

진행성 위암 환자에서 Heptaplatin과 5-Fluorouracil 복합요법의 임상효과

신가실^{ab} · 오정미^c

^a숙명여자대학교 임상약학대학원, ^b국민건강보험공단 일산병원 약제팀, ^c서울대학교 약학대학

Clinical Effects of the Combination Chemotherapy of Heptaplatin and 5-Fluorouracil in Advanced Gastric Cancer

Gashil Shin^{ab} and Jung Mi Oh^c

^aGraduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University,
^bDepartment of Pharmacy, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital,
^cCollege of Pharmacy, Seoul National University

Heptaplatin is a new platinum derivative with antitumor activity against gastric cancer. Preclinical studies showed that it is less toxic than other platinum analogues. The purpose of this study is to evaluate the efficacy and toxicity of the combination therapy of heptaplatin and 5-fluorouracil in Korean advanced gastric cancer patients. This study was investigated retrospectively. The patients group consisted of 65 advanced gastric cancer patients with no prior radiotherapy. All patients received heptaplatin 400 mg/m² by 2-3 hour infusion on Day 1 and 5-FU 1000 mg/m² by 12-24 hour continuous infusion for 5 days. After the first cycle, subsequent doses were adjusted according to the toxicity. Courses were repeated every 28 days. As results, objective response occurred in 16 patients (24.6%). Two were complete and 14 were partial response. Median progression free survival was 32 weeks with 29% of patients progression free at 1 year. The most common hematologic toxicity was anemia. Grade 3 or 4 anemia was seen at 2.7% of treatment cycles. Grade 3 or higher leucopenia was seen at 1.2% of cycles. Grade 3 or 4 neutropenia and thrombocytopenia occurred at 6.1% and 1.5% of cycles, respectively. The most common nonhematologic toxicity was proteinuria. Though no patients experienced grade 3 or 4 proteinuria, proteinuria was a considerable factor for this chemotherapy. Grade 3 or higher gastrointestinal toxicities were nausea and vomiting (4.6% of patients) and diarrhea (1.5% of patients). Grade 2 renal toxicity with elevation of serum creatinine was seen in 0.3% of cycles, which is less than that of other platinum analogues. This study showed that combination therapy of heptaplatin and 5-FU have modest antitumor activity against advanced gastric cancer without severe renal toxicity.

□ Key words – Heptaplatin, 5-Fluorouracil, Advanced gastric cancer

위암은 20세기 중반 이후 전세계적으로 발생률이 감소하고 있지만 여전히 높은 발생률과 사망률을 기록하고 있다. 2000년 한국 중앙 암등록 사업 보고서에 의하면 연간 위암 등록은 약 1만 7천 건으로 전체 암의 20.8%를 차지하여 가장 높은 수준을 보이고 있으며, 그 중 남자가 약 1만 1천 건, 여자가 약 5천 8백 건으로 여자에 비해 남자가 두 배 이상 많이 발생한다.^{1,2)}

위암에 의한 사망률은 10만명당 24.3명으로 전체 암사망률 중 가장 높은 수준을 차지하고 있다. 미국의 경우 1995년에 연령 보정 발생률이 10만명당 남자 6.9명, 여자 2.9명이었으며, 사망률로는 10만명당 남자 4.7명, 여자 2.3명을 기록했다.³⁾ 일반적으로 진행성 위암의 수술 후 5년 생존률이 20~40%인 반면⁴⁾ 조기위암의 5년 생존률은 조기 발견과 수술기법의 발전으로 한국, 일본 등에서 80~90%로 보고되고 있고, 전체적인 위암의 생존률은 40% 내외로 보고되고 있다.⁵⁾ 위암의 주요 치료법은 근치적인 수술법으로서 조기위암의 경우 수술만으로도 90% 이상에서 완치를 기대할 수 있다. 그러나 조기위암의 발견이 쉽지 않으므로 대다수

교신저자: 오정미
서울대학교 약학대학
서울특별시 관악구 신림동 산 56-1 우)151-742
Tel: 02-880-7997, Fax: 02-882-9560
E-mail: jmoh@snu.ac.kr

의 환자들은 진행된 시기에 발견되어 근치적 수술을 시행하더라도 50-80%의 환자들은 국소적인 재발이나 원격전이로 인하여 사망하게 된다. 따라서 수술 전후에 항암 화학요법이나 방사선 요법을 추가하여 실시함으로써 위암의 치료성적을 높이려는 노력이 있어왔다. 또한 진단 시 전이가 있거나 근치적 수술이 불가능한 환자의 경우 항암 화학요법을 실시하는 것이 유일한 치료법이다. 그러므로 위암에 효과적인 항암제의 개발과 다양한 치료법의 개발이 중요한 과제라고 할 수 있다.

위암에 주로 사용되는 항암제로는 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin, nitrosourea, doxorubicin, etoposide 및 methotrexate 등이 있으며⁶⁾ 이들 항암제를 단독으로 사용할 경우 30% 이하의 반응률을 보였고 완전판해는 극히 드물다. 그러나 이들 항암제를 2제 이상 병용하면 관해율을 증가시키고 생존기간을 연장시키는데 효과적인 것으로 나타났다.^{7,8)} MacDonald 등은 진행 위암 환자에서 FAM (5-fluorouracil, doxorubicin, Mitomycin C)의 복합요법을 실시하여 42%의 반응률과 9개월의 반응지속기간, 12.5개월의 생존기간(반응군)을 보고하였다.⁹⁾ 1980년대 중반에 cisplatin이 진행성 위암에 대한 반응률이 19%로 효과적이라는 보고가 있었고¹⁰⁾ 이후로 다른 항암제와 병용하는 복합 화학요법이 시도되었다. Preusser 등은 EAP (etoposide, doxorubicin, cisplatin) 복합 화학요법을 시행하여 64%의 반응률(완전 반응 21%), 7개월의 반응지속기간과 17개월의 생존기간(완전반응군)을 보고하였고¹¹⁾ Ohtsu 등은 FP (5-FU, cisplatin) 복합 화학요법으로 43%의 반응률, 7개월의 전체생존기간을 보고하여 cisplatin을 기본으로 한 복합 화학요법이 기존의 그것보다 우수하였다.¹²⁾ 그러나 진행성 위암에 대한 cisplatin의 우수한 효과에도 불구하고, 오심 구토와 신독성, 신경독성 등 심각한 약물 부작용 때문에 사용이 제한되어 왔다.¹³⁾ 최근에는 biochemical modulator로서 leucovorin, interferon- α 등을 기존 요법에 추가하거나 taxotere, topoisomerase inhibitor와 같은 신약들이 사용되고 있다.

