

## 최종보고서 [기관고유연구사업]

과제고유번호	1210520 -3	연구분야 (코드)	첨단 암 진료기술 및 의료기 기 개발 (1-2)	지원 프로그램	창의과제	공개가능여부 (공개, 비공개)	공개
연구사업명	국립암센터 기관고유연구사업						
연구과제명	항암화학치료를 받는 절제불가능한 위암 환자에서 프로톤 펌프 억제제의 종양 출혈 억제 효과						
과제책임자	성명	최일주	소속	위암연구과	직위	책임연구원	
세부과제	구분	과제명			과제책임자		
	(1세부)	항암화학치료를 받는 절제불가능한 위암 환자에서 프로톤 펌프 억제제의 종양 출혈 억제 효과			성명	소속(직위)	전공
	(2세부)				최일주	책임연구원	소화기내과
	(3세부)						
총연구기간	2009년 1월~ 2015년 8월 (총 7년)		해당단계 참여 연구원 수	총: 12명 내부: 10명 외부: 2명	해당단계 연구개발비	연구비:	천원
			총연구기간 참여 연구원 수	총: 12명 내부: 10명 외부: 2명	총연구개발비	민간:	천원
						계:	천원
						연구비:	천원
						민간:	천원
						계:	천원
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
	계	2012.1~2015.8	130,000	130,000	소계	현금	현물
	제1차	2012.1~2012.12	60,000	60,000			
	제2차	2013.1~2013.12	60,000	60,000			
	제3차	2014.1~2015.8	10,000	10,000			
참여기업	참여기업명 :						
국제공동연구	상대국명:				상대국 연구기관명:		
위탁연구	연구기관명:				연구책임자:		
요약(연구개발성과를 중심으로 개조식으로 작성하되, 500자 이내로 작성합니다)							

2015년 11월 2일

과제책임자 : 최 일 주 (인)

국립암센터원장 귀하

< 국문 요약문 >

<p>연구의 목적 및 내용</p>	<p>&lt;최종목표&gt; - 절제 불가능한 진행성 위암 환자에서 프로톤 펌프 억제제에 의한 종양 출혈 감소 효과 증명</p> <p>&lt;당해연도목표&gt; 1) 절제 불가능한 위암 환자로서 항암 화학치료 예정인 환자 모집 2) 프로톤 펌프 억제제 투여군과 위약군으로 임의 배정 3) 추적 관찰을 통해 출혈 여부 파악</p>																
<p>연구개발성과</p>	<p>&lt;정량적 성과<sup>1)</sup>&gt; 1) 총연구기간 내 목표연구성과로 기 제출한 값</p> <table border="1" data-bbox="437 600 1302 902"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치<sup>1)</sup></th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>2012-2015년 3/3</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td>2012-2015년 15.097/16</td> <td>94.35%</td> </tr> <tr> <td>기타 성과 1. 대상자 등재</td> <td>2012년 국립암센터 29/30 타기관 3/120 2013년 국립암센터 23/30 타기관 2/50 2014년 국립암센터,타기관 6/10</td> <td>2012년 국립암센터 96.6% 타기관 2.5% 2013년 국립암센터 76.6% 타기관 4% 2014년 60%</td> </tr> </tbody> </table> <p>기타 성과 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 최종 환자 등재: 130명             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 국립암센터: 125명</li> <li>- 타기관: 5명</li> </ul> </li> <li>· 최종 결과 분석: 127명 분석 (약제 미복용자 3명 제외)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 치료군 64명, 위약군 63명</li> <li>- Primary end-point: 위암출혈                     <ul style="list-style-type: none"> <li>: 치료군 5명 (7.8%), 대조군 6명 (9.5%)</li> <li>: 첫 4개월까지 출혈 누적빈도 (치료군 0명, 대조군 4명)</li> </ul> </li> <li>- Secondary end-point                     <ul style="list-style-type: none"> <li>: 5 단위 이상 적혈구 수혈 빈도                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 치료군 17명 (26.6%), 대조군 10명 (15.9%)</li> </ul> </li> <li>: 출혈의심 내시경 시행                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 치료군 7명 (10.9%), 대조군 9명 (14.3%)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>: 중간 생존기간                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 치료군 11.7개월, 대조군 11.0개월</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>					구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)	SCI 논문 편수	2012-2015년 3/3	100%	IF 합	2012-2015년 15.097/16	94.35%	기타 성과 1. 대상자 등재	2012년 국립암센터 29/30 타기관 3/120 2013년 국립암센터 23/30 타기관 2/50 2014년 국립암센터,타기관 6/10	2012년 국립암센터 96.6% 타기관 2.5% 2013년 국립암센터 76.6% 타기관 4% 2014년 60%
구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)															
SCI 논문 편수	2012-2015년 3/3	100%															
IF 합	2012-2015년 15.097/16	94.35%															
기타 성과 1. 대상자 등재	2012년 국립암센터 29/30 타기관 3/120 2013년 국립암센터 23/30 타기관 2/50 2014년 국립암센터,타기관 6/10	2012년 국립암센터 96.6% 타기관 2.5% 2013년 국립암센터 76.6% 타기관 4% 2014년 60%															
<p>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 절제 불가능한 진행성 위암 환자에서 출혈의 고위험군 선별</li> <li>▪ 위암 출혈로 인한 암치료의 지연 방지 및 환자의 출혈로 인한 이환율 감소</li> <li>▪ 위암 출혈 환자에서 프로톤 펌프 억제제 투여의 근거 마련</li> </ul>																
<p>중심어 (5개 이내)</p>	<p>위암</p>	<p>절제 불가능 한 위암</p>	<p>프로톤 펌프 억제제</p>	<p>종양 출혈</p>													

< SUMMARY >

Purpose& Contents	<p>&lt;Objective&gt; : To prove preventive effect of proton pump inhibitor in gastric cancer bleeding</p> <p>&lt;Methods&gt; 1) Patients : Inclusion criteria ① Histologically proven primary gastric adenocarcinoma ② Aged 18 year old ③ Plan for palliative chemotherapy without prior chemotherapy or under chemotherapy for less than 2 months ④ Cancer staging: metastatic (TxNxM1) or locally advanced unresectable gastric cancer (T4NxMx with unresectable), or T2-3NxMx with inoperable condition ⑤ Performance status (PS) of 0 to 2 on Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale ⑥ Adequate organ functions defined as indicated below: (a) WBC &gt; 3000/mm<sup>3</sup>, (b) Hb 9.0 g/dL regardless of any transfusion history, (c) Platelet ≥100,000/mm<sup>3</sup>, (d) AST/ALT ≤ 2.5 x UNL (≤ 5 x UNL if liver metastases are present) (e) Total bilirubin ≤1.5x UNL (f) Cr ≤1.5 x UNL ⑦ Written informed consent</p> <p>2) Methods ① Double-blinded, placebo-controlled, prospective randomized design ② Treatment Plan: After randomization, patients will receive either following medication. - Treatment arm: Proton pump inhibitor (PPI) of lansoprazole 30 mg qd - Placebo arm: Placebo for PPI (Same shape and number as PPI) ③ Primary endpoint: time-to- bleeding event Definition of bleeding event (need to be confirmed by attending medical personnel) (a) Hematemesis (b) Melena (c) Sudden decrease in hemoglobin level</p>
----------------------	--

<p>Purpose&amp; Contents</p>	<p><b>&lt;Statistical Methods&gt;</b>  : Sample size calculation  ① Risk of bleeding 30 %  ② Relative risk reduction by PPI 50% (Chan, et al., Lancet, 2007; Chan, et al., NEJM, 2005)  - Test significance level (alpha error): 5%  - Statistical power: 90%  - 2 Sided Test  - Calculated sample size: 167 per group※Sample calculation formula: based on log-rank test(Freedman LS, Statistics in Medicine 1982, Collett D, Chapman &amp; Hall)  - Total bleeding event required: 68s  - Drop out rate: 15%  ③ Expected sample size: total 394 patients  ④ Subgroup analysis: according to tumor type and response to chemotherapy  ⑤ Censor  - Death  - Discontinuation of study medication due to follow up loss, transfer for supportive care, or poor oral intake of any reason (intestinal obstruction, or poor general condition, etc)</p>
<p>Results</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total enrollment: 130 patients</li> <li>- NCC: 125 patients, Other site: 5 patients</li> <li>• Final outcomes: 127 patients included</li> <li>- Primary outcome: tumor bleeding <ul style="list-style-type: none"> <li>: 7.8% (5/64 patients) in treatment group</li> <li>: 9.5% (6/63 patients) in placebo</li> <li>: Until 4 months after treatment</li> <li>(0 bleeding event in treatment group, 4 bleeding events in placebo group)</li> </ul> </li> <li>- Secondary outcomes <ul style="list-style-type: none"> <li>: Proportion of transfusion more than 5 units <ul style="list-style-type: none"> <li>- 26.6% (17/64 patients) in treatment group</li> <li>- 15.9% (10/63 patients) in placebo group</li> </ul> </li> <li>: EGD for suspicion of bleeding event <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10.9% (7 patients) in treatment group</li> <li>- 14.3% (9 patients) in placebo group</li> </ul> </li> <li>: Overall survival (Median OS) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11.7 months in treatment group</li> <li>- 11.0 months in placebo</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

<p>Expected Contribution</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection of high-risk patients of tumor bleeding in inoperable gastric cancer patients</li> <li>• Reduction of patients who had delay of ongoing chemotherapy and those who had morbidity due to tumor bleeding</li> <li>• Provide an evidence of proton-pump inhibitor use for tumor bleeding in inoperable gastric cancer patients</li> </ul>				
<p>Keywords</p>	<p>Gastric Cancer</p>	<p>Unresectable gastric cancer</p>	<p>proton pump inhibitor</p>	<p>cancer bleeding</p>	

## < 목 차 >

1. 연구개발과제의개요 .....	1
2. 국내외 기술개발 현황 .....	8
3. 연구수행 내용 및 결과 .....	9
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도 .....	21
5. 연구결과의 활용계획 등 .....	22
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보 .....	22
7. 연구개발과제의 대표적 연구실적 .....	23
8. 참여연구원 현황 .....	24
9. 기타사항 .....	24
10. 참고문헌 .....	25

### <별첨> 자체평가의견서

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

( I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제..... )

# 1. 연구개발과제의 개요

## 1. 연구의 최종목표

절제 불가능한 진행성 위암 환자에서 프로톤 펌프 억제제에 의한 종양 출혈 감소 효과 증명

## 2. 연구개발의 필요성

### 1) 위암과 출혈

급성 상부 위장관 출혈 증상의 원인으로서 위암이 차지하는 비율은 5%로 보고되었다 (Cotton et al., Br Med J 1973; Peterson et al., NEJM 1981). 위암 환자에서 출혈이 나타나는 비율에 대해서는 잘 알려져 있지 않은데, Moreno-Otero 등은 위암 환자 427명 중 36명 (8.4%)에서 토혈이 주증상으로 발현하였다고 보고한 바 있다 (J Surg Oncol 1987). 대량의 출혈이 있을 때 발생하는 토혈 증상과는 달리, 소량의 출혈이 지속되는 경우에는 임상적으로 발견이 쉽지 않아, 실제로 위암 환자에서의 종양 출혈은 과소평가 되었을 가능성이 높다.

또한 위암 환자에서의 출혈은 대부분의 경우 병기가 IIIA 이상으로 진행되었을 때 나타나는데, 이 경우에 1년 생존기간도 짧다고 보고되었다 (Savides et al., Endoscopy 1996; Allum, et al., Br J Surg 1990).

위암에서의 종양 출혈은 소화성 궤양과 달리 내시경 중재 기술 효과가 제한적이며 (Loftus, et al., Mayo Clin Proc, 1994), 재출혈의 위험이 매우 높다. 위암에서 출혈 환자의 대부분은 이전 6개월 이내에도 출혈한 적이 있으며(Allum, et al., Br J Surg 1990), 일단 출혈이 되면 재출혈률은 30일 이내에 33%이나 되어 매우 높다고 알려졌다(Savides et al., Endoscopy 1996). 대량 출혈이 지속될 확률이 55.6%나 되며(Moreno-Otero, et al., J Surg Oncol 1987), 일단 내시경적으로 지혈 치료 성공하였다 하여도 이중 80%에서 재출혈이 발생한다고 보고되었다(Loftus, et al., Mayo Clin Proc 1994).

즉, 위암에서는 출혈 증상은 대부분 진행된 환자에서 나타나서, 예후가 나쁘고, 내시경적인 지혈술이 어려우며, 재출혈률이 매우 높다고 할 수 있다.

