

## 재발 위암환자에서 2차 구제요법제로서의 Docetaxel을 포함한 항암화학요법의 치료 성적 및 부작용

김세원 · 김상운 · 송선교  
영남대학교 의과대학 외과학교실

### Efficacy and Side Effect of Docetaxel Based Chemotherapy as Second-Line Treatment in Recurrent Gastric Cancer

Se Won Kim, Sang Woon Kim, Sun Kyo Song

*Department of Surgery,  
Yeungnam University, College of Medicine, Daegu, Korea*

—Abstract—

**Purpose** : To investigate the efficacy and safety of docetaxel based chemotherapy as a second-line treatment in patients with metastatic or recurrent gastric cancer.

**Materials and Methods** : Between January 2001 and March 2007, 28 patients with recurrent or metastatic gastric cancer were enrolled. The administered doses of docetaxel was 75 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and 5, cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> on day 3, 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> over 24 hrs on day 1 to day 5, every 4 weeks. The response was assessed every 2 cycles. The toxicities were evaluated for every course of chemotherapy according to National Cancer Institute-common toxicity criteria (NCI-CTC).

**Results** : For response rates, 3 (10.7%) partial response, 13 (46.4%) stable disease, and 12 (42.9%) progressive disease, respectively. The overall disease control rate was 57.1%. The median time to progression was 3.0 months (2-8 months). Median overall survival was 8 months (5-11 months). NCI-CTC grade 3 leukocytopenia occurred in 1 cases, grade 3 anemia in 1 case and grade 3 nausea/vomiting in 2 cases.

**Conclusion** : Docetaxel based chemotherapy has a tolerable efficacy with acceptable toxicities

in patients with recurrent gastric cancer as a second-line treatment.

**Key Words:** Docetaxel, Chemotherapy, Gastric cancer.

## 서 론

진행위암의 경우 외과적 치료방법이 조기위암에서와 같은 좋은 치료결과를 보여주지 못하는 것은 근치적 절제술을 시행하였던 환자들의 많은 수에서 재발하기 때문이다. 수술 후 암의 재발을 억제하고 생존율을 향상시키기 위해 여러 가지 술 후 보조항암화학요법이 시도되어왔으며 현재까지 사용되어온 단독 요법의 항암제 들로는 doxorubicin, cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin C 등이 있다. 병용 요법으로는 FAM (5-fluorouracil (5-FU), adriamycin, mitomycin C) 요법, FAMTX(5-FU, adriamycin, methotrexate) 요법, FP (5-FU, cisplatin) 요법, EAP (etoposide, adriamycin, cisplatin) 요법, FLEP (5-FU, leucovorin, etoposide, cisplatin) 요법 등이 사용되고 있지만 많은 경우 재발이 일어난다. 일차항암치료 후 재발된 경우 2차 구제요법을 고려해야 하는데 근래에는 Taxol/cisplatin 요법, Xeloda/cisplatin 요법, TS-1/cisplatin 요법, Folfox (Eloxantin, 5-FU, leucovorin) 요법 등의 여러 새로운 병합요법들이 항암화학요법에 이용되고 있다.<sup>1)</sup> 최근에는 paclitaxel, docetaxel, oxaliplatin, irinotecan과 경구용으로 TS-1 등이 이용되어지고 있다. 이들 새로운 약제 중에서 docetaxel은 반합성 taxane 계열의 항암제로서 유럽산 주목인 *Taxus baccata*에서 추출된 baccatin III의 에스테르 화를 통해 합성된다.<sup>2)</sup> Docetaxel은 tubulin의 중합(polymerization)과 미세소관의 해중합화

(depolymerization)을 유발하여 미세천연 taxane보다 2배의 효력을 가지며 paclitaxel과 비슷하거나 더 심한 세포독성을 가진다.<sup>3)</sup> Docetaxel은 항암세포의 성장을 억제하고 세포고사를 촉진시키는 효과를 가지고 골수억제 등의 혈액학적 부작용을 포함하지만 심하지 않은 것으로 알려져 있다.<sup>4)</sup> docetaxel을 포함하는 여러 병용요법이 위암환자의 치료에 이용되고 있고 docetaxel과 cisplatin의 병용요법은 반응율이 37~56%에 이른다고 보고되고 있다.<sup>5,6)</sup> 하지만 전이성 환자에서의 효과나 2차 약제로의 효능은 많이 알려져 있지 않다. 이에 진행성 및 전이성 환자들을 대상으로 docetaxel을 포함한 병용요법을 사용하여 2차 약제로서의 효용성과 안전성을 알아보려고 한다.

