

EDITORIAL

진행성 위암에서 2차 항암화학요법으로서 FOLFIRI 병합요법의 효용성과 안전성

박성철, 전훈재¹

강원대학교 의학전문대학원 내과학교실, 고려대학교 의과대학 내과학교실¹

Efficacy and Safety of FOLFIRI as Second-line Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer

Sung Chul Park and Hoon Jai Chun¹

Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul¹, Korea

Article: Efficacy and Safety of FOLFIRI after Failure of FOLFOX-4 in Advanced Gastric Cancer (Korean J Gastroenterol 2015;66:10-16)

절제가 불가능한 진행성 및 전이성 위암에서 항암화학요법은 적극적 지지요법과 비교하여 전체 생존기간을 연장시키고 삶의 질을 향상시킨다.¹ 진행성 위암의 항암요법으로 5-fluorouracil (5-FU), S-1, capecitabine 등의 fluoropyrimidine 제제, cisplatin, oxaliplatin과 같은 platinum 제제, docetaxel 또는 paclitaxel의 taxane 제제, epirubicin 같은 anthracycline 제제, irinotecan 등의 단독 또는 복합항암요법이 표준 요법으로 사용될 수 있으며 메타분석 결과는 복합항암요법이 단독요법에 비해 성적이 좋다.¹ 그러나 고식적 항암요법을 시행받은 진행성 위암 환자의 중앙 생존기간은 대개 1년 미만으로 치료법의 향상이 필요한 상황이다.

진행성 위암의 1차 항암요법으로 전세계적으로 확립된 표준 요법은 없는 상태이나 국내에서는 fluoropyrimidine과 platinum의 복합화학요법이 주로 사용되고 있다. Cisplatin의 경우에 심한 구역과 구토, 신장 기능 저하 등이 문제가 되므로 효과는 비슷하면서 부작용이 적은 oxaliplatin을 사용하는 요법이 선호되고 있다.² 또한 5-FU의 지속적 정맥주입 대신 투여가 간편한 fluoropyrimidine 경구 제제인 capecitabine이나 S-1으로 대체하는 요법도 사용되고 있다.^{3,4} 위암에

서 표적치료제로 human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)의 세포외 도메인을 표적으로 하는 단클론 항체인 trastuzumab이 도입되었다. HER2 양성 진행성 위암에서 capecitabine 또는 5-FU에 cisplatin을 병용한 요법에 trastuzumab을 같이 투여하여 항암요법 단독군과 비교하였을 때 전체 생존기간이 13.8개월 대 11.1개월로 trastuzumab을 병용한 군에서 의미 있게 향상되었으며(hazard ratio [HR], 0.74; 95% CI, 0.60-0.91; p=0.0046), 특히 면역조직화학염색 2+면서 fluorescence *in situ* hybridization (FISH)+ 혹은 면역조직화학염색 3+인 경우에는 생존기간이 16.0개월 대 11.8개월로 뚜렷한 차이를 보였다.⁵ 따라서 전이성 위암에서 HER2 검사를 시행하여 HER2 과발현군에서는 trastuzumab을 fluoropyrimidine과 cisplatin에 병용하도록 권고하고 있다. 위암에서 HER2 과발현은 대략 15-25% 에서 보이며 종양의 위치와 조직학적 아형에 따라 양성률에는 차이가 있다.

진행성 위암의 치료에서 1차 항암화학요법에 실패하거나 부작용이 생긴 경우에 2차 항암요법의 유용성은 3상 연구들을 통해 확인하였는데, 독일 AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) 연구에서 40명의 환자를 대상으

© 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: 전훈재, 136-765, 서울시 성북구 인촌로 73, 고려대학교 안암병원 내과

Correspondence to: Hoon Jai Chun, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea. Tel: +82-2-920-6555, Fax: +82-2-953-1943, E-mail: drchunhj@chol.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