### 2) 프로톤 펌프 억제제와 출혈 예방

프로톤 펌프 억제제 (proton pump inhibitor, PPI) 는 위점막의 벽세포 (parietal cell) 에 있는 proton pump 인  $H^+, K^+$ -ATPase 저해를 통해 위산 분비를 감소시키는 약이다. PPI를 사용하여 위내 pH를 6.0이상으로 높이는 경우에 출혈 부위에서 혈전 형성이 촉진되고, 생성된 혈전이 안정화 된다. 이러한 이유로 위십이지장 출혈의 고위험군 환자에서 출혈을 예방하는 목적으로 사용할 수 있으며, 궁극적으로는 위 십이지장 궤양 치유를 촉진함으로써 출혈을 감소시킨다.

상용화된 PPI 는 대부분 안전하고, 부작용이 거의 없으며, PPI 에 의해 두통이나 설사와 같은 증상 발생도 위약군과 거의 차이가 없다(Colin-Jones, Lancet, 1994). 이론적으로 PPI 가 위내 pH를 증가시켜 다른 약의 흡수에 영향을 줄 수 있으나, 임상적으로 다른 약들의 pharmacokinetics 에 영향을 주는 경우는 ketoconazole, digoxin 이외에는 거의 없다고 알려져 있다. PPI 는 간의 cytochrome P-450 (CYP) 효소에 의하여 대사되므로, CYP enzyme에 의하여 대사되는 warfarin, diazepam, phenytoin의 제거를 지연시킬 가능성이 있으나, omeprazole 이외에 lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole 등은 CYP system의 다른 효소체계 (isozyme)를 사용하므로 다른 약물에 영향이 거의 없으며, omeprazole의 경우에도 매우 드물다고 알려져 있다 (Gugler, et al., Gastroenterology 1985). PPI 는 대부분의 항암제와 약물 상호작용이 없는 것으로 알려져 있고, 현재 위암에 사용되고 있는 항암제와도 상호작용이 없다고 알려져 있다.

PPI 투여에 의한 상부위장관 출혈 예방 효과는 여러 연구에서 보고 된 바가 있다. 출혈성 소화성 궤양 환자에서 내시경 치료 전에 omeprazole을 정주하는 경우에 출혈 병변의 호전이 촉진되고, 내시경 치료의 필요성이 감소되는 것으로 보고되었다 (Lau et al., NEJM 2007). 뿐만 아니라, 소화성 궤양 출혈에 대한 내시경 치료 후에 omeprazole을 정주하는 경우에는 재출혈이 감소되었다 (Lau et al., NEJM 2000). 출혈위험이 높은 환자에서는 COX2 inhibitor 단독군에 비하여 PPI (esomeprazole)을 같이 투여하는 군에서 출혈의 위험이 현저히 감소하는 것이 보고되었다(Chan et al., Lancet 2007). 한편, low-dose aspirin을 계속 복용하여야 해서 출혈 위험이 높은 환자에서는 lansoprazole 투여하여 궤양 합병증의 발생을 줄일 수 있다고 보고된 바 있어서 (Lai et al., NEJM 2002), PPI는 여러 양성 질환의 출혈 예방 및 치료에 유용함이 입증되었다.

위암에서는 악성궤양이라도 일부 치유가 된다고 알려져 있다(Sakita, et al., Gastroenterology 1971). 항암 치료를 하는 위 림프종 환자에서 예방적으로 PPI를 같이 사용했을 때, 출혈 부작용이 적고, 안전하며, 순응도가 좋다는 보고가 있었으나, (Wohrer, et al., Scan J Gastroenterol 2005) 위암의 대부분을 차지하는 위선암 환자에 대하여 예방적 PPI 사용이 출혈을 줄이는가에 관하여는 아직 보고가 없다.

실제로 출혈이 의심되는 경우에 위암 환자에게도 임상에서 PPI를 상용하고 있으나, 이의 사용에 대하여 체계적인 연구는 전세계적으로 아직 시행된 적이 없다. 또한 위암 환자들이 출혈의 고위험군임에도 불구하고 이 환자군을 대상으로 출혈 예방 목적의 PPI를 사용하는 것이 효과 있는지에 관하여 연구된 바 없다. 본 연구는 이전에 전혀 시행된 적이 없다는 점에서 고유성과 창의성이 높은 연구이며, 실제 임상에서 적용될 수 있는 치료의 근거를 마련할 수 있는 연구로 생각된다.

### 3. 연구의 내용 및 결과

#### 1) 연구의 내용 및 방법

##### (1) 연구 목적

고식적 항암화학요법을 받는 절제 불가능한 진행성 위암 환자에서 프로톤 펌프 억제제를 투여하여 위암 출혈에 대한 예방효과를 증명

##### A. Primary endpoint

- time-to-bleeding event

##### B. Secondary endpoint

- Transfusion requirement; packed RBC unit (even primary endpoint criteria are not met, evaluation for prevention of chronic blood loss from tumor can be evaluated by this parameter)
- Number of endoscopy (EGD) to evaluate tumor bleeding
- Number of endoscopic treatment for cancer bleeding

##### (2) 연구 대상 선정

##### - 선정기준

- ① Histologically proven primary gastric adenocarcinoma
- ② Age  $\geq$ 18 years
- ③ Plan for palliative chemotherapy without prior chemotherapy or under chemotherapy for less than 2 months



- ④ Cancer staging: metastatic (TxNxM1) or locally advanced unresectable gastric cancer (T4NxMx with unresectable), or T2-3NxMx with inoperable condition
- ⑤ Performance status (PS) of 0 to 2 on Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale
- ⑥ Adequate organ functions defined as indicated below:
  - (a) WBC > 3000/mm<sup>3</sup>, (b) Hb 9.0 g/dL regardless of any transfusion history, (c) Platelet ≥100,000/mm<sup>3</sup>, (d) AST/ALT ≤ 2.5 x UNL (≤ 5 x UNL if liver metastases are present)
  - (e) Total bilirubin ≤1.5x UNL (f) Cr ≤1.5 x UNL
- ⑦ Written informed consent

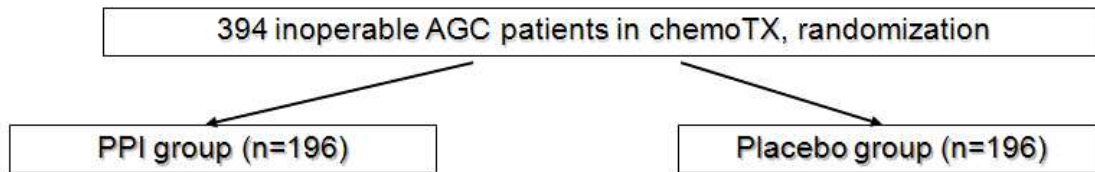
- 제외기준

- ① Other malignancy within the past 3 years except adequately treated non-melanomatous skin cancer or carcinoma in situ of the cervix
- ② Patients with significant or uncontrolled gastrointestinal bleeding in the past two weeks without evidence of resolution documented by endoscopy or colonoscopy
- ③ Previous subtotal gastrectomy or total gastrectomy
- ④ Patient with a plan for neo-adjuvant chemotherapy
- ⑤ Lack of physical integrity of the upper gastrointestinal tract or malabsorption syndrome, or inability to take oral medication
- ⑥ Allergy history to proton pump inhibitor
- ⑦ Serious concurrent infection or nonmalignant illness that is uncontrolled or whose control may be jeopardized by complications of study therapy
- ⑧ Inadequate cardiovascular function:
  - (a) New York Heart Association class III or IV heart disease, (b) Unstable angina or myocardial infarction within the past 6 months, (c) History of significant ventricular arrhythmia requiring medication with antiarrhythmics or significant conduction system abnormality
- ⑨ Requirement for therapeutic anticoagulant therapy, aspirin or non-steroidal anti-inflammatory agents
- ⑩ Requirement for therapeutic corticosteroid; the use of dexamethasone as anti-emetics or a premedication of chemotherapy-associated hypersensitivity is not an exclusion criteria
- ⑪ Need for PPI maintenance treatment for uncontrolled reflux esophagitis or active peptic ulcer
- ⑫ Psychiatric disorder that would preclude compliance

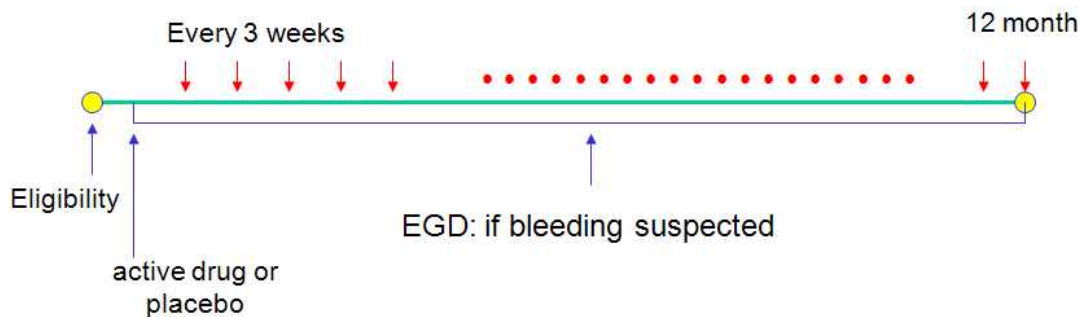
- ⑬ Pregnant or breast-feeding women
- ⑭ Untreated folate or vitamin B12 deficiency anemia
- ⑮ Bone marrow metastasis, or evidence of microangiopathic hemolytic anemia (MAHA)

(3) 연구방법

**A. Design: Prospective placebo-controlled randomized**



**B. Treatment and follow up schedule**



- ① Multicenter, double-blinded, placebo-controlled, prospective randomized design
- ② Treatment Plan: After randomization, patients will receive either following medication.
  - Treatment arm: Proton pump inhibitor (PPI) of lansoprazole 30 mg qd
  - Placebo arm: Placebo for PPI (Same shape and number as PPI)

③ Primary endpoint: time-to- bleeding event

Definition of bleeding event (need to be confirmed by attending medical personnel)

- (a) Hematemesis (토혈)
- (b) Melena (흑색변)
- (c) Sudden decrease in hemoglobin level
  - 1주에 2.0 g/dL 이상 감소 with EGD finding of cancer bleeding (cancer bleeding Forrest criteria Ia, b, IIa, b)

- 3주에 3.0 g/dL 이상 감소하고 with EGD finding of cancer bleeding (cancer bleeding Forrest criteria Ia, b, IIa, b)

④ Secondary end point

- (a) Transfusion requirement; packed RBC unit  
(evaluation for prevention of chronic bleeding)
- (b) Number of endoscopy to evaluate tumor bleeding
- (c) Number of endoscopic treatment for cancer bleeding

⑤ Follow-up:

- (a) 첫 방문 시: 대상자 선정 이전 토혈, 혈변력, 음주 및 흡연력, 가족력, H. pylori 감염, 내시경 결과 (종양의 위치, 조직학적 분류), CT stage를 기록한다.
- (b) Chemotherapy는 schedule 에 따라 1-3주 간격으로 하며, 혈액종양내과 외래에서 처방하는 CBC를 사용한다. (3주 간격의 CBC가 없는 경우에 추가 검사 한다)
- (c) 3주마다 연구 간호사 interview를 시행하며 혈중 외래 follow-up 주기에 맞추어 시행한다. 외래 follow-up 못한 경우에는 3주마다 전화 interview
  - hematemesis, melena 여부
  - 약 복용 순응도 check (Pill count; 적어도 70% 이상 복용)
  - 약물 이상반응 기록
- (d) 3주마다 연구 간호사 chart review; CBC 등의 lab 결과, 처방된 약제 (aspirin, NSAIDs, steroid, warfarin, low-molecular weight heparin, feroba), transfusion 여부 및 pRBC 개수, erythropoietin 주사 횟수, 내시경 및 CT 결과 기록
- (e) 환자가 상복부 불편감, 복통, 소화 불량을 호소할 시에는 제산제, 점막 보호제, 운동촉진제 및 진경제 등 (almagel, phosgel, newlanta, stillen, mucosta, domperidon, ganaton, buscopan)을 처방하며, PPI (omeprazole, lansoprazole, esomeprazole, rabeprazole, pantoprazole, etc), misoprostol, sucralfate, H2-blocker (famotidine, ranitidine, cimetidine, nizatidine, etc)는 처방하지 않음.

