

진행성 위암에서 1차 항암화학요법에 실패한 환자에서 2차 항암화학요법으로 FOLFIRI요법의 효용성에 대한 연구

¹연세대학교 의과대학 소화기내과, ²고신대학교 의과대학 소화기내과, ³동아대학교 의과대학 소화기내과, ⁴충남대학교 의과대학 소화기내과, ⁵차의과학대학교 소화기내과, ⁶고려대학교 의과대학 소화기내과, ⁷영남대학교 의과대학 소화기내과

이용강¹, 김재현², 박준철¹, 문희석³, 김성은², 장진석⁴, 조주영⁵, 김은선⁶, 이시형⁷, 이상길¹

FOLFIRI Regimen as a Second-line Chemotherapy after Failure of First-line Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer

Yong Kang Lee¹, Jae Hyun Kim², Jun Chul Park¹, Hee Seok Moon³,
Sung Eun Kim², Jin Seok Jang⁴, Joo Young Cho⁵, Eun Sun Kim⁶,
Si Hyung Lee⁷, Sang Kil Lee¹

¹Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul;
²Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Kosin University Gospel Hospital, Busan; ³Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Dong-A University Hospital, Busan; ⁴Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Chungnam National University Hospital, Daejeon; ⁵Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Cha University College of Medicine, Bundang Cha Hospital, Bundang; ⁶Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Korea University College of Medicine, Anam Hospital, Seoul; ⁷Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Background: Second line chemotherapy is often considered in advanced gastric cancers. We assessed irinotecan in combination with fluorouracil in patients experienced diseases progression after first line chemotherapy.

Methods: Prospective trial was done at 7 centers in republic of Korea. Patients aged 18 years or older with advanced gastric adenocarcinoma and disease progression on or within 4 months after first-line chemotherapy were assigned to receive irinotecan 180 mg/m² and 5-fluorouracil 400 mg/m² intravenously bolus injection on days 1 and leucovorin 200 mg/m² for 2 hours and 5-fluorouracil 600 mg/m² for 22 hours intravenously infusion on day 2 of a 14-day cycle (FOLFIRI group). The primary endpoint was objective tumor response (OR). Efficacy analysis was by per-protocol, and safety analysis included all patients who received at least one treatment with study drug.

Results: Between January 1, 2014 and December 31, 2016, 28 patients were assigned to FOLFIRI treatment. Of those 20 patients were completed the study protocol. Per-protocol analysis, two patients among 20 subjects (10.0%) showed partial response. Overall survivals of FOLFIRI group; median 10.1 months [95% CI 4.9-15.3] Grade 3 and higher adverse event that occurred about 5%, but grade 3 or higher febrile neutropenia or life threatening complication was not reported.

Conclusion: Combination chemotherapy with irinotecan, 5-FU, and LV is feasible in gastric cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy

Key Words: Inoperable gastric cancer, Palliative chemotherapy, Response rate

Received: Oct. 24, 2017, Accepted: Dec. 11, 2017
Corresponding author: Sang Kil Lee, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03772, Korea
Tel: +82-2-2228-2272, Fax: +82-2-2227-7900
E-mail: SKLEE@yuhs.ac

서론

위암은 전 세계적으로 남자에서는 세 번째 여자에서는 다섯 번째로 흔한 암 사망 원인이며, 매년 약 99만 건의 위암이

새로이 진단된다.¹ 암의 발생률은 한국을 포함한 동아시아, 중부 및 동부 유럽, 남아메리카에서 높게 나타나며,^{1,2} 진단 당시 근치적 절제가 불가능한 진행성 위암이 여전히 많고, 진행성 위암의 경우 예후가 불량하여 적극적인 항암치료에도 불구하고, 전체 생존기간(median overall survivals)이 12개월 미만이다.³ 그러나 다양한 형태의 항암화학 약제의 병합요법이 생존율을 높이고, 삶의 질을 향상시킬 수 있다는 것이 보고되고 있으며,^{4,5} National comprehensive cancer network (NCCN)에서는 두가지 혹은 세가지 항암약제를 병합하여 치료할 것을 권고하고 있다.⁶ 현재까지는 초치료 약제로서 Fluorouracil과 Cisplatin을 병합한 요법이 널리 사용되고 있다.⁷

