



진행성위암의 새로운 항암화학요법

-도세탁셀+차세대 경구 플루오로피리미딘 복합항암화학요법-

A New Option for Advanced Gastric Cancer

-Docetaxel and Novel Oral Fluoropyrimidine Combination Chemotherapy-

장 대 영 | 한림의대 내과 | Dae Young Zang, MD

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine

E-mail : fhdzang@hallym.or.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(6): 556 - 560

Abstract

Although gastric cancer is the most common cancer and the second leading cause of cancer deaths in Korea, the prognosis for advanced gastric cancer remains poor, and there is no established standard front-line chemotherapy for advanced stage. However, many clinical trials have been developed to improve the response rate and survival in patients with advanced gastric cancer. Novel oral fluoropyrimidines, capecitabine and S-1, are substituting inconvenient 5-FU continuous infusions. These oral fluoropyrimidines combined with docetaxel (1-hour infusion) lead to improve anticancer efficacy and convenience. Capecitabine and docetaxel combination regimens showed response rates 39~60% with median survival 9.5~12 months, and major adverse reactions were hand-foot syndrome and neutropenia. Also, S-1 and docetaxel combination regimens showed response rates 46~56% with median survival 14~14.9 months, and major adverse reaction was neutropenia. The combination of docetaxel and novel oral fluoropyrimidine is highly active and well tolerated in patients with advanced gastric cancer. Large randomized clinical trials are warranted to confirm the efficacy of those regimens. Also, we are looking forward to having the results from studies of new chemotherapeutic agents and modalities.

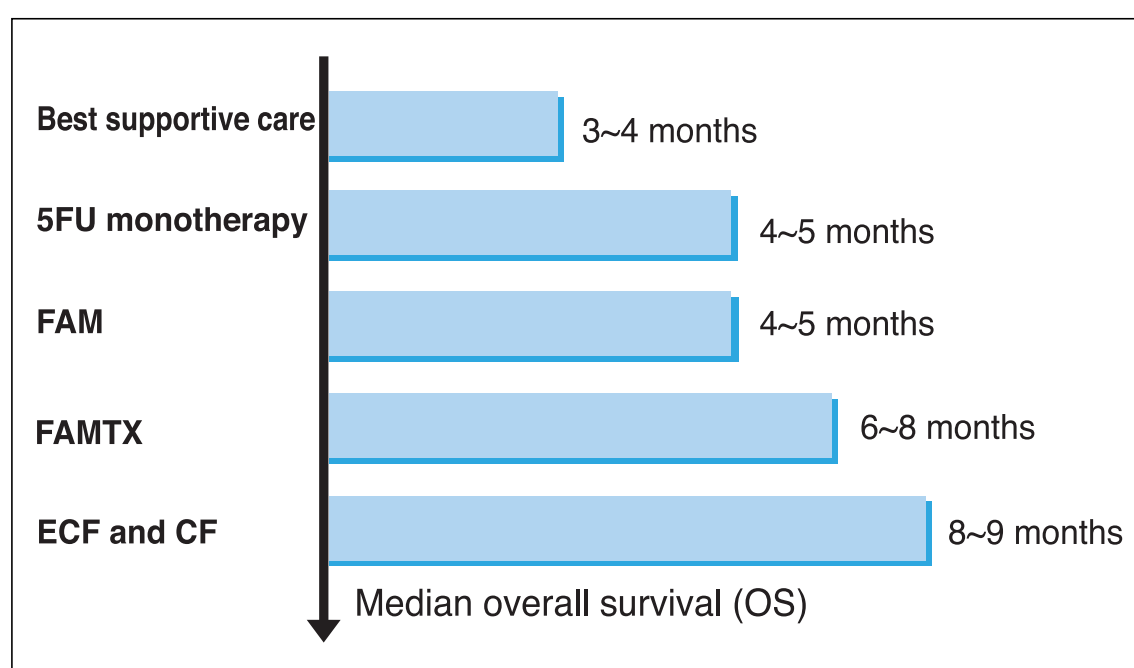
Keywords : Advanced Gastric Cancer; Docetaxel; Oral Fluoropyrimidine