⑥ 내시경 검사

- (a) 이 연구에서 별도로 지정하는 정기 내시경 검사는 없으며, 출혈이 의심되는 경우(흑색변, 토혈, hemoglobin level 감소- 1주에 2 g/dL 또는 3주에 3 g/dL)에 시행한다.
- (b) 출혈이 의심되어 내시경을 하는 경우에 출혈 상태에 대한 정확한 기술을 하고, 내시경적 지혈 여부를 판단하여 시행한다. 시술자는 배정군을 모르는 상태에서 눈가림 상태로 내시경을 시행한다.
  - Cancer ulcer bleeding description은 Forrest classification을 이용하여 한다. active bleeding (spurting, oozing), non-bleeding visible vessel, clot with underlying vessel, flat pigmented spot, clean base (Lau, et al., NEJM 2007)

- 이중에서 active bleeding (spurting, oozing), non-bleeding visible vessel, clot with underlying vessel는 출혈의 증거로 인정하며, Flat pigmented spot, clean base는 출혈의 증거로 취급하지 않는다.

⑦ 수혈

(a) Hemoglobin < 8 g/dL

(b) Hemoglobin level: 8-10 g/dL with dyspnea, dizziness, or angina symptom

(c) According to primary protocol for chemotherapy

**(4) Study Treatment**

- <PPI> 군: lansoprazole 30 mg (1/day) during chemotherapy,

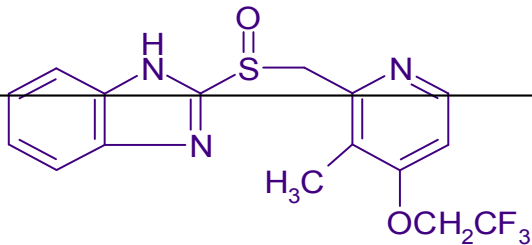
- <Placebo> 군: lansoprazole 모의정 (1/day) during chemotherapy,

enroll 된 환자를 대상으로 무작위로 두 그룹으로 나누어 프로톤 펌프 억제제 투여군과 위약군으로 배정한다. 프로톤 펌프 억제제는 상용량을 하루 한 번씩 복용하며 bleeding event 에 도달할 때까지 복용한다. 위약군은 같은 모양과 제형으로 만들어진 위약 (International Good Manufacturing Practice Guidelines for Pharmaceuticals) 을 복용하게 된다.

란스톤 캡슐 30mg 정보

성분: lansoprazole

(±)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole



- Calculated sample size: 167 per group

Sample calculation formula: based on log-rank test(Freedman LS, Statistics in Medicine 1982, Collett D, Chapman & Hall)

- Total bleeding event required: 68s

- Drop out rate: 15%

③ Expected sample size: total 394 명 (각 군 당 197명)

④ Subgroup analysis: according to tumor type and response to chemotherapy

⑤ Censor

- Death

- Discontinuation of study medication due to follow up loss, transfer for supportive care, or poor oral intake of any reason (intestinal obstruction, or poor general condition, etc)

## B. Interim analysis

- 중간분석의 시기: bleeding event가 40 case 되었을 때 실시함.

- 한번의 중간 분석을 실시하며 IDMC [independent data monitoring committee]의 review를 받을 예정임.

- 조기 종료 (early stopping)에 대한 유의성은 Peto & Haybittle (1976)에 근거하여 fixed level ( $p < 0.001$ )을 적용함.

## C. 분석 방법

- Primary variable: Kaplan-Meier method with comparison using log-rank test and covariate adjustment using Cox regression model

- 유효성 분석은 ITT (intention to treat) 및 PP (per protocol) 분석 데이터 세트에 대해 각각 시행한다. ITT 분석 세트는 일차 및 이차 유효성 분석에 사용되며 PP 분석에 우선함. 무작위 배정 되어 최소한 한 번이라도 시험 약물을 복용한 적이 있는 피험자는 이 그룹에 포함됨.

- PP 분석 세트는 일차 유효성 분석을 위해 사용됨. 무작위 배정되고 피험자 선정/제외 기준 및 시험 계획서의 다른 면들에 대해 중대한 위반 사항 없이 시험을 끝마친 모든 피험자들이 이 그룹에 포함됨.

- 중대한 위반 사항은 아래의 내용을 포함한다.

피험자 모집/제외 기준에 부적합

시험약물의 복용 이행률이 70% 미만인 경우 (Chan et al., Lancet 2007)

피험자가 시험 결과에 영향을 줄 수 있는 약물을 3주 이상 복용한 경우 (다른 PPI, histamine-receptor antagonist, misoprostol, sucralfate)

#### D. Independent Data Monitoring Committee (IDMC) 구성

- 이 연구는 독립적인 별도의 IDMC를 구성하며, 이해 관계를 갖고 있지 않은 의사와 통계학자로 구성된다.
- 이 위원회에서는 interim analysis결과에 따라 연구가 계속 진행되어야 하는지 아니면 조기 종료 되어야 하는지를 결정하고, 보고서를 IRB에 제출한다.
- 연구를 계속 진행함에 있어서 protocol수정이 필요한 경우에는 이에 관하여 보고서에 포함하여 제출할 수 있다.
- Interim analysis 결과는 연구자에게 제공되지 않는다.

## 2. 국내외 기술개발 현황

### ○ 위암환자에서 종양 출혈

급성 상부 위장관 출혈 증상의 원인으로 위암이 차지하는 비율은 5%로 보고되었다 (Cotton et al., Br Med J 1973; Peterson et al., NEJM 1981). 위암 환자에서 출혈이 나타나는 비율에 대해서는 잘 알려져 있지 않은데, Moreno-Otero 등은 위암 환자 427명 중 36명 (8.4%)에서 토혈이 주증상으로 발현하였다고 보고한 바 있다 (J Surg Oncol 1987). 대량의 출혈이 있을 때 발생하는 토혈 증상과는 달리, 소량의 출혈이 지속되는 경우에는 임상적으로 발견이 쉽지 않아, 실제로 위암 환자에서의 종양 출혈은 과소평가 되었을 가능성이 높다. 또한 위암 환자에서의 출혈은 대부분의 경우 병기가 IIIA 이상으로 진행되었을 때 나타나는데, 이 경우에 1년 생존 기간도 짧다고 보고되었다 (Savides et al., Endoscopy 1996; Allum, et al., Br J Surg 1990).

### ○ 종양 출혈의 내시경 치료에 관한 연구 결과

위암에서의 종양 출혈은 소화성 궤양과 달리 내시경 중재 기술 효과가 제한적이며 (Loftus, et al., Mayo Clin Proc, 1994), 재출혈의 위험이 매우 높다. 위암에서 출혈 환자의 대부분은 이전 6개월 이내에도 출혈한 적이 있으며(Allum, et al., Br J Surg 1990), 일단 출혈이 되면 재출혈률은 30일 이내에 33%이나 되어 매우 높다고 알려졌다(Savides et al., Endoscopy 1996). 대량 출혈이 지속될 확률이 55.6%나 되며(Moreno-Otero, et al., J Surg Oncol 1987), 일단 내시경적으로 지혈 치료가 성공하였다 하여도 이중 80%에서 재출혈이 발생한다고 보고되었다(Loftus, et al., Mayo Clin Proc 1994). 즉, 위암에서는 출혈 증상은 대부분 진행된 환자에서 나타나서, 예후가 나쁘고, 내시경적인 지혈술이 어려우며, 재출혈률이 매우 높다고 할 수 있다. 이전 연구들과는 달리 본원에서 위암 출혈로 내시경 치료를 받은 113명의 치료 성적을 분석한 결과 진행성 위암환자에서 내시경 치료는 지혈효과가 우수한 방법임을 확인하였다. 특히 전기응고 방법의 치료 내시경이 효과적이었다. 그러나, 재출혈의 빈도가 높고, 내시경 치료후 조기 재출혈이 있는 경우 생존율이 낮았다(Kim, et al. J Gastroenterol Hepatol 2013).

### ○ 위장관 출혈에서의 프로톤 펌프 억제제의 역할

프로톤 펌프 억제제 (proton pump inhibitor, PPI) 는 위점막의 벽세포 (parietal cell) 에 있는 proton pump 인  $H^+, K^+$ -ATPase 저해를 통해 위산 분비를 감소시키는 약이다. PPI를 사용하여 위내 pH를 6.0이상으로 높이는 경우에 출혈 부위에서 혈전 형성이 촉진되고, 생성된 혈전이 안정화 된다. 이러한 이유로 위십이지장 출혈의 고위험군 환자에서 출혈을 예방하는 목적으로 사용할 수 있으며, 궁극적으로는 위 십이지장 궤양 치유를 촉진함으로써 출혈을 감소시킨다.

PPI 투여에 의한 상부위장관 출혈 예방 효과는 여러 연구에서 보고 된 바가 있다. 출혈성 소화성 궤양 환자에서 내시경 치료 전에 omeprazole을 정주하는 경우에 출혈 병변의 호전이 촉진되고, 내시경 치료의 필요성이 감소되는 것으로 보고되었다 (Lau et al., NEJM 2007). 뿐만 아니라, 소화성궤양 출혈에 대한 내시경 치료 후에 omeprazole을 정주하는 경우에는 재출혈이 감소되었다 (Lau et al., NEJM 2000). 출혈위험이 높은 환자에서는 COX2 inhibitor 단독군에 비하여 PPI (esomeprazole)을 같이 투여하는 군에서 출혈의 위험이 현저히 감소하는 것이 보고되었다(Chan et al., Lancet 2007). 한편, low-dose aspirin을 계속 복용하여야 해서 출혈 위험이 높은 환자에서는 lansoprazole 투여하여 궤양 합병증의 발생을 줄일 수 있다고 보고된 바 있어서 (Lai et al., NEJM 2002), PPI는 여러 양성 질환의 출혈 예방 및 치료에 유용함이 입증되었다.

○ 위암 출혈에서의 프로톤 펌프 억제제의 역할에 대한 연구

위암에서는 악성궤양이라도 일부 치유가 된다고 알려져 있다(Sakita, et al., Gastroenterology 1971). 항암 치료를 하는 위 림프종 환자에서 예방적으로 PPI를 같이 사용했을 때, 출혈 부작용이 적고, 안전하며, 순응도가 좋다는 보고가 있었으나, (Wohrer, et al., Scan J Gastroenterol 2005) 위암의 대부분을 차지하는 위선암 환자에 대하여 예방적 PPI 사용이 출혈을 줄이는가에 관하여는 아직 보고가 없다.

○ 본 연구의 의의

실제로 출혈이 의심되는 경우에 위암 환자에게도 임상에서 PPI를 상용하고 있으나, 이의 사용에 대하여 체계적인 연구는 전 세계적으로 아직 시행된 적이 없어 본 연구의 최종 결과가 도출이 되는 경우에 임상적 유용성이 높은 연구로 생각된다.

### 3. 연구수행 내용 및 결과

(1) 환자 등재 (총 130명 등재)

① 등재 기간: 2009년 10월 ~ 2014년 4월

② 추적 종료: 2015년 4월 30일

③ 국립암센터 등재

- Enroll : 125명

- Study end point : 11명

- Withdrawal of consent : 29명

- Death : 3 (Death after discontinued follow-up : 90명)

- Operation : 5명

- Physician Decision for drop out : 26명

- Lost to follow-up : 43명

- Screen failure : 267명

④ 타기관 등재

-Enroll : 5명

-Withdrawal of consent : 5명

(2) 추적 관찰을 통해 출혈 여부 파악: Study end point 11명

101-008 M/38

Enroll 12/04/2009

**06/16/2010** Hematemesis 100cc ->Observation

**06/18/2010** Hematemesis 50cc -> Injection for endoscopic hemostasis (Forrest Ib)

**101-014 F/72**

Enroll 01/13/2010

**05/13/2010** Melena 50 cc -> Coagulation for endoscopic hemostasis (Forrest Ib)

\*\* enroll전 05/18/2009 melena Hx(+)

**101-029 M/53**

Enroll 10/06/2010

**10/25/2010** Hematemesis 15cc(세 스푼) -> Transfusion & Observation

**10/25/2010** Melena 400 -> L-tube irrigation & Transfusion

**11/01/2010** Coagulation for endoscopic hemostasis (Forrest type IIa--> Ia)

\*\* enroll전 01/06/2010 melena Hx(+)

**101-032 M/51**

Enroll 10/28/2010

**03/28/2011** Hematemesis 800 cc ->EGD 상 No active or recent bleeding evidence -> Observation

**101-042 M/58**

Enroll 12/27/2010

**04/01/2011** Melena 100cc ->Observation

**04/03/2011** Melena 300cc ->EGD Forrest IIb -> Observation

**101-070 M/63**

Enroll 01/16/2012

**02/12/2013** Melena 100cc-> EGD상 No evidence of bleeding evidence(Forrest III) ->Transfusion & Observation

\*\* enroll전 12/25//2011 Hematemesis Hx(+)

**101-079 M/60**

Enroll 04/05/2012

**01/22/2013** Melena -> Coagulation for endoscopic hemostasis(Forrest IIb)

**101-097 F/55**

Enroll 01/21/2013

**03/20/2014** Melena, hemoglobin decrease ->Transfusion & L-tube irrigation 상 dark gray color의 food material 확인되었으며, fresh blood 는 보이지 않았음. ->EGD상 No evidence of tumor bleeding [Forrest III] -> Transfusion & Observation

**101-104 M/43**

Enroll 07/16/2013

**08/21/2013** Melena 100 cc -> EGD상 No evidence of recent bleeding(Forrest III) -> Observation



\*\* enroll 전 06/18/2013 melena Hx(+)

**101-106 M/56**

Enroll 08/07/2013

**02/24/2014** Melena 100 cc, hemoglobin decrease -> L-tube irrigation 상 active bleeding 없  
이 food material 양상 ->EGD상 No evidence of recent bleeding(Forrest III) -> Transfusion

**101-108 M/52**

Enroll 09/09/2013

**10/31/2014** Melena 50 cc, hemoglobin decrease -> EGD상 No evidence of recent  
bleeding(Forrest III) -> Transfusion

### (3) 최종 분석 결과

#### ① 최종 분석 환자

: 총 130명의 등재 환자들 중 무작위 배정을 받았으나 약제를 전혀 복용하지 않은 3명을 제외한  
127명에 대해 분석함.

