

종 설

진행성 위암 환자에서 항암화학요법의 역할

계명대학교 의과대학 내과학교실

송 홍 석

The clinical significance of chemotherapy in patients with advanced gastric cancer

Hong Suk Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine,
Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

위암은 우리나라에서 가장 많이 발생하는 암으로 1980년 초기의 경우 전체 암 발생의 24%를 차지하였으나, 2002년의 경우에는 20.2%로 그 빈도는 계속 감소 추세에 있다¹⁾. 위암으로 인한 사망률은 전 세계적으로 감소하는 추세이지만 2004년 통계청 자료에 의하면 전체 암사망의 17.4%를 차지하여 아직까지도 위암은 폐암에 이어 전체 암 중에서 두 번째로 높은 사망률을 보이는 암이다²⁾. 위암의 발생원인은 아직까지 확실하지 않고 효과적인 예방방법도 알려져 있지 않아 조기발견과 적절한 수술만이 완치를 기대할 수 있다. 최근 수술법의 발전과 완치가 가능한 조기위암의 진단율이 30%까지 높아져 위암에 의한 사망률은 감소하는 추세이다. 우리나라에서 위암 환자의 수술치료는 약 2/3 환자에서 시행되고 있으며, 그 치료성적은 과거 30년 동안 꾸준히 향상되고 있다¹⁾. 그러나 전체 위암 환자의 40~60%만이 근치적 절제의 대상이 되며, 이 중 40% 정도가 수술 후 국소 또는 전신 재발을 일으켜 전체 위암 환자의 약 60% 정도는 결국 완치를 기대할 수 없게 된다.

1970년대부터 진행성 위암 환자에서 많은 항암제를 단일 혹은 복합하여 연구한 결과 반응율은 높게 보고되지만, 대부분의 환자들은 수개월내에 약제 내성이 나타나 생존기간은 평균 6~9개월 정도이다. 이러한 미흡한 결과와 치료에 따른 부작용을 고려하여, 항암화학요법과 보존적 치료를 비교한 4개의 무작위 제 3상 연구가 시행

되었으며, 이들은 모두 소수의 환자들을 대상으로 한 연구이지만 3개의 연구에서 항암화학요법군에서 의미있는 생존기간의 증가를 보였다(표 1)³⁻⁵⁾. 실제로 엄밀한 “무치료 대조군”의 연구를 수행하기는 쉽지 않으며, 이러한 치료들은 항암화학요법의 결과가 다소 저평가되어 있을 가능성이 높다. Murad 등³⁾은 21명의 등록 시점에서 “항암화학요법을 시행하는 환자 군에서 반응율 및 생존의 이점이 의심할 수 없이 뚜렷하기 때문에” 무작위를 중단하고 추가 치료하여 총 40명의 치료성적을 발표하였으며, Glimelius 등⁶⁾의 연구에서는 치료 이전의 환자 특성의 차이를 교정한 후 다변량분석을 한 결과 생존기간의 통계적 유의성을 보였다($p=0.003$). 이 중 두 개의 연구^{5, 6)}에서는 삶의 질이 개선되는 효과가 입증되어 항암화학요법이 삶의 기간뿐만 아니라 질적인 개선을 초래한다. 따라서 근치적 치료 방법이 없는 경우 항암화학요법은 수명연장과 삶의 질을 향상시키는데 가장 효과적인 길이라고 볼 수 있다³⁻⁶⁾. 그러나 항암화학요법으로 도움을 받을 수 있는 환자 수는 다소 제한적이며, 실제로 생존의 호전정도를 예측하기는 쉽지 않다. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 지침에서는 전신 상태가 불량한 경우에는 오히려 보존적인 치료를 시행할 것을 권유하고 있다⁷⁾.

Table 1. Randomized trials of chemotherapy vs. supportive care in advanced gastric cancer

Study	Treatment	No	OS (mo)	p value	QOL	Ref
Murad	FAMTX	30	9	0.001	NA	3
	BSC	10	3			
Pyrh�nen	FEMTX	21	12.3	0.001	NA	4
	BSC	20	3.1			
Scheithauer	ELF	18	7.5 ⁺	0.05	Yes	5
	BSC	19	4			
Glimelius	ELF	31	8	0.12*	Yes	6
	BSC	30	5			

진행성 위암에서 단일제제 항암화학요법

단일제제 항암화학요법의 많은 연구들은 환자수가 적으며 비교연구가 아니어서 효과 측면에서 결론을 도출하기는 어렵다. 주요 연구들의 결과를 종합하여 표2에 요약하였다. 가장 많은 연구가 시행된 것은 5-fluorouracil (5-FU), doxorubicin, mitomycin-C (MMC)와 cisplatin이며, 최근에 개발된 약제들은 taxanes (docetaxel and paclitaxel), fluoropyrimidines (capecitabine) 그리고 topoisomerase 억제제 (irinotecan) 들이다.

1. 주사 단일제제

5-FU가 가장 광범위하게 연구되었으며 전체 반응율은 21% 그리고 생존기간은 10개월이며 주된 부작용은 구강 점막염, 설사, 골수억제 등이다. 5-FU에 생물학적 조절제인 leucovorin을 추가하는 경우 반응율은 33~44%로 증가되었지만 무작위연구에서 leucovorin의 추가에 의한 이득은 증명되어 있지 않다. MMC는 대략 30% 정도의 반응율을 보이지만 골수억제 부작용이 축적적이고 6주 이상의 지연성 골수억제로 인하여 임상에 적용하기는 제한이 있다. Doxorubicin은 17%의 반응율, cisplatin은 Lacave 등⁸⁾의 32명의 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 제 2상 연구에서 100 mg/m²를 6시간씩 정주하여 18%의 전체 반응율과 9.4%의 완전관해율을 보였으며 38%에서 구역 및 구토가 심하였다. 그리고 carboplatin은 중요한 항암효과가 없다.

