

진행성 위암환자에 있어 TS-1 또는 TS-1/CDDP의 항암효과 및 안정성

한양대학교병원 외과

하 태 경 · 권 성 준

목적: 진행성 위암환자에게 여러 종류의 항암요법이 시행되고 있으나 심각한 부작용 발현 없이 예후증진을 이룰 수 있는 약제는 아직 개발되지 않고 있다. 이처럼 표준요법의 개발이 시급한 시점에서 TS-1이 한국인 위암환자에서 어떤 항암효과 및 안정성을 보이는지 알고자 하였다.

대상 및 방법: 진행성 위암으로 진단된 78명을 대상으로 TS-1 단독 또는 TS-1/CDDP 병용요법을 시행하였다. TS-1은 80 mg/m²/day를 단독요법의 경우 4주 복용 및 2주 휴약을, 병용요법인 경우엔 3주 복용 및 2주 휴약을 1 cycle로 하였다. CDDP는 60 mg/m² 용량으로 제8일째에 정맥 주사하였다.

결과: 수술 전 요법군과 재발 및 비근치적 수술군에서의 중앙 반응률은 각각 87.5% 및 32.4%였고, 단독요법군 28.6% 병용요법군 48.4%였다. 재발 및 비근치적 수술군의 경우 중앙의 반응률에 따른 생존율 차이는 의미 있는 차이(P=0.0016)를 보였고, 1년 생존율은 단독요법 56.1%, 병용요법 58.5%였으며 두 군 간의 차이는 의미가 없었다. 전체 환자에서 치료 관련 부작용 발현빈도(grade 3 이상)는 단독 및 병용요법의 경우 14.3% 및 36.8%였다.

결론: 한국인 진행성 위암환자를 대상으로 시행한 TS-1 단독 또는 CDDP와의 병용요법은 높지 않은 부작용 발현빈도와 높은 중앙 반응률을 보였으며, 향후 용량 조절과 스케줄 조절을 통해 표준항암요법의 하나가 될 수 있는 가능성을 보여주었다.

중심 단어: 위암, 항암화학요법, TS-1

서 론

근래에 이르러 위암은 조기에 발견되어 좋은 치료 효과를 얻는 빈도가 점차 늘고 있으나 아직도 적지 않은 환자들이 이미 진행이 많이 된 상태에서 치료를 시작하고 있다. 이런 경우의 많은 예에 대하여 수술과 더불어 전신적 항암화학요법이 시행되고 있으며, 이런 치료방법은 최선의 지지요법(best supportive care)보다 예후 증진 효과가 있다는 분석 결과가 발표되고 있으나(1,2) 그 이득의 정도는 한계적이며

서 강력한 새 약제의 개발이 절실한 상태이다. 지난 20여년간 5FU, cisplatin(CDDP), mitomycin, methotrexate, doxorubicin, epirubicin, etoposide 등의 항암제들이 단독으로 또는 병용하여 위암의 치료제로 쓰여 왔다. 병용요법 가운데 FAM은 20~40%의 환자에서 일시적인 효과를 보였고 EAP, FAMTX, ECF 등이 제2세대 항암화학요법으로 개발이 되었으나 반응률은 기대만큼 높지 못한 반면 독성이 너무 강하였다.(3) 또한 몇 개의 phase III study가 시행되었으나 예후의 측면에서 5FU 단독 또는 5FU와 CDDP의 병용요법을 능가하는 약제는 나타나지 않았다. 요즘 들어 새로운 약제들, 즉 taxanes (paclitaxel, docetaxel), camptothecins (irinotecan), fluorouracil prodrugs (uracil and tegafur [UFT], capecitabine) 등이 위암환자에게 사용되고 있는데(4,5) 이들의 단독 또는 병용요법의 조기치료결과는 상당히 고무적이긴 하지만 아직도 절제불능 또는 전이성 위암의 예후는 불량하여 이들 약제를 이용한 치료군에서도 median survival time은 6~9개월에 불과하다는 보고도 있다.(6)

