

기관고유연구사업 최종보고서

(과제번호 : 1010180)

위암의 새로운 항암화학요법 protocol 개발 II  
Development of New Protocols for Palliative  
Chemotherapy in Gastric Cancer II

과제책임자 : 최 일 주

국립암센터

(뒷면)

(측면)

<p>1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 최종보고서입니다.</p> <p>2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.</p> <p>(14 pont, 고딕체)</p>	<p>↑ 5cm ↓ 위 암 의 새 로 운 항 암 화 학 요 법 p r o t o c o l 개 발 국 립 암 센 터 ↑ 3cm ↓</p>
--	--

↑  
6cm  
↓

# 제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “위암의 새로운 항암화학요법 protocol 개발 II” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2012. 11. 7

국립암센터

과제책임자 : 최일주

연구원 : 박숙련

” : 박영이

” : 김미정

” : 남병호

” : 김영우

” : 류근원

” : 공선영

” : 이종렬

” : 김민주

” : 국명철

” : 조수정

” : 김성현

” : 최미희

# 목 차

## < 요약 문 >

한글 .....	
영문 .....	

1. 연구의 최종목표 .....	1
2. 연구의 내용 및 결과 .....	1
3. 연구결과 고찰 및 결론 .....	22
4. 연구성과 및 목표달성도 .....	27
5. 연구결과의 활용계획 .....	31
6. 참고문헌 .....	32
7. 첨부서류 .....	33

< 요약 문 >

연구분야(코드)	I-2	과제번호	1010180
과제명	위암의 새로운 항암화학요법 protocol 개발 II (Development of new protocols for chemotherapy in gastric cancer)		
연구기간/연구비 (천원)	합계	2010년 1월 1일 ~ 2012년 12월 31일	290,000
	1차년도	2010년 1월 1일 ~ 2010년 12월 31일	115,000
	2차년도	2011년 1월 1일 ~ 2011년 12월 31일	115,000
	3차년도	2012년 1월 1일 ~ 2012년 12월 31일	60,000
과제책임자	성명	최일주	
	소속	국립암센터 위암센터 소화기내과	
색인단어	국문	위암, 임상 시험, 항암화학요법	
	영문	gastric cancer, clinical trial, chemotherapy	
<p><b>◆ 연구목표</b>                  &lt;최종목표&gt;                  임상시험을 통해 재발성 혹은 전이성 위암에서 새로운 고식적 항암화학요법 프로토콜 개발                  &lt;당해년도 목표&gt;                  1) 기존 임상시험 지속 시행                  2) 기존 임상시험의 연구 실적 발표                  3) 새로운 항암화학요법 개발을 위한 연구자 주도 임상시험의 기획                  4) 신치료법 적용을 위한 수탁 임상시험과제 수행                  5) 항암제 효과 및 독성 예측을 위한 지표 개발 연구 수행</p>			
<p><b>◆ 연구내용 및 방법</b>                  1) <b>기존 임상시험 지속 시행 및 임상자료의 수집</b>                  (1) IIT: 총 5개 과제 지속 수행, 4개 과제 피험자 등록 완료 &amp; 자료 지속 수집                  (2) SIT: 총 4개 과제 지속 수행, 1개 과제 피험자 등록 완료 &amp; 자료 지속 수집</p> <p>2) <b>기존 임상시험의 연구실적 발표</b>                  (1) 총 7개 논문을 책임 혹은 제1저자로 해외 유명 저널에 발표함                  (2) 총 23개 논문을 공동저자로 해외 유명 저널에 발표함                  (3) 총 3개 논문을 제1저자로 해외 유명 저널에 투고하여 1개는 최근 accept 되었고, 나머지 2개는 review 중임</p> <p>3) <b>연구자 주도임상시험의 기획</b>                  (1) 위암을 대상으로 총 3개 과제 개발 하여 임상시험 진행 중이며, 이 중 1개는 다기관 공동 연구로 확대 진행하고 있음</p> <p>4) <b>신 치료법의 적용을 위한 수탁임상시험과제 수행</b>                  (1) 신 치료법을 적용한 1개의 수탁 phase I trial에 참여 예정                  - A phase I-II study to assess the safety, efficacy and pharmacokinetic profile of HM781-36B combined with Paclitaxel and Trastuzumab in patients with HER-2</p>			

positive advanced gastric cancer (2) 신 치료법을 적용한 1개의 수탁 phase II trial에 참여 예정 - A Randomised Phase II Double Placebo-Controlled study of Regorafenib in Refractory Advanced Oesophago-Gastric Cancer(AOGC) (3) 신 치료법을 적용한 수탁 임상시험 과제 3개 진행 중임 - 진행성 위암 환자를 대상으로 카페시타빈과 시스플라틴 (XP)요법에 소라페닙 (Sorafenib; Nexavar®) 병용 투여 여부를 비교하는 무작위 배정 제 II 상 임상시험 - A Phase 2, Multicenter Study of Cabazitaxel Single Agent Administered as a 1-Hour Intravenous Infusion Every 3 Weeks to Evaluate the Safety, Tolerability and Anti-tumor activity in Patients with Advanced Gastric Adenocarcinoma Who Have Failed Prior Chemotherapy Regimens - A multicenter, randomized, open-label, phase III trial of S-1 and Cisplatin (3 weekly) versus S-1 and Oxaliplatin combination chemotherapy for first line treatment of Advanced Gastric Cancer												
<p><b>5) 항암화학요법 치료 결과 예측을 위한 지표 개발 연구 수행</b>                  (1) S-1, docetaxel, cisplatin, oxaliplatin, irinotecan 등의 항암화학요법의 대사 및 내성과 관련된 유전자들의 유전적 다형성 연구, 종양 조직에서의 mRNA, 단백질 발현 연구 수행</p>												
<p><b>◆ 연구성과</b></p> <p>-정량적 성과</p> <table border="1"> <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>7/9</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td>34.008/30</td> <td>113</td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td>현재 제1저자로서, 1개의 논문이 Nat Rev Clin Oncol(11.963)에 출판 확정되었으며(accepted), 2개의 논문이 각각 Cancer Res (IF 7.856)와 Cancer Chemother Pharmacol (IF 2.833)에 submission되어 있음.</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* 전이성 위암에서 고식적 항암화학요법의 적정 치료 기간에 대한 논문과 고령이거나 전신 수행 상태가 나쁜 환자에서의 S-1 vs. capecitabine 요법을 비교한 2상 임상 연구에 대한 논문, 또한 전이성 위암에서 1차 항암화학요법으로 capecitabine 또는 S-1과 cisplatin을 사용한 이후 2차 항암화학요법으로서 docetaxel 단독 요법과 이전에 기사용한 약제를 병합하여 사용하는 요법을 비교하는 2상 임상 연구에 대한 논문을 각각 준비 중임.</p> <p>-정성적 성과</p> <p>1) 진료적인 측면</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>위암의 새로운 항암화학요법을 개발하여 위암환자의 생존율 및 삶의 질 증가</li> <li>항암제의 치료결과와 대사효소의 유전적 다형성/단백질 발현과의 연관성연구를 통한 맞춤 치료 개발</li> </ul> <p>2) 지식 및 기술적 측면</p>	구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)	SCI 논문 편수	7/9	78	IF 합	34.008/30	113	기타 성과	현재 제1저자로서, 1개의 논문이 Nat Rev Clin Oncol(11.963)에 출판 확정되었으며(accepted), 2개의 논문이 각각 Cancer Res (IF 7.856)와 Cancer Chemother Pharmacol (IF 2.833)에 submission되어 있음.	
구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)										
SCI 논문 편수	7/9	78										
IF 합	34.008/30	113										
기타 성과	현재 제1저자로서, 1개의 논문이 Nat Rev Clin Oncol(11.963)에 출판 확정되었으며(accepted), 2개의 논문이 각각 Cancer Res (IF 7.856)와 Cancer Chemother Pharmacol (IF 2.833)에 submission되어 있음.											

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 재발성 혹은 전이성 위암의 새로운 항암화학요법 개발</li> <li>▪ 항암제의 치료 효과 및 부작용과 대사 효소의 유전적 다형성/단백질발현과의 연관성 규명</li> <li>▪ 논문 발표를 통하여 세계적인 암 진료 및 치료 기관으로서의 입지 마련</li> </ul>		
<b>◆ 참여연구원</b> (최종연도 참여인원)	성 명	박숙련 박영이 김미정 남병호 김영우 류근원 공선영 이종렬 김민주 국명철 조수정 김성현 최미희

## Project Summary

<b>Title of Project</b>	Development of new protocols for palliative chemotherapy in gastric cancer II
<b>Key Words</b>	gastric cancer, clinical trial, chemotherapy
<b>Project Leader</b>	Il Ju Choi
<b>Associated Company</b>	
<p><b>◆ Objective</b></p> <p>&lt;Final objective&gt; To develop the new palliative chemotherapy in recurrent or metastatic gastric cancer</p> <p>&lt;The objective of this year&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Performance of clinical trials</li> <li>2) Publication of results of clinical trials</li> <li>3) Design or performance of investigator-initiated clinical trials</li> <li>4) Clinical trials using new agents</li> <li>5) Development of predictors for treatment outcomes of chemotherapy</li> </ol> <p><b>◆ Methods</b></p> <p><b>1) Performance of clinical trials</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Investigator-initiate trial: a total of 5 clinical trials</li> <li>(2) Sponsor-initiated trial: a total of 4 clinical trials</li> </ol> <p><b>2) Publication of results of clinical trials</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) As a corresponding author or first author: a total of 7 SCI journals</li> <li>(2) As a coauthor: a total 23 of SCI journals</li> <li>(3) As a first author: a total of 3 SCI journals - 1 accepted and 2 submitted</li> </ol> <p><b>3) Design or performance of investigator-initiated clinical trials</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Currently, a total of 3 clinical trials are ongoing and among them, one clinical trial is being performed in the multi-institutional setting</li> </ol> <p><b>4) Clinical trials using new agents</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) One phase I trial : Preparing IRB submission <ul style="list-style-type: none"> <li>- A phase I-II study to assess the safety, efficacy and pharmacokinetic profile of HM781-36B combined with Paclitaxel and Trastuzumab in patients with HER-2 positive advanced gastric cancer</li> </ul> </li> <li>(2) One phase II trial : preparing IRB submission <ul style="list-style-type: none"> <li>- A Randomised Phase II Double Placebo-Controlled study of Regorafenib in Refractory Advanced Oesophago-Gastric Cancer(AOGC)</li> </ul> </li> <li>(3) Three phase II - III trial : ongoing</li> </ol>	

- A Randomized Phase II Study of Capecitabine and Cisplatin (XP) +/- Sorafenib(Nexavar<sup>®</sup>) in Patients with Advanced Gastric Cancer
- A Phase 2, Multicenter Study of Cabazitaxel Single Agent Administered as a 1-Hour Intravenous Infusion Every 3 Weeks to Evaluate the Safety, Tolerability and Anti-tumor activity in Patients with Advanced Gastric Adenocarcinoma Who Have Failed Prior Chemotherapy Regimens
- A multicenter, randomized, open-label, phase III trial of S-1 and Cisplatin (3 weekly) versus S-1 and Oxaliplatin combination chemotherapy for first line treatment of Advanced Gastric Cancer