로 2차 항암치료로 irinotecan 단독요법을 사용하였을 때 적극적 지지요법을 시행한 군과 비교하여 증상 개선이 각각 44%와 5%로 유의한 차이를 보였고, 중앙 생존기간에 있어서도 4.0개월과 2.4개월로 의미 있는 차이를 보였다(HR, 0.48; 95% CI, 0.25-0.92; $p=0.012$).⁶ 국내 연구에서는 5-FU, cisplatin을 포함한 항암요법을 받았던 진행성 위암 환자 202명을 대상으로 docetaxel 또는 irinotecan으로 구제 항암요법을 시행하였을 때 적극적 지지요법을 시행한 군과 비교하여 중앙 생존기간이 각각 5.3개월과 3.8개월로 의미 있는 향상을 보였다(HR, 0.657; 95% CI, 0.485-0.891; $p=0.007$).⁷ 또한 대규모 3상 연구인 COUGAR-02에서도 2차 요법으로 3주마다 docetaxel을 투여한 군에서 최선의 지지요법을 시행한 군에 비해 전체 생존기간이 5.2개월 대 3.6개월로 유의하게 연장되었고 건강과 관련한 삶의 질에 변화가 없이 증상 호전이 우월하였다.⁸ 따라서 위암에 있어서 2차 요법이 표준 치료로 인정받게 되었다.

재발성 또는 전이성 위암에서 2차 항암화학치료의 표준 요법은 아직 정립되지 않은 실정이다. 앞에서 언급한 Kang 등⁷의 국내 연구에서 docetaxel과 irinotecan간에 생존기간의 유의한 차이는 보이지 않았다. WJOG (West Japan Oncology Group) 4007 연구는 fluoropyrimidine과 platinum 1차 요법에 실패한 후에 2차 요법이 투여된 환자들을 대상으로 한 3상 연구로 paclitaxel을 irinotecan 단독요법과 비교하였는데 전체 생존기간은 paclitaxel군이 9.5개월, irinotecan군이 8.4개월로 유의한 차이가 없었고 무진행 생존기간도 차이가 없었다.⁹ 이러한 연구 결과로 위암의 2차 요법으로는 irinotecan이나 docetaxel과 paclitaxel 같은 taxane 제제가 모두 사용될 수 있다. 따라서 2차 항암요법을 선택할 때는 1차 요법의 종류, 환자의 전신수행상태, 동반 질환, 약제의 독성과 경제성 등을 고려하여 결정해야 한다.

진행성 위암의 2차 요법에서 vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2)를 표적으로 하는 인간 immunoglobulin G1 단클론 항체인 ramucirumab을 시도한 연구들이 최근 발표되었다. REGARD (ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) 연구는 2차 치료로서 ramucirumab과 최선의 지지요법을 비교하였는데 전체 생존기간이 ramucirumab군에서 5.2개월, 위약군에서 3.8개월로 유의한 차이를 보였으며 무진행 생존기간도 각각 2.1개월과 1.3개월로 차이를 보였다.¹⁰ RAINBOW (ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) 연구는 paclitaxel과 ramucirumab을 병용한 군과 paclitaxel 단독군을 비교한 3상

연구로 중앙 생존기간이 paclitaxel과 ramucirumab 병용군에서 9.6개월, paclitaxel군에서 7.4개월로 나타나 ramucirumab을 사용하였을 때 통계적으로 유의한 2개월 이상의 생존기간의 향상을 보였다(HR, 0.807; 95% CI, 0.678-0.962; $p=0.017$).¹¹ 따라서 위암의 2차 치료로 ramucirumab을 paclitaxel에 병용하거나 단독으로 사용할 수 있게 되었다.

이번에 발표한 Kwon 등¹²의 연구에서는 절제가 불가능한 진행성 위암에서 1차 항암요법으로 FOLFOX-4 (5-FU, leucovorin, oxaliplatin)를 시행한 후 실패하였을 때 2차 요법으로 irinotecan과 5-FU, leucovorin을 병합한 FOLFIRI 요법을 사용한 결과를 보고하였다. 연구 결과 FOLFIRI 요법의 반응률은 17%, 중앙 생존기간은 7.8개월로 나타났다. FOLFIRI 요법을 2차 요법으로 사용한 이전 연구들의 보고에서 FOLFIRI 요법의 반응률은 9.4-29%, 중앙 생존기간은 5.0-9.1개월이었으며 irinotecan 단독요법의 경우 반응률은 12.5-20.0%, 중앙 생존기간은 5.0개월이었다.¹³⁻¹⁸ 이번 연구는 반응 판정에 세계 보건기구 기준을 사용하여 RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) 기준을 사용한 연구들과 직접적으로 비교하기는 어려우나 FOLFIRI의 유용성을 보여준 이전 연구들과 대체적으로 유사한 결과를 보였다고 할 수 있다. FOLFOX 요법 후에 FOLFIRI 요법을 사용하는 경우에 5-FU가 동일하게 포함되어 있기 때문에 이전의 연구 중에는 2차 요법으로 FOLFIRI의 효용성에 대해서 의문을 제기한 경우도 있었다.¹⁸ 2차 요법을 선택할 때는 1차 요법에서 사용한 약제들을 고려하게 되는데 1차 요법에서 사용하였던 fluoropyrimidine이나 platinum을 재사용하는 점에 대해서는 아직 근거가 명확하지는 않은 실정이다. 이번 연구의 대상 환자들 중에서 FOLFIRI 요법의 독성이나 부작용으로 인한 사망은 관찰되지 않았고 빈혈이 가장 흔한 부작용이었으며 약제를 변경한 경우는 없었고 치료 지연을 유발할 만한 설사는 보이지 않았다. 이 연구의 제한점으로는 단일 기관에서 진행한 후향적 연구이며 대상 환자군의 수가 많지 않고 측정 가능한 전이 병변이 없는 환자들 일부 포함된 점을 들 수 있다. 그러나 임상 연구의 대상이 아닌 통상적인 치료를 받은 환자들에서 FOLFIRI를 2차 요법으로 사용하는 것이 비교적 높은 반응률을 보이고 부작용이 적어서 유용하고 안전한 요법임을 확인할 수 있었다.