TS-1은 새로 개발된 oral fluoropyrimidine인데 이는 5FU prodrug ftorafur과 two modulators, 즉 gimestat (CDHP)와 oxonic acid가 질량비 1 : 0.4 : 1의 비율로 구성되어 있다. Ftorafur은 hepatic P-450s 및 cytosolic enzymes에 의해 5FU로 전환되며, CDHP는 competitive, reversible DPD inhibitor로서 5FU의 half-life를 연장시켜 항암효과를 증가시키는 inhibitor of 5FU catabolism이며, oxonic acid는 pyrimidine phosphoribosyl transferase inhibitor로서 장관내에서 5FU의 phosphorylation을 억제하여 5FU related gastrointestinal toxicity를 감소시킨다.(7,8) 즉 5FU induced diarrhea의 inhibitor이다. 1996년 Horikoshi 등(9)이 진행성(절제불능 또는 재발성) 위암환자 28명을 대상으로 시행한 early phase II clinical trial에서 TS-1 100~150 mg/day를 28일간 연속으로 경구투여하고 14일간 휴식하여 반응률 53.6% (15/28), 중간생존기간 298일을 얻었다. Grade 3 또는 4의 독성은 35.7% (10/28)에서 보였다. 이후 1998년 Sakata 등(10)에 의해 시행된 late phase II clinical trial에서는 TS-1 표준용량을 80mg/m²/day로 하여 반응률은 49%(25/51)였으나 grade 3 또는 4의 독성은 20%로 줄어들었다. 또한 2000년 Koizumi 등(11)에 의해 전이성 위암환자 43명을 대상으로 시행한 late phase II clinical study에서 반응률 44%(19/43), 평균 생존일 207일, 1년 및 2년 생존

책임저자: 권성준, 서울시 성동구 행당동 16번지
한양대학교병원 외과, 133-792
Tel: 02-2290-8453, Fax: 02-2281-0224
E-mail: sjkwon@hanyang.ac.kr
접수일 : 2006년 6월 9일, 게재승인일 : 2006년 6월 21일

을 각각 36% 및 14%로 발표되었다. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Early Clinical Study Group에 의한 유럽에서의 TS-1을 이용한 위암(12) 및 대장결장암(13)에 대한 phase II study 역시 높은 효용성을 보고하고 있다. 이러한 이유들로 TS-1은 진행성 위암에 대한 key drug의 하나가 될 수 있을 것으로 기대되고 있다. 이에 저자들은 한국인 진행성 위암환자를 대상으로 TS-1 단독 경구요법 및 TS-1 경구요법과 CDDP 정맥주사요법의 병용요법에 의한 항암효과 및 안전성에 대한 시장 출하 후 표본조사 (post-marketing survey, PMS) 결과를 분석하였다.

방 법

1) 대상 환자

2004년 3월부터 2005년 12월 사이에 한양대학교병원 외과에서 치료받은 진행된 위암환자 78명을 대상으로 PMS를 시행하였다. 절제수술이 불가능하거나 원격전이가 수술 전에 발견되어 수술 전 항암요법군으로 분류된 제1군이 11명, 수술 후 재발되었거나(35명) 비근치적 수술(9명)이 되었던 제2군이 44명, 근치 수술 후 보조요법으로 시행된 제3군이 23명이었다. 이들 78명의 환자 가운데 1군의 3명, 2군의 7명, 3군의 5명이 환자의 치료거부, 심한 독성의 발현, 또는 치료도중 질병의 악화를 이유로 중단되어 최종적으로 63명에서 치료 효과에 대한 평가가 가능하였다. 본 연구에의 적격조건은 조직학적으로 위 선암이 확인된 절제불능 위암, 진행위암 및 재발성 위암환자로서 혈색소 9.0 g/dl 이상, 백혈구수 3,500~12,000/mm³, 혈소판 수 100,000/mm³ 이상, 혈청 빌리루빈치가 정상치의 두 배 이하, 혈청 transaminase치가 정상치의 두 배 이하, alkaline phosphatase치가 정상치의 두 배 이하, 혈청 creatinine치가 정상치 범위 이내, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status가 0~2인 경우였다.

2) 치료 방법

TS-1은 80 mg/m²/day로 하루 2회에 나누어 복용하였으며 단독요법의 경우 4주간 복용하고 2주간 휴약하는 것을 1 course로 하였고, CDDP와 병용요법인 경우엔 TS-1을 3주간 복용하고 2주간 휴약하는 것을 1 course로 하였다. CDDP는 60 mg/m² 용량으로 각 course의 제8일째에 정맥주사하였다. 단독요법 및 병용요법의 각 군별 분포는 1군의 경우 각각 2명, 9명, 2군의 경우 각각 13명, 24명, 3군의 경우는 각각 5명, 13명이었다. TS-1 단독요법 또는 TS-1과 CDDP 병용요법이 1st line인 경우가 40명, 2nd line인 경우가 23명이었으며 2nd line인 경우 처음에 사용했던 약제는 5FU+CDDP 3예, Taxotere+CDDP 4예, Epirubicin+Methotrexate+5FU+CDDP 7예, CPT11+5FU+Leucovorin 2예, Didox (oral 5FU) 5예, Xeloda 2예였다. 치료횟수의 중앙치는 1군 2.0 course,

2군 4.0 course, 3군 5.5 course였다.

