

## 절제 불가능한 진행성 위암 환자에서 Etoposide, Adriamycin 및 Cisplatin-II (EAP-II)와 Etoposide, Leucovorin 및 5-Furorouracil (ELF) 복합 화학요법의 치료효과에 대한 후향적 연구

충남대학교 의과대학 소화기 내과학교실, <sup>1</sup>일반외과교실, <sup>2</sup>해부병리과교실, <sup>3</sup>진단방사선과교실

문희석 · 강윤세 · 김연수 · 박기오 · 이엄석 · 성재규 · 이병석 · 노승무<sup>1</sup> · 송규삼<sup>2</sup> · 조준식<sup>3</sup> · 신경숙<sup>3</sup> · 정현용

### Retrospective Study on the Therapeutic Effects of an Etoposide, Adriamycin, Cisplatin-II (EAP-II) versus an Etoposide, Leucovorin, 5-Furorouracil (ELF) Combination Chemotherapy in Unresectable Gastric Cancer

Hee-Seok Moon, M.D., Yoon-Sae Kang, M.D., Yeon-Soo Kim, M.D., Ki-Oh Park, M.D., Eum-Seok Lee, M.D., Jae-Kyu Sung, M.D., Byong-Seok Lee, M.D., Seung-Moo Noh, M.D.,<sup>1</sup> Kyu-Sang Song, M.D.,<sup>2</sup> June-Sick Cho, M.D.,<sup>3</sup> Kyung-Sook Shin, M.D.<sup>3</sup> and Hyun-Yong Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, <sup>1</sup>Surgery, <sup>2</sup>Diagnostic Radiology, <sup>3</sup>Pathology, School of Medicine, Chungnam National University, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

**Purpose:** The incidence rate and the mortality rate of gastric cancer have decreased in developed countries over the last several decades. On the other hand, they remain high in far eastern countries such as Korea, Japan, China and in many developing countries. The cure of patients with gastric carcinomas can be achieved mostly through complete surgical resection, but most gastric cancer patients are in advanced stages when diagnosed and have poor prognoses. therefore, the development of an effective systemic therapy is essential for far advanced gastric cancer patients. Until recently, the most commonly used combination chemotherapy was based on 5-flurouracil or cisplatin, but the results were not satisfactory, so recently etoposide, adriamycin and cisplatin (EAP-II) combination chemotherapy was introduced in patients with advanced gastric cancer. Early studies showed

a high response rate and the ability to convert unresectable cases to resectable ones, but later studies couldn't duplicate the result. the purpose of this study was to evaluate the relative efficacy & toxicity of EAP-II chemotherapy and ELF chemotherapy which is based on 5-flurouracil.

**Materials and Methods:** Between July 1992 and July 2002, sixty-five patients with inoperable advanced gastric cancer were enrolled for this study. Thirty-seven patient received EAP-II chemotherapy: etoposide (20 mg/m<sup>2</sup> IV for 1~5 days), adriamycin (20 mg/m<sup>2</sup> IV for 1~5 days) and cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup> IV for 1~5 days) and Twenty-eight patients received ELF chemotherapy : etoposide (100 mg/m<sup>2</sup> IV for 1~3 days), leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup> IV for 1~5 days) and 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup> IV for 1~5 days). Each treatment schedule for each group was repeated every four weeks: EAP-II means 3.4 cycles per patient : ELF means 4.1 cycles per patient

**Results:** Total responses rates were 5.4% in the ELF group and 3.6% in the EAP group (P-value>0.05). The median times to progression were 144 days in the ELF group and 92 days in the EAP-II group (P-value<0.05), and the median overall survival times were 189 days in the ELF group and 139 days in the EAP-II group (P-value>0.05). The difference in the survival curves for the two regimens was not statistically significant. Non-hematologic toxicities & hematologic toxicities were more frequently observed for the EAP-II regimen.

Anemia: 27.6% in ELF vs 54% in EAP-II; Leukopenia: 8.5% in ELF vs 19% in EAP-II; nausea & vomiting: 45.9% in ELF vs 67.8% in EAP-II.

