

기관고유연구사업 최종보고서

(과제번호 : 0710650)

재발성 혹은 전이성 위암의 새로운 고식적 항암화학요법
protocol 개발

Development of New Protocols for Palliative
Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Gastric Cancer

과제책임자 : 박 숙 련

국 립 암 셴 터

(뒷면)

(측면)

<p data-bbox="279 1149 1093 1249">1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구 사업 최종보고서입니다.</p> <p data-bbox="279 1328 1093 1485">2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.</p> <p data-bbox="539 1552 837 1592">(14 pont, 고딕체)</p> <p data-bbox="643 1783 722 1861">↑ 6cm ↓</p>	<p data-bbox="1206 454 1262 577">↑ 5cm ↓</p> <p data-bbox="1206 689 1238 824">과 제 명</p> <p data-bbox="1206 1451 1238 1686">국 립 암 센 터</p> <p data-bbox="1206 1753 1262 1877">↑ 3cm ↓</p>
--	---

제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “재발성 혹은 전이성 위암의 새로운 고식적
항암화학요법 protocol 개발” 과제의 결과보고서로 제출합니다.

2009. 12. 31

국립암센터

과 제 책 임 자 : 박숙련

연 구 원 : 김노경

” : 박영이

” : 김영우

” : 류근원

” : 이준호

” : 이종석

” : 공선영

” : 이종렬

” : 김민주

” : 국명철

” : 조수정

” : 박영란

” : 조효진

목 차

< 요약 문 >

한글

영문

1. 연구의 최종목표	1
2. 연구의 내용 및 결과	1
3. 연구결과 고찰 및 결론	29
4. 연구성과 및 목표달성도	33
5. 연구결과의 활용계획	37
6. 참고문헌	37
7. 첨부서류	38

< 요약 문 >

연구분야(코드)	I-2	과제번호	0710650
과제명	재발성 혹은 전이성 위암의 새로운 고식적 항암화학요법 protocol 개발 (Development of new protocols for palliative chemotherapy in recurrent or metastatic gastric cancer)		
연구기간/연구비 (천원)	합계	2007년 6월 1일 ~ 2009년 12월 31일	198,000
	1차년도	2007년 6월 1일 ~ 2007년 12월 31일	30,000
	2차년도	2008년 1월 1일 ~ 2008년 12월 31일	68,000
	3차년도	2009년 1월 1일 ~ 2009년 12월 31일	100,000
과제책임자	성명	박숙련	주민등록번호
	전화번호	031-920-1609	전자우편
			sukryun73@ncc.re.kr
색인단어	국문	재발성 혹은 전이성 위암, 임상 시험, 항암화학요법	
	영문	recurrent or metastatic gastric cancer, clinical trial, chemotherapy	
<p>◆ 연구목표</p> <p><최종목표> 임상시험을 통해 재발성 혹은 전이성 위암에서 새로운 고식적 항암화학요법 프로토콜 개발</p> <p><당해년도 목표></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 재발성 혹은 전이성 위암에서 새로운 고식적 항암화학요법 임상 시험 시행 2) 유전적 다형성과 항암제 대사 효소 mRNA와 단백질 발현 정도와 임상적 치료 결과와의 상관 관계 연구 시행 			
<p>◆ 연구내용 및 방법</p> <p>1) 기존 임상시험 지속 시행 및 임상자료의 수집</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) IIT: 5개 과제 지속 수행, 2개 과제 피험자 등록 완료 & 자료 지속 수집 (2) SIT: 6개 과제 지속 수행, 5개 과제 피험자 등록 완료 & 자료 지속 수집 <p>2) 기존 임상시험의 연구실적 발표</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 총 6개 논문을 책임 혹은 제1저자로 해외 유명 저널에 발표함 (2) 총 15개 논문을 공동저자로 해외 유명 저널에 발표함 (3) 총 4개 논문을 책임 혹은 제1저자로 해외 유명 저널에 투고하여 현재 review 혹은 revision중임 <p>3) 연구자 주도임상시험의 기획</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 위암을 대상으로 총 5개 과제 개발 하여 임상시험 진행 중이며, 이 중 1개는 다기관 공동 연구로 확대 진행 하고 있음 <p>4) 신 치료법의 적용을 위한 수탁임상시험과제 수행</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 신 치료법을 적용한 2개의 phase I global trial에 참여하여 임상시험 진행 중 <ul style="list-style-type: none"> - Phase I study of sunitinib malate in combination with cisplatin/capecitabine or oxaliplatin/capecitabine in patients with advanced gastric cancer - Phase I study of axitinib in combination with cisplatin/capecitabine in patients with advanced gastric cancer (2) 신 치료법을 적용한 1개의 phase I trial에 참여 결정 & IRB 통과 			

- A I/II clinical trial to determine recommended dose and to assess the efficacy, safety and pharmacokinetic profile of oral paclitaxel in patients with advanced/metastatic or recurrent gastric cancer (2009년 12월 등재 시작 예정으로 준비 단계)
- (3) 신 치료법을 적용한 1개의 새로운 phase II trial에 참여 예정
 - Phase II study of olaparib in gastric cancer
- (4) 신 치료법을 적용한 기존 phase II or phase III 4개 과제 진행 중임

5) 항암화학요법 치료 결과예측을위한 지표 개발 연구 수행

- (1) S-1, docetaxel, cisplatin, irinotecan 등의 항암화학요법의 대사 및 내성과 관련된 유전자들의 유전적 다형성 연구, 중앙 조직에서의 mRNA, 단백질 발현 연구 수행

◆ 연구성과

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
SCI 논문 편수	6/4	150
IF 합	25.916/16	162
기타 성과	현재 2개의 논문이 각각 Ann Surg Oncol (IF 3.898)와 Cancer Chemother Pharmacol (IF 2.740)에 submission되어 revision중이며 다른 2개의 논문이 J Clin Oncol (IF 17.157)와 Cancer (IF5.238)에 submission되어 있음	

* 약동학적 분석과 관련된 논문 1편 현재 준비 중이며 치료법과 관련된 생존율과 CYP2A6 유전자 다형성을 포함하는 논문 3편은, 치료 종료 후 추적 관찰을 요하므로 2010년과 2011년 경 발표가 가능할 것으로 생각됨.

-정성적 성과

1) 진료적인 측면

- 위암의 새로운 항암화학요법을 개발하여 위암환자의 생존율 및 삶의 질 증가
- 항암제의 치료결과와 대사효소의 유전적 다형성/단백질 발현과의 연관성연구를 통한 맞춤 치료 개발

2) 지식 및 기술적 측면

- 재발성 혹은 전이성 위암의 새로운 항암화학요법 개발
- 항암제의 치료 효과 및 부작용과 대사 효소의 유전적 다형성/단백질발현과의 연관성 규명
- 논문 발표를 통하여 세계적인 암 진료 및 치료 기관으로서의 입지 마련

**◆ 참여연구원
(최종연도 참여인원)**

	성명	박숙련, 김노경, 박영이, 김영우, 류근원, 이준호, 이종렬, 조수정, 김민주, 이종석, 공선영, 박소윤, 조효진, 박영란
	주민등록번호	

Project Summary

Title of Project	Development of new protocols for palliative chemotherapy in recurrent or metastatic gastric cancer
Key Words	recurrent or metastatic gastric cancer, clinical trial, chemotherapy
Project Leader	Sook Ryun Park
Associated Company	
<p>◆ Objective</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) To develop the new palliative chemotherapy in recurrent or metastatic gastric cancer 2) To predict of treatment outcomes of chemotherapy through the association study between genetic polymorphisms or mRNA/protein expression of metabolic enzymes of chemotherapeutic agents and clinical outcomes <p>◆ Methods</p> <p>1) Performance of clinical trials</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Investigator-initiate trial: a total of 5 clinical trials (2) Sponsor-initiated trial: a total of 6 clinical trials <p>2) Publication of results of clinical trials</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) As a corresponding author or first author: a total of 6 SCI journals (2) As a coauthor: a total 15 of SCI journals (3) As a corresponding author or first author: a total of 4 SCI journals–in submission or revision <p>3) Design or performance of investigator-initiated clinical trials</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Currently, a total of 3 clinical trials are ongoing and among them, one clinical trial is been performed in the multi-institutional setting <p>4) Clinical trials using new agents</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Two phase I global trials -ongoing <ul style="list-style-type: none"> - Phase I study of sunitinib malate in combination with cisplatin/capecitabine or oxaliplatin/capecitabine in patients with advanced gastric cancer - Phase I study of axitinib in combination with cisplatin/capecitabine in patients with advanced gastric cancer (2) One multicenter phase I trial - IRB approval and initiation <ul style="list-style-type: none"> - A I/II clinical trial to determine recommended dose and to assess the efficacy, safety and pharmacokinetic profile of oral paclitaxel in patients with advanced/metastatic or recurrent gastric cancer (3) One global phase II trial - preparing IRB submission <ul style="list-style-type: none"> - Phase II study of olaparib in gastric cancer (4) Four ongoing phase II or phase III trials using new agents 	

5) Development of predictors for treatment outcomes of chemotherapy

(1) Evaluation of association between genetic polymorphisms or expression of mRNA and proteins of metabolic enzymes of chemotherapy including S-1, docetaxel, cisplatin, or irinotecan and treatment outcomes

◆ Achievement

1. Quantitative

구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
SCI 논문 편수	6/4	150
IF 합	25.916/16	162
기타 성과	현재 2개의 논문이 각각 Ann Surg Oncol (IF 3.898)와 Cancer Chemother Pharmacol (IF 2.740)에 submission되어 revision중이며 다른 2개의 논문이 J Clin Oncol (IF 17.157)와 Cancer (IF5.238)에 submission되어 있음	

* 약동학적 분석과 관련된 논문 1편 현재 준비 중이며 치료법과 관련된 생존율과 CYP2A6 유전자 다형성을 포함하는 논문 3편은, 치료 종료 후 추적 관찰을 요하므로 2010년과 2011년 경 발표가 가능할 것으로 생각됨.

2. Qualitative

1) Clinical practice

- Improvement of patients' survival and quality of life through developing the new chemotherapy in recurrent or metastatic gastric cancer
- Development of personalized therapy through the study of genetic polymorphisms or protein expression of metabolic enzymes

2) Knowledge

- Development of the new chemotherapy in recurrent or metastatic gastric cancer
- Evaluation of the association between genetic polymorphisms or protein expression and treatment outcomes of chemotherapy
- Presentation of research at the international academic meeting

1. 연구의 최종목표

<최종목표>

임상시험을 통해 재발성 혹은 전이성 위암에서 새로운 고식적 항암화학요법 프로토콜 개발

<당해연도목표>

- 1) 재발성 혹은 전이성 위암에서 새로운 고식적 항암화학요법 임상시험의 시행
- 2) 유전적 다형성과 항암제 대사 효소 mRNA와 단백질 발현 정도와 임상적 치료 결과와의 상관관계 연구 시행

2. 연구의 내용 및 결과

2.1. 개발된 과제 수 및 등재 환자 수

연구 수행 명	개발된 과제 수				등재된 환자 수			
	2001년 ~ 2004년	2005년 ~ 2008년	2009년 (~10/31)	계	2001년 ~ 2004년	2005년 ~ 2008년	2009년 (~10/30)	계
신약의 제1상 임상시험	1	2	1	4	33	31	13	77
새로운 복합항암화 학요법의 제2상 임상시험	4	5	1	10	156	329	127	612
외부수탁과제	2	5	0	7	10	222	26	258
다기관임상연구	0	4	2	6	0	59	33	92
계	7	16	4	27	199	641	199	1,039

2.2. 개발된 임상 시험 진행 현황 및 연구 실적 현황

연구 수행 명	번호 (NCCCTS)	IRB승인일 치료시작일	제 목	실제/목표 환자수(명)	비고
	107	2004.07.26 2004.09.16	Phase I study of S-1 combined with weekly docetaxel in patients with metastatic gastric carcinoma	33/not defined	임상시험종료 06' GI ASCO 발표 06' 대한암학회 발표 08' Br J Cancer 저널 발표
	166	2006.01.25 2006.09.18	A phase I and pharmacokinetic study of S-1 combined with irinotecan and oxaliplatin in advanced gastrointestinal	23/ not defined	임상시험종료 07' 대한암학회 발표 08' ASCO 발표 논문준비중

신 약 의 제1상 임상시험	303	2007.12.17 2008.06.23	malignancy A phase I study of sunitinib malate in combination with cisplatin/capecitabine or oxaliplatin/capecitabine in patients with advanced gastric cancer	19/20 (경쟁적 등재)	진행 중
	391	2009.03.30 2009.06.23	A phase I study of axitinib in combination with cisplatin/capecitabine in patients with advanced gastric cancer	2/10 (경쟁적 등재)	진행 중
새 로 운 복합항암 화학요법의 제2상 임상시험	008	2001.09.11 2002.11.07	Phase II study of docetaxel and irinotecan as second-line treatment for advanced gastric cancer	5/52	임상시험자진철회 (slow enrolment rate)
	009	2001.09.11 2001.11.03	Phase II study of low-dose docetaxel/fluorouracil/cisplatin in metastatic gastric carcinoma	47/45	임상시험종료 04' ESMO 발표 04' 대한암학회 발표 05' Am J Clin Oncol 저널발표
	021	2001.11.12 2001.12.11	Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer	55/55	임상시험종료 04' ASCO발표 05' Am J Clin Oncol 저널발표
	075	2003.11.24 2003.12.09	Phase II study of docetaxel and irinotecan combination chemotherapy in metastatic gastric carcinoma	49/48	임상시험종료 05' GI ASCO 발표 06' Br J Cancer 저널 발표
연구 수행 명	번호 (NCCCTS)	IRB승인일 치료시작일	제 목	실제/목표 환자수(명)	비고
	107	2004.07.26 2005.10.12	Phase II study of S-1 combined with weekly docetaxel in patients with metastatic gastric carcinoma	52/52	임상시험종료 07' AACR 발표 08' Br J Cancer 저널 발표
	264	2007.05.21 2007.06.27	A phase II study of S-1 combined with irinotecan and oxaliplatin in recurrent or metastatic gastric carcinoma	44/44	임상시험종료 08' ASCO 발표 08' 대한암학회, ESMO 발표 JCO 저널 in submission
	190	2006.06.01	Phase II study of	44/44	등재완료, F/U중

