

진행성 위암 환자에서의 FOLFOX 6 항암치료

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

지성배 · 한재현 · 허 훈 · 송교영 · 진형민 · 김 욱 · 박조현 · 박승만 · 김승남 · 전해명

목적: 재발했거나 수술이 불가능한 진행성 위암 환자에 있어서 FOLFOX 항암치료의 반응성 및 독성에 대한 초기 경험을 조사, 정리하고자 하였다.

대상 및 방법: 2006년 4월부터 2007년 8월까지 근치적 위암 절제술 후 재발한 환자 35명과 수술 불가능한 위암으로 처음 진단된 환자 43명을 대상으로 modified FOLFOX-6 항암 치료를 진행하였으며, 그 결과를 후향적으로 분석하였다.

결과: 총 78명의 환자를 대상으로 평균 7.1회의 항암 치료를 시행하였으며 RECIST 기준에 의한 부분 관해가 11명 (14.1%)의 환자에서 관찰되었으며 안정 상태는 35명(44.9%) 이었고 진행성 병변은 32명(41%)이었다. 진행성 병변이 나타나는 데 걸리는 시간의 중앙값은 6개월이었으며 생존기간의 평균값은 13개월이었다. 독성 평가에서 1, 2등급의 빈혈이 가장 많은 41명의 환자에서 나타났으며 1, 2등급의 혈소판 감소증은 14명의 환자에서 나타났고 20명의 환자에서 1, 2등급의 말초신경독성을 보였다. 13명의 환자에서 진행성 병변에 의해 FOLFOX에서 S1-cisplatin으로 항암제의 교체가 있었으나 평균 1.76회 밖에 진행할 수 없었다.

결론: 59%의 환자에서 안정 상태 이상의 반응을 보였으며 어떠한 3, 4등급의 독성반응도 관찰되지 않았으므로, 수술 불가능하거나 재발한 위암 환자에서 FOLFOX 항암치료는 비교적 무난한 독성과 유리한 생존을 보이는 적절한 1차적 약제 선택으로 생각된다.

중심 단어: 옥살리플라틴, 재발성/수술불가능한 위암, 항암 치료

서 론

위암은 조기에 진단될 경우 높은 완치율을 보이는 반면 병기가 진행됨에 따라 생존율이 확연히 낮아지는 경향을 보인다. 특히 타 장기로 전이되거나 재발되었을 경우 수술적 방법으로는 근치가 어려우며 생존율은 더욱 낮아지게 된다. 최근 들어 항암치료에 대한 경험이 축적되면서 위암은 항암치료에 반응이 있는 것으로 받아들여지고 있으며, 그에 따라 항암치료는 수술 불가능한 진행성 위암에서 완화치료의 중요한 방법으로 널리 인정되고 있다.(1)

책임저자: 전해명, 서울시 영등포구 여의도동 62번지
여의도성모병원 외과, 150-713
Tel: 02-3779-1175, Fax: 02-786-0802
E-mail: hmjeon@catholic.ac.kr
접수일: 2007년 11월 3일, 게재승인일: 2008년 1월 21일

위암에 대한 보조항암치료로 ECF, FAMTX, CF 등의 다양한 항암치료가 도입되어 사용되고 있으나,(2,3) 독성 발현 및 일정치 않은 반응률 등으로 인해 아직까지 표준치료라고 할만한 내용이 정립된 바는 없다.

Oxaliplatin, fluorouracil, leucovorin을 이용한 FOLFOX 항암치료는 2000년대에 유럽에서 개발된 이래 대장암의 보조항암치료와 전이성 대장암의 치료에 대한 효과를 인정 받아 널리 쓰이고 있다.(4,5) 이후 진행 또는 전이성 위암에서도 FOLFOX 항암치료의 phase II 연구가 선행되어 반응률, 진행되기까지 걸리는 시간(Time to progression, TTP), 생존율 등에서 좋은 결과를 나타내고 있다.(6,7)

성모병원 외과에서는 수술 불가능한 국소진행형, 재발성, 또는 전이성 위암환자를 대상으로 2006년부터 modified FOLFOX-6 항암치료를 일차 선택약제로 사용해오고 있으며 그 반응성, 생존율과 독성 등에 대한 초기경험을 정리하고자 한다.