핵심용어 : 진행성위암; 도세탁셀; 경구 플루오로피리미딘

서론

우리나라에서 위암은 가장 흔한 암으로 매년 약 2만명 이상의 환자가 발생하며, 폐암에 이어 2번째로 치사율이 높아 매년 약 1만명 이상의 환자가 사망한다. 근치적 수술을 할 수 없는 국소진행성 전이성 또는 재발성위암의

경우는 전신적 항암화학요법이 주된 치료법이다. 비록 소수의 환자를 대상으로 하기는 했으나 4개의 무작위 임상시험을 통해서 이러한 전신적인 항암화학요법은 항암화학요법을 하지 않는 것보다 생존을 증진시키는 것으로 여겨지고 있다. 대개 복합항암화학요법이 단독요법보다는 반응률이 우수하지만 아직 진행성위암에서 표준항암화학요법이 정해



FAM, fluorouracil, adriamycin, mitomycin; FAMTX, fluorouracil, adriamycin, methotrexate; ECF, epirubicin, cisplatin, fluorouracil; CF cisplatin, fluorouracil

Figure 1. Survival data of conventional chemotherapeutic regimens in patients with advanced gastric cancer.

지진 않았다. 미국에서는 DCF (docetaxel; cisplatin; 5-fluorouracil), 유럽에서는 ECF (epirubicin; cisplatin; 5-fluorouracil), 일본에서는 S-1 단독, 한국 등에서는 CF (cisplatin; 5-fluorouracil)를 기본요법으로 여기면서 사용되어 왔다. 진행성위암에서 이들 기존요법에 의한 대략적인 중앙생존기간은 4~9개월 정도이다(Figure 1).

하지만, 이들 기존항암요법들의 단점인 치료독성, 번거로운 투여방법, 제한된 생존연장 등을 개선하기 위해 새로운 항암제의 개발 및 새로운 항암화학요법의 개발이 필요하다. 그러한 시도 중의 하나가 탁센 계열의 도세탁셀과 차세대 경구 플루오로피리미딘인 capecitabine이나 S-1과의 복합 항암화학요법이다.