새로운 복합항암 화학요법 의 제2상 임상시험		2006.10.27	perioperative S-1 plus docetaxel in patients with localized advanced gastric cancer		
	263	2007.05.21 2007.05.28	A randomized phase II study of S-1 versus capecitabine as first-line chemotherapy in the elderly and/or poor performance status patients with recurrent or metastatic gastric cancer	93/96	진행 중
	265	2007.05.21 2007.07.10	A randomized phase II study of continuous or intermittent S-1 combined with oxaliplatin in recurrent or metastatic gastric carcinoma	193/250	진행 중
	296	2007.11.19 2008.11.17	A randomized phase II study of docetaxel vs. docetaxel plus csiplatin vs. docetaxel plus S-1 as second-line chemotherapy after cisplatin plus S-1 or capecitabine in metastatic gastric cancer	30/144	진행 중
다기관 임상연구	114	2005.11.25 2005.12.13	A randomized multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer	5/10 (경쟁적 등재)	임상시험종료 07' 대한암학회발표 07' ASCO 발표 08' Br J Cancer 저널 발표
	125	2005.04.06 2005.04.11	Phase II study of biweekly paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy in advanced gastric cancer: Korea Japan Collaborative Study Group Trial	2/2 (경쟁적 등재)	임상시험종료 07' Jpn J Clin Oncol 저널 발표
연구 수행 명	번호 (NCCCTS)	IRB승인일 치료시작일	제 목	실제/목표 환자수(명)	비고
	127	2005.04.25 2005.05.02	REGATE - Registry of Gastric Cancer Treatment Evaluation	44/42	임상시험종료 07' ASCO 발표
	250	2007.02.26 2007.04.11	A phase II trial of first-line cetuximab in combination with oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin in	8/40 (경쟁적 등재)	임상시험종료 08' GI ASCO 발표 09' Br J Cancer저널 발표

다기관 임상연구			patients with recurrent or metastatic gastric cancer		
	395	2009.03.16 2009.04.09	Investigation of association between UGT1A polymorphisms and irinotecan toxicity in Korean patients with advanced colorectal & gastric cancer treated with FOLFIRI regimen	23/40 (경쟁적 등재)	임상시험진행 중
	397	2009.04.06 2009.06.01	Trial of 3-weekly versus 5-weekly schedule of S-1 plus cisplatin in gastric cancer	10/40 (경쟁적 등재)	임상시험진행 중
외부 수탁 과제	051	2002.10.31 2002.12.11	A multi-centre, late phase II clinical trial of Genexol (paclitaxel) and cisplatin for patients with advanced gastric cancer	6/5 (경쟁적 등재)	임상시험종료 04' OncolRep 저널 발표
	067	2003.07.01 2003.10.17	Pemetrexed and cisplatin in patients with advanced gastric cancer: a Korean cancer study group multicenter phase II study	4/10 (경쟁적 등재)	임상시험종료 06' ASCO 발표 08' Cancer C h e m o t h e r Pharmacol 저널 발표
	189	2006.04.17 2006.08.29	An open-label randomized multicentre phase II study of trastuzumab in combination with a fluoropyrimidine and cisplatin versus chemotherapy alone as first-line therapy in patients with HER2 positive advanced gastric cancer	46/60 (경쟁적 등재)	등재완료, F/U중 08' GI ASCO 발표 09' ASCO 발표
	번호 (NCCCTS)	IRB승인일 치료시작일	제 목	실제/목표 환자수(명)	비고
	284	2007.08.20 2008.02.20	A double blind, randomized, multicenter, phase III study of bevacizumab in combination with capecitabine and cisplatin versus placebo in combination with capecitabine and cisplatin, as first-line therapy in patients with advanced gastric	28/30 (경쟁적 등재)	등재완료, F/U중

외부 수탁 과제			cancer		
	180	2006.03.20 2006.08.02	A phase III study of comparing adjuvant chemotherapy consisting of capecitabine/oxaliplatin versus surgery alone in patients with stage II (T1N2, T2N1, T3N0), IIIa (T2N2, T3N1, T4N0), and IIIb (T3N2) gastric adenocarcinoma	154/150	등재완료, F/U중
	229	2006.11.20 2007.07.06	A multicenter, single-arm, phase 2 study of single-agent vinflunine in the second-line treatment of patients with gastric cancer	3/6	임상시험 조기 종료 (sponser: drug development issue)
315	2008.07.17 2008.12.16	A randomized phase II study of PEP02, irinotecan, or docetaxel as a second line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma	17/8	등재완료, F/U중	

2.3. 기존 연구자 주도 임상 시험의 지속 시행

2.3.1. Phase I/II Study of S-1 Combined with Weekly Docetaxel in Patients with Metastatic Gastric Carcinoma

(1) 대상 환자

- 조직학적으로 확진된 전이성 위암
- 18세 이상
- ECOG 수행 능력 0-2
- RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)로 measurable lesion
- 적합한 주요 장기 기능:
 Absolute neutrophil count $\geq 1,500/\text{mm}^3$, Platelet $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 혈중 빌리루빈 \leq 정상상한치, AST/ALT $\leq 2.5 \times$ 정상상한치
 혈중 크레아티닌 \leq 정상상한치
- Phase II: 재발성 혹은 전이성 위암에 대해 이전 항암화학요법 치료병력이 없음
 Phase I: 이전의 2개의 항암화학요법까지 허용함 (단, taxane이나 S-1치료는 제외)
- 심각한 다른 내과적 질환이 없어야 함

(2) 치료 방법

- S-1 bid days 1-14, docetaxel day 1, 8, every 3 weeks, 최대 12주기까지
- Phase I: 특정 용량 단계에 최소 1/3 환자에서 1주기동안 용량제한 독성 (dose-limiting toxicity)이 나타날 때 까지 용량을 증가시킴 (표 1)
- Phase II: phase I에서 결정된 권장 용량 (recommended dose)을 사용

표 1. 용량 단계

용량 단계	S-1 (mg/m ² /day)	Docetaxel (mg/m ²)
1	60	25
2	70	25
3	70	30
4	80	30
5	80	35
6	90	35
7	90	40

* S-1은 하루 두 번으로 나누어 투여되고, docetaxel은 day 1, day 8에 투여됨

(3) 치료 효과 및 독성 평가

- 항암화학요법 매 2주기마다 컴퓨터 단층촬영 시행하여 종양 반응 평가
- 매 주기마다 NCI-CTC version 2.0으로 독성 평가
- 용량 제한 독성의 정의: 1주기 동안 발생하는
 - 7일 이상 지속되는 4도의 neutropenia
 - 3/4도의 febrile neutropenia 혹은 infection with neutropenia
 - 4도의 thrombocytopenia 혹은 3/4도의 출혈을 동반하는 3도의 thrombocytopenia
 - 3/4도의 비혈액학적 독성
 - 1주기동안 계획된 항암화학요법의 75%이상을 받지 못한 경우

(4) CYP2A6 유전적 다형성 연구

- 말초 혈액 채취: CYP2A6 유전적 다형성과 치료 결과와의 연관성 평가

(5) 대상 환자 수 (phase II)

- 본 연구는 Simon's two-stage optimal design을 이용하여 $P_0=0.3$, $P_1=0.5$, α -error=0.05, β -error=0.2로 가정하였음
- 1단계에서 15명의 환자 중 5명 이하의 환자가 반응을 보이면 치료가 효과적이지 않다는 결론과 함께 임상 시험을 중단하게 됨. 그렇지 않은 경우에는 2단계로 진행하여 총 46명의 환자가 등록됨. 46명 중 19명 이상의 환자가 반응을 보이면 치료가 효과적인 것으로 결론을 내림. 10%의 follow-up loss rate를 고려하여 총 52명의 환자가 필요하였음

(6) 결과

1) 환자 등재 및 baseline characteristics

- phase I에 총 30명, phase II에 총 52명의 환자가 등재됨
- 환자의 중앙 연령은 phase I, II 각각 50세 (범위 27-71), 53세 (범위 23-70)였음 (표 2)

표 2. 등재된 환자의 임상적 특징

Characteristic	Phase I	Phase II
No. of patients	30	52
Median age, years (range)	50 (27-71)	53 (23-70)
Gender		
Male	20 (66.7%)	38 (73.1%)
Female	10 (33.3%)	14 (26.9%)
ECOG performance status		
0	2 (6.7%)	3 (5.8%)
1	28 (93.3%)	49 (94.2%)
Metastatic organ site		
Abdominal lymph node	25 (83.3%)	49 (94.2%)
Peritoneum	19 (63.3%)	26 (50.0%)
Liver	8 (26.7%)	18 (34.6%)
Others	14 (46.7%)	13 (25.0%)
No. of metastatic organ site		
1	4 (13.3%)	7 (13.5%)
2	17 (56.7%)	23 (44.2%)
≥3	9 (30.0%)	22 (42.3%)
Prior treatment		
Total gastrectomy	1 (3.3%)	0 (0%)
Subtotal gastrectomy	2 (6.7%)	3 (5.8%)
Adjuvant 5-FU + MMC	3 (10.0%)	0 (0%)
Adjuvant doxifluridine + RT	1 (3.3%)	0 (0%)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; 5-FU = 5-fluorouracil; MMC = mitomycin C; RT = radiotherapy.

2) 용량제한 독성과 최대 허용량 (maximum tolerated dose), 권장용량 (recommended dose)

■ 제1단계 용량에서 6명 중 1명에서 용량제한 독성 (3도 AST 상승)을 보였고 이후 제7 단계 용량까지는 각각 첫 3명에서 용량제한 독성이 없었음. 제 7 용량단계에서 3명 중 2명에서 용량제한 독성을 (3도의 febrile neutropenia, 3도의 infection with neutropenia) 보였고 이후 제 6단계 용량으로 감소시켜 3명을 더 등재하였을 때 2명에서 용량제한 독성 (3도의 설사/피로, 3도의 febrile neutropenia)을 보임. 제 5단계 용량으로 감소시켜 3명을 더 등재하였을 때 1명에서 용량제한 독성 (위천공)을 보임으로써 제 6 단계 용량을 최대 허용량으로, 제 5단계 용량을 phase II 연구를 위한 권장 용량으로 결정하였음

3) phase II 연구의 치료 효과

■ 51명의 중양 반응 평가가능한 환자 중 2명 (3.9%)은 완전 관해를, 32명 (62.7%)은 부분 관해를 보여 전체 중양 반응율은 66.7% (95% 신뢰구간 53.8-79.6%)였음

- 13.1개월의 중앙 추적관찰기간 동안 중앙 질병 무진행기간 (time to progression)은 6.5개월 (95% 신뢰구간 4.9-8.1개월), 전체 생존기간은 13.7개월 (95% 신뢰구간 9.9-17.5개월)이었음 (그림 1)

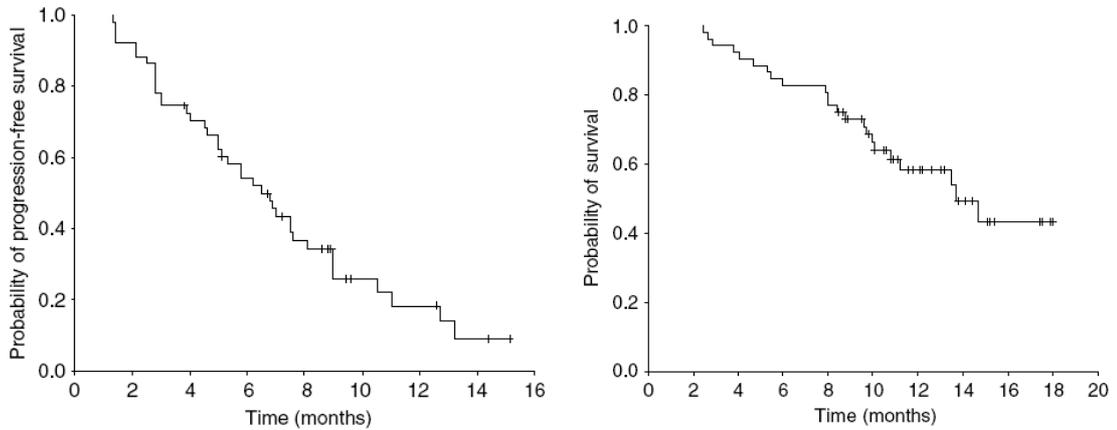


그림 1. 질병 무진행 기간과 전체 생존을 곡선

4) phase II 연구의 치료 독성

- 51명의 치료 독성 평가가능한 환자 중 3/4도의 neutropenia는 15명 (29.4%)에서 발생하였고 3/4도의 febrile neutropenia 혹은 infection with neutropenia는 10명 (19.6%)에서 발생하였음 (표 3)
- 가장 흔한 3/4도의 비혈액학적 독성은 infection without neutropenia (15.7%), 피로 (9.8%), 변비 (5.9%), 구내염 (5.9%) 순이었음 (표 3)

표 3. 항암화학요법의 독성 (N=51)

	NCI-CTC Grade							
	1		2		3		4	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Hematological								
leukopenia	14	27.5	7	13.7	12	23.5	3	5.9
Neutropenia	13	25.5	8	15.7	9	17.6	6	11.8
Thrombocytopenia	2	3.9	0	0	0	0	0	0
Anemia	22	43.1	25	49.0	3	5.9	0	0
Non-hematological								
Stomatitis	20	39.2	21	41.2	3	5.9	0	0
Anorexia	24	47.1	24	47.1	1	2.0	0	0
Nausea	20	39.2	16	31.4	1	2.0	-	-
Vomiting	16	31.4	9	17.6	0	0	0	0
Diarrhea	25	49.0	12	23.5	2	3.9	0	0
Hand-foot syndrome	5	9.8	2	3.9	1	2.0	-	-
Alopecia	21	41.2	30	58.8	-	-	-	-
Infection without neutropenia	0	0	11	21.6	8	15.7	0	0
Febrile neutropenia/infection	-	-	-	-	9	17.6	1	2.0

with neutropenia								
Peripheral neuropathy	34	66.7	3	5.9	1	2.0	0	0
Fatigue	24	47.1	19	37.3	5	9.8	0	0
Pneumonitis	0	0	0	0	1	2.0	1	2.0
AST/ALT elevation	15	29.4	5	9.8	2	3.9	0	0
Hyperbilirubinemia	6	11.8	4	7.8	0	0	0	0
Nail change	16	31.4	22	43.1	-	-	-	-

