REVIEW
ISSN 1738-3331, http://dx.doi.org/10.7704/kjhugr.2013.13.3.142
The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research, 2013;13(3):142-146

진행성 위암의 항암요법

정진태
대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Chemotherapy of Advanced Gastric Cancer

Jin Tae Jung
Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Gastric cancer is a common malignancy worldwide with a high mortality rate. In advanced gastric cancer, combination chemotherapy improves overall survival compared with best supportive care alone. However, there is no standard regimen for first-line chemotherapy. 5-fluorouracil and cisplatin has been considered a preferred combination regimen with ongoing debate as to the benefit of triplet therapy with either an epirubicin or docetaxel. Other agents such as oxaliplatin and capecitabine showed non-inferiority or less toxic results, positioning them as valuable alternatives to cisplatin and fluorouracil. In second-line chemotherapy, single-agent irinotecan or docetaxel was proven to be superior to best supportive care. In gastric cancer, an increasing number of clinical trials have been initiated and completed using targeted therapies. Recently the phase III Trastuzumab for Gastric Cancer study has shown an increase in overall survival for patients with human HER-2 positive gastric cancer treated with chemotherapy and trastuzumab compared to chemotherapy alone. Other new targeted agents may show promising results in phase II trials, but further phase III trial are needed. Future studies should address how to better select patients for new, targeted agents. **(Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2013;13:142-146)**

Key Words: Chemotherapy; Cancer of stomach; Molecular targeted therapy

서 론

위암은 우리나라에서 암 발생률에 있어서는 2위, 암 사망률에 있어서는 폐암, 간암에 이어 3위를 차지한다. 2005년 국가암검진사업이 시작되면서 최근에는 근치적 수술이 불가능한 위암의 빈도는 줄어드는 경향이 있으나 진단 당시에 이미 타 장기로의 전이가 있는 진행성 위암은 예후가 극히 불량한 것으로 알려졌다. 이런 환자들에게 고식적(palliative) 항암요법은 생존기간 및 삶의 질을 향상시킬 수 있는 것으로 알려졌으나 중앙생존기간이 7～11개월로, 2년 이상 생존하는 환자가 10% 미만으로 성적은 만족스럽지 못한 실정이다. 또한 전 세계적으로 인정되는 표준요법의 약제나 병용요법은 없으며 지역마다 선호하는 병용약제는 차이가 있다.

따라서 본고에서는 진행성 위암에서 사용되는 고식적 항암요법의 성적에 대해 정리하였으며 1차 항암요법에 실패한 환자에서 2차 항암요법의 역할 및 최근에 많이 연구되고 있는 표적치료제의 성적에 대해서도 간략히 기술하였다.

Received: July 31, 2013 **Accepted:** August 20, 2013

Corresponding author: Jin Tae Jung
Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33, Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4217, **Fax:** +82-53-624-3281, **E-mail:** jungjt@cu.ac.kr

본 론

진행성 위암에서 항암요법의 목적은 연하곤란 및 통증완화와 생존율의 향상에 있다. 많은 3상의 연구결과가 최적의 지지치료(best supportive care)에 비해 항암요법이 우수함을 입증하고 있으며, 이들 연구들을 메타분석한 결과도 항암요법이 최적의 지지치료보다 평균 6개월의 생존기간의 향상이 있으며 전체 위험비(overall hazard ratio [HR])도 0.39 (95% CI, 0.28～0.52)로 낮게 보고하고 있다.[1]

1. 항암제를 단독 또는 병용으로 사용해야 하나? (Table 1)

1990년 초까지 진행성 위암에 효과가 있다고 알려진 항암제는 cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU), doxorubicin, mitomycin C, methotrexate, bleomycin 및 etoposide 등이 있으며 이후 taxanes (docetaxel, paclitaxel), irinotecan, oxaliplatin, capecitabine, S-1 등의 새로운 항암제들이 개발되어 치료에 활발히 이용되고 있지만 모두 단일 약제로서의 반응률이 20～30%로 낮았으며 9개월 미만의 짧은 중앙생존기간이 단점이었다.[2-6]

Copyright © 2013 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research
ⓒ The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Results of Recent Randomized Phase III Trials with Combination Chemotherapy