## 재료 및 방법

2001년 1월부터 2007년 3월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 외과에서 치료받은 환자 중 docetaxel을 포함한 병합요법의 항암화학요법을 시행 받은 진행 혹은 재발 위암환자 28명을 대상으로 하였다. 환자들은 치료전 검사에서 일반 혈액 검사상 혈색소는 10 g/dL 이상, 백혈구 수는 4,000개/ $\mu$ L 이상, 혈소판 수는 100,000개/ $\mu$ L 이상이고, 적절한 간기능 및 신기능을 가진 경우(total bilirubin 3.0 mg/dL 이하, AST는 35 U/L이하, 혈청 creatinine 2.0 mg/dL 이하)일 때 치료대상으로 하였다. Docetaxel은 75 mg/m<sup>2</sup> 용량으로 1일, 5일째 정맥주사

하였고 5-FU는 600 mg/m<sup>2</sup> 용량으로 1일, 2일, 3일, 4일, 5일째 정맥주사 하였으며 cisplatin은 60 mg/m<sup>2</sup> 용량으로 3일째 정맥주사 하였다. 이를 한 주기로 하여 4주 후 다음 주기를 시작 하였다. 투여용량은 선행 치료 후 부작용의 발 현 정도에 따라 증량 혹은 감량하였다. 치료에 대한 반응은 2회의 항암약물치료 후 전산화단 층촬영을 시행한 후 2인의 방사선과 전문의의 판독소견을 WHO 판정 기준에 따라 완전반응, 부분반응, 안정질환 및 진행질환으로 분류하여 분석하였다. 부작용의 정도는 NCI-CTC (national

cancer institute common toxicity criteria)(1998)의 기준에 따라 혈액학적 부작용과 비혈액학적 부작용을 조사하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 구하고 log-rank test로 검정 하였다. 통계처리는 SPSS for Windows (Version 12.0, SPSS Inc., USA) 프로그램을 이용하였다.

## 결 과

### 1) 임상병리학적 특성

Docetaxel을 포함한 병합요법의 항암화학요

Table 1. Clinicopathologic factors in recurred gastric cancer patients who received docetaxel based chemotherapy as second-line treatment

Clinicopathologic factors	Number of patients (%)
Gender	
Male	16(57.1)
Female	12(42.9)
Age	
Median	51.9
Range	32-72
Initial stage at first diagnosis	
IA	1(3.6)
IB	1(3.6)
II	0(0.0)
IIIA	2(7.1)
IIIB	7(25.0)
IV	17(60.7)
Previous chemotherapy regimen	
FAM	1(3.6)
MMC	2(7.1)
FLEP	15(53.6)
FLEP/TS-1+CDDP	1(3.6)
TS-1+CDDP	4(14.3)
MMC/FLEP	2(7.1)
Major metastatic or recurrent sites	
Peritoneal carcinomatosis	15(53.6)
Liver	9(32.1)
Lung	3(10.7)
Ovary	3(10.7)

법을 시행 받은 진행 혹은 재발 위암환자 28명의 임상병리학적 특성은 다음과 같다. 남자가 16명 여자가 12명이었고 대상 환자의 연령은 32세부터 72세까지였고 평균 연령은 51.9세였다. 초기 병리학적 병기는 Ia 1명(3.6%), Ib 1명(3.6%), II 0명(0.0%), IIIa 2명(7.1%), IIIb 7명(25.0%) 및 IV 17명(60.7%)였다. 이전의 약물치료 종류로는 FAM (5-fluorouracil [5-FU], adriamycin, mitomycin C) 요법 1명(3.6%), MMC (mitomycin C, 5-FU) 요법 2명(7.1%), FLEP (5-FU, leucovorin, etoposide, cisplatin) 요법 15명(53.6%), TS-1/CDDP 요법 4명(14.3%), MMC 요법 후 FLEP 요법 2명(7.1%), 그리고 FLEP 요법 후 TS-1/CDDP 요법 1명(3.6%)이었다. 주요 전이 혹은 재발 부위로는 복막 번종(peritoneal carcinomatosis)이 15명(53.6%)으로 가장 많았고 간전이 9명(32.1%), 폐전이가 3명(10.7%), 그리고 Krukenberg tumor가 3명(10.7%)이었다(Table 1).