Heptaplatin (선플라주)은 백금 착체 항암제로서 화학식은 cis-malonato [(4R, 5R)-4,5-bis(aminomethyl)-1,3-dioxolane] platinum (II)이다. 백금 착체 항암제는 분자구조 중심에 백금(Pt) 원자를 가지고 있으며 암세포의 핵 내에 존재하는 DNA 이중나선 구조에 부착되어 DNA 복제를 저해함으로써 암세포 성장 및 증식을 억제하여 암세포를 제거하는 항암효과를 가진다. Heptaplatin은 현재 5-FU와 병용하여 진행성, 전이성 또는 수술 후 재발성인 위암환자의 치료에 주 적응증을 가지고 있으며, 기존 백금 착체 항암제에 비해 신독성과 오심, 구토, 신경독성 등의 부작용이 감소되고

platinum계 항암제에 대한 암세포들의 내성획득에 의한 항암효과 소실을 감소시킨 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ Cisplatin (CDDP)의 경우 platinum (Pt)에 의해 유도된 신독성이 cisplatin의 pharmacokinetics와 관계가 있다는 보고가 있다.¹⁵⁾ 즉 높은 Pt의 혈중농도가 CDDP와 관련된 신독성을 야기 시키는 것으로 알려져 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 여러 임상시험에서 dosing schedule을 연장시켰을 때 bolus injection과 같은 효과를 가지면서 소화기계 부작용과 신장독성을 감소시키는 것으로 나타났다.¹⁹⁻²¹⁾ Kim 등에 의한 제2상 시험에서 heptaplatin은 17% 반응률과 7.2달의 평균 반응지속기간을 보였다.²²⁾ 부작용 면에서 Grade 3 이상의 부작용은 없었으며, 가장 빈번한 부작용은 단백뇨였고 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, azotemia, 오심, 구토, 신경독성 등이 드물게 있었다고 보고하였다.

본 연구에서는 근치적 위절제술을 받은 후 혹은 위절제술이 불가능한 위암 환자를 대상으로 5-fluorouracil과 heptaplatin의 복합화학요법을 투여 받은 후 그 반응률(objective response rate), 무진행 생존기간(PFS, progression free survival) 및 부작용을 후향적으로 조사하고, 무진행 생존기간에 영향을 미치는 예후인자를 평가하고자 한다.

연구방법

대상환자

진행성 위암으로 판정받고 2000년 1월부터 2001년 11월까지 5-FU와 heptaplatin 복합요법을 서울에 소재한 3차 의과대학병원에서 3주기 이상 투여 받은 환자를 대상으로 환자의 입원, 외래 의무기록을 열람하여 후향적 방법으로 자료를 수집하여 평가하였다. 조직학적으로 진단된 진행성 위암 환자로서 치료적 위절제술이 불가능한 위암환자나 전이성 위암 판정을 받고 위절제술과 같은 수술적 치료를 받은 사람으로 항암제는 적어도 수술 후 3주가 경과된 후 투여된 환자를 대상으로 하였다. 또한 5-FU와 heptaplatin을 적어도 3주기 이상 투여한 환자를 대상으로 하였다. 화학요법 후 2 내지 3주기마다 CT scan 결과가 있는 환자들을 대상으로 하였으며, 5-FU와 heptaplatin 투여와 방사선 치료를 병용하지 않고 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) performance status가 0-2인 환자를 대상으로 하였다. 또한 5-FU와 heptaplatin 투여전 골수 및 신장 기능 평가에서 hemoglobin 10 g/dL 이상, white blood cell(WBC) count $4.0 \times 10^9/L$ 이상, platelet count $100 \times 10^9/L$ 이상, serum creatinine(Scr) 1.5 mg/dL 이하, 또는 creatinine clearance(CrCL) 65 ml/min 이상이고 total bilirubin 1.5 mg/dL 이하, serum aspartate aminotransferase

(AST), alanine aminotransferase(ALT) 수치가 정상치의 2배 이하인 환자를 대상으로 하였다. 수술전후 다른 항암제 투여가 있었으나 재발이나 전이된 환자를 포함하였으며 무진행 생존 기간을 평가하기 위해 5-FU와 heptaplatin 투여 종료 후 일정기간을 두고 정기적으로 진료를 받고 암의 진행을 평가하는데 필요한 검사를 실시한 환자를 대상으로 하였다. Heptaplatin을 진행성 위암 이외에 사용한 경우, 5-FU와 heptaplatin 투여와 동시에 방사선 치료를 병용한 경우, 치료 결과에 영향을 미칠 수 있는 다른 항암치료를 병행한 경우와 면역요법을 실시한 경우는 제외하였다.

자료 수집 방법

5-FU와 heptaplatin을 3주기 이상 투여 받은 환자들의 의무기록지를 후향적인 방법으로 조사하여 다음과 같은 항목을 수집하였다. 첫째, 환자의 기본 특징을 분석하기 위하여 환자의 성별, 연령, 신장, 체중, 기저질 환을 수집하고 조직학적 분류, Borrmann 분류 및 분화정도, 수술여부, 5-FU와 heptaplatin 투여 전 치료받은 복합 화학요법의 종류 및 횟수와 반응유무, 방사선 치료 유무를 조사하였다. 둘째, 5-FU와 heptaplatin 병용요법의 효과 판정에 기초 자료로서 투여 받을 당시 TMN병기, 전이부위, 일상생활 수행능력(ECOG 기준), 재발 여부와 기간을 수집하였다. 셋째, 반응률 및 무진행 생존률을 평가를 위하여 복부 및 골반부 단층촬영, 흉부 X선 촬영, 종양 표지자(CEA, CA19-9, CA 72-4) 등을 5-FU와 heptaplatin 병용요법 투여 전과 투여 후의 결과로 비교, 평가하였으며, 복부 및 골반부 단층촬영 결과 없이 흉부 X선 촬영 결과만 있는 환자는 제외시켰다. 또한 5-FU와 heptaplatin 병용요법 도중이나 종료 후 재발한 시기, 재발 후 사용한 치료법과 기간을 분석하였다. 넷째, 각 화학요법 시작 전과 후에 임상병리 검사 결과 중 전혈구수(WBC, RBC, segmented neutrophil, Hgb, Hct, PLT), 간기능검사(AST, ALT, ALP, LDH, total bilirubin), 신장기능 검사치(BUN, Scr, proteinuria, 24시간 urine analysis, 24시간 creatinine clearance), urine analysis 등을 수집하였다.