Study	Year	Treatment	Patient (n)	Response rate (%)	Median survival time (mo)	*P* value
Webb et al.[9]	1997	ECF	126	45	8.9	0.009
		FAMTX	130	21	5.7	
Van Cutsem et al.[10]	2006	CDDP+5-FU	224	25	8.6	0.02
		Doce+CDDP+5-FU	221	37	9.2	
Cunningham et al.[13]	2008	ECF	263	41	9.9	NS
		EOF	245	42	9.3	
		ECX	250	46	9.9	
		EOX	244	48	11.2	
Koizumi et al.[15]	2008	S-1	150	31	11.0	0.04
		CDDP+S-1	148	54	13.0	
Kang et al.[14]	2009	CDDP+5-FU	156	32	9.3	0.008
		CDDP+capecitabine	160	46	10.5	

E, epirubicin; C, CDDP, cisplatin; F, 5-FU, 5-fluorouracil; FAMTX, 5-FU, adriamycin, methotrexate; doce, docetaxel; O, oxaliplatin; X, capecitabine.

진행성 위암에서 병용요법에 대한 연구는 한국 및 일본에서 진행된 5-FU의 단독 치료와 타 약제와의 병용요법을 비교하였는데 5-FU+cisplatin (FP) 병용요법이 5-FU 단독 치료에 비해 높은 반응률과 향상된 무진행 생존기간을 보였으나 중앙생존기간은 차이가 없었다.[7,8] 메타분석에서도 FP 병용요법이 5-FU 단독 치료에 비해 우월한 효과가 관찰되어[1] 실제로는 거의 모든 나라에서 FP 병용요법이 표준치료로 사용되고 있으나 중앙생존기간이 단독치료에 비해 1개월의 증가만이 있어 여기에 epirubicin, docetaxel, irinotecan 등의 약제를 추가하여 투여하는 방법이 계속 시도되었다.

이후 유럽에서는 epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF) 요법이 5-FU, adriamycin, methotrexate (FAMTX) 요법보다 중앙생존기간의 향상이 있어 또 다른 표준요법으로 대두되었으며[9] FP 병용요법에 taxanes (docetaxel, paclitaxel)을 추가한 세 가지 약제를 사용한 V325 임상 연구에서는 docetaxel, cisplatin, 5-FU (DCF) 요법이 FP 요법보다 높은 반응률 및 향상된 생존율을 보였으나 30%의 혈액학적 독성을 나타내어 비교적 젊은 진행성 위암환자에게 선별적으로 사용해 볼 수 있음을 제시하였다.[10] 최근에는 항암제의 용량을 감량한 modified DCF 요법의 후향적 연구가 있었는데 기존의 DCF 요법과 효과는 비슷하며 부작용은 적었다고 보고하였다.[11] FP 요법에 irinotecan을 추가한 병용요법의 3상 연구는 FP 요법과 비교하여 생존율에 차이가 없었다.[12]

5-FU의 경우 지속적 정맥주입이 필요하므로 이를 경구용 제제(capecitabine, S-1)로 대체하고 cisplatin을 보다 부작용이 적은 다른 백금계 항암제인 oxaliplatin으로 대체하는 임상연구가 진행되었다. 2008년 1,002명의 진행성 위암 환자들을 대상으로 REAL 연구가 발표되었는데 cisplatin을 oxaliplatin으로 5-FU를 capecitabine으로 대체하여, ECF, epirubicin, oxaliplatin, 5-FU (EOF), epirubicin, cisplatin, capecitabine (ECX), epirubicin, oxaliplatin, capecitabine (EOX) 요법을 비교하였는데 각 군의 반응률 및 중앙생존기간은 ECF 41%와 9.9개월, EOF 42%와 9.3개월, ECX 46%와 9.9개월, EOX 48%와 11.2개월로 차이가 없어 EOX 요법이 ECF 요법을 대신할 수 있을 것으로 보고하였다.[13] 2009년 한국에서 진행된 3상 연구에서는 FP 요법과 capecitabine, cisplatin (XP) 요법을 비교하였는데 XP 요법이 중앙생존기간에 있어 FP 요법과 차이가 없음을 보고하였다.[14] 일본에서는 SPIRITS 연구 결과가 보고되었는데 S-1, cisplatin (SP) 요법이 S-1 단독요법보다 향상된 생존율을 나타내어 진행성 위암의 표준요법으로 자리매김을 하고 있다.[15]

2. 일차 항암요법에 실패한 환자에게 이차 항암치료를 해야 하나?