**Conclusion:** EAP-II regimen is not superior to ELF regimen in the treatment of inoperable advanced gastric cancer (J Korean Gastric Cancer Assoc 2003;3:122-127)

**Key Words:** Etoposide, Adriamycin, Cisplatin, Leucovorin 5-Furorouracil, Stomach cancer

**중심 단어:** 절제 불가능한 진행성 위암, 복합 화학요법

책임저자 : 정현용, 대전시 중구 문화동 6  
충남대학교 의과대학 내과학교실, 301-131  
Tel: 042-220-7159, Fax: 042-257-5753  
E-mail: jeonghy@cnuh.co.kr

접수일 : 2003년 4월 29일, 게재승인일 : 2003년 7월 22일

서 론

위암은 미국을 비롯한 선진국에서는 그 빈도가 현저히 줄어들었으나 국내에서는 아직도 발생 빈도나 사망 원인에 있어서 수위를 차지하는 가장 중요한 소화기계 악성 종양이다.(1)

위암의 치료는 조기에 발견하여 근치적 절제술을 시행하는 것만이 완치를 바라볼 수 있는 유일한 치료 방법이며 실제로 미국 암 통계에 의하면 림프절 전이가 없는 제1기의 경우는 수술만으로도 70~80% 완치율을 보이지만 림프절 전이가 있는 2기의 경우는 5년 생존율이 40%, 3기의 경우에는 20~30%, 4기의 경우는 10% 미만으로 보고하고 있다.(2) 그러나 현실적으로 대다수의 환자는 이미 진행된 시기(제2기 혹은 3기)에 진단되거나 혹은 외과적인 절제가 불가능한 진행성 위암으로 병원에 내원하게 되며 특히 후자의 경우 특히 예후가 매우 불량하여 생존 기간의 중간치가 약 7.5개월 정도인 것으로 알려져 있다.(3) 따라서 최근까지 근치적인 위절제술이 불가능한 진행성 위암 환자들에게 생존율을 향상시키기 위한 여러 종류의 전신적인 항암화학 요법이 시도되어 왔다. 그 중에 가장 많이 연구되고 사용된 항암화학 요법으로는 5-FU를 기본으로 한 여러 가지 병합요법이며 여기에는 doxorubicin, mitomycin-C과 병합한 FAM요법, Cisplatin과 병합한 FP요법 그리고 methotrexate, doxorubicin 과 병합한 FAMTX 요법 등이 있다.(4,5)

한편 5-FU를 근간으로 하지 않는 etoposide, adriamycin 및 cisplatin (EAP) 복합화학요법이 소개되었고,(6) 이 복합화학 요법에 대한 초기 연구 결과에서는 수술이 불가능한 국소 진행성 위암에서 높은 반응률을 보고하였으나 그 이후에 시도된 다른 복합화학 요법과의 비교 연구에서 그리 좋은 결과를 얻지는 못 하였다.(7,8) 하지만 여러 3상 비교 임상 연구에 의하면 수술이 불가능한 전이성 위암 환자에서의 완화화학 요법(Palliative chemotherapy)이 치료를 받지 않는 환자군에 비해서 유의하게 생존 기간이나 삶의 질이 높다고 보고하고 있고 더욱이 최근에는 새로이 개발된 여러 항암화학 약제와 복합화학 요법이 소개되고 있는 바, 본 연구는 위절제술이 불가능한 진행성 위암 환자를 대상으로 하여 기존의 투여되었던 5-FU를 근간으로 한 ELF복합 화학 요법과 EAP-II요법간의 전체 반응률과 반응 지속기간, 전체 생존기간 및 치료 효과 그리고 부작용에 대해서 비교 분석하여 정리 보고한다.