그러나 아직까지도 진행성 위암에서 1차 항암화학요법에 반응이 있었던 경우라든 많은 환자에서 질병의 진행을 경험하게 되며, 전신상태에 따라 2차 항암화학요법을 시행하기도 한다. 1차 항암요법에 실패한 경우 보존적인 치료(Best supportive care)와 비교하여 2차 항암요법으로서 Docetaxel을 이용한 항암치료⁸ 또는 Ramucirumab 단독 투약⁹이 생존율을 향상시킬 수 있다는 연구가 보고 되었다. 이외에도 2차 치료 약제로서 Irinotecan을 이용한 연구들이 보고되고 있는데, 이는 선행 연구에서 Irinotecan을 기반으로 한 항암화학요법이 진행성 위암에서 1차 치료약제로서 그 효용성을 입증하였음에 근거하고 있다.¹⁰ 실제로 FOLFIRI요법으로 알려진 5-fluorouracil과의 병합요법의 투약이 1차 치료에 실패한 진행성 위암에서 효과가 있음을 보여주는 연구들이 보고되고 있다.¹¹⁻¹³

이러한 배경에서 본 연구의 저자들은 수술적 절제가 불가능한 진행성 위암 환자에서 1차 항암요법약제 투약 후에 질병의 진행을 경험한 환자에서 2차 항암화학요법 치료 선택 약제로서 FOLFIRI 병합요법의 효용성과 안정성을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 전향적, 다기관 연구로 계획되었다. 전이성병변이 있거나, 주변장기로의 국소 침윤으로 인해 수술적인 절제가 불가능한 위암을 진단받고 고식적 목적으로 1차 항암화학요법을 받은 환자에서 영상의학적으로 질병의 진행이 진단된 경우(RECIST criteria), 임상적으로 질병이 진행한 것으로 판단한 경우(복수, 위 출구 폐색이 새롭게 발생한 경우)에

본 연구에 등록하였다.

중복암(Double primary cancer), 6개월 이내에 동맥내 혈전색전증(Arterial thromboembolism)을 진단받은 환자, 3개월 이내에 정맥내 혈전색전증(Venous thromboembolism)을 경험한 환자, 생명에 지장을 줄 만한 위장관출혈을 경험한 환자 등은 본 연구에서 제외되었다.

연구는 각 기관의 임상연구 심의위원회에서 심의를 거쳐 승인 후 이루어졌으며, 세브란스병원 임상연구 심의위원회 승인번호는 다음과 같다.(IRB-2014-0626)

모든 참여 대상자는 임상 연구 프로토콜과 Declaration of Helsinki(World Medical Association Declaration of Helsinki, current revision) 및 1996년 7월 17일에 승인된 International Conference on Harmonization of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Humans Use (ICH) Note for Guidance on Good Clinical Practice (ICH, Topic E6, 1995)에 기초하는 윤리적 원칙과 해당되는 규제 요구사항 따라 진행되었다.

2. 방법

연구에 등록되면 투약 1일째 irinotecan 180 mg/m²과 5-fluorouracil 400 mg/m²을 정맥내로 한번에 주사(Bolus injection)하고 이어서 leucovorin 200 mg/m²을 2시간에 걸쳐 점적하고 이어 5-fluorouracil 600 mg/m²을 22시간동안 점적하여 2일째까지 투약하는 것으로 계획하였으며, 투약은 매 2주 간격으로 실시하였다.

반응 평가를 위하여 복부 전산화단층촬영을 총 3차례(3 cycle) 투약 후 촬영하였으며, 약제의 안정성평가를 위하여 일반혈액검사, 생화학검사, 소변검사, 흉부 X-ray 검사를 투약 전 시점 과 투약 후 매주기마다 시행하였다. 종양표지자인 CEA와 CA 19-9는 투약 전과 3차 투약 후 반응 평가 시점에서 확인하는 것으로 계획하였다.