결 과

1) 종양 반응률

제1군과 제2군 환자 45명을 대상으로 한 종양의 전체 반응률은 42.2% (19/45)였고 각 군별 반응률은 87.5% (7/8) 및 32.4% (12/37)로 제1군의 경우가 크게 높았다(Table 1, 2). TS-1 단독사용군은 28.6% (4/14)로 TS-1+CDDP군의 48.4% (15/31)보다 낮았다(Table 3). 그러나 질병억제율[disease control rate=complete response (CR)+partial response (PR)+stable disease (SD)]은 각각 64.3% (9/14) 및 67.7% (21/31)로 크게 차이가 없었다(Table 3). 제1군의 경우 부위별 종양 반응률은 원발소 75% (6/8), 간 전이소 66.7% (2/3), 복강내

Table 1. Tumor response in neo-adjuvant chemotherapy group

	CR	PR	SD	PD	RR (%)
Primary tumor		6	2		75.0
Lymph node		7	1		87.5
Liver		2	1		66.7
Ascites		3	1		75.0
Overall		7	1		87.5
TS-1		1			100
TS-1/CDDP		6	1		85.7

CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; RR = response rate (by RECIST criteria).

Table 2. Tumor response in recurrent and post-palliative surgery patients

	CR	PR	SD	PD	RR (%)
Primary tumor	0	1	3	3	14.3
Lymph node	0	7	6	6	36.8
Liver	0	3	0	3	50.0
Ascites	1	8	4	8	42.9
Bone	0	0	0	1	0
Virchow's LN	1	0	0	0	100.0
Pleura	0	0	0	1	0
Overall	1	11	10	15	32.4
TS-1	0	3	5	5	23.1
TS-1/CDDP	1	8	5	10	37.5

CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; RR = response rate (by RECIST criteria).

Table 3. Tumor response in neoadjuvant, recurrent, and post-palliative surgery group

	CR	PR	NC	PD	RR (%)	DCR (%)
S-1	0	4	5	5	28.6	64.3
S-1/CDDP	1	14	6	10	48.4	67.7
ALL	1	18	11	15	42.2	66.7

CR = complete response; PR = partial response; NC = no change, PD = progressive disease; RR = response rate; DCR = disease control rate (by RECIST criteria).

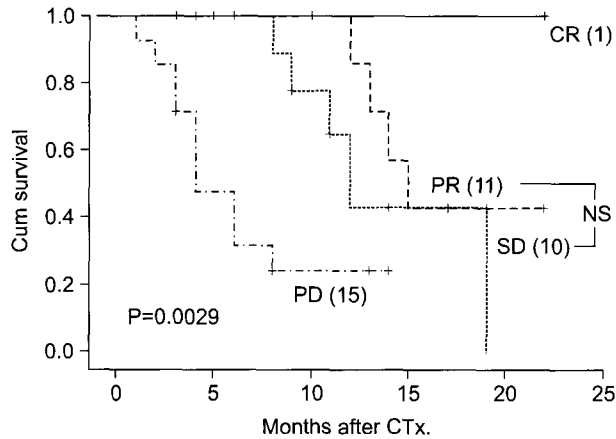


Fig. 1. Survival rates according to the degree of tumor response in recurrent and palliative surgery cases. CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; NC = non-specific. Numbers in parenthesis means the number of patients.

림프절 87.5% (7/8), 복막과종(복수) 75% (3/4)였다(Table 1). 제2군의 경우는 원발소 14.3% (1/7), 간 전이소 50.0% (3/6), 복강내 림프절 31.6% (6/19), 복막과종(복수) 45% (9/20), 골 0% (0/1), 늑막 0% (0/1), Virchow's node 100.0% (1/1)였다. 2군 또한 TS-1 단독요법의 경우 반응률은 23.1% (3/13), TS-1과 CDDP 병용요법군은 37.5% (9/24)였다(Table 2). 2군의 경우 종양의 반응률에 따른 생존율의 차이는 통계적으로 의미 있는 차이(P=0.0016)를 보였으나 PR군과 SD군 사이의 차이는 의미가 없었다(Fig. 1). 또한 1년 생존율은 TS-1 단독요법의 경우 56.1%, TS-1과 CDDP 병용요법군은 58.5%로 두 군 간의 차이는 의미가 없었다(Fig. 2).