#### **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, oxaliplatin, or irinotecan and treatment outcomes

#### **◆ Achievement**

##### **1. Quantitative**

	Real/Objective	Achievement rate (%)
SCI article number	7/9	78
IF sum	34,008/30	113
Others	As a first author, 1 article accepted in Nat Rev Clin Oncol (IF 11.963), 1 article submitted in Cancer Res (IF 7.856), and 1 article submitted in Cancer Chemother Pharmacol (IF 2,833)	

- \* 1 article for a randomized phase II study of continuous versus intermittent S-1 plus oxaliplatin in first-line treatment of patients with metastatic gastric carcinoma : in preparation
- \* 1 article for 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 : in preparation
- \* 1 article for 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 : in preparation

##### **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 ~ 2012년	계	2001년 ~ 2004년	2005년 ~ 2008년	2009년 ~ 2012년	계
신약의 제1상 임상시험 새로운복합 항암화학요 법의제2상 임상시험 다기관임상 연구 외부수탁 과제	1	2	2	5	33	47	10	90
	5	5	0	10	208	517	0	725
	4	2	0	6	59	203	0	262
	2	4	4	10	10	93	35	138
계	12	13	6	31	310	860	45	1,215

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 malignancy	23/ not defined	임상시험종료 07' 대한암학회 발표 08' ASCO 발표 논문준비중

신 약 의 제1상 임 상시험	303	2007.12.17 2008.06.23	A phase I study of sunitinib malate in combination with cisplatin/capecitabine or oxaliplatin/capecitabine in patients with advanced gastric cancer	24/30 (경쟁적 등재)	임상시험종료
	391	2009.03.30 2009.06.23	A phase I study of axitinib in combination with cisplatin/capecitabine in patients with advanced gastric cancer	3/10 (경쟁적 등재)	임상시험종료
	438	2009.11.13 2010.07.13	진행성/전이성 및 재발성 위암 환자에 대한 Oraxol®의 권장 용량 결정 및 유효성, 안전성, 약동학적 양상 평가를 위한 제 1~2상 임상시험	7/10	등재완료, F/U중
새 로 운 복합항암 화학요법 의 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 (due to slow enrollment 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 저널 발표
	021	2001.11.12 2001.12.11	Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer	55/55	임상시험종료 04' ASCO 발표 05' Am J Clin Oncol 저널 발표
	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	44/44	임상시험종료 08' ASCO 발표 08' 대한암학회,

새로운 복합항암 화학요법의 제2상 임상시험			metastatic gastric carcinoma		ESMO 발표 <b>11' Ann Oncol 저널 발표</b>
	190	2006.06.01 2006.10.27	Phase II study of perioperative S-1 plus docetaxel in patients with localized advanced gastric cancer	44/44	등재완료, F/U중
	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	107/107	등재완료, F/U중
	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	250/250	등재완료, F/U중 12' ASCO 발표
	296	2007.11.19 2008.11.17	A randomized phase II study of docetaxel vs. docetaxel plus cisplatin vs. docetaxel plus S-1 as second-line chemotherapy after cisplatin plus S-1 or capecitabine in metastatic gastric cancer	72/144	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' 대한암학회 발표 07' ASCO 발표 <b>08' Br J Cancer 저널 발표</b>
	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 <b>07' Jpn J Clin Oncol 저널 발표</b>
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	44/44	임상시험종료 07' ASCO 발표
	250	2007.02.26 2007.04.11	A phase II trial of first-line cetuximab in combination	8/40 (경쟁적)	임상시험종료 08' GI ASCO 발표

다기관 임상연구			with oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin in patients with recurrent or metastatic gastric cancer	등재)	<b>09' Br J Cancer 저널 발표</b>
	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	80/120 (경쟁적 등재)	등재완료, F/U중
	397	2009.04.06 2009.06.01	Trial of 3-weekly versus 5-weekly schedule of S-1 plus cisplatin in gastric cancer	64/80 (경쟁적 등재)	진행 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 <b>04' OncolRep 저널 발표</b>
	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 <b>08' Cancer Chemother Pharmacol 저널 발표</b>
	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 <b>10' Lancet 저널 발표</b>
	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 cancer	28/30 (경쟁적 등재)	임상시험종료 <b>11' J Clin Oncol 저널 발표</b>

외부 수탁 과제	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 조기종료 (sponsor: 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	16/16	임상시험종료
	457	2010.02.22 2010.04.26	일차 요법 후 진행된 재발성 또는 전이성 위암 환자에서 파클리탁셀 단일요법과 올라파립(AZD2281, KU-0059436) + 파클리탁셀 병용요법의 유효성을 비교, 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 제 2상 시험	23/30	임상시험종료
	520	2010.12.24 2011.12.25	A randomized phase II study of capecitabine and cisplatin (XP) +/- sorafenib(Nexavar®) in patients with advanced gastric cancer	12/294	진행 중
	637	2012.9.17	A phase 2, multicenter study of cabazitaxel single agent administered as a 1-hour intravenous infusion every 3 weeks to evaluate the safety, tolerability and anti-tumor activity in patients with advanced gastric adenocarcinoma who Have failed prior chemotherapy regimens	0/6	진행 중
	641	2012.10.30	A multicenter, randomized, open-label, phase III trial of S-1 and cisplatin (3 weekly) versus S-1 and oxaliplatin combination chemotherapy for first line treatment of advanced gastric cancer	경쟁적 등재	진행 중

## 2.3. 기존 연구자 주도 임상 시험의 지속 시행

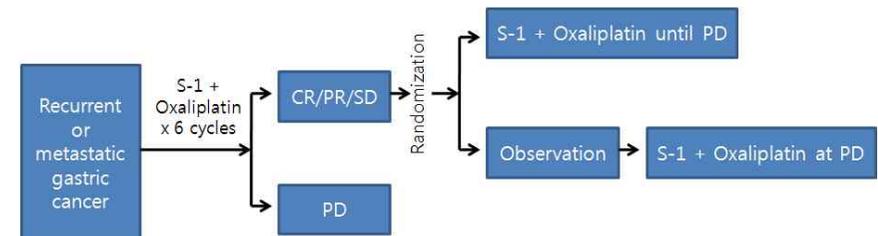
### 2.3.1. A Randomized Phase II Study of Continuous or Intermittent S-1 Combined with Oxaliplatin in Recurrent or Metastatic Gastric Carcinoma

#### (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 mg/m<sup>2</sup> bid days 1-14, oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> 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 치료 군당 125명)으로 증가시킴.

- (6) 결과
- 1) 환자 등재 및 baseline characteristics
- 2010년 12월 21일 계획된 대상 환자 250명 중 250명(100.0%)의 환자가 등록됨. (2010-12-21 등재완료)
  - 환자의 중앙 연령은 53세 (범위 24-69)였고 남자가 162명, 여자가 88명이었음 (표 1)

표 1. 전체 등록된 환자의 임상적 특징 (N=250)

Characteristics	Patients	
	No.	%
Patient enrolled	250	100
Sex		
Male	162	64.8
Female	88	35.2
Age		
Median	53	
Range	24-69	
ECOG Performance status		

0	13	5.2
1	219	87.6
2	18	7.2
Histology		
Tubular adenocarcinoma, well differentiated	13	5.2
Tubular adenocarcinoma, moderately differentiated	49	19.6
Tubular adenocarcinoma, poorly differentiated	77	30.8
Signet ring cell carcinoma	96	38.4
Mucinous adenocarcinoma	10	4.0
Others	5	2.0
Metastatic organ site		
Peritoneum	173	69.2
Liver	65	26.0
Distant abdominal lymph node	106	42.4
Lung	17	6.8
Number of metastatic organ site		
1	98	39.2
2	65	26.0
≥3	87	34.8
Prior treatment		
Subtotal gastrectomy	24	9.6
Total gastrectomy	24	9.6
Adjuvant chemotherapy	24	9.6

2) 치료 진행 정도

- 2012년 5월까지 최종 등록된 250명의 환자 중 질병의 진행 없이 induction chemotherapy 6주기를 마친 환자는 124명이며, median number of cycle per patient는 6주기였음 (총 2129주기, 6주기 전 치료 중단하여 무작위 배정되지 못한 사람 126명 (Progression: 114명, Adverse events: 5명, follow up loss (동의 철회 포함): 7명) 이었음. 6주기 마친 124명 중 3명은 maintenance phase로 넘어가지 못하고 탈락되었고, 총 121명이 무작위 배정되어 59명은 continuous arm, 62명은 intermittent arm으로 배정되었음. Maintenance phase로 넘어간 121명 환자의 baseline characteristics는 다음과 같음 (표 2).

Characteristics	Patients	
	Continuous arm, N(%)	Intermittent arm, N(%)
Patient enrolled	59 (100)	62 (100)
Sex		
Male	37 (63)	44 (71)
Female	22 (37)	18 (29)
Age		
Median	54	53
Range	28-68	29-69
ECOG Performance status		
0	5 (8)	10 (16)
1	53 (90)	51 (82)
2	1 (2)	1 (2)
Disease status		

Recurrent	13 (22)	9 (15)
Initially metastatic	46 (78)	53 (85)
Measurability		
Measurable lesion	54 (92)	58 (94)
Non-measurable, evaluable lesion	5 (9)	4 (6)
Metastatic organ site		
Peritoneum	39 (66)	42 (68)
Liver	15 (25)	15 (24)
Distant lymph node	21 (36)	20 (32)
Number of metastatic organ site		
1	24 (40)	31 (50)
2	14 (24)	19 (31)
≥3	21 (36)	12 (19)
Response to induction chemotherapy (at randomization)		
CR	0 (0)	4 (7)
PR	47 (87)	42 (74)
SD	7 (13)	11 (19)

표 2. Maintenance phase로 넘어간 환자의 임상적 특징 (N = 121)

Maintenance phase 환자 중, continuous arm은 중앙값 4.6 개월 (범위 0.7 - 47.8)의 유지 치료를 받았으며, intermittent arm의 chemo-free interval (CFI)은 중앙값 2.7 개월 (범위 0.5 - 21.9)이었음.