투여용량과 투여방법

Day 1에 heptaplatin 400 mg/m²를 5% 포도당 500 mL에 희석하여 2-3시간 동안 말초혈관을 통해 정맥주사하고 매 4주마다 반복투여 받았다. 5-FU는 1000 mg/m²/day 용량으로 5% 포도당 200 mL에 희석하여 12-24시간에 걸쳐 Day 1-Day 5까지 5일간 정맥주사하고 이를 4주마다 반복하여 투여 받았다. 본 복합 화학요법은 6주기로 계획되었으며 환자의 질병 상태나 독성에 따라 증감되었다. Heptaplatin 투여 전에 1500 mL의 0.9% saline을 12시간 동안 정맥주사하는데 여기에 10% MgSO₄ 10mL(8 mEq)와 KCl 20 mEq를 혼합하여 정맥주사 하였다. 전처치로 furosemide 20 mg, dexamethasone 10 mg, lorazepam 0.5 mg을 정맥주사하고 구토를 억제하기 위해 환자에 따라서 ondansetron 8mg 또는 granisetron 4mg을 정맥투여 하였다. Heptaplatin과 5-FU 투여 후 post hydration으로 투여 전과 같은 용액 1500 mL를 정맥투여 하였다. 복합화학요법을 실시하는 도중 혈액학적 독성 및 신장독성이 발생하는 경우 기준(Table 1)에 따라서 약물 투여량을 감소하거나 투여 기일을 연기하였다.

반응률(Objective Response Rate)에 대한 평가

항암제에 대한 반응은 각 환자의 단층 촬영 결과를 가장 우선으로 하여 복부 초음파, 흉부 X-ray 촬영, 종양 표지자 등의 결과에 따라 아래의 판정기준을 근거로 하여 매 4주마다 평가하였다. 완전반응(CR: complete response)은 최소 4주 동안 모든 측정 가능한 병소의 질환의 증거가 완전히 사라지고, 이 기간동안 새로운 병소의 증거가 없을 때, 부분반응(PR: partial response)은 최소 4주간 모든 측정 병소 중에서 가장 큰 두 직경의 합이 50% 이상 감소하고 다른 병소에서 크기가 커지거나 새로운 병소가 생긴 증거가 없을 때로 정의하였다. 또한 CT상 특정 병소의 감소와 동반된 CEA, CA19-9의 50% 이상의 감소도 PR로 간주하였다. 이 CR과 PR의 합을 반응률(objective response rate)로 정의하였다. 무진행상태(SD: stable disease)는 측정 가능한 병소의 두 직경이 50% 이하로 감소하였거나 25% 이하로 증가하고 적어도 4주간 새로운 병변이 발견되

Table 1. Dosing schedule of heptaplatin

첫 번째 치료 후 Day 28에 관찰되는 혈액학적 독성(최소치) 독성이나 간독성에 따라		
neutrophil <1500/m ³	PLT <7500/m ³	간독성 Grade 3 이상 1 주간 치료연기 후 다시 검사하고 1 주후 호전이 없으면 20% 감량
치료직전의 신기능에 따라		
Scr (mg/dL)	CrCL (ml/min)	
<1.6	>65	100% of dose (400 mg/m ²)
1.6-2.5	40-65	50% of dose
>2.5	<40	치료중단

Table 2. Toxicity criteria

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematologic					
Hgb (g/dL)	>11.0	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	<6.5
WBC (10 ³ /μL)	>4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
ANC (10 ³ /μL)	>2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
PLT (10 ³ /μL)	>100	75-99	50-74	25-49	<25
Gastrointestinal					
Bilirubin (mg/dL)	≤1.5	1.5-3.0	3.1-6.0	6.1-12.0	>120
AST/ALT (IU/L)	≤50	51-100	101-200	2001-400	>400
AP*	≤275	276-550	551-1100	1101-2200	>2200
Oral	-	Erythema, sore	Ulcer, eat solids	Ulcer, eat liquid	Can't eat
Nausea/Vomiting	-	Nausea, vomiting	Transient vomiting	Severe vomiting	Intractable
Diarrhea	-	<2day	>2day	Intolerable	hemorrhagic dehydration
Renal					
BUN (mg/dL)	≤32	33-65	66-130	131-260	>260
Scr (mg/dL)	≤1.5	1.6-3.5	3.6-7.0	7.1-14.0	>140
Proteinuria	-	1+	2-3+	4+	nephrotic obstruction

*Alkaline phosphatase

지 않았을 때로 정의하였으며, 진행상태(PD: progressive disease)는 측정 가능한 병소 중 가장 긴 두 직경의 합이 50% 이상 증가하였거나 새로운 병변이 생겼을 때로 정의하였다. 최종 반응률은 마지막으로 투여된 주기 후의 반응으로 평가하였다.

무진행 생존 기간(PFS: Progression Free Survival)의 평가

무진행 생존기간은 heptaplatin과 5-FU 병용요법을 시작한 날로부터 표적 병소에서 진행성 질환의 증거가 발생했거나 새로운 병소가 생긴 증거가 발생한 최초의 날까지로 정의하였다. 무진행 생존 기간의 median을 주 단위로 나타내었고, 1년 경과 시점의 무진행 환자의 백분율을 분석하였다.

전체 생존률(Overall Survival)의 평가

전체 생존 기간은 heptaplatin과 5-FU 병용 요법을 시작한 날로부터 환자가 사망한 날까지로 정의하였으며, 환자의 추적 관찰 상태에 따라 관해 유지 상태, 치료중, 중도탈락, 사망 등 4가지로 나누어 2002년 2월 22일을 기준으로 평가하였다.

독성(Toxicity)에 대한 평가

대상환자의 외래, 입원 의무 기록과 OCS 전산 프로그램을 이용하였다. 혈액학적 독성으로 빈혈, 백혈구 감소증, 호중구 감소증, 혈소판 감소증을 평가하였고, 소화기계 독성으로 total bilirubin, AST, ALT, ALP, 오심, 구토, 설사 등을 평가하였으며, 신독성으로 BUN,

serum creatinine, 단백뇨, 24시간 요분석 정보를 수집하여 WHO 기준(Table 3)에 근거하여 grade 1~4까지 평가하였다.