진행성 위암 환자에서 일차 항암요법의 반응률이 50% 미만이며 다행히 일차 항암요법에 반응한 경우라 할지라도 많은 환자들은 시간이 지나면서 다시 종양이 진행함을 경험하게 된다. 그러나 위암환자가 일차 항암요법에 실패하는 경우 병이 진행하면서 복막전이가 흔히 발생하고 전신상태가 급격히 악화되는 경우가 많아 실제 임상에서는 20~50%의 환자만이 이차 항암요법의 대상이 된다.

이차 항암요법의 효과를 본 임상연구는 주로 한국, 일본, 이탈리아에서 소규모 환자들을 대상으로 한 2상 연구들이 대부분이며 사용한 약제는 irinotecan, taxane, oxaliplatin, 경구용 FU을 근간으로 한 병용요법이었다. 치료 성적을 살펴보면 한가지 약제조합이 다른 약제조합보다 우수하다는 결과는 없으며 대체로 반응률은 4~38%, 무진행 생존기간은 2.5~5.0개월, 중앙생존기간은 3.5~10.9개월이었다.[16] 이는 일차 항암요법 성적의 반응률 32~54%, 중앙생존기간 9.0~13.0개월과 비교

하였을 때 결론을 내릴 수는 없지만 일부 환자에서는 이차 항암요법의 효과를 기대해 볼 수 있다.

최근 이차 항암요법과 최적의 지지치료를 비교한 3상 연구가 발표되었는데 독일에서 시행된 연구에서는 irinotecan 단독치료가 최적의 지지치료보다 생존기간의 향상을 보고하였다(4.4개월 vs. 2.6개월, P=0.0027).[17] 국내의 3상 연구에서도 docetaxel 또는 irinotecan 단독으로 이차 혹은 삼차 항암요법을 받은 환자와 최적의 지지치료를 받은 환자의 생존기간이 각각 5.3개월과 3.8개월로 의미 있는 결과를 보고하였다(HR, 0.657; 95% CI, 0.485~0.891; P=0.007).[18]

이차 항암요법을 고려할 때 환자의 전신 상태, 일차 항암요법에 사용된 항암제의 종류 및 반응의 정도, 현재 환자의 질병의 진행 정도 등을 염두에 두어야 한다. 첫째, 항암제의 장기적인 투약으로 부작용이 축적될 것이고 특히 전신 상태가 불량한 환자에서는 항암제의 독성이 문제될 수 있다. 둘째, 교차내성 및 중복되는 부작용을 피하기 위하여 일차 항암제로 사용한 동일계열의 약제는 이차 항암요법에서는 배제해야 한다. 셋째, 암이 많이 진행되어 종양부담이 많은 경우나 일차 항암제에 반응이 전혀 없는 경우는 이차 항암요법에 대해 신중히 결정해야 한다. 결론적으로 일차 항암요법에 실패한 일부 환자에서는 추가적인 항암요법을 통해 생존기간의 연장을 기대할 수 있으며 향후 이차 항암요법에서도 표적치료제를 이용한 임상 연구가 필요하다고 생각한다.

3. 진행성 위암에서 표적치료제의 성적은? (Table 2)

진행성 위암에서 항암제의 병용요법이 표준치료로 사용되고 있지만 중앙생존기간이 1년을 넘지 못하고 있고 다른 고형암에서 표적치료제가 효과가 있음이 알려지면서 위암에서도 다양한 표적치료제가 임상 시험 중에 있고 일부는 효과가 있는 것으로 발표되었다. 위암에서 연구되고 있는 표적치료제로는 vascular endothelial growth factor (VEGF), HER-2, epidermal growth factor receptor (EGFR), 등을 표적으로 하는 단클론 항체 혹은 tyrosine kinase 억제제 등이 있다.