방 법

1) 대 상

1992년 7월부터 2002년 7월까지 충남대학교병원 내과에 방문하여 조직검사상 위선암으로 진단된 환자 중 복부 전

산화 단층 촬영상 주위 장기로의 국소성 침윤이 있거나 원격 전이로 수술이 불가능한 진행성 위암 환자를 대상으로 하였다. 선정기준은 ① 조직학적으로 증명된 위선암으로 ② 주위장기로의 국소성 침윤을 보이거나 원격성 전이로 수술이 불가능한 진행성 위암이고, ③ 치료 효과와 환정이 가능한 병변이 있으며, ④ 환자의 활동능력상(performance status)가 ECOG 기준으로 grade 0 내지 2에 속하고, ⑤ 말초혈액 검사상 백혈구가 4,000/mm<sup>3</sup> 이상이며 혈소판이 100,000/mm<sup>3</sup> 이상인 경우, ⑥ 간 기능 검사상 혈청 빌리루빈이 2.0 mg% 이하, 혈청 AST와 ALT가 정상치의 3배 미만이며 신 기능 검사상 혈청 creatinine이 2.0 mg/dl 이하인 경우이고, ⑦ 이전에 항암화학 요법이나 방사선 치료를 받은 적이 없는 경우를 대상으로 하였다. 모든 대상환자는 치료 전 자세한 병력 조사, 이학적 검진, 체중, 키, 활동 능력평가, 일반혈액검사, 요 검사, 흉부 X-선, 심전도, 생화학검사 및 위 내시경을 통한 조직검사와 종괴의 위치를 확인하였고, 병변의 크기와 주위 조직으로의 전이 정도를 평가하기 위하여 복부전산화 단층촬영을 시행하였다.

2) 치료방법

ELF 복합화학 요법과 EAP-II 복합화학 요법은 4주(28일)를 한 주기로 하여 반복 시행하였고(Table 1), 매 항암 화학 요법 투여 직전에 일반 혈액검사와 생화학 검사를 하였고,

Table 1. Chemotherapy regimen for gastric cancer patient

ELF regimen			
Drug	Dosage	Fluid	Duration (Day)
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup>	5%DW 500 ml (40 gtt/min)	D1-D3
Leucovorin	20 mg/m <sup>2</sup>	IV bolus	D1-D5
5-FU	500 mg/m <sup>2</sup>	5%DW 1 L (10 gtt/min)	D1-D5
repeated every 28 day.			
EAP-II			
Drug	Dosage	Fluid	Duration (Day)
Etoposide	20 mg/m <sup>2</sup>	5%DW 500 ml (40 gtt/min)	D1-D5
Adriamycin	20 mg/m <sup>2</sup>	5%DW 500 ml (30 gtt/min)	D1-D5
Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup>	NSS 500 ml (3~4 hr infusion)	D1-D5
repeated every 28 day.			

World Health Organization (WHO, Mille 등 1981) 기준에 따라 부작용을 평가하여 적절하게 항암제 용량을 조절하였고, 치료 3주기마다 복부전산화 촬영과 위-식도 내시경검사를 하여 치료에 대한 반응을 평가하였다.

3) 치료효과의 판정 및 통계분석

각각의 ELF와 EAP-II화학 요법의 효과는 반응을, 반응 지속기간 및 생존기간을 분석하여 평가하였고, 치료에 대한 반응의 평가는 World Health Organization (WHO) 판정 기준에 따라 임상적으로 병변이 완전히 소실된 경우를 완전반응(complete response), 병변의 크기가 50% 이상 감소한 경우를 부분반응(partial response), 새로운 병변이 나타났거나 병변의 크기가 25% 이상 증가한 경우를 진행(progressive disease) 및 그 이외의 반응을 불변(stable disease)의 4단계로 구분하였다. 질병 진행까지의 기간(time to progression)은 치료 개시일부터 질병이 진행이 관찰될 때까지의 기간으로 하였으며, 생존기간(overall survival)은 치료 개시일부터 환자의 사망일까지로 하여 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산출하였다. 약제의 부작용은 항암치료 시나 항암치료 후 나타나는 증상과 일반혈액 검사, 일반화학 검사, 요 검사 등을 통하여 WHO의 5단계 분류에 따라 grade 0~4까지로 분류하였다.

결 과

1992년 7월부터 2002년 7월까지 내시경을 통하여 조직학적 진단을 받고 계측 가능한 병변을 갖는 평가 가능한 총 65명의 환자를 선별하였고, 이중 ELF군은 37명 EAP-II군은 28명이었다. 두 군 간에 환자의 성별, 연령 및 계측 병변 사이의 차이는 없었고, 두 군 간의 치료 전 특성은 Table 2와 Table 3에서 보는 바와 같다.