연구결과

환자의 Baseline characteristics

5-FU와 heptaplatin의 복합요법을 3주기 이상 투여하여 효과와 부작용의 분석이 가능했던 환자는 총 65명이었으며 성별로는 남자가 47명, 여자가 18명으로 남자가 2배 이상 많았다. 환자의 median 연령은 50세(range 26-70세)이었으며 일상 수행 능력은 ECOG 기준상 0이 46명, 1이 19명으로 대부분 양호한 상태였다. 5-FU와 heptaplatin 복합요법을 투여 받기 전 다른 항암제 투여 기록이 있었던 환자는 4명으로 FP(5-FU와 cisplatin)가 2명, CEF(cisplatin, epirubicin, 5-FU), ELF(epirubicin, leucovorin, 5-FU)가 각각 1명씩이었고 각 항암요법의 결과로 질병의 전이가 있었거나 국소적 재발 등으로 본 화학요법을 투여 받았다. 방사선 요법을 받았거나 병용한 환자는 없었다. 고식적 위절제술을 받은 환자는 총 47명으로 total gastrectomy를 받은 환자가 21명, subtotal gastrectomy를 받은 환자가 26명이었다. 전이가 있었던 환자는 총 34명이었고 전이 장기로는 복막전이가 16명(47%)로 가장 많고 pancreas, liver가 각각 4명(11%)이었다. 위암 병기 별로 stage IV가 62명이었고, IIIA, IIIB가 각각 2명과 1명이었다. 발생 부위 별로는 antrum이 19명(32%), body 17명(28%),

Table 3. Baseline characteristics of patients

Characteristics	No.	%
Total	65	
Sex		
Male	47	72
Female	18	28
Median Age(range), years	50 (26-70)	
≤ 39 years	9	13.8
40-64 years	50	77
≥ 65 years	6	92
Stage		
IIIA	2	3
IIIB	1	1.5
IV	62	95.3
ECOG Performance status		
0	46	70.7
1	19	29.2
Borrmann classification		
I	1	1.5
II	9	13.8
III	32	49.2
IV	9	13.8
unknown	14	21.5
Differentiation		
Well	3	4.6
Moderately	11	16.9
Poorly	33	50
Histology		
Adenocarcinoma	56	86
Signet ring cell Ca.	8	12
unknown	1	1.5

여러 부위에 다발적으로 발생한 경우가 16명(27%)이었다. Borrmann 분류로 I형이 1명, II이 9명, III이 32명, IV이 9명, 불명이 14명으로 일반적인 한국인들의 양상을 보였다. 종양 표지자가 상승된 경우는 CEA가 11명(16.9%), CA 19-9가 12명(18.5%), CA 72-2가 7명(10.5%)이었다. 환자의 baseline characteristics는 Table 3과 같다.

반응률과 무진행 생존 기간

3주기 이상 투여 받은 환자 65명에서 총 341주기를 평가하였다. 투여받은 주기의 median은 6주기(range 3-9주기)였으며 계획된 6주기까지 모두 투여받은 사람이 38명(58.4%)으로 가장 많고 3주기만 받은 환자가 6명(9.2%), 4주기까지 받은 환자는 11명(6.1%), 5주기까지는 9명(13.8%), 9주기까지 받은 사람은 1명(1.5%)이었다. Heptaplatin의 median cumulative 용량은 2099 mg/m²이고 5-FU는 5249 mg/m²였다.

Table 3. (continued)

Characteristics	No.	%
발생 부위		
Pylorus, antrum	19	32.2
Body	17	28.8
Fundus, cardia	7	11.8
Mixed subsites	16	27.1
Unknown	7	
Metastatic site	34	
Peritoneal	16	47
Pancreas	4	11.7
Liver	4	11.7
Others	9	26.3
Prior therapy		
None	8	27.7
Chemotherapy	4	6.1
Surgery	47	
Total gastrectomy	21	32.3
Subtotal gastrectomy	26	40
Radiotherapy	0	0
종양 표지자		
CEA >5	11	16.9
CA 19-9 >60	12	18.5
CA 72-4 >3	7	10.7

3주기 이상 투여받은 환자 65명의 반응률을 평가한 결과 CR이 2명(3%), PR이 14명(21.5%), SD 31명(47.7%), PD가 18명(27.7%)이었다(Table 4). 본 연구의 전체 반응률(objective response rate)은 24.6%였다. 무진행 생존 기간(PFS)의 median은 32주였고 29%의 환자에서는 1년 이상의 PFS를 보였다. 치료 후 사망한 사람은 12명으로 overall survival의 median은 47.5주였다. CR은 2명에서 관찰되었는데 이들 환자에서 투여받은 주기는 모두 6주기였고 본 연구의 종료일까지 생존해 있었으며 각각의 PFS는 80주와 78주였다. PR은 14명에서 관찰되었으며 투여받은 주기는 5주기가 4명, 6주기가 9명, 9주기는 1명이었고 PFS의 median은 50주였다. 3명은 사망하였고 국소적 재발이나 전이 없이 연구 종료일까지 생존해 있는 사람은 3명이었다. 6명은 질병이 진행되었으며 2명은 follow-up 자료가 미비하였다.

예후인자

무진행 생존기간에 영향을 미치는 예후인자를 분석하기 위하여 연령, 성별, 위암의 위치, Borrmann분류, histology, TMN, 위절제술여부 등의 인자를 선별하여 분석한 결과 무진행 생존 기간에 유의하게 영향을 미치는 요인으로는 원격전이 여부로 분석되었다(Table 6).