항암치료 약제의 이상 반응 평가에 대한 평가는 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE; version 4.02)에 근거하여 평가하였다.

본 연구의 1차 목적에 따라 FOLFIRI 요법은 3차례 투약이 종료된 시점에서 반응 평가 후 종료하는 것으로 계획하였으며, 종료시점에서 질병이 진행하지 않은 경우 동일 약제로 투약을 지속하는 것으로 계획하였다. 이 외에 각각의 투약시점에서 환자의 전신상태 및 이상 반응 평가에 따라 개별 연구자가 투약용량을 조절할 수 있도록 하였다. 투약용량 조절의 기준은 투약 후 환자에게 Grade 4 이상의 Adverse event가 없다면 투약 기간 동안의 투약용량(Chemotherapy dose inten-

sity)이 계획된 용량의 70%이상 유지될 수 있는 범위 내에서 투약용량을 조절할 수 있도록 하였다.

3. 목적

본 연구의 1차 목적(primary endpoint)은 3차례 투약 후 FOLFIRI 요법의 치료 반응률(response rate; RR)을 확인함에 있다. 치료 반응률(RR)은 전체 환자 중 질병의 완전관해(complete response; CR) 및 질병의 부분 관해(partial response; PR)를 보인 환자의 비율로 정의하였다. 연구의 2차 목적(secondary endpoint)은 환자 질병 통제율(disease control rate; DCR), 질병 무진행 생존기간(progression free survival; DFS) 및 전체 생존기간(Overall survival; OS)을 확인하는 것과 약제 이상반응 평가(Adverse effect; AE)를 확인하고자 하였다. 질병 통제율(DCR)은 반응평가 후 전체 환자 중 완전 관해(CR) 및 부분 관해와 안정 병변(Stable disease; SD)을 보인 환자의 비율로 정의하였다.

4. 통계 분석

반응률(RR) 및 질병 통제율(DCR)은 전체 치료 환자에서 반응을 보인 환자의 비율(%)로 표시하였으며, 생존분석을 이용하여 질병 무진행 생존기간(progression free survivals; PFS) 및 전체 생존기간(Overall survivals; OS)을 계산하고, Kaplan Meier curve 그래프를 작성하였다. 모든 통계 분석은 SPSS 프로그램을 이용하여 분석하였다(SPSS 21.0 Chicago).

본 연구의 연구 대상자수는 Fleming's procedure program을 이용하여 계산하였으며 1차 치료에 실패하고, 추가적인 치료를 받지 않은 연구 대상자들의 12개월 생존율이 20% 미만일 것에 가정하였다. FOLFIRI 요법으로 투약한 경우 12개월 시점에서 생존 40%로 가정하였으며, 유의수준 0.05 통계학적 power를 0.8로 하여 39명의 환자 모집을 계획하였다.

결 과

환자 선별 및 연구 등록은 2014년 1월 1일을 기준으로 시작하여 2016년 11월 1일까지 이루어 졌으며, 최종 추적관찰은 2016년 12월 31일 종료되었다. 연구 기간 동안 28명의 환자가 연구 등록되었고, 7명이 치료 과정에서 중도 탈락되었다. 연구 방법에 따라 21명의 환자가 3차례의 항암치료를 완료하였으나, 그 중 1명의 환자가 환자의 요청으로 4차례의 항암치료를 받은 후 반응 평가를 진행하여 추가적으로 중도