2) 치료관련 부작용

78명 전체를 대상으로 치료 관련 부작용의 정도를 NCI-CTC (1998)의 기준에 따라 분류하고 분석하였다. 혈액학적 부작용으로는 leucopenia, neutropenia, anemia, thrombocytopenia를, 비혈액학적 부작용으로는 anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, fatigue 등이 분석되었다. 전체 예를 대상으로 한

Table 4. Adverse reactions in all patients

Toxic effects	Incidence (all) (Gr. 3 or 4;%)	
	TS-1 (n=21)	TS-1/CDDP (n=57)
Leukopenia	5 (0)	28 (2 > 3.5%)
Neutropenia	5 (2 > 9.5%)	28 (11 > 19.3%)
Anemia	8 (0)	29 (1 > 1.8%)
Thrombocytopenia	2 (0)	7 (0)
Anorexia	13 (0)	33 (8 > 14.0%)
Nausea	9 (0)	31 (7 > 12.3%)
Vomiting	3 (0)	11 (1 > 1.8%)
Diarrhea	4 (0)	9 (1 > 1.8%)
Fatigue	12 (1 > 4.8%)	33 (8 > 14.0%)
Total	3/21 (14.3%)	21/57 (36.8%)

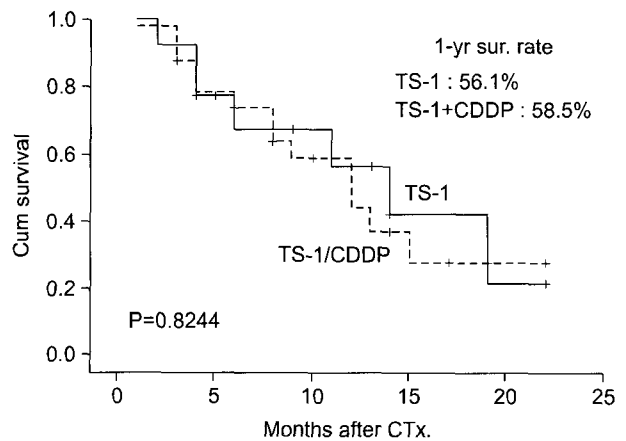


Fig. 2. Survival rates according to the kinds of regimen (TS-1 only vs TS-1+CDDP) in recurrent & palliative surgery cases.

분석결과 TS-1 단독요법의 경우 부작용 발현 빈도가 9.5~61.9%, TS-1과 CDDP 병용요법의 경우엔 12.3~57.9%였으며 각 군에서 grade 3, 4의 빈도는 14.3% 및 36.8%였다(Table 4). 각 군별로 grade 3, 4의 부작용 발생 빈도를 보았을 때 제1군은 18.2%, 제2군의 경우 29.5%, 제3군의 경우 39.1%였다(Table 5). TS-1 또는 TS-1+CDDP 항암치료가 1st line 인 경우엔 grade 3, 4의 부작용 발생 빈도가 35.4%, 2nd line은 23.3%였다. 항암요법 시행 전 4주 이내에 수술을 시행한 32예와 수술을 시행하지 않았던 46예의 비교 결과 grade 3, 4의 부작용 발생 빈도는 각각 37.5% 및 26.1%로 수술을 4주 이내에 시행했던 예에서 높은 발생빈도를 보였다(Table 6).

고 찰

진행성 위암의 객관적인 반응률과 생존율의 향상을 위하

Table 5. Adverse reactions of grade 3 or 4 in all patients

Toxic effects	Incidence (%)		
	NAC (n=11)	R&P (n=44)	Adj (n=23)
Leukopenia	0 (0)	2 (4.5%)	0 (0)
Neutropenia	1 (9.1%)	7 (15.9%)	5 (21.7%)
Anemia	0 (0)	1 (2.3%)	0 (0)
Thrombocytopenia	0 (0)	2 (4.5%)	0 (0)
Anorexia	0 (9.1%)	6 (13.6%)	2 (8.7%)
Nausea	1 (9.1%)	2 (4.5%)	4 (17.4%)
Vomiting	1 (9.1%)	0 (0)	0 (0)
Diarrhea	0 (0)	0 (0)	1 (4.3%)
Fatigue	0 (0)	5 (11.4%)	4 (17.4%)
Total	2/11 (18.2%)	13/44 (29.5%)	9/23 (39.1%)

NAC = neoadjuvant chemotherapy; R&P = recurrent and post-palliative surgery patients; Adj = adjuvant chemotherapy.