Table 4. Objective response rate and progression-free survival (PFS)

Response	No.	%
CR	2	3.1
PR	14	21.5
SD	31	47.7
PD	18	27.7
Total	65	100
Overall response (CR+PR)	16	24.6
Median PFS (weeks)	32	
1-year PFS (%)	29	
Overall survival (n=12, weeks)	47.5	

Table 5. Extract of Exposure to Treatment

Exposure	No.
No. of cycles administered	341
No. of cycles per patient (median)	6
range	3-6
Cumulative dose per patient, mg/m ² (median)	2099
range	1200-3600

독성(Toxicity)

65명의 환자를 대상으로 총 341주기를 평가하였으며 혈액학적 독성과 비혈액학적 독성을 나누어 WHO(Table 2)의 기준에 따라 평가하였다. 가장 흔한 혈액학적 독성은 빈혈로 본 항암제 투여 전 hemoglobin 수치가 11 g/dL 이하인 환자 25명(123주기)을 제외한 40명(218주기)을 분석한 결과 Grade 2 이상의 빈혈이 나타난 환자는 13명(32.5%), 16주기(7.3%)였고 Grade 3의 빈혈은 4명(6.1%), 5주기(2.3%)였다. Grade 4의 심각한 빈혈도 1명, 1주기에서 보여졌다. Grade 2 이상의 백혈구 감소증이 나타난 환자는 14명(23%), 20주기(5.9%)였다. Grade 3 백혈구 감소증은 1명(1.5%) 1주기(0.3%)였고 Grade 4 백혈구 감소증도 3명(4.6%), 3주기(0.9%)에서 나타났다. Grade 2이상의 호중구 감소증은 20명(30.7%), 26주기(7.6%)에서 발생되었다. Grade 3의 호중구 감소증은 9명(13.8%), 14주기(4.1%), Grade 4 호중구 감소증은 6명(9.2%), 7주기(2.0%)에서 나타났다. 호중구 감소증이 나타나 GCSF를 투여받은 환자는 2명이었다. Grade 2이상의 혈소판 감소증이 나타난 환자는 7명(10.7%), 7주기(2.1%)였다. Grade 3의 혈소판 감소증은 4명(6.1%), 4주기(1.2%)였고 Grade 4의 혈소판 감소증도 1명, 1주기에서 나타났으나 출혈은 관찰되지 않았다(Tables 7, 8). 가장 흔한 비혈액학적 독성은 단백뇨로 Grade 2 단백뇨가 31명(47.7%)에서 관찰되었으나 Grade 3, 4의 심각한 단백뇨는 관찰되지 않았다. Grade 3의 오심, 구토가 3명(4.6%)에서 발현되었으며 항구토제 등 적절한 처치에도 불구하고

Table 6. Prognostic factors for progression free survival

Prognostic factor	P value
Age(year)	
≤ 35	
36-64	0.47
≥ 65	
Sex	
male	
female	0.29
Tumor site	
antrum	
body	0.197
cardia	
Differentiation	
well	
moderately	0.109
poorly	
Histology	
Adenocarcinoma	
Signet ring cell carcinoma	0.092
T	0.256
N	0.21
M	0.0001
Surgery	
TG	
SG	0.33

오심, 구토로 인하여 1명은 본 항암제 투여를 5주기 후 중단하였다. Grade 3의 설사는 1명에서 관찰되었으며 간독성으로 Grade 2이상의 AST/ALT 상승이 있었던 환자는 3명(4.6%)였고 Grade 3의 AST/ALT 상승이 2명(3.1%) 있었으며 Grade 2의 ALP 상승이 3명(4.6%)에서 발견되었으나 Grade 3이상의 심각한 ALP 상승은 관찰되지 않았다. AST/ALT와 ALP가 동시에 상승한 환자는 없었다(Table 9). 신독성으로는 SCr이 1.5 mg/dL 이상 상승한 경우가 39주기(11.4%)에서 나타났으며 Grade 2는 오직 1주기(0.3%)에서만 관찰되었다. BUN 상승은 5주기(1.5%)에서 나타났으며 그중 Grade 2가 1명(0.3%)에서 나타났다. 단백뇨(Dipstick법, 30 mg/dL 이상)가 발견된 주기는 73주기(21.7%)로 발현률이 높았으며 Grade 2도 40주기(21.4%)로 비교적 빈번하였다(Table 10). 24시간 urine collection을 한 환자 30명에서 BUN, SCr, creatinine clearance, urine protein을 중심으로 평가한 결과 1주기 투여 후 가장 신기능의 변화량이 컸다(Tables 11, 12). Mean 24-hour urine protein은 baseline 183 mg/day에서 투여 후 9260 mg/day로 급격한 상승을 보였으며 mean SCr은 baseline 0.89 mg/dL에서 1.29 mg/dL로 상승하였다. 주기가 반복될

Table 7. Hematologic toxicity by cycle (n=341 cycles)

Toxicity	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Leucopenia	40 (11.7)	16 (4.7)	1 (0.3)	3 (0.9)
Anemia (n=218)	62 (28.4)	10 (4.6)	5 (2.3)	1 (0.4)
Thrombocytopenia	3 (0.9)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)
Neutropenia	19 (5.6)	5 (1.5)	14 (4.1)	7 (2.0)

Table 8. Hematologic toxicity by patient (n=65 명)

Toxicity	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Leucopenia	21 (32.3)	11 (16.9)	1 (1.5)	3 (4.6)
Anemia (n=40)	27 (67.5)	8 (20.0)	4 (10.0)	1 (2.5)
Thrombocytopenia	3 (4.6)	2 (3.1)	4 (6.1)	1 (1.5)
Neutropenia	14 (21.5)	5 (7.7)	9 (13.8)	6 (9.2)

때마다 증가하는 추세를 보여서 6주기 투여 전 proteinuria량은 344 mg/dL이고 Scr은 1.08 mg/dL로 각각 상승되었다. Mean BUN도 cycle이 반복될 때마다 상승하여 baseline 11.7 mg/dL에서 6주기 투여전 평균 16 mg/dL로 상승되었고 mean CrCL는 baseline 90

Table 9. Nonhematologic toxicity by patient (n= 65 명)

Toxicity	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
<i>Gastrointestinal</i>				
Nausea/vomiting	16 (24.6)	10 (15.4)	3 (4.6)	0
Diarrhea	3 (4.6)	3 (4.6)	1 (1.5)	0
<i>Liver</i>				
AST/ALT	15 (23.0)	1 (1.5)	2 (3.1)	0
ALP	4 (6.1)	3 (4.6)	0	0
<i>Renal</i>				
Proteinuria	24 (36.9)	31 (47.7)	0	0

Table 11. Nephrotoxic marker change before and after chemotherapy (mean±SD)