2.3.2. Phase II Study of S-1 Combined with Irinotecan and Oxaliplatin in Metastatic Gastric Cancer

(1) 대상 환자

- 조직학적으로 확진된 전이성 위암
- 18세 이상
- ECOG 수행 능력 0-2
- RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)로 measurable lesion
- 적합한 주요 장기 기능:
 Absolute neutrophil count $\geq 1,500/\text{mm}^3$, Platelet $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 혈중 빌리루빈 $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$, AST/ALT $\leq 2.5 \times$ 정상상한치 (간전이의 경우, $\leq 5 \times$ 정상상한치)
 혈중 크레아티닌 \leq 정상상한치
- 재발성 혹은 전이성 위암에 대해 이전 항암화학요법 치료병력이 없음 (단, 이전의 보조 항암화학요법이 연구 등록 시점으로부터 최소 12개월 전에 완료된 경우에는 등록 가능함. 그러나 이전의 oxaliplatin이나 irinotecan 치료는 등록 불가함)
- 심각한 다른 내과적 질환이 없어야 함

(2) 치료 방법

- S-1 40 mg/m² bid days 1-14, Irinotecan 150 mg/m² day 1, oxaliplatin 85 mg/m² day 1, every 3 weeks, 최대 12주기까지

(3) 치료 효과 및 독성 평가

- 항암화학요법 매 2주기마다 컴퓨터 단층촬영 시행하여 종양 반응 평가
- 매 주기마다 NCI-CTC version 3.0으로 독성 평가

(4) UGT1A 유전적 다형성 연구

- 말초 혈액 채취: UGT1A 유전적 다형성 (UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7)과 irinotecan 치료 독성과의 연관성 평가

(5) 대상 환자 수

- 본 연구는 Simon's two-stage minimax design을 이용하여 $P_0=0.3$, $P_1=0.5$, $\alpha\text{-error}=0.05$, $\beta\text{-error}=0.2$ 로 가정하였음
- 1단계에서 19명의 환자 중 6명 이하의 환자가 반응을 보이면 치료가 효과적이지 않다는 결론과 함께 임상 시험을 중단하게 됨. 그렇지 않은 경우에는 2단계로 진행하여 총 39명의 환자가 등록됨. 39명 중 17명 이상의 환자가 반응을 보이면 치료가 효과적인 것으로

결론을 내림. 10%의 follow-up loss rate를 고려하여 총 44명의 환자가 필요하였음

(6) 결과

1) 환자 등재 및 baseline characteristics

- 2007년 6월부터 2007년 12월 까지 총 44명 (100%)의 환자가 등재됨
- 환자의 중앙 연령은 54세 (범위 27-66)였고 남자가 34명, 여자가 10명이었음 (표 4)

2) 치료 투여

- 총 393 주기가 투여되었고 median number of cycle per patient는 11 주기였음 (범위 1-12). 중앙 용량 강도 (median dose intensity)는 S-1이 333.6 mg/m²/week (계획의 89.4%), irinotecan이 47.4 mg/m²/week (계획의 94.8%), oxaliplatin이 26.9 mg/m²/week (계획의 94.9%)이었음.

표 4. 등록된 환자의 임상적 특징 (N=44)

Characteristics	Patients	
	No.	%
Sex		
Male	34	77
Female	10	23
Age		
Median	54	
Range	27-66	
ECOG Performance status		
1	42	95
2	2	5
Metastatic organ site		
Peritoneum	24	55
Liver	19	43
Abdominal distant lymph node	27	61
Ovary	6	14
Others	11	25
Number of metastatic organ site		
1	14	32
2	19	43
≥3	11	25
Disease status		
Initial metastatic	39	89
Recurrent	5	11
Prior treatment		
Total gastrectomy	4	9
Subtotal gastrectomy	1	2
Adjuvant chemotherapy	3	7

3) 항암화학요법의 독성

- 항암화학요법과 관련된 독성에 대해 평가 가능한 44명의 환자 중 29명 (66%)에서 3/4도의 neutropenia가 발생하였고, 7명 (16%)에서 3도의 febrile neutropenia가 발생하였음. 이

들은 대부분 1-2일의 짧은 기간의 발열을 동반하였고 내과적 치료로 쉽게 회복되었음. 6명 (14%)에서 3/4도의 thrombocytopenia가 발생하였으나 이와 관련된 출혈은 없었음. 가장 흔한 3도의 비혈액학적 독성은 복통 (18%), 식욕부진 (16%), 설사 (14%) 순이었고 4도의 독성은 없었음 (표 5)

표 5. 항암화학요법과 관련된 독성 (N=44)

	NCI-CTC Grade							
	1		2		3		4	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Hematological								
leukopenia	11	25	19	43	5	11	4	9
Neutropenia	7	16	7	16	21	48	8	18
Thrombocytopenia	15	34	4	9	3	7	3	7
Anemia	30	68	6	14	0	0	1	2
Non-hematological								
Stomatitis	23	52	6	14	1	2	0	0
Anorexia	16	36	21	48	7	16	0	0
Nausea	19	43	19	43	2	5	0	0
Vomiting	19	43	14	32	2	5	0	0
Diarrhea	17	39	15	34	6	14	0	0
Hand-foot syndrome	8	18	0	0	0	0	-	-
Alopecia	19	43	22	50	-	-	-	-
Infection without neutropenia	0	0	3	7	2	5	0	0
Febrile neutropenia	-	-	-	-	7	16	0	0
Peripheral neuropathy	32	73	5	11	0	0	0	0
Fatigue	19	43	23	52	2	5	0	0
Abdominal pain	19	43	14	32	8	18	0	0
AST/ALT elevation	17	39	4	9	0	0	0	0
Hyperbilirubinemia	7	16	3	7	0	0	0	0
Infection without neutropenia	0	0	3	7	2	5	0	0

4) 중양 반응

- 등록된 44명의 환자 중 42명에서 중양 반응 평가가 가능하였음. 6명 (14%)의 환자에서 완전 관해를, 27명 (64%)의 환자에서 부분 관해를 보여 전체 중양 반응율은 79% (95% 신뢰구간 66%-91%)였음 (표 6). 그림 2는 RECIST criteria에 따라 baseline에 비해 최고 중양 병변의 감소 %를 나타내고 있음. 중양값은 -75.3%였음.
- 일차 위 병변을 가지고 있었던 39명 중 10명 (26%)은 위암병변의 완전 관해를 보였는데 이는 조직검사로 확인한 것이었음.

표 6. 항암화학요법에 대한 중앙 반응 (N=42)

	N	%
Complete response	6	14
Partial response	27	64
Unconfirmed partial response	4	10
Stable disease	2	5
Progressive disease	3	7
total	42	100

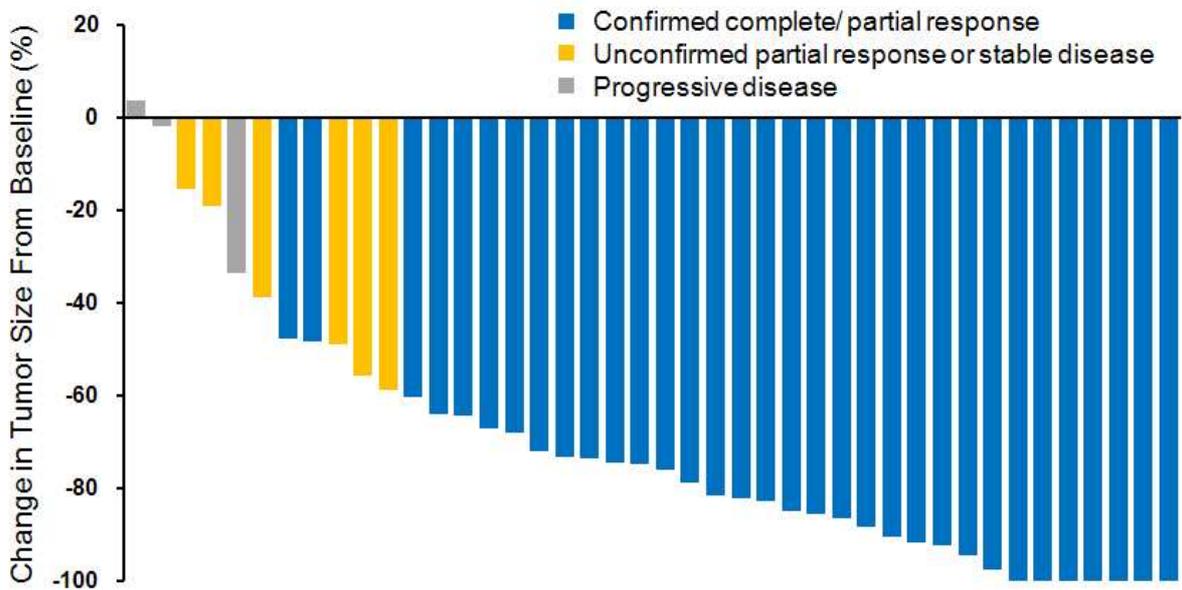


그림 2. RECIST criteria에 따라 target병변의 baseline 대비 최고 감소 %를 나타내는 waterfall plot

5) 생존기간

- 중앙 추적 관찰 기간 23.8개월 (범위, 9.9-26.4개월)동안, 중앙 질병 무진행기간 (time to progression)은 10.2개월이었고 (95% 신뢰구간 7.7-12.7개월) 중앙 생존기간은 17.6개월이었음 (95% 신뢰구간 9.0-26.2개월 (그림 3). 2년 생존율은 47.7%이었음 (95% 신뢰구간 33.0-62.4%).

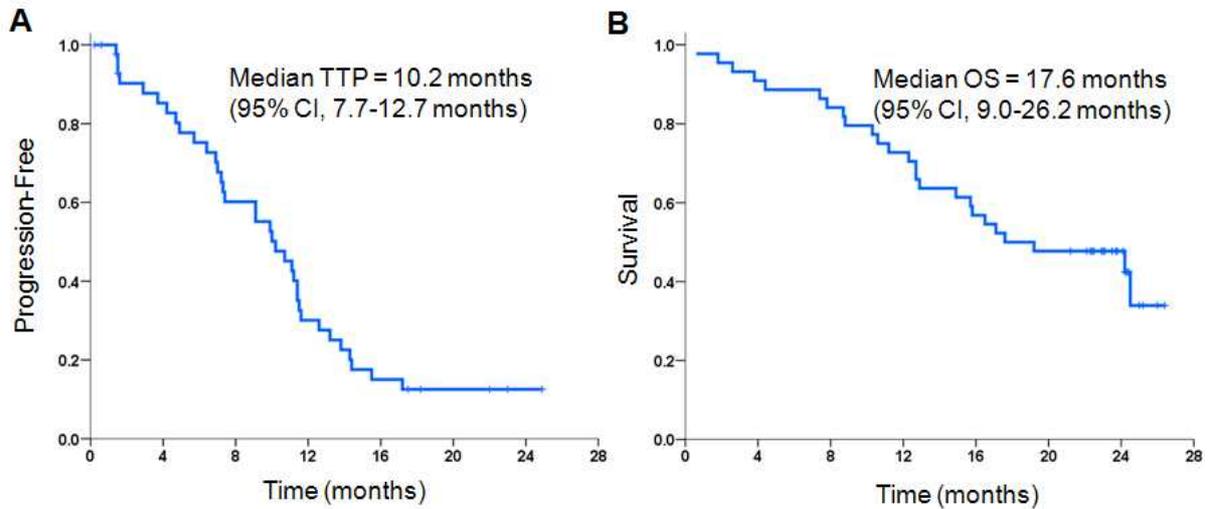


그림 3. (A) 질병 무진행 기간 (time to progression) 곡선 (B) 전체 생존률 곡선

2.3.3. A Randomized Phase II Study of Continuous or Intermittent S-1 Combined with Oxaliplatin in Recurrent or Metastatic Gastric Carcinoma

(1) 대상 환자

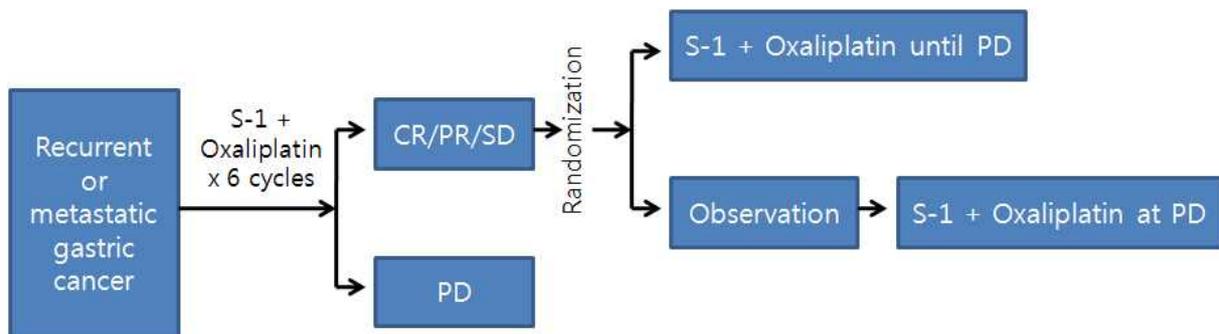
- 조직학적으로 확진된 재발성 혹은 전이성 위암
- 18세 이상
- ECOG 수행 능력 0-2
- RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)로 measurable lesion 혹은 non-measurable evaluable lesion
- 적합한 주요 장기 기능:
 Absolute neutrophil count $\geq 1,500/\text{mm}^3$, Platelet $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 혈중 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상상한치, AST/ALT $\leq 2.5 \times$ 정상상한치 (간전이의 경우, $\leq 5 \times$ 정상상한치)
 혈중 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ 정상상한치
- 재발성 혹은 전이성 위암에 대해 이전 항암화학요법 치료병력이 없음 (단, 이전의 보조 혹은 선행항암화학요법이 연구 등록 시점으로부터 최소 6개월 전에 완료된 경우에는 등록 가능함. 그러나 이전의 oxaliplatin 치료는 등록 불가함)
- 심각한 다른 내과적 질환이 없어야 함