방 법

2006년 4월부터 2007년 8월까지 가톨릭대학교 성모병원 외과에서 근치적 위암 절제술 후 재발한 것으로 확인된 환자 35명과, 수술 불가능한 위암으로 처음 진단된 환자(개복하였으나 절제하지 못했거나 우회수술만 시행한 경우, 잔류암을 둔 채 고식적인 절제를 시행한 경우, 수술을 시행하지 않은 경우 등) 43명을 대상으로 modified FOLFOX-6 항암치료를 진행하였으며, 그 자료를 후향적으로 분석하였다. 예상되는 여명기간이 3개월 이하이거나 다른 조절되지 않는 동반질환이 있는 환자, 다른 악성 종양이 동반된 환자, 간기능이 적절하지 않은 환자(황달이 있거나 간경화로 진단된 경우), 골수기능이 저하된 환자(헤모글로빈이 8.0g/dL 이하이거나 총 백혈구수치가 2,000/mm³ 이하이거나 혈소판수치가 50,000/mm³ 이하인 경우), 신장 기능이 적절하지 않은 환자(크레아티닌 청소율이 50 ml/min 이하인 경우)는 대상에서 제외하였다. 또한 ECOG 운동능력(performance status)이 2 이하인 경우를 대상으로 하였으며 이 기준에 합당할 경우 고령일지라도 나이는 제한하지 않았다. 항암치료는 체표면적(m²)당 100 mg의 oxaliplatin (2시간 정주)과 100 mg의 leucovorin (2시간 정주)을 제1일에, 그리고 2,400 mg의

fluorouracil (46시간 정주)을 제2일까지 투여하는 일정으로 2주 간격으로 진행되며, 항암치료 3회마다 시행된 반응평가에서 RECIST 기준에 의한 진행성 병변이 확인되거나 다른 원인(환자가 받아들이기 어려운 독성의 발현이나 환자의 치료 거부 등)으로 더 이상의 항암치료가 불가능할 때까지 항암치료를 지속하였다.

통계분석에는 SPSS version 12.0 package가 사용되었다. Kaplan-Meier method를 이용하여 TTP 및 전체생존율(overall survival, OS)을 측정하였고, Log-rank test를 이용하여 성별, 재발여부, 이전 항암치료여부, 연관 장기별로 TTP에 차이가 있는지 조사하였다. 이전에 cisplatin이 투여되었는지의 여부

에 따라 말초신경독성이 나타나기까지 시행된 FOLFOX 항암치료의 횟수에 차이가 있는지는 Mann-Whitney 비모수적 검정방법을 사용하여 조사하였으며, Pearson's Chi-square test를 이용하여 독성 발현율이 예전에 항암치료를 받았는지의 여부와 상관관계가 있는지 조사하였다.

결 과

총 78명의 환자를 대상으로 반응성과 독성에 대해 조사하였으며 남자가 54명, 여자가 24명이었고 평균연령은 59.0세였다. 평균 7.1회의 항암치료를 시행하였으며 가장 오래 시행한 환자의 경우 17회까지 진행중인 것으로 확인되었다. 예전에 다른 항암제 치료를 받은 과거력이 있는 환자가 38명, 그렇지 않은 환자가 40명이었다. 모두 cisplatin이 포함된 항암치료였으며 그 중 14명이 근치적 수술을 받고 doxifluridine-cisplatin으로 1차 항암치료를 받은 뒤 재발한 경우였으며 나머지는 FOLFOX가 아닌 다른 2차 약제(S-1, irinotecan, taxol 등)로 먼저 항암치료를 받은 뒤 병변의 진행 소견이 나타난 경우였다. 표적 장기로는 림프절이 51.3%로 가장 많았으며 그 다음으로 복막이 33.3%, 그리고 간이 25.6%인 것으로 나타났다(Table 1).