Taxane 계열의 paclitaxel은 17~22%, docetaxel은 17~29%의 반응율을 보였는데, paclitaxel은 1995년 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)에서 250 mg/m²

를 24시간 정주요법으로 23명에서 치료하여 4.5%의 반응율을 보여 소화기암에서 paclitaxel은 단일제제로는 효과가 없다 하였으나⁹⁾, Cascinu 등¹⁰⁾의 경우 225 mg/m²를 3시간 정주하여 36명의 환자 중에서 22.2%의 치료반응과 44%의 증상 호전을 보였으며, 생존기간은 8개월이었고, Ohtsu 등¹¹⁾의 경우 210 mg/m²를 3시간 정주하여 16명의 환자 중에서 20%에서 치료반응을 보였으며, 67%에서 4등급의 백혈구감소증이 초래되었다. Ajani 등¹²⁾은 200 mg/m²를 3시간 혹은 24시간의 정주방법으로 각각 15명, 18명을 치료하여 반응율은 각각 8%, 24%로 전체 반응율은 17%였으며, 24시간 정주방법에서 골수억제가 보다 더 심하였다. Docetaxel은 EORTC Early Clinical Trials Group에 의하여 치료병력이 없는 진행위암 환자 37명에서 100 mg/m²의 용량으로 1시간 정주방법으로 치료한 결과 24%의 반응율과 7.5개월의 반응 지속기간이 보고되었으며¹³⁾, ECOG에서는 역시 치료병력이 없는 환자 41명에서 100 mg/m²의 용량으로 1시간 정주방법으로 17%의 반응율과 4등급의 백혈구 감소증이 가장 빈번한 부작용이었으며¹⁴⁾, 일본에서는 60 mg/m²의 용량의 다기관연구를 통하여 72명의 환자에서 24%의 반응율을 얻었으며, 주된 부작용은 소화기 증상이었으며, 백혈구감소증은 보통 8일 정도에 회복한다 하였다¹⁵⁾. CPT-11은 100 mg/m² 혹은 150 mg/m²의 용량으로 81명 환자를 치료한 결과 23.3%의 반응율로 3등급이상의 주된 부작용은 백혈구감소, 빈혈, 설사 및 식욕감퇴이며 대부분 가역적이었다¹⁶⁾. 같은 camptothecin analog의 topotecan은 적은 반응율을 보였다. Trimetrexate는 33명의 치료에서 중등도의 반응을 보이거나 환자들이 잘 견디어 내지를 못하였다.

결론적으로 대부분의 단일제제의 항암화학요법은 10~

Table 2. Single agent chemotherapy in advanced gastric cancer

Drugs	Response rate	Drugs	Response rate
BCNU	18	Gemcitabine	0
Capecitabine	19	Hydroxyurea	19
Carboplatin	9	Irinotecan	14-23
Cisplatin	19	Methotrexate	11
Docetaxel	17-29	Mitomycin-C	30
Doxorubicin	17	Mitoxantrone	0
Epirubicin	16	Paclitaxel	17-22
Etoposide (oral)	16	S-1	49
5-Fluorouracil	21	Topotecan	0-10
5-Fluorouracil/leucovorin	33-44	Trimetrexate	21
Ftorafur	10	UFT	15-28

30%의 반응율을 보이지만 완전관해는 드물며, 반응지속 기간이 길지 못하다. 그러나 taxane 계열과 irinotecan 들의 최근 개발된 약제들은 기존의 5-FU, MMC, cisplatin에 비하여 골수억제나 장기적인 부작용이 대체로 적어 복합항암요법에 많이 시도되고 있다.

2. 경구 단일제제

편리하게 치료할 수 있는 경구약제들이 최근 많은 관심을 가지게 되었는데, 특히 5-FU 전구약제인 UFT, capecitabine 그리고 S-1 등이 진행성 위암 환자에서 연구되었다. UFT는 ftorafur (FT)와 uracil이 1:4로 구성되어 있으며, 일본의 제 2상 연구에서 300~600 mg의 용량으로 치료한 총 438명 환자에서 27.7%의 반응율을 나타내었으며, 식욕감퇴, 구역/구토, 설사, 구강점막염 등이 주된 부작용이었다¹⁷⁾. Capecitabine은 32명의 제 2상 연구에서 1일 1,656 mg/m²의 용량을 3주 복용 후 1주 휴약방법으로 치료하여 19.4%의 반응율과 치료반응기간 4.2개월, 생존기간 8.3개월로 보고되었으며, 3등급 이상의 부작용은 드물었다¹⁸⁾. 그리고 경구 etoposide는 전체 반응율이 17%이었다. S-1은 5-FU 전구약제인 FT, gimestat (CDHP) 그리고 otastat potassium (Oxo)가 1:0.4:1의 비율로 구성되어 있으며, CDHP는 5-FU를 퇴화시키는 dihydropyrimidine dehydrogenase 효소를 억제하므로써 혈액 및 종양조직의 5-FU 농도를 지속적으로 유지할 수 있고, Oxo는 5-FU에 의한 소화기 부작용을 경감시킬 수 있다. 80 mg/m²의 용량으로 치료한 제 2상 임상연구에서 49% (25/51)의 높은 반응율을 나타내었으며 3~4 등급의 부작용은 빈혈, 백혈구감소증, 설사,

단백뇨 등이었다¹⁹⁾.

대체로 경구약제들은 복용하기가 용이하고 부작용이 경미하므로, 전신상태가 불량한 진행성 위암 환자를 대상으로 하는 임상연구를 통하여 그 유용성을 확인할 필요가 있겠다.

진행성 위암에서 복합 항암화학요법

단일항암제 치료의 저조한 치료성적이 복합항암화학요법의 근간이 되는데, 진행성 위암 환자에서 복합제제의 반응율 및 생존기간은 표 3에서 보는 바와 같다.

1979년 MacDonald 등²⁰⁾에 의하여 36명의 진행성 위암 환자를 대상으로 5-FU, doxorubicin, mitomycin (FAM) 복합치료가 50%의 높은 반응율과 생존기간 5.5개월을 보였으며, 이후 1980년대에 무작위 연구가 진행되었다. ECOG에 의한 5-FU + methyl-CCNU, 5-FU, adriamycin, methyl-CCNU (FAMe), FAM, adriamycin + mitomycin-C의 4군 간의 비교연구에서 반응율은 각각 14%, 29%, 39%, 29%로 FAM이 가장 높은 반응율과 가장 생존기간이 길었으나²¹⁾, North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)에 의한 305명의 무작위 연구에서는 FAM, FA (5-FU + adriamycin) 그리고 5-FU 단독치료의 3군 간에 생존기간의 차이가 없었으며²²⁾, 국내에서도 Kim 등²³⁾에 의한 5-FU + cisplatin, FAM, 5-FU 단독치료의 3군 간의 324명의 비교연구에서 각각의 반응율은 51%, 25%, 26%로 5-FU + cisplatin 치료가 가장 높았으나, 생존기간은 3군 간에 차이가 없었다(37주, 29주, 31주). 그리고 187명의 5-FU, doxorubicin, BCNU (FAB)와 doxorubicin 단독치료의 비교연구에서

복합치료가 반응율은 높았으나(40%, 13%) 생존기간은 차이가 없었다²⁴⁾.

고용량의 methotrexate, 5-FU, doxorubicin (FAMTX) 는 Klein²⁵⁾에 의하여 제 2상 연구에서 반응율 58%와 생존기간 9개월의 좋은 결과가 보고되었으며, EORTC의 FAMTX와 FAM의 전향적 무작위 비교연구에서 213명의 환자 중에서 FAMTX가 높은 반응율(41%, 9%)과 생존기간(42주, 29주)을 보였으며 독성의 차이도 없었다²⁶⁾.