(2) 치료 방법

- Induction chemotherapy 6주기:
 S-1 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ bid days 1-14, oxaliplatin $130 \text{ mg}/\text{m}^2$ day 1, every 3 weeks
- Induction chemotherapy 첫 6주기 후 progression 하지 않은 환자를 2 치료군으로 무작위 배정:
 (stratification factor: response to induction chemotherapy (CR/PR [incomplete response

in non-measurable evaluable disease] vs. SD), and measurable vs. non-measurable evaluable disease)

- Arm A (continuous chemotherapy): S-1 + oxaliplatin 항암치료를 질병진행 시까지 지속
- Arm B (intermittent chemotherapy): 치료중지 후 질병진행시 S-1 + oxaliplatin 재개



(3) 치료 효과 및 삶의 질 평가

- 항암화학요법 매 2주기마다 컴퓨터 단층촬영 시행하여 중앙 반응 평가
Arm B는 첫 6주기 후 치료 중단 동안 6주마다 컴퓨터 단층촬영 시행
- 삶의 질 평가: EORTC QLQ-C30, gastric module ST022 - 치료 전, 이후 2주기마다 평가

(4) CYP2A6 유전적 다형성 연구

- 말초 혈액 채취: CYP2A6 유전적 다형성과 치료 효과 및 독성과의 연관성 평가

(5) 대상 환자 수

- 본 연구의 대상 환자 수를 결정하기 위해 전이성 위암 환자를 대상으로 한, 이전의 국립 암센터 연구 자료를 참고함 (박 등, Am J Clin Oncol 2005; 28(5):433-8, 박 등, Br J Cancer 2006; 94(10):1402-6): docetaxel/irinotecan 혹은 docetaxel/5-FU/cisplatin 첫 6주기 후 진행 하지 않은 환자 중 질병이 진행할 때까지 치료를 지속한 환자들의 중앙 생존 기간은 각각 15.7개월, 17.9개월이었음. 따라서 본 연구진은 continuous chemotherapy arm (arm A)의 중앙생존기간을 17개월로 가정하였음. 더 우월한 치료를 정확히 선택하는 것에 대해 90% 확률을 가진 selection design에 근거하여, intermittent arm과 continuous arm의 hazard ratio를 1.2로 가정할 때 (각각 중앙 생존 기간 14개월과 17개월), 무작위 배정 당시 총 112명의 환자가 필요함. 첫 6주기 항암화학요법 동안 혹은 후에 진행 혹은 독성으로 탈락하는 환자의 비율을 약 40%라고 가정할 때 총 188명의 환자가 필요함. 5%의 follow-up loss rate를 고려할 때 총 198명의 환자 (각 치료군당 99명)가 필요함. 임상연구 진행 동안, 첫 6주기 항암화학요법 동안 탈락하는 환자의 비율이 실제 53%로 나와서 이에 근거하여 2009년 10월 목표 환자수를 총 250명 (각 치료군당 125명)으로 증가시킴.

(6) 결과

1) 환자 등재 및 baseline characteristics

- 2009년 12월 현재 계획된 대상 환자 250명 중 192명(76.8%)의 환자가 등록됨
- 환자의 중앙 연령은 54세 (범위 24-69)였고 남자가 122명, 여자가 70명이었음 (표 7)

표 7. 등록된 환자의 임상적 특징 (N=192)

Characteristics	Patients	
	No.	%
Patient enrolled	192	100
Sex		
Male	122	64
Female	70	36
Age		
Median	54	
Range	24-69	
ECOG Performance status		
0	6	3
1	172	90
2	14	7
Histology		
Tubular adenocarcinoma, well differentiated	13	7
Tubular adenocarcinoma, moderately differentiated	42	21
Tubular adenocarcinoma, poorly differentiated	64	33
Signet ring cell carcinoma	68	35
Others	6	3
Metastatic organ site		
Peritoneum	127	66
Liver	51	27
Distant abdominal lymph node	85	44
Lung	13	7
Number of metastatic organ site		
1	72	38
2	55	29
≥3	67	35
Prior treatment		
Subtotal gastrectomy	15	8
Total gastrectomy	20	10
Adjuvant chemotherapy	18	9

2) 치료 진행 정도

- 2009년 12월 현재 등록된 192명의 환자 중 질병의 진행 없이 induction chemotherapy 6 주기를 마친 환자는 75명이며 (intermittant arm: 37명, continuous arm: 38명), median number of cycle per patient는 4 주기였음 (총 1028 주기, 6주기 전 혹은 후에 치료 중단하여 무작위 배정되지 못한 사람: 85명)

3) 항암화학요법의 독성

- 2009년 12월 현재 항암화학요법과 관련된 독성에 대해 평가 가능한 192명의 환자 중 35명 (18.3%)에서 3/4도의 neutropenia가 발생하였고, 36명 (18.8%)에서 3/4도의 thrombocytopenia가 발생하였으나 febrile neutropenia/infection with neutropenia는 1명 (0.5%)에서만 발생하였고 G3 이상의 출혈도 9명 (4.7%)에서만 발생하였음 (표 8)

표 8. 항암화학요법과 관련된 독성 (N=192)

	NCI-CTC Grade							
	1		2		3		4	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Hematological								
leukopenia	65	33.9	34	17.7	7	3.7	0	0
Neutropenia	21	10.9	59	30.7	32	16.7	3	1.6
Thrombocytopenia	66	34.4	32	16.7	27	14.1	9	4.7
Anemia	85	44.3	83	43.2	15	7.8	1	0.5
Non-hematological								
Stomatitis	60	31.3	13	6.8	1	0.5	0	0
Anorexia	57	29.7	100	52.1	23	12.0	0	0
Nausea	93	48.4	69	35.9	5	2.6	0	0
Vomiting	46	24.0	46	24.0	6	3.1	0	0
Diarrhea	88	45.8	17	8.9	9	4.7	0	0
Constipation	99	51.6	13	6.8	0	0	0	0
Hand-foot syndrome	13	6.8	2	1.0	0	0	0	0
Alopecia	35	18.2	0	0	-	-	-	-
Infection with neutropenia	-	-	0	0	1	0.5	0	0
Infection without neutropenia	0	0	3	1.6	6	3.1	1	0.5
Febrile with neutropenia	-	-	-	-	0	0	0	0
Febrile without neutropenia	3	1.6	4	2.1	0	0	0	0
Peripheral neuropathy	132	68.8	38	19.8	10	5.2	0	0
Fatigue	80	41.7	79	41.2	25	13.0	0	0
Fluid retention	52	27.1	2	1.0	0	0	0	0
Tearing	42	21.9	8	4.2	0	0	0	0
Abdominal pain	84	43.8	59	30.8	22	11.5	0	0
Allergic (Hypersensitivity)	0	0	1	0.5	0	0	1	0.5
Skin rash	55	28.7	8	4.2	0	0	0	0
Hemorrhage	14	7.3	5	2.6	9	4.7	0	0
Perporation, GI	0	0	0	0	3	1.6	0	0

4) 중양 반응

- 2009년 12월 현재 등록된 192명의 환자 중 181명에서 measurable lesion이 있었고 이 중 160명에서 중양 반응 평가가 가능하였음. 2명의 환자에서 완전 관해를, 81명의 환자에서 부분 관해를 보여 전체 중양 반응율은 51.9%였음 (95% 신뢰구간 44.2-59.6%) (표 9).

표 9. 중앙 반응 평가 가능한 환자에서 항암화학요법에 대한 중앙 반응 (N=160)

	N	%
Complete response	2	1.3
Partial response	81	50.6
Stable disease	58	36.3
Progressive disease	19	11.9
Total	160	100

5) 생존기간

- 질병무진행기간 (time to progression): arm A (continuous chemotherapy)는 중앙값이 11.1 개월이고 arm B (intermittent chemotherapy)는 6.9개월임 ($P=0.002$) (그림 4).
- 전체 생존기간: arm A (continuous chemotherapy)는 중앙값이 22.5 개월이고 arm B (intermittent chemotherapy)는 19.7개월임 ($P=0.602$) (그림 4).

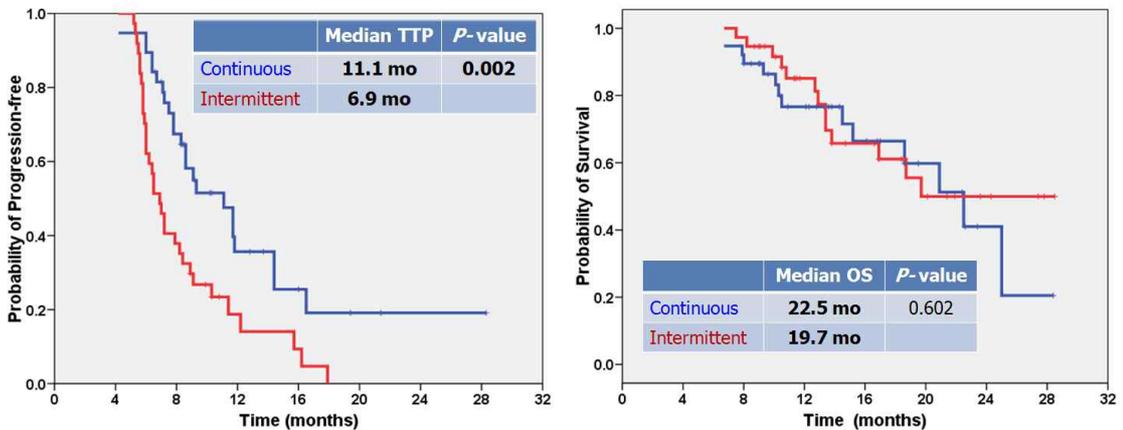


그림 4. 치료군에 따른 (A) 질병 무진행 기간 곡선과 (B) 전체 생존률 곡선

2.3.4. A Randomized Phase II Study of S-1 versus Capecitabine as First-line Chemotherapy in the Elderly and/or Poor Performance Status Patients with Recurrent or Metastatic Gastric Cancer

(1) 대상 환자

- 조직학적으로 확진된 재발성 혹은 전이성 위암
- 70-85세: ECOG 수행능력 0-2 혹은 65-69세: ECOG 수행능력 2
- ECIST로 measurable lesion
- 적합한 주요 장기 기능:

Absolute neutrophil count $\geq 1,500/\text{mm}^3$, Platelet $\geq 100,000/\text{mm}^3$

혈중 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상상한치, AST/ALT $\leq 2.5 \times$ 정상상한치 (간전이의 경우, $\leq 5 \times$ 정상상한치)

혈중 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ 정상상한치

- 재발성 혹은 전이성 위암에 대해 이전 항암화학요법 치료병력이 없음 (단, 이전의 보조 혹은 선행항암화학요법이 연구 등록 시점으로부터 최소 6개월 전에 완료된 경우에는 등록 가능함. 그러나 이전의 S-1 혹은 capecitabine 치료는 등록 불가함)
- 심각한 다른 내과적 질환이 없어야 함

(2) 치료 방법

- 두 치료군으로 무작위 배정:
(stratification factor: 70-85세 vs. 65-69세, ECOG 수행능력 (0-1 vs. 2))
 - S-1 arm: S-1 40 mg/m² bid days 1-14, every 3 weeks
 - Capecitabine arm: capecitabine 1250 mg/m² bid days 1-14, every 3 weeks

(3) 치료 효과 및 삶의 질 평가

- 항암화학요법 매 2주기마다 컴퓨터 단층촬영 시행하여 중앙 반응 평가
Arm B는 첫 6주기 후 치료 중단 동안 6주마다 컴퓨터 단층촬영 시행
- 삶의 질 평가: EORTC QLQ-C30, gastric module ST022 - 치료 전, 이후 2주기마다 평가

(4) CYP2A6 유전적 다형성 연구

- 말초 혈액 채취: CYP2A6 유전적 다형성과 S-1 치료 효과 및 독성과의 연관성 평가

(5) 대상 환자 수

- 본 연구는 open, non-comparative randomized phase II trial로서 통계적 목적을 위해 2개의 simultaneous phase II trial로 처리되었고 각 치료군에 대해 Simon's two-stage optimal design이 적용되었음. 각 치료군내에서 연구 디자인은 10%의 null hypothesis와 25%의 alternative hypothesis를 test하는 것으로 하였고 80%의 power와 5%의 alpha-error를 적용함.
- 1단계에서 18명의 환자 중 2명 이하의 환자가 반응을 보이면 치료가 효과적이지 않다는 결론과 함께 임상 시험을 중단하게 됨. 그렇지 않은 경우에는 2단계로 진행하여 각 치료군에 총 43명의 환자가 등록됨. 43명 중 8명 이상의 환자가 반응을 보이면 치료가 효과적인 것으로 결론을 내림. 10%의 follow-up loss rate를 고려하여 각 치료군당 총 48명의 환자가 필요함 (본 연구에 총 96명의 환자)

(6) 결과

1) 환자 등재 및 baseline characteristics

- 2009년 12월 현재 계획된 대상 환자 96명 중 93명(96%)의 환자가 등록됨 (S-1군에 47명, capecitabine군에 46명)
- S-1군의 중앙 연령은 72세 (범위 64-81)였고, capecitabine군의 중앙 연령은 71세 (범위 65-78)로 양 치료군 간에 차이 없었고, capecitabine군과 S-1 군에서 모두 남자 환자의 비율이 더 높았음 (표 10)