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 기준에 의한 완전관해(Complete Response, CR)는 없었으며 부분 관해(Partial Response, PR)가 11명(14.1%)의 환자에서 관찰되었고 진행성 병변(Progressive Disease, PD)은 32명(41%)의 환자에서 발생하였으며 나머지 35명(44.9%)에서는 안정 상태(Stable Disease, SD)로 확인되었다. 진행성 병변이 나타나는 데 걸리는 평균 시간은 7.4개월이었으며 평균 생존기간은 13개월이었다. 재발한 환자군과 수술이 불가능하였던 환자군으로 나누어 살펴보면 이러한 반응양상은 비슷한 것으로 나타났다. 또한 전에 다른 항암제에 노출되었던 환자

Table 1. Characteristics of patients (N=78)

Variable	No. (%)
Sex	
Male	54 (69.2)
Female	24 (30.8)
Performance status (ECOG)	
0	39 (50)
1	32 (41.0)
2	7 (9.0)
Previous chemotherapy	
No	40 (51.3)
Yes	38 (48.7)
Disease status	
Recurrence	35 (44.9)
Inoperable	43 (55.1)
Target organ	
Lymph node	40 (51.3)
Peritoneum	26 (33.3)
Liver	20 (25.6)
Etc.	26 (33.3)

Table 2. Response rate of FOLFOX chemotherapy

Disease features	N	PR		SD		PD	
		No.	%	No.	%	No.	%
All patients	78	11	14.1	35	44.9	32	41.0
Recurrence							
Yes	35	5	14.3	14	40	16	45.7
No	43	6	14	21	48.8	16	37.2
Previous chemotherapy							
Yes	38	6	15.8	17	44.7	15	39.5
No	40	5	12.5	18	45.0	17	42.5
Target organ							
Only liver	7	1	14.3	4	57.1	2	28.6
Only lymph node	12	0	0	1	8.3	11	91.7
Only peritoneum	6	1	16.7	3	50	2	33.3

PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease.

군과 그렇지 않은 군으로 나누어 살펴보아도 마찬가지로였다. 전이된 장기별로 구분하여 살펴볼 경우 간 또는 복막에 단독 전이한 경우 절반 정도에서 안정상태였으나 림프절 전이의 경우 대부분 진행성 병변인 것으로 나타났다(Table 2).

진행성 병변이 나타나는데 걸리는 시간의 중앙값(median TTP)은 6개월이었으며, 32명의 환자(41%)에서 진행성 병변이 발생하였다(Fig. 1). 성별, 재발의 여부, 예전에 항암치료를 받았는지의 여부 등은 이러한 TTP에 의미있는 차이를 주지 못하는 것으로 나타났으며, 장기별로 살펴보았을 때 간에만 전이한 경우 TTP가 8개월로 복막이나 림프절에 비해 좀 더 긴 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3). 17명의 환자(21.8%)에서 사망이 발생하였고 이 중 6명은 다른 항암제로 바꾼 뒤에, 나머지는 전신상태의 악화로 더 이상 항암치료를 진행하지 못하고 위암의 진행에 의해 사망하였다. 생존기간의 평균값은 13개월이었다(Fig. 2).

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 3판에 따른 독성 평가의 경우 1, 2등급의 빈혈이 가장 많은 41명의 환자에서 나타났으며 평균 4.7회의 항암치료를 시행한 뒤에 발생하였다. 1, 2등급의 혈소판 감소증은 14명의 환자에서 나타났으며 평균 4.9회 시행한 뒤 발생하였다. 백혈구 감소증과 호중구 감소증은 각각 8명과 6명에서 나타난 것으로 확인되었으며 각각 평균 6.5, 6.3회의 항암치료를 시행한 뒤에 나타났고 모두 1, 2등급이었다. oxaliplatin의 투여량을 제한하게 만드는 중요한 요소인 말초 신경염의 경우 24명에서 모두 1, 2등급으로 발현하였으며, 예전에 cisplatin 항암제 투여를 받은 환자 13명은 증상발현까지 4.4회의 항암치료를 진행한 반면 항암제투여를 받지 않았던 환자 11명은 평균 7.4회의 항암치료를 진행한 뒤에 증상이 나타나 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 4, 5). 한편, 전체 환자에서 독성이 발현된 환자의 비율은 예전에 다른 항암제로 치료를 받았던 환자군과 처음 FOLFOX 항암치료

를 받는 환자군 사이에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 6).