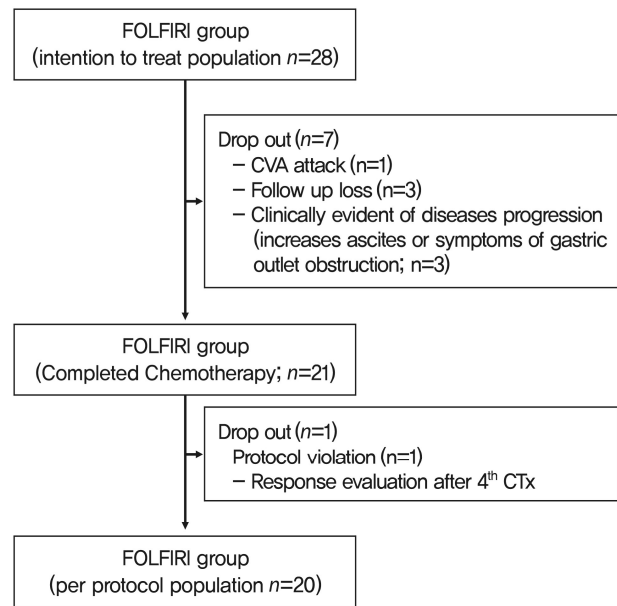


Fig. 1. Trial profile.

탈락되었으며, 최종적으로 총 20명의 환자가 연구 계획에 따라 연구를 종료하였다(Fig. 1). 본 연구는 조기 종료되어 최초 계획하였던 39명의 환자모집 계획에서 21명 만을 등록 하였으며, 종료시점에서 연구 등록된 환자는 계획된 환자의 53.8%였다.

28명의 Intention to treat 환자군의 기저특성(Baseline characteristics)은 Table 1에 정리하였다. 환자는 평균 56.5세였으며, 남성이 18명으로 여성이 10명으로 구성되어 있었다. 계산된 평균 체표면적(Body surface area)은 1.66 m²이었고, ECOG performance status는 대부분 환자에서 1 이하였으며, 3명(10.7%)의 환자에서 2점의 ECOG performance status를 보였다. 연구에 등록된 환자의 절반 이상인 18명의 환자에서 1차 항암화학요법으로oxaliplatin과 Fluorouracil 경구 또는 주사제를 병합한 약제로 치료받았으며, 5명의 환자는 cisplatin과 fluorouracil 경구 또는 주사제를 조합한 약제로 투약 받았다.

2차 항암치료를 시작하기 전 환자의 질병의 상태에 대한 평가를 위한 복부 전산화단층촬영에서 12명의 환자가 절제 불가능 한 임파선에 전이가 확인된 상태였으며, 8명의 환자는 복막전이가 확인되었고, 2명의 환자는 복막전인 및 복수가 관찰되었으며, 6명의 환자에서는 간전이 가 관찰되었다. 일반혈액 검사 및 생화학 검사에서 특이할 만한 소견은 관찰 되지 않았고, CEA는 6.73 ng/mL (2.23-118.20), CA19-9는 8.17 U/mL (2.90-38.88)이었다.

Per-Protocol 분석에서 연구의 1차 목적으로 알아보고자 하였던 반응률(RR)은 10.0%로 2명의 환자에서 부분 관해(PR)가 보고되었으며, 완전관해(CR)는 보고되지 않았다. 질병 통제율(DCR)은 부분 관해(PR)를 보인 2명(10.0%)과 안정 병변(SD)을 보인 11명(55.0%)의 환자를 포함하여 20명 중 13명의 환자에서 관찰되어 65.0%로 확인되었다(Table 2).

환자 추적관찰 기간의 중앙값은 9.6개월[95% 신뢰구간; (5.8-11.6개월)]이었다. 환자의 질병 무진행 생존기간(PFS)은 4.3개월(95% 신뢰구간; (3.0-5.6개월))이었으며, 전체 생존 기간(OS)은 10.1개월(95%신뢰구간; (4.9-15.3개월))이었다

Table 1. Demographic features of patients and their tumors in the intention-to-treat population