표 10. 등재된 환자의 임상적 특징

Characteristics	S-1		Capecitabine	
	No.	%	No.	%
Patient enrolled	47	100	46	100
Sex				
Male	35	74	38	82
Female	12	26	8	18
Age				
Median	72		71	
Range	64-81		65-78	
ECOG Performance status				
0	0	0	0	0
1	42	89	37	80
2	5	11	9	20
Histology				
Tubular adenocarcinoma, well differentiated	5	11	2	4
Tubular adenocarcinoma, moderately differentiated	19	40	14	30
Tubular adenocarcinoma, poorly differentiated	14	30	17	37
Signet ring cell carcinoma	4	9	9	20
Mucinous adenocarcinoma	0	0	1	2
Papillary adenocarcinoma	1	2	0	0
Others	3	6	2	4
Metastatic organ site				
Peritoneum	14	30	21	46
Liver	15	32	15	33
Abdominal lymph node	31	66	29	63
Others	15	32	18	40
Number of metastatic organ site				
1	11	25	8	18
2	12	28	14	32
≥3	20	47	22	50
Prior treatment				
Gastrectomy	12	25	10	21
Adjuvant chemotherapy	1	8	3	30

2) 치료 진행 정도

- 2009년 12월 현재 등록된 93명의 환자에서 median number of cycle per patient는 S-1군은 4주기 (범위 1-22), capecitabine군은 4주기 (범위 1-23) 였음

3) 항암화학요법의 독성

- 2009년 12월 현재 S-1군은 47명, capecitabine군은 46명의 환자에서 항암화학요법과 관련된 독성에 대해 평가 가능하였고 S-1군에서 3/4도의 Neutropenia가 2명(4.3%), capecitabine군에서 1명(2.2%)이 발생하였음. 3/4도의 Thrombocytopenia는 S-1군에서만 1명(2.1%) 발생하였음. capecitabine군에서 hand-foot syndrome이 더 흔히 발생하였음 (52.2% vs. 8.5%) (표 11)

표 11. 항암화학요법의 독성

	S-1 (n=47)				Capecitabine (n=46)			
	NCI-CTC				NCI-CTC			
	1	2	3	4	1	2	3	4
	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
Hematological								
leukopenia	10(21.3)	1(2.3)	0	0	11(19.6)	2(4.3)	0	0
Neutropenia	8(17.0)	3(6.4)	2(4.3)	0	8(17.4)	5(10.9)	1(2.2)	0
Thrombocytopenia	5(10.6)	3(6.4)	1(2.1)	0	10(21.7)	0	0	0
Anemia	20(42.6)	19(40.4)	1(2.1)	1(2.1)	30(65.2)	11(19.6)	2(4.3)	0
Non-hematological								
Stomatitis	13(27.7)	3(6.4)	0	0	11(23.9)	9(21.9)	2(4.3)	0
Anorexia	18(38.3)	14(29.8)	5(10.6)	0	23(50.0)	16(34.8)	1(2.2)	0
Nausea	14(29.8)	5(10.6)	1(2.1)	0	17(37.0)	7(15.2)	1(2.2)	0
Vomiting	11(23.4)	3(6.4)	0	0	2(4.3)	3(6.5)	0	0
Diarrhea	10(21.3)	5(10.6)	1(2.1)	0	15(32.6)	4(8.7)	2(4.3)	0
Constipation	12(25.5)	1(2.1)	0	0	16(34.8)	1(2.2)	0	0
Hand-foot syndrome	4(8.5)	0	0	-	8(17.4)	9(19.6)	7(15.2)	-
Alopecia	3(6.4)	0	-	-	4(8.7)	1(2.2)	-	-
Liver enzyme elevation	10(21.3)	4(8.5)	0	0	7(15.2)	2(4.3)	0	0
Hyperbilirubinemia	9(19.1)	3(6.4)	2(4.3)	0	5(10.9)	4(8.7)	2(4.3)	0
Infection with neutropenia	-	1(2.1)	0	0	-	1(2.2)	1(2.2)	0
Infection without neutropenia	0	2(4.3)	1(2.1)	0	0	0	0	0
Febrile with neutropenia	-	-	0	0	-	-	0	0
Peripheral neuropathy	14(29.8)	0	0	0	15(32.6)	0	0	0
Fatigue	19(40.4)	13(27.7)	6(12.8)	0	19(41.3)	13(28.3)	7(15.2)	0
Fluid retention	5(10.6)	1(2.1)	0	0	9(19.6)	2(4.3)	0	0
Tearing	17(36.2)	3(6.4)	1(2.1)	0	13(28.3)	2(4.3)	0	0
Abdominal pain	18(38.3)	10(21.3)	1(2.1)	0	16(34.8)	6(13.0)	4(8.7)	0
Skin	6(12.8)	0	0	0	4(8.7)	0	0	0
Hemorrhage	0	2(4.3)	0	0	3(6.5)	2(4.3)	0	0

4) 중양 반응

- 2009년 12월 현재 S-1군에서는 중양 반응 평가 가능한 42명 중 1명에서 완전관해를, 14명에서 부분 관해를 보여 35.7%의 반응율을 보였고, capecitabine군에서는 중양 반응 평가 가능한 42명 중 10명에서 부분 관해를 보여 23.8%의 반응율을 보였음 (표12)

표 12. 항암화학요법에 대한 종양 반응

	S-1 (n=47)	Capecitabine (n=46)
	N (%)	N (%)
Complete response	1 (2.1)	0 (0)
Partial response	14 (29.8)	10 (21.7)
Stable disease	14 (29.8)	21 (45.7)
Progressive disease	13 (27.7)	11 (23.9)
Not evaluable	5 (10.6)	4 (8.7)

5) 생존기간

- 질병무진행기간 (time to progression): S-1군은 중앙값이 4.2 개월이고 capecitabine군은 3.0개월임 ($P=0.57$) (그림 5)

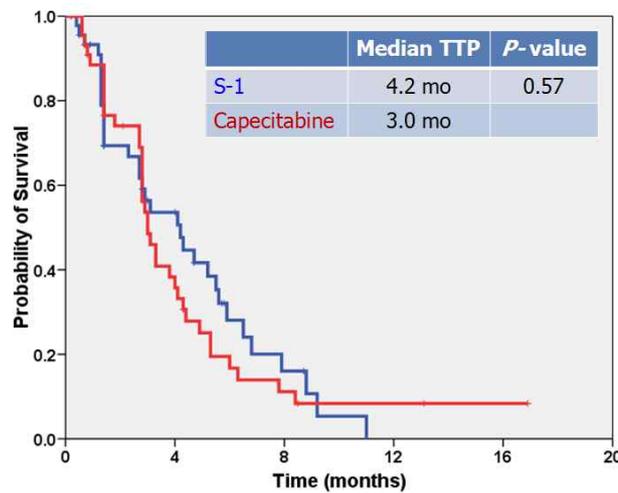


그림 5. 치료군에 따른 질병 무진행 기간 곡선

2.3.5. A Randomized Phase II Study of Docetaxel versus Docetaxel plus cisplatin versus Docetaxel plus S-1 as Second-line Chemotherapy after Cisplatin plus S-1 or Capecitabine in Metastatic Gastric Cancer

(1) 대상 환자

- 조직학적으로 확진된 전이성 위암
- 18세 이상
- ECOG 수행 능력 0-2
- RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)로 measurable lesion
- 전이성 위암에 대한 1차 항암화학요법으로서 에스-원 혹은 카페시타빈 + 시스플라틴 포함 치료를 받는 동안 진행하였거나 치료 종료 후 6개월 이내 진행함
- 적합한 주요 장기 기능:

Absolute neutrophil count $\geq 1,500/\text{mm}^3$, Platelet $\geq 100,000/\text{mm}^3$

혈중 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상상한치, AST/ALT $\leq 2.5 \times$ 정상상한치 (간전이의 경우, $\leq 5 \times$ 정상상한치)

크레아티닌 클리어런스 (Ccr) $\geq 50 \text{ ml/min}$ (24시간 뇨 수집 검사 혹은 계산식 사용)

- 이전 도세탁셀 혹은 파클리탁셀 치료 병력이 없음
- 이전 방사선 치료는 전체 골수의 30% 미만만 허용
- NCI CTCAE (version 3.0) 2도 이상의 독성이 없어야 함
- 심각한 다른 내과적 질환이 없어야 함

(2) 치료 방법

- 무작위 치료군 배정

stratification factor: study site, ECOG performance status (0-1 대 2), 일차 항암화학요법에 대한 반응 여부 (response 대 no response)

- 항암화학요법

Arm 1: docetaxel 75 mg/m^2 on day 1 every 3 weeks

Arm 2: docetaxel 60 mg/m^2 + cisplatin 60 mg/m^2 on day 1 every 3 weeks

Arm 3: docetaxel 60 mg/m^2 + S-1 30 mg/m^2 bid on days 1 (evening) to 15 (morning) every 3 weeks

치료는 질병 진행 시 까지 지속됨

(3) 치료 효과 및 삶의 질 평가

- 항암화학요법 매 2주기마다 컴퓨터 단층촬영 시행하여 중앙 반응 평가
- 삶의 질 평가: EORTC QLQ-C30, gastric module ST022 - 치료 전, 이후 첫 4 주기 동안에는 매 주마다, 이후에는 2주기마다 평가

(4) CYP2A6, ERCC1, MDR1 등 유전적 다형성 연구

- 말초 혈액 채취 및 DNA 추출: CYP2A6, ERCC1, MDR1 등의 유전적 다형성과 단백질 등 발현 정도와 치료 효과 및 독성과의 연관성 평가

(5) 대상 환자 수

- 치료 반응을 면에서 가장 치료 효과가 우수한 치료군을 정확히 선택하는 것에 대해 90%의 확률을 가진 Simons' selection design을 이용하여, 최저 반응을 16%와 최고 반응을 30%로 가정하여 총 135명의 환자가 필요한 데 5%의 follow-up loss rate를 포함하여 최종 총 144명 (각 치료군 당 48명)의 환자가 필요함

(6) 결과

1) 환자 등재 및 baseline characteristics

- 2009년 12월 현재 계획된 대상 환자 144명 중 33명(23%)의 환자가 등록됨

2.4. 항암화학요법의 치료 결과의 예측 인자 발굴

2.4.1. Phase I/II Study of S-1 Combined with Weekly Docetaxel in Patients with Metastatic Gastric Carcinoma

(1) CYP2A6 유전적 다형성

- CYP2A6 유전적 다형성 분석을 위한 실험실적 조건 확립을 완료함:

CYP2A6 효소 활성도와 단백질 발현에 영향을 미치는 polymorphism 중 아시아인에 비교적 흔한 variant allele인 *CYP2A6**4, *7, *9, *10을 분석함. 이들 유전자형을 결정하기 위해 3 polymorphic sites (-48T>G, 6558T>C, 6600G>T)와 *CYP2A6* 유전자의 deletion을 조사함. *CYP2A6**1 (wild type)과 *CYP2A6**4은 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 방법으로 확인하였고 *CYP2A6**4 PCR에 대해서는 primer 2A6int8F (5'-CAAGTGTACCTGGCAGGAAA-3'), 2A7int8F (5'-CAAGTGTATCTGGCAAGAAG-3')과 2A6reverse (5'-TAATTGGGTTGTTTTCTATTGAGT-3')을 사용함. PCR products은 restriction enzyme Acc II으로 digest되었음. *CYP2A6**7, *9, *10은 single base extension method을 사용하여 확인함. -48T>G 확인을 위해서는 primer CTCTCAGACCCCAAATCCAA (forward), TCTGCTGCCAAACAGACATC (reverse), 그리고 AATCAGCCAAAGTCCATCCCTCTTTTTTCAGGCAGTA (extension)을 사용하였고 6558T>C의 확인을 위해서는 AGGCTCAGGGAGGATCAGAGC (forward), GTCTTGGCCCTGCCCTTT (reverse), 그리고 GCCTCAAGTCCTCCAGTCACCTAAGGACA (extension)을 사용하였으며 6600G>T의 확인을 위해서는 AGGCTCAGGGAGGATCAGAGC (forward), GTCTTGGCCCTGCCCTTT (reverse), and ACGTGGGCTTTGCCACGATCCCAC (extension)을 사용하였음. amplification을 위해서는 GeneAmp PCR system 9700 thermal cycler를 사용하였고 SNaPshot ddNTP Primer Extension Kit을 사용하여 primer extension을 시행함. primer extension reaction을 중지하기 위해서는 reaction mixture에 1 unit의 shrimp alkaline phosphatase을 넣고 1시간동안 37°C에서 incubation시켰고 이 후 효소 활성화를 위해 72°C에서 15분간 incubation시켰음. extension products를 포함하는 DNA samples과 GeneScan 120 Liz size standard solution을 Hi-Di formamide에 넣고 95°C에서 5분 동안 incubation시킨 후 얼음에서 5분간 incubation시킴. ABI Prism 3100 Genetic Analyzer를 사용해서 전기영동을 수행하였고 ABI Prism GeneScan과 Genotyper programs을 사용해서 결과를 분석함.