본 론

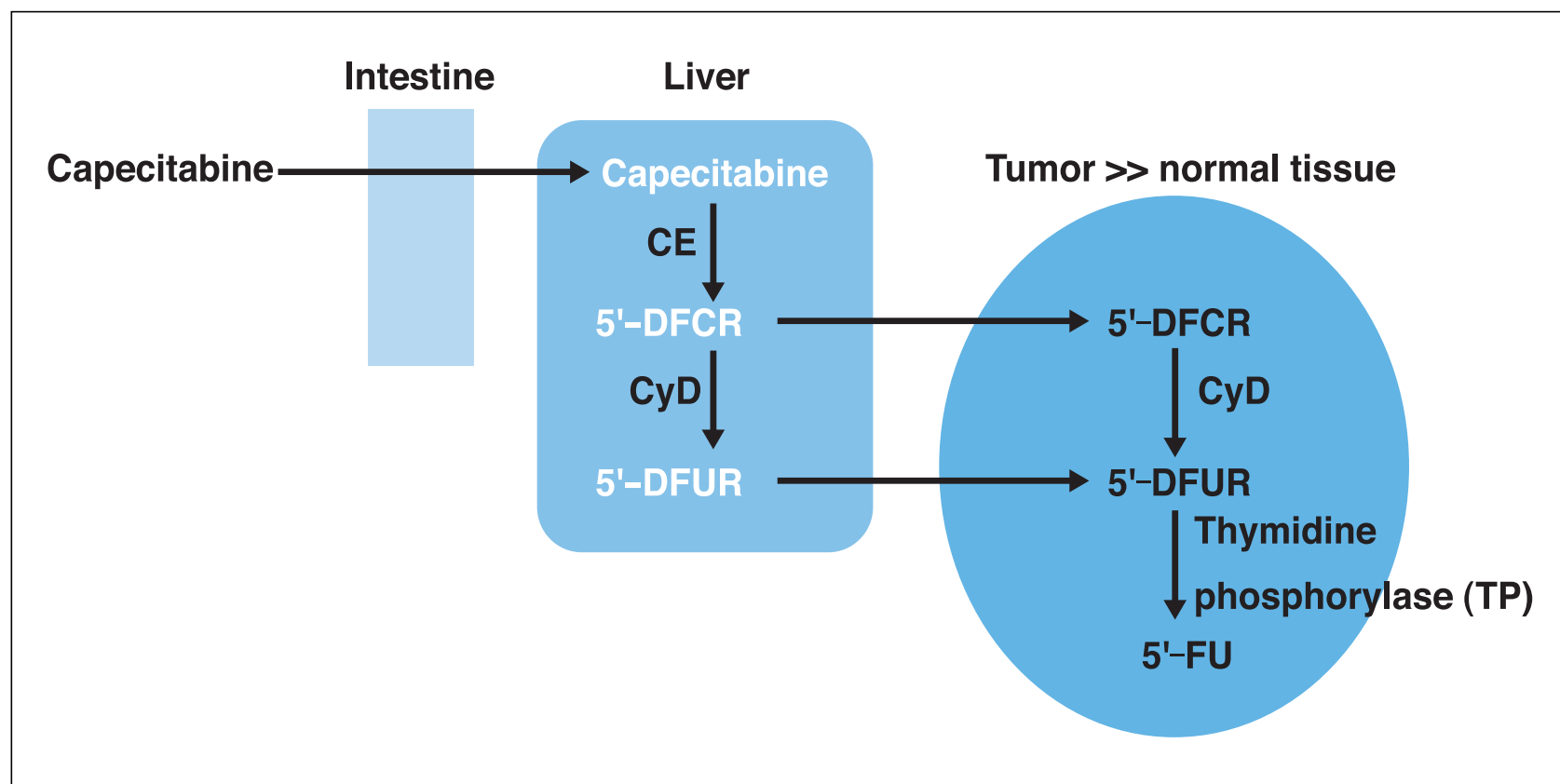
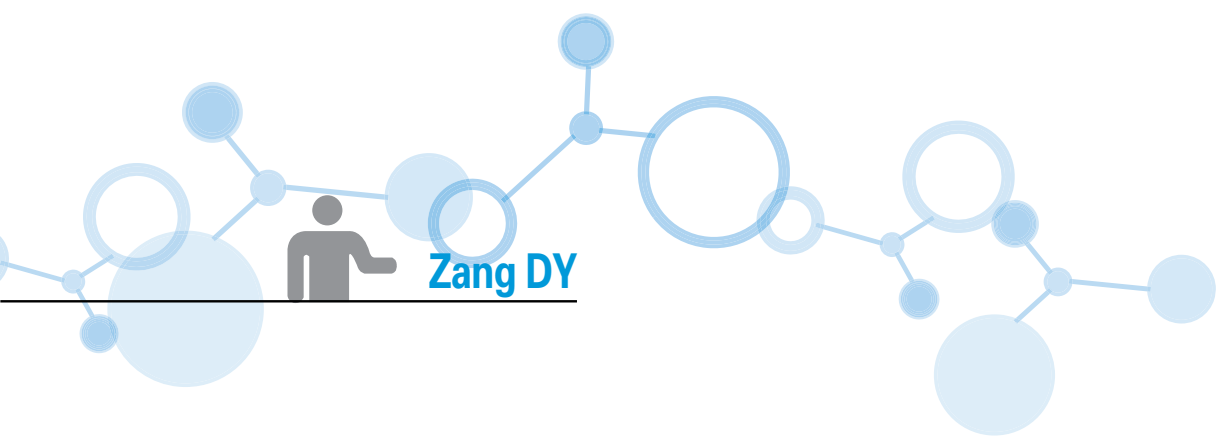
도세탁셀은 튜불린의 해중합반응을 방해하여 세포의 미세세관을 안정화시켜 세포분열을 억제함으로써 항암작용을 하는 약물이다. 주로 유방암, 난소암, 비소세포폐암, 위암 치료에 사용된다. 부작용은 골수억제에 의한 중성구감소증과 혈소판감소증, 심혈관 부작용 및 체액저류, 과민반응이 유발될 수 있고, 그 외 피부, 소화기계, 신경독성이 유발될 수 있다. 이 중 가장 흔하고 문제되는 부작용은 중성구감소증이며 이와 관련된 발열 및 감염이 유발될 수 있다.