Etoposide, doxorubicin, cisplatin (EAP) 복합치료는 국소진행 혹은 전이성 위암 환자의 제 2상 연구에서 21%의 완전관해를 포함하여 64%의 높은 반응율을 보였으며, 생존기간은 9개월이었으나 3 및 4등급의 골수억제가 64%에서 발생하였다²⁷⁾. 그러나 다른 연구에서는 33%의 치료반응율과 22%의 입원치료 및 11%의 치료연관사망 예로 다른 치료에 비하여 독성이 매우 높게 나타났으며²⁸⁾, Memorial Sloan Kettering Cancer Institute의 FAMTX와의 비교연구에서 매우 낮은 반응율(20%)과 비슷한 생존기간을 나타내었고, 13%의 치료에 의한 사망 예가 있어 EAP 치료는 위암의 치료에 적절치 못하다고 하였다²⁹⁾. Etoposide, 5-FU, leucovorin (ELF) 치료는 심장의 위험도가 높은 65세 이상의 환자를 대상으로 만들어 졌으며, 34명의 환자 중에서 12%의 완전관해를 포함하여 48%의 치료반응율과 10.5개월의 생존기간을 보였으며, 부작용이 적어 노인의 경우에도 적합한 치료라고 주장하였다³⁰⁾. 그 효과는 다른 연구자에 의해서도 확인이 되었다³¹⁾. Raderer 등³²⁾은 ELF 치료에서 경구 etoposide 및 tegafur로 조정된 경우의 효과 및 유용성을 연구하였는데, 반응율은 단지 16%였으며 진행하기까지의 기간 (TTP)이 2.8개월, 생존기간이 6개월로 경구제의 치료는 권유될 수 없다 하였다. EORTC는 ELF 치료, 5-FU 지속주입과 cisplatin 치료 그리고 FAMTX를 비교연구 하였는데, 399명의 진행성 위암 환자에서 반응율이 모두 20% 이하이고(ELF 9%, FUP 20%, FAMTX 12%), 생존기간(ELF 7.2개월, FUP 7.2개월, FAMTX 6.7개월)에서 차이가 없고, 심한 독성 역시 차이가 없어 세 가지 치료법 모두 표준적인 치료로 받아들일 수 없다 하였다³³⁾.

Epirubicin, cisplatin과 5-FU의 지속주입법의 3제 복합요법(ECF)은 영국의 Royal Mardsen 병원에서 처음 시도되어 128명의 환자에서 71%의 매우 높은 반응율(12%의 완전관해)과 8.2개월의 생존기간을 보였으며, 독성은 중등도 정도였으며. 수술이 불가능한 일부 환자에서

위절제술이 가능하게 되었다³⁴⁾. ECF의 효과는 이태리의 37명의 연구에서 반응율 56%, 생존기간 9개월로 그 효과가 확인되었으며³⁵⁾, EORTC에 의하여 진행된 FAMTX와의 직접 비교연구에서 반응율(ECF 46%, FAMTX 21%) 및 생존기간(ECF 8.7개월, FAMTX 6.1개월)에서 FAMTX에 비하여 우월하며, 삶의 질의 악화가 없으며 주된 독성은 구토, 구강점막염, 탈모였다³⁶⁾. 현재 5-FU를 장기간 정주하는 불편이 따르지만, ECF 요법은 FAMTX에 비하여 부작용 측면에서 매우 유용하여 유럽에서 진행성 위암 환자의 표준요법으로 사용되고 있다.

5-FU 5일 24시간 정주와 cisplatin의 복합치료는 항암효과가 상가작용 내지는 상승작용이 있으며, 반응율은 40% 정도이고 생존기간은 9개월이다^{37, 38)}. 혈액학적 부작용은 경미하나 구역 및 구토가 빈번하고, 누적되는 신독성 및 신경부작용이 용량제한을 초래한다. FUP 복합요법은 EORTC의 비교연구에서는 20%, 일본의 연구에서는 34%를 보였으나 5-FU 단독치료와 비교하여 생존기간은 별 차이가 없었다^{33, 39)}. FUP 치료는 한국 및 일본을 포함한 여러 나라에서 대체로 표준적인 치료법으로 사용되고 있다. Cisplatin, epirubicin, leucovorin, 5-FU (PELF)와 FAMTX의 제 3상 연구에서 PELF가 높은 반응율을 보였으나(PELF 39%, FAMTX 22%) 생존기간은 통계적인 차이가 없었다(PELF 7.7개월, FAMTX 6.9개월)⁴⁰⁾.

단일제제와 복합요법의 무작위 비교연구에서 복합요법이 반응율이 향상되었으나 무작위 비교연구에서 생존기간은 서로 유사하게 나타났다^{22-24, 33, 39)}. 현재 미국 국립암연구소에서 4기, 혹은 재발성 위암 환자에게 치료가 권장되는 항암화학요법의 종류는 5-FU 단독치료, FAM, FAP (fluorouracil, doxorubicin, cisplatin), ECF (etoposide, cisplatin, fluorouracil), ELF (etoposide, leucovorin, fluorouracil), PELF (cisplatin, epirubicin, leucovorin, fluorouracil with glutathione and G-CSF), FAMTX (fluorouracil, doxorubicin, methotrexate), FUP (fluorouracil, cisplatin) 등이 있다.

진행성 위암에서 새로운 항암제를 포함한 복합 항암화학요법

1. Taxane을 포함하는 복합화학요법

Murad 등⁴¹⁾은 paclitaxel 175 mg/m²의 3시간 정주와

5-FU 1.5 g/m²의 3시간 정주를 국소진행 및 전이성 위암 환자 29명에서 치료하여 24.1%의 완전관해를 포함하여 전체 반응을 65.5%, 생존기간 12개월로 나왔으며, 부작용은 비교적 낮고 예측과 조절이 가능하였으며 가역적인 탈모, 말초신경염, 근육통, 경한 백혈구감소증 등이었다. Paclitaxel은 cisplatin과 약제의 주입순서에 따라 서로 상승작용을 가지는데, paclitaxel 160 mg/m²와 cisplatin의 2주 간격의 복합치료⁴²⁾로 반응율이 완전관해 11%를 포함한 44%와 생존기간 11.2개월로 좋은 결과를 보였으며, 주된 독성은 백혈구감소, 말초신경염 및 아나필락시스 반응이었다. 국내의 경우 Kim 등⁴³⁾은 paclitaxel 175 mg/m² 3시간 정주와 5일간 정주하는 cisplatin, 5-fluorouracil의 복합치료로 51%의 치료반응율과 6.1개월의 생존기간과 3/4 등급의 골수억제가 34%에서 발생하였다. Paclitaxel 175 mg/m², cisplatin과 24시간 지속정주법의 5-FU/folinic acid의 복합치료는 45명의 치료에서 반응을 51%, 생존기간 14개월로 매우 효과적이었으며 주된 부작용은 백혈구감소였으며 3/4 등급의 백혈구감소증은 15%에서 발생하였다⁴⁴⁾. Paclitaxel 200 mg/m²와 carboplatin 복합치료는 매우 좋은 치료 순응을 보였으나 치료반응 33%의 중간정도의 효과를 보였으며, 치료반응기간 4.9개월, 생존기간 7.5개월이었으며, 3 및 4등급의 백혈구감소가 33%, 3등급의 말초신경염이 7.4%에서 발생하였다⁴⁵⁾.