### 2) 종양 반응을 및 생존율

총 97회의 약물 치료가 시행되었고 평균 3.46회(1~7회)가 시행되었다. 28명의 환자 중 완전 반응을 보인 환자는 없었고 3명(10.7%)에서 부분 반응, 13명(46.4%)에서 안정 질환을 보였으며 12명(42.9%)에서 진행 질환을 나타내어 질병 억제율(disease control rate: CR+PR+SD)이

Table 2. Response of the chemotherapy

Response	Number of patients (%)
Complete response	0(0.0)
Partial response	3(10.7)
Stable disease	13(46.4)
Progressive disease	12(42.9)

57.1%로 나타났다(Table 2). 무진행 생존기간(time to progression)의 중앙치는 3개월(2~8개월)이었고 전체 환자들의 중앙생존기간은 8개월(5~11개월)로 나타났다(Fig. 1).

### 3) 약물의 부작용

대상 환자 28명의 부작용의 정도를 NCICCTC (national cancer institute common toxicity criteria)(1998)의 기준에 따라 조사하였다. 혈액학적 부작용으로 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소 등이 있었고 비혈액학적 부작용으로 오심/구토, 구내염, 설사, 식욕부진 등이 있었다. 종류와 발현빈도는 Table 3과 같다. 백혈구 감소가 6명(21.4%)으로 가장 흔한 혈액학적 부작용이었고 오심/구토는 14명(50.0%)에서 있었다. Grade 3, 4의 부작용은 오심/구토 2례, 빈혈 1례, 백혈구감소 1례 등으로 14.3%의 발생빈도를 보였다.

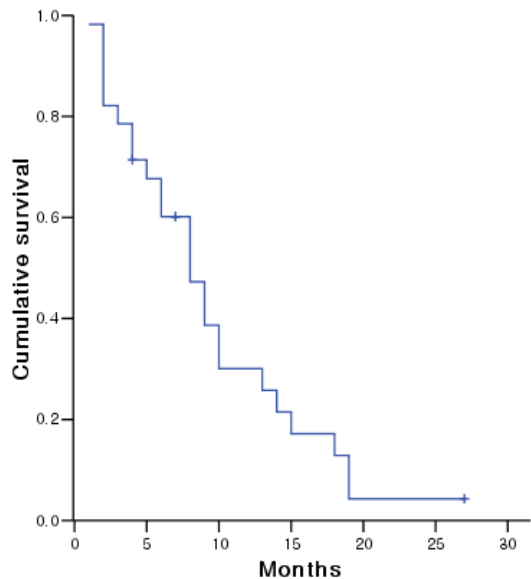


Fig. 1. Overall survival curves. The median overall survival was 8 months.

Table 3. Toxicity of chemotherapy(n=28)

Toxic effects	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Thrombocytopenia	0(0.0%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Anemia	2(7.1%)	1(3.6%)	1(3.6%)	0(0.0%)
Leukocytopenia	3(10.7%)	2(7.1%)	1(3.6%)	0(0.0%)
Nausea/Vomiting	7(25.0%)	5(17.9%)	2(7.1%)	0(0.0%)
Diarrhea	1(3.6%)	2(7.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Stomatitis	1(3.6%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)

## 고 찰

절제 불가능하거나 재발된 위암 환자에 있어서 항암요법이 지지적 치료를 시행한 군에 비해 생존기간의 연장 및 삶의 질을 향상 시킨다는 여러 보고들이 발표되었다.<sup>7, 8)</sup> 하지만 어떤 항암제가 가장 효과적인지에 관해서는 확실치는 않으며 지금까지 가장 많이 사용되었던 5-FU에 관한 연구가 주로 이루어졌으며 반응률은 20% 정도에 이르는 것으로 보고가 되었으며<sup>9)</sup> 다른 단일 제재인 mitomycin-C, adriamycin, cisplatin의 경우 반응률이 10%에 그친다고 보고되고 있다. 위암에 여러 항암화학요법이 시도되고 있지만 생존율의 향상은 미흡하며, 어떤 치료가 표준 치료인지는 정해져 있지 않다. 특히 전이암의 경우 화학요법이 일부의 활동능력이 좋고, 림프절이나 간에 전이가 있는 환자들에서 도움이 될 뿐 대부분의 환자에서는 생존기간의 연장에 도움이 되지 못한다.<sup>10)</sup> 복합 화학요법에 관한 연구는 1980년대부터 꾸준히 이루어졌으며 FAM을 이용한 복합화학요법이 널리 쓰이게 되었으며 North Central Cancer Treatment Group에서 연구에 의하면 반응률은 38%였으며<sup>11)</sup> 우리나라 무작위 임상연구에서는 25%의 반응률을 관찰할 수 있었다.<sup>12)</sup> 1980

