

위암의 분자생물학적 치료의 이해

연세대학교 의과대학 내과학교실

오탁근 · 이상길

Approach to Molecular Target Therapy for Gastric Cancer

Tak Geun Oh, Sang Kil Lee

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine and
Yonsei Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

The five-year survival for patients with gastric cancer improved only modestly over the last 50 years. So, several studies about molecular target chemotherapy were investigated. We reviewed about molecular target chemotherapy for advanced unresectable and metastatic gastric cancer, which has developed recently. EGFR (Epidermal growth factor receptor), HER (Human epidermal growth factor receptor), VEGF (Vascular endothelial growth factor receptor) can be the target of therapy for gastric cancer. Patients with advanced gastric adenocarcinoma who are potential candidates for trastuzumab should have their tumors assayed for the presence of HER2 overexpression utilizing tumor-specific criteria and/or gene amplification. We suggest the addition of trastuzumab to chemotherapy in patients with HER2-positive tumors (as defined by 3+ immunohistochemical staining or FISH positivity), as long as they do not have a contraindication to trastuzumab. Except for trastuzumab, we summarized several studies for molecular target agents which were not validated yet.

Key Words: Gastric cancer, Chemotherapy

서 론

위암은 우리나라를 비롯한 동양에서 발생이 흔하지만, 세계적으로 암 사망률에 있어서 폐암에 이어서 두 번째를 차지하는 중요한 질환이다. 우리나라를 비롯한 일본에서는 전국민을 대상으로 한 위암 검진 프로그램이 진행함에 따라서 완치가 가능한 조기위암의 발견이 많아져서 이에 따라서 전체적인 위암의 생존율이 향상되는 양상을 보이고 있다. 그럼에도 불구하고 수술 후 재발을 막거나 수술이 불가능하거나, 수술 후에 재발한 위암을 치료하기 위한 항암치료의 발전은

더디기만 하였다. 특히 외국에서 다발하는 대장암에서는 기존의 항암치료제의 치료 성적이 개선되고 표적 치료제가 빠른 속도로 발전하였지만 위암에 있어서 정체 상황을 면하지 못하였다. 최근 들어서 국내 연구자들에 의한 HER2를 표적으로 하는 표적 항암 치료제 연구가 위암에서 행해지고 그 결과가 발표됨에 따라서 이에 대한 많은 관심과 추가 연구가 진행되고 있다.

본 론

1. 표적 치료의 기반과 대두

이미 기술한 바와 같이 1980년대부터 진행되어 왔던 세포독성약물을 이용한 고식적 항암치료의 효과는 2000년 이후에 taxanes 계열(docetaxel, paclitaxel), irinotecan, oxaliplatin, 경구용 5-FU (capecitabine, S-1) 등이 나온 이후에도 획기적인 발전을 보여 주지는 못했다. 이와 더불어서 암 발생 기전

Received: October 30, 2012

Accepted: December 10, 2012

교신저자: 오 탁 근

120-752, 서울특별시 서대문구 연세로 50

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel: (02)-2227-3559, Fax: (02)-393-6884

E-mail: TAKTAK0920@yuhs.ac

에 대한 기초 연구의 결과를 통해서 발생 경로와 그 과정에서 중요한 역할을 하는 매개체에 대한 이해가 쌓이게 되었다. 치료의 표적이 될 수 있는 것으로는 circulating growth factor 나, angiogenic factor와 tyrosine kinase 수용체를 통한 세포내 신호전달 경로가 부각되었고, 이를 통해서 암세포의 성장, 증식, 혈관형성을 통한 전이를 막고, 암 주위의 미세 환경을 정상화시키기 위한 치료가 시작되게 되었다.

2. EGFR (Epidermal growth factor receptor)과 HER (Human Epidermal Growth Factor Receptor)

EGFR 혹은 HER family (EGFR, Human Epidermal Growth Factor Receptor)는 ErbB 단백질 family이며, 네 종류(HER1, HER2, HER3, HER4)의 구조적으로 유사성을 가지는 수용체이다. ErbB-1 혹은 HER-1은 EGFR로 불리기도 하며, ErbB-2는 사람에서는 HER2, 쥐에서는 neu로 명명되며, ErbB-3는 HER3, ErbB-4는 HER4로 불린다. 여기에 리간드가 결합하게 되면 tyrosine kinase의 활성화 과정을 거친 후, 세포 내로 세포 성장신호를 전달하여 이에 따라 암세포의 생존이나 증식, 전이를 일으키게 된다.