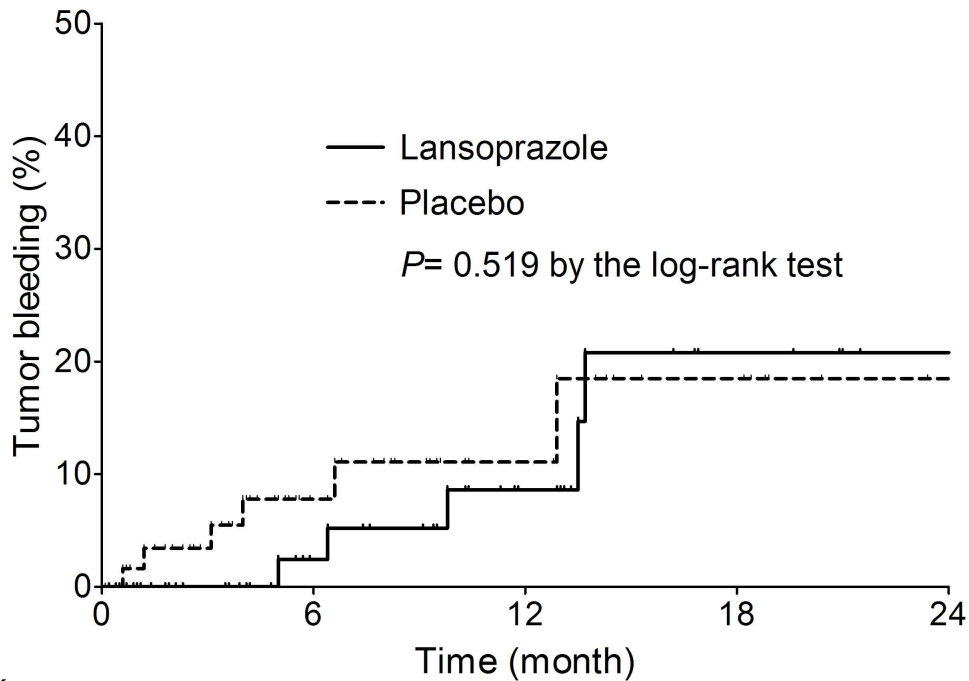
- a. PPI 치료군: 총 64명
- b. 위약군: 총 63명

#### ② Primary end-point

: time-to- bleeding event

##### a. 투약 후 출혈 발생

- 치료군 총 5명
- 위약군 총 6명
- 12개월 누적 출혈 발생율은 치료군에서 8.9%, 위약군에서 9.5% 이었고, 추적관찰기간동안 치료  
군과 위약군에서 출혈 발생은 유의한 차이가 없었음.



No at risk

Lansoprazole	64	35	19	10	6
Placebo	63	29	13	7	1

- 치료 시작 후 경과 기간에 따른 출혈의 누적 발생률은 아래의 표와 같다.
- 첫 4개월까지 치료군에서 출혈이 발생하지 않았고, 위약군에서는 4명에서 출혈이 발생하였음. 따라서, 출혈의 누적 발생률은 치료군에서 0%, 위약군에서 8.0%로 치료군에서 출혈 발생이 유의하게 감소하였음 ( $P= 0.042$ )
- 하지만, 5개월 째 부터는 치료군과 위약군 사이에 출혈 발생률은 차이가 없었음.

치료 후 기간	치료군			위약군			P
	Total, no	Bleeding, no	Cumulative incidence, %*	Total, no	Bleeding, no	Cumulative incidence, %*	
치료 시작	64	-	-	63	-	-	
1 개월	57	0	0	55	1	1.6	0.321
2 개월	52	0	0	52	2	3.5	0.159
3 개월	49	0	0	47	2	3.5	
4 개월	45	0	0	41	4	8.0	0.042
5 개월	41	1	2.4	36	4	8.0	0.162
6 개월	35	1	2.4	29	4	8.0	
7 개월	34	2	5.3	25	5	11.6	0.210
8 개월	31	2	5.3	24	5	11.6	
9 개월	31	2	5.3	20	5	11.6	
10 개월	27	3	8.9	15	5	11.6	0.351
11 개월	25	3	8.9	13	5	11.6	
12 개월	19	3	8.9	13	5	11.6	

\*Calculated from the Kaplan-Meier analysis  
P values was calculated by the log-rank test.

③ Secondary end-point

a. 적혈구 수혈

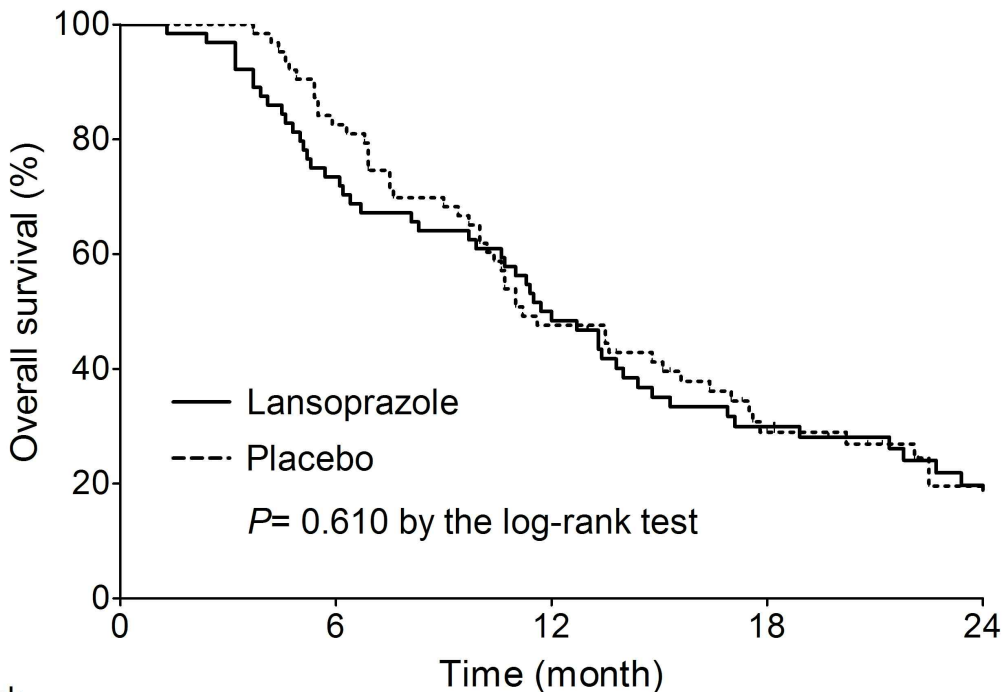
- 투약 후 추적 관찰기간 동안 적혈구 수혈이 필요하였던 환자의 빈도는 치료군 31명(48.4%), 위약군 28명(44.4%)이었으며, 적혈구 수혈 빈도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었음 ( $P= 0.652$ )
- 또한, 5단위 이상 다량의 적혈구 수혈을 받았던 환자의 빈도는 치료군 17명(26.6%), 위약군 10명(15.9%)로 두 군간에 차이가 없었음 ( $P= 0.141$ )

b. 출혈이 의심되어 시행한 내시경의 빈도

- 치료 이후 출혈이 의심되어 내시경을 시행한 환자들의 빈도는 치료군 7명(10.9%), 위약군 9명(14.3%)이었음.
- 내시경 빈도는 두 군간에 차이를 보이지 않음 ( $P= 0.570$ )

c. 생존기간

- 두 치료군 간의 중간 생존기간은 치료군에서 11.7개월, 위약군에서 11.0개월이었음.
- 다음은 두 군의 Kaplan-Meier 곡선으로, 두 군간에 생존기간에는 유의한 차이를 보이지 않았음 ( $P= 0.610$  by the log-rank test).



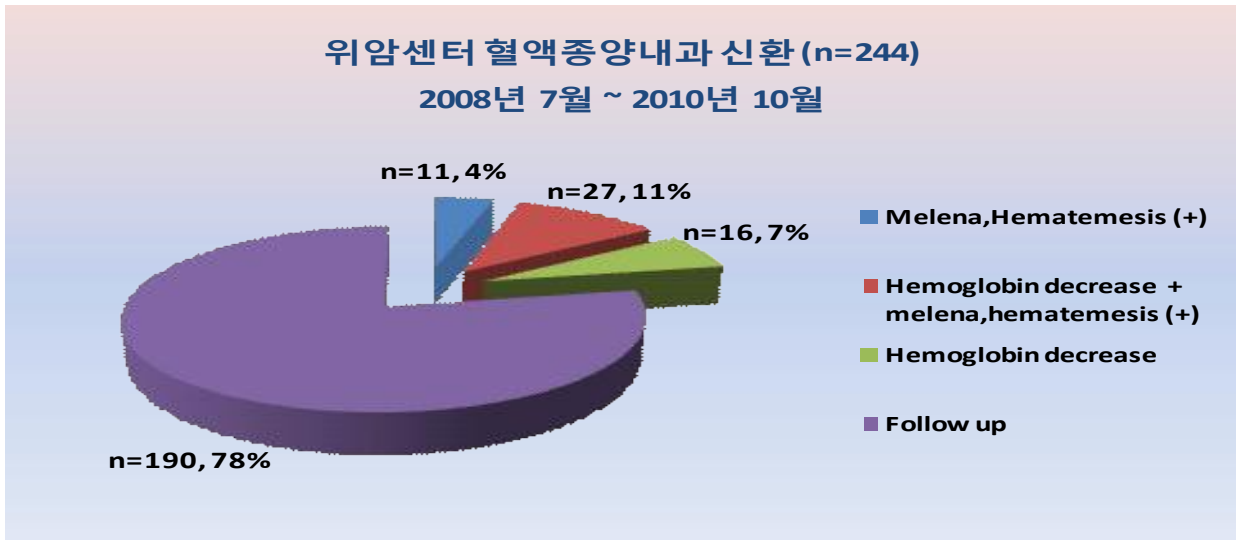
No at risk

Lansoprazole	64	47	31	17	9
Placebo	63	52	30	16	8

(4) 혈액종양내과신환 위암 출혈에 관한 baseline data 구축

진행성위암의 출혈 빈도 및 내시경 치료에 관한 data가 보고된 바 없음.

--> 국립암센터 위암센터 혈종의 신환을 대상으로 prospective 추적



**(5) 절제 불가능한 위암 출혈환자에서 위장관 출혈 위험도 측정시스템들(Blatchford score, Rockall score)의 유용성에 대한 연구**

- Glasgow-Blatchford score, preendoscopic Rockall and full Rockall score 등은 상부위장관 출혈 시 치료가 필요한지에 대한 위험도를 평가하는 데에 유용한 시스템으로 알려져 있음.

- 국립암센터에서 절제 불가능한 위암으로 항암치료를 받고 추적관찰 중인 위암 환자가 출혈 증상으로 병원에 내원 시 Blatchford score와 Rockall score system이 수혈, 내시경 치료 또는 색전술 등의 치료가 필요한 지에 위험도를 예측하는 데에 유용성이 있는지를 비교하고자 함.