Docetaxel과 cisplatin 복합치료는 37.2~56%의 반응율과 전체 생존기간 9.0~11.5개월의 결과를 보였으며, 주된 부작용은 백혈구감소증이었다⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Roth 등⁴⁶⁾은 docetaxel 85 mg/m², cisplatin 75 mg/m²를 3주 간격으로 사용하여 3등급 이상의 백혈구 감소증이 81%에서 발생하였으나, Ridwelski 등⁴⁷⁾은 각각 75 mg/m²를 3주 간격으로 사용하여 18.6%에서 3/4등급의 백혈구감소가 발생하였다. Docetaxel, cisplatin, 5-FU의 3제요법(DCF)의 제 1/2상 연구결과 docetaxel 85 mg/m², cisplatin 75 mg/m²와 1일 300 mg/m²의 5-FU를 2주간 지속주입이 적정용량이며, 반응율은 51%, 생존기간은 9.3개월이고, 3등급 이상의 백혈구감소증이 79%, 3등급의 설사가 19%에서 발생하여, docetaxel의 용량은 75 mg/m²으로 감량하는 것이 좋다 하였다⁴⁹⁾.

Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)의 DCF (docetaxel 85 mg/m², cisplatin 75 mg/m², 5-FU 300 mg/m² 2주간 지속정주), DC, ECF (epirubicin 50

mg/m², cisplatin 60 mg/m², 5-FU 200 mg/m² 4주 정주)의 제 2상 비교연구에서 DCF가 부작용이 ECF 보다 높지만 좋은 결과를 보였으며(반응율 DCF 55%, ECF 46%, 생존기간 DCF 10.4개월, ECF 8.0개월)⁵⁰⁾, Ajani 등⁵¹⁾은 docetaxel, cisplatin과 5-FU의 3제 복합요법(DCF)과 5-FU와 cisplatin (FUP)의 제 3상 연구에서 DCF 치료가 높은 반응율(DCF 39%, FUP 22%), TTP (DCF 5.2개월, FUP 3.7개월), 생존기간(DCF 10.2개월, FUP 8.5개월) 및 DCF의 사망위험도감소율 23%를 나타내었다. Docetaxel 75 mg/m² + carboplatin AUC6 + 5-FU 1200 mg/m² 3일 정주(DF-Carbo)요법과 ECF의 제 3상 연구에서 반응율은 각각 66.7%, 47.1%, 생존기간은 각각 12.4개월, 8.7개월로 DF-Carbo의 결과가 좋았다⁵²⁾.

2. Irinotecan을 포함하는 복합화학요법

Irinotecan은 cisplatin과 강력한 상승작용이 있는데 irinotecan과 cisplatin의 복합치료는 제 1/2상 연구결과 irinotecan 70 mg/m²를 제 1일 및 제 15일에 2시간 동안 정주하고 cisplatin 80 mg/m²를 제1일에 정주하는 4주요법은 받아들이기만한 치료이며(반응율 41.7%)⁵³⁾, Ajani 등⁵⁴⁾은 irinotecan 65 mg/m²와 cisplatin 30 mg/m²를 1주일씩 4회 연속치료하고 2주간 휴약하는 6주요법으로 치료하여 반응율 58%, 생존기간 9개월이고 주된 부작용은 설사, 백혈구감소 및 피로감으로 66%에서 치료연기가 초래되어 용량 및 스케줄의 조정이 필요하다고 하였다. Shimada 등⁵⁵⁾은 irinotecan 60 mg/m²과 저용량의 cisplatin 복합요법으로 5-FU에 저항하는 진행성 위암 환자에서 52%의 높은 치료반응율과 부작용의 강도가 낮아 삶의 질이 매우 좋게 나타나 2차 치료로 사용하기에 매우 적절하다고 하였다. Irinotecan (125 mg/m², 4주 연속 치료후 2주 휴약), 5-FU, leucovorin의 36명의 제 2상 연구에서 반응율 22%, 생존기간 7.6개월로 나왔으며, 3등급 이상의 독성은 백혈구감소증 36%, 설사 28%이고, 백혈구감소로 인한 패혈증의 사망 예가 8%에서 발생하였다⁵⁶⁾. Leucovorin/5-FU (LV5FU2), LV5FU2 + cisplatin (50 mg/m²), LV5FU2 + irinotecan (180 mg/m²)의 비교연구에서 반응율은 각각 13%, 27%, 40%이고, 생존기간은 각각 6.8개월, 9.5개월, 11.3개월로 LV5FU2 + irinotecan이 가장 좋게 나타났다⁵⁷⁾. Dank 등⁵⁸⁾은 5FU/LV + CPT11 (80 mg/m²) (IF)와 CF (cisplatin 100 mg/m²)의 비교연구에서 TTP가 각각 4.0개월, 3.4개월로 IF가 CF보다 긴

경향이 있으며, 부작용이 적어 cisplatin 없는 진행위암의 1차 치료로 적용할 만하다 하였다.

3. Oxaliplatin을 포함하는 복합화학요법

Oxaliplatin, 5-FU, folinic acid (FOLFOX6)요법은 제 2상 연구에서 49명에서 45%의 치료반응과 생존기간 8.6개월을 보였다⁵⁹⁾. 3/4 등급의 부작용은 백혈구감소 38%, 발열성 백혈구감소 12%, 말초신경염 21%였다. Al-Batran은 5FU/LV, oxaliplatin (FLO, F 2,600 mg/m², L 200 mg/m², O 95 mg/m²)와 5FU/LV, cisplatin (FLP, cisplatin 50 mg/m²)의 제 3상 연구에서 반응율이 FLO 34%, FLP 27%, TTP FLO 5.3개월, FLP 3.8개월로 FLO는 부작용이 적으면서 효과가 증진되었다고 2006년 미국임상암학회(ASCO)에서 발표하였다⁶⁰⁾.

