

## 전이 또는 재발 위암에 대한 Docetaxel, Cisplatin, 5-FU 복합 항암화학요법

연세대학교 의과대학 내과학교실

김지현 · 이용찬

### Docetaxel-Cisplatin-5-FU Combination Chemotherapy as a First-line Treatment in Patients with Metastatic or Recurred Gastric Cancer

Jie Hyun Kim, M.D. and Yong Chan Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

위암은 우리나라 암 발생 1위로, 전세계적으로도 암 관련 사망률의 두 번째를 차지한다. 최근 조기위암의 증가로 치료 예후의 향상이 있지만, 아직도 진행 위암의 경우에는 생존율이 6-9개월 정도로 예후가 좋지 않다.<sup>1</sup> 수술 절제가 불가능한 진행 위암의 경우 항암치료와 보존 치료의 비교 임상연구를 통하여 항암치료가 생존율 증가와 삶의 질 향상에 우월함이 증명되었다. 따라서 진행 위암에서 항암치료제의 선택이 중요하나, 아직 표준화된 위암의 항암화학치료 약제는 없다.<sup>2</sup>

위암의 항암치료는 1970년대 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin (MMC) 등의 단독 항암치료를 시작으로 당시 치료반응율을 20-30% 보고하였으나, 1980년대 5-FU, adriamycin (ADR), MMC를 이용한 FAM 병합항암요법이 40%를 넘는 치료반응율을 보고하면서 병합 항암치료가 단독 항암치료에 비해 효과가 있음이 임상적으로 증명이 되었고, 현재는 병합 항암화학요법 치료가 기본이 되었고 이후 병합 항암화학요법의 개념하에 치료반응이 더 좋은 항암요법을 찾기 위한 연구들이 계속되었는데, 1980년대 이후 cisplatin (cDDP)을 기본으로 한 항암치료가 cDDP가 포함되지 않은 병합요법에 비해 치료반응이 우세함이 보고되면서 CF (5FU, cDDP), EEP (epirubicin, etoposide, cDDP), ECF (epirubicin, cDDP, 5FU) 등 DDP를 기본으로 한 다양한 병합항암화학요법 치

료가 연구되었다. 대부분 유럽에서는 ECF를, 미국과 동양에서는 CF를 위암에서의 표준 항암화학요법으로 선호하는 경향을 보였다. 그러나 cDDP를 기본으로 한 고전적인 (classical) 병합요법들이 대개 20-40%의 치료반응, 무진행 생존기간(progression-free survival)이 짧고, 매우 드문 완전반응(complete remission), 7-10개월을 넘지 못하는 총 생존기간(overall survival) 등을 보고하면서, 좀 더 나은 효과를 위하여 새로운 항암제의 개발에 관심을 갖게 되었다. 대표적 항암제가 taxane, irinotecan, oxaliplatin, oral fluoropyrimidine (capecitabine, S-1, UFT) 등이며, 이들간의 병합치료를 기본으로 한 연구들이 진행되고 있다.<sup>3</sup>

이 중 taxane 계열인 docetaxel은 단독요법으로 16-24%의 치료반응을 보였고,<sup>4,6</sup> Swiss group for clinical cancer research (SAKK)와 European Institute of oncology (EIO)에서 cDDP와의 함께 사용하였을 때(DC), 약 56%의 유효한 치료반응을 보고하면서,<sup>7</sup> DC에 5FU를 추가(DCF)로 하였을 때 더 좋은 치료반응을 보일 수 있는지에 대한 임상시험들을 계획하게 되었다. 대표적인 것이 미국의 Ajani 등이 CF와의 3상 임상시험(V-325) 계획하에 비교항암요법 선정을 위한 DCF와 DC의 무작위 2상 임상시험과 SAKK에서 ECF와의 3상 임상시험을 위한 DCF, DC, ECF의 무작위 2상 임상시험이 있다.<sup>8,9</sup> 두 2상 임상시험 모두 DCF가 DC보다 우수한 치료반

연락처: 이용찬, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: (02) 2228-1960, Fax: (02) 393-6884  
E-mail: leeyc@yuhs.ac

Correspondence to: Yong Chan Lee, M.D.  
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Yonsei University Health System, 134, Sinchondong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-1960, Fax: +82-2-393-6884  
E-mail: leeyc@yuhs.ac

응을 보여주었으며(43% vs. 26%; 36.6% vs. 18.5%), 부작용도 통제할 만 하였다. 따라서 각각 3상 임상시험의 비교항암요법으로 DCF가 선정이 되었고, DCF와 CF와의 3상 임상시험인 V-325 연구결과는 이미 보고되었다.<sup>10</sup> V-325 임상시험에서 DCF는 docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (day 1), cDDP 75 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>/d (days 1-5)의 용량으로 3주마다 투여되었으며, CF는 cDDP 100 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 5-FU 1,000 mg/m<sup>2</sup>/d (days 1-5)의 용량으로 4주마다 투여되었다. 결과적으로 DCF가 CF에 비하여 진행기간(time to progression)이 의미있게 길었으며(5.6개월 vs. 3.7개월), 총생존기간도 DCF에서 통계적으로 의미있게 길었다(9.5개월 vs. 8.6개월). 치료반응도 DCF는 37%, CF는 25%로 의미있는 차이를 보여주었다. 치료와 관계된 grade 3 이상의 부작용은 DCF에서 69%, CF에서 59%로 DCF에서 높은 경향을 나타내었으나 삶의 질에는 영향을 미치지 않았음을 토대로, DCF를 생존율이나 치료반응에서 CF보다 우수한 항암요법제으로서 위암의 표준항암화학요법 중의 하나로 간주할 것을 제시하였다.<sup>10</sup> 진행 위암에 대하여 현재까지 세계적으로 인정되는 표준치료가 없는 상태에서 이와 같은 연구는 큰 의미가 있다.