플루오로피리미딘으로 개발된 5-플루오로우리실(5-FU)

은 피리미딘 항대사화물로 활성화된 뉴클레오티드로 전환되어 티미딘합성효소를 억제하여 DNA 합성을 억제함으로써 항암작용을 나타낸다. 주로 소화기계(식도, 위, 췌장, 대장, 간) 암, 유방암, 두경부암, 난소암에 효과를 보인다. 비경구적으로 투여하며 위, 대장암에 사용할 경우 대개 지속적으로 정맥 주사하여 효과를 높인다. 골수억제, 오심, 구토, 설사, 점막염, 수족 증후군이 주된 부작용이다.

5-FU의 효과를 높이기 위해 지속적으로 정맥주입을 하는데, 이러한 지속적인 정맥주입에 따른 합병증을 극복하고 지속적으로 체내 약물농도를 유지하면서 투여방법을 간편하게 하여 외래에서 치료할 수 있도록 경구 플루오로피리미딘이 개발되었다. 경구 5-FU 제제는 장점막에서 흡수가 잘 안되고 이화효소인 디하이드로피리미딘탈수소효소(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)에 의해 신속하게 파괴되므로 초기에는 성공적으로 개발되지 못했다. 이후 DPD에 의한 파괴를 극복한 차세대 경구 5-FU 전구약물로 유럽에서 capecitabine, 일본에서 S-1이 개발되었다. Capecitabine은 위장관에서 잘 흡수되어 간에서 carboxylesterase와 cytidine deaminase에 의해서 대사된 후, 말초 조직과 종양조직에서 티미딘인산화효소(thymidine phosphorylase, TP)에 의해서 5-FU로 대사된다. 대부분의 종양조직에서 TP의 발현이 더 높으므로 정상 조직보다 종양조직에서 5-FU의 농도가 더 높아 치료효과를 향상시킨다(Figure 2). 주된 부작용은 골수억제와 수족 증후군이다. S-1은 3가지 성분으로 구성된 경구 플루오로피리미딘인데 5-FU의 전구약물인 tegafur, 5-FU의 분해효소인 DPD와 경쟁하는 5-chloro-2,4-dihydroxypyrimidine (CDHP), tegafur에 의한 위장관 독성을 경감시키는 oxo-nic acid가 1:0.4:1의 비율로 구성되어 있다. 따라서 생체 내 5-FU 농도를 상승시켜 항종양효과가 증강되고 소화기 독성을 경감시킨다. 주된 부작용은 골수억제와 소화기계 부작용이다(Figure 3).

진행성 위암에서 도세탁셀과 경구 플루오로피리미딘인 S-1과 capecitabine을 각각 단독으로 사용한 제2상 임상시험에서 반응률이 각각 17.1~24.0%; 46.5%; 34%로 효과를 보이고 도세탁셀과 경구 플루오로피리미딘의 작용기전이



5'-DFCR, 5'-deoxy-5-fluorocytidine; 5'-DFUR, 5'-deoxy-5-fluorouridine; CE, carboxylesterase; CyD, cytidine deaminase

Figure 2. Enzymatic activation of capecitabine.