Cycles		BUN(mg/dL)	SCr(mg/dL)	CrCL(ml/min)	24-hour urine protein (mg/day)
1	전	11.8±4.2	0.89±0.25	90.5±23.3	183±295
	후	16.9±12.6	1.29±0.55	51.8±14.3	9260±5007
2	전	14.2±6.0	1.02±0.23	70.2±20.6	329±405
	후	13.1±4.5	1.27±0.35	46.3±11.5	2712±3147
3	전	13.9±4.5	1.07±0.22	66.0±17.6	317±245
	후	15.1±4.2	1.15±0.32	51.2±17.9	1011±748
4	전	14.8±5.0	1.10±0.25	59.2±16.2	335±218
	후	14.7±3.8	1.13±0.26	58.2±18.1	1007±682
5	전	15.4±4.7	1.07±0.25	61.0±18.5	360±303
	후	17.8±6.5	1.25±0.40	54.4±21.8	708±646
6	전	16.2±6.1	1.08±0.26	59.6±15.3	344±284
	후	13.6±5.7	1.03±0.18	-	-

Table 10. Renal toxicity by cycle (n=341 cycles)

Toxicity	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
BUN 상승	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0
Scr 상승	38 (11.3)	1 (0.3)	0	0
Proteinuria	33 (9.8)	40 (11.9)	0	0

ml/min에서 6주기 후 59 ml/min으로 감소하였다. Baseline에서 6주기 투여 직전(Day 1 투여 전 24시간 이내)의 평균 변화량을 %로 나타냈을 때 BUN은 37.2% 증가하였고 SCr은 21.3% 상승했으며 CrCL은 34.1%의 감소를 보였다. 24시간 단백질량은 6주기 투여 직전 87.9%의 상승을 보였다. 각 항목들의 수치들로 평가했을 때 신독성이 심각하지는 않으나 주기가 반복됨에 따라 독성이 증가하였다. 65명의 환자 중 부작용으로 투여주기가 연기되었던 환자는 7명(20%, 9주기)이었다. 1주일 연기된 환자가 4명(6주기), 1달이 연기된 환자는 3명(4주기)이었고 연장 원인으로 오심, 구토, 식욕 부진 등 소화기 부작용이 3명(3주기), 호중구 감소증 1명(1주기), 백혈구 감소증 2명(3주기), 질소혈증(azotemia) 1명(1주기), 저칼륨혈증 1명(1주기)였다. Heptaplatin 용량 조절을 경험한 환자는 8명(22.8%, 17주기)으로 원인으로는 질소혈증이 5명(10주기)으로 가장 많았고, 호중구 감소증으로 2명(6주기), 오심, 구토로 1명(1주기)이었다. 감량정도는 50% 감량이 4주기였고 질소혈증이 원인이었다. 30% 감량이 8주기였으며 원인으로는 질소혈증이 1주기, 호중구 감소증으로 7주기였다. 25% 감량한 경우가 8주기였고 질소혈증으로 6주기, 오심, 구토 등 소화기계 부작용으로 1주기, 호중구 감소증으로 1주기였다. 20% 감량한 경우는 호중구 감소증으로 1주기였다. 5-FU 용량 조절을 필요로 한 사람은 10명(28.5%, 24주기)이었고 원인별로 호중구 감소증이 5명(13주기)을 차지하였고, 구강 궤양 1

Table 12. Mean changes of nephrotoxic marker from baseline to each cycles (%)

Nephrotoxic marker	Cycle					
	1	2	3	4	5	6
BUN (%)	0	20.3	17.7	25.4	30.5	37.2
Scr (%)	0	14.6	20.2	23.5	20.2	21.3
CrCL (%)	0	-22.4	-27.0	-34.5	-32.5	-34.1
Protein, 24U (%)	0	79.7	73.2	83.0	96.7	87.9

명(3주기), 백혈구 감소증 1명(1주기), poor oral intake, 오심, 구토, 설사 등 소화기 부작용으로 인한 경우가 2명(5주기)이었다. 30% 감량한 사람이 1명(1주기)였으며 25% 감량이 7명(18주기)이었고 20% 감량이 2명(5주기)에서 관찰되었다. Heptaplatin과 5-FU의 용량을 동시에 감소한 환자는 3명(8.5%)이었다.

고 찰

위암은 국내에서 발생하는 악성종양 중 가장 발생률과 사망률이 높은 암이다. 위암 환자의 가장 이상적인 치료법은 가능한 조기 진단하여 근치적 위절제술을 시행하는 것이라고 할 수 있으나 수술대상이 아닌 환자거나 수술 후 국소적 재발이나 원격전이의 위험을 감소시키기 위하여 보조적 항암화학요법이 필요하다. 5-FU나 mitomycin C, nitrosourea, doxorubicin 등이 진행성 위암에 효과적이라고 알려진 후 단일 혹은 복합 화학요법으로 많은 시도가 있어 왔지만 아직 만족할 만한 성과를 거두지 못하고 있다.^{24,26)} 위암의 경우 화학요법의 반응이 비교적 좋고 우리나라에서 가장 빈번한 중앙인 만큼 효과적인 항암제 개발과 투여 방법의 개발이 중요한 과제이다. 1980년대 중반부터 cisplatin이 위암에 효과적이라고 보고된 후 다른 항암제와 병용하는 치료법이 연구되었다.^{11,28)} 그러나 cisplatin의 심각한 오심, 구토, 신독성, 신경독성 등으로 사용이 제한되므로 이러한 부작용을 줄이고 삶의 질 향상 및 생명 연장의 효과를 동시에 달성할 수 있는 항암제를 개발할 필요성이 대두되었다. Carboplatin은 이러한 부작용을 감소시킨 백금착체 항암제의 하나로서 사용이 증가되고 있고 heptaplatin 역시 platinum의 항암 효과는 증가시키고 부작용은 감소시킬 목적으로 개발되었다. Heptaplatin 전임상 시험에서는 동물을 대상으로 연구한 결과 cisplatin 보다 신독성이 감소되었고 골수기능 저하가 가장 큰 독성으로 발표되었다.³⁰⁾ 제 1상 임상연구에서는 dose limiting toxicity가 잔독성과 골수기능 저하로 나타났다.²⁵⁾