년 후반에는 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)의 연구에 의해 FAM과 FAMTX를 비교한 결과 FAMTX에서 유의한 결과를 보여 널리 사용되었으며<sup>13)</sup> 1990년 후반부터는 Webb 등의 3상 연구에서 ECF가 FAMTX에 비해 반응률에서 45%, 21%로 월등한 결과를 보여 유럽을 중심으로 표준 치료로 인정을 받게 되었으며<sup>14)</sup> 그 외 2000년에 발표된 Vanhoefer 등에 의해 시행된 CF(cisplatin, fluorouracil), ELF, FAMTX 효과를 비교한 3상 최종 연구에 의하면 반응률은 각각 20%, 9%, 12%로 유의한 차이를 나타내지 못하였고,<sup>15)</sup> 2003년에 Ohtsu 등은 CF, fluorouracil alone, UFTM(tagafur and uracil plus mitomycin)을 이용한 연구에 의하면 반응률에 있어서는 34%, 11%, 9%로 CF 군에서 유의하게 우수한 반응률을 보였지만 생존기간에서는 7.3개월, 7.2개월, 6.0개월로 FU 단독에 비해 유의한 생존 향상을 보여주지 못하였다.<sup>16)</sup>

전통적으로 5-FU와 cisplatin의 조합은 효과적이고 안전한 약제로 알려져 있으며, docetaxel은 위암에서 효과가 입증된 새로운 항암제이다. Docetaxel은 전이와 위암에서 단독요법시 1 치료에 15-24%<sup>17-19)</sup>의 반응률을 나타냈고 2차 치료에 18-24%<sup>19, 20)</sup>의 반응률을 나타내었다.

Docetaxel과 cisplatin의 조합과 docetaxel, cisplatin, 5-FU을 비교한 2상 연구에서는 두 조합 모두 효과적이지만 3가지 병합화학요법이 반응률에서 더 우월하였다. Docetaxel을 이용한 2상 연구에서 155명의 진행 및 전이 위암 환자를 대상으로 docetaxel과 cisplatin군(DC)과, docetaxel, cisplatin, 5-FU군(DCF)의 효과를 비교 연구하였는데, 무진행 생존기간이 5개월과 5.9개월, 총 반응률이 26%와 43%, 총 생존기간의 중앙값이 9.6개월과 10.5개월로 DCF 군이 우월한 결과를 보였다.<sup>21)</sup> 본 연구에서는 2차 구제요법제로 docetaxel을 포함한 병용요법을 시행하였는데 이전의 항암요법에서 1차 약제로 많은 환자들이 cisplatin을 사용하였기에 주로 5-FU와의 병용요법을 시행하였는데 무진행 생존기간(time to progression)의 중앙치는 3개월(1~8개월)이었고 전체 환자들의 중앙생존기간은 7.5개월로 나타났다.

다른 연구의 용량에 있어서 docetaxel의 경우 60~85 mg/m<sup>2</sup>, 그리고 cisplatin의 경우 60~85 mg/m<sup>2</sup>이 대부분의 연구에서 이용되었는데 본 연구는 재발성 위암과 절제 불가능한 전이를 동반한 위암 환자를 대상으로 시행하였고 docetaxel은 75 mg/m<sup>2</sup>의 용량을 사용하였고 cisplatin은 60 mg/m<sup>2</sup>의 용량을 사용하여 투여하였는데, 본원 환자들의 연령군이 고연령인 점과 신 독성을 감안하여 cisplatin의 경우 최소 용량을 연구에 이용하게 되었다. 부작용은 혈액학적 부작용과 비혈액학적 부작용으로 나누어 조사하였는데 백혈구 감소가 6명(21.4%)으로 가장 흔한 혈액학적 부작용이었고 오심/구토는 14명(50.0%)에서 있었다. Grade 3, 4의 부작용은 오심/구토 2례, 빈혈 1례, 백혈구감소 1례 등으로 14.3%의 발생빈도를 보여 부작용

이 심하지 않았다.