진행성 위암의 약 25%에서 HER-2가 발현되며 미만형 위암보다 장형 위암에서 흔히 나타난다. Trastuzumab (Herceptin®)은 유방암에서 인정받은 항 HER-2 단클론 항체로서, 위암에서는 HER-2 과발현 환자를 대상으로 한 3상 연구인 ToGA 연구가 발표되었다. 24개국에서 594명의 HER-2 양성 위암환자가 포함되었는데 항암요법(capecitabine or 5-FU+cisplatin)에 trastuzumab을 병용한 군과 항암요법 단독군을 비교하였는데 trastuzumab의 추가가 중앙생존기간을 의미있게 향상시킨다고 보고하였다(13.8개월 vs. 11.1개월, P=0.0046).[19]

VEGF는 종양 성장과 연관된 혈관 신생인자로 위암에서도 병기가 높을수록 VEGF 발현은 높게 나타나 나쁜 예후인자로 알려졌다.[20] VEGF의 단클론 항체인 bevacizumab (Avastin®)과 irinotecan, cisplatin의 병합치료를 전이성 위암환자 47명을 대상으로 한 2상 연구에서 65%의 반응률과 12.3개월의 중앙생존기간을 보고하였으나 부작용이 고혈압 28.0%, 정맥 혈전증 25.5%로 높게 나타났다.[21] 항암요법(capecitabine+cisplatin)에 bevacizumab을 병용한 군과 항암요법 단독군을 비교한 3상 AVAGAST 연구에서 774명의 위암환자가 포함되었는데 bevacizumab을 병용한 군이 높은 반응률(46% vs. 37%)과 긴 무병생존기간(6.7 vs. 5.3개월)을 보였으나 중앙생존기간에는 차이가 없었다(12.1개월 vs. 10.1개월).[22]

EGFR은 위장관 종양에 흔히 과발현되며 불량한 생존율과 관련이 있다. EGFR 단클론 항체 cetuximab (Erbitux®)은 FOLFIRI, cetuximab (FOLCETUX) 연구에서 38명의 위암환자에서 44.1%의 반응률과 16개월의 중앙 생존기간을 예측할 수 있었으며, 11개월 동안 추적하였을 때 55.3%의 환자가 생존하였으나 부작용으로 피부발진 및 백혈구 감소증이 20~40%로 나타났다.[23] Docetaxel, cisplatin, cetuximab (DOCETUX) 연구에서 72명의 위암환자에서 41.2%의 반응률과 9개월의 중앙 생존기간, 부작용으로 44.4%에서 백혈구 감소증이 나타났다.[24]

최근에 XP 요법에 cetuximab을 병용한 EXPAND 3상 연구

Table 2. Results of Randomized Phase III Trials with Combination Chemotherapy and Monoclonal Antibody

Study	Treatment	Patient (n)	Response rate (%)	Median survival time (mo)	*P* value
ToGA 2010	XP or FP	296		11.1	0.0046
	XP or FP+trastuzumab	298		13.8	
AVAGAST 2011	XP	387	37	10.1	NS
	XP+bevacizumab	387	46	12.1	
EXPAND 2013	XP	449		5.6	0.32
	XP+cetuximab	455		4.4	
REAL-3 2013	EOC	275		11.3	0.013
	EOC+panitumumab	278		8.8	

XP, capecitabine+cisplatin; FP, 5-fluorouracil+cisplatin; NS, EOC, epirubicin+oxaliplatin+capecitabine.

결과가 발표되었다. 이 연구에서는 904명의 위암환자가 포함되었으며 XP 요법에 cetuximab을 병용한 군이 짧은 무병생존기간(4.4 개월 vs. 5.6개월)을 보여 기존의 항암요법에 cetuximab의 추가는 효과가 없었다.[25] Panitumumab도 EGFR 단클론 항체인데 epirubicin/oxaliplatin/capecitabine (EOC) 요법에 panitumumab을 병용한 REAL-3 3상 연구결과가 발표되었는데 553명의 위암환자가 포함되었으며 EOC 요법에 panitumumab을 병용한 군이 짧은 무병생존기간(6.0개월 vs. 7.4개월, P=0.013)을 보여 panitumumab의 추가는 효과가 없었다.[26]

Gefitinib 및 erlotinib은 EGFR-1의 tyrosine kinase 억제제로 위암에서 의미있는 효과를 보이지 않았다.[27,28] Sorafenib (Nexavar®)은 VEGF의 tyrosine kinase 억제제로 전이성 위암 환자 44명을 대상으로 한 2상 연구에서 docetaxel, cisplatin과 병합치료를 하여 41%의 반응률 및 13.6개월의 중앙생존기간을 보고하였으며 향후 docetaxel, cisplatin의 항암요법 단독군과의 3상 연구가 필요하다.[29]