3) 항암화학요법의 독성

- 2012년 5월까지 항암화학요법과 관련된 독성에 대해 평가 가능한 환자는 continuous arm에서는 59명, intermittent arm에서는 62명이었음. 이들 121명을 대상으로 하여 induction phase부터 maintenance phase 전체 기간에서 Grade 3 이상의 독성만 표로 제시하면 다음과 같음 (표 3)

표 3. 항암화학요법과 관련된 독성 (Grade≥3, per patient) (N=121)

	Maintenance arm			Intermittent arm		
	C1-6 (N=59)	Maintenance (N=59)	Total (N=59)	C1-6 (N=62)	Reintroduction (N=44) <sup>†</sup>	Total (N=62) <sup>‡</sup>
Neutropenia	14(24)	14(24)	21(36)	20(32)	8(18)	23(37)
Leukopenia	4(7)	1(2)	4(7)	1(2)	3(7)	3(5)
Anemia	6(10)	6(10)	10(17)	3(5)	2(5)	5(8)
Thrombocytopenia	6(10)	9(15)	14(24)	10(16)	4(9)	14(23)
Febrile neutropenia	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	1(2)
Hemorrhage	1(2)	2(3)	3(5)	1(2)	4(9)	4(6)
Fatigue*	5(8)	13(22)	17(29)	2(3)	3(7)	5(8)
Anorexia	4(7)	6(10)	10(17)	4(6)	6(14)	12(19)
Nausea	0(0)	1(2)	1(2)	1(2)	0(0)	1(2)
Vomiting	0(0)	3(5)	3(5)	2(3)	0(0)	4(6)
Diarrhea	1(2)	2(3)	3(5)	4(6)	2(5)	7(11)

Peripheral neuropathy*	1(2)	14(24)	15(25)	0(0)	4(9)	6(10)
Hypersensitivity	1(2)	0(0)	1(2)	0(0)	1(2)	1(2)
Treatment-related death	0(0)	1(2)	1(2)	0(0)	1(2)	1(2)

\*P<0.05, Fisher's exact test; <sup>†</sup>Unevaluable for AE d/t F/U loss (N=1); <sup>‡</sup>Includes AE during CFI

표 3에서 보듯이, continuous arm의 환자들은 intermittent arm의 환자들보다 fatigue, peripheral neuropathy가 통계적으로 유의하게 더 증가되는 양상을 보이며, 이는 삶의 질 저하와 연관되는 것으로 보임. 실제로 EORTC QLQ-C30과 gastric module ST022를 이용한 삶의 질 평가는 다음과 같음 (표 4와 그림1).

표 4-1. QOL analysis using EORTC QLQ-C30 after 6 weeks after randomization

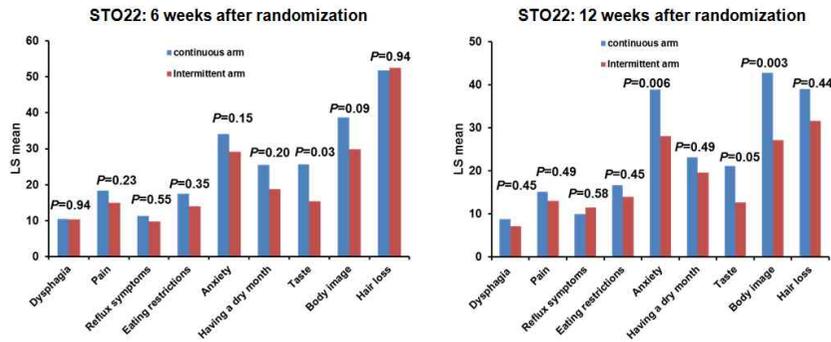
요인	continuous		intermittent		P value
	LSmean	SE	LSmean	SE	
<b>Global health status/QoL</b>					
Global health status/QoL	53.305	3.060	64.092	2.871	0.0118
<b>Functional scales</b>					
Physical functioning	75.212	1.834	79.947	1.720	0.0636
Role functioning	72.614	2.669	79.766	2.503	0.0538
Emotional functioning	79.424	2.027	83.441	1.900	0.1544
Cognitive functioning	84.551	2.055	86.595	1.927	0.4701
Social functioning	73.054	2.740	76.045	2.571	0.4281
<b>Symptom scales/items</b>					
Fatigue	36.134	2.541	25.536	2.384	0.0031
Nausea and vomiting	7.049	1.667	4.797	1.563	0.3304
Pain	11.722	2.151	11.018	2.018	0.812
Dyspnoea	17.886	2.785	14.260	2.611	0.3462
Insomnia	22.406	2.749	14.949	2.578	0.0513
Appetite loss	26.959	3.582	14.943	3.360	0.0164
Constipation	16.526	3.188	14.791	2.991	0.6924
Diarrhoea	10.943	2.176	7.704	2.041	0.2811
Financial difficulties	29.347	3.489	31.508	3.272	0.6528

표 4-2. QOL analysis using EORTC QLQ-C30 after 12 weeks after randomization

요인	continuous		intermittent		P value
	LSmean	SE	LSmean	SE	
<b>Global health status/QoL</b>					
Global health status/QoL	56.331	2.871	63.096	2.693	0.0891
<b>Functional scales</b>					
Physical functioning	74.299	2.056	80.484	1.928	0.0312
Role functioning	68.203	3.037	81.314	2.849	0.0022
Emotional functioning	77.139	2.704	78.951	2.535	0.6285
Cognitive functioning	81.860	2.343	83.963	2.197	0.5146
Social functioning	69.274	3.388	71.706	3.178	0.6018
<b>Symptom scales/items</b>					

Fatigue	35.642	2.611	27.969	2.449	0.0349
Nausea and vomiting	6.272	1.582	7.481	1.483	0.5812
Pain	15.520	2.795	13.676	2.622	0.6314
Dyspnoea	15.760	2.693	14.798	2.525	0.7957
Insomnia	23.269	4.057	19.523	3.805	0.5032
Appetite loss	19.507	3.495	20.833	3.279	0.7827
Constipation	9.715	2.609	12.784	2.447	0.3933
Diarrhoea	10.255	1.983	5.642	1.860	0.0936
Financial difficulties	32.275	3.346	30.265	3.138	0.6627

그림 1. QOL analysis using gastric module ST022



4) 종양 반응

- 최종 등록된 250명의 환자 중 232명에서 measurable lesion이 있었고 이 중 225명에서 induction phase에 종양 반응 평가가 가능하였음. 13명의 환자에서 완전 관해를, 111명의 환자에서 부분 관해를 보여 전체 종양 반응율은 53.4%였음 (표 5).

표 5. 종양 반응 평가 가능한 환자에서 항암화학요법에 대한 종양 반응 (N=232)

	N	%
Complete response	13	5.6
Partial response	111	47.8
Stable disease	77	33.2
Progressive disease	24	10.3
Total	7	

또한 induction phase 6주기 이후 intermittent arm으로 배정되어 progression 시 S-1과 oxaliplatin을 재시도했던 환자 중 evaluable patients는 42명이었고, 반응률은 CR 0 (0%), PR 3 (7%), SD 26 (62%), PD 13 (31%) 였음.

5) 생존기간

- 질병무진행기간 (progression-free survival): continuous arm은 중앙값이 10.5개월 (95% confidence interval (CI): 8.2 - 12.7)이고 intermittent arm은 7.2개월 (95% CI: 6.1 - 8.3)임 ( $P = 0.004$ ) (그림 2).
- 전체 생존기간: continuous arm은 중앙값이 22.6개월 (95% CI: 17.1 - 28.1)이고 intermittent arm은 22.7개월 (95% CI: 15.4 - 30.0)임 ( $P = 0.31$ ) (그림 2).

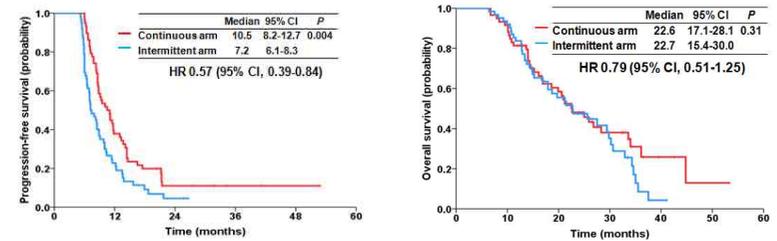


그림 2. 치료군에 따른 질병 무진행 기간 곡선과 전체 생존률 곡선

2.3.2. 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
- RECIST로 measurable lesion
- 적합한 주요 장기 기능:
  - Absolute neutrophil count  $\geq 1,500/mm^3$ , Platelet  $\geq 100,000/mm^3$
  - 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/m<sup>2</sup> bid days 1-14, every 3 weeks
- Capecitabine arm: capecitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> bid days 1-14, every 3 weeks

(3) 치료 효과 및 삶의 질 평가

- 항암화학요법 매 2주기마다 컴퓨터 단층촬영 시행하여 종양 반응 평가
- 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 치료군 내에서 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

- 2010년 07월 13일 계획된 대상 환자 107명 중 107명(100%)의 환자가 등록됨 (S-1 군에 53명, capecitabine 군에 54명)
- 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 6)

표 6. 등재된 환자의 임상적 특징

Characteristics	S-1		Capecitabine	
	N	%	N	%
Patient enrolled	53	100	54	100
Sex				
Male	39	73.5	44	81.4
Female	14	26.5	10	18.6
Age				
Median	72		71	
Range	64-81		65-78	

ECOG performance status

0	0	0	0	0
1	45	84.9	45	83.3
2	8	15.1	9	16.7

Histology

Tubular adenocarcinoma, well differentiated	6	11.3	3	5.6
Tubular adenocarcinoma, moderately differentiated	23	43.4	19	35.2
Tubular adenocarcinoma, poorly differentiated	17	32.1	20	37.0
Signet ring cell carcinoma	4	7.5	8	14.8
Mucinous adenocarcinoma	0	0	1	1.9
Papillary adenocarcinoma	1	1.9	1	1.9
Others	2	3.8	2	3.7

Metastatic organ site

Peritoneum	21	39.6	25	46.3
Liver	20	37.7	21	38.9
Abdominal lymph node	43	82.7	40	74.1
Others	25	47.2	27	50.0

Number of metastatic organ site

1	4	7.5	8	14.9
2	24	45.3	21	38.9
≥3	25	47.2	25	46.3

Prior treatment

Gastrectomy	13	24.5	12	22.2
Adjuvant chemotherapy	1	1.8	4	7.4

2) 치료 진행 정도

- 등록된 107명의 환자에서 median number of cycle per patient는 S-1군은 4주기 (범위 1-26), capecitabine군은 5주기 (범위 1-32) 였음

3) 항암화학요법의 독성

- S-1군은 53명, capecitabine군은 54명의 환자에서 항암화학요법과 관련된 독성에 대해 평가 가능하였고 S-1군에서 3/4도의 neutropenia가 2명(3.8%), capecitabine군에서 2명(3.8%)이 발생하였음. Infection without neutropenia는 S-1군에서 4명(7.5%), capecitabine군에서 3명(5.6%), infection with neutropenia는 S-1군에서만 2명(3.8%) 발생하였음. Febrile neutropenia는 어느 군에서도 나타나지 않았음. 언급한 독성 모두 양 군의 유의한 차이는 없었음.
- S-1군에서는 3도 이상의 anorexia (20.8% vs. 7.4%,  $P = 0.047$ ), 모든 등급의 vomiting (39.6% vs. 16.7%,  $P = 0.008$ )과 tearing (50.9% vs. 27.8%,  $P = 0.014$ )이 capecitabine군보다 더 흔하게 나타났음.
- Capecitabine군에서는 S-1군보다 hand-foot syndrome이 더 흔히 발생하였음 (모든 등급 24.5% vs. 57.4%,  $P = 0.001$ ; 3도 이상 0.0% vs. 20.4%,  $P = 0.001$ ). 또한 3도 이상의 복통도 S-1군보다 더 흔한 경향성을 보여주었음 (3.8% vs. 14.8%,  $P = 0.050$ ) (표 7)