- 50명의 환자 중 *CYP2A6**1, *CYP2A6**4, *CYP2A6**7, *CYP2A6**9, *CYP2A6**10의 allele 빈도는 각각 0.54, 0.14, 0.13, 0.17, 0.02였음
- 50명의 환자에서 *CYP2A6* 유전자형 빈도는 표 13과 같음

표 13. CYP2A6 genotype 빈도 (N=50)

No. of variant alleles	Genotype	No. of patients (%)
0 (W/W) (n=14)	*1/*1	14 (28)
1 (W/V) (n=26)	*1/*4	6 (12)
	*1/*7	8 (16)
	*1/*9	10(20)
	*1/*10	2 (4)
	*4/*4	2 (4)
2 (V/V) (n=10)	*4/*7	2 (4)
	*4/*9	2 (4)
	*7/*9	3 (6)
	*9/*9	1 (2)
	V=variant allele (CYP2A6*4, *7, *9, 혹은 *10); W=wild-type allele (CYP2A6*1)	

(2) CYP2A6 유전적 다형성에 따른 치료 효과의 차이

- W/W, W/V, V/V를 가진 환자들에서의 중앙 반응율은 각각 79%, 65%, 30% ($P=0.04$)였음
- 다변량 분석에서 CYP2A6 유전자형은 중앙 반응을 예측하는 데 있어 유의한 인자였음. W/W 유전자형을 가진 환자들에 비해 V/V 유전자형을 가진 환자들은 중앙 반응을 가질 확률이 0.11 밖에 되지 않았음 (표 14)
- W/W, W/V, V/V를 가진 환자들에서의 중앙 질병 무진행 생존기간은 각각 8.1개월, 6.9개월, 3.1개월 ($P=0.0009$)이었음 (그림 6)

표 14. 중앙 반응에 대한 Logistic regression analysis

CYP2A6 genotype	Univariate			Multivariate*		
	OR	95% CI	<i>P</i>	OR	95% CI	<i>P</i>
W/W (n=14)	1			1		
W/V (n=26)	0.23	0.05-1.10	0.07	0.30	0.05-1.99	0.21
V/V (n=10)	0.12	0.02-0.75	0.02	0.11	0.01-0.98	0.04
*성별, 백혈구수, 헤모글로빈수치에 대해 보정함						

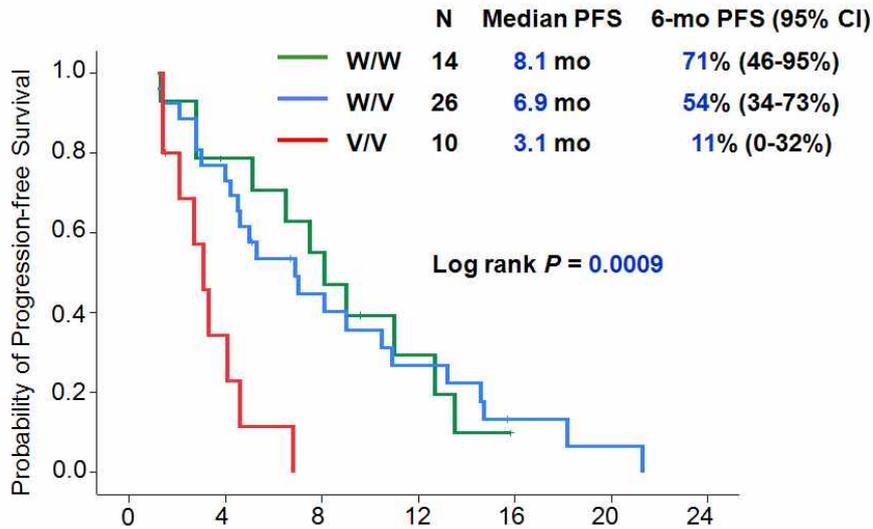


그림 6. CYP2A6 유전자형에 따른 질병 무진행 생존기간

2.4.2. Association of CYP2A6*4 with the Efficacy of S-1 plus Cisplatin in Patients with Metastatic Gastric Cancer

(1) CYP2A6 유전적 다형성

- 3개의 polymorphic site (-48T>G, 6558T>C, 6600G<T)와 CYP2A6 유전자 deletion을 조사하여 CYP2A6*1, *4, *7, *9, *10 유전자형을 결정함
- 57명의 환자 중 CYP2A6*1, CYP2A6*4, CYP2A6*7, CYP2A6*9, CYP2A6*10의 allele 빈도는 각각 0.54, 0.17, 0.05, 0.19, 0.04였음

(2) CYP2A6 유전적 다형성에 따른 치료 효과의 차이

- 중앙 반응율은 W/W 환자 (n=13)에서 69.2%였고, W/V 혹은 V/V 환자 (n=44)에서 40.9% ($P=0.07$)이었음
- CYP2A6*4유무에 따른 중앙 반응율을 분석하였을 때, 있는 경우는 31.6%, 없는 경우는 55.3%였음 ($P=0.09$)
- CYP2A6*4유무에 따른 질병무진행 기간을 분석하였을 때, 있는 경우는 3.5개월, 없는 경우는 5.3개월이었음 ($P=0.01$)
- 전체 환자를 W/W, W/V (*4제외), V/V 혹은 *1/*4로 분류하였을 때 각각 중앙 반응율은 69.2%, 48.0%, 31.6% ($P=0.11$)이었고, 중앙 질병무진행기간은 11.2개월, 5.3개월, 3.5개월 ($P=0.01$)이었음 (그림 7)
- 이러한 CYP2A7유전자형에 따른 질병무진행기간의 차이는 다변량 분석에서도 유의하였음 (표 15)

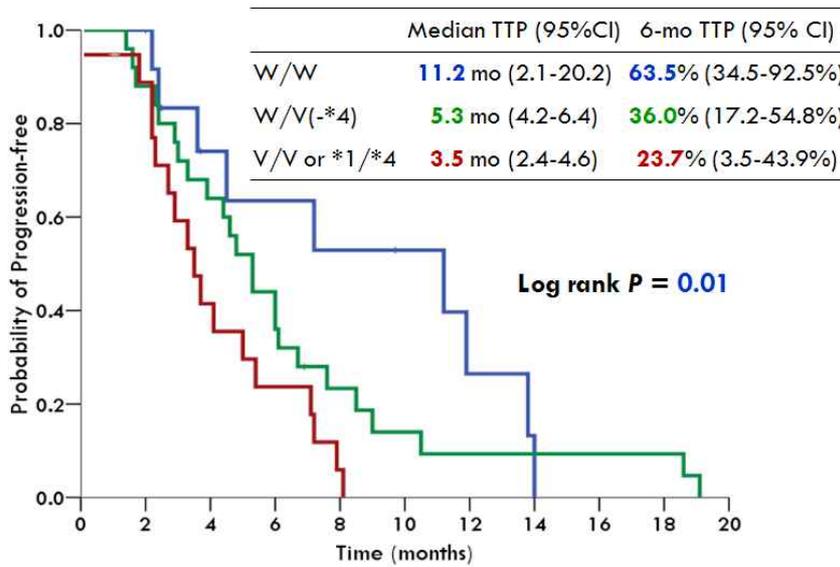


그림 7. CYP2A7 유전자형에 따른 질병 무진행 기간 곡선

표 15. CYP2A6 유전자형에 따른 질병무진행기간에 대한 Cox regression analysis

CYP2A6 genotype	Univariate		Multivariate*	
	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
W/W	1	0.025	1	0.005
W/V (*4제외)	1.67 (0.76-3.67)	0.206	2.13 (0.87-5.24)	0.100
V/V 혹은 *1/*4	3.15 (1.33-7.47)	0.009	4.44 (1.75-11.25)	0.002

*ECOG performance status, metastatic site number에 대해 보정함

2.4.3. Phase II Study of S-1 Combined with Iriontecan and Oxaliplatin in Metastatic Gastric Cancer

(1) UGT1A 유전적 다형성

- UGT1A1: 211G>A (UGT1A1*6, rs4148323), -53(TA)_{6>7} (UGT1A1*28, rs8175347), -3279T>G (UGT1A1*60, rs4124874)
- UGT1A6: 19T>G (rs6759892), 315A>G (rs1105880), 541A>G (rs2070959), 552A>C (rs1105879)
- UGT1A7: 387T>G (rs17868323), 391C>A (rs17863778), 392G>A (rs17868324), and 622T>C (rs11692021)
- Genotype의 빈도는 다음과 같음:
 UGT1A1*6 (211G>A), G/G (n=28), G/A (n=15), A/A (n=1); UGT1A1*28(-53[TA]_{6>7})(TA)₆/(TA)₆(n=35),(TA)₆/(TA)₇(n=8),(TA)₇/(TA)₇(n=1);UGT1A1*60(-3279T>G)T/T(n=26),T/G(n=15),G/G(n=3);UGT1A6(19T>G,315A>G,541A>G,552A>C),*1/*1(n=23),*1/*2(n=19),*2/*2(n=1),*2/*4(n=1);UTG1A7(387T>G,391C>A,392G>A,622T>C),*1/*1(n=16),*1/*2(n=6),*1/*3(n=14),*2/*3(n=6),*2/*2(n=1),*3/*3(n=1)

■ allele 빈도는 다음과 같음:

UGT1A1*6 (0.19), UGT1A1*28 (0.11), UGT1A1*60 (0.24), UGT1A6*2 (0.25),
UGT1A6*4 (0.01), UGT1A7*2 (0.16), UGT1A7*3 (0.25)

(2) UGT1A 유전적 다형성에 따른 치료 독성의 차이

■ UGT1A 유전적 다형성과 치료 첫 1주기 동안의 치료 독성간의 연관성을 분석해보았을 때, UGT1A1*6을 가진 환자들은 통계적으로 유의하게 높은 4도의 leukopenia, neutropenia, 3/4도의 febrile neutropenia를 보였음. 또한 UGT1A1*6을 가진 환자는 통계적으로 유의하게 높은 2/3도의 식욕부진과 오심, 3도의 복통을 경험하였음. UGT1A6*2을 가진 환자와 UGT1A7*3를 가진 환자는 통계적으로 유의하게 4도의 neutropenia를 많이 경험하였음 (표 16).

표 16. UGT1A 유전적 다형성과 치료 독성 (N=42)

	NCI-CTC Grade							
	4도 leukopenia		4도 neutropenia		3/4도 febrile neutropenia		3도 복통	
	No(%)	P	No(%)	P	No(%)	P	No(%)	P
UGT1A1*6		0.042		0.013		0.042		0.042
(-)	0/28(0)		0/28(0)		0/28(0)		0/28(0)	
(+)	3/16(19)		4/16(25)		3/16(19)		3/16(19)	
UGT1A1*28		1.000		1.000		1.000		1.000
(-)	3/35(9)		3/35(9)		3/35(9)		3/35(9)	
(+)	0/9(0)		1/9(11)		0/9(0)		0/9(0)	
UGT1A6*2		0.100		0.044		0.100		0.100
(-)	0/23(0)		0/23(0)		0/23(0)		0/23(0)	
(+)	3/21(14)		4/21(19)		3/21(14)		3/21(14)	
UGT1A7*3		0.100		0.044		0.100		0.100
(-)	0/23(0)		0/23(0)		0/23(0)		0/23(0)	
(+)	3/21(14)		4/21(19)		3/21(14)		3/21(14)	

2.4.4. Randomized Phase II Study of Continuous or Intermittent S-1 Combined with Oxaliplatin in Recurrent or Metastatic Gastric Carcinoma

(1) CYP2A6 유전적 다형성

■ 2009년 12월 현재 등재된 192명 환자에서 CYP2A6 유전적 다형성 연구를 위한 채혈과 샘플 처리가 시행되었고 향후 환자 등재가 완료되었을 때 유전적 다형성에 따른 치료 결과 분석을 시행할 예정임

2.4.5. Randomized Phase II Study of S-1 versus Capecitabine as First-line Chemotherapy in the Elderly and/or Poor Performance Status Patients with Recurrent or Metastatic Gastric Cancer

(1) CYP2A6 유전적 다형성

- 2009년 12월 현재 등재된 93명 환자에서 CYP2A6 유전적 다형성 연구를 위한 채혈과 샘플 처리가 시행되었고 향후 환자 등재가 완료되었을 때 유전적 다형성에 따른 치료 결과 분석을 시행할 예정임

2.5. 기타 기존 연구자 주도 다기관 임상 연구 시행

- (1) Investigation of association between UGT1A polymorphisms and irinotecan toxicity in Korean patients with advanced colorectal & gastric cancer treated with FOLFIRI regimen
- (2) Trial of 3-weekly versus 5-weekly schedule of S-1 plus cisplatin in gastric cancer

2.6. 신 치료법의 적용을 위한 수탁 임상시험 과제 수행

(1) 신 치료법을 적용한 phase I multicenter trial 참여

- A phase I study of sunitinib malate in combination with cisplatin/capecitabine or oxaliplatin/capecitabine in patients with advanced gastric cancer
- A phase I study of axitinib in combination with cisplatin/capecitabine in patients with advanced gastric cancer
- A I/II clinical trial to determine recommended dose and to assess the efficacy, safety and pharmacokinetic profile of oral paclitaxel in patients with advanced/metastatic or recurrent gastric cancer

(2) 신 치료법을 적용한 phase II 혹은 III multicenter trial 지속 혹은 신규 수행

- A double blind, randomized, multicenter, phase II study of bevacizumab in combination with capecitabine and cisplatin versus placebo in combination with capecitabine and cisplatin, as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer
- An open-label randomized multicentre phase II study of trastuzumab in combination with a fluoropyrimidine and cisplatin versus chemotherapy alone as first-line therapy in patients with HER2 positive advanced gastric cancer
- A phase III study of comparing adjuvant chemotherapy consisting of capecitabine/oxaliplatin versus surgery alone in patients with stage II (T1N2, T2N1, T3N0), IIIa (T2N2, T3N1, T4N0), and IIIb (T3N2) gastric adenocarcinoma
- A randomized phase II study of PEP02, irinotecan, or docetaxel as a second line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma
- Phase II study of olaparib in gastric cancer

3. 연구결과 고찰 및 결론

위암은 전 세계적으로 가장 흔한 암 중 하나임. 2002년도 우리나라 통계청 암 발생률 통계 보고에 따르면 위암은 남자의 경우 전체 암 중 24%를 차지하며, 여자의 경우에는 12%를 차지하여 암 발생률 1위임. 또한 전체 암으로 인한 사망 원인 중 2위를 차지하고 있음. 절제불가능 혹은 전이성 위암의 예후는 매우 불량하여 중앙 생존기간이 6-9개월에 불과함. 현재까지 5-fluorouracil (5-FU) 혹은 cisplatin을 근간으로 하는 복합항암화학요법이 가장 흔히 사용되고 있으나 반응율이 20-50% 전후로 여전히 많은 환자에서는 만족스런 치료 결과를 보이지 않고 있음. 따라서 전이성 위암에서 더욱 효과적인 항암화학요법의 개발이 시급한 상황임.

최근 발표된 3상 임상연구에서는 기존에 흔히 사용되는 5-FU + cisplatin 복합항암화학요법에 비해 5-FU + cisplatin + docetaxel 3제 복합항암화학요법이 반응율과 생존율을 증가시킴을 보고 하였으나 한편으로 상당한 독성을 초래하여 실제적으로 모든 전이성 위암환자의 치료에 적용하기에 어려움이 있음 (1). 따라서 더욱 효과적이면서도 안전성 또한 우수한 항암화학요법의 개발이 필요함.