1) Trastuzumab (Herceptin[®])

Trastuzumab은 HER2를 표적으로 하는 유방암 치료에 승인된 표적치료제로써 소화기내과 영역에서는 HER2 양성 위선암 치료에 대한 연구 결과가 보고되었는데, 대표적인 연구로 3상 ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) 연구가 있다. 이 연구는 표준치료로 알려져 있는 6회의 infusional 5-FU 또는 capecitabine과 cisplatin에 trastuzumab (8 mg/kg loading dose, then 6 mg/kg every three weeks until disease progression)을 병용하는 그룹과 그렇지 않은 그룹을 비교하였다. 환자군은 24개국의 122곳 의료기관의 위선암 환자 3,807명 중 HER2에 대해 fluorescence in situ hybridization (FISH) 양성이거나 면역조직화학(immunohistochemistry, IHC; 47 percent 3+, 30 percent 2+, and 22 percent 0 or 1+) 양성인 환자 594명을 대상으로 하였다.

그 결과 trastuzumab을 병용한 그룹이 그렇지 않은 그룹에 비해 반응률이 유의하게 높음을 알 수 있었다(47% vs. 35%). 또한 17.1-18.6개월 동안의 추적 관찰기간 때 보면 trastuzumab을 병용한 그룹이 그렇지 않은 그룹에 비해 생존기간이 유의하게 높음을 알 수 있었다(13.8개월 vs. 11.1개월). 독성과 관련된 부분에서는 trastuzumab 관련 grade 3 이상의 설사가 9%로 대조군의 4%에 비해 많이 보고되었고,

좌심실 기능저하가 5%로 대조군의 1%에 비해 많이 보고되었으나, 전반적인 독성 발생에 있어서는 두 군 간의 유의한 차이를 보이지는 않았다. 단백질 발현에 따른 세부 그룹으로 분류하여 분석해 보면 IHC 3+인 그룹이 trastuzumab이 가장 유의하게 생존율 향상에 영향을 미쳤으며(hazard ratio [HR] for death 0.66, 95% CI 0.50 to 0.87), 이에 반해 IHC 2+ 그룹은 상대적으로 적은 영향을 받았고(HR 0.78, 95% CI 0.55 to 1.10), IHC 0 또는 1+ 그룹은 생존율 향상에 영향을 주지 못했다.¹

이와 같은 연구 자료를 통해 trastuzumab은 이전 항암치료를 받지 않은 HER2 과발현 전이성위선암에 있어서 cisplatin, fluoropyrimidine과의 병용요법에 사용되도록 승인되었다. 따라서 trastuzumab의 사용 가능성이 있는 진행성 위암 환자에 있어서 HER2 과발현에 대한 스크리닝이 반드시 필요하겠다. ToGA 연구 이 외에도 Capecitabine + Oxaliplatin에 trastuzumab을 병용하는 연구를 주로 하여 15여개의 2, 3상 trastuzumab에 대한 연구가 진행 중에 있다.

비록 위암에 있어서 HER2 양성에 대한 정의와 HER2 유전자의 증폭과 단백질 발현의 상관관계가 명확하지 않지만, 위암 환자에 있어서 IHC 3+이거나 FISH 양성인 경우 기존 표준 치료에 trastuzumab을 추가하는 것이 정당하다고 할 수 있겠다. 한편, 위암치료에 있어서 trastuzumab을 사용함으로써 인해 발생한 독성에 대한 가이드라인은 없는 상태이지만, 유방암 치료에 trastuzumab을 사용 시 발생할 수 있는 심장독성에 대한 기준을 적용한다면 도움이 될 수 있겠다.