DCF 요법이 3상 임상시험을 통하여 효과가 증명된 상태에서 강 등이 이번 대한소화기학회지에 발표한 전이성 또는 재발성 위암에 대한 docetaxel, cisplatin, 5-FU 복합화학요법의 효과는 언뜻 보면 연구의 경쟁력이나 차별화가 떨어진다고 생각할 수 있다.<sup>11</sup> 그러나 같은 위암이라도 인종마다, 나라마다 변이가 있을 수 있다. 예를 들어 원위부 위암이나 근위부 위암의 분포도 등에 차이가 있을 수 있고, 같은 항암화학요법도 인종, 나라마다 다른 반응을 나타낼 수 있으며, 아직 통일된 용량이나 스케줄이 정립되지 않은 상태에서 국내에서 DCF 병합요법의 치료반응을 살펴보는 일은 의미있는 일일 것이다. 강 등의 연구에서 DCF 병합요법은 치료반응, 생존율에서 매우 고무적인 결과를 보여주었다. 치료반응 47%, 이중 완전반응이 13.7%를 차지하였으며, 총생존기간도 14.6개월로 다른 연구들에 비하여 우월하였다. 이와 같은 우월한 성적에 대하여 강 등도 지적하였지만, 처음 분석 대상에서 복막전을 가진 모든 환자들을 배제하였고, 전이병소의 개수가 다른 연구들에 비해 적었다는 점 등이 이유가 될 수 있다. 복막전은 여러 연구에서 불량한 예후의 독립인자 중에 하나임이 보고된 것으로,<sup>12,13</sup> 우리나라 진행 위암 환자들 중 상당부분이 복막전을 가지고 있다는 점에서 복막전이 환자들 자체를 제외하는 것보다 복막전이 환자 중 측정 가능한 전이 병소가 있는 환자들은 포함하여 분석하였으면 좀 더 DCF 요법의 치료반응을 정확하게 파악하는데 도움이 될 수 있었을 것이다. 전반적으로 덜 진행되거나, 덜 공격적인 환자들을 대상으로 치료받은 환자들을 분석하였을 가능성이 있기는 하지만, 완전반응에 도달한 7명에 대한

분석을 추가로 보여주었다더라면, 이 중 다른 환자군에 비해 의미있는 인자에 대하여, DCF에 대한 치료반응이 좋을 아 집단(subgroup) 선정에서 하나의 기준으로 제시할 수 있을 것이다. 여러 항암제들 중 가장 반응이 있을 항암제를 선정하여 투여하는 것이 생존기간이 길지 않은 진행 위암 환자들에게는 매우 의미있는 일이다. 이와 같은 취지에서 치료 전에 치료반응을 예측하고자 하는 노력들이 있으며, 대표적인 예가 항암제 감수성 검사 등이나, 아직까지 임상 효용성이 입증되지 않았다. 따라서 추후에라도 이 7명에 대한 임상, 기초 자료 분석을 통하여 차별 인자를 발견할 수 있다면, 매우 가치 있는 연구가 될 수 있을 것이다.

또한 이번 강 등의 연구는 다른 연구들에 비하여 낮은 부작용을 보여주었다. 이에 대하여 강 등은 DDP의 용량을 60 mg/m<sup>2</sup>로 낮추어서 사용한 것과 연관이 있다고 추측하였으나, 이번 연구에서의 총 항암요법 횟수 중 부작용이 일어난 횟수와, 기존 연구에서의 환자들 중에 부작용이 일어난 환자들 수를 분석한 것을 비교한 것은 절대숫자로서 서로 비교하기는 힘들 것으로 생각한다. 뒤떨어지지 않는 치료성적에 부작용까지 적을 수 있다면 cDDP의 용량을 다른 연구들보다 낮은 60 mg/m<sup>2</sup>로 하는 것이 전향 연구를 위한 하나의 근거가 될 수 있을 것이다. 따라서 부작용에 대한 분석도 같은 방법끼리의 동일한 비교가 이루어진다면 이 또한 의미가 있을 것이다.

우리나라에서 진행 위암에 대한 표준 항암화학요법은 한국인을 대상으로 한 임상 연구결과를 토대로 정립되어야 할 것이다. 이를 위해서는 우리나라 환자들에게 적합한 용량, 스케줄로써 전향적인 임상시험들이 진행이 되어야 할 것이다. 비록 후향 연구이고 절대적인 환자수 충분치 않았지만 강 등의 연구가 앞으로 전향적인 연구 진행에서 밑거름이 될 수 있을 것으로 기대한다.

## 참고문헌

1. Roth AD, Ajani J. Docetaxel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Ann Oncol* 2003;14(suppl 2):ii41-ii44.
2. Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJH. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 2005; 14(suppl 2):ii31-ii36.
3. Rivera F, Vega-Villegas ME, Lopez-Brea MF. Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 2007;33:315-324.
4. Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, et al. 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* 1996;13:87-93.
5. Sulkes A, Smyth J, Sessa C, et al. Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial-EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer* 1994;70:380-383.
  6. Taguchi T. An early phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with cancer of the gastrointestinal tract. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994;21:2431-2437.
  7. 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.
  8. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667.
  9. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007;25:3217-3223.
  10. Cutsem EV, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997.
  11. Kang SH, Kim JI, Goh PG et al. Docetaxel+Cisplatin+5-FU combination chemotherapy as a first-line treatment in patients with metastatic or recurred gastric cancer. *Korean J Gastroenterol* 2007;51:203-206.
  12. Chu ZD, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecological malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;63:36-37.
  13. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, Endou Y, Sasaki T. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:602-606.