4. Capecitabine을 포함하는 복합화학요법

경구 capecitabine과 cisplatin의 38명의 복합치료에서 반응율은 54.8%, 생존기간 10.1개월로 나왔으며 주된 부작용은 백혈구감소와 수족중후군이었다⁶¹⁾. 강 등⁶²⁾은 capecitabine과 cisplatin (XP, X 1000 mg/m² 2주복용, P 80 mg/m²)와 FP (800 mg/m² 5일 지속정주, P 80 mg/m²)의 제 3상 연구에서 반응율 XP 41%, FP 29%, 생존기간 XP 10.5개월, FP 9.3개월로 생존기간에는 차이가 없었으며, Evans 등⁶³⁾은 epirubicin (50 mg/m²)와, cisplatin (60 mg/m²), capecitabine 2주 투약 후 1주 휴약 (ECC) 제 1상 연구를 시행하여 capecitabine의 적정 용량은 1일 1,000 mg/m² 2회 치료가 적정하며 반응율은 24%, 생존기간은 7.9개월로 나타났고, 조 등⁶⁴⁾은 Evans 등과 같은 용량으로 치료하여 59%의 반응율과 9.6개월의 생존기간을 보고하였다.

REAL-2 연구는 oxaliplatin과 capecitabine의 2 x 2 비교연구로 ECF, EOF, ECX, EOX (epirubicin 50 mg/m², cisplatin 60 mg/m², 5-FU 200 mg/m² 정주, 및 1350 mg/m² 경구복용, oxaliplatin 130 mg/m²)의 치료로 964명을 분석하여, 반응율 및 생존기간은 각각 ECF 41% 9.9개월, EOF 42% 9.3개월, ECX 46% 9.9개월, EOX 48% 11.2개월로 보고하면서 진행성 위암 환자에서 3제요법의 경우 cisplatin 대신에 oxaliplatin, 5-FU 대신에 capecitabine으로 대체할 수 있으며, EOX 치료가 ECF보다 효과가 좋다고 발표하였다⁶⁵⁾.

5. S-1을 포함하는 복합화학요법

Koizumi 등⁶⁶⁾은 cisplatin 60 mg/m²와 S-1 80 mg/m² 3주 투약 후 2주 휴약하는 5주 간격의 제 1/2상 연구에서 19명을 치료하여 가장 높은 반응율인 74%, 12.8개월의 생존기간을 보고하였으며, Sato 등⁶⁷⁾은 cisplatin 70 mg/m²와 S-1 80 mg/m²의 제 1/2 상 임상연구를 통하여 73%와 12개월의 생존기간을 보고하면서, 주된 부작용은 백혈구감소증, 구역 및 식욕감퇴이며 이들은 대부분 심하지 않으면서 가역적이고 조절이 가능하다고 하였고, cisplatin의 안전한 용량으로 70 mg/m²을 추천하였다. 유럽에서 S-1 단독의 제 2상 연구에서 1회 40 mg/m²는 심한 설사로 인하여 견딜 수 없었으며, 35 mg/m² 치료로 26.1%의 반응율을 보고하였고⁶⁸⁾, 미국의 경우 cisplatin 75 mg/m²와 S-1 25 mg/m² 1일 2회씩 3주간 복용하는 4주간격의 치료로 65%⁶⁹⁾의 반응율, 일본의 경우 cisplatin 70 mg/m²와 S-1 1일 80 mg/m² 2주간 복용하는 4주간격의 치료로 50%⁷⁰⁾의 반응율을 각각 200년 ASCO에 보고하였으며 cisplatin + S-1과 cisplatin + 5-FU의 제 3상 연구가 유럽에서 현재 진행되고 있으며, Lenz 등⁷¹⁾은 First-Line Advanced Gastric cancer Study (FLAGS)의 실험군인 cisplatin 75 mg/m²와 S-1 50 mg/m² 3주간 복용하는 4주간격의 치료에서 반응율은 50%, 생존기간은 10.5개월로 보고하면서 cisplatin과 S-1 치료는 매우 만족할만한 부작용을 가진다고 2006년 ASCO에서 보고하였다.

6. 새로운 항암제를 두개이상 포함하는 복합화학요법

Docetaxel 75 mg/m²와 oxaliplatin (80 mg/m²) 치료는 15%의 매우 낮은 반응율을 보였으며⁷²⁾, docetaxel 75 mg/m²와 capecitabine 2000 mg/m² 2주복용의 3주 간격 치료는 55.3%의 치료반응율과 9.5개월의 생존기간을 보였으며⁷³⁾, Docetaxel 40 mg/m²와 S-1 80 mg/m²의 치료는 48명 중에서 52.1%의 반응율을 보이지만 3등급 이상의 백혈구감소가 58.3% (4 등급 22.9%)에서 발생하였다⁷⁴⁾. 국내에서 docetaxel (40 mg/m²)과 S-1 80 mg/m² 복합요법과 S-1 단독치료의 제 3상 연구(START)가 진행 중에 있다.

Irinotecan (200 mg/m²)와 oxaliplatin (85 mg/m²)의 복합치료를 3주 간격으로 치료한 31명에서 50%의 치료

Table 3. Combination chemotherapy in advanced gastric cancer

Regimen	Response rate	Survival duration	Reference
FAM	25-50	5.1-7.2	20-23
FAB	40	7.3	24
FAMTX	21-58	6.1-9.8	25,26,29,36,39
FEMTX	29	12.3	4
EAP	20-64	6.1-9.0	27,28,29
ELF	14-48	7.8-10.5	30,31
ECF	45-71	8.2-9.0	34,35,36
FP	41-43	9.0-10.6	37,38
Pacli/F	65	12	41
Pacli/P	44	11.2	42
Pacli/FP	51	6.1	43
Pacli/FFC	51	14	44
Pacli/Carbo	33	7.5	45
DC	37-56	9.0-11.5	46-48
DCF	51	9.3	49
IC	42-58	9.0	53,54,55
IFL	22	7.6	56
FOLFOX	45	8.6	59
Cape/CDDP	55	10.1	61
S-1/CDDP	50-74	10.5-12.8	66,69-71

EAP, etoposide, adriamycin, cisplatin; ELF, etoposide, leucovorin, 5-FU; ECF, epirubicin, cisplatin, 5-FU; FP, 5-FU, cisplatin; Pacli/F, paclitaxel, 5-FU; Pacli/P, paclitaxel, cisplatin; Pacli/FP, paclitaxel, 5-FU, cisplatin; Pacli/FFC, paclitaxel, 5-FU, folinic acid, cisplatin; Pacli/Carbo, paclitaxel, carboplatin; DC, docetaxel, cisplatin; DCF, docetaxel, cisplatin, 5-FU; IC, irinotecan, cisplatin; IFL, irinotecan, 5-FU, leucovorin

반응율과 TTP 5.5개월 그리고 8.5개월의 생존기간을 보였으며⁷⁰⁾, FOLFOXIRI (irinotecan 150 mg/m², oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 100 mg/m², 5FU 2000 mg/m² 2일 정주 2주 간격치료)로 73.3%의 매우 높은 치료반응율과, 14.0개월의 생존기간 그리고 3등급 이상의 백혈구감소가 11%에서 나타났다⁷⁶⁾.