2) Lapatinib (GW572016, Tykerb[®])

Lapatinib은 EGFR과 HER2의 tyrosine kinase 영역에 ATP 경쟁적인 억제제를 나타내는 경구약제이며, 암 세포주를 통한 실험을 통해 HER2가 과발현된 위암세포주에 있어서 trastuzumab과 병용 시 상승 효과를 기대해 볼 수 있다고 보고되었다.² Lapatinib은 현재 HER-2 양성인 전이성 유방암 환자에 있어서 trastuzumab 치료 실패 이후에 capecitabine과의 병합요법으로 인정을 받고 있다. 47명의 위암 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 lapatinib 단독요법은 반응률 9%, 중간생존기간 4.8개월의 결과를 보였다. 3상 연구로는 이전 항암치료를 받았던 진행성 위암 환자에 있어서 weekly paclitaxel과 함께 lapatinib을 병용하는 군과 병용하지 않는 군 사이의 생존율을 비교하는 연구와 ECF (epirubicin, cisplatin, infusional 5-FU)에 lapatinib을 병용하는 연구 등 2, 3상 10여 개의 연구가 현재 진행 중에 있다.

3) Cetuximab (C225, Erbitux[®])

EGFR을 표적으로 하는 cetuximab은 위암 2차 치료로서의 단독치료의 효과는 제한적이다.³ 한편, 진행성 식도암 또는 위식도 경계부 종양에 있어서는 기존 1차 표준치료에 cetuximab을 병용하는 것에 대한 안정성과 효과에 대해 여러 연구가 진행되고 있다. 모든 연구는 안전하고, 몇몇 연구에서는 객관적 반응률이 50%를 상회하였으나, 평균 생존기간은 10개월 이하였다. 이와 같은 결과가 기존 표준항암 치료와 비교하였을 때 더 우수한지는 명확치 않다. Cisplatin과 5-FU 병용요법에 cetuximab을 병용하는 것에 대한 연구가 무작위 2상 독일 연구를 통해 치료받지 않은 전이성 편평세포암 66명을 대상으로 하였다. 그 결과 cetuximab을 병용한 그룹은 반응률이 19%로 그렇지 않은 그룹의 13%에 비해 경미하게 높았으며, 무진행 생존기간(progression free survival, PFS)에 있어서 5.7개월로 그렇지 않은 그룹의 5.5개월에 비해 기간이 길었으며, 전체 생존기간에 있어서도 9.5개월로 그렇지 않은 그룹의 5.5개월에 비해 길었다.⁴

또한 진행성 위암 또는 위식도 경계부 종양 환자에 대해 FOLFIRI에 cetuximab을 병용하는 2상 연구(FOLCETUX study)가 진행되었다. 38명의 환자를 대상으로 하였고, 34명 환자의 overall response rates (ORR)이 측정되었다. ORR은 44.1%였으며, median time-to-progression은 8개월이었다. 55.3%의 환자가 생존하였고, median expected survival time은 16개월(95% CI 9-23)로 측정되었다. Grade 3-4 독성은 중성구 감소증(42.1%), 발진(21.1%), 설사(7.9%), 무력증(5.3%), 구내염(5.3%), hypertransaminasemia (5.3%)이 보고되었고, 한 명의 환자에서 치료관련 합병증으로 사망하였다.⁵

이 외에도 cisplatin/docetaxel에 cetuximab을 병용하는 연구, Cetuximab과 platinum-fluoropyrimidine의 병용요법, Cetuximab과 irinotecan/folinic acid/5-fluorouracil (5-FU) (IF)의 병용요법에 대한 2상 연구가 진행되었고, 이에 대한 3상 연구가 진행 중에 있다(Expand trial).^{6,8} Cetuximab의 임상적 유용성에 대한 결론은 3상 연구를 통하여야 좀 더 결론 지어질 수 있겠다.

Cetuximab 이 외에도 anti-EGFR 단일 항체인 panitumumab 이 개발되었는데, 대장암에서는 효과가 밝혀졌고, 위암에서는 epirubicin, oxaliplatin과 capecitabine 병합(EOX요법, REAL-3 연구)과 병행한 수술 전, 후 항암치료 분야에서 시도되었고, 안정성은 있는 것으로 보고되었으나, 효과에 대한 phase II/III 연구가 진행 중이다. 이외에도 matuzumab은 1상 연구에서는 EOX 요법과 병행하였을 때 반응률이 53%였으나, 2상

연구에서는 EOX 요법에 비해서 차이를 보이지 못하였기 때문에 더 이상 연구가 진행되지는 않았다.