표 7. 항암화학요법의 독성

	S-1 (N=53)				Capecitabine (N=54)			
	NCI-CTC				NCI-CTC			
	1	2	3	4	1	2	3	4
	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
<b>Hematological</b>								
leukopenia	9(17.0)	2(3.8)	0	0	13(24.1)	2(3.7)	0	0
Neutropenia	11(20.8)	4(7.5)	2(3.8)	0	10(18.5)	6(11.1)	1(1.9)	1(1.9)
Thrombocytopenia	8(15.1)	4(7.5)	1(1.9)	1(1.9)	13(24.1)	1(1.9)	0	0
Anemia	20(37.8)	24(45.3)	2(3.8)	2(3.8)	32(59.3)	17(31.5)	2(3.7)	0
<b>Non-hematological</b>								
Stomatitis	15(28.3)	5(9.4)	0	0	14(26.0)	12(22.2)	2(3.7)	0
Anorexia*	15(28.3)	24(45.3)	11(20.8)	0	22(40.7)	21(38.9)	4(7.4)	0
Nausea	21(39.6)	7(13.2)	4(7.5)	0	19(35.2)	9(16.7)	1(1.9)	0
Vomiting*	15(28.3)	6(11.3)	0	0	2(3.7)	6(11.1)	1(1.9)	0
Diarrhea	19(35.8)	7(13.2)	3(5.7)	0	21(38.9)	3(5.6)	3(5.6)	0
Constipation	16(30.2)	6(11.3)	0	0	21(38.9)	3(5.6)	0	0
Hand-foot syndrome**	13(24.5)	0	0	0	8(15.4)	12(22.2)	11(20.3)	0
Alopecia	3(5.7)	0	0	0	5(9.3)	1(1.9)	0	0
Infection with neutropenia	0	1(1.9)	1(1.9)	0	0	0	0	0
Infection without neutropenia	0	2(3.8)	2(3.8)	0	0	1(1.9)	2(3.7)	0
Febrile with neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral neuropathy	18(34.0)	0	0	0	16(29.6)	0	0	0
Fatigue	18(34.0)	26(49.1)	7(13.2)	0	22(40.7)	17(31.5)	8(14.8)	0
Fluid retention	14(26.4)	2(3.8)	0	0	9(16.7)	2(3.7)	0	0
Tearing*	21(39.6)	5(9.4)	1(1.9)	0	13(24.1)	2(3.7)	0	0
Abdominal pain	24(45.3)	14(26.4)	2(3.8)	0	19(35.2)	9(16.7)	7(13.0)	1(1.9)
Skin rash	7(13.2)	0	0	0	4(7.4)	0	0	0
Hemorrhage	1(1.9)	2(3.8)	1(1.9)	0	1(1.9)	3(5.6)	1(1.9)	0

\*P-values < 0.05 for ≥ grade 3

\*\*P-values < 0.05 for all grades

4) 중양 반응

- S-1군에서는 중양 반응 평가 가능한 49명 중 1명에서 완전 관해와 13명에서 부분 관해를 보여 28.6%의 반응율을 보였고, capecitabine군에서도 중양 반응 평가 가능한 49명 중 1명에서 완전 관해와 13명에서 부분 관해를 보여 28.6%의 반응율을 보였음 ( $P = 1.000$  by chi-square test) (표 8)

표 8. 항암화학요법에 대한 중양 반응

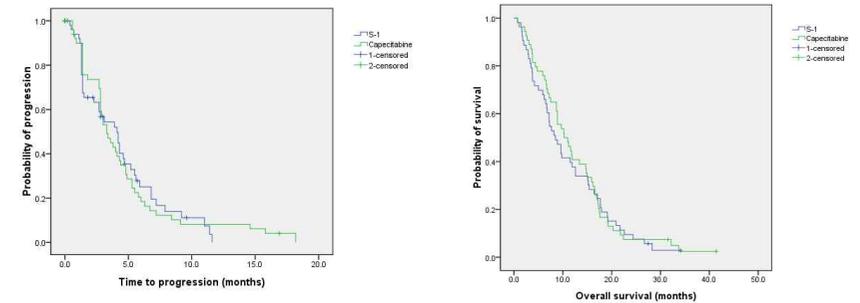
	S-1 (N=49/53)	Capecitabine (N=49/54)
	N (%)	N (%)

Complete response	1 (2.0)	1 (2.0)
Partial response	13 (26.5)	13 (26.5)
Stable disease	18 (36.7)	22 (44.9)
Progressive disease	17 (34.7)	13 (26.5)
Not evaluable	4	5

5) 생존기간

- 질병무진행기간 (time to progression): S-1군은 중앙값이 4.1 개월 (95% CI: 2.4 - 5.8) 이고 capecitabine군은 3.3개월 (95% CI: 2.5 - 4.1)임 ( $P = 0.959$  by log-rank test). 전체 생존기간은 S-1군에서 중앙값 8.5 개월 (95% CI: 6.1 - 10.9), capecitabine군은 10.3 개월 (95% CI: 7.1 - 13.5) 이었음 ( $P = 0.691$  by log-rank test) (그림 3).

그림 3. 치료군에 따른 생존 기간 곡선



2.3.3. 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 S-1 혹은 capecitabine + cisplatin 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  $75 \text{ mg/m}^2$  on day 1 every 3 weeks

Arm 2: docetaxel  $60 \text{ mg/m}^2$  + cisplatin  $60 \text{ mg/m}^2$  on day 1 every 3 weeks

Arm 3: docetaxel  $60 \text{ mg/m}^2$  + S-1  $30 \text{ mg/m}^2$  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 반응율 면에서 가장 치료 효과가 우수한 치료군을 정확히 선택하는 것에 대해 90%의 확률을 가진 Simons' selection design을 이용하여, 최저 반응율 16%와 최고 반응율 30%로 가정하여 총 135명의 환자가 필요한데 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

- 2012년 11월 7일 현재 계획된 대상 환자 144명 중 72명(50%)의 환자가 등록됨. 등재된 환자 중 1명은 Docetaxe+S-1 군에 배정되었으나, 배정된 직후, 연구 참여를 거부하여 efficacy와 toxicity 분석에서 제외하였음.
- Docetaxel alone군의 중앙 연령은 56세 (범위 34-68)였고, Docetaxel+Cisplatin군의 중앙 연령은 55세 (범위 38-74), Docetaxel+S-1군의 중앙 연령은 55세 (범위 39-71세)로 세

치료군 간에 차이 없었고, 모든 군에서 남자 환자의 비율이 더 높았음 (표 9)

표 9. 등재된 환자의 임상적 특징 (N = 72)

Characteristics	Docetaxel alone		Docetaxel + Cisplatin		Docetaxel + S-1	
	Patients (N=23)	No. %	Patients (N=24)	No. %	Patients (N=25)	No. %
Patient enrolled	23	100	24	100	25	100
Sex						
Male	18	78	21	87	15	60
Female	5	22	3	13	10	40
Age						
Median	56		55		55	
Range	34-68		38-74		39-71	
ECOG performance status						
0	2	9	1	4.2	0	0.0
1	21	91	23	95.8	25	100.0
Histology						
Tubular adenocarcinoma, W/D	1	4.3	1	4.2	3	12.0
Tubular adenocarcinoma, M/D	7	30.5	4	16.6	6	24.0
Tubular adenocarcinoma, P/D	10	43.5	14	58.3	11	44.0
Signet ring cell carcinoma	2	8.7	5	20.8	5	20.0
Undifferentiated	3	13.0	0	0.0	0	0.0
Metastatic organ site						
Peritoneum	9	39.1	11	45.8	8	32.0
Liver	8	34.8	8	33.3	6	24.0
Distant lymph node	9	39.1	6	25	8	32.0
Regional lymph node	13	56.5	10	41.6	13	52.0
Lung	0	0.0	0	0.0	3	12.0
Others	5	21.7	8	33.3	6	24.0
Number of metastatic organ site						
1	5	21.8	4	16.7	4	16.0
2	11	47.8	11	45.8	11	44.0
$\geq 3$	7	30.4	9	37.5	10	40.0
Prior treatment						
Subtotal gastrectomy	1	4.3	4	16.6	4	16.0
Total gastrectomy	2	9.6	1	4.2	3	12.0
Adjuvant chemotherapy	6	26.1	5	20.8	4	16.0
Best overall response in the first-line chemotherapy						
PR	11	47.8	12	50.0	8	32.0
SD	7	30.4	8	33.3	9	36.0
PD	5	21.7	4	16.7	8	32.0

##### 2) 치료 진행 정도

- Median number of cycle per patient는 Docetaxel alone군은 2주기 (범위 1-10), Docetaxel+Cisplatin군은 2주기 (범위 1-10), Docetaxel+S-1군은 2주기 (범위 1-23) 였음

##### 3) 항암화학요법의 독성

- Docetaxel alone군은 23명, Docetaxel+Cisplatin 군은 24명, Docetaxel+S-1군은 24명의 환자에서 항암화학요법과 관련된 독성에 대해 평가 가능하였고 Docetaxel alone 군에서 3/4도 neutropenia 가 4명 (17.4%)에서 발생하였고 2명 (8.7%)에서 3/4도 infection with neutropenia 발생하였으며 Docetaxel+cisplatin 군은 6명 (25.0%)에서 3/4도 neutropenia 발생하였고 3명 (12.5%)이 3/4도 febrile neutropenia 발생, Docetaxel+S-1 군은 1명 (4.2%)에서 5도 infection with neutropenia (pneumonia) 발생하였음. Febrile neutropenia 또는 infection with neutropenia가 있었던 환자들을 분석해 보면 각 군에서 17.4% vs. 12.5% vs. 8.3%으로 나타나서, 세 군의 유의한 차이는 없었음 ( $P = 0.617$ ). 나머지 언급한 독성에 대해서도 세 군 간에 유의한 차이는 없었음 (표 10)
- 모든 등급의 nausea에 대해서 세 군에서 각각 4.3% vs. 29.2% vs. 29.2% ( $P = 0.044$ )로 나타나 Docetaxel alone 군에서 상대적으로 nausea 빈도가 낮았고, 모든 등급의 vomiting에 대해서는 세 군에서 각각 0.0% vs. 8.3% vs. 25.0% ( $P = 0.023$ )를 보여 통계적으로 유의하게 Docetaxel+S-1 군에서 vomiting 부작용이 많았으며, weight loss 측면에서도 모든 등급 포함했을 때 Docetaxel+S-1 군에서만 5명 (20.8%) 나타나서 통계적으로 유의하게 흔한 부작용으로 나타났음 ( $P = 0.009$ ). 또한 모든 등급의 hemorrhage에 대해서 Docetaxel 군에서만 세 명 (13.0%)의 독성이 나타나서, 통계적으로 유의하게 흔한 독성으로 나타났음 ( $P = 0.031$ ). 그러나, 다른 모든 독성에 대해서는 세 군의 유의한 차이가 나타나지 않았으며, 3도 이상의 독성에서 뚜렷한 차이를 나타내는 독성도 없었음 (표 10).