진행성 병변으로 인해 13명의 환자에서 FOLFOX에서 S1-Cisplatin으로 항암제의 교체가 있었으며 그들은 평균 1.76회밖에 항암치료를 진행할 수 없었다. 특히 4명의 환자에서 3, 4등급의 독성을 보여 항암제를 교체하여야 했으며 나머지 환자들에서도 전반적인 순응도가 급격히 낮아지는 현상이 관찰되었다. 한편 12명의 환자에서 FOLFOX에서 FOLFIRI로 항암제의 교체가 있었으며 그들은 평균 4.4회의 항암치료를 진행할 수 있었다.

고 찰

Oxaliplatin은 5-FU와 상승적으로 작용하는 3세대 백금 복합제로서 알킬화 제제로 작용하여 DNA 합성을 방해하며, 그 저해효과가 기존의 cisplatin에 비해 뛰어난 것으로 알려져 있다.(8) 본 연구에서 oxaliplatin은 2주 간격으로 체표면적당 100 mg이 사용되었으며, 말초신경독성은 24명(30.8%)

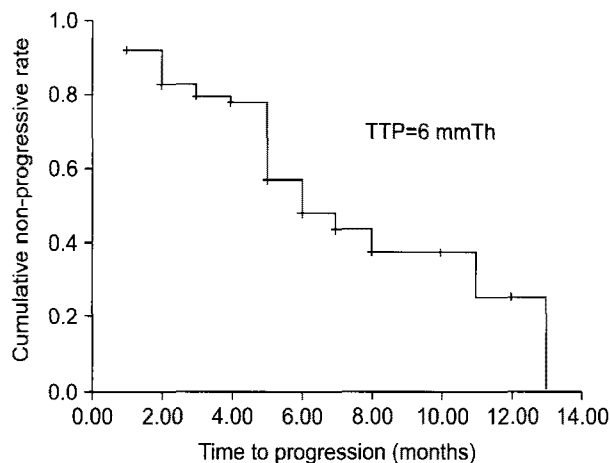


Fig. 1. Time to progression.

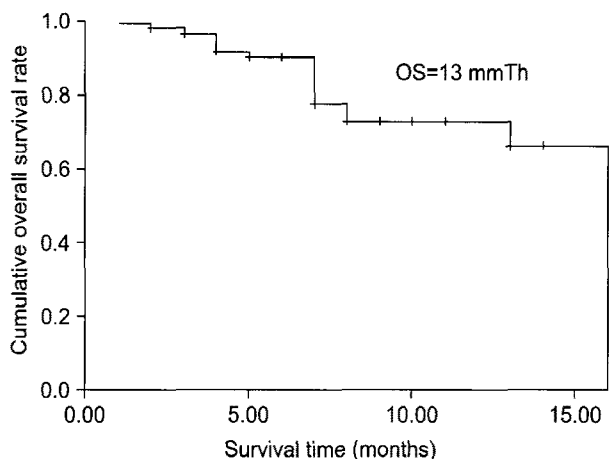


Fig. 2. Overall survival time.

Table 3. Comparison of time to progression

Factors		Mean TTP (months)*	P-value †
Sex	Male	7.6±0.8	0.603
	Female	7.0±1.0	
Recurrence	Recurrence	6.0±0.8	0.130
	Non-curative	8.4±0.9	
Previous chemotherapy	No	6.4±0.6	0.653
	Yes	7.7±0.9	
Organ involved	Only liver	8.0±1.2	0.153
	Only lymph node	4.1±0.7	
	Only peritoneum	4.5±0.6	

*Results were presented as mean±standard error. †P-value was estimated by Log-Rank Test. TTP = time to progression.