진행성 위암에서 최근 개발된 새로운 항암제 중 irinotecan, oxaliplatin, taxane (docetaxel, paclitaxel), capecitabine, S-1 등은 우수한 효과를 보여 이 들 각각과 이들을 다양하게 병용한 복합항암화학요법에 관한 많은 임상연구가 진행되고 있음. 기존의 5-FU의 지속적 정맥 투여는 환자 불편을 야기하며 cisplatin은 심한 구역/구토, 신장 독성 등을 초래하는 단점이 있음. 최근 발표된 진행성 위암에서의 3상 비교 임상 연구는 5-FU 지속 정맥 투여 + cisplatin과 경구항암제인 capecitabine + cisplatin이 비슷한 치료 효과를 가짐을 보였고 (2), 또 다른 3상 비교 임상 연구는 5-FU 지속 정맥 투여가 capecitabine으로, cisplatin이 oxaliplatin으로 대체될 수 있음을 보였음 (3). 최근 Park 등의 보고에 의하면, capecitabine + oxaliplatin은 진행성 위암에서 65%의 반응율과 7.5개월의 질병무진행 생존기간 등의 우수한 치료 효과를 보였고 독성 측면 또한 우수하였음 (4).

최근 개발된 S-1은 새로운 fluoropyrimidine 계열의 항암제로서 tegafur, 5-chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP), potassium oxonate 로 구성되어 있음. tegafur는 5-FU의 prodrug이고 CDHP는 5-FU를 분해시키는 효소인 dihydropyrimidine dehydrogenase을 억제하여 5-FU의 혈중, 종양 내 높은 농도를 지속시켜주는 역할을 하며, potassium oxonate 는 5-FU에 의한 위장관 독성을 감소시키는 역할을 함. S-1은 진행성 위암에서 단독요법으로 26-49%의 높은 반응율과 우수한 안전성을 보였고 현재는 여러 다른 항암제와의 병용요법에 관해 활발히 연구되고 있음 (5-7). 본 연구진은 S-1+docetaxel 복합항암화학요법에 관한 제 1/2상 임상연구를 시행하였는데 66.7%의 우수한 반응률과 6.5개월의 중앙 질병무진행기간, 13.7개월의 중앙 생존기간을 보였으며 안정성 또한 매우 고무적이었음. 이 연구결과는 British Journal of Cancer에 게재되었음 (Br J Cancer 2008;98:1305-11). 또한 흥미로운 것은 S-1/docetaxel의 치료 효과는 S-1의 주요 대사 효소인 CYP2A6 효소의 유전적 다형성과 관련이 있었음. CYP2A6는 S-1의 구성 성분인 tegafur가 체내에서 5-FU로 전환하는 데 중요한 효소로서, 그 유전적 다형성에 따라 효소의 활성도가 달라짐이 알려져 있음. 아시아인에서 흔한 CYP2A6*4는 활성도가 없었으며 CYP2A6*7, *9, *10은 활

성도가 감소하는데, 이러한 variant allele을 가진 환자들은 S-1/docetaxel 항암화학요법 시 중양 반응이 낮았고 (W/W vs. W/V vs. V/V = 79% vs. 65% vs. 30%; $P=0.04$) 중양 질병무진행 생존 기간 또한 짧았음 (W/W vs. W/V vs. V/V = 8.1개월 vs. 6.9개월 vs. 3.1개월; $P=0.0009$). 이러한 CYP2A6 유전적 다형성에 따른 치료 효과의 차이는, 또 다른 S-1포함 항암화학요법인 S-1/cisplatin 시에도 비슷하게 관찰되었음. variant allele을 가진 환자들은 S-1/cisplatin 항암화학요법 시 중양 반응이 낮았고 (W/W vs. W/V 혹은 V/V = 69.2% vs. 40.9; $P=0.07$) 중양 질병무진행 생존기간 또한 짧았음 (W/W vs. W/V 혹은 V/V = 11.2개월 vs. 4.6개월; $P=0.05$). 특히 CYP2A6 효소 활성이 없어지는 CYP2A6*4 존재 유무에 따라 환자군을 더욱 세분해 보았을 때, 치료 효과의 차이는 더욱 뚜렷하였음: 중양반응을 W/W vs. W/V (*4제외) vs. V/V 혹은 *1/*4 = 69.2% vs. 48.0% vs. 31.6%; $P=0.11$); 중양 질병무진행 기간 W/W vs. W/V (*4제외) vs. V/V 혹은 *1/*4 = 11.2개월 vs. 5.3개월 vs. 3.5개월; $P=0.01$). 이러한 결과는 CYP2A6 유전적 다형성 분석을 통해 S-1을 포함하는 항암화학요법의 치료 효과를 미리 예측할 수 있음을 시사하며 향후 전향적 연구를 통해 연구결과가 검증이 된다면 개인별 맞춤 치료에 일조할 수 있을 것으로 생각됨. 현재 진행 중인 S-1과 capecitabine 비교 임상연구가 완료된 후 CYP2A6 유전적 다형성에 따른 치료 결과 분석을 시행하여 CYP2A6 유전적 다형성의 임상적 의미와 중요성을 더욱 자세히 연구할 계획임. 상기 연구결과는 Pharmacogenomics 저널에 2009년 게재되었음 (pharmacogenomics 2009;10:1147-55).

5-FU와 oxaliplatin 간, 그리고 5-FU와 irinotecan의 상승적 항중양 효과와 투여의 환자 편리성 등을 고려할 때 S-1 + irinotecan + oxaliplatin 병용 항암화학요법은 진행성 위암에서 우수한 결과를 가져올 것으로 가정하고 본 연구에서는 이러한 3제 항암화학요법에 대한 2상 임상시험을 시행하였고 79%의 전체 중양 반응을 (14%의 완전관해와 64%의 부분관해)과 10.2개월의 중양 질병무진행기간, 17.6개월의 전체 생존율이라는 매우 고무적인 치료 성적을 보였음. 비록 제한된 환자수의 2상 임상 연구라는 한계가 있으나 치료 전에 비해, target 병변의 median reduction %가 75.3%에 이를 정도로 현저한 중양 감소 효과를 보였으며 대개의 환자에서 이러한 중양 감소는 2주기 치료 후에 관찰되었음. 특히 전이 병변 뿐만 아니라, 일차 위암 병변의 완전 관해가 26%의 환자에서 내시경 조직검사에서 확인되었다는 사실은 이 3제 항암화학요법의 강력한 항중양 효과를 보여주는 것임. 이러한 현저한 중양 크기 감소 효과와 일차 위암 병변의 완전관해 효과는 본 3제 요법이 전이성 위암 뿐 아니라 국소 진행성 위암 환자를 대상으로 한 수술 전 선행항암화학요법으로서도 유용할 수도 있음을 시사하는 것임. 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각됨. 또한 이러한 3제 요법에 있어 치료 효과 뿐 아니라 치료 독성의 정도가 상당히 중요한데 본 3제 요법의 주요 독성은 3/4도의 neutropenia (66%)와 3도의 febrile neutropenia (16%)였음. 그러나 이들 환자들은 대부분 내과적 치료로 쉽게 회복되는 경과를 보였고, Irinotecan의 대사에 중요한 효소인 UGT1A의 유전적 다형성은 4도의 leukopenia, neutropenia, 3/4도의 febrile neutropenia 발생과 연관이 있었음. 아시아인에 흔한 UGT1A1*6은 통계적으로 유의하게 상기 독성과 관련이 있었던 것에 비해, 서양인에 흔하며 서양인에서 Irinotecan 독성과 관련이 있는 것으로 잘 알려져 있는 UGT1A1*28은 독성과의 연관성이 없었음 (8). 향후 이러한 UGT1A 유전적 다형성 분석을 통해

본 3제 항암화학요법의 독성의 고위험자를 미리 예측하여 우수한 효과를 유지하면서 독성을 더욱 감소시킬 수 있을 것으로 생각됨. 한편, 3/4도의 비혈액학적 독성은 심하지 않아서 모두 3도의 독성이었으며 가장 흔한 것이 복통 (18%), 설사 (14%) 순이었음. 특히 3주 주기의 치료로서 환자당 투여된 주기의 중앙값이 11주기로 상당히 긴 치료 기간을 보였음에도 불구하고 계획된 oxaliplatin의 용량 강도가 낮았기 때문에 (28.3 mg/m²/week) (보통의 2주 주기의 oxaliplatin 85 mg/m²의 경우 42.5 mg/m²/week) peripheral neuropathy의 부작용이 매우 적어 3도의 독성은 없었고 2도의 독성도 11%의 환자에서만 발생하였음.

한편, 진행성 혹은 전이성 위암에서 고식적 항암화학요법은 생존율을 증가시키고 환자의 삶의 질을 향상시키지만 (9-10), 항암화학요법의 최적의 치료 기간에 대해서는 잘 연구되어져 있지 않음. 항암화학요법으로 질병의 진행이 없는 상태에서 심한 독성을 야기하지 않는 한 항암화학요법을 계속적으로 지속할 수도 있으나 이는 치료 비용의 문제와 삶의 질을 저하시킬 수 있는 누적 독성을 야기할 수도 있음. 실제 이러한 치료 기간에 대한 방침은 치료하는 의사마다 다양하여, 한 조사에 의하면 전이성 대장암에서 약 30%의 임상적은 3개월의 항암화학요법 후 치료를 중단하였고 약 60%의 임상적은 6개월의 치료 후 중단하였고, 약 20%의 임상적은 계속 지속하였음 (11). 유방암의 경우, 고식적 항암화학요법 치료 기간에 대한 여러 임상 연구가 있었으나 서로 상충되는 결과가 보고되었으며, 메타 분석에 의하면 지속적인 항암화학요법을 하는 경우 사망 위험도가 유의하게 감소되었음 (12). 대장암에 있어서, 몇몇 임상 연구들의 결과는, 비교적 짧은 기간의 항암화학요법 후 질병이 진행하지 않는 경우 치료를 중단하였다가 질병의 진행 시 다시 재개하는 것과 지속적인 치료를 하는 경우가 비슷한 생존기간을 가짐을 보였음 (13-15).

한편, 진행성 위암에서는 이러한 고식적 항암화학요법의 치료 기간에 대한 연구는 전무한 실정임. 진행성 위암 환자들은 질병이 진행하였을 때 위장관의 폐색, 중앙 출혈, 복수 등의 암 관련 증상으로 인해 전신 수행 상태와 영양 상태의 급격한 저하가 동반되는 경우가 흔하며 이로 인해 치료를 중단하였다가 진행한 환자의 상당수가 이후 효과적인 항암치료를 받지 못하는 경우가 발생함. 진행성 위암에서 적절한 항암화학요법의 치료 기간에 대한 문제는 향후 임상 연구 계획에서 뿐 아니라 실제 환자를 치료하는 임상에서도 상당한 중요성을 가짐. 따라서, 본 임상 시험에서는 S-1 + oxaliplatin 병용 항암화학요법 첫 18주후 질병의 진행이 없는 환자들을, 질병이 진행할 때까지 항암화학요법을 지속하는 군과, 치료 중단 후 질병 진행 시 다시 치료를 재개하는 군으로 무작위 배정하여, 진행성 위암에서의 항암화학요법 치료 기간에 대한 연구를 진행하고 있음. 전체 계획 환자 수 250명 중 2009년 12월 현재 192명의 환자가 등재되었고 중간 결과 분석에서 항암화학요법을 지속하는 군이 치료 중단 후 질병 진행 시 다시 항암치료를 재개하는 군에 비해 더 긴 중앙 질병무진행기간을 보이고 있으나 (11.1 개월 vs. 6.9개월; $P=0.002$) 전체 생존기간에는 양 군간에 유의한 차이는 없었음 (22.5개월 vs. 19.7개월; $P=0.602$). 향후 임상 연구를 계획대로 완료한다면 진행성 위암에서 고식적 항암화학요법의 적정 치료 기간에 대한 해답을 얻을 수 있을 것으로 기대됨.

한편, 인간의 평균수명이 연장되며 65세 이상의 노년층의 인구비중이 빠른 속도로 증가하고 있고 암은 노인에게 많이 생기는 질환으로 현재 발생하는 암의 3분의 2가 65세 이상 연령층에 발생한

다고 보고되고 있음. 위암의 경우에도 65세 이상의 노인 환자가 전체 위암 환자의 약 70%를 차지하고 있음. 그러나 현재까지 진행된 암에 대한 임상연구에서는 대부분 70세 이상의 인구를 제외하여 노인 암 환자에서의 치료 효과와 부작용 등이 제대로 연구되지 않았음. 노인 환자들은 흔히 동반질환을 가지고 있거나 일상 활동이 저하되어 있고 약제의 부작용이 자주 발생한다는 점 등으로 인해 임상 의사들은 이들을 치료하는데 있어 흔히 소극적이게 됨. 상기한 바와 같이 노인 암 환자의 수가 증가하고 있기 때문에 이들을 대상으로 한 임상 연구를 시행하여 효과적인 치료법을 개발할 필요성 또한 점점 증가하고 있음. 진행성 위암에서 다약제 병용 항암화학요법은 흔히 심한 치료 관련 독성을 야기하고 특히 노인 환자들이 이들 독성에 대한 감수성이 높으므로 이들은 고강도의 병용 항암화학요법을 시행받기 어려움. 따라서 노인 위암 환자 치료를 위한 효과적이고 독성이 낮은 항암화학요법의 개발이 시급함.

최근 개발된 경구 fluoropyrimidine 계열 항암제인 S-1과 capecitabine은 단독 요법으로, 진행성 위암에서 각각 26-49%와 19.4-34%의 높은 반응율과 우수한 안전성을 보였음. 특히 이들 경구용 항암제는 외래에서 쉽게 치료가 가능하고 투여가 편리하며 항암 주사제 주입에 따른 합병증을 피할 수 있고 환자가 집에서 머무는 시간이 증가되어 환자의 만족도를 크게 향상시킬 수 있을 것으로 기대됨. 따라서 S-1과 capecitabine 단독요법은 노인 진행성 위암 환자에서 효과적이면서 안전한 치료법일 가능성이 있음. 이에 본 연구자들은 65세 이상의 노인 진행성 위암 환자들을 대상으로 S-1과 capecitabine의 효과와 안전성을 평가하기 위한 무작위 제 2상 임상 시험을 시행하고 있으며 2009년 12월 현재 계획된 96명 중 93명의 환자가 등재되었음. 치료 결과 중간 분석에서 중앙 연령이 S-1과 capecitabine 치료군 각각 72세, 71세로 상당히 고령 환자들을 대상으로 하였음에도 S-1과 capecitabine 모두 상당히 우수한 안전성을 보여서 3/4도의 독성은 매우 낮았음. 특히 S-1은 capecitabine에 비해 유사한 치료 효과를 유지하면서 (중앙반응율 35.7% vs. 23.8%; 중앙 질병무진행기간 4.2개월 vs. 3.0개월) 수족증후군의 발생빈도가 현저히 낮아 독성 면에서 더 우수성이 있는 것 같음 (8.5% vs. 52.2%). 향후 임상 연구 환자 등재가 완료되고 치료 결과를 얻게 될 때 CYP2A6 유전적 다형성과 치료 효과와의 분석을 통해 S-1과 capecitabine 중 어떠한 치료를 개인별로 선택할 것인지에 대한 연구를 수행할 예정임.