1) 치료효과

각 환자들이 시행 받은 치료횟수의 중앙치는 ELF군이 4.1회(1~9회)이고, EAP-II군이 3.4회(1~9회)였다. ELF군 및 EAP-II군에서 완전 관해는 한 예도 없었고, 부분 관해는 ELF

Table 2. Clinical characteristics of patients with gastric cancer

	ELF (n=37)	EAP-II (n=28)
Male/Female	28/9	25/3
Age (median)	58+15	46+20
performance status (ECOG)		
0~1	27	18
2	10	10
Sx duration (median : day)	56.1	51.9

군과 EAP-II군에서 각각 5.4% (2/37)와 3.6% (1/28)이며, 불변은 21.6% (8/37)와 10.7% (3/28)이고, 진행이 73% (27/37)와 85.7% (24/28)이며, 전체 반응률은 ELF군과 EAP-II군에서 각각 5.4% (2/37)와 3.6% (1/28)이었다(P=0.14). 질병 진행까지의 기간은 ELF군에서는 중앙치가 144일이며, EAP-II군에서는 중앙치가 92일로 ELF군에서 의미있게 길었으나 (P= 0.01, Fig. 1.) ELF군 및 EAP-II군에서의 생존기간의 중앙치는 각각 189일과 139일로 두 군 간의 차이는 없었다 (P=0.08, Fig. 2).

Table 3. Disease characteristics of patients with gastric cancer

	ELF	EAP-II
Tumor histology		
WD/MD	5 (13.5%)	8 (28.6%)
PD	12 (32.4%)	5 (17.8%)
Unclassified	20 (54.1%)	15 (53.6%)
Extent of disease		
Locally advanced	4 (11%)	6 (21.4%)
Metastatic	33 (89%)	22 (78.6%)
Liver	15 (40%)	6 (21%)
Lung	6 (16%)	9 (32%)
Pancrease	11 (29%)	6 (21%)
Adrenal gland	0	2 (7%)
2장기 이상	6 (16%)	6 (21%)
Stage		
III <sub>B</sub>	3 (8.1%)	0 (0%)
IV	34 (91.9%)	28 (100%)

WD = well differentiated; MD = moderately differentiated; PD = poorly differentiated.

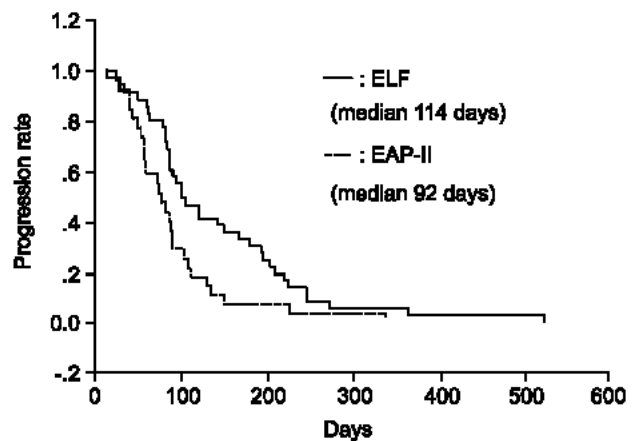


Fig. 1. Time to progression curve of gastric cancer patient by Kaplan-Meier method.

ELF 복합화학요법군과 EAP-II복합화학요법군 각각에 있어서 질병진행까지의 기간의 중앙치(p-value<0.05).

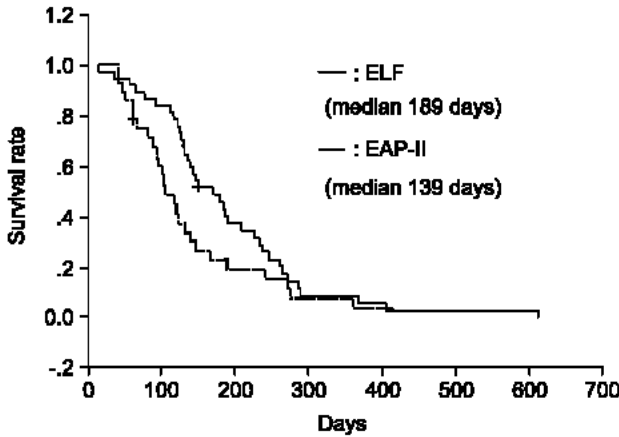


Fig. 2. Survival time curves of gastric cancer patient by Kaplan-Meier method.  
ELF 복합화학요법군과 EAP-II복합화학요법군 간에 있어서 각각의 생존일수의 중앙치(P-value>0.05).