	FOLFIRI group (n=28)
Age (years)	56.5±11.1
Sex	
Men	18 (64.3)
Women	10 (35.7)
BSA (m ²)	1.66±0.20
ECOG PS	
0	10 (35.7)
1	15 (53.6)
2	3 (10.7)
Previous Chemo-regimen	
FOLFOX	14 (50.0)
Xeloda with oxaliplatin	4 (14.3)
TS-1or xeloda with cisplatin	4 (14.3)
Herceptin with 5-FU with cisplatin	1 (3.6)
Others	5 (17.8)
Diseases status	
Inoperable LN metastasis	12 (42.8)
Carcinomatosis	8 (28.6)
Ascites (moderate amounts)	2 (7.2)
Hematogenous liver mets	6 (21.4)
Initial laboratory findings	
WBC (/mm ³)	6,210±2,898
Hemoglobin (g/dL)	11.0±1.4
Platelet (10 ³ /mm ³)	199±81
BUN (mg/dL)	14.9±4.7
Creatinine (mg/dL)	0.73±0.23
CEA* (ng/mL)	6.73 (2.23-118.20)
CA19-9* (U/mL)	8.17 (2.90-38.88)

Note. Unless indicated otherwise, data are the number of patients with percentages in parentheses
*Data are medians, with IQR in parentheses
Abbreviations; BSA; body surface area, ECOG PS; eastern cooperative oncology group performance status, WBC; white blood cell, BUN; blood urea nitrogen, CEA; carcinoembryonic antigen, IQR; inter-quartile range

(Table 3, Fig. 2).

약제 이상 반응과 관련한 병가에서는 Grade 3의 백혈구 감소증(Neutropenia)이 2명(7.1%)의 환자에서 발생한 것 외에 생명의 위협을 가할 정도의 합병증(life threatening complication)은 관찰되지 않았으나, 뇌혈관 합병증(Cerebrovascular attack)이 1명(3.6%)의 환자에서 발생하였다.

약제 투약의 용량에 대한 평가를 위해 각각의 투약 시점에서 체표면적을 기준으로 하여 계산된 표준 투약용량을 기준으로 하여, 감량하여 투약한 약제의 용량을(Table 4)에 정리하였다. 1회차 투약 시점에서 Irinotecan은 7.2% 감량하여 투약 되었으며, Fluorouracil은 경우 거의 감량없이 투약 되었다. 2회차 투약 시점에서 Irinotecan은 17.0%, Fluorouracil은 10.0% 감량하여 투약 되었으며, 3회차 투약 시점에서 Irinotecan은 22.6%, Fluorouracil의 경우 11.9% 감량하여 투약 되었다.

Table 2. Response evaluation and survival outcomes of patients in per-protocol analysis

	FOLFIRI group (n=20)
Overall response	
Complete response	-
Partial response	2 (10.0)
Stable diseases	11 (55.0)
Progressive diseases	7 (35.0)
Follow up* (months)	9.6 (5.8-11.6)
PFS [†] (months)	4.3 (3.0-5.6)
OS [†] (months)	10.1 (4.9-15.3)

Note. Unless indicated otherwise, data are the number of patients with percentages in parentheses and were compared by using the Chi-Square test.

*Data are medians, with IQR in parenthese

†Data are estimated median with 95% CI

Abbreviations, IQR; inter-quartile range, PFS; progression free survivals, OS; overall survivals, CI; confidence intervals

Table 3. Treatment associated adverse events

	FOLFIRI group (n=28)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	1 (3.6)	2 (7.1)	
Febrile Neutropenia	1 (3.6)		
Diarrhea	0		
Oral mucositis	1 (3.6)		
Cerebrovascular attack			1 (3.6)