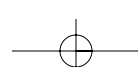
서로 다르며 주된 부작용이 서로 겹치지 않고, 생체내의 실험에서 도세탁셀을 포함한 탁센계 항암제가 5-FU의 항암효과를 상승시키는 것으로 나타났다. 이와 같은 이론적 근거에 의해서 도세탁셀과 경구 플루오로피리미딘의 복합화학요법을 진행성위암 치료에 시도하게 되었다(1~6).

도세탁셀과 capecitabine를 병용한 제2상 임상시험에서 42명의 환자에서 도세탁셀 75mg/m²을 첫 날에 정맥 주사하고, capecitabine을 14일간 1,250mg/m²씩 하루 두 번 경구 투여하는 것을 3주마다 시행하였다. 반응률은 60%였고, 중앙생존은 10.5개월이었다. 3도 이상의 부작용으로 수족 증후군이 50%에서 나타났고 중성구감소증이 15%에서 발현되었다(1). 다른 제2상 시험에서 44명의 환자에서 도세탁셀 75mg/m²을 첫날에 주사하고, capecitabine을 14일간 825mg/m²씩 하루 두 번 투여하는 것을 3주마다 시행하였다. 반응률은 39%였고, 중앙생존은 9.5개월이었다. 3도 이상의 부작용이 87%에서 나타났는데 중성구감소증과 감염이 주된 문제였다(2). 그 외 55명의 환자에서 도세탁셀 36mg/m²을 첫날과 제8일째 정맥주사하고 capecitabine을 14일간 1,000mg/m²씩 하루 두 번 경구 투여하는 것을 3주마다 시행하였다. 반응률은 40.4%였고, 중앙생존은 12개월이었다. 흔한 3도 이상의 부작용은 구내염(25.5%) 중성구감소증(36.3%)이었다(3). 세 연구 결과에서 보듯이 도세탁셀과 capecitabine 병용요법에서의 문제점은 수족 증

후군 또는 구내염이 심한 것이었다.

진행성위암에서 S-1의 단독요법으로서의 높은 반응률과 낮은 부작용 빈도를 바탕으로 docetaxel과의 병용요법이 일본과 우리나라에서 시행되었다. 일본에서 시행된 도세탁셀과 S-1을 병용한 제1/2상 임상시험에서 46명의 환자에서 도세탁셀 40mg/m²을 첫날에 정맥주사하고, S-1을 14일간 40mg/m²씩 하루 두 번 경구

투여하는 것을 4주마다 시행하였다. 반응률은 46%였고, 중앙생존은 14개월이었다. 가장 흔한 3도 이상의 부작용은 중성구감소증(67%)이었으나 치료 가능하였다(4). 일본에서 시행된 다른 제2상 임상시험에선 48명의 환자에서 도세탁셀 40mg/m²을 첫날에 정맥주사하고, S-1을 14일간 40mg/m²씩 하루 두 번 경구 투여하는 것을 3주마다 시행하였다. 반응률은 56.3%였고, 중앙생존은 14.3개월이었다. 가장 흔한 3도 이상의 부작용은 중성구감소증(58.3%)이었으나 역시 치료 가능하였다(5). 우리나라에서도 도세탁셀과 S-1을 병용한 제1/2상 임상시험이 62명의 환자에서 시행되었다. 제1상 임상시험 결과 용량제한독성은 중성구감소증을 동반한 발열과 중성구감소증을 동반한 구내염이었다. 연령을 층화하여 제1상을 시행했는데 60세 이하와 60세 초과 환자에서 권장용량은 각각 도세탁셀 75mg/m²; 60mg/m²을 첫날에 정맥주사하고, S-1을 14일간 30mg/m²; 40mg/m²씩 하루 두 번 경구 투여하는 것을 3주마다 시행하였다. 제2상 시험에서 반응률은 60세 이하와 60세 초과에서 각각 55%, 37%(전체 47.4%)였고, 중앙생존은 14.9개월이었다. 가장 흔한 3도 이상의 부작용은 중성구감소증(50%)이었으며 그 외의 부작용은 미미하였다(6). 도세탁셀과 S-1을 병용한 세 연구에서 반응률은 46~56%이었으며 중앙생존은 모두 14개월 이상으로 우수한 결과를 보였다. 이러한 고무적인 치료성적을 토대로 S-1 단독요법과 도세탁셀과