표 10. 항암화학요법의 독성 (N=71)

	Docetaxel (N=23)		DP (N=24)		DS-1 (N=24)	
	All N (%)	G≥3 N (%)	All N (%)	G≥3 N (%)	All N (%)	G≥3 N (%)
Neutropenia	4 (17.4)	4 (17.4)	6 (25.0)	6 (25.0)	4 (16.7)	3 (12.5)
Leukopenia	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.3)	1 (4.3)	0	0
Anemia	4 (17.4)	0	4 (16.7)	0	4 (16.7)	1 (4.2)
Thrombocytopenia	0	0	1 (4.2)	0	2 (8.3)	1 (4.2)
Febrile neutropenia	2 (8.7)	2 (8.7)	3 (12.5)	3 (13.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
Infection with neutropenia	2 (8.7)	2 (8.7)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
Infection without neutropenia	3 (13.0)	2 (8.7)	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)
Stomatitis	4 (17.4)	1 (4.3)	7 (29.2)	1 (4.3)	10 (41.7)	3 (12.5)
Anorexia	15 (65.2)	3 (13.0)	13 (54.2)	3 (13.0)	19 (79.2)	1 (4.2)
Nausea*	1 (4.3)	0	7 (29.2)	1 (4.3)	7 (29.2)	0
Vomiting*	0	0	2 (8.3)	1 (4.3)	6 (25.0)	0
Diarrhea	7 (30.4)	0	5 (20.8)	0	9 (37.5)	2 (8.3)
Constipation	1 (4.3)	0	3 (12.5)	1 (4.3)	7 (29.2)	0
Abdominal pain	6 (26.1)	0	12 (50.0)	2 (8.3)	11 (45.8)	1 (4.2)
Fatigue	15 (65.2)	2 (8.7)	14 (58.3)	4 (17.4)	18 (75.0)	2 (8.3)

Peripheral neuropathy	10 (43.5)	0	9 (37.5)	1 (4.3)	10 (41.7)	0
Hemorrhage*	3 (13.0)	2 (8.7)	0	0	0	0
Thrombosis-embolism	0	0	0	0	3 (12.5)	3 (12.5)
Fluid retention	3 (13.0)	0	3 (12.5)	0	7 (29.2)	0
Tearing	1 (4.3)	0	0	0	3 (12.5)	0
Skin rash	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	4 (16.7)	1 (4.2)
Dyspnea	3 (13.0)	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)	0
Weight loss*	0	0	0	0	5 (20.8)	0
Nail change	3 (13.0)	0	2 (8.3)	0	3 (12.5)	0
Hypersensitivity	0	0	2 (8.3)	0	0	0
Pruritus	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
Headache	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Myalgia	4 (17.4)	0	0	0	2 (8.3)	0
Dizziness	1 (4.3)	0	0	0	3 (12.5)	0
Taste alteration	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	2 (8.3)	0

\* $P$ -values < 0.05 for all grades ( $P > 0.05$  for  $\geq$  grade 3)

## 4) 종양 반응

- Docetaxel alone군에서는 종양 반응 평가 가능한 21명 중 1명에서 부분 관해를 보여 4.8%의 반응율을 보였고, Docetaxel+Cisplatin군에서는 종양 반응 평가 가능한 22명 중 3명에서 부분 관해를 보여 13.6%, Docetaxel+S-1군에서는 종양 반응 평가 가능한 20명 중 3명에서 부분 관해를 보여 15.0%의 반응율을 보였음 ( $P = 0.609$ ). 각 군에서의 disease control rate (DCR; CR + PR + SD)은 각각 33.3%, 45.5%, 55.0%였음( $P = 0.375$ ) (표 11)

표 11. 각 항암화학요법군에 대한 종양 반응율

	Docetaxel alone (n=21/23)	Docetaxel + Cisplatin (n=22/24)	Docetaxel + S-1 (n=20/24)
Complete response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial response	1 (4.8)	3 (13.6)	3 (15.0)
Stable disease	6 (28.6)	7 (31.8)	8 (50.0)
Progressive disease	14 (66.7)	12 (54.5)	9 (45.0)

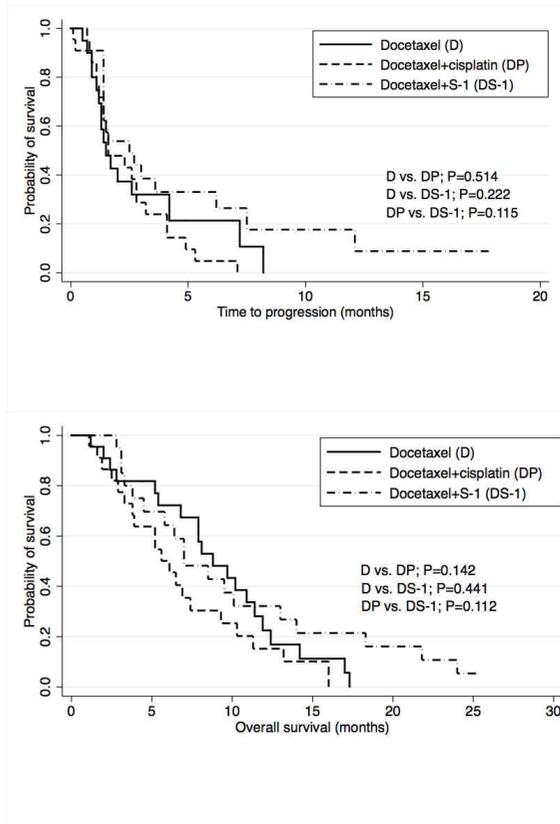
- D vs. DP: 4.8% vs. 13.6%,  $P = 0.607$  for RR, 33.3% vs. 45.5%,  $P = 0.416$  for DCR
- D vs. DS-1: 4.8% vs. 15.0%,  $P = 0.343$  for RR, 33.3% vs. 55.0%,  $P = 0.162$  for DCR
- DP vs. DS-1: 13.6% vs. 15.0%,  $P=1.000$  for RR, 45.5% vs. 55.0%,  $P = 0.537$  for DCR

## 5) 생존기간

- 질병무진행기간 (time to progression): Docetaxel alone 군은 중앙값이 1.5 개월 (95% CI; 0.9 - 2.1)이고 Docetaxel + Cisplatin군은 1.6 개월 (95% CI; 0.4 - 2.8), Docetaxel + S-1군은 2.5개월 (95% CI; 0.7 - 4.3)임 ( $P = 0.242$ ). 전체 생존기간 (overall survival) 은 Docetaxel alone군이 중앙값 8.8개월 (95% CI; 6.1 - 11.5), Docetaxel + Cisplatin군은 6.1 개월 (95% CI; 3.8 - 8.4), Docetaxel + S-1군은 7.0 개월 (95% CI; 4.1 - 9.9)임 ( $P$

= 0.139) (그림 4)

그림 4. 치료군에 따른 생존 기간 곡선



## 2.4. 항암화학요법의 치료 결과의 예측 인자 발굴

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

#### (1) CYP2A6 유전적 다형성

- 2012년 11월 현재 등재된 250명 환자에서 CYP2A6, ERCC1, XRCC1 등의 유전적 다형성 연구를 위한 채혈과 샘플 처리가 시행되었고 향후 유전적 다형성에 따른 치료 결과 분석

을 시행할 예정임

### 2.4.2. 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

- 2012년 11월 현재 등재된 107명 환자에서 CYP2A6 유전적 다형성 연구를 위한 채혈과 샘플 처리가 시행되었고, CYP2A6 유전적 다형성에 따른 치료 결과 분석을 시행할 예정임.

### 2.4.3. 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) CYP2A6, ERCC1 유전적 다형성

- 2012년 11월 현재 등재된 72명 환자에서 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
  - 경쟁적 등재로 120명 목표 환자 중 80명 등재함.
- (2) Trial of 3-weekly versus 5-weekly schedule of S-1 plus cisplatin in gastric cancer
  - 경쟁적 등재로 80명 목표 환자 중 64명 등재함.

## 2.6. 신 치료법의 적용을 위한 수탁 임상시험 과제 수행

#### (1) 신 치료법을 적용한 phase I multicenter trial 참여

- 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
  - 10명 목표 환자 중 7명 등재함. 현재 등재는 완료되고, 환자 추적 관찰 중임.

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

- Phase II study of ol- A Randomized Phase II Study of Capecitabine and Cisplatin (XP) +/- Sorafenib(Nexavar®) in Patients with Advanced Gastric Cancer

- 경쟁적 등재로 294명 중 12명 등재함. 현재 지속적으로 등재 중임.
- A Phase 2, Multicenter Study of Cabazitaxel Single Agent Administered as a 1-Hour Intravenous Infusion Every 3 Weeks to Evaluate the Safety, Tolerability and Anti-tumor activity in Patients with Advanced Gastric Adenocarcinoma Who Have Failed Prior Chemotherapy Regimens
- 2012년 9월 17일 IRB 승인 받았으며, 향후 6명 등재 예정임.
- A multicenter, randomized, open-label, phase III trial of S-1 and Cisplatin (3 weekly) versus S-1 and Oxaliplatin combination chemotherapy for first line treatment of Advanced Gastric Cancer
- 2012년 10월 30일 IRB 승인 받았으며, 경쟁적 등재 예정임.

### 3. 연구결과 고찰 및 결론

위암은 전 세계적으로 가장 흔한 암 중 하나임. 특히, 우리나라에서는 가장 흔한 암종으로 2011년도에 발표된 1999년부터 2008년까지 10년간의 통계 보고에 따르면 위암은 남자의 경우 전체 암 중 19.0%를 차지하여 암 발생률 1위이며, 여자의 경우에는 9.4%를 차지하여 암 발생률 4위에 해당하는 매우 중요한 암임 (1). 또한 전체 암으로 인한 사망 원인 중 3위를 차지하고 있음. 지난 수십 년간 절제불가능 혹은 전이성 위암의 치료는 많이 향상되어왔으나, 여전히 그 예후는 매우 불량하여 고식적 항암화학요법 시행 시에도 중앙 생존기간이 1년 미만임. 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 보고하였으나 한편으로 상당한 독성을 초래하여 실제적으로 모든 전이성 위암환자의 치료에 적용하기에 어려움이 있음 (2). 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 이들 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 (3), 또 다른 3상 비교 임상 연구는 5-FU 지속 정맥 투여가 capecitabine으로, cisplatin이 oxaliplatin으로 대체될 수 있음을 보였음 (4). 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 (5).

최근 개발된 S-1은 새로운 fluoropyrimidine 계열의 항암제로서 tegafur, 5-chloro-2,

4-dihydropyridine (CDHP), potassium oxonate로 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 oxonate는 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 (6-8). 본 연구진은 일전에 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 활성도가 감소하는데, 이러한 variant allele을 가진 환자들은 S-1/docetaxel 항암화학요법 시 중앙 반응이 낮았고 (W/W vs. W/V vs. V/V = 79% vs. 65% vs. 30%;  $P = 0.04$ ) 중앙 질병무진행 생존기간 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 중앙 반응이 낮았고 (W/W vs. W/V 혹은 V/V = 69.2% vs. 40.9;  $P = 0.07$ ) 중앙 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: 중앙반응율 W/W vs. W/V (\*4 제외) vs. V/V 혹은 \*1/\*4 = 69.2% vs. 48.0% vs. 31.6%;  $P = 0.11$ ; 중앙 질병무진행 기간 W/W vs. W/V (\*4 제외) 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 환자 등재를 완료하고, 환자 추적 관찰과 함께 자료 수집 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).