Table 4. Non-hematologic toxicities (>Grade 2, WHO\* criteria)

	ELF (n=37)	EAP-II (n=28)
Nausea/vomiting	17 (45.9%)	19 (67.8%)
Stomatitis	5 (13.5%)	2 (7.1%)
Alopecia	2 (5.4%)	4 (14.2%)
Neuropathy	1 (2.7%)	1 (3.5%)
Diarrhea	1 (2.7%)	2 (7.1%)

\*WHO = World Health Organization.

## 2) 부작용

ELF군과 EAP-II군에서의 항암 화학 요법 총 횟수는 각각 152회와 94회였고, ELF군에서의 WHO grade 2 이상인 비혈액학적 부작용은 총 26회이고, EAP-II군에서는 총 28회였으며, 소화기계 증상인 오심 및 구토는 ELF군에서 45.9%이고 EAP-II군에서는 67.8%였다(Table 4). 혈액학적 부작용으로 백혈구 감소증은 ELF군에서 8.5%, EAP-II군에서 19%이고 빈혈의 발생 빈도는 ELF군에서 27.6%였고, EAP-II군에서 54.2%로 EAP-II군에서 비교적 높은 빈도로 발생하였다(Table 5).

## 고 찰

진행성 위암에서 5-FU, Mitomycin-C, Adriamycin 및 Nitrosourea 등의 단일제제를 사용한 화학 요법에서는 낮은 반응률과 짧은 반응 지속 기간으로 치료성적이 높지 않았으나(9,10) 2제 이상의 항암제를 동시에 병용하는 복합화학 요법이 시도되면서 반응률의 향상을 가져왔으며(11,12) 특히 5-FU는 위암에 유효한 약제로 다양한 복합화학 요법의 주축

Table 5. Hematologic toxicities (WHO\* criteria)

Regimen	ELF (n=152)*	EAP-II (n=94)*
Anemia	42 (27.6%)	51 (54%)
Grade 1	31	38
Grade 2	9	10
Grade 3	2	3
Leukopenia	13 (8.5%)	18 (19%)
Grade 1	7	7
Grade 2	2	6
Grade 3	4	5
Thrombocytopenia	2 (1.3%)	4 (4.2%)
Grade 1	1	2
Grade 2	1	0
Grade 3	0	2

\*Total number of cycle evaluable for toxicities; \* WHO = World Health Organization.

이 되고 leucovorin과 병용할 경우에는 5-FU mediated thymidylate synthase의 억제로 세포독성을 향상시키는 것으로 알려져 있다.(13) 그 외에 5-FU, Adriamycin 및 Mitomycin-C (FAM), 5-FU, Adriamycin 및 Methotrexate (FAMTX), 5-FU, Adriamycin 및 Cisplatin (FAP) 그리고 5-FU, Adriamycin 및 Carmustine (FAB) 등의 복합화학요법이 있으나, 대체로 완전 관해는 드물고 반응률이 17~30% 내외이며, 관해 지속기간이 짧아(4개월 내외) 생존기간의 유의한 연장을 보고하지 못하고 있어서 사실상 표준치료법으로는 아직 확립되어 있지 못한 실정이다.(14-20) 이러한 배경 하에 1차 요법에 반응이 없거나 반응이 있더라도 50% 이상의 반응이 없거나 약제내성이 생기는 경우에 시행할 수 있는 2차 항암 화학요법의 필요성이 대두되었고, 이에 5-FU를 포함하지 않은 독특한 EAP 복합화학 요법이 시도되었다. 특히 Cisplatin은 위암에서의 단독요법으로 사용할 때 약 20%의 반응률을 보이는 비교적 효과적인 약제이고,(21-23) Etoposide는 단독으로 사용 시에는 그 효과가 크지 않으나 Cisplatin과 병합 요법시 상승효과가 있음이 in vitro에서 증명되었다.(24,25)

더구나 Cisplatin과 Etoposide 그리고 Cisplatin과 Adriamycin사이에는 교차 내성이 거의 없는 것으로 알려져 있다.(26,27) 이러한 배경 하에 1989년 Preusser 등에 의해 처음 발표된 EAP 복합화학요법은 높은 반응률로 주목을 받았으나(7,8) 이후에 시행된 연구에서는 효과가 적고, 골수억제를 비롯한 여러 가지의 독성이 심하다는 것이 문제점으로 지적되어, 5-FU가 근간이 된 1차 항암 화학요법에 실패하였거나 재발한 경우에도 사용할 수 있는 2차 요법으로의 사용이 유명무실하게 되었다.