Table 4. Toxicity profile of FOLFOX-6 chemotherapy

Toxicities	Grade 1~2		Grade 3~4	
	No. of patient (n=78)	%	No. of patient (n=78)	%
Hematologic				
Neutropenia	6	7.7	0	0
Leukopenia	8	10.3	0	0
Thrombocytopenia	14	17.9	0	0
Febrile neutropenia	0	0	0	0
Anemia	41	52.6	0	0
Gastrointestinal				
Nausea	50	64.1	0	0
Vomiting	13	16.7	0	0
Diarrhea	1	1.3	0	0
Constipation	0	0	0	0
Stomatitis	2	2.6	0	0
Neurosensory				
Neurosensory	24	30.8	0	0
Hepatic				
AST	12	15.4	0	0
ALT	8	10.3	0	0
Bilirubin	11	14.1	0	0
Other				
Pain	22	28.2	0	0
Cardiac	1	1.3	0	0
Renal	3	3.8	0	0
Fever	0	0	0	0
Cutaneous	2	2.6	0	0
Alopecia	0	0	0	0

Table 5. Characteristics of toxicity

Toxicity	N	Mean cycle to toxicity*
Neutropenia	6	6.3±3.4
Leukopenia	8	6.5±3.3
Thrombocytopenia	14	4.9±2.2
Anemia	41	4.7±3.1
	13	4.38±2.53
Peripheral Neuropathy	11	7.40±3.50
		Previous chemotherapy (+)
		Previous chemotherapy (-)

*Results were presented as mean±standard deviation

에서 관찰되었고 관찰기간동안 grade 3, 4의 신경독성은 나타나지 않았으나 횡수가 증가하며 환자들이 가장 많이 호소하는 증상이었다. 기존의 여러 보고에서 말초신경독성은 누적효과를 보여 결국 oxaliplatin 투여량의 경감이 필요한 것으로 나타난 바 있으며,(9) 이를 줄이기 위한 여러가지 방법이 고안되었다. 즉, gabapentin, calcium과 magnesium, carbamazepine, 경구 glutamine의 투여 등이 발표되었으나, 말초신경병증을 조절할 수 있는 효과적인 방안은 아직까지

Table 6. Toxicity rate according to previous chemotherapy

Toxicity	Chemotherapy before FOLFOX		P-value
	Yes (n=38) (%)	No (n=40) (%)	
Hematologic	23 (60.5)	19 (47.5)	0.249
Gastrointestinal	27 (71.1)	24 (60.0)	0.305
Neurosensory	12 (31.6)	12 (30.0)	0.880
Hepatology	6 (15.8)	8 (20.0)	0.628
Other	10 (26.3)	13 (32.5)	0.549

Percentages are portion of the patients having toxicity in patients categorized by previous chemotherapy. P-value was estimated by Pearson's Chi-Square.

없는 것으로 생각된다.(10-13)

의료진의 주관적인 입장에서 항암제의 전반적인 순응도는 비록 명시적으로 제시하기는 어렵지만 치료에 있어 중요한 요소라고 생각된다. 전반적으로 좋은 순응도를 보이면서 평균 7.1회, 최장 17회의 항암치료를 진행할 수 있었고 전체 환자 중 불과 두 명에서 환자의 강력한 요구에 의해 각각 13차, 15차 투여 후 항암제를 교체하게 되었다는 점은 FOLFOX 항암치료가 수술 불가능한 재발, 전이성 위암의 완화치료를 1차 선택약제로 채택할 만하다는 것을 순응도의 측면에서 보여준다. FOLFOX 항암치료 중 반응평가에서 진행성 병변으로 나타나 S1-cisplatin으로 항암제를 교체한 13명의 환자에서 불과 1.76회밖에 S1-cisplatin 항암치료를 진행할 수 없었으며 환자의 순응도 또한 급격히 떨어졌던 것은 특기할 만한 점이다. Yamanaka 등(14)은 S1의 심각한 부작용이 나타나게 하는 위험인자를 조사하여 발표한 바 있으며, 그 중에는 S1 투여 이전에 사용된 항암제로서 irinotecan (odds ratio, OR 3.07, P=0.003), mitomycin (OR 2.28, P=0.004), cisplatin (OR 1.60, P=0.007) 등이 포함되었다. 일본에서는 oxaliplatin이 위암에 대하여 보험인정이 되지 않아 사용되지 않고 있어 상기 보고에서 빠져 있을 것으로 생각되며, 본 연구의 결과에서 나타나듯이 FOLFOX 항암치료의 선행투여가 후속 S1 투여시 심각한 부작용이 나타나게 하는데 영향을 주지 않을까 추측된다. 또한 재발 또는 수술 불가능한 위암에서 FOLFOX 항암치료를 1차 선택약제로 사용하던 중 진행성 병변이 나타나 2차 약제로 교체할 경우, S1-cisplatin 약제의 선택은 보다 신중한 고려가 필요하며 또한 독성발현여부에 대한 주의깊은 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