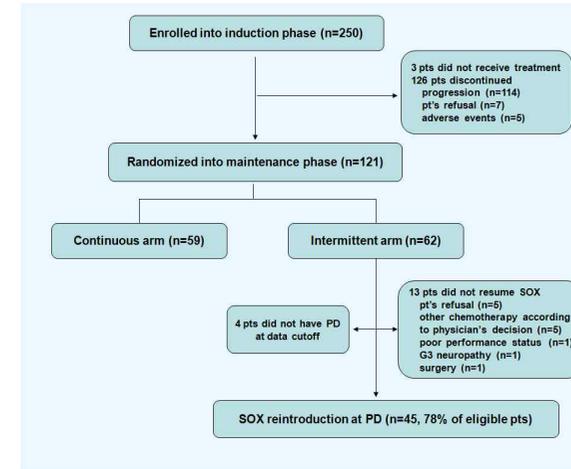
5-FU와 oxaliplatin 간, 그리고 5-FU와 irinotecan의 상승적 항종양 효과와 투여의 환자 편리성 등을 고려할 때 S-1 + irinotecan + oxaliplatin 병용 항암화학요법은 진행성 위암에서 우수한 결과를 가져올 것으로 가정하고 본 연구진은 이러한 3제 항암화학요법에 대한 2상 임상시험을 시행한 바 있으며 79%의 전체 중앙 반응율 (14%의 완전관해와 64%의 부분관해)과 10.2개월의 중앙 질병무진행기간, 17.6개월의 전체 생존율이라는 매우 고무적인 치료 성적을 보였음. 비록 제한된 환자 수의 2상 임상 연구라는 한계가 있으나 치료 전에 비해, target 병변의 median reduction %가 75.3%에 이를 정도로 현저한 중앙 감소 효과를 보였으며 대개의 환자에서 이러한 중앙 감소는 2주기 치료 후에 관찰되었음. 특히 전이 병변 뿐만 아니라, 일차 위암 병변의 완전 관해가 26%의

환자에서 내시경 조직검사서 확인되었다는 사실은 이 3제 항암화학요법의 강력한 항종양 효과를 보여주는 것임. 이러한 현저한 종양 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 수 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 UGT1A1의 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 (9). 향후 이러한 UGT1A 유전적 다형성 분석을 통해 본 3제 항암화학요법의 독성의 고위험인자를 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/m<sup>2</sup>/week) (보통의 2주 주기의 oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>의 경우 42.5 mg/m<sup>2</sup>/week) peripheral neuropathy의 부작용이 매우 적어 3도의 독성은 없었고 2도의 독성도 11%의 환자에서만 발생하였음. 이러한 연구 결과는 Ann of Oncology 저널에 2011년 게재되었음 (Ann Oncol 2011;22:890-6).

한편, 진행성 혹은 전이성 위암에서 고식적 항암화학요법은 생존율을 증가시키고 환자의 삶의 질을 향상시키지만 (10-11), 항암화학요법의 최적의 치료 기간에 대해서는 잘 연구되어 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 임상가는 3개월의 항암화학요법 후 치료를 중단하였고 약 60%의 임상가는 6개월의 치료 후 중단하였고, 약 20%의 임상가는 계속 지속하였음 (12). 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 (13). 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 (14-16).

한편, 진행성 위암에서는 이러한 고식적 항암화학요법의 치료 기간에 대한 연구는 전무한 실정임. 진행성 위암 환자들은 질병이 진행하였을 때 위장관의 폐색, 종양 출혈, 복수 등의 암 관련 증상으로 인해 전신 수행 상태와 영양 상태의 급격한 저하가 동반되는 경우가 흔하며 이로 인해 치료를 중단하였다가 진행된 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 18주 (6주기) 후 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 임상 연구 (randomized, phase II study)를 진행하였음.



2007년 7월부터 시작하여 2010년 12월 21일 계획된 250명의 환자 모두가 등재되었고, 2012년 6월 ASCO에서 그동안 수집했던 자료를 분석하여 발표하였음. 등재된 250명 중, 3명의 환자는 치료를 받지 않아 제외되었고, 126명은 질병의 진행 (114명), 임상 연구 진행 거부 (7명), 부작용 (5명) 등의 이유로 6주기 치료 완료 이전이나, 치료 완료 시 제외되었음. 나머지 121명 중 59명이 항암화학요법 지속 군 (arm A)으로, 62명은 치료 중단 후 질병 진행 시 치료를 재개하는 군 (arm B)으로 무작위 배정되어 연구가 진행되었음. Arm A 59명의 유지 치료 지속 기간은 중앙값 4.6개월 (범위 0.7 - 47.8)이었고, arm B 62명 중, 4명은 자료 분석 당시 진행 소견이 없었으며, 13명은 환자 거부 (5명)나, 진료의의 결정에 따라 다른 항암화학요법의 진행 (5명), 나쁜 전신 수행 상태 (1명)나 말초 신경병증 (1명), 수술 (1명) 등의 이유로 치료가 이루어지지 않았으며, 45명(45/62 = 78%)만이 S-1 + oxaliplatin 요법을 재개하였음. S-1 + oxaliplatin 요법의 지속은 항암화학요법 중단 후 진행시에 치료를 재개하는 것에 비해 질병 진행의 위험을 통계적으로 유의하게 낮았음 (무질병진행기간 10.5개월 vs. 7.2개월; Hazard ratio 0.57, 95% 신뢰구간 0.39 - 0.84,  $P = 0.004$ ). 그러나, 양 군의 전체 생존 기간은 유의한 차이가 없었음 (생존 기간 22.6개월 vs. 22.7개월; Hazard ratio 0.79, 95% 신뢰구간 0.51 - 1.25,  $P = 0.31$ ). 독성 분석에서, arm A는 arm B에 비해 3/4도의 피로 (29% vs. 8%,  $P = 0.004$ )와 말초 신경병증 (25% vs. 10%,  $P = 0.014$ )이 통계적으로 유의하게 더 높은 비율로 나타났으나, 다른 3/4도의 혈액학적, 비혈액학적 독성은 arm B와 크게 다르지 않았음. 결론적으로 S-1 + oxaliplatin 요법 6주기 후 질병이 진행되지 않았던 환자들에게 항암화학요법을 지속하는 것이 질병무진행기간을 증가시켰으나, 전체 생존기간에는 유의한 차

이가 없었음. 또한 지속 항암화학요법은 피로와 말초 신경병증과 같은 독성을 증가시켰고, 치료 중단 후 재개한 군에 비해 전반적인 삶의 질 저하를 나타내었음 (2012 ASCO annual meeting 발표). 현재 삶의 질 등에 대한 자료를 추가 분석하여 논문 작성 예정임.

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 발생한다고 보고되고 있음. 위암의 경우에도 65세 이상의 노인 환자가 전체 위암 환자의 약 70%를 차지하고 있음. 그러나 현재까지 진행된 암에 대한 임상 연구에서는 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. 상기환 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 효과적인 고 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 시행하였으며, 2010년 7월 13일 계획된 107명의 환자 모두가 등재되었음. 2012년 11월 시행한 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. S-1군과 capecitabine군은 유사한 치료 효과를 유지하면서 (반응율 28.6% vs. 28.6%,  $P = 1.000$ ; 중앙 질병무진행기간 4.1개월 vs. 3.3개월,  $P = 0.959$ ; 중앙 전체 생존기간 8.5개월 vs. 10.3개월;  $P = 0.691$ ), 서로 다른 종류의 부작용을 나타내었음. 3도 이상의 부작용만 비교해 보면, S-1군은 anorexia가 capecitabine 군보다 유의하게 빈도가 높았고 (20.8% vs. 7.4%,  $P = 0.047$ ), capecitabine은 수족증후군의 발생빈도가 현저히 높았음 (0% vs. 20.4%,  $P = 0.001$ ). 향후 CYP2A6 유전적 다형성과 치료 효과 및 독성과의 연관성 분석을 통해 S-1과 capecitabine 중 어떠한 치료를 개인별로 선택할 것인지에 대한 연구도 진행할 예정임.

또한, 전이성 위암의 2차 항암화학요법의 표준 치료는 여전히 명확히 정해져 있지 않음. 최근 2개의 무작위 배정 3상 임상 연구를 통해 전이성 위암 환자에서 최선의 지지요법에 추가로 2차 항암화학요법을 시행하는 것이 최선의 지지요법(best supportive care)만 시행하는 것보다 생존 기간의 연장을 가져옴이 밝혀졌으나, 2차 항암화학요법의 표준 치료는 아직 명확히 정립되어 있지 않음 (17-18). 현재 전이성 위암의 치료에 가장 널리 사용되는 2차 항암화학요법 약제는

docetaxel, paclitaxel 등의 taxane 계열 약제와 irinotecan 등이 있음. Docetaxel의 경우도 널리 사용되는 약제 중 하나로, 1차 약제로 사용되는 fluoropyrimine과 cisplatin과 서로 다른 작용 기전을 가지기 때문에 교차 내성이 없어 전이성 위암의 2차 항암화학요법으로 많이 연구되어 왔음. 또한, 2차 항암화학요법에서는 항암화학요법의 상대적인 좁은 선택 범위로 인하여 이전 치료시 실패했던 약제의 재도입 또한 고려하게 됨. 특히 기존에 노출되지 않은 약제와 기존에 이미 노출된 약제 (예를 들어 fluoropyrimidine, oxaliplatin, cisplatin 등의 platinum 제제)의 병합 요법이 다른 전이성 암종의 경우와 유사하게 경험적으로 사용되고는 있으나, 이에 대한 명확한 증거는 없는 상태임. 그러나, 병합 항암화학요법의 독성과 비용을 고려한다면, 과연 이러한 병합 요법이 환자에게 이득이 될지, 특히 기존에 노출된 약제와 병합 시에 이득이 있을지에 대해서 연구가 필요한 실정임. 따라서 본 연구진은 docetaxel을 근간으로 하여, 위암 세포주 연구에서 docetaxel과 synergism이 있다고 알려진 cisplatin 또는 S-1 등과의 병합 요법을 docetaxel 단독 요법과 비교해 보고자 하는 임상 연구를 진행하고 있음. 본 연구에서는 1차 항암화학요법 시에 경구 fluoropyrimidine (S-1과 capecitabine)이나 cisplatin 등에 내성이 있었던 환자들에서 docetaxel과 cisplatin 또는 S-1과의 병합 요법이 이들 약제에 대한 민감성을 회복시켜, docetaxel 단독 요법보다 더 나은 효과를 가져올 수 있을 것으로 가정하였음. 2012년 11월 현재 계획된 환자 144명 중 72명 (50%)의 환자가 등재되었고, docetaxel alone (arm A)군에서 23명, docetaxel+cisplatin (arm B)군에서 24명, docetaxel+S-1군 (arm C)에서는 25명의 환자가 각각 등재되었음. 각 군에서 중앙 반응 평가가 가능한 환자들에서 반응율을 비교해 보면, arm A에서는 4.8% (1/21), arm B에서는 13.6% (1/22), arm C에서는 15.0% (1/20)의 부분 관해를 보여 각 군 간의 유의한 차이가 없었음 ( $P = 0.609$ ). 또한, 각 군의 disease control rate을 비교해 보았을 때에도 각각 33.3%, 45.5%, 55.0% ( $P = 0.375$ )로 docetaxel+S-1군이 우월한 양상을 보이지만, 통계적 유의성은 확인하지 못함. 각 군의 질병무진행기간이나 전체 생존 기간도 현재 등재된 환자들 간의 분석에서는 유의한 차이는 없었음 (중앙 질병무진행기간 1.5개월 vs. 1.6개월 vs. 2.5개월,  $P = 0.242$ ; 중앙 생존 기간 8.8개월 vs. 6.1개월 vs. 7.0개월,  $P = 0.139$ ). 또한 부작용 측면에서도 구역증에 대해서는 docetaxel alone 군이 가장 낮고, 구토나 체중 감소 등이 docetaxel+S-1군에서 가장 높았으나, 3도 이상의 부작용에서는 큰 차이가 없었음. 향후 추가적 자료 수집과 분석을 통해, 이러한 주제에 대한 좀더 확실한 결론을 내릴 수 있기를 기대하고 있음.