- 2010년부터 2015년 6월까지 항암치료를 받고 있는 위암 환자들 중 출혈증상(흑색변, 토혈)으로 병원에 내원한 환자들의 내원 당시 Blatchford score, Rockall score를 구하고, 실제 이들이 수혈, 내시경 치료, 혈관조영술 등의 인터벤션을 받았는 지를 확인하고, score system들의 예측도를 비교 분석할 예정임.

**(6) 논문 발표**

A. 진행성 위암환자에서 내시경 치료는 지혈효과가 우수한 방법임을 증명하였으며, 특히 전기응고 방법의 치료 내시경이 효과적이었다. 그러나, 재출혈의 빈도가 높고, 내시경 치료후 조기 재출혈이 있는 경우 생존율을 낮았다는 보고이다.

이 내용에 관한 초록은 2013년 미국 소화기학회에 구연으로 발표되었고, 논문은 Journal of Gastroenterology and Hepatology에 아래와 같이 발표하였다.

**논문 제목:** Outcome of endoscopic therapy for cancer bleeding in patients with unresectable gastric cancer. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Sep;28(9):1489-95 [IF 3.325]

**BACKGROUND AND AIM:** Gastric cancer bleeding is not rare complication in patients with

advanced gastric cancer (AGC). The aim of this study was to evaluate the efficacy and clinical outcomes of endoscopic therapy (ET) for upper gastrointestinal bleeding (UGIB) from unresectable AGC.

**METHODS:** Data from 113 patients with UGIB from unresectable AGC who underwent ET at the National Cancer Center, Korea were analyzed retrospectively. Success rates of endoscopic hemostasis, rebleeding rates, mortality at 30 days, and overall survival (OS) rate after initial hemostasis were investigated.

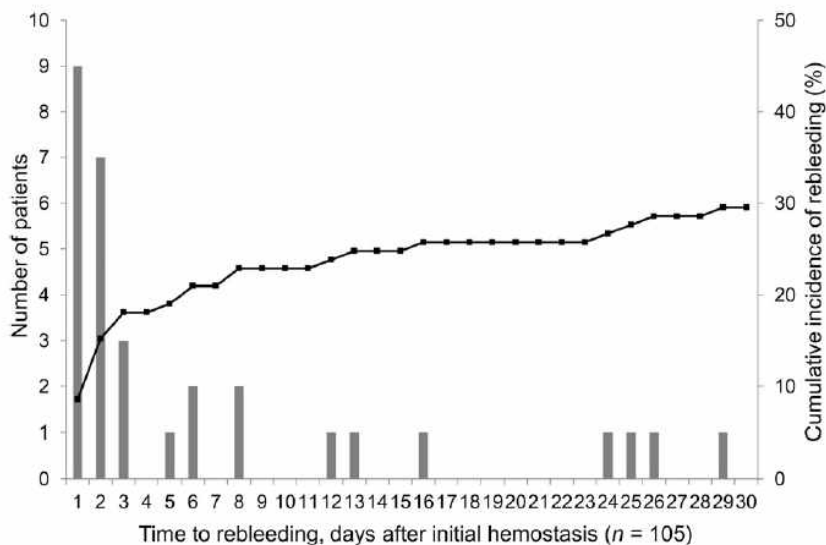
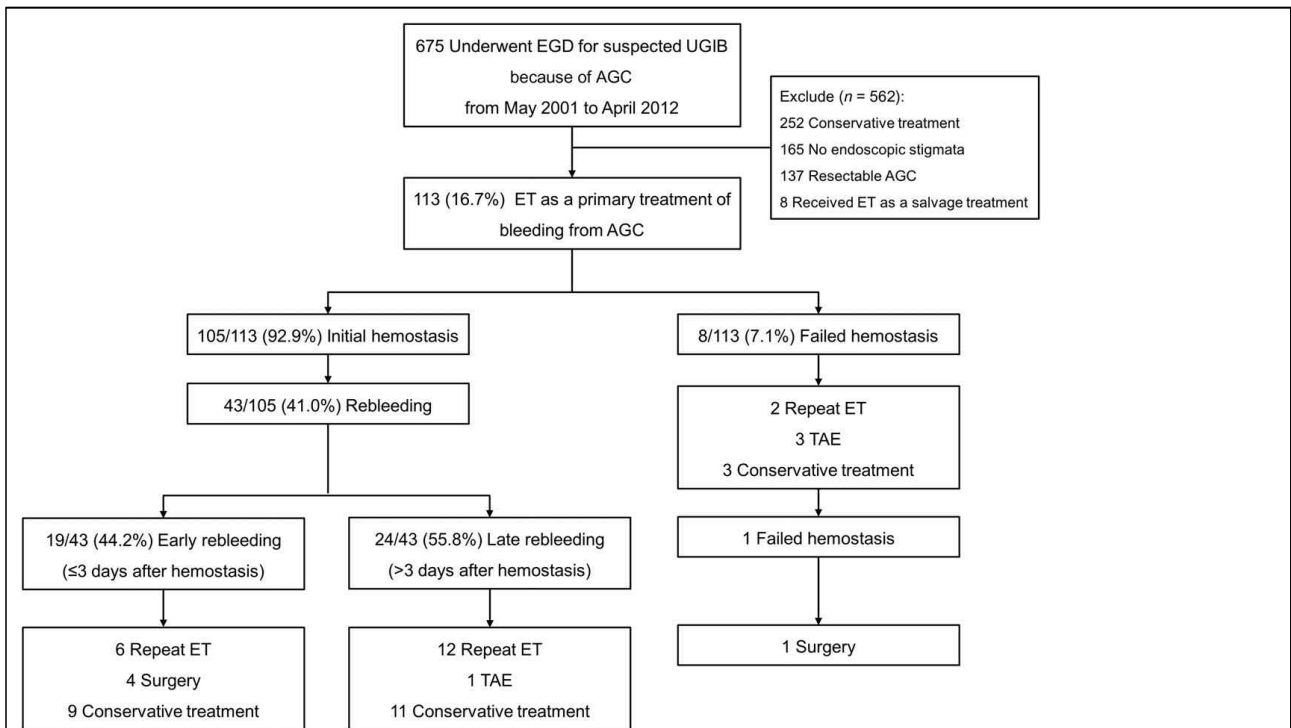
**RESULTS:** The initial hemostasis rate was 92.9% (105/113). Electrocoagulation was the most common method used (92.0%, 104/113), and combination ET was required in 34 patients (30.1%). Rebleeding occurred in 43 patients (41.0%); 3-day and 30-day rebleeding rates were 18.1% and 29.5%, respectively. Multivariate logistic regression analysis showed that transfusion of packed red blood cells ( $> 5$  units) was associated with early rebleeding ( $\leq 3$  days after initial hemostasis) (odd ratio, 4.75; 95% confidential interval, 1.45-15.57;  $P = 0.010$ ). ET was attempted in 18 patients with rebleeding; hemostasis was achieved in 88.9%. The 30-day mortality rate after initial bleeding event was 15.9%. Median OS after initial hemostasis was 3.2 months. OS was lower for patients with early rebleeding than for those with late rebleeding ( $> 3$  days after initial hemostasis) or without rebleeding (1.0, 3.1, and 4.3 months, respectively;  $P = 0.004$ ).

**CONCLUSIONS:** Endoscopic therapy, primarily endoscopic electrocoagulation, achieved a high initial hemostasis rate for UGIB in patients with unresectable AGC. However, rebleeding frequently occurred, and early rebleeding was associated with poor survival.

#### 논문의 주요 결과

**Figure 1.** Flowchart of patients who underwent endoscopic therapy (ET) as primary treatment of upper gastrointestinal bleeding because of unresectable advanced gastric cancer. AGC, advanced gastric cancer; EGD, esophagogastroduodenoscopy; TAE, transarterial embolization.

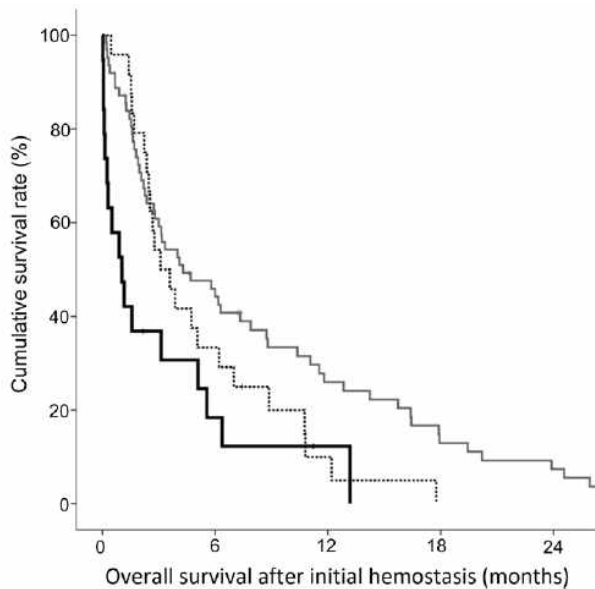
**Figure 2.** Incidence of rebleeding after initial hemostasis of bleeding. Rebleeding rates were 18.1%, 21.0%, and 29.5% in 3, 7, 30 days.



B. 위암의 내시경 절제 후 출혈 위험 인자를 평가하여 아스피린 사용이 출혈위험성을 높이는 것을 보고한 논문으로 내시경 분야의 저널 중에 권위가 있고 impact 높은 endoscopy에 게재 하였음.

논문 제목: Aspirin use and the risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection in patients with gastric neoplasms Endoscopy 2012;44(2):114-21

**Background and aims:** The risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection (ESD) in patients with early gastric neoplasms who do not discontinue aspirin for the procedure has not been established. This study aimed to investigate whether post-ESD gastric bleeding is increased



**Figure 3** Overall survival (OS) after initial hemostasis. Median OS in patients who experienced early rebleeding ( $\leq 3$  days after initial hemostasis) was significantly lower than that of patients who experienced late rebleeding ( $> 3$  days after initial hemostasis) or no rebleeding (median OS, 1.0 months vs 3.1 months vs 4.3 months;  $P=0.004$ , log-rank test). (—) no rebleeding ( $n=62$ ); (•••••) late rebleeding ( $n=24$ ); (—) early rebleeding ( $n=19$ ).

in patients who take aspirin.

**Patients and methods:** Patients who underwent ESD for early gastric neoplasms at the National Cancer Center Hospital between November 2008 and January 2011 were enrolled into the study. The risk of post-ESD bleeding was evaluated using Poisson regression analysis.

**Results:** We divided a total of 514 patients into three groups according to aspirin intake: patients who never used aspirin ( $n=439$ ), patients who interrupted aspirin use for 7 days or more ( $n=56$ ), and patients who continuously used aspirin ( $n=19$ ). Of the 514 patients, post-ESD bleeding occurred in 4.1% (21/514). Post-ESD bleeding was more frequent in continuous aspirin users (4/19 [21.1%]) than in those who never used aspirin (15/439 [3.4%]) ( $P=0.006$ ) and those with interrupted aspirin use (2/56 [3.6%]) ( $P=0.033$ ). Multivariate analysis showed that aspirin use alone was associated with post-ESD bleeding (relative risk (RR) 4.49; 95% CI, 1.09–18.38). The resumption of clopidogrel combined with aspirin use (RR 26.71; 95% CI, 7.09–100.53) and increased iatrogenic ulcer size (RR 1.52; 95% CI, 1.14–2.02) were significantly associated with post-ESD bleeding.

**Conclusions:** Continuous aspirin use increases the risk of bleeding after gastric ESD. Aspirin use should be stopped in patients with a low risk for thromboembolic disease to minimize bleeding complications.

C. 본 논문은 수술이 불가능하여 항암치료를 받는 환자들을 대상으로 출혈과 함께 가장 대표적인 합병증으

로 알려진 협착에서 항암치료를 하는 경우에 스텐트 삽입하는 경우에 재협착 발생이 늦게 나타나는 것을 밝혔다.

항암치료 효과가 있는 경우에 발생 있을 경우 발생할 수 있는 스텐트의 이탈을 방지하기 위하여 항암 치료 병력이 없는 경우의 첫 stent는 membrane이 없는 bare stent를 사용하는 것이 좋겠다는 것을 보고한 논문으로 역시 내시경 분야의 저널 중에 권위 있고 impact 높은 endoscopy에 게재 하였음.

**논문 제목: Effect of chemotherapy on the outcome of self-expandable metallic stents in gastric cancer patients with malignant outlet obstruction**

**Background and aims:** Chemotherapy has been suggested to affect pyloric stent outcome. This study aimed to investigate the association between the response to chemotherapy and pyloric stent outcome.

