG, Hafström L, Nygren P, Glimelius B; SBU-Group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40:309-326.
3. 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.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
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. 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.
7. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-2909.
8. Lee CW, Park MI, Park SJ, et al. FOLFOX-4 combination chemotherapy as a first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. *Korean J Med* 2012;82:37-44.
9. Kim JA, Lee J, Han B, et al. Docetaxel/cisplatin followed by FOLFIRI versus the reverse sequence in metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:177-184.
10. Lee KW, Kim JH, Yun T, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin as a second-line therapy after 5-fluorouracil/platinum chemotherapy in gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2007;22 Suppl:S115-S121.
11. Wilson D, Hiller L, Geh JI. Review of second-line chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:81-90.
12. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314.
13. Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. Salvage chemotherapy for pre-treated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012;30:1513-1518.
14. Wesolowski R, Lee C, Kim R. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer? *Lancet Oncol* 2009; 10:903-912.
15. Jung JT. Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2013;13:142-146.
16. Lorizzo K, Fazio N, Radice D, et al. Simplified FOLFIRI in pre-treated patients with metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:301-306.
17. Kim ST, Kang WK, Kang JH, et al. Salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for taxane- and cisplatin-refractory, metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:1850-1854.
18. Jeon EK, Hong SH, Kim TH, et al. Modified FOLFIRI as second-line chemotherapy after failure of modified FOLFOX-4 in advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2011;43:148-153.
19. Seo MD, Lee KW, Lim JH, et al. Irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy for metastatic or relapsed gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38: 589-595.
20. Park JS, Lim JY, Park SK, et al. Prognostic factors of second and third line chemotherapy using 5-fu with platinum, irinotecan, and taxane for advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2011;43:236-243.
21. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al; FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-152.
22. Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008;43:256-264.