이상에서 요약하면, 본 연구진은 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 S-1/oxaliplatin의 적정 치료 기간에 대한 연구를 통해 지속 치료가 비록 무질병기간을 늘리긴 했으나, 전체 생존 기간에는 변화를 주지 못했고, 일부 독성은 유의하게 증가

시키며 이는 삶의 질 저하와 연관됨을 밝힘. 고령자에서의 S-1과 capecitabine을 비교하는 연구에서는 이러한 두 가지 경우 fluoropyrimidine이 효과 면에서는 큰 차이가 없으면서, 유의한 부작용의 종류는 서로 차이가 있으며, 수족 증후군 등의 부작용 면에서는 S-1이 우수한 결과를 보여줌을 확인함. 향후 등재가 완료되면 CYP2A6와 ERCC1 등의 유전적 다형성과 치료 효과 및 독성과의 연관성 등에 대해 추가 분석할 예정임

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분)	지널명(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 (7.492)	2010; 251(3): 428-35	국외 SCI	0610520 0710650 0910040 1010180
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 (2.833)	2010; 65(3): 579-87	국외 SCI	0610520
Clinical outcomes and prognostic factors of metastatic gastric carcinoma patients who experience gastrointestinal perforation during palliative chemotherapy	Kang MH, Kim SN, Park YI, Kim WY, Ryu KW, Lee JH, Lee JS, Park SR (교신저자)	Ann Surg Oncol (4.166)	2010; 17(12): 3163-72	국외 SCI	0710650 1010180
CYP2A6 and ERCC1 polymorphisms correlate with efficacy of S-1 plus cisplatin in metastatic gastric cancer patients.	Park SR (교신저자 및 제1저자), Kong SY, Nam BH, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Rhee J, Park YI, Kim NK	Br J Cancer (5.042)	2011; 104(7): 126-34	국외 SCI	0710650 1010180
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	Ann Oncol (6.425)	2011; 22(4): 890-6	국외 SCI	0710650 1010180
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, Park SR (교신저자)	Cancer Chemother Pharmacol (2.833)	2011; 67(1): 127-36	국외 SCI	0710650
Poly(Adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitors in cancer treatment.	Park SR (제1저자), Chen A.	Hematol Oncol Clin North Am.	2012; 26(3): 649-70	국외 SCI	없음

논문명	저자 (저자구분)	지널명(IF.)	Year: Vol(No): Page	구분	지원과제번호
Safety and feasibility of combinations of targeted agents in solid tumors	Park SR (제1저자), Davis-Millin M, Doroshow JH, Kummar S.	Nat Rev Clin Oncol (11.963)	(2.637)	in press	국외 SCI 없음
Development of a quantitative pharmacodynamic immunoassay for hypoxia-inducible factor-1 alpha	Park SR (제1저자), Kinders RJ, Khin S, Hollingshead M, Parchment RE, Tomaszewski JE, Kummar S, Doroshow JH.	Cancer Res (7.856)		in submission	국외 SCI 없음
A multi-histology early phase trial of R935788 (fostamatinib disodium) in patients with advanced colorectal, non-small cell lung, head and neck, thyroid, hepatocellular and renal cell carcinomas, and pheochromocytomas	Park SR (제1저자), Speranza G, Piekarz R, Wright J, Kinders RJ, Wang L, Balasubramanian P, Collins J, Trepel JB, Lee, MJ, Alarcon S, Steinberg SM, Doroshow JH, Kummar S.	Cancer Chemother Pharmacol (2.833)		in submission	국외 SCI 없음
Effect of complementary and alternative medicine on the survival and health-related quality of life among terminally ill cancer patients: a prospective cohort study.	Yun YH, Lee MK, Park SM, Kim YA, Lee WJ, Lee KS, Choi JS, Jung KH, Do YR, Kim SY, Heo DS, Kim HT, Park SR (공동저자).	Ann Oncol (6.425)		2012 Oct 30. Epub	국외 SCI
Argon plasma coagulation is safe and effective for treating smaller gastric lesions with low-grade dysplasia: a comparison with endoscopic submucosal dissection.	Jung SJ, Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, Kim CG, Lee JY, Park SR (공동저자), Lee JH, Ryu KW, Kim YW	Surg Endosc. (4.013)		2012 Oct 18. Epub	국외 SCI
Phase 3 Trial of Postoperative Chemotherapy Alone Versus Chemoradiation Therapy in Stage III-IV Gastric Cancer Treated With R0 Gastrectomy and D2 Lymph Node Dissection.	Kim TH, Park SR (공동저자), Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Lee JH, Choi IJ, Kim YJ, Kim DY.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.(4.105)		2012 Sep 10. Epub	국외 SCI 1010480
Effect of chemotherapy on the outcome of self-expandable metallic stents in gastric cancer patients with malignant outlet obstruction.	Kim CG, Park SR (공동저자), Choi IJ, Lee JY, Cho SJ, Park YI, Nam BH, Kim YW.	Endoscopy (5.21)		2012 44(9): 807-12	국외 SCI
Association of family history with cancer recurrence and survival in patients with gastric cancer.	Han MA, Oh MG, Choi IJ, Park SR (공동저자), Ryu KW, Nam BH, Cho SJ, Kim CG, Lee JH, Kim YW.	J Clin Oncol (18.372)		2012; 30(7): 701-8	국외 SCI 1010190
Awareness of incurable cancer status and health-related quality of life among advanced cancer patients: A prospective cohort study.	Lee MK, Baek SK, Kim SY, Heo DS, Yun YH, Park SR (공동저자), Kim JS.	Palliat Med (2.383)		2011 Dec5. Epub	국외 SCI
Is the new seventh AJCC/UICC staging system appropriate for patients with gastric cancer?	Yoon HM, Ryu KW, Nam BH, Cho SJ, Park SR (공동저자), Lee JY, Lee JH, Kook MC, Choi IJ, Kim	J Am Coll Surg (4.549)		2012; 214(1): 88-96	국외 SCI

	YW				
Comparison of surgical performance and short-term clinical outcomes between laparoscopic and robotic surgery in distal gastric cancer.	Eom BW, Yoon HM, Ryu KW, Lee JH, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Choi IJ, Lee JS, Kook MC, Rhee JY, Park SR (공동저자), Kim YW.	Eur J Surg Oncol (2.499)	2012; 38(1): 57-63	국외 SCI	
Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study.	Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK.	J Clin Oncol (18.372)	2011; 29(30): 3968-76	국외 SCI	
Impact of awareness of terminal illness and use of palliative care or intensive care unit on the survival of terminally ill patients with cancer: prospective cohort study.	Yun YH, Lee MK, Kim SY, Lee WJ, Jung KH, Do YR, Kim S, Heo DS, Choi JS, Park SY (공동저자), Jeong HS, Kang JH, Kim SY, Ro J, Lee JL, Park SR, Park S.	J Clin Oncol (18.372)	2011; 29(18): 2474-80	국외 SCI	
Helicobacter pylori infection and histological changes in siblings of young gastric cancer patients.	Nam JH, Choi IJ, Cho SJ, Kim CG, Lee JY, Nam SY, Park SR (공동저자), Kook MC, Nam BH, Kim YW.	J Gastroenterol Hepatol (2.865)	2011; 26(7): 1157-63	국외 SCI	
Role of Preoperative Clinical Staging with Abdominal Computed Tomography in the Era of Preoperative Treatment.	Kim YW, Park SR (공동저자), Lee JS.	Ann Surg (7.492)	2011 Feb 25, Epub	국외 SCI	
A functional single nucleotide polymorphism in mucin 1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer.	Saeki N, Saito A, Choi IJ, Matsuo K, Ohnami S, Totsuka H, Chiku S, Kuchiba A, Lee YS, Yoon KA, Kook MC, Park SR (공동저자), Kim YW, Tanaka H, Tajima K, Hirose H, Tanioka F, Matsuno Y, Sugimura H, Kato S, Nakamura T, Nishina T, Yasui W, Aoyagi K, Sasaki H, Yanagihara K, Katai H, Shimoda T, Yoshida T, Nakamura Y, Hirohashi S, Sakamoto H.	Gastroenterology (11.675)	2011; 140(3): 892-902	국외 SCI	
Predictors of timing and patterns of recurrence after curative resection for gastric cancer.	Eom BW, Yoon H, Ryu KW, Lee JH, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Choi IJ, Lee JS, Kook MC, Park SR (공동저자), Nam BH, Kim YW.	Dig Surg (1.224)	2010; 27(6): 481-6	국외 SCI	
Oncologic effectiveness of regular follow-up to detect recurrence after curative resection of gastric cancer.	Eom BW, Ryu KW, Lee JH, Choi IJ, Kook MC, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Park SR (공동저자), Lee JS, Kim YW.	Ann Surg Oncol (4.166)	2011; 18(2): 358-64	국외 SCI	
Covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant pyloric obstruction in gastric	Kim CG, Choi IJ, Lee JY, Cho SJ, Park SR (공동저자), Lee JH, Ryu KW, Kim YW, Park YI.	Gastrointestinal Endosc (4.878)	2010; 72(1): 25-32	국외 SCI	

cancer patients: a randomized, prospective study.					
Two-year adjuvant imatinib mesylate after complete resection of localized, high-risk GIST with KIT exon 11 mutation.	Kang YK, Kang BW, Im SA, Lee JL, Park SR (공동저자), Kang WK, Chang HM, Kim TW, Oh DY, Jung KH, Ryu MH.	Cancer Chemother Pharmacol (2.833)	2012 Oct 7, Epub	국외 SCI	
Preoperative plasma fibrinogen level is a useful predictor of adjacent organ involvement in patients with advanced gastric cancer.	Lee SE, Lee JH, Ryu KW, Nam BH, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Choi IJ, Kook MC, Park SR (공동저자), Kim YW.	J Gastric Cancer	2012; 12(2): 81-7	국외 SCI	
Changing pattern of postoperative body weight and its association with recurrence and survival after curative resection for gastric cancer.	Lee SE, Lee JH, Ryu KW, Nam B, Kim CG, Park SR (공동저자), Kook MC, Kim YW.	Hepatogastroenterology (0.658)	2012; 59(114): 430-5	국외 SCI	
Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group.	Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, Im SA, Kwon HC, Lee SS, Park SR (공동저자), Kang BY, Kang YK.	Invest New Drugs (3.357)	2012; 30(6): 2377-83	국외 SCI	
Helicobacter pylori Seropositivity Is Associated with Gastric Cancer Regardless of Tumor Subtype in Korea.	Cho SJ, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kook MC, Seong MW, Park SR (공동저자), Lee JS, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Nam BH, Park YI.	Gut Liver (0.829)	2010; 4(4): 466-74	국외 SCI	
Epidermal growth factor receptor intron 1 CA dinucleotide repeat polymorphism and survival of advanced gastric cancer patients treated with cetuximab plus modified FOLFOX6.	Han SW, Oh DY, Im SA, Park SR (공동저자), Lee KW, Song HS, Lee NS, Lee KH, Choi IS, Lee MH, Kim MA, Kim WH, Bang YJ, Kim TY.	Cancer Sci (3.325)	2010; 101(3): 793-9	국외 SCI	
Self-expandable metallic stent placement for malignant obstruction in patients with locally recurrent gastric cancer.	Kim J, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, Park SR (공동저자), Lee JH, Ryu KW, Kim YW, Park YI.	Surgical Endosc (4.013)	2011; 25: 1505-13	국외 SCI	