**Patients and methods:** One hundred thirteen patients with inoperable gastric cancer who received chemotherapy after pyloric stent insertion at the National Cancer Center Hospital were retrospectively analyzed. Chemotherapy response was assessed with the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Cox proportional hazards model was used to evaluate the effect of chemotherapy response on the complications of stents.

**Results:** The stent migration rate was 15.9% (18/113), and the re-stenosis rate was 30.1% (34/113). The response rates to chemotherapy were higher in the first-line than salvage (second-line or more) chemotherapy (44.8% (26/58) vs. 3.6% (2/55),  $p < 0.001$ ). The proportion of long time-to-progression (more than 8 weeks, long TTP) was higher in the first-line than salvage chemotherapy (81.0% (47/58) vs. 61.8% (34/55),  $p = 0.036$ ), too. Although, the response to chemotherapy was not associated with stent migration or re-stenosis, a long TTP (adjusted HR=0.29, 95%CI 0.13-0.67) and first-line chemotherapy (adjusted HR=0.45, 95%CI 0.22-0.93) were the protective factors for re-stenosis in the multivariate analysis. In patients who received first-line chemotherapy, the median duration of patency of covered and uncovered stents were 20 (95% CI: 11-29) and 33 (95% CI: 18-48) weeks, respectively ( $p = 0.317$ ).

**Conclusions:** The long TTP and first-line chemotherapy were the significant protective factors for re-stenosis. In chemotherapy-naïve gastric cancer patients with pyloric obstruction, insertion of uncovered stent followed by chemotherapy can be considered to increase stent patency.

## (7) 초록발표

A. 제 62차 대한소화기내시경학회 추계학술대회와 2013년 미국 소화기학회 (Digestive Disease Week)

**초록 제목: Outcome of endoscopic therapy for cancer bleeding in patients with unresectable gastric cancer**



**BACKGROUND & AIMS:**Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is not rare clinical event in inoperable advanced gastric cancer (AGC) patients. The role of endoscopic therapy for the treatment of gastric cancer bleeding has remained to be investigated.

**METHODS:** We reviewed retrospectively the medical records of all 113 patients received endoscopic therapy as a primary treatment of UGIB from unresectable AGC at National Cancer Center, Korea from May 2001 to April 2012. Initial success rate of endoscopic hemostasis, rebleeding and treatments for rebleeding, overall survival (OS) after initial successful hemostasis, 30-day and 1-year mortality after UGIB from unresectable AGC were investigated.

**RESULTS:** Most patients had stage IV disease (97.3%) and presented with melena or hematemesis (85.0%). Initial successful hemostasis was achieved in 105 patients (92.9%) and coagulation using argon plasma or hemostatic forceps was the most commonly applied method for hemostasis (92.0%). Rebleeding occurred in 43 patients (41.0%), and more than half of the rebleeding (22 patients, 51.2%) occurred within 7 days after initial hemostasis. Endoscopic therapy was repeated in nineteen of the rebleeding patients and successful hemostasis was achieved in 89.5%. The median OS after initial hemostasis was 3.2 months and patients with early-rebleeding (< 72 hours after successful hemostasis, n= 19) showed a poor OS than those with late-rebleeding (> 72 hours after successful hemostasis, n= 24) or without rebleeding (n= 62) (1.0 vs. 3.1 vs. 4.3 months, respectively,  $P=0.001$ ). Thirty-day and 1-year mortality rate after UGIB from AGC were 15.9% and 77.0%, respectively.

**CONCLUSIONS:** Endoscopic therapy achieved high initial hemostasis rate for UGIB in unresectable AGC patients. However, rebleeding frequently occurred and early rebleeding was associated with poor expected survival.

B. 2014년 미국 소화기학회 (Digestive Disease Week)

**초록 제목: Risk Scoring Systems in Predicting Intervention and Clinical Outcomes of Bleeding in Patients with Unresectable Gastric Cancer**

**BACKGROUND & AIMS:** Pre-endoscopic Rockall score (RS), full RS, and Glasgow-Blatchford bleeding Score (GBS) are increasingly used to stratify the risk in patients with upper gastrointestinal bleeding (UGIB). The aim of this study was to evaluate the efficacy of those bleeding risk scoring systems in patients with UGIB due to unresectable advanced gastric cancer (AGC).

**METHODS:** We reviewed retrospectively the medical records of patients presenting with UGIB due to unresectable AGC at the National Cancer Center, Korea from May 2001 to June 2012.

Pre-endoscopic RS, full RS and GBS were calculated. The area under the receiver operating characteristics-curve (AUC) was used to assess the performance of these scores to predict the need for interventions and clinical outcomes.

**RESULTS:** During the study period, 355 patients who presented with UGIB from unresectable AGC received endoscopy. Of these, interventions were needed in 118 (33.2%). A total of 115 patients (32.4%) underwent endoscopic therapy, 2 (0.6%) required transarterial embolization and one (0.3%) underwent surgery as an initial treatment. Full RS was useful to predict the need for intervention (AUC 0.77,  $P < 0.001$ ) and 7-day mortality after bleeding (AUC 0.67,  $P = 0.024$ ). However, pre-endoscopic RS, full RS and GBS were not useful for the prediction of rebleeding after initial hemostasis (AUC 0.49, 0.54 and 0.54, respectively), the need for admission more than 3 days (AUC 0.57, 0.64 and 0.62, respectively) and 30-day mortality (AUC 0.51, 0.53 and 0.59, respectively).

**CONCLUSIONS:** Full RS might be useful in predicting the need for interventions and 7-day mortality of patients presented with UGIB due to unresectable AGC.

## 4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

### 4-1. 목표달성도

#### (1) 성과

##### ○ 절제 불가능한 진행성 위암 환자 등록

- 전체: 130/394명 (33%) (국립암센터 125명, 타기관 5명 등재)
- 2014년도 등재 목표(국립암센터 및 타기관 10명 등재): 6/10명 (60%) 등재

##### ○ 프로톤 펌프 억제제 투여 및 경과 관찰, bleeding event

- 2015년 4월 30일 경과 관찰 종료함.
- 총 130명 등재 환자 중 11명에서 bleeding event 관찰됨.

##### ○ 결과보고

- 총 등재 환자 130명 중 무작위 배정 후 약제를 받으려 오지 않았거나 전혀 복용하지 않은 3명을 제외하고 127명의 대상자에 대해 최종 분석을 시행함.
- 최종 분석 시행 내용은 2015년 11월 27일 개최되는 추계소화기 연관학회 합동학술대회에서 구연 발표 예정이며, 논문으로 작성하여 국제학술지에 투고 예정임.
- 발표 초록은 다음과 같다.

**Title:** Effect of proton pump inhibitor on prevention of gastric cancer bleeding: a randomized controlled trial

**Background/Aim:** Tumor bleeding is a major complication in inoperable advanced gastric cancer patients. The aim of this study was to investigate the effect of proton-pump inhibitor on the prevention of tumor bleeding.

**Methods:** This study was a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Patients who had inoperable advanced gastric cancer were randomly assigned to receive oral lansoprazole (30 mg once a day) or placebo until bleeding event. The primary endpoint was occurrence of tumor bleeding event, and the secondary endpoints were transfusion requirement and overall survival (OS). Initially, calculated sample sizes were 197 patients for each treatment arm.

**Result:** From October 2009 to April 2014, 64 patients were randomly assigned to receive lansoprazole (lansoprazole group) and 63 to receive placebo (placebo group). Because of low recruitment rate, this study stopped recruitment prematurely in April 2014 and the randomized patients were followed up until April 2015. During the median follow-up of 6.4 months (interquartile range, 3.1-12.8 months), tumor bleeding rates were 7.8% (5/64 patients) in the lansoprazole group and 9.5% in the placebo (6/63 patients) group. The cumulative incidence rate of tumor bleeding was not different between the both groups (12-month tumor bleeding incidence, 8.9% in the lansoprazole group vs. 11.6% in the placebo group;  $P=0.519$  by the log-rank test). There were no significant differences between the lansoprazole group and the placebo group in the proportion of patients who required transfusion (48.4% vs. 44.4%;  $P=0.652$ ) and those who received transfusion more than 5 units (26.6% and 15.9%;  $P=0.141$ ). Median OS rates were 11.7 months in the lansoprazole group and 11.0 months in the placebo group and OS was not different between the both groups ( $P=0.610$  by the log-rank test).

**Conclusions:** Maintaining lansoprazole in inoperable advanced gastric cancer patients did not significantly reduce the incidence of tumor bleeding.

(2)연구목표의 달성도

세부연구목표	가중치(%)	평가의 착안점 및 척도
절제 불가능한 진행성 위암 환자 등록 (국립암센터 및 타기관 10명)		- 6/10명 (60%) 등재
프로톤 펌프 억제제 투여 및 경과 관찰 [출혈 여부]		- 2015년 4월 30일 경과 관찰 종료함. - 총 130명 등재 환자 중 11명에서 bleeding event 관찰됨.
결과보고		최종 결과 분석 초록 및 논문 작성

4-2. 관련분야 기여도

○ 본 연구는 절제 불가능한 진행성 위암환자에서 프로톤 펌프 억제제 투여에 따른 출혈 예방효과를 확인하는 첫 임상 연구이다. 본 연구의 결과는 향후 추가 분석을 통하여 절제 불가능한 진행성 위암 환자에서 출혈의 고위험군 선별, 위암 출혈로 인한 암치료의 지연 방지 및 환자의 출혈로 인한 이환율 감소, 그리고, 위암 출혈 환자에서 프로톤 펌프 억제제 투여의 근거 마련에 증거를 제시해 줄 것으로 기대 된다.

## 5. 연구결과의 활용계획

○ 연구종료 2년 후 예상 연구 성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	2	Gastrointestinal Endoscopy [IF: 5.369 ] Journal of Gastroenterology and Hepatology [IF: 3.504]
산업재산권 등록		
기 타		

○ 연구성과의 활용계획

본 연구는 전세계적으로 보고가 된 적이 없는 전향적 무작위 연구로 진행성 위암환자 [연간 70만명이상의 전세계 사망 숫자]의 수술 불가능한 환자의 supportive care 방침을 결정하는 데 중요한 근거가 될 것입니다.

## 6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

○ 해당사항 없음.

## 7. 연구개발과제의 대표적 연구실적

번호	구분 (논문 /특허 /기타)	논문명/특허명/기타	소속 기관 명	역할	논문게재지/ 특허등록국 가	Impact Factor	논문게재일 /특허등록일	사사여부 (단독사사 또는 중복사사)	특기사항 (SCI여부/인 용횟수 등)
1	논문	Effect of chemotherapy on the outcome of self-expandable metallic stents in gastric cancer patients with malignant outlet obstruction	국립 암센 터	교신	Endoscopy	5.735	2012 Sep;44(9):8 07-12	단독	국외 SCI
2	논문	Aspirin use and bleeding risk after endoscopic submucosal dissection in patients with gastric neoplasms	국립 암센 터	교신	Endoscopy	5.735	2012 Feb;44(2):1 14-21	단독	국외 SCI
3	논문	Outcome of endoscopic therapy for cancer bleeding in patients with unresectable gastric cancer	국립 암센 터	교신	J Gastroenter ol Hepatol	3.627	2013 Sep;28(9):1 489-9	단독	국외 SCI
4	초록 발표	Outcome of endoscopic therapy for cancer bleeding in patients with unresectable gastric cancer	국립 암센 터	교신	제62회 대한 소화기내시 경학회, 미국소화기 학회 (DDW 2013)				
5	초록 발표	Risk Scoring Systems in Predicting Intervention and Clinical Outcomes of Bleeding in Patients with Unresectable Gastric Cancer	국립 암센 터	교신	미국소화기 학회 (DDW 2014)				
6	초록 발표	Effect of proton pump inhibitor on prevention of gastric cancer bleeding: a randomized controlled trial	국립 암센 터	교신	2015년 추계 소화기연관 학회 합동학술대 회				