여 5FU 또는 그 유도체를 기반으로 하는 여러 가지 복합항암요법 제제가 임상적으로 연구되었다. 그러나 median survival time은 겨우 5.7~10.5개월이며(14,15) 지금까지 범세계적으로 인정받고 있는 표준 항암요법은 없다.(16) 이에 진행성 위암 환자의 생존율을 향상시키기 위하여 보다 새로운 약제와 병용항암요법의 개발이 시급하다 하겠다. 경구용 fluorouracil 제제는 1971년 일본에서 개발되었고 1988년엔 UFT가 개발되었다. 약동학(pharmacokinetic study)에 의하면 투여된 5FU의 85%는 간내에서의 이화작용에 의해 비활성화되고 체외로 배설된다.(17) 이때 5FU의 이화작용과 관련하여 primary & rate-limiting enzyme이 DPD인데 이는 5FU를 α -fluoro- β -alanine으로 대사시킨다.(18) 악성 종양환자의 예후 증진을 위하여 효율이 높고 순응도가 높은 치료제를 가능하면 장기간 투약하는 것이 중요하다. 이때 치료제에 의한 종양의 감축이 항시 생존율을 증진시키지는 못한다. 반면에 생존율의 증진을 위하여 종양 성장의 억제를 이루는 것으로도 충분하리라 본다. 즉 Sakaguchi 등(19)은 종양에 대한 반응률(tumor response rate; CR+PR)보다는 질병 억제율(disease control rate; CR+PR+SD)이 치료에 의한 생존율과 보다 밀접하게 연관되는 것으로 보고하였다. 또한 수술 전 항암요법제의 조건은 종양의 절제율을 높이기 위하여 반응률이 높아야하고, 수술 시행이 많이 미루어지지 않도록 독성발현이 심각하지 않아야 한다. Lowy 등(20)은 이런 수술 전 항암제 치료에 대한 반응률을 참조하여 진행성 위암환자들의 예후를 예측할 수 있다 하였다. Kinoshita 등(21)은 T2 이상의 진행성 위암환자 28명에 대해 근치수술 시행 후 TS-1을 이용한 보조요법을 시행하였다. 치료는 수술 후 4주 이내에 시작하여 TS-1을 4주 복용한 뒤

Table 6. Adverse reactions of grade 3 or 4 in all pts

Toxic effects	Incidence (%)	
	NAC&Rec (n=46)	Adj&Pal (n=32)
Leukopenia	2 (4.3%)	0 (0)
Neutropenia	5 (10.9%)	8 (25.0%)
Anemia	0 (0)	1 (3.1%)
Thrombocytopenia	1 (2.2%)	1 (3.1%)
Anorexia	4 (8.7%)	4 (12.5%)
Nausea	3 (6.5%)	4 (12.5%)
Vomiting	1 (2.2%)	0 (0)
Diarrhea	0 (0)	1 (3.1%)
Fatigue	3 (6.5%)	6 (18.8%)
Total	12/46 (26.1%)	12/32 (37.5%)

NAC = neoadjuvant chemotherapy; Rec = recurrent patients; Adj = adjuvant chemotherapy; Pal = palliative chemotherapy.

2주간 휴약하는 것을 1 course로 하여 8 course를 시행하였다. 이들 연구의 1차 목표는 예정된 치료의 완수율을 보는 것이었고 둘째 목표는 부작용의 정도와 빈도를 보는 것이었는데 drug compliance는 60.8%로 긍정적이었다. 그러나 수술 후 조기에 복용을 시작함으로 인해 1 course에서 심한 anorexia가 원인이 되어 투약을 거부한 예가 많았는데 이는 수술의 스트레스로부터 회복이 덜 되었고 음식물 섭취가 부족한 상태에서 기인되었다고 평가하였다. 이에 2001년부터 시작된 보조요법은 TS-1을 수술 후 6주 이내에 시작하는 기준을 가지고 전향적 RCT로 시작되었는데 저자들은 이 연구를 통해 TS-1이 약한 독성을 가지고 향상된 예후를 얻어내어 향후 근치적 위절제술 후의 표준적 보조요법제의 하나가 될 것으로 기대한다 하였다.