## 나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역	지원과제 번호
Phase II study of a triplet regimen of S-1 combined with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic gastric cancer	Park SR (제1저자 및 교신저자)	2010 GI ASCO	국외	0710650, 1010180
CYP2A6 and ERCC1 polymorphisms correlate with efficacy of S-1 plus cisplatin in metastatic gastric cancer patients	Park SR (제1저자 및 교신저자)	2011 American Association for Cancer Research	국외	0710650, 1010180

A randomized phase II study of continuous versus intermittent S-1 plus oxaliplatin in first-line treatment of patients with metastatic gastric carcinoma	Park SR (제1저자 및 교신저자), Park YI, Rhee J, Nam BH, Kong SY, Kim SH, Choi M, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Kim NK	2012 American Society of Clinical Oncology	국외	1010180
--	--	--	----	---------

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
	연차	최종		연차	최종
임상시험을 통해 위암에서 새로운 항암화학요법 protocol 개발	1차년도	기존 임상시험 지속 시행	기존 IIT 5개 연구 지속 시행, 이중 2개의 연구 등재 완료, 기존 SIT 연구 3개 지속 시행	100	30
		기존임상시험의 연구 실적 발표	제1저자로 1개의 국외 SCI 저널(Ann Surg), 제1저자 및 교신저자로 1개의 국외 SCI 저널(Cancer Chemother Pharmacol), 교신저자로 1개 국외 SCI 저널(Ann Surg Oncol)에 발표하였음		
		항암제 효과 및 독성 예측 연구를 위한 독성임상자료의 수집과 분석	기존 연구자 주도 임상시험 지속 시행하면서 등재된 모든 환자에서 유전적 다형성 연구를 위한 혈액 샘플 수집 및 처리 완료함		
	2차년도	기존 임상시험 지속 시행	5개 IIT 과제 지속 시행 및 자료 수집, 기존 SIT 연구 3개 지속 시행	100	60
		기존임상시험의 연구 실적 발표	제1저자 및 교신저자로 2개의 국외 SCI 저널 (Br J Cancer, Ann Oncol), 교신저자로 1개의 국외 SCI 저널 (Cancer Chemother Pharmacol)에 발표하였음		
		항암제 효과 및 독성 예측 연구를 위한 독성임상자료의 수집과 분석	기존 연구자 주도 임상시험 지속 시행하면서 유전자 다형성 분석을 위한 실험실적 조건을 국립암센터 내에 확립하였고, 등재된 모든 환자에서 유전적 다형성 연구를 위한 혈액 샘플 수집 및 처리 완료함		
	3차년도	기존 임상시험 지속 시행	기존 IIT 5개 연구 지속 시행, 기존 2개의 SIT 연구 지속 시행, 새로운 SIT 연구 2개 시행 시작	70	80
		기존임상시험의 연구 실적 발표	제1저자 및 교신저자로 2012 ASCO에서 발표		
		항암제 효과 및 독성 예측 연구를 위한 독성임상자료의 수집과 분석	기존 연구자 주도 임상시험 지속 시행하면서 등재된 모든 환자에서 유전적 다형성 연구를 위한 혈액 샘플 수집 및 처리 완료함		

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
새로운 항암제를 이용한 5개의 연구자 주도 임상시험이 재발성 혹은 전이성 위암에서 새로운 고식적 항암화학요법 임상시험의 시행	새로운 항암제를 이용한 5개의 연구자 주도 임상시험이 새로이 혹은 지속해서 진행되었으며, 일부는 국립암센터 주도 다기관 임상연구로 진행되고 있음 신 치료법의 새로운 약제의 임상 시험에 적극적으로 참여 하고 있음
기존임상시험의 연구실적 발표	교신 저자 혹은 제1저자로서 7편의 논문이 국외 SCI 학술지에 게재되었고 공동저자로서 23편의 논문이 국외 SCI 학술지에 게재되었음. 추가로 제1저자로서 현재 1편의 논문이 accept되어 출판 예정이며, 2편의 논문이 게재 신청 중임. 또한 국내 의 학회에서 구연을 포함한 활발한 연구 결과 발표를 하였음
항암제 유전자 다형성 연구를 위한 임상 자료의 수집 및 분석	CYP2A6, UGT1A, ERCC1과 XRCC1 유전자 다형성 분석을 위한 실험실적 조건을 국립암센터 내에 확립하였고 각각 S-1과 irintocan포함 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	3	J Clin Oncol (IF 18.372), Ann Oncol (IF 6.425), Br J Cancer (IF 5.042)
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 확립하는 데에도 중요한 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대됨. 이를 통해 궁극적으로 전이성 위암의 치료 지침 확립에 기여할 것으로 생각됨. 또한 CYP2A6, UGT1A, ERCC1과 XRCC1 등을 포함하는 항암제 대사 효소의 유전적 다형성에 따른 치료 성적을 분석함으로써 향후 개인별 맞춤 항암화학요법에 기여할 것으로 생각됨.

## 6. 참고문헌

1. Jung KW, et al. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2011. *Cancer Res Treat* 2011;43:12-18
2. 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
3. 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
4. Cunningham D, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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

12. 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
13. Stockler M, et al. Chemotherapy for metastatic breast cancer--when is enough enough? *Eur J Cancer* 1997;33:2147-8
14. Maughan TS, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003;361:457-64
15. Maindault-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
16. 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
17. Kang JH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: A randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012;30:1513-8
18. Thuss-Patience PC, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-14

## 7. 첨부서류



## Predictive factors for the efficacy of cetuximab plus chemotherapy as salvage therapy in metastatic gastric cancer patients

Sook Ryun Park · Myeong-Cherl Kook · Il Ju Choi · Chan Gyoo Kim · Jong Yeul Lee · Soo-Jeong Cho · Young-Woo Kim · Keun Won Ryu · Jun Ho Lee · Jong Seok Lee · Young-Iee Park · Noe Kyeong Kim

Ann Surg Oncol (2010) 17:3163–3172  
DOI 10.1245/s10434-010-1164-3

Annals of  
**SURGICAL ONCOLOGY**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

## Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Metastatic Gastric Carcinoma Patients Who Experience Gastrointestinal Perforation During Palliative Chemotherapy

Myoung Hee Kang, MD, Shi Nae Kim, MD, Noe Kyeong Kim, MD, PhD, Young-Iee Park, MD, PhD, Young-Woo Kim, MD, PhD, Keun Won Ryu, MD, PhD, Jun Ho Lee, MD, PhD, Jong Seok Lee, MD, and Sook Ryun Park, MD, PhD

Center for Gastric Cancer, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Gyeonggi, Republic of Korea



British Journal of Cancer (2011) 104, 1126–1134  
© 2011 Cancer Research UK. All rights reserved 0007–0920/11  
www.bjancer.com

## CYP2A6 and ERCC1 polymorphisms correlate with efficacy of S-I plus cisplatin in metastatic gastric cancer patients

SR Park<sup>\*,1,4</sup>, S-Y Kong<sup>2,4</sup>, B-H Nam<sup>3</sup>, IJ Choi<sup>1</sup>, CG Kim<sup>1</sup>, JY Lee<sup>1</sup>, SJ Cho<sup>1</sup>, YW Kim<sup>1</sup>, KW Ryu<sup>1</sup>, JH Lee<sup>1</sup>, J Rhee<sup>1</sup>, Y-I Park<sup>1</sup> and NK Kim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Gastric Cancer, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, 111 Jungbalsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang, Gyeonggi, 410-769, Republic of Korea; <sup>2</sup>Center for Clinical Services, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, 111 Jungbalsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang, Gyeonggi, 410-769, Republic of Korea; <sup>3</sup>Center for Clinical Trials, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, 111 Jungbalsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang, Gyeonggi, 410-769, Republic of Korea

## original article

Annals of Oncology 22: 890–896, 2011  
doi:10.1093/annonc/mdq435  
Published online 22 September 2010

## Phase II study of a triplet regimen of S-1 combined with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic gastric cancer: clinical and pharmacogenetic results

S. R. Park<sup>1\*</sup>, S.-Y. Kong<sup>2</sup>, J. Rhee<sup>1</sup>, Y.-I. Park<sup>1</sup>, K. W. Ryu<sup>1</sup>, J. H. Lee<sup>1</sup>, Y.-W. Kim<sup>1</sup>, I. J. Choi<sup>1</sup>, C. G. Kim<sup>1</sup>, J. Y. Lee<sup>1</sup>, S.-J. Cho<sup>1</sup> & N. K. Kim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Gastric Cancer, <sup>2</sup>Center for Clinical Services, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Gyeonggi, Republic of Korea

Received 15 April 2010; revised 23 June 2010; accepted 5 July 2010

Cancer Chemother Pharmacol (2011) 67:127–136  
DOI 10.1007/s00280-010-1296-y

## Clinical characteristics and treatment outcomes of gastric cancer patients with isolated para-aortic lymph node involvement

In Hae Park · Sun Young Kim · Young-Woo Kim · Keun Won Ryu · Jun Ho Lee · Jong Seok Lee · Young-Iee Park · Noe Kyeong Kim · Sook Ryun Park

PubMed  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health  
PubMed | Park SR Poly(Adenosine diphosphate-ribose)  
RSS Save search Advanced

Display Settings:  Abstract

Send to:

Hematol Oncol Clin North Am. 2012 Jun;26(3):649-70. Epub 2012.02.02. doi: 10.1016/j.hoc.2012.02.012.

### Poly(Adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitors in cancer treatment.

Park SR, Chen A.

Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, 31 Center Drive, Room 3A44, Bethesda, MD 20882, USA.

#### Abstract

Recently, the development of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibitors as a synthetic lethality approach has brought a major breakthrough in the treatment of breast cancer susceptibility gene (BRCA)-mutant cancers. Because sporadic cancers have also been found to commonly have other defects in DNA repair, PARP inhibitors are under active clinical investigation in combination with DNA-damaging therapeutics in a wide range of sporadic cancers. In this review, the authors discuss DNA repair mechanisms and PARP as a therapeutic target and summarize an update on clinical trials of available PARP inhibitors and predictive biomarkers for their efficacy.

Published by Elsevier Inc.

PMID: 22520984 [PubMed - Indexed for MEDLINE]