진행성 위암에 대해 기존에 사용되던 고전적인 항암치료인 CF, ECF 항암치료는 반응의 지속성이 짧고 진행까지 걸리는 시간(TTP)이 4~5개월에 불과한 단점을 안고 있다.(15) 새로운 항암제로서 S1, capecitabine, paclitaxel, irinotecan, oxaliplatin 등이 등장하면서 다양한 종류의 2, 3상 임상시험이 진행 중이며 고전적인 항암치료와 비교하여 좋은

Table 7. Comparison with previous phase-II study results

	Cavanna et al. (16)	Al-Batran et al. (6)	Kim et al. (7)	Louvet et al (17)	This report
N	56	41	26	54	78
Median TTP (months)	6.2	5.6	4.3	6.2	6.0
Median OS (months)	8.6	9.6	7.3	8.6	13*
RR (%)	42.9	43	26	45	14
SD (%)	32	35	9	29	44.9

*Mean OS from this report.

결과들이 나타나고 있다. 본 연구에서는 TTP의 중앙값이 6개월이었으며 추적관찰기간이 길지 않은 관계로 사망사건이 전체 환자의 절반 이하에서 발생한 상태이기 때문에 아직 전체생존기간의 중앙값(median OS)을 산출하지 못한 상태이며 전체생존기간의 평균값은 13개월인 것으로 나타난 상태이다. 또한 반응률(response rate, RR=CR+PR)은 14%로 나타났고 44.9%에서 SD인 것으로 나타났다. 진행, 전이성 위암을 대상으로 FOLFOX 항암치료를 진행한 기존의 phase-II 결과들과의 비교는 Table 7과 같다(6,7,16,17). TTP의 중앙값은 4.3~6.2개월, 생존기간의 중앙값은 7.3~9.6개월, 반응률은 26~45%, SD는 9~35%로서, 기존의 연구와 비교했을 때 TTP는 큰 차이를 보이지 않았으며 CR+PR의 비율은 낮았으나 SD의 비율이 더 높은 것으로 나타났고, 앞으로 median OS가 보다 길게 나올 것으로 예상된다.

현재 본 기관에서는 재발 또는 수술 불가능한 위암에서 일차 선택약제를 FOLFOX 항암치료로 정하고 투여하고 있으며, 진행성 병변으로 확인될 경우 2차 선택약제로 FOLFIRI, Taxol-cisplatin, S1-cisplatin 등을 사용하면서 또다시 진행할 때에는 다른 2차 선택약제로 교체하는 전략을 취하고 있다. 본 기관에서 2차 항암제를 사용하기 시작하면서 수술 불가능한 상태로 판단된 전체 환자의 생존기간의 중앙값을 측정해본 결과 15개월인 것으로 확인되었으며, 앞에서 언급한 정기적인 반응평가 및 다양한 2차 선택약제의 적극적인 교차 투여 전략에 의해 기존의 고전적인 항암치료에 대한 보고들에 비해 생존 연장의 효과가 있는 것으로 추측하고 있다.

결 론

진행성 위암에 대해 다양한 새로운 항암제가 도입되어 사용되고 있으며 그로 인하여 생존율의 향상과 삶의 질의 개선이 이루어지고 있다. 특히 이번 조사에서 FOLFOX 항암치료는 낮은 독성과 높은 환자의 순응도, 그리고 좋은 질병 조절률(Disease Control Rate, CR+PR+SD)을 보이는 것으