Data are number (%), unless otherwise stated

Abbreviations, SIRS; systemic inflammatory response syndrome

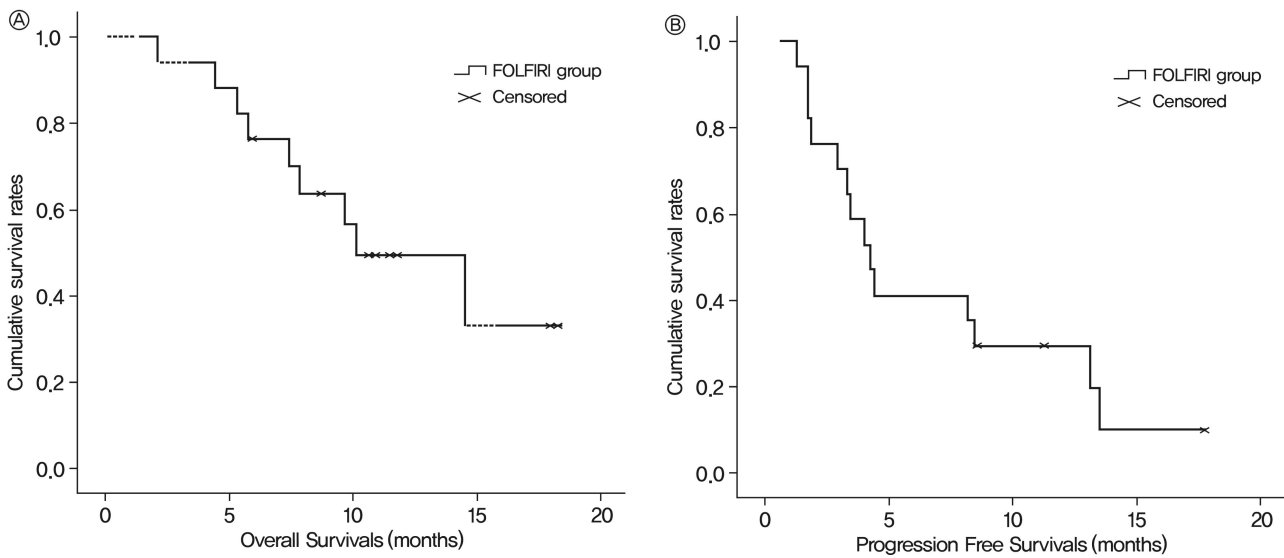


Fig. 2. Kaplan-Meier plots for PFS (A) and OS (B).

Table 4. Administered dose of chemotherapeutic agent with adjusted dose at each cycle

FOLFIRI 1 st cycle (n=28)			FOLFIRI 2 nd cycle (n=25)			FOLFIRI 3 rd cycle (n=21)		
Irinotecan	5-FU	Number of patients	Irinotecan	5-FU	Number of patients	Irinotecan	5-FU	Number of patients
100%*	100%	20 (71.4)	100%	100%	11 (44.0)	100%	100%	7 (33.3)
75%	100%	6 (21.4)	75-80%	100%	5 (20.0)	75-80%	100%	5 (23.8)
75%	75%	2 (7.2)	75-80%	75-80%	4 (16.0)	75-80%	75-80%	4 (19.0)
			50-60%	100%	2 (8.0)	75-80%	100%	2 (9.6)
			100%	50-60%	1 (4.0)			
			50-60%	50-60%	2 (8.0)	75-80%	75-80%	3 (14.3)
92.8±11.5 [‡]	98.2±6.6		83.0±18.7	90.0±17.7		77.4±19.2	88.1±18.7	

Note. Unless indicated otherwise, data are the number of patients with percentages in parentheses

*Percentage of administered dose of chemotherapeutic agent compared to calculated dose by BSA

[‡]Average with standard deviation; percentage of administered dose

고 찰

본 연구를 통해 저자들은 수술적 절제가 불가능한 진행성 위암에서 1차 치료에 실패한 환자들에게서 3차례의 FOLFIRI 병합요법을 통해서 10%의 반응률(RR)과 65.0% 가량의 질병통제율(DCR)을 보일 수 있음을 확인하였다. 환자의 질병 무진행 생존기간(PFS)은 4.3개월, 전체 생존기간(OS)은 10.1개월임을 확인하였다.