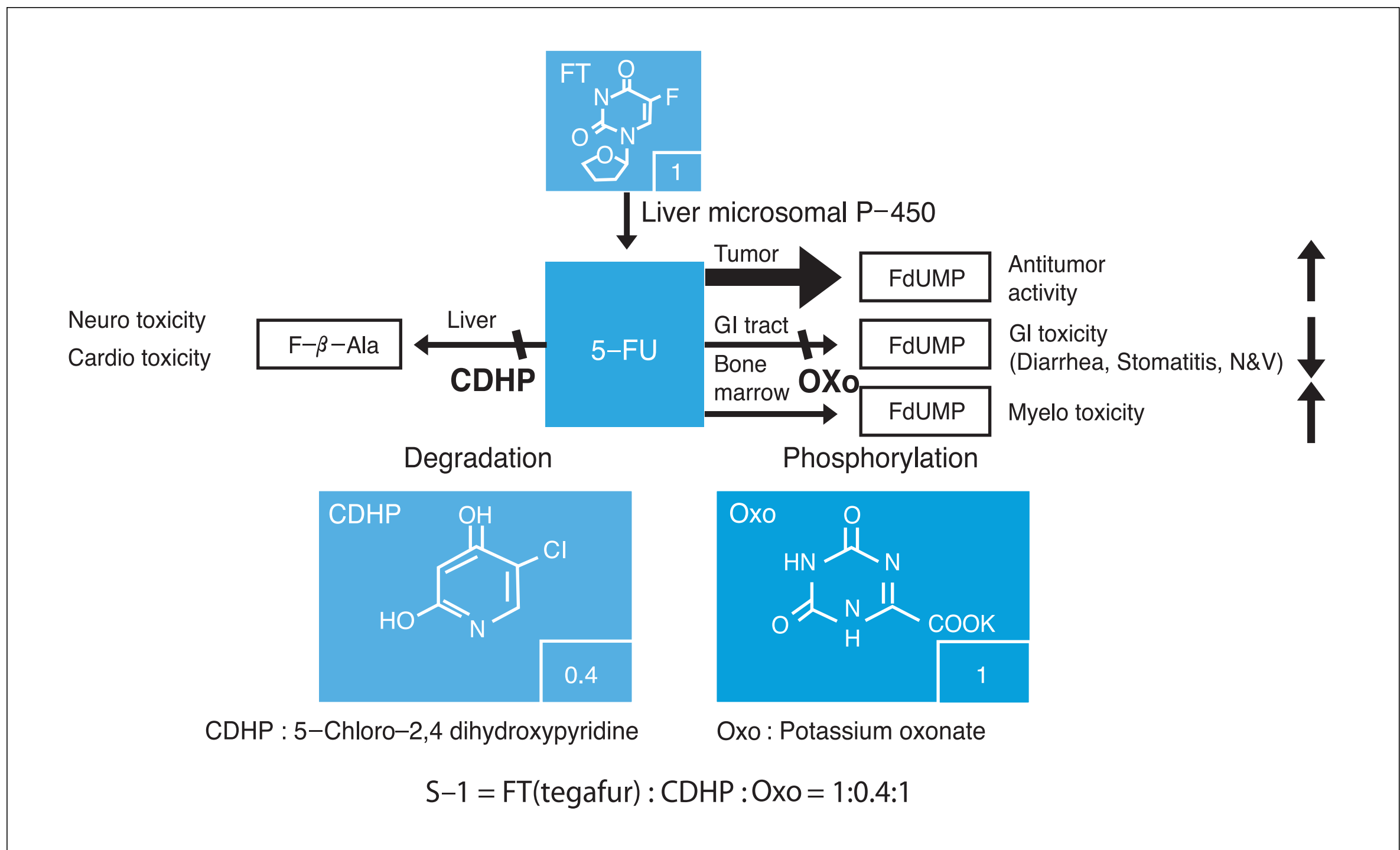
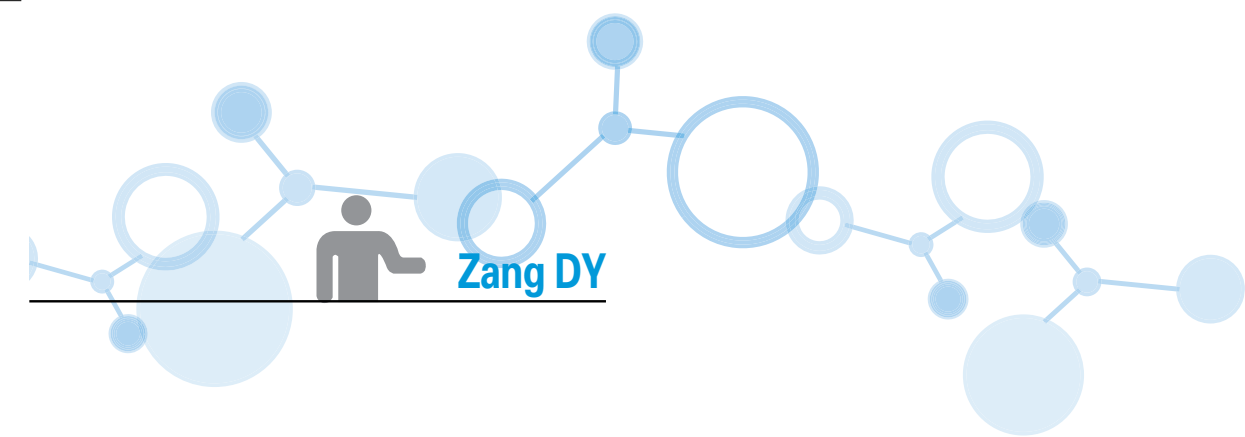