## 8. 참여연구원 현황

번호	소속기관명	직위	생년월일	전공 및 학위		연구담당 분야
	성명	과학 기술인등록 번호	성별	취득 년도	학위 (전공)	과제참여 기간
1	주관연구기관 국립암센터	책임연구원	19621003	2001	박사 (내과)	총괄연구책임자 09.1-15-8
	최일주	1008 1821	남			
2	주관연구기관 국립암센터	선임연구원	19740522	2009	박사 (내과)	공동연구자 09.1-15-8
	조수정	1067 7818	여			
3	주관연구기관 국립암센터	책임연구원	19670208	2000	박사 (혈액종양내과)	공동연구자 13.9-15.8
	김학균	1064 3693	남			
4	주관연구기관 국립암센터	책임연구원	19611006	2000	보건통계학	공동연구자 09.1-15-8
	남병호	1016 7124	남			
5	주관연구기관 국립암센터	선임연구원	19690117	2008	박사 (내과)	공동연구자 09.1-15-8
	김찬규	1085 9893	남			
6	주관연구기관 국립암센터	의사	19720327	2011	박사수료 (내과)	공동연구자 09.1-15-8
	이종열	1088 2657	남			
7	주관연구기관 국립암센터	의사직	19610819	1998	박사 (혈액종양내과)	공동연구자 09.1-15-8
	박영이	1007 4489	남			
8	주관연구기관 국립암센터	임상스텝	19771012	2011	석사 (혈액종양내과)	공동연구자 12.3-15.8
	김미정	1125 5904	여			
9	주관연구기관 국립암센터	임상연구코디네이터	19820622	2006	간호학	외부연구원 09.1-15-8
	임현지	1090 4294	여			
10	주관연구기관 국립암센터	임상스텝	19780202	2009	석사 (내과)	공동연구자 14.07-16.12
	김영일	1109 1814	남			
11	공동연구기관 고신대학교병원	부교수	19651130	2000	박사 (내과)	공동연구자 12.1-15.8
	박무인	1016 0185	남			
12	공동연구기관 부산대학교병원	부교수	19690224	2003	박사 (내과)	공동연구자 12.1-15.8
	김광하	1012 0430	남			

## 9. 기타사항

○
---

## 10. 참고문헌

- Allum WH, Brearley S, Wheatley KE, Dykes PW, Keighley MR. *Br J Surg.* 1990 Jan;77(1):19-20.
- Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, Hui AJ, Leung VK, Lee VW, Lai LH, Wong GL, Chow DK, To KF, Leung WK, Chiu PW, Lee YT, Lau JY, Chan HL, Ng EK, Sung JJ. *Lancet.* 2007 May 12;369(9573):1621-6.
- Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lai MS, Chan HL, Sung JJ. *N Engl J Med.* 2001 Mar 29;344(13):967-73.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW, Chung SC, Sung JJ. *N Engl J Med.* 2002 Dec 26;347(26):2104-10.
- Collett, D. *Modelling Survival Data in Medical Research* Chapman & Hall (1994) Section 9.2.
- Colin-Jones D. *Lancet.* 1994 May 28;343(8909):1369.
- Cotton PB. *Br Med J.* 1973 Apr 21;2(5859):161-5.
- Freedman, L.S. "Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test" *Statistics in Medicine* 1(1982)pp.121-129
- Freston JW, Rose PA, Heller CA, Haber M, Jennings D. *Drug Saf.* 1999 Feb;20(2):195-205. Review.
- Gugler R, Jensen JC. *Gastroenterology.* 1985 Dec;89(6):1235-41.
- Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Lau GK, Wong WM, Yuen MF, Chan AO, Lai CL, Wong J. *N Engl J Med.* 2002 Jun 27;346(26):2033-8.
- Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, Chan FK, Ng EK, You JH, Lee CW, Chan AC, Chung SC. *N Engl J Med.* 2000 Aug 3;343(5):310-6.
- Lau JY, Leung WK, Wu JC, Chan FK, Wong VW, Chiu PW, Lee VW, Lee KK, Cheung FK, Siu P, Ng EK, Sung JJ. *N Engl J Med.* 2007 Apr 19;356(16):1631-40.
- Loftus EV, Alexander GL, Ahlquist DA, Balm RK. *Mayo Clin Proc.* 1994 Aug;69(8):736-40.
- Matheson AJ, Jarvis B. *Drugs.* 2001;61(12):1801-33. Review.
- Moreno-Otero R, Rodriguez S, Carbó J, Mearin F, Pajares JM. *J Surg Oncol.* 1987 Oct;36(2):130-3.
- Peterson WL, Barnett CC, Smith HJ, Allen MH, Corbett DB. *N Engl J Med.* 1981 Apr 16;304(16):925-9.
- Sakita T, Oguro Y, Takasu S, Fukutomi H, Miwa T. *Gastroenterology.* 1971 May;60(5):835-9
- Savides TJ, Jensen DM, Cohen J, Randall GM, Kovacs TO, Pelayo E, Cheng S, Jensen ME, Hsieh HY. *Endoscopy.* 1996 Feb;28(2):244-8.
- Wöhrer S, Bartsch R, Hejna M, Drach J, Raderer M. *Scand J Gastroenterol.* 2005 Oct;40(10):1222-5

<별첨작성 양식>

[별첨]

## 자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호	1210520-3		
사업구분	기관고유연구사업				
연구분야	첨단 암 진료기술 및 의료기기 개발(1-2)		과제구분	단위	
사업명	기관고유연구사업			주관	
총괄과제	항암화학치료를 받는 절제불가능한 위암 환자에서 프로톤 펌프 억제제의 종양 출혈 억제 효과		총괄책임자	최일주	
과제명			과제유형	응용	
연구기관	국립암센터		연구책임자	최일주	
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	연구비	민간	계
	1차년도	2012.1-2012.12	60,000		
	2차년도	2013.1-2013.12	60,000		
	3차년도	2014.1-2015.8	10,000		
	계	2009.1-2015.8	130,000		
참여기업					
상대국		상대국연구기관			

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 :2015.11.3.

3. 평가자(과제책임자) :

소속	직위	성명
위암연구과	책임연구원	최일주

4. 평가자(과제책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	
----	--



## I. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

### 1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : ( 우수)

- 본 연구는 프로톤 펌프 억제제가 절제가 불가능한 위암 환자에서 출혈을 예방하는지를 확인하는 연구로, 이에 대한 연구는 전 세계적으로 아직 시행된 적이 없음.  
- 임상에서는 실제로 종양 출혈이 의심되는 경우에 경험적으로 프로톤 펌프 억제제를 상용하고 있으나, 이에 대한 근거를 제시한 연구는 없음.  
- 연구는 비록 목표한 대상자 등재 환자 수에 도달하지 못하였으나, 위암 환자에서 출혈 예방을 위한 프로톤 펌프 억제제의 사용에 대한 일부분 근거를 제시한 연구임.

### 2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (우수)

- 본 연구 결과 절제 불가능한 위암에 프로톤 펌프 억제제의 예방적 사용은 출혈 억제 효과가 없어 보이는 것으로 분석되었으나, 치료군에서는 치료 시작 후 초기 4개월까지는 출혈이 발생하지 않아 프로톤 펌프 억제제가 출혈을 지연시켰을 가능성이 있음.  
- 이 결과를 바탕으로 절제 불가능한 진행성 위암 환자에서 출혈의 고위험군 선별 후 약제 투여, 약제 투여 중 출혈의 자가 증상 인식에 대한 환자의 교육적 효과 그리고, 위암 출혈로 인한 암 치료의 지연 방지 가능성에 대해 부분적으로 근거를 제시할 수 있을 것으로 생각됨.

### 3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : ( 우수)

- 본 연구는 위암 출혈 환자에서 프로톤 펌프 억제제 투여의 근거 마련하는 데 처음으로 시행된 이중맹검 무작위 배정 임상 연구여서 절제가 불가능하여 항암치료를 받는 위암 환자에서 출혈 예방을 위한 일부 근거를 제시하는 데 활용할 수 있음.  
- 이전에 시도된 적이 없는 연구라는 측면에서 국제적 학술지 게재 가능할 것으로 추정됨.

### 4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (우수)

- 국가암검진시행으로 조기위암 발견이 높아짐에 따라 진행성위암 환자수가 현저히 감소하여 대상자 등재율이 낮아, 다기관 연구로의 전환을 통한 노력을 하였으나 등재인원 증가가 원활하지 않아 2014년까지 397명을 스크리닝하여 130명을 등재하여 2015년 4월까지 추적 후 연구를 종료하였음.  
- 본 연구는 이중맹검 무작위배정 임상연구로 연구자들은 연구 종료 시까지 연구 계획을 준수하였으며, 원활한 데이터관리를 위하여 e-Velos system을 활용하였고, 연구 대상 환자들의 방문 일정 관리, 약제 순응도 및 부작용 관리 등을 통한 노력을 연구기간 동안 지속하여서 대상환자수를 채우지 못한 것 이외에는 무작위배정연구의 엄격한 기준을 지켜서 시행하였음.

5. 공개 발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

- 본 연구와 관련하여 3편의 논문을 작성하여 국제학술지에 게재하였음.  
 - 본 연구의 최종 결과는 분석 후 일차로 초록을 제출하여 2015년 추계 대한소화기연관학회 합동학술대회에서 발표 예정이며, 최종 논문을 비롯하여 2편의 SCI 논문을 작성하여 투고할 예정임.

II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
절제 불가능한 진행성 위암 환자 등록 (국립암센터 70명 및 타 기관 180 명)	50	- 국립암센터 83% (58/70) - 타기관 3% (5/180)	국립암센터 등재는 80% 이상 등재하였으나 타기관 등재는 미흡함.
논문 작성 (SCI 12편/IF 48.0)	50	-논문 편수 :100% (3/3) -IF :97% (15.097/16.0)	- 전체 3편 (1급 2편) - 최종결과 분석 완료되어 논문 작성 중
합계			

III. 종합의견

1. 연구개발결과에 대한 종합의견

본 연구는 2009년 10월부터 2014년 4월까지 프로톤 펌프 억제제 치료군 또는 위약군에 무작위 배정을 받은 130명의 진행성 위암환자들 중 약제를 투약한 127명을 2015년 4월까지 추적하여 최종 분석을 시행하였다. 그 결과 치료군 64명 중 5명(7.8%), 위약군 63명 중 6명(9.5%)에서 출혈이 있어 총 추적관찰기간동안 치료군과 위약군 간에 출혈 발생에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만, 치료 시작 첫 4개월까지는 치료군에서는 출혈이 발생하지 않아 프로톤 펌프 억제제의 투여가 출혈을 지연 시켰을 가능성을 보였다. 이차 목적인 적혈구 수혈, 출혈 확인을 위한 내시경, 그리고 총 생존기간은 치료군과 위약군 사이에 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서는 목표한 등재 환자 수에서 30% 정도 까지 등재 후 연구를 종료하고 분석한 결과로 제한점이 있다. 하지만, 아직까지 위암환자에서 중앙 출혈에 대한 프로톤 펌프 억제제의 효과에 대한 연구는 없는 실정으로, 본 연구의 결과는 이에 대한 일부 중요한 증거를 제시할 수 있을 것으로 판단된다. 또한, 향후 본 연구 결과를 정리하여 국제적 학술지에 투고 할 예정이다.

2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

우리나라는 위암예방 목적으로 40세 이상 전국민을 대상으로 한 국가암검진 사업이 진행되었으며, 본 과제 시작 이후에 더욱 활성화 되어 우리나라에서는 조기위암 발견이 높아짐에 따라 진행성위암 환자수가 현저히 감소하여 대상자 등재율이 낮아져서 연구를 조기 종료를 하였음.

3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

본 연구는 절제 불가능한 위암 환자에서 프로톤 펌프 억제제의 예방적 사용으로 출혈 억제 효과를 확인하고자 한 세계적으로 처음 수행된 연구이다. 연구 결과 프로톤 펌프 억제제의 예방적 사용은 출혈 억제 효과가 없어 보이는 것으로 분석되었지만, 약제 투여 초기 단계에서는 일부 지연 효과가 있을 가능성을 보였다. 본 연구의 결과를 분석하여 절제 불가능한 진행성 위암 환자에서 출혈의 고위험군 선별, 자가 증상 인식에 대한 환자에 대한 교육, 그리고, 위암 출혈로 인한 암 치료의 지연 방지 및 환자의 출혈로 인한 이환률 감소 등의 영향을 확인하는 데 활용할 예정이다.

#### IV. 보안성 검토

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

##### 1. 연구책임자의 의견

보안성 검토 필요 없을 것으로 생각됨.

##### 2. 연구기관 자체의 검토결과

# Aspirin use and bleeding risk after endoscopic submucosal dissection in patients with gastric neoplasms

## Authors

S.J. Cho<sup>1</sup>, I.J. Choi<sup>1</sup>, C.G. Kim<sup>2</sup>, J.Y. Lee<sup>1</sup>, B.-H. Nam<sup>2</sup>, M. H. Kwak<sup>3</sup>, H. J. Kim<sup>3</sup>, K.W. Ryu<sup>1</sup>, J. H. Lee<sup>1</sup>, Y.-W. Kim<sup>1</sup>

## Institutions

<sup>1</sup> Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Korea  
<sup>2</sup> Center for Clinical Trials, National Cancer Center, Korea  
<sup>3</sup> Cardiology, Center for Clinical Specialty, National Cancer Center, Korea

## submitted

09. December 2010

accepted after revision

29. July 2011

## Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291459>  
 Endoscopy 2012; 44: 114–121  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0013-726X

## Corresponding author

**I.J. Choi, MD PhD**  
 Center for Gastric Cancer,  
 National Cancer Center  
 323 Ilhan-ro, Ilсандong-gu  
 Goyang, Gyeonggi 410-769,  
 Republic of Korea  
 Fax: +82-31-9201127  
 cijl224@hanmail.net

**Background and study aim:** The risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection (ESD) in patients with early gastric neoplasms who do not discontinue aspirin for the procedure has not been established. We aimed to investigate whether post-ESD gastric bleeding is increased in patients who take aspirin.