본 연구의 의의는 5-FU가 주축이 된 ELF 복합요법과 EAP-II 복합요법 사이의 반응률과 부작용을 조사 분석하였

고, 각각 군에서의 환자의 기본특성에서는 큰 차이가 없었으며 전체적으로 국소성 전이보다는 원격성 전이가 상대적으로 많았다. ELF요법군과 EAP-II요법군에서의 전체 반응률은 각각 5.4%와 3.6%로 통계학적인 의미는 없었으나( $P > 0.05$ ) 이전의 연구에서 보고된 20~30% 내외보다는 낮은 결과가 나왔다. 이러한 차이의 원인으로는 각 화학요법에 영향을 줄 수 있는 환자의 연령, 활동능력 상태, 암의 조직학적 분화도, 원발부위의 절제여부, 전이병소의 부위와 범위 및 체중 감소의 유무 등에서의 차이가 있을 수 있고, 효과 판정에서 철저히 객관적이기보다는 다소 주관적일 수 있다는 점이다. 질병 진행까지의 기간에서 ELF군과 EAP-II군간에 중간치가 각각 144일, 92일로 ELF군에서 기간이 길었는데( $P < 0.05$ ) 이것은 EAP군에서 5명의 환자가 초기 치료에서 갑작스런 병소 부위의 출혈로 사망한 것이 원인일 것으로 생각하며 각 군의 생존일 수는 중간치 189일, 139일로 의미 있는 차이가 없었다( $P > 0.05$ ). EAP-II 복합화학 요법은 기존의 약물요법에 비하여 독성이 강하고 특히 골수 억제에 의한 백혈구 감소, 혈소판 감소가 초기의 여러 연구에서부터 이미 보고되었다.(28-30) 본 연구에 의하면 비 혈액학적인 부작용인 오심과 구토가 ELF군 및 EAP-II군에서 각각 45.9%와 67.8%로 EAP-II군에서 빈번히 관찰되었고, 혈액학적 부작용인 백혈구 감소증과 빈혈 및 혈소판 감소증도 또한 EAP-II군에서 상대적으로 더 호발하였으며, 특히 주목할 점은 EAP-II군에서 초기에 5에에서 암 병소의 출혈이 있었고, 이것이 항암 화학요법의 부작용에 의한 것인지 밝혀내지는 못하였다. 그러나 심각할 정도의 감염증은 두 화학요법군에서 없었다.

결 론

결과적으로 본 연구에서 수술이 불가능한 진행성 위암환자에서 EAP-II 요법은 반응률과 생존기간에 있어서 ELF약물요법과 큰 차이가 없으면서 오히려 혈액학적 및 비혈액학적인 부작용이 더 빈번한 것으로 판명되었다.

REFERENCES

1. National Statistical Office, Republic of Korea, Annual report on the cause death statistics. 1998.
2. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer; Principles & Practice of oncology*, 6th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001;1092-1126.
3. Moertel CG. The natural history of advanced gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1986;126:1971.
4. Louvert, C de Gramont A, Demuynck B. High-dose folinic acid 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cancer* 1979; 44(1):42-47.