## 요 약

조기위암과는 달리 진행위암에서 치료성적이 좋지 못한 것은 근치적 절제술을 시행한 환자들에서 재발이 있기 때문에 이를 억제하고 생존율을 향상시키기 위해 술 후 여러 가지 보조항암화학요법이 시도되어 왔으나 많은 수에서 또 다른 재발과 전이를 보이고 있다. 이런 환자들에서 2차 구제 요법제로 사용할 수 있는 항암 약물들에 대한 여러 연구들이 있으며 본 연구에서는 2차 구제 요법제로 docetaxel을 포함한 항암화학요법을 시행하여 본 바 docetaxel과 cisplatin 또는 5-FU의 복합항암화학요법이 전이 혹은 재발 위암에서 2차 구제요법제로서 비교적 낮은 독성의 발현과 높은 반응율 및 생존율을 보이는 치료방법으로 생각되며, 향후 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구와 표적치료제를 포함한 병용치료에 대한 연구가 필요할 것으로 판단된다.

## 참 고 문 헌

1. Moon HS, Kang YS, Kim YS, Park KO, Lee ES, Sung JK, et al. Retrospective study on the therapeutic effects of an etoposide, adriamycin, cisplatin-II(EAP-II) versus an etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil(ELF) combination chemotherapy in unresectable gastric cancer. J Korean Cancer Assoc. 2003;3:122-7.
2. Pazdur R, Kudelka AP, Kavanagh JJ, Cohen PR, Raber MN. The taxoids: paclitaxel(Taxol) and docetaxel(Taxotere). Cancer Treat Rev 1993 Oct;19(4):351-86.

3. Diaz JF, Andreu JM. Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by taxol and taxotere: reversibility ligand stoichiometry, and competition. *Biochemistry* 1993 Mar 23; 32(11):2747-55.
4. Ringel I, Horwitz SB. Studies with RP 56976 (Taxotere): a semisynthetic analog of Taxol. *J Natl Cancer Inst.* 1991 Feb 20;83(4):289-91.
5. Roth AD, Maibach R, Martinelli G, Fazio N, Aapro MS, Pagani O, et al. Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC): an effective drug combination in gastric carcinoma. *Ann Oncol.* 2000 Mar;11 (3):301-6.
7. Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, Kroning H, Kettner E, Meyer F, et al. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. *Ann Oncol.* 2001 Jan;12(10):47-51.
8. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993 Jul 1;72(1):37-41.
9. Glimelius B, Hoffman K, Haglund U, Nyren O, Sjöden PO. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994 Feb;5(2):189-90.
10. Cocconi G, DeLisi V, Di Blasio B. Randomized comparison of 5-FU alone or combined with mitomycin and cytarabine (MFC) in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1982 Jun;66(6):1263-6.
11. Wilke H, Preusser P, Fink U, Achterrath W, Mayer HJ, Stahl M, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990 Feb;17(1 suppl2):61-70.
12. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, O'Connell MJ, Poon MA, Krook JE, et al. Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994 Feb;12(2):412-6.
13. Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, 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 Jun;71 (12):3813-8.
14. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, Bleiberg H, Reis H, Korsten F, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1991 May;9(5):827-31.
15. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997 Jan;15(1):261-7.
16. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, van Cutsem E, et al. Final results of randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2000 Jul;18(14):2648-57.
17. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003 Jan 1;21(1):54-9.
18. Bang YJ, Kang WK, Kang YK, Kim HC, Jacques C, Zuber E, et al. Docetaxel 75 mg/min<sup>2</sup> is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: a phase

- II trial. *Jpn J Clin Oncol* 2002 Jul;32(7):248-54.
19. Sulkes A, Smyth J, Sessa C, Dirix LY, Vermorken JB, Kaye S, et al. Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: result of a phase II clinical trial. *Br J Cancer* 1994 Aug;70(2):380-3.
20. Mavroudis D, Kouroussis C, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, Kakolyris S, et al. Frontline treatment of advanced gastric cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a phase II trial. *Am J Clin Oncol* 2000 Aug;23(4):341-4.
21. Taguchi T, Sakata Y, Kanamaru R, Kurihara M, Suminaga M, Ota J, et al. Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: a Japanese Cooperative Study Group trial (group A) 1998 Oct;25(12):1915-24.
22. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, Moiseyenko VM, Chao Y, Cabral Filho S, 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 Aug 20;23(24):5660-7.