이상에서 요약하면, 본 연구는 전이성 위암 환자에서 S-1/docetaxel, S-1/irinotecan/oxaliplatin 등의 새로운 항암화학요법이 고무적인 치료 효과와 우수한 안전성을 가짐을 보였으며 특히 S-1/irinotecan/oxaliplatin은 현저한 중앙 감소 효과와 일차 위암 병변에서의 완전관해 효과로 인해 고식적 항암화학요법 뿐 아니라, 수술 전 선행항암화학요법으로서의 가능성 또한 시사하였음. 또한 S-1과 irinotecan의 주요 대사 효소인 CYP2A6와 UGT1A 유전적 다형성 분석을 통해 S-1 포함 항암화학요법과 irinotecan 포함 항암화학요법의 치료 효과와 독성을 미리 예측함으로써 개인별 맞춤 치료의 가능성을 제시하였음. 본 연구 결과에 근거하여 향후 이러한 유전적 다형성에 따라 치료군을 배정하는 전향적 연구를 계획하고 있으며 이는 본 연구 결과의 전향적 검증이 가능하게 할 것임. 또한 현재 진행 중인 S-1/oxaliplatin의 적정 치료 기간에 대한 연구와 고령자에서의 S-1과 capecitabine을 비교하는 연구를 통해 전이성 위암에서의 적정 치료 기간의 확립과 고령자에서의 적정 치료에 대한 중요한 해답을 얻을 수 있을 것으로 기대됨. 향후 추가적인 항암제

대사 유전자 다형성 분석과 단백질 발현 분석을 통해 더욱 효과적인 항암제 치료 결과 예측 인자 개발 연구를 시행 할 계획임.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분)	저널명(IF.)	Year; Vol(No): Page	구분	지원과제번호
Prognostic value of preoperative clinical staging assessed by computed tomography in resectable gastric cancer patients: a view point in the era of preoperative treatment	Park SR (제1저자), Kim MJ, Ryu KW, Lee JH, Lee JS, Nam BH, Choi IJ, Kim YW	Ann Surg (8.460)	in press	국외 SCI	0710650
Predictive factors for the efficacy of cetuximab plus chemotherapy as salvage therapy in metastatic gastric cancer patients	Park SR (제1저자 및 교신저자), Kook MC, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Lee JS, Park YI, Kim NK	Cancer Chemother Pharmacol (2.740)	2010;65(3):579-87 (2009 Jul: Epub)	국외 SCI	0610520
Association of CYP2A6 polymorphisms with S-1 plus docetaxel therapy outcomes in metastatic gastric cancer	Kong SY, Lim HS, Nam BH, Kook MC, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Choi IJ, Lee JS, Park YI, Kim NK, Park SR (교신저자)	Pharmacogenomics (4.632)	2009; 10(7):1147-55	국외 SCI	0610520
Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer	Park SR (제1저자), Lee JS, Kim CG, Kim HK, Kook MC, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Bae JM, Choi IJ	Cancer (5.238)	2008;112(11):2368-76	국외 SCI	0210070
Phase I/II study of S-1 combined with weekly docetaxel in patients with metastatic gastric carcinoma.	Park SR (교신저자 및 제1저자), Kim HK, Kim CG, Choi IJ, Lee JS, Lee JH, Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Kim NK	Br J Cancer (4.846)	2008;98(8):1305-11	국외 SCI	0710650
Tumor lysis syndrome after capecitabine plus cisplatin treatment in advanced gastric cancer	Han HS, Park SR (교신저자), Kim SY, Park YI, Lee JS, Kook MC, Choi IJ, Kim CG, Lee JR, Cho SJ, Kim NK	J Clin Oncol (17.157)	2008;26(6):1006-8		0710650
Phase II study of a triplet regimen of S-1 combined with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic gastric cancer: pharmacogenetic prediction of toxicity	Park SR (제1저자 및 교신저자), Kong SY, Lee JH, Ryu KW, Kim WY, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, Lee JS, Kook MC, Park YI, Kim NK	J Clin Oncol (in submission)		국외 SCI	0710650
Clinical outcomes and prognostic factors of metastatic gastric	Kang MH, Kim SN, Park YI, Kim WY, Ryu KW,	Ann Sur		국외 SCI	0710650

carcinoma patients who experience gastrointestinal perforation during palliative chemotherapy	Lee JH, Lee JS, <u>Park SR (교신저자)</u>	Oncol (under revision)			
Clinical characteristics and treatment outcomes of gastric cancer patients with isolated para-aortic lymph node involvement	Park IH, Kim SY, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Lee JS, Park YI, Kim NK, <u>Park SR (교신저자)</u>	Cancer Chemother Pharmacol (under revision)		국외 SCI	0710650
Association of CYP2A6*4 with the efficacy of S-1 plus cisplatin in gastric cancer patients	<u>Park SR (제1저자 및 교신저자)</u> , Kong SY, Lee JH, Ryu KW, Kim WY, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, Lee JS, Kook MC, Park YI, Kim NK	Cancer (in submission)		국외 SCI	0710650
Genetic variaton in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer	<u>Park SR (공동저자)</u>	Nat Genet (30.259)	2008;40: 730-40	국외 SCI	없음

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역	지원과제 번호
CYP2A6 genetic polymorphism as a predictive marker for clinical outcomes in patients (pts) with metastatic gastric carcinoma (MGC) treated with S-1 plus docetaxel	<u>Park SR (교신저자 및 제1저자)</u> , Park MS, Park YL, Kim NK, Lee JS, Kim HK, Lim HS	2007 American Society of Clinical Oncology	국외	0710650
A phase II study of S-1 plus weekly docetaxel in patients with metastatic gastric carcinoma	<u>Park SR (교신저자 및 제1저자)</u> , Park MS, Kim NK, Lee JY, Kim CG, Choi IJ, Lee JS, Lee JH, Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Kim HK	2007 American Association for Cancer Research	국외	0710650
CYP2A6 genetic polymorphism as a predictive marker for clinical outcomes in patients (pts) with metastatic gastric carcinoma (MGC) treated with S-1 plus docetaxel	<u>Park SR (교신저자 및 제1저자)</u> , Lim HS, Park YL, Park SY, Kim NK, Park YI, Han MH, Kong SY	2008 American Association for Cancer Research	국외	0710650
A phase I/II study of S-1 combined with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic gastric cancer	<u>Park SR (제1저자)</u> , Hong YS, Park YI, Kim NK, Park YL, Park SY, Jung KH	2008 American Society of Clinical Oncology	국외	0710650
Association of CYP2A6*4 with the efficacy of S-1 plus cisplatin	Kang MH, Kong SY, Cho HJ, Moon KJ, Park YL,	2009 European Society for	국외	0710650

in metastatic gastric cancer patients	Park YI, Kim NK, <u>Park SR</u> (교신저자)	Medical Oncology		
Prognostic value of preoperative clinical staging assessed by computed tomography in resectable gastric cancer patients: a viewpoint in the era of preoperative treatment	Park SR (제1저자), Kim MJ, Ryu KW, Lee JH, Lee JS, Nam BH, Choi IJ, Park YL, Kim YW	2009 International Society of Gastrointestinal Oncology	국외	0710650

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표	달성내용	달성도(%)			
			연차	최종		
임상시험을 통해 국소진행성 위암에서 새로운 수술 전후 항암화학요법 개발	1차년도	재발성 혹은 전이성 위암에서 새로운 고식적 항암화학요법 임상시험의 기획	새로운 3개의 IIT 임상연구의 기획	90	20	
		개발된 protocol에 따른 임상 시험 시행 및 임상 자료의 수집				새로이 기획된 3개의 IIT 임상연구의 시작 및 계획된 환자의 각각 100%, 9%, 22% 환자 등재
		S-1의 대사 효소 CYP2A6의 유전적 다형성 연구를 위한 임상 자료의 수집				S-1을 포함하는 임상 연구에 등재된 모든 환자에서 유전적 다형성 연구를 위한 혈액 샘플 수집 및 처리 완료함
	2차년도	재발성 혹은 전이성 위암에서 새로운 고식적 항암화학요법 임상시험의 시행	- 4개 IIT 과제 지속 시행 - 1개의 새로운 다기관 IIT 기획 - 6개 SIT과제 지속 시행	100	60	
		S-1의 대사 효소 CYP2A6의 유전적 다형성과 임상적 치료 결과와의 상관 관계 연구 시행	- S-1을 포함하는 임상 연구에 등재된 모든 환자에서 유전적 다형성 연구를 위한 혈액 샘플 수집 및 처리 완료함 - CYP2A6 유전적 다형성 분석위한 실험실적 조건 확립함			
	3차년도	재발성 혹은 전이성 위암에서 새로운 고식적 항암화학요법 임상시험의 시행	- 5개 IIT 과제 지속 시행, 이 중 2개 과제 피험자 등록 완료 & 자료 지속 수집 - 6개 SIT과제 지속 시행, 이 중 5개 피험자 등록 완료 & 자료 지속 수집	90	90	
		유전적 다형성과 항암제 대사 효소 mRNA와 단백질	- CYP2A6의 유전적 다형성과 S-1 포함 항암화학요법의 치료 효과간			

		발현 정도와 임상적 치료 결과와의 상관 관계 연구 시행	의 상관 관계 분석을 통해 유의한 결과를 도출하여 연구결과를 해외 유명 학술지에 게재하였고 국외 유명 학술대회에서 구연과 포스터로 발표함 - UGT1A의 유전적 다형성과 irinotecan 포함 3제 항암화학요법의 치료 결과 상관 관계 분석을 통해 유의한 결과를 도출하여 국외 유명 학술지에 게재 신청함		
--	--	--------------------------------	--	--	--

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
재발성 혹은 전이성 위암에서 새로운 고식적 항암화학요법 임상시험의 시행	새로운 항암제를 이용한 5개의 연구자 주도 임상시험이 새로이 혹은 지속해서 진행되었음 이차 항암화학요법에 대한 새로운 임상 시험을 기획하였고 국립암센터 주도 다기관 임상연구로 진행되고 있음 신 치료법의 새로운 약제의 임상 시험에 적극적으로 참여하고 있으며 제1저자로서 주도적으로 1상 과제에 참여하는 등 그 위상이 높아짐
논문 발표	교신 저자 혹은 제1저자로서 6편의 논문이 국외 SCI 학술지에 게재되었고 공동저자로서 15편의 논문이 국외 SCI 학술지에 게재되었음. 교신 저자 혹은 제1저자로서 현재 3편의 논문이 게재 신청된 상태이며 국내 외 학회에서 구연을 포함한 활발한 연구 결과 발표를 하였음
항암제 유전자 다형성 연구를 위한 임상 자료의 수집 및 분석	CYP2A6와 UGT1A 유전자 다형성 분석을 위한 실험실적 조건을 국립암센터 내에 확립하였고 각각 S-1과 irinotecan 포함 항암화학요법의 치료 결과와의 상관관계 분석에서 유의한 결과를 도출하여 국외 유명 학술지에 논문을 게재하였고 국외 학회에서 구연 및 포스터 발표를 하였음

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	6	J Clin Oncol (IF 17.157), Cancer (5.238), Ann Surg Oncol (IF 3.898), Cancer Chemother Pharmacol (IF 2.740), Clin Cancer Research (IF 6.488), Br J Cancer (IF 4.846)
산업재산권 등록	0	
기 타	0	

(2) 연구성과의 활용계획

본 연구는 재발성 혹은 전이성 위암에서 우수한 치료 효과와 안전성을 갖는 새로운 고식적 항암 화학요법을 개발하며 적정 치료 기간을 확립하고 고령 위암 환자에서의 적정 치료법을 아는 데 유용한 자료를 제시할 것이며 또한 일차 요법 실패 후 적절한 이차 항암화학요법을 확립하는데에도 중요한 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대됨. 이를 통해 궁극적으로 전이성 위암의 치료 지침 확립에 기여할 것으로 생각됨. 또한 CYP2A6와 UGT1A 등을 포함하는 항암제 대사 효소의 유전적 다형성에 따른 치료 성적을 분석함으로써 향후 개인별 맞춤 항암화학요법에 기여할 것으로 생각됨.

6. 참고문헌

1. Van Cutsem E, et al. 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;24:4991-7
2. Kang YK, 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;10:666-73
3. Cunningham D, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36-46
4. Park YH, et al. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer 2006;94:959-63
5. Chollet P, et al. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naïve patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). Eur J Cancer

2003;39:1264-70

6. Sakata Y, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1715-20
7. Koizumi W, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 2000;58:191-7
8. Innocenti F, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22:1382-8
9. Pyrhone S, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587-91
10. Glimelius B, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-8
11. Seymour MT, et al. Attitudes and practice in the management of metastatic colorectal cancer in Britain. Colorectal Cancer Working Party of the UK Medical Research Council. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9:248-51
12. Stockler M, et al. Chemotherapy for metastatic breast cancer--when is enough enough? *Eur J Cancer* 1997;33:2147-8
13. Maughan TS, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003;361:457-64
14. Maindrault-Goebel F, et al. OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24(18S); abstr #3504
15. Labianca R, et al. Alternating versus continuous "FOLFIRI" in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized "GISCAD" trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24(18S); abstr #3505

7. 첨부서류