결 론

1970년대부터 많은 제 2/3상의 임상연구가 진행되었으나 대부분의 치료약제들은 중등도 정도의 치료반응을 보이며, 상당한 정도의 독성을 보여주고 있다. 대부분 약제들은 진행성 위암 환자에서 완전관해율이 10~15% 정도이며 생존기간이 1년 이상을 넘지 못하고 있으며, 제 3상 연구들은 좋은 반응을 보여주는 제 2상 연구에 비하여 반응율이 훨씬 떨어지고 있다. 여러 가지 가운데 실제 어느 복합요법이 더 우월한지를 가늠하기가 쉽지 않으며 매우 혼돈스러운데, 대체로 ECF, FUP 요법이 표

준적인 치료로 받아들여지고 있다. 최근 개발된 taxane 혹은 irinotecan 등의 새로운 약제를 포함하는 치료와 지속정주법 대신에 경구 약제인 capecitabine 혹은 TS1의 복합요법을 시행하는 것도 선택의 한가지라고 볼 수 있다. 진행성 위암 환자와 같이 생존기간이 짧은 경우 치료를 수행할 때에는 생존기간 뿐만 아니라 특히 삶의 질을 고려한 치료선택이 중요하다고 볼 수 있다. 그리고 지속적으로 새로운 항암제를 발굴하고 분자생물학적 표적 치료법과 기존 항암제의 병용 치료효과가 앞으로 그 효과가 기대된다.

Key Words : Gastric cancer, Chemotherapy

중심 단어 : 위암, 화학요법

REFERENCES

- 1) 한국중암암등록사업연례보고서. 한국중암암등록 2002
- 2) 통계청. 2004년 사망원인 통계연보, 문전사 2004

- 3) Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rochaa PR, Rodrigues MA, Rausch M. *Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. Cancer 72:37-41, 1993*
- 4) Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. *Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with nonresectable gastric cancer. Br J Cancer 71:587-591, 1995*
- 5) Scheihauer W, Korneck GV, Zeh B. *Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer: a randomized trial. Proceedings of the Second International Conference on Biology, Prevention and Treatment of GI Malignancy, Köln, Germany p68, 1995*
- 6) Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden P-O, Haglund U, Svensson C, Enander L-K, Linné T, Heuman R. *Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 8:163-168, 1997*
- 7) <http://www.nccn.org> NCCN clinical practice guidelines in oncology
- 8) Lacave AJ, Wils J, Diaz-Rubin E, Clavel M, Planting A, Bleiberg H, Duez N, Dalesio O. *cis-platinum as second-line chemotherapy in advanced gastric adenocarcinomas. A phase II study of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer Clin Oncol 21:1321-1324, 1985*
- 9) Einzig AI, Lipsitz S, Wiernik PH, Benson AB 3rd. *Phase II trial in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract (UGIT). The Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) results. Invest New Drugs 13:223-227, 1995*
- 10) Casinu S, Graziano F, Cardarelli N, Marcellini M, Giordani P, Menichetti ET, Catalano G. *Phase II study of paclitaxel in pretreated advanced gastric cancer. Anticancer Drugs 9:307-310, 1998*
- 11) Ohtsu A, Boku N, Tamura F, Muro K, Shimada Y, Saigenji K, Akazawa S, Kitajima M, Kanamaru R, Taguchi T. *An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. Am J Clin Oncol 21:416-419, 1998*
- 12) Ajani JA, Fairweather J, Dumas P, Patt YZ, Pazdur R, Mansfield PF. *Phase II study of Taxol in patients with advanced gastric carcinoma. Cancer J Sci Am 4:269-274, 1998*
- 13) Sulkes A, Smyth J, Sessa C, Dirix LY, Vermorken JB, Kaye S, Wanders J, Franklin H, LeBail N, Verweij J. *Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. Br J Cancer 70:183-184, 1994*
- 14) Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, Karp DD, O'Dwyer PJ, Stewart JA, Benson AB 3rd. *Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. Med Oncol 13:87-93, 1996*
- 15) Mai M, Sakata Y, Kanamaru R, Kurihara M, Suminaga M, Ota J, Hirabayashi N, Taguchi T, Furue H. *A late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a cooperative study group trial (group B). Gan To Kagaku Ryoho 26:487-496, 1999*
- 16) Futatsuki K, Wakui A, Nako I, Sakata Y, Kambe M, Shimada Y, Yoshino M, Taguchi T, Ogawa N. *Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. Gan To Kagaku Ryoho 21:1033-1038, 1994*
- 17) Ota K, Taguchi T, Kimura K. *Report on nationwide pooled data and cohort investigation in UFT phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 22:333-338, 1988*
- 18) Koizumi W, Saigenki K, Ujiie S, Terashima M, Sakata Y, Taguchi T. *Clinical Study Group of Capecitabine. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. Oncology 64:232-236, 2003*
- 19) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, Sugimachi K, Mitachi Y, Taguchi T. *Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. Eur J Cancer 34:1715-1720, 1998*
- 20) MacDonald JS, Woolley PV, Smythe T, Uemo W, Hoth D, Schein PS. *5-fluorouracil, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) combination chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. Cancer 44:42-47, 1979*
- 21) Douglass HO Jr, Lavin PT, Goudsmit A, Klaassen DJ, Paul AR. *An Eastern Cooperative Oncology Group evaluation of combinations of methyl-CCNU, mitomycin C, adriamycin, and 5-fluorouracil in advanced measurable gastric cancer (EST2277). J Clin Oncol 2:1372-1381, 1984*
- 22) Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, Rubin JR, Krook JE, Everson LK, Windschitl HE, Twito DI, Marschke RF, Foley JF, et al. *A comparison of three*

- chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 253: 2061-2067, 1985
- 23) Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, Kang YK, Shin DB, Kim HT, Kim HJ, Kang YK, Suh CI, Bang YJ. 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* 71:3813-3818, 1993
- 24) Levi JA, Fox RM, Tattersall MH, Woods RL, Thomson D, Gill G. Analysis of a prospectively randomized comparison of doxorubicin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and BCNU in advanced gastric cancer: implications for future studies. *J Clin Oncol* 4:1348-1355, 1986
- 25) Klein HO. Long-term results with FAMTX (5-fluorouracil, adriamycin, methotrexate) in advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 9:1025-1026, 1989
- 26) Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, Bleiberg H, Reis H, Korsten F, Conroy T, Fickers M, Leyvraz S, Buyse ML. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combines with doxorubicin-a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 9:827-831, 1991
- 27) Preusser P, Wilke H, Achterrath W, Fink U, Lenaz L, Heincke A, Meyer J, Meyer HJ, Buente H. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 7:1310-1317, 1989
- 28) Lerner AA, Gonin R, Steele GD Jr, mayer RJ. Etoposide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 10:536-540, 1992
- 29) Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, Niedzwiecki D, Ginn D, Chapman D, Heelan R, Lightdale C, Vinciguerra V, Brennan M. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 10:541-548, 1992
- 30) Wilke H, Prusser P, Fink U, Achterrath W, Lenaz L, Stahl M, Schober C, Link H, Meyer HJ, Lucke B, Schmoll HJ. High dose folinic acid/etoposide/5-fluorouracil in advanced gastric cancer-a phase II study in elderly patients or patients with cardiac risk. *Invest New Drugs* 8:65-70, 1990
- 31) Partyka S, Dumas P, Ajani J. Combination chemotherapy with granulocyte-macrophage-colony stimulating factor in patients with locoregional and metastatic gastric adenocarcinoma. *Cancer* 85:2336-2229, 1999
- 32) Raderer M, Kornek GV, Hejna MH, Miholic J, Weinlaender G, Brodowicz T, Fiebigler WC, Valencak JB, Scheithauer W. Treatment of advanced gastric cancer with oral etoposide, leucovorin and tegafur: experience with an oral modification of the etoposide, leucovorin and 5-fluorouracil (ELF) regimen. *Eur J Cancer* 34:1128-1130, 1998
- 33) Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Custem E, Planker M, Santos JG, Piedbois P, Paillot B, Bodenstein H, Schmoll HJ, Bleiberg H, Nordlinger B, Couvreur ML, Baron B, Wils JA. 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* 18:2648-2657, 2000
- 34) Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, Nicolson M, Hickish T, Nicolson V, Nash A, Sacks N, Ford H, Carter R, Hill A. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol* 5:609-616, 1994
- 35) Zaniboni A, Barni S, Labianca R, Marni G, Pancera G, Giaccon G, Piazza E, Signaroldi A, Legnani W, Luporini G. Epirubicin, cisplatin, and continuous infusion 5-fluorouracil is an active and safe regimen for patients with advanced gastric cancer. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) report. *Cancer* 76:1694-1699, 1995
- 36) Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, Joffe JK, Mackean M, Mansi J, Leahy M, Hill A, Oates J, Rao S, Nicolson M, Hickish T. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 80:269-272, 1999
- 37) Lacave AJ, Baron FJ, Anton LM, Estrada E, De Sande LM, Palacio I, Esteban E, Garcia JM, Buesa JM, Fernandez OA, Gonzalez Baron M. Combination chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil 5-day infusion in the therapy of advanced gastric cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 2:751-754, 1991
- 38) Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, Pignon JP, Bellefqih S, Oliveira J, Bognel C, Lasser P, Ychou M, Elias D, Cvitkovic E, Armand JP, Droz JP. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced

- gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. Eur J Cancer* 30:1263-1269, 1994
- 39) Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, Yamamichi N, Miyata Y, Ikeda N, Yamamoto S, Fukuda H, Yoshida S. *Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). J Clin Oncol* 21:54-59, 2003
- 40) Cocconi G, Carlini P, Gamboni A, Gasperoni S, Rodino C, Zironi S, Bisagni G, Porrozzì S, Cognetti F, Di Costanzo F, Canaletti R, Ruggeri EM, Camisa R, Pucci F. *Italian Oncology Group for Clinical Research. Cisplatin, epirubicin, leucovorin and 5-fluorouracil (PELF) is more active than 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate (FAMTX) in advanced gastric cancer. Ann Oncol* 14:1258-1263, 2003
- 41) Murad AM, Petroianu A, Guimaraes RC, Aragao BC, Cabral LO, Scalabrini-Netto AL. *Phase II trial of the combination of paclitaxel and 5-fluorouracil in the treatment of advanced gastric cancer: a novel, safe, and effective regimen. Am J Clin Oncol* 22:580-586, 1999
- 42) Kornek GV, Raderer M, Schull B, Fiebigler W, Gedlicka C, Lenauer A, Depisch D, Schneeweiss B, Laug F, Scheithauer W. *Effective combination chemotherapy with paclitaxel and cisplatin with or without human granulocyte colony-stimulating factor and/or erythropoietin in patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer* 86:1858-1863, 2002
- 43) Kim YH, Shin SW, Kim BS, Kim JH, Kim JG, Mok YJ, Kim CS, Rhyu HS, Hyun JH, Kim JS. *Paclitaxel, 5-fluorouracil, and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of advanced gastric carcinoma. Cancer* 85:295-301, 1999
- 44) Kollmannsberger C, Quietzsch D, Haag C, Lingenfelser T, Schroeder M, Hartmann JT, Baronius W, Hempel V, Clemens M, Kauz L, Bokemeyer C. *A phase II study of paclitaxel, weekly, 24-hour continuous infusion 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer* 83:458-462, 2000
- 45) Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, Labadidi S, Zalupski M, Chaplen R, Philip PA. *Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. Am J Clin Oncol* 26:37-41, 2003
- 46) Roth AD, Maibach R, Martinelli G, Fazio N, Aapro MS, Pagano O, Morant R, Borner MM, Herrmann R, Honegger H, Cavalli F, Alberto P, Castiglione M, Goldhirsch A. *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* 11:301-306, 2000
- 47) Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, Kroning H, Kettner E, Meyer F, Eichelmann K, Lippert H. *Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. Ann Oncol* 12:47-51, 2001
- 48) Schull B, Kornek GV, Schmid K, Raderer M, Hejna M, Lenauer A, Depisch D, Lang F, Scheithauer W. *Effective combination chemotherapy with bimonthly docetaxel and cisplatin with or without hematopoietic growth factor support in patients with advanced gastroesophageal cancer. Oncology* 65:211-217, 2003
- 49) Roth AD, Maibach R, Fazio N, Sessa C, Stupp R, Morant R, Herrmann R, Borner MM, Goldhirsch A, de Braud F. *5-fluorouracil as protracted continuous intravenous infusion can be added to full-dose docetaxel (Taxotere)-cisplatin in advanced gastric carcinoma: a phase I-II trial. Ann Oncol* 15:759-764, 2004
- 50) Roth AD, Maibach R, Falk S, Stupp R, Saletti P, Käbarte D, Borner MM, Honegger HP, Leslie M, Fazio N. *Docetaxel-cisplatin-5FU (TCF) versus docetaxel-cisplatin (TC) versus epirubicin-cisplatin-5FU (ECF) as systemic treatment for advanced gastric carcinoma (AGC): a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Proc Am Soc Clin Oncol* 22:4020, 2004
- 51) Ajani JA, Van Cutsem E, Moiseyenko V, Tjulandin S, Fodor M, Majlis A, Boni C, Zuber E, Blattmann A. *Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC): Interim results of a randomized phase III trial (V325). Proc Am Soc Clin Oncol* 22:999, 2003
- 52) Elsaid AA, Elkerm Y. *Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol* 23:4014, 2005
- 53) Shirao K, Shimada Y, Kondo H, Saito D, Yamao T, Ono H, Yokoyama T, Fukuda H, Oka M, Watanabe Y, Ohtsu A, Boku N, Fujii T, Oda Y, Mura K, Yoshida S. *Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. J Clin Oncol* 15:921-927, 1997