Figure 3. Biologic action of S-1.

S-1 병용화학요법을 비교하는 다국적 제3상 연구(START 연구)가 현재 진행되고 있다. 일본 연구와 우리나라 연구의 큰 차이점은 도세탁셀의 용량인데, 일본에서 시행된 두 연구에서는 40mg/m²를 3~4주마다 투여하는 반면, 우리나라 연구에서는 연령에 따라 75mg/m² 또는 60mg/m²를 사용하는 것이다. 우리나라에서 시행된 연구의 대상환자의 중앙연령이 54세(29~69세)이고 모두 70세 이하인 반면, 일본에서 시행된 연구의 경우 대상환자의 중앙연령이 각각 65세(42세~79세)와 64세(25~75세)이고 70세 이상인 환자가 33%와 20%였다. 따라서 일본 연구의 경우 고령의 환자가 많아 도세탁셀의 용량을 감량했을 것으로 추정한다. 따라서 환자의 연령과 전신상태를 잘 고려하여 도세탁셀의 용량을 잘 선택하고 부작용으로 나타날 수 있는 중성구감소증과 그에 동반된 발열이나 감염을 철저히 대비할 경우 간편하게 3~4주마다 외래에서 통원치료를 하면서 좋은 치료성적을 기대해 볼 수 있다.