또한 새로운 anti-EGFR 단일 항체인 nimotuzumab에 대한 2상 연구 결과가 2011년 ASCO에서 발표가 되었다. 5-FU 기반 항암치료에 저항을 보이는 진행성 위암 환자에서 irinotecan 단독요법과 nimotuzumab 병행 치료를 비교한 2상 연구에서 PFS은 두 군 간에 차이가 없었으나, EGFR의 발현도가 높을 수록 PFS이 호전되는 양상을 보였다.

4) Gefitinib (ZD1839, Iressa[®])

Gefitinib의 치료 효과에 대해서는 전이성 식도암 또는 위암에 있어서 4가지 연구가 보고되었다. 1차 치료에 실패한 진행성 식도암 환자 36명을 대상으로 gefitinib 500 mg를 투여하는 2상 연구가 진행되었으며, 오직 한 명만이 부분 관해를 보였으나, 10명의 환자(28%)가 최소 8주 이상 안정 병변 상태를 유지하였다. 또한, 이유는 확실치 않으나, 여성이 남성에 비해(55% vs. 20%), 편평상피세포암이 선암에 비해 높은 반응률(55% vs. 20%)을 보였다. 추가적으로 EGFR이 높은 수준으로 발현된 9명의 환자 중 6명이 치료에 반응을 보였고, EGFR 발현이 높은 그룹이 그렇지 않은 그룹에 비해서 TTS (Time to survival) 기간이 길었다(153일 vs. 55일).⁹

수술이 불가능한 진행성 식도선암 환자 27명을 대상으로 gefitinib (500 mg daily)을 투여한 또 다른 연구에서는 3명의 환자가 부분 관해, 7명의 환자가 안정 병변 소견을 보였다. 그러나 이전 연구와 달리, 성별에 대한 차이 언급은 없었다. 독성에 대해서는 3도의 설사가 3명, 3도의 발진이 5명 보고된 것 이외에는 심한 독성을 나타낸 경우는 없었다.¹⁰ 식도 및 위식도경계 종양에 대해 gefitinib을 단독 투여한 다른 연구에서도 비슷한 결과가 초록 형태로 발표되었다.⁹

5) Erlotinib (OSI-774, Tarceva[®])

SWOG trial에서는 수술이 불가능한 위식도경계부 또는 위에서 발현한 선암에 대해 erlotinib을 1차 치료제로 사용하였다. 그 결과 6명의 환자가 반응을 보였으며(9%, 1명은 완전 관해), 이 환자들은 모두 위식도 경계부 종양 환자였다. 가장 흔한 독성으로는 피로감과 피부 발진이었고, EGFR의 발현, 변이와 관련된 임상적 예측 인자는 없었다. 위식도경계부 종양과 위암 사이의 EGFR 발현 억제의 민감도 차이에 대하여는 명확하지 않았다. 결론적으로 원발성 위암이 아닌 위식도 경계부를 침범한 선암의 경우에는 erlotinib이 효과가 있었고, EGFR 발현 정도와 치료 반응률과의 연관성은

명확치 않았다.¹¹ 그 밖에도 위암 또는 위식도 경계부 종양에 있어서 erlotinib을 사용하는 10여개의 1, 2상 연구가 진행 중에 있다.

3. VEGF 표적 치료

1) Bevacizumab (Avastin[®])