5. Haim N, Epelbaum R, Cohen Y, Robinson E. Further studies in the treatment of advanced gastric cancer by 5-fluorouracil, adriamycin (doxorubicin), and mitomycin C (modified FAM). *Cancer* 1984;54:1999-2002.
6. Preusser P, Wike H, Achterrath W. Phase II study of the combination of etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:1310-1317.
7. Kelsen D, Atig OT, Saltz L, Liedzwiecki D, Ginn D, Chapman D, Heelan R, Lightdale C, Vinciguerra V, Brennan M. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: A randomized trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:541-548.
8. Lemer A, Gomin R, Steele G, Mayer RJ. Etoposide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for advanced gastric cancer: Result of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1992;10:536-540.
9. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207.
10. Comis RL. The therapy of stomach cancer. In: Carter SK, eds. *Principles*. New York: Mc-Graw-Hill Book Co. 1982. p. 402.
11. Kim NK, Park YS, Heo DS, A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;71: 3813.
12. Moertel CG, Rubin J, O'Connell MJ. A phase II study of combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 1986;4:1053.
13. Louvert C, de Gramont A, Demuynck B. High-dose folinic acid, 5-fluorouracil bolus and continuous infusion in poor-prognosis patients with advanced measurable gastric cancer. *Ann Oncol* 1991;1:231-233
14. Pressuer P, Wilke H, Achterrath W, Fink V, Lenaz L, Heimicke A, Meyer J, Meyer J, Meyer HJ, Buente H. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:1310.
15. Wilke H, Preusser P, Fink V, Achterrath W, Meyer HJ, Stahl M, Lenaz J, Siewert JR, Geerlings H, Kohne-Wompner CH, Harstrick A, Schmoll HJ. New developments in the treatment of gastric cancer. *Semin Oncol* 1990;17:61.
16. Wilke H, Preusser P, Fink V, Gunzer V, Meyer HJ, Meyer J, Siewert JR, Achterrath W, Lenaz L, Knipp H, Schmoll HJ. Preoperative chemotherapy in locally advanced and non resectable gastric cancer; A phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989;7:1318.
17. MacDonald JS, Woolley JS, Wooley PV, Smythe T, Veno W, Hoth D, Schein PS. 5-fluorouracil, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) Combination chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1979;44:42.
18. MacDonald JS, Schein PS, Wolley PV, Smythe T, Veno W, Hoth D, Smith f (Boiron M, Gisselbrecht C, Brunet R, Lagarde C. 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980;93:533.

19. Gastrointestinal Tumor Study Group. Triazinate and platinum efficacy in combination with 5-fluorouracil and doxorubicin; result of three-arm randomized trial in metastatic gastric cancer. *JNCI* 1988;80:1011.
  20. MacDonald JS, Steele G, Gunderson LL. Cancer of the stomach. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 3rd ed, p. 765, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1989.
  21. Beer M, Coccone G, Cecil G. A phase II study of cisplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19:717-720.
  22. Leichman L, McDonald B, Dindogru A, Samson M, Vaitkevicius VK. Cisplatin. An active drug in the treatment of disseminated gastric cancer. *Cancer* 1984;53:18-22.
  23. Vogl SE, Lamacho FJ, Engstroma PF, Bennett JM. Phase II trial of cisplatin in advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1984;68:1497-1498.
  24. Kelson D, Magill G, Cheng E, Dukeman M, Sordillo P, Heelan R, Yagoda A. Phase II trial of etoposide in adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract. *Cancer Treat Rep* 1983;67: 509-510.
  25. Mabel JA, Little AD. Therapeutic synergism in murine tumors for combinations of cis-dichlorodiammineplatinum with VP-16-213 or BCNU. *Proc Am Asso Cancer Res* 1979;20:230(abstr).
  26. Achterrath W, Niederle N, Hilgard P. Etoposide-chemotherapy, preclinical and clinical pharmacology. *Cancer Treat Rev* 1982;9:3.
  27. Rose WC, Bradner WT. In vivo experimental antitumor activity of etoposide. In: Issell BF, Muggia FM, Carter SK, eds. *Etoposide (VP-16)-current status and new developments*. San Diego: CA, Academic 1984. p. 33.
  28. Soloway MS, Masters SB, Murphy WM. Cisplatin analogs and combination chemotherapy in the therapy of murine bladder cancer. In: prestyako A, Crooke St, Carter S. eds. *Cisplatin-current status and new developments*. San Diego: CA, Academic, 1980. p. 345.
  29. Lemer A, Steele GD, Mayer RJ. Etoposide, Doxorubicin, Cisplatin (EAP) chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma: result of a phase II trial. *Proc ASCO* 9 103 (#396)
  30. Preusser P. Phase II study with the combination Etoposide, Doxorubicin Cisplatin (EAP) in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:1310.
-