결론

위암은 우리나라에서 가장 흔하고 두 번째로 치사율이 높은 암이다. 그럼에도 불구하고 진행성위암에서의 치료성적은 만족스럽지 못하며 아직 표준항암화학요법도 정해져 있지 않다. 하지만 지속적인 여러 임상연구를 통해 치료 방법과 결과가 개선되고 있다. 5-FU를 지속적으로 정맥 주사하는 불편함을 대체하는 차세대 경구 플루오로피리미딘인 capecitabine이나 S-1과 도세탁셀(1시간 정맥주사)를 병용하여 항암효과를 높이고 환자의 편리성을 향상시키고자 하는 임상연구들이 시도되었다. 도세탁셀과 capecitabine을 병용하여 39~60%의 반응률과 9.5~12개월의 중앙생존을 보였으며 수족 증후군과 중성구감소증이 주된 부작용이었다. 도세탁셀과 S-1을 병용한 연구에선 46~56%의 반응률과 14~14.9개월의 중앙생존을 보였고 중성구감소증이 주된 부작용이었다. 이와 같이 도세탁셀과 차세대 경구 플루



오로피리미딘의 복합화학요법은 심한 부작용만 없다면 통원치료가 가능하고 좋은 치료 결과를 기대해 볼 수 있다. 향후 대규모 무작위임상연구로 이들 화학요법들의 효과를 확정짓고 더 개선된 새로운 치료제와 치료요법이 나오길 기대한다.

참고문헌

1. Park YH, Ryoo B, Choi S, Kim H. A phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1329-1333.
2. Giordano KF, Jatoi A, Stella PJ, Foster N, Tschetter LK, Alberts SR, Dakhil SR, Mailliard JA, Flynn PJ, Nikcevic DA. Docetaxel and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 2006; 17: 652-656.
3. Chun JH, Kim HK, Lee JS, Choi JY, Hwangbo B, Lee HG, Park SR, Choi IJ, Kim CG, Ryu KW, Kim Y, Lee JS, Bae J. Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 188-194.
4. Yamaguchi K, Shimamura T, Hydo I, Koizumi W, Doi T, Narahara H, Komatsu Y, Kato T, Saitoh S, Akiya T, Munakata M, Miyata Y, Maeda Y, Takiuchi H, Nakano S, Esaki T, Kinjo F, Sakata Y. Phase I/II study of docetaxel and S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 1803-1808.
5. Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, Hirabayashi N, Takiyama W, Sato Y, Todo S, Terashima M, Gotoh M, Sakamoto J, Nishiyama M. Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3402-3407.
6. Zang D, Song S, Kwon J, Jung J, Kim H, Kim J, Shin H, Park Y. Phase I/II trial with docetaxel and S-1 for patients with advanced or recurrent gastric cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(S): ix314.



Peer Reviewer Commentary

임 호 영 (성균관대의대 종양내과)

본 논문은 현재 우리나라에서 가장 중요한 암종으로 인식되고 있는 위암의 치료에 대한 논문으로 최근 사용이 늘어나고 있는 탁센과 경구용 플루오로피리미딘 약제 병용요법을 정리한 내용이다. 우리나라에서 가장 흔한 암임에도 불구하고 진행성위암에서 가장 표준적인 항암치료가 무엇인지는 아직 정립이 되지 않은 상황이다. 그동안 다양한 약제들과 이의 병용요법이 사용되어 왔으나 높은 반응률을 보이더라도 생존 연장의 효과가 뚜렷하지 않거나 치료방법의 불편함, 또는 심각한 부작용으로 여러 어려움이 많은 상황에서 경구용 플루오로피리미딘 약제는 순응도가 좋아 실제 임상에서 많이 사용되어 왔다. 그러나 그 치료 효과 및 부작용에 있어 개인차가 많아 사용에 제한점이 있었으나, 이를 극복한 제제들이 개발되고 있고 현재 위암에서는 capecitabine과 S-1이 주요 약제로 사용되고 있다. 본 논문은 진행성위암에서 최근 가장 많이 선호되는 요법 중 하나인 도세탁셀과 capecitabine 또는 S-1 병용요법을 잘 기술하고 있다. 향후 기존의 치료와 비교하는 대규모 임상 연구와 최적의 용법을 정립하는 연구 등이 시행되어야 할 것으로 사료된다.