- 54) Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Mansfield PF, Feig BW, Charnsangavej C. *CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. Cancer* 94:641-646, 2002
- 55) Shimada S, Tagi Y, Kuramoto M, Aoki N, Ogawa M. *Second-line chemotherapy with combined irinotecan and low-dose cisplatin for patients with metastatic gastric carcinoma resistant to 5-fluorouracil. Oncol Rep* 10:687-691, 2003
- 56) Blanke CD, Haller DG, Benson AB, Rothenberg ML, Berlin J, Mori M, Hsiao YC, Miller LL. *A phase II study of irinotecan with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated gastric adenocarcinoma. Ann Oncol* 12:1575-1580, 2001
- 57) Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, Arsene D, Paitel JF, Guerin-Meyer V, Mitry E, Buecher B, Kaminsky MC, Seitz JF, Rougier P, Bedenne L, Milan C. *Randomized multicenter phase II trial of a weekly 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-FFCD9803. J Clin Oncol* 22:4319-4328, 2004
- 58) Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Peschel C, Wenzl M, Goker E, Risse M, Award L, Bugat R. *Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol* 23:4003, 2005
- 59) Louvet C, Andre T, Tigaud JM, Gamelin E, Douillard JY, Brunet R, Francois E, Jacob JH, Levoir D, Taamma A, Rougier P, Cvitkovic E, de Gramont A. *Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. J Clin Oncol* 20:4543-4548, 2002
- 60) Al-Batran S, Hartmann J, Probst S, Hofheinz R, Stoecklacher J, Schmaleberg H, Hollerbach S, Schuch G, Homann N, Jager E. *A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP). Proc Am Soc Clin Oncol* 24:4016, 2006
- 61) Kim TW, Kang YK, Ahn JH, Chang HM, Yook JH, Oh ST, Kim BS, Lee JS. *Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer. Ann Oncol* 13:1893-1898, 2002
- 62) Kang Y, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinister M, Salas MP, Suarez T, Santamaria J. *Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): efficacy and safety results. Proc Am Soc Clin Oncol* 24:4018, 2006
- 63) Evans TR, Pentheroudakis G, Paul J, Melnes A, Blackie R, Raby N, Morrison R, Fullarton GM, Soukop M, McDonald AC. *A phase I and pharmacokinetic study of capecitabine in combination with epirubicin and cisplatin in patients with inoperable oesophagogastric adenocarcinoma. Ann Oncol* 13:1469-1478, 2002
- 64) Cho EK, Lee WK, Im SA, Lee SN, Park SH, Bang SM, Shin DB, Lee JH. *Epirubicin (E), cisplatin (C) and capecitabine (X) in first-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol* 22:4074, 2004
- 65) Cunningham D, Rao S, Starling N, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR, NCRI Upper GI Study Group. *Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL-2 trial. Proc Am Soc Clin Oncol* 24:4017, 2006
- 66) Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, Shirao K, Matsumura Y, Gotoh M. *Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer* 89:2207-2212, 2003
- 67) Sato Y, Kondo H, Honda K, Takahara D, Sumiyoshi T, Tsuji Y, Yoshizaki N, Nitsu Y. *A phase I/II study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: 2-week S-1 administration regimen. Int J Clin Oncol* 10:40-44, 2005
- 68) Chollet P, Schoffski P, Weigang-Kohler K, Schellens JH, Cure H, Pavlidis N, Grunwald V, De Boer R, Wanders J, Fumoleau P. *EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naïve patients with gastric cancer: A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). Eur J Cancer* 39:1264-1270, 2003
- 69) Ajani JA, Phan A, Yao JC, Lee F, Singh DA, Haller D, Benson AB, Lenz H, Yanagihara RH, Strumberg D. *Multi-center phase II study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma (AGC). Proc Am Soc Clin Oncol* 23:4024, 2005
- 70) Iwase H, Shimada M, Tsuzuki T, Horiuchi Y, Kumada S, Haruta J, Yamaguchi T, Ina K, Kusugami K, Goto H. *A phase II multicenter trial of S-1*

- combined with 24 h-infusion of cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 23:4055, 2005*
- 71) Lenz H, Lee FC, Haller DG, Singh D, Benson AB, Strumberg D, Yanagihara R, Yao J, Pham A, Ajani JA. *Extended safety and efficacy data on S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma on a multi-center phase II study. proc Am Soc Clin Oncol 24:4083, 2006*
- 72) Schinzari G, D'Argento E, Quirino M, Basso M, Trigila N, Di Leonardo G, Cassano A, Pozzo C, Barone C. *Docetaxel and oxaliplatin combination as second line treatment in patients with advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 23:4188, 2005*
- 73) Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Dogan Y, Blau I, Pink D, Lebedinzew B, Micheel S, Dorken B, Reichardt P. *Capecitabine and docetaxel for advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 24:4068, 2006*
- 74) Yoshida K, Toge T, Ninomiya M, Takakura N, Hirabayashi N, Takiyama W, Sato Y, Terashima M, Goto M, Sakamoto J, Nishiyama M. *Phase II study of S-1 and docetaxel combination in advanced or recurrent gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 23:4049, 2005*
- 75) Soulaikos J, Syrigos K, Potamianou A, Polyzos A, Bouvovinas I, Androulakis N, Kouroussis Ch, Vardakis N, Christophilakis Ch, Kotsakis A, Georgoulas V. *Combination of irinotecan (CPT-1) plus oxaliplatin (L-OHP) as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: a multicenter phase II trial. Ann Oncol 15:1204-1209, 2004*
- 76) Lee J, Kang W, Lee S, Kwon J, Kim H, Lee H, Lim H, Park J, Park Y, Park K. *A phase II study of irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin (FOLFOXIRI) as a first-line chemotherapy in metastatic gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 24:4076, 2006*