**Patients and methods:** Patients who underwent ESD for early gastric neoplasms at the National Cancer Center Hospital, Korea, between November 2008 and January 2011 were enrolled. The risk of post-ESD bleeding was evaluated using Poisson regression analysis.

**Results:** We categorized 514 patients into three groups according to aspirin intake at the time of the procedure: patients who never used aspirin (n=439), patients who interrupted aspirin use for 7 days or more (n=56), and patients who continuously used aspirin (n=19). Post-ESD

bleeding occurred in 4.1% (21/514) overall, and was more frequent in continuous aspirin users (4/19 [21.1%]) than in those who never used aspirin (15/439 [3.4%]) (P=0.006) and those with interrupted aspirin use (2/56 [3.6%]) (P=0.033). Multivariate analysis showed that use of aspirin by itself was associated with post-ESD bleeding (relative risk [RR] 4.49; 95% confidence interval [95%CI] 1.09–18.38). The resumption of clopidogrel combined with aspirin use (RR 26.71, 95%CI 7.09–100.53), and increased iatrogenic ulcer size (RR 1.52, 95%CI 1.14–2.02), were significantly associated with post-ESD bleeding.

**Conclusions:** Continuous aspirin use increases the risk of bleeding after gastric ESD. Aspirin use should be stopped in patients with a low risk for thromboembolic disease to minimize bleeding complications.

## Introduction

The use of antiplatelet medications, including aspirin, for various cardiovascular diseases has increased over the past decade [1]. While aspirin is a very effective antiplatelet therapy for thromboembolic diseases [2,3], it increases the incidence of gastrointestinal bleeding [4]. Therefore, patients who are taking aspirin appear to have an increased risk of both hemorrhage after endoscopic procedures and thromboembolic events after medication cessation [5].

The American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) and the British Society for Gastroenterology issued guidelines in 2009 and 2008, respectively, for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy for endoscopic procedures [6,7]. These guidelines state that "aspirin may be continued for all endoscopic procedures, such as polypectomy or biliary sphincterotomy [6,7]." The risk of bleeding after polypectomy in the stomach (7.2%) [8] is higher than that after

polypectomy in the colon (0.7%–3.3%) [9–11]. In general, the risk of bleeding after conventional endoscopic mucosal resection (EMR) at 22% [12] is much higher than the risk of bleeding after a simple polypectomy (0.7%–10.3%) [8,11,13]. Although endoscopic submucosal dissection (ESD) has advantages compared with conventional EMR, particularly with respect to en bloc resection, curative resection, and local recurrence, ESD is associated with a higher incidence of bleeding complications (odds ratio 2.20, 95%CI 1.58–3.07) [14]. Thus, patients taking aspirin at the time of gastric ESD are more likely to bleed than those who undergo colonic polypectomy or EMR. The published guidelines do not include statements about the risk of bleeding after gastric EMR or ESD [6,7].

Given these observations, we investigated whether post-ESD gastric bleeding is more likely to occur in patients taking aspirin at the time of the procedure and attempted to determine the risk factors for post-ESD bleeding.

## GASTROENTEROLOGY

**Outcome of endoscopic therapy for cancer bleeding in patients with unresectable gastric cancer**Young-Il Kim,<sup>\*,†</sup> Il Ju Choi,<sup>\*</sup> Soo-Jeong Cho,<sup>\*</sup> Jong Yeul Lee,<sup>\*</sup> Chan Gyoo Kim,<sup>\*</sup> Mi-Jung Kim,<sup>\*</sup> Keun Won Ryu,<sup>\*</sup> Young-Woo Kim<sup>\*</sup> and Young Ie Park<sup>\*</sup><sup>\*</sup>Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang, and <sup>†</sup>School of Life Sciences and Immune Synapse Research Center, Gwangju Institute of Science and Technology (GIST), Gwangju, Korea**Key words**

bleeding, endoscopy, gastric cancer, hemostasis.

Accepted for publication 23 April 2013.

**Correspondence**

Dr Il Ju Choi, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang, Gyeonggi-do 410-769, Republic of Korea. Email: cij1224@hanmail.net

Conflict of interest disclosure: The authors have no conflict of interest.

**Abstract****Background and Aim:** Gastric cancer bleeding is not rare complication in patients with advanced gastric cancer (AGC). The aim of this study was to evaluate the efficacy and clinical outcomes of endoscopic therapy (ET) for upper gastrointestinal bleeding (UGIB) from unresectable AGC.**Methods:** Data from 113 patients with UGIB from unresectable AGC who underwent ET at the National Cancer Center, Korea were analyzed retrospectively. Success rates of endoscopic hemostasis, rebleeding rates, mortality at 30 days, and overall survival (OS) rate after initial hemostasis were investigated.**Results:** The initial hemostasis rate was 92.9% (105/113). Electrocoagulation was the most common method used (92.0%, 104/113), and combination ET was required in 34 patients (30.1%). Rebleeding occurred in 43 patients (41.0%); 3-day and 30-day rebleeding rates were 18.1% and 29.5%, respectively. Multivariate logistic regression analysis showed that transfusion of packed red blood cells (> 5 units) was associated with early rebleeding ( $\leq 3$  days after initial hemostasis) (odds ratio, 4.75; 95% confidential interval, 1.45–15.57;  $P = 0.010$ ). ET was attempted in 18 patients with rebleeding; hemostasis was achieved in 88.9%. The 30-day mortality rate after initial bleeding event was 15.9%. Median OS after initial hemostasis was 3.2 months. OS was lower for patients with early rebleeding than for those with late rebleeding (> 3 days after initial hemostasis) or without rebleeding (1.0, 3.1, and 4.3 months, respectively;  $P = 0.004$ ).**Conclusions:** ET, primarily endoscopic electrocoagulation, achieved a high initial hemostasis rate for UGIB in patients with unresectable AGC. However, rebleeding frequently occurred, and early rebleeding was associated with poor survival.**Introduction**

Gastrointestinal malignancies account for up to 5% of acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) events, and primary gastric adenocarcinoma is the most common cause of malignant UGIB.<sup>1–4</sup> Studies have shown that 8% of patients with gastric cancer undergo urgent endoscopy for hematemesis,<sup>5</sup> and UGIB is the third most common acute complication requiring urgent surgery and hospitalization.<sup>6</sup> However, treatment outcomes of UGIB because of advanced gastric cancer (AGC) have been reported rarely. Although surgical treatment has been shown to control UGIB because of AGC and improve survival,<sup>7</sup> most patients present with advanced-stage unresectable cancer.<sup>4,6</sup> Patients with UGIB because of AGC have poor prognosis: median survival after a bleeding event is 1.3–3.0 months.<sup>2,4,7</sup>

Endoscopic therapy (ET) involving injections, electrocoagulation, or clipping has proven to be effective in treating most causes

of UGIB.<sup>8,9</sup> Guidelines for the management of UGIB recommend ET as a primary treatment.<sup>9–11</sup> ET also appears to be useful for UGI tumor bleeding; initial hemostasis was achieved in 67–100% of patients treated with ET.<sup>4,7,12,13</sup> Despite this high rate of initial hemostasis, ET is associated with high rates of rebleeding (80%) and 30-day mortality (43%).<sup>4,7</sup> These findings were obtained from only a few studies with fewer than 15 cases of ET including UGI malignancies other than gastric cancer and were published more than 15 years ago.<sup>4,7,12,13</sup> A recent study with a relatively large number of gastric cancer cases ( $n = 45$ ) reported a quite low success rate of endoscopic hemostasis (31%), and therefore, transarterial embolization (TAE) has to be used in the remaining 69% of gastric cancer bleeding as a salvage treatment after ET failure.<sup>14</sup>

To date, no randomized controlled trials or large studies have been carried out; thus, the role of ET in treating UGIB because of AGC is unclear. In the present study, we evaluated clinical



# Effect of chemotherapy on the outcome of self-expandable metallic stents in gastric cancer patients with malignant outlet obstruction

## Authors

C. G. Kim<sup>1</sup>, S. R. Park<sup>1</sup>, I. J. Choi<sup>1</sup>, J. Y. Lee<sup>1</sup>, S. J. Cho<sup>1</sup>, Y. I. Park<sup>1</sup>, B. H. Nam<sup>2</sup>, Y. W. Kim<sup>1</sup>

## Institutions

<sup>1</sup> Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang, Republic of Korea

<sup>2</sup> Center for Clinical Trials, National Cancer Center, Goyang, Republic of Korea

## submitted

2. September 2011

accepted after revision

10. May 2012

## Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/>

10.1055/s-0032-1309893

Published online: 2.7.2012

Endoscopy 2012; 44: 807–812

© Georg Thieme Verlag KG

Stuttgart · New York

ISSN 0013-726X

## Corresponding author

I. J. Choi, MD, PhD

Center for Gastric Cancer

National Cancer Center

323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu

Goyang Gyeonggi-do, 410-769

Republic of Korea

Fax: 82-31-9201127

cj1224@hanmail.net

**Background and study aim:** Chemotherapy has been suggested to affect the outcome of pyloric stent placement. This study aimed to investigate the association between the response to chemotherapy and pyloric stent outcome.

**Patients and methods:** Data from 113 patients with inoperable gastric cancer who received chemotherapy after pyloric stent placement at the National Cancer Center hospital were analyzed retrospectively. Chemotherapy response was assessed using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. A Cox proportional hazards model was used to evaluate the effect of chemotherapy response on the complications of stents.

**Results:** The stent migration rate was 15.9% (18/113) and the re-stenosis rate was 30.1% (34/113). The response rates to chemotherapy were higher in the first-line group than in the salvage chemotherapy group (second-line or more) (44.8% [26/58] vs. 3.6% [2/55], respectively;  $P < 0.001$ ). The proportion of patients with long time-to-progression ( $> 8$  weeks) was also higher in the first-line

than the salvage chemotherapy group (81.0% [47/58] vs. 61.8% [34/55], respectively;  $P = 0.036$ ). Although, the response to chemotherapy was not associated with stent migration or re-stenosis, a long time-to-progression (adjusted hazard ratio [aHR] = 0.29, 95% confidence interval [CI] 0.13–0.67) and first-line chemotherapy (aHR = 0.45, 95% CI 0.22–0.93) were protective factors against re-stenosis in the multivariate analysis. In patients who received first-line chemotherapy, the median duration of patency of covered and uncovered stents was 20 weeks (95% CI 11–29) and 33 weeks (95% CI 18–48), respectively ( $P = 0.317$ ).

**Conclusions:** A long time-to-progression and first-line chemotherapy were significant protective factors against re-stenosis. In chemotherapy-naïve gastric cancer patients with pyloric obstruction, placement of an uncovered stent followed by chemotherapy can be considered to increase stent patency.

## Introduction

Malignant pyloric obstruction causes intractable vomiting, nausea, and poor oral intake, which are followed by malnutrition and dehydration. Although stent insertion has excellent technical (97%) and clinical (87%) success rates in the relief of gastric outlet obstruction (GOO) symptoms [1], re-stenosis due to tumor ingrowth and migration of the stent is troublesome [2–4]. Recent retrospective studies have shown that chemotherapy is associated with prolonged stent patency in patients with malignant pyloric obstruction [5–7]. Chemotherapy has been associated with stent migration, a process known to cause the re-development of GOO symptoms [6,7]. A reduction of tumor mass in response to chemotherapy may also affect the likelihood of stent re-stenosis. Response rates of combination chemotherapy for inoper-

able advanced gastric cancer ranged from 29%–48% in recent Phase III trials [8–11]. However, previous reports are limited in their evaluation of the association between chemotherapy and stent outcome because of frequent loss to follow-up and incomplete evaluation for stent patency in patients who did not receive chemotherapy. The aim of this study was to evaluate whether the tumor response after chemotherapy affects the outcome of stents in patients with gastric cancer patients and outlet obstruction.

## Methods

### Study population

A total of 263 patients underwent stent insertion for malignant pyloric obstruction at the National Cancer Center hospital in Goyang between August