수술적 절제가 불가능한 진행성 위암에서 월등한 반응률을 보이고 있는 복합 항암화학요법이 제시되고 있지 않기 때문에 지금까지도 확립된 하나의 항암치료법(Treatment

of choice)이 제시되고 있지는 못하다.³ 이러한 상황에서 진행성 위암 환자에서 1차 항암치료 후에도 많은 수의 환자가 질병의 진행을 경험하게 되고, 최근 진행성 위암에서 1차 항암화학요법에 치료에 실패한 환자에서 2차 항암화학요법이 보존적 치료와 비교하여 생존율에 도움이 된다는 보고에 근거하여 다양한 조합의 약제들이 진행성 위암에서 2차 항암요법으로 선택되어 지고 있다.

대부분의 환자가 1차 치료로서 Cisplatin을 기반으로 한 항암치료를 투약하게 되므로 최근의 연구에서는 대부분 2차 항암요법의 경우 Taxane 계열의 약제를 이용한 연구가 주로 보고 되고 있다. 다만 Irinotecan의 경우에도 Irinotecan을 기반으로 한 병합요법이 진행성 위암에서 1차 치료 약제로서

그 효용성을 입증한바 있으며, 고식적 1차 치료로서의 FOLFIRI 병합요법의 2상 임상(phase II) 연구가 선행되어, 1차 항암화학요법에서 36-42%의 치료 반응률(RR), 10.7-14.0개월의 전체 생존기간(OS)을 보고하였다.¹⁴⁻¹⁶ 따라서 이를 근거 하여 Irinotecan을 기반으로 한 병합요법도 진행성 위암에서 2차 치료제로서 그 효용성이 있을 것으로 가정하여 본 연구를 진행하였다. 다만 치료 반응률(RR)과 전체 생존기간 이 진행성 위암에서 1차 항암 약제로서의 Irinotecan의 치료 반응률(RR)이나, 전체 생존기간과 비교할 때, 다소 열등한 치료 결과를 보여주었으며, 연구자들의 기대에는 다소 미치지 못하였다.

그러나, 진행성 위암에서 2차 항암요법으로서 Irinotecan을 이용한 연구를 살펴보면, 독일의 3상 연구에서 환자모집의 어려움으로 총 40명의 환자 등록 후 종료되기는 하였으나, 일차 항암화학요법에 실패한 환자에서 irinotecan 단독요법과 적극적 지지요법을 비교하여 생존기간의 의미 있는 차이를 보고하였다(4.4개월 vs. 2.6개월, $p=0.0027$).¹⁷ 또한, 2차 항암화학요법으로서 FOLFIRI 병합요법의 효용성을 보고한 연구에서 9.4-21%의 치료 반응률(RR), 5.0-10.9개월의 전체 생존기간(OS)을 보인 바 있다.¹¹⁻¹³ 이는 본 연구의 치료 반응률(RR) 및 전체 생존기간(OS)과 비교적 일치하는 결과를 보이고 있다. 따라서 진행성 위암에서 2차 항암요법으로서 FOLFIRI 병합요법의 가능성을 보여주는 연구로 판단된다.

위에 언급한 연구 외에 2차 항암화학요법의 효과를 본 임상 연구는 소규모 환자들을 대상으로 한 2상 연구들이 대부분이며, 사용한 약제는 irinotecan, taxane, oxaliplatin, 경구용 FU을 근간으로 한 병용요법으로, 치료 성적을 살펴보면 한가지 약제 조합이 다른 약제 조합보다 우수하다는 결과는 없으며, 대체로 치료 반응률(RR)은 438%, 무진행 생존기간(PFS)은 2.5-5.0개월, 전체 생존기간(OS)은 3.5-10.9개월이었다.¹⁸ 다른 약제의 치료 성적과 직접적인 비교는 어렵겠으나, 2차 항암치료 요법으로서 다른 약제 조합의 치료 성적을 비교하여 보았을 때, 2차 항암요법으로서 FOLFIRI 요법이 다른 약제와 거의 비슷한 성적을 보이고 있다는 것을 확인할 수 있었다.