본 연구에서 heptaplatin과 5-FU 복합요법의 효과는 전체 반응률이 24%, 무진행 생존 기간 median이 32주

로 분석되었다. 그러나 진행성 없이 생존해 있는 환자들을 고려할 때 PFS는 더욱 증가할 것으로 보인다. Ychou 등은 전이성 위암환자를 대상으로 한 FLP(5-FU, leucovorin, cisplatin) 복합요법의 제 2상 임상연구에서 반응률 42.8%(CR 14.8%, PR 38%), median survival 11개월을 보고하였고¹⁹⁾ 김 등은 FP(5-FU, cisplatin) 복합요법 Phase III study에서 103명을 대상으로 전체 반응률 51%, PFS 21.8주를 보고하였다.²⁷⁾ Preusser 등은 EAP (etoposide, doxorubicin, cisplatin) 복합화학요법으로 전체 반응률 64%, median PFS 7개월의 결과를 보였고¹¹⁾ Klein 등은 FAMTX (5-FU, doxorubicin, methotrexate) 요법으로 반응률 59%, 전체 생존기간 9개월을 보고하였다.¹²⁾ 환자들의 baseline characteristics가 다르고 투여방법이 다르므로 평행비교를 할 수는 없겠지만 heptaplatin과 5-FU 복합화학요법의 반응률은 낮다고 할 수 있으나 무진행 반응기간 측면에서는 좋은 결과를 보여주었다. Kim 등이 진행성 위암 환자 35명에게 heptaplatin 360 mg/m²를 투여한 임상 2상 시험의 결과는 반응률 17%, 평균반응 지속기간 7.2달이었다. 투여 주기의 median은 2주기였으며 완전 반응은 2명에서 6주기와 8주기 후에 보였다. 환자의 baseline characteristics는 본 복합요법의 환자들의 baseline과 비슷했지만 prior therapy 중 수술여부에서 본 요법의 환자 수술률이 높았다(31% vs. 72%). 반응률과 반응 지속기간에서 본 요법이 좀더 효과적이었는데 주요한 이유는 본 요법의 투여 주기의 median이 6주기이기 때문일 것으로 생각된다. 완전반응이 두 연구 모두에서 6주기 이상 투여했을 때 나타났으므로 투여 주기가 반응률에 영향을 미치는 것으로 분석할 수 있다. 또한 5-FU의 병용도 반응률을 높이는 주요한 원인이 될 수 있다. 부작용 면에서 본 연구의 Grade 3이상의 혈액학적 부작용이 나타난 항목은 빈혈 2.8%, 백혈구 감소증 1.2%, 혈소판 감소증 1.5%, 호중구 감소증 6.1%로 골수기능 저하가 나타났다. Kim 등의 heptaplatin 제 2상 임상 연구에서는 Grade 3이상의 혈액학적 부작용이 없었던 점과 비교하면 5-FU의 혈액학적 독성과 투여 주기 차이로 인한 cumulative dose의 차이가 혈액학적 부작용을 높이는 원인으로 추정된다. 비혈액학적

부작용으로 grade 3 이상의 부작용이 나타난 항목은 오심, 구토 4.6%, 설사 1.5%였다. 오심, 구토, 설사 등의 부작용은 항구토제와 지사제 등의 적절한 처치로 대부분 회복되었다. 신독성으로 가장 빈번하게 나타난 항목은 단백뇨였다. 신독성은 cisplatin의 주요한 dose limiting factor의 하나로서 동물 실험에서 급성 신독성을 보이는 부분은 근위 세뇨관의 S3 segment였다.³⁰ Cisplatin 투여 후 GFR (glomerular filtration rate) 감소와 Scr, BUN 상승이 1주 후부터 몇 달간 관찰되는 것으로 알려져 있는데 이는 cisplatin이 만성적으로는 사구체와 원위 세뇨관 모두를 손상시키기 때문이다.^{31,32} 단백뇨는 신장의 세뇨관과 사구체가 동시에 손상되었음을 뜻하는데 비록 Grade 3 이상의 단백뇨를 경험한 환자는 없었지만 heptaplatin과 5-FU 복합요법의 실시하고자 할 경우 단백뇨가 신독성의 지표로서 고려해야 할 부작용으로 평가된다. 본 연구에서 각 주기의 환자 평균량을 baseline과 비교해 본 결과 1주기 항암제 투여 후 악화되었던 BUN, SCr, CrCL, 24-hour urine protein 양은 투여기간 동안 회복되지 않았고 주기가 반복될수록 악화되었다. BUN은 6주기 투여 직전 37.2% 증가하였고 Scr은 21.3% 증가, CrCL은 34.1% 감소, 24-hour urine protein은 87.9% 증가하였다. Wolfgang 등의 연구에서는 22명을 대상으로 cisplatin 110-150 mg/m²를 22명 환자에게 투여하여 신독성을 관찰한 결과 Scr이 1.1 mg/dL 이상 상승한 경우는 2주기였고 4주안에 정상치로 복귀하였다. Creatinine clearance는 40%의 환자에서 평균 18% 감소하였는데 그중 12명(57%)는 가역적이었으며 9명은 영구적이였다.³³

이런 결과는 다른 연구와 비교하였을 때 높은 신독성이라고 할 수는 없으나 단백뇨를 고려하면 신장 기능이 회복되었다고 판단할 수는 없다. 한편 연구 대상 환자 중 질소혈증으로 인해 heptaplatin의 용량을 조절한 경우 5명 있었고 연구 제외대상 환자에서 신장독성으로 1 또는 2주기 후 투여를 중단한 환자가 8명 있었는데 이는 부작용으로 본 화학요법 투여를 중단한 환자 중 57%(14명 중 8명)를 차지하는 수치로서 heptaplatin이 다른 platinum 항암제에 비해 신독성이 감소했다더라도 여전히 심각한 부작용 중 하나라는 것을 알 수 있다.

본 연구의 한계점으로는 후향적 연구 방법으로 인해 환자마다 일정한 조건에서 임상시험을 실시하지 못했고 3주기를 투여하지 못한 환자들이 분석에서 제외되어 있으며 의무기록 미비로 인한 자료의 부족, follow up interval이 환자마다 달라서 무진행 생존 기간에 영향이 있으리라 생각된다. 앞으로 heptaplatin을 포함하는 복합화학요법에 대한 더욱 많은 연구가 필요할 것으로 보이며 본 연구가 위암에 대한 효과적인 항암요

법을 실시하는데 도움이 될 것으로 기대된다.

결론

진행성 위암환자에서 새로운 platinum계 항암제인 heptaplatin과 5-FU 복합화학요법을 평가 한 결과 CR은 2명(3%), PR은 14명(21.5%), SD는 31명(47.7%), PD는 18명(27.7%)였고 반응률(objective response rate, CR+PR)은 24.6%였다. 무진행 생존 기간(PFS)의 median은 32주였으며 29%의 환자에서 1년 이상의 PFS를 보였다. PFS에 영향을 미치는 예후인자는 전이 여부로 분석되었다. 부작용면에서는 신독성이 비교적 감소되었다고 할 수 있지만 여전히 고려해야 할 부작용으로 평가되었다. 골수 기능 저하가 나타났고 오심, 구토 등 소화기 부작용이 있었다.