TS-1은 일본에서 시행된 2개의 phase II trial(10,11)에서 높은 반응률(49% 및 44%)과 mild toxicity (less than 10% incidence of grade 3 or 4)를 보였다. 이 결과에 근거하여 1999년 일본 후생성으로부터 공인 받아 상업적인 판매가 시작되었으며, 후생성은 본 약제에 대한 심각한 독성 여부를 알아보기 위해 3,000명이 넘는 환자를 대상으로 전국규모의 PMF를 권유하였으며 1999년 4월부터 2000년 4월 사이에 3,000명 이상의 진행성(절제불능 또는 재발성) 위암환자가 등록되었다. 일본 국립암센터(NCC-East)에서는 이 기간동안 91명이 등록되었으며(22) 이 중 chemo-naive 환자 51명이 본 연구의 대상이 되었고 이 중 41명이 guideline의 조건을 만족시켰다. 치료 지속기간의 중앙값은 5 course였으며 grade 3 이상의 독성은 10% 이하에서 발현되었다. 종양의 반응률은 43%였고, 중앙생존기간 및 2년 생존율은 각각 11.1개월 및 33%였다. 이에 이들은 TS-1이 전이성 위암환자에 있어

아주 활동적이고 안전하며 장기생존율이 양호한 치료약이라 평가했다. 단일요법으로 특히 경구용이면서 심한 독작용 없이 이렇게 높은 반응률을 보인 약제는 일찍이 없었기 때문에 일본에서는 TS-1이 진행성 위암환자의 일차요법제로 많이 쓰이고 있다.(23) TS-1의 항암효과가 뛰어나다는 여러 연구보고의 결과에 고무되어 본 제제를 다른 항암제와 함께 사용하면 더욱 향상된 항암효과를 거둘 수 있을 것으로 기대하기 시작했다. 여러 약제 가운데 우선 5FU와 함께 사용하여 향상된 항암효과를 보였던 CDDP가 가장 먼저 고려되었다.(24) 여러 복합제제를 쓰는 경우 높은 반응률을 보였으나 독작용이 생존율향상을 제한하였다.(15,16) 따라서 독성이 적고 생존율 향상이 큰 새로운 항암요법제가 필요하게 되었다. 5FU와 CDDP의 병용은 preclinical study (25) 및 clinical study(26)에서 수용할 수 있는 범위의 독성과 함께 상승효과를 보였다. 그러나 이 둘의 가장 적절한 혼합비율이나 투여 스케줄은 아직 결정되지 않았다. Irinotecan (CPT-11) with 5FU & leucovorin은 이미 진행성 위암에서 희망적인 치료결과를 보였다.(26) Pozzo 등은 randomized phase II study에서 CPT-11과 CDDP의 병용요법과 CPT-11과 5FU/LV의 병용요법을 비교하였다.(27) 이때 CPT-11과 5FU/LV 병용요법의 반응률과 중앙생존기간은 각각 42.4% 및 10.8개월이었고 CPT-11과 CDDP의 병용요법은 이보다 약간씩 낮아 각각 32.1% 및 6.9개월이었다. 이때 경구제제인 TS-1을 5FU/LV 대신에 사용하는 CPT-11과 TS-1 병용요법을 시행하여 전체적인 반응률이 58.3% (14/24)였다는 보고(28)가 있어 향후 희망적인 병용제제로서의 역할이 기대된다. Docetaxel은 다른 약제와 cross-resistance를 보이지 않으며, taxotere 및 5FU 병용요법은 in vitro 및 in vivo에서 길항작용을 보인다고 보고 되고 있어 TS-1과 docetaxel의 병용요법의 근거가 되고 있다. Paclitaxel과 5FU의 병용요법은 additive cytotoxic effect를 보이므로(29) TS-1과 paclitaxel의 병용요법의 근거가 되고 있다.(30) 이처럼 진행위암에 대한 치료율을 높이고 안정성을 확립하기 위하여 여러 항암제와 TS-1의 병용요법에 대한 연구가 지속되고 있다.