이번 연구에서는 2차 항암요법의 효과를 기대할 수 있는 환자군을 알기 위해서 이를 예측할 수 있는 인자에 대한 분석을 함께 시행하였다. 위암에서의 2차 요법에 대한 이전의 논문들에서 분석한 결과를 보면 대부분 전신수행상태가 양호한 환자들에서 생존기간이 특히 연장되었고 일부 연구에서는 1차 요법 시에 무진행 생존기간이 길었거나 조직학적인 분화도가 좋았던 경우, 전이된 장기의 개수가 적은 경우, 2차 요법

전에 혈색소 수치가 높았던 환자에서 생존기간이 좀 더 연장된 결과를 보고한 바 있다.^{13,19-21} 이번 연구에서는 전이의 개수가 적을수록, 혈청 CA 19-9의 수치가 34 U/mL 이하인 경우, 2차 항암요법 첫 3주기 시행 이후의 반응이 좋았던 경우에서 총 생존기간과 반응지속기간의 연장을 보였다고 하였다. 이러한 결과들을 토대로 하여 적응이 되는 환자들에서 2차 요법을 보다 적극적으로 시행하는 것이 도움이 될 수 있겠으나 예측 인자들에 대한 분석이 후향적으로 시행되었기 때문에 이를 통해 예후뿐만 아니라 치료 효과를 확실히 예측하는 데에는 한계가 있다고 할 수 있다.

진행성 혹은 전이성 위암 환자에서 1차 항암화학요법에 반응이 없는 경우에 환자의 전신 상태가 양호하다면 구제 항암 치료를 시행하는 것이 표준 요법으로 정립이 되었다. 이러한 2차 항암요법은 질환의 진행을 막고 이로 인해 발생할 합병증을 최소한으로 줄이면서 환자의 생존율을 높이는 것을 목표로 하며 이를 위해서는 효율적으로 치료할 수 있는 전략이 필요하다. 이번 논문을 통해서 진행성 위암에서 1차 항암요법으로 FOLFOX 병합요법 후에 2차 치료로 irinotecan을 포함한 FOLFIRI 요법을 사용하는 것이 효과적이면서 안전한 치료법임을 다시 한 번 확인할 수 있었다. 진행성 위암에서 2차 항암 치료의 표준 요법을 정립하기 위해서는 FOLFIRI 요법과 taxane 제제를 포함하는 병합요법을 비교하는 전향적인 다기관 임상 연구를 통해서 향후에 좀 더 확실한 해답을 얻을 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3):CD004064.
2. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
3. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.
4. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9:215-221.
5. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687-697.
6. 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.
7. 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.
8. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al; COUGAR-02 Investigators. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
9. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-4444.
10. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.
11. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15: 1224-1235.
12. Kwon HJ, Park MI, Park SJ, et al. Efficacy and safety of FOLFIRI after failure of FOLFOX-4 in advanced gastric cancer. *Korean J Gastroenterol* 2015;66:10-16.
13. 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.
14. 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.
15. Kim SH, Lee GW, Go SI, et al. A phase II study of irinotecan, continuous 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) combination chemotherapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer previously treated with a fluoropyrimidine-based regimen. *Am J Clin Oncol* 2010;33:572-576.
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. Ji SH, Lim do H, Yi SY, et al. A retrospective analysis of second-line

4 박성철, 전훈재. 2차 항암화학요법으로서 FOLFIRI 병합요법

chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer* 2009;9:110.

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. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008;17:26-32.