현재까지는 무작위 배정을 이용한 연계되는 연구(REGARD study and RAINBOW study)를 통해 진행성 위암에서 2차 항암 약제의 치료선택(Treatment of choice)으로서 입증된 약제는 Ramucirumab과 Paclitaxel의 병합요법이 유일하다.^{9,19} 다만 RAINBOW 연구에서 Ramucirumab과 Paclitaxel의 병합요법이 9.6개월의 전체 생존기간(OS)을 보여 주었는데 직접적인

비교는 어렵겠으나, 본 연구나 이전의 다른 연구에서 보고한 2차 항암치료 약제의 병합요법에서의 전체 생존기간(OS)에 비하여 월등하다고 보여지지는 않는다. 이 외에도 비용효과 측면이나, 국내의 보험기준의 문제로 인하여 현재 Ramucirumab을 사용하기는 어려운 것이 현실이며, Paclitaxel과의 병합요법으로 인한 Grade 3 이상의 백혈구 감소증이 5%의 환자에서 발생하였다는 부분도 2차 치료약제 선택에서 고려하여야 할 사항으로 보인다.

본 연구는 환자 등록의 문제로 연구가 조기 종료되어 모집된 환자의 수가 비교적 적었다는 점과, 연구자의 판단에 따라 각 투약시점에 약제 용량을 감량하여 투약하였다는 한계점이 있겠다.

결론

결론적으로 위암의 1차 항암화학요법이 실패한 환자에서 질병의 진행 정도 등을 고려하여, 전신상태가 비교적 양호하고, 환자가 치료에 적극적인 의지를 보이는 경우 FOLFIRI 병합요법을 통해 부분적이지만, 진행성 위암의 질병 통제를 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
2. Lochhead P, El-Omar EM. Gastric cancer. *Br Med Bull* 2008; 85:87-100.
3. Izuishi K, Mori H. Recent strategies for treating stage IV gastric cancer: Roles of palliative gastrectomy, chemotherapy, and radiotherapy. *J Gastrointest Liver Dis* 2016;1:87-94.
4. Bang Y, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
5. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): A phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 3:215-221.
6. Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T, et al. Gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;4:378-409.
7. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-2909.
8. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric

- adenocarcinoma (COUGAR-02): An open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;1:78-86.
9. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.
 10. Yilmaz U, Oztop I, Alacacioglu A, Yaren A, Tarhan O, Somali I. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil and high-dose leucovorin for the treatment of advanced gastric carcinoma as the first-line chemotherapy. *Chemotherapy* 2006;52:264-270.
 11. Baek JH, Kim JG, Sohn SK, et al. Biweekly irinotecan and cisplatin as second-line chemotherapy in pretreated patients with advanced gastric cancer: A multicenter phase II study. *J Korean Med Sci* 2005;6:966-970.
 12. Kim S, Oh SY, Kwon H, et al. A phase II study of irinotecan with bi-weekly, low-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFIRI) as salvage therapy for patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;10:744-749.
 13. Kim SH, Lee G, Go SI, et al. A phase II study of irinotecan, continuous 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) combination chemotherapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer previously treated with a fluoropyrimidine-based regimen. *Am J Clin Oncol* 2010;6:572-576.
 14. Rosati G, Cordio S, Caputo G, et al. Phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin plus irinotecan in patients with previously untreated advanced gastric cancer. *J Chemother* 2007;5:570-576.
 15. Yilmaz U, Oztop I, Alacacioglu A, Yaren A, Tarhan O, Somali I. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil and high-dose leucovorin for the treatment of advanced gastric carcinoma as the first-line chemotherapy. *Chemotherapy* 2006;5:264-270.
 16. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly 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--FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;21:4319-4328.
 17. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - a randomised phase III study of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;15:2306-2314.
 18. Wesolowski R, Lee C, Kim R. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer? *Lancet Oncol*. 2009;9:903-912.
 19. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;11:1224-1235.