본 연구에서의 분석결과 TS-1 단독치료군보다는 CDDP와의 병용요법군에서 치료관련 부작용의 발현율, 특히 grade 3 이상의 부작용 발현율이 높았으며, 치료에 대한 종양의 반응율은 특히 수술 전 요법에서 높은 반응률을 보였고, TS-1 단독요법보다는 CDDP와의 병용요법군에서 보다 높은 반응률을 나타냈다. 그러나 단독요법 및 병용요법군 사이의 생존율의 차이는 단기간(1년)의 관찰에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 이와 같은 결과는 두 군 사이의 여러 임상병리학적 인자들의 분포가 균형을 이룬 전향적 무작위 배정에 의한 연구 결과에 의해 보다 확실한 분석이 가능할 것으로 생각된다.

결 론

절제불능 위암이나 재발된 위암의 경우 그 예후가 아주 불량하며 이들에 대하여 생존율 향상효과가 크고 독성이 적어 표준요법으로 쓰일 수 있는 약제의 개발이 시급한 현실이다.

이러한 상황에서 금번에 시행된 PMS 결과를 분석한 결과 TS-1 경구요법 또는 TS-1/CDDP 병용요법은 높은 반응률과 낮은 독성을 보임으로써 향후 위암 환자에 대한 표준요법의 하나가 될 수 있는 가능성을 보였다 하겠다.

REFERENCES

1. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PRS, Rodrigues MAG, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72:37-41.
2. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomized comparison of fluorouracil epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:587-591.
3. Yoshida K, Hirabayashi N, Takiyama W, Ninomiya M, Takakura N, Sakamoto J, Nishiyama M, Toge T. Phase I study of combination therapy with S-1 and Docetaxel (TXT) for advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Research* 2004;24:1843-1852.
4. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, Shrao K, Seki S, Saito H, Sakata Y, Hyodo I. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:319-323.
5. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, Labadidi S, Zalupski M, Chaplen R, Philip PA. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41.
6. Ajani JA. Current status of therapy for advanced gastric carcinoma. *Oncology (Huntingt)* 1998;12:99-102.
7. Shirasaka T, Nakano K, Takechi T, Satake H, Uchida J, Fujioka A, Saito H, Okabe H, Oyama K, Takeda S, et al. Antitumor activity of 1 M tegafur-0.4 M 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine-1 M potassium oxonate (S-1) against human colon carcinoma orthotopically implanted into nude rats. *Cancer Res* 1996;56:2602-2606.
8. Shirasaka T, Shimamoto Y, Fukushima M. Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res* 1993;53: 4004-4009.
9. Horikoshi N, Mitachi Y, Sakata Y. S-1, new oral fluoropyrimidine is very active in patients with advanced gastric cancer (early phase II study). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:466.

10. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, Sugimachi K, Mitachi Y, Taguchi T. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur 0.4 M gimestat1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1715-1720.
11. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, Hasegawa K. Phase II Study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology* 2000;58:191-197.
12. Chollet P, Schoffski P, Weigang-Kohler K, Schellens JHM, Cure H, Pavlidis N, Grunwald V, Boef RD, Wanders J, Fumoleau P. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naive patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC early clinical study group (ECSG). *Eur J Cancer* 2003;39:1264-1270.
13. den Brande JV, Schoffski P, Schellens JHM, Roth AD, Duffaud F, Weigang-Kohler K, Reinke F, Wanders J, De Boer RF, Vermorken JB, et al. EORTC early clinical studies group early phase II trial of S-1 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;88:648-653.
14. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, Bleiberg H, Reis H, Korsten F, Conroy T, Fickers M, Leyvraz S, Buyse M. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin. A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European organization for research and treatment of cancer gastrointestinal tract group. *J Clin Oncol* 1991;9:827-831.
15. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, Planker M, Santos JG, Piedbois P, Paillot B, et al. Final results of a 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: a trial of the European organization for research and treatment of cancer gastrointestinal tract group. *J Clin Oncol* 2000;18:2648-2657.
16. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saiot H, Yamamichi N, Miyata Y, Ikeda N, Yamamoto S, 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: the Japan clinical oncology group study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-59.
17. Heggie GC, Sommadossi JP, Cross DS, Huster WJ, Diasio RB. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. *Cancer Res* 1987;47:2003-2006.
18. Diasio RB. The role of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) modulation in 5-FU pharmacology. *Oncology* 1998;12:23-27.
19. Sakaguchi Y, Kabashima A, Okita K, Ojima Y, Yamamura S, Nishizaki T, Tashiro H, Matsusaka T. Long-term outcome of S-1 and cisplatin combination therapy inpatients with advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005;8:111-116.
20. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Pazdur R, Dumas P, Ajani JA. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 1999;229:303-308.
21. Kinoshita T, Nashimoto A, Yamamura Y, Okamura T, Sasako M, Sakamoto J, Kojima H, Hiratsuka M, Arai K, Saienji M, et al. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 (TS-1; tegafur, gimeracil, oteracil potassium) for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2004;7:104-109.
22. Kawai H, Ohtsu A, Boku N, Hamamoto Y, Nagashima F, Muto M, Sano Y, Mera K, Yano T, Doi T, et al. Efficacy and safety profile of S-1 in pateints with metastatic gastric cancer in clinical practice: results from a post- marketing surgery. *Gastric Cancer* 2003;6(suppl 1):19-23.
23. Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, Shimada Y, Sakata Y, Mitachi Y, Taguchi T. An early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. *Oncology* 1999;57:202-210.
24. Chung YS, Yamashita Y, Inoue T, Matsuoka T, Nakata B, Onoda N, Maeda K, Sawada T, Kato Y, Shirasaka T, et al. Continuous infusion of 5-fluorouracil and low dose of cisplatin infusion for the treatment of advanced and recurrent gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1997;80:1-7.
25. Scanlon KJ, Newman EM, Lu Y, Priest DG. Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:8923-8925.
26. Pozzo C, Barone C, Szanto J, Padi E, Peschel C, Bukki J, Gorbunova V, Valvere V, Zaluski J, Biakhov M, et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:1773-1781.
27. Pozzo C, Barone C, Szanto J, Padi E, Peschel C, Bukki J. Irinotecan in combination with 5-FU and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Am Oncol* 2004;12:1773-1781.
28. Takiuchi H, Narahara H, Tsujinaka T, Gotoh M, Kawabe S, Katsui K, Iishi H, Tatsuta M, Fujitani K, Furukawa H, et al. Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group (OGSG) Phase I Study of S-1 combined with irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancer (OGSG 0002) *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:520-525.
29. Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Ando J, Matsui J, Suzuki K, Ikeda T, Inoue Y, Adachi K. Schedule-dependent interaction between paclitaxel and 5-fluorouracil in human carcinoma cell lines in vitro. *Br J Cancer* 1996;74:704-710.
30. Hokita S, Aikou T, Miyazono F, Ishigami S, Aridome K, Maenohara S, Saihara T, Suenaga K, Nomura H, Maeda S, et al. A phase I combination chemotherapy study of biweekly paclitaxel and S-1 administration in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;DOI 10.1007/s00280-005-0122-4.

= Abstract =

Efficacy and Safety Profile of TS-1 or TS-1/CDDP in Patients with Advanced Gastric Cancer

Taekyung Ha, M.D. and **Sung Joon Kwon, M.D.**

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

Purpose: Although several chemotherapy regimens used against advanced gastric cancer (AGC) have been studied extensively in an attempt to further improve the prognosis of patients, to date, no standard chemotherapeutic regimens have been established. The aim of this study was to determine the anti-tumor efficacy and safety of TS-1 or TS-1 plus cisplatin (CDDP).

Material and Methods: We treated 78 patients with AGC either with 80 mg/m² of TS-1 for 28 days, which was followed by a 2-week rest, or with 80 mg/m² of TS-1 for 21 days and 60 mg/m² of CDDP on day 8 every 5 weeks.

Results: Tumor response rates in the neoadjuvant chemotherapy group and in the recurrent or post-palliative surgery group were 87.5% and 32.4%, respectively, and they were 28.6% and 48.4%, respectively, in the TS-1 group and the TS-1 plus CDDP group. The survival rates in the recurrent and the post-palliative surgery group were significantly different according to the degree of tumor response (P=0.0016), but the one-year survival rates according to the kinds of regimens (TS-1 or TS-1/CDDP group) were not significantly different. The incidences of grade 3 or 4 adverse effects in the TS-1 and the TS-1/CDDP groups were 14.3% and 36.8%, respectively.

Conclusion: The anti-tumor efficacy and safety of TS-1 and TS-1 plus CDDP in Korean patients with AGC seemed to be high with modest adverse effects, thus suggesting the possible use of this regimen as a standard chemotherapy for gastric cancer. (*J Korean Gastric Cancer Assoc 2006;6:139-145*)

Key Words: Gastric cancer, Chemotherapy, TS-1