결 론

전신상태가 양호한 진행성 위암 환자에서는 항암요법이 최적의 지지치료보다는 중앙생존기간을 연장하고 삶의 질을 개선할 수 있으므로 적극적으로 항암치료를 고려해야 한다. 과거에는 FP, ECF 요법이 많이 사용되었으나 현재까지 위암의 표준치료로 인정된 약제는 없는 실정으로 최근에는 5-FU는 capecitabine, S-1의 경구용 제제로 cisplatin는 부작용이 적은 oxaliplatin으로 대체되는 경향이 있으며 일부 젊은 위암환자에서는 FP 요법에 taxane계열의 약제를 추가한 삼제 요법이 도움이 될 수 있다. 또한 일차 항암요법에 실패한 경우에도 최적의 지지치료보다 이차 항암치료가 우수하다는 3상 연구들이 발표됨으로써 전신상태가 양호한 일부 환자에게 추가적인 항암치료를 하여 생존기간의 연장을 기대할 수 있다.

위암도 원인 및 아형이 다양하고 최근에는 표적치료제를 이용한 임상연구도 활발히 진행되고 있으며, HER-2 과발현 위암 환자에서는 trastuzumab의 추가가 도움이 된다는 3상 보고가 발표되어 이들 환자에게는 적극적으로 표적치료제를 병용하는 치료가 필요하다. 향후 위암도 다른 고형암처럼 환자 개개인의 질병 특성에 따른 춤치료가 가능할 것으로 예상되며, 이를 위해 고식적인 항암요법 외에 표적치료제를 병용하는 임상 연구결과에 지속적인 관심이 필요하다.

REFERENCES

1. 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.
2. Kelsen D. The use of chemotherapy in the treatment of advanced gastric and pancreas cancer. Semin Oncol 1994;21(4 Suppl 7):58-66.
3. Beer M, Cocconi G, Ceci G, Varini M, Cavalli F. A phase II study of cisplatin in advanced gastric cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1983;19:717-720.
4. Mavroudis D, Kourousis C, Androulakis N, 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;23:341-344.
5. Köhne CH, Catane R, Klein B, et al. Irinotecan is active in chemonaive patients with metastatic gastric cancer: a phase II multicentric trial. Br J Cancer 2003;89:997-1001.
6. Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. Ann Oncol 2004;15:1344-1347.
7. 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;71:3813-3818.
8. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al; Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). J Clin Oncol 2003;21:54-59.
9. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997;15:261-267.
10. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al; V325 Study Group. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991-4997.
11. Ozdemir NY, Abali H, Oksüzoğlu B, et al. The efficacy and safety of reduced-dose docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in the first-line treatment of advanced stage gastric adenocarcinoma. Med Oncol 2010;27:680-684.
12. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol 2008;19:1450-1457.
13. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute

of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36-46.
14. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009;20:666-673.
15. 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;9:215-221.
16. Wesolowski R, Lee C, Kim R. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer? Lancet Oncol 2009;10:903-912.
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;47:2306-2314.
18. Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol 2012;30:1513-1518.
19. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; ToGA Trial Investigators. 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.
20. Yao JC, Wang L, Wei D, et al. Association between expression of transcription factor Sp1 and increased vascular endothelial growth factor expression, advanced stage, and poor survival in patients with resected gastric cancer. Clin Cancer Res 2004;10: 4109-4117.
21. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. J Clin Oncol 2006;24:5201-5206.
22. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol 2011;29:3968-3976.
23. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). Ann Oncol 2007;18:510-517.
24. Pinto C, Di Fabio F, Barone C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). Br J Cancer 2009;101:1261-1268.
25. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie and EXPAND Investigators. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14: 490-499.
26. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:481-489.
27. Ferry DR, Anderson M, Beddard K, et al. A phase II study of gefitinib monotherapy in advanced esophageal adenocarcinoma: evidence of gene expression, cellular, and clinical response. Clin Cancer Res 2007;13:5869-5875.
28. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. J Clin Oncol 2006;24:4922-4927.
29. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB 3rd. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. J Clin Oncol 2010;28:2947-2951.