Cisplatin과 irinotecan의 병용요법이나 docetaxel 단독요법에 bevacizumab을 병용한 2상 연구가 보고되었다. 부작용은 그동안 다른 연구에서 bevacizumab을 병용투여했던 연구에서 보고되었던 부작용과 유사하였다.^{12,13} Capecitabine과 cisplatin 병용요법에 bevacizumab을 추가하는 3상 AVAGAST trial이 전에 치료를 받지 않았던 진행성, 전이성 위암 또는 위식도 경계부 종양환자 774명을 대상으로 진행되었다. 연구 진행은 capecitabine (1,000 mg/m² twice daily for 14 of every 21 days)과 cisplatin (80 mg/m² on day 1) 병용요법에 bevacizumab (7.5 mg/kg day 1)을 추가하는 그룹과 위약을 투여하는 군으로 비교하였으며, 3주 간격으로 병이 진행할 때까지 최대 6회 시행하였다. 비록 bevacizumab을 병용 투여한 그룹에서 반응률이 높았고(46% vs. 37%), PFS도 길게 보고되었지만(6.7개월 vs. 5.3개월, HR 0.80, 95% CI 0.68 to 0.93), 생존기간 사이에는 유의한 차이를 발견할 수 없었다(12.1개월 vs. 10.1개월, HR 0.87, 95% CI 0.73 to 1.03). 부작용에 있어서는 정맥, 동맥 혈전에 대해서는 양군 사이에 유의한 차이가 없었고, 고혈압, 출혈에 대해서는 bevacizumab 그룹이 더 높게 나타났으나 1도 정도로만 보고되었다. 한편, 예상치 않게 인종간의 차이가 보고되었는데, 아시아 그룹은 가장 좋은 생존기간을 보였으나, bevacizumab의 영향은 가장 적었으며(13.9개월 vs. 12.1개월, HR 0.97, 95% CI 0.75 to 1.25), 북미와 남미 인종은 가장 낮은 생존기간을 보였으나, bevacizumab의 효과는 가장 높게 나타났다(11.5개월 vs. 6.8개월, HR 0.63, 95% CI 0.43, 0.94). 이와 같은 차이의 이유에 대해서는 명확하지 않지만, 아시아인이 다른 그룹에 비해 위식도경계 종양 비율이 적고, 간전이 비율이 낮으며, 2차 항암치료를 받는 비율이 높은 것(66% vs. 21%)을 이유로 들 수 있다.¹⁴

현재 capecitabine, cisplatin에 bevacizumab을 병용하는 3상 연구가 진행되고 있고, 그 밖에도 현재의 표준치료에 bevacizumab을 병용하는 20여가지의 2상 연구가 진행되고 있다.

2) Sunitinib

Sunitinib과 sorafenib은 VEGF receptor tyrosine kinase (TK)과 다른 TKs를 억제하는 약물로 알려져 있다. Sunitinib

을 전이성 위암 환자에 있어서 2차 약제로 단독사용한 2상 연구를 보면 21명의 환자 중 1명의 환자가 부분관해, 4명의 환자가 안정 병변상태를 보였으며, 반면 7명의 환자에 있어서 심각한 부작용을 경험하였다.¹⁵

Sunitinib을 2차 약제로 사용한 78명을 대상으로 한 또 다른 2상 연구에서는 2명(2.6%)의 환자가 부분 관해, 25명(32.1%)의 환자가 안정 병변을 보였고, 중간 PFS는 2.3개월(95% CI, 1.6-2.6개월), 중간 OS는 6.8개월(95% CI, 4.4-9.6개월), 3도 이상의 독성은 혈소판감소증(34.6%), 중성구감소증(29.4%)가 보고되었다. 이를 통해 sunitinib은 병의 진행을 늦추고, 독성에 대해서는 비교적 치료 가능한 것으로 볼 수 있어 기존 항암요법과의 병용요법을 통해 효과를 기대해 볼 수 있을 것으로 판단된다. 현재 sunitinib 단독 또는 기존 항암요법과의 병용치료에 대한 1, 2상 연구가 10여가지 진행 중이다.

3) Sorafenib

Docetaxel (75 mg/m² IV on day 1)과 cisplatin (75 mg/m² IV on day 1) 병용요법에 sorafenib (400 mg orally twice daily continuously)를 추가한 2상 연구가 44명의 항암치료를 받지 않은 진행성 또는 전이성 위선암 환자를 대상으로 시행되었다. 반응률이 41%, 중앙 OS가 13.6개월로 보고되었고, 반면, 부작용은 3, 4도 독성은 중성구감소증(64%)였다.¹⁶ 이와 같은 연구 결과가 docetaxel, cisplatin 병용투여만 하는 그룹에 비해 sorafenib을 추가 투여하는 것이 더 나은 지에 대해서는 추가적인 무작위 연구가 필요하겠다. 현재 sorafenib 단독, 또는 기존 항암요법(Capecitabine + cisplatin, Docetaxel + cisplatin)에 sorafenib을 병용하는 1, 2상 연구가 10여 가지 진행 중이다.