로 나타나고 있어 수술이 불가능하거나 근치적 수술후 재발한 위암 환자에게 있어서 완화적 치료의 일차 선택약제로 채택할 충분한 가치가 있는 것으로 생각된다. Oxaliplatin에 의한 신경독성의 해결과 혈액학적 독성의 경감, 그리고 진행성 병변이 나타났을 때 2차 약제의 선택 등이 앞으로 해결해야 할 과제일 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, Svensson C, Enander LK, Linne T, Sellstrom H, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-168.
- Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, Joffe JK, Mackean M, Mansi J, Leahy M, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999;80:269-272.
- Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, Pignon JP, Bellefqih S, Oliveira J, Bognel C, Lasser P, Ychou M, Elias D, et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994;30:1263-1269.
- de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
- Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, Jaeger D, Hahnfeld S, Rummel MJ, Seipelt G, Rost A, Orth J, Knuth A, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:658-663.
- Kim DY, Kim JH, Lee SH, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Phase II study of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in previously platinum-treated patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2003;14:383-387.
- Woyrnarowski JM, Faivre S, Herzig MC, Arnett B, Chapman WG, Trevino AV, Raymond E, Chaney SG, Vaisman A, Varchenko M, et al. Oxaliplatin-induced damage of cellular DNA. *Mol Pharmacol* 2000;58:920-927.
- Cassidy J, Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management. *Semin Oncol* 2002;29:11-20.
- Mitchell PL, Goldstein D, Michael M, Beale P, Friedlander M,

- Zalberg J, White S, Thomson JA, Clarke S. Addition of gabapentin to a modified FOLFOX regimen does not reduce oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6:146-151.
11. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, Guerin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, Gamelin E. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-4061.
 12. von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K, Kullmann F, Obermeier F, Erdmann J, Schmelz R, Quasthoff S, et al. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs* 2007;25:173-180.
 13. Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC, Chen PM. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist* 2007;12:312-319.
 14. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. Analysis of risk factors for severe adverse effects of oral 5-fluorouracil S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:129-134.
 15. Rivera F, Vega-Villegas ME, Lopez-Brea MF. Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 2007;33:315-324.
 16. Cavanna L, Artioli F, Codignola C, Lazzaro A, Rizzi A, Gamboni A, Rota L, Rodino C, Boni F, Iop A, et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with metastatic gastric cancer (MGC). *Am J Clin Oncol* 2006;29:371-375.
 17. Louvet C, Andre T, Tigaud JM, Gamelin E, Douillard JY, Brunet R, Francois E, Jacob JH, Levoir D, Taamma A, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:4543-4548.

= Abstract =

Modified FOLFOX-6 Chemotherapy for Recurrent or Inoperable Gastric Cancer Patients

Sung Bae Jee, M.D., Jae Hyun Han, M.D., Hoon Huh, M.D., Kyo Young Song, M.D., Hyung Min Chin, M.D., Wook Kim, M.D., Cho Hyun Park, M.D., Seung Man Park, M.D., Seung Nam Kim, M.D. and Hae Myung Jeon, M.D.

Department of Surgery, Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We wanted to evaluate the efficacy and toxicity of modified FOLFOX-6 chemotherapy for treating recurrent or inoperable gastric cancer patients.

Materials and Methods: From April 2006 to August 2007, 35 patients with recurrent gastric cancer after curative resection and 43 patients with inoperable gastric cancer underwent chemotherapy, and the results were retrospectively investigated.

Results: 78 patients were assessable for response and toxicity, and they underwent an average of 7.1 cycles of chemotherapy. The response was evaluated according to the RECIST criteria. 11 partial responses (14.1%), 35 cases of stable disease (44.9%), and 32 cases of progressive disease (41%) were observed. The median time to progression was 6 months, and the average overall survival was 13 months. CTCAE grade 1 or 2 anemia (52.6%) was the most prevalent toxicity. Other common toxicities included thrombocytopenia (17.9%) and peripheral neuropathy (30.8%). There were 13 changes in the chemotherapy regimen to S1-cisplatin due to disease progression, but only an average of 1.76 cycles of S1-cisplatin were delivered due to severe toxicities and poor compliance.

Conclusion: Acceptable efficacy and toxicity were seen as 59% of the patients showed non-progression, and no grade 3 or 4 toxicities were observed. In conclusion, the modified FOLFOX-6 chemotherapy is considered to be the proper 1st-line choice as a palliative treatment for recurrent or inoperable gastric cancer patients. (*J Korean Gastric Cancer Assoc* 2008;8:40-46)

Key Words: Oxaliplatin, Recurrent/Inoperable gastric cancer, Chemotherapy