위와 같은 결과로부터 heptaplatin과 5-FU 복합 화학요법은 진행성 위암에 중증도의 효능과 비교적 낮은 부작용 발현률을 보인다고 할 수 있으나 여전히 신독성 및 골수 기능 저하, 소화기계 부작용이 문제점으로 남아 있으므로 투여에 신중을 기해야 할 것이다.

참고문헌

1. 김진복. 위암. Chapter 25. 서울: 의학문화사. 1999.
2. 한국 중앙 암등록 보고서. 보건복지부. 2000.
3. Lambert R, Guilloux A, Oshima A, et al. Incidence and Mortality from Stomach Cancer in Japan, Slovenia and the USA. *Int J Cancer*. 2002; 97(6): 811-8.
4. 김진복, 박재갑. 위암의 치료성적. 대학의학협회지. 1978; 26: 637-42.
5. Muto M, Maki T, Majima S. Improvement in the end results of surgical treatment of gastric cancer. *Surg* 1968; 25: 3-8.
6. Wills J, Bleiberg H. Current status of chemotherapy for gastric cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989; 25: 3-8.
7. Comis RL. The therapy stomach cancer. In: Carter SK, Principles of cancer treatment. New-York: McGraw-Hill, 1982: 420-8.
8. Macdonald JS, Gohmann JJ. Chemotherapy of advanced gastric cancer, present status, future prospects. *Semin Oncol* 1988; 15(3), Suppl4: 42-9.
9. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93: 533-6.
10. Lacave AJ, Wils J, Diaz-Rubio E, et al. Cisplatin as second-line chemotherapy in advanced gastric adenocarcinoma: a phase II study of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 1321-4.
11. Preusser P, Wike H, Achterrath W, et al. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin*

- Oncol* 1989; 7: 1310-7.
12. Ohtsu A, Shimada Y, Yoshida S, Saito H, Seki S, Morise K, Kurihara M. Phase II study of protracted infusional 5-fluorouracil combined with cisplatin for advanced gastric cancer: report from the Japan clinical oncology group(JCOG). *Eur J Cancer* 1994; 30(14): 2091-3.
 13. Reed E, Dabholkar M, Chabner BA. Platinum analogues. In: Chabner BA, Longo DL, editors. Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice. 2nd edition. Philadelphia: *Lippincott-Raven*, 1996: 357-78.
 14. Kim DK, Kim HT, Cho YB, Tai JH, Ahn JS, Kim KH, Hong WS. Antitumor activity of cis-malonato [(4R,5R)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane] platinum(II), a new platinum analogue, as an anticancer agent 1996; 39: 131-7.
 15. Nagai N, Kinoshita M, Ogata H, et al. Relationship between pharmacokinetics of unchanged cisplatin and nephrotoxicity after intravenous infusions of cisplatin to cancer patients. *Cancer chemother Pharmacol* 1996; 39: 131-7.
 16. Campbell AB, Kalman SM, Jacobs C Plasma platinum levels: Relationship to cisplatin dose and nephrotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1993; 67: 169-72.
 17. Kelsen DP, Alcocca N, Young CW. Cisplatin nephrotoxicity correlation with plasma platinum concentrations. *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 77-80.
 18. Rece PA, Stafford I, Russell J, Khan M, Gill PG. Creatinine clearance as a predictor of ultrafilterable platinum disposition in cancer patients with cisplatin: relationship between peak ultrafilterable platinum plasma levels and nephrotoxicity. *J Clin Oncol* 1987; 5: 304-9.
 19. Jacobs C, Bertino JR, Goffinet DR, Fee WE, Goode RL. 24 - hour infusion of cis-platinum in head and neck cancers. *Cancer* 1978; 42: 2135-40.
 20. Posner MR, Ferrari L, Belliveau JF, et al. A Phase I trial of continuous infusion cisplatin. *Cancer* 1987; 59: 15-8.
 21. Salen P, Khalyl M, Jabboury K, Hashimi L. Cis - Diamin- edichloroplatinum(II) by 5-day continuous infusion. A new dose schedule with minimal toxicity. *Cancer* 1984; 53: 837-40.
 22. Kim NK, Im SA, Kim SW, Lee MH, Jung CW, Cho EK et al. Phase II clinical trial of SKI-2053R, a new platinum analog, in the treatment of patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 86(7): 1109-15.
 23. Geoffroy F, Grem JL, Chemotherapy of advanced gastrointestinal cancer. *Curr Opin Oncol* 1994; 6: 427-34.
 24. Dougherty JB, Coia LR, Skinner DB. Multimodality therapy of esophageal and gastric cancer. In: American Society of Clinical Oncology, eds. *Educational Book*. 1993: 173-83.
 25. Kim NK, Kim TY, Shin SG, et al. A Phase I study of cis-Malonato [(4R,5R)- 4,5-Bis (aminomethyl)-1,3-Dioxolane] Platinum (II) in patients with advanced malignancies. *Cancer* 2001; 15: 91(8): 1549-56.
 26. Havlin KA, Macdonald JS. Gastric cancer: chemotherapy of advanced disease. In: Ahlgren JD, Macdonald JS, eds. *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: *JB Lippincott*, 1992: 171-9.
 27. M. Ychou, C. Astre, Ph. Rouanet, et al. A Phase II study of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin(FLP) for metastatic gastric cancer. *Eur J Cancer*. 32 A No.11: 1933-7.
 28. Kim NK, Park YS, Heo DS, et al. 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* 1993; 71: 3813-8.
 29. Safirstein R, Winston J, Moel D, Dikman S, Guttenplan J. Cisplatin nephrotoxicity: insight into mechanism. *Int J Androl* 1987; 10: 325.
 30. Lee YS, Kang KS, Shin DJ, et al. Subacute toxicity of cis-malonato [(4R,5R)-4,5 -bis (aminomethyl)-1,3-dioxolane]platinum(II) (SKI 2053R) in beagle dogs. *Korean Toxicol* 1992; 8: 235-54.
 31. Krakoff IH. Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammine platinum(II). *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1523.
 32. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. *Am J Med* 1978; 62: 307.
 33. Wolfgang K, Jan B, Cornelia CK, et al. Microalbuminuria during cisplatin therapy: Relation with pharmacokinetics and implication for nephroprotection. *Anticancer research* 2000; 20: 3679-88.