결 론

위암은 서구에 흔한 다른 암에 비해서 진행된 병에 대한 고전적 항암치료의 역할이 명확하지 않다. 이러한 상황을 고려할 때 최근에 시도되고 있는 표적 치료제의 좋은 연구 대상이 될 수 있다.

Trastuzumab은 고전적인 항암제에 병합하여 사용할 경우 사망률을 26%까지 줄여줄 수 있는 것으로 알려져 진행성 위암에서는 HER2 검사를 사전에 하는 것이 원칙으로 되어 있다. 그리고 cetuximab을 비롯한 다른 EGFR 단일 항체 표적 치료제는 3상 연구의 결과를 기다리고 있는 중이다. 앞으로 위암 치료의 발전에 기여할 수 있는 약물이 밝혀지지 않을까 기대되고 있다.

= 국문초록 =

위암은 최근 50년간 5년 생존율에 있어서 미약하게만 상승되었다. 이에 따라 위암에 대한 분자생물학적 치료에 대한 여러 연구가 진행되고 있다. 이에 진행성, 전이성 위암에서의 분자생물학적 치료에 대해 살펴보고자 한다. 위암의 분자생물학적 치료의 타겟으로는 EGFR (Epidermal growth factor receptor), HER(Human epidermal growth factor receptor), VEGF (Vascular endothelial growth factor receptor)를 들 수 있다. 대표적으로 분자생물학적 치료 중 trastuzumab은 HER2 과발현 환자에게 유용하게 사용될 수 있어, 기존 항암화학요법에 복합투여해 볼 수 있다. Trastuzumab와 그 밖의 여러 분자생물학적 제제에 대해 본 연구에서 살펴보고자 한다.

핵심단어: 위암, 항암치료

참고문헌

1. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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 Aug 28;376(9742):687-697.
2. Wainberg ZA, Anghel A, Desai AJ, Ayala R, Luo T, Safran B, et al. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 kinase inhibitor, selectively inhibits HER2-amplified human gastric cancer cells and is synergistic with trastuzumab in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2010 Mar 1;16(5):1509-1519.
3. Gold PJ, Goldman B, Iqbal S, Leichman LP, Zhang W, Lenz HJ, et al. Cetuximab as second-line therapy in patients with metastatic esophageal adenocarcinoma: a phase II Southwest Oncology Group Study (S0415). *J Thorac Oncol* 2010 Sep; 5(9):1472-1476.
4. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009 Oct;20(10):1667-1673.
5. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Ceccarelli C, 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 Mar;18(3):510-517.
6. Lordick F, Luber B, Lorenzen S, Hegewisch-Becker S, Folprecht G, Woll E, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/ 5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer* 2010 Feb 2;102(3):500-505.
7. Moehler M, Mueller A, Trarbach T, Lordick F, Seufferlein T, Kubicka S, et al. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker oriented phase II study. *Ann Oncol* 2011 Jun;22(6):1358-1366.
8. Pinto C, Di Fabio F, Barone C, Siena S, Falcone A, Cascinu S, 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 Oct 20;101(8):1261-1268.
9. Janmaat ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, Meijer GA, Vervenne WL, Richel DJ, et al. Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J Clin Oncol* 2006 Apr 1;24(10):1612-1619.
10. Ferry DR, Anderson M, Beddard K, Tomlinson S, Atherfold P, Obszynska J, 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 Oct 1;13(19):5869-5875.
11. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benedetti JK, Baker AF, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006 Oct 20;24(30):4922-4927.
12. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Nov 20;24(33):5201-5206.
13. Zhu AX, Blaszewski LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Apr 20;24(12):1898-1903.
14. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, 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 Oct 20;29(30):3968-3976.
15. Bang YJ, Kang YK, Kang WK, Boku N, Chung HC, Chen JS, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011 Dec;29(6): 1449-1458.
16. 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 Jun 20;28(18):2947-2951.