
식약청 허가사항 초과사용 항암제에 대한 사후평가

최종 보고서

- 위암에 “TS-1” 단독요법 3주 용법
 - 위암에 “TS-1+cisplatin” 병용요법 3주 용법
-



대한항암요법연구회
KOREAN CANCER STUDY GROUP

동 보고서는

신청기관 국한 사전신청 향암화학요법의

임상적 근거마련을 위해 작성된 보고서이며

최종 급여여부 평가 결과와는 무관함을 알려드립니다.

<목차>

연구 요약 5

1. 연구배경 7

2. 방법 10

 2-1. 대상 환자 및 방법 10

 2-2. 약제 투여 방법 11

 2-3. 병용 약제 및 요법 12

 2-4 유효성 평가 12

 2-5 안정성 평가 13

 2-6 결과의 해석 13

 2-7 평가 방법 14

 2-8 자료 분석 14

3. 결과 15

 3-1. 전체 환자에 대한 분석 15

 3-2. TS-1 단독 3주 요법의 결과 18

3-3. TS-1 단독 3주 치료의 결과와 기존 5-6주 요법 결과와의 비교 평가	22
3-4. TS-1/CDDP 3주 요법의 결과	24
3-5. TS-1/CDDP 3주 치료의 결과와 기존 5주 요법 결과와의 비교 평가	27
3-6. TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법의 비교	29
4. 결론	32
<참고문헌>	34
Figure	39

연구 요약

서론: TS-1 은 5-FU 의 전구체로 전이성, 진행성 위암에서 사용되는 항암제이다. TS-1 투여 일정과 관련하여 5 주 또는 6 주 요법에 대해서는 여러 임상연구가 진행되었으나 국내에서 많이 사용되는 2 주 투여 후 1 주 휴약하는 일정의 3 주 요법과 관련해서는 아직까지 충분한 연구 결과가 없다. 따라서 본 연구는 TS-1 단독 3 주 요법과 TS-1/CDDP 3 주 요법의 효과와 독성에 대해 분석하여 3 주 요법의 임상적 근거를 제공하고자 한다.

방법: 본 연구는 다기관, 후향적 조사로 전이성, 진행성 위암으로 진단 후 2007 년 11 월 이후부터 TS-1 단독 또는 TS-1/CDDP 3 주 요법을 시행 받은 환자들을 대상으로 하였다. TS-1 단독 3 주 요법은 체표면적을 기준으로 40-60mg/1 회를 하루에 2 회 14 일 연속 투여 후 일주일 휴약하는 일정으로 투여하였다. TS-1/CDDP 3 주 요법의 경우 TS-1 은 80mg/m²/일로 2 주 투약 후 1 주 휴약하였으며, cisplatin 은 60mg/m²로 제 1 일에 투여하였다.

결과: 총 31 개 기관에서 1372 명의 환자가 등록이 되었으며, 이 중 TS-1 단독 3 주 요법 및 TS-1/CDDP 3 주 요법은 각각 265 명(19.3%)과 1107 명(80.7%)였다. TS-1 단독 3 주 요법군에서 TS-1/CDDP 3 주 요법군에 비해 고령, 나쁜 신체활동도, 기저질환의 비율이 의미있게 높았으며, 2 차 이상에서 투여된 비율도 더 높았다.

TS-1 단독 3 주 요법의 중앙반응율은 18.1%였으며, 무진행생존기간과 중앙생존기간은 각각 5.2 개월과 14.3 개월이었다. TS-1/CDDP 3 주 요법의 중앙반응율은 29.4%였으며 무진행생존기간, 중앙생존기간은 6.8 개월과 16.1 개월이었다. TS-1 단독 3 주 요법과 TS-1/CDDP 3 주 요법의 독성 중 호중구감소증은 TS-1/CDDP 3 주 요법에서 35.4%로 나타났으며 중증 독성은 호중구감소증을 제외하고는 3% 미만으로 비교적 적은 것으로 나타났다. 이와 같은 임상적 결과 및 독성은 기존의 5 주 또는 6 주 요법과 비슷한 것으로 관찰되었다. TS-1 단독 3 주 요법과 TS-1/CDDP 3 주 요법의 임상 결과 및 독성을 비교하였을 때 중앙반응율($p=0.001$)과 무진행생존기간($p=0.001$)은 TS-1/CDDP 3 주 요법에서 우수한 것으로 나타났다. 중앙생존기간은 TS-1/CDDP 3 주 요법군에서 더 긴 경향을 나타내었으나 통계적 유의성은 나타내지 못하였다($p=0.05$). 독성 중 호중구감소증은 TS-1/CDDP 3 주 요법군에서 더 높게 나타났으나 그 외 다른 독성은 양 군간에 차이는 없었다. 양 군간의 기본사항에 대한 불균형으로 adjusted hazard ratio(HR)를 분석하였을 때 무진행생존기간 및 중앙생존기간에서 의미있는 차이는 나타나지 않았다(무진행생존기간 adjusted HR 0.84, $p=0.065$; 중앙생존기간 adjusted HR 0.95, $p=0.679$).

결론: TS-1 단독 3 주 요법 및 TS-1/CDDP 3 주 요법은 기존의 다양한 일정으로 시행된 TS-1 의 단독 또는 병합요법과 비슷한 임상 결과와 독성을 나타내었다. 따라서 TS-1 단독 또는 TS-1/CDDP 3 주 요법은 충분한 임상적 근거를 가지며, 임상에서 적용 가능한 요법이라 할 수 있다.

1. 연구배경

위암은 국내에서 가장 빈번히 발생하는 암으로 전체 암 발생의 약 20%를 차지하며, 중요한 사망원인 중 하나이다. 근치적 절제 수술이 위암치료의 기본이지만, 수술 후에도 재발률이 높아 예후가 불량하며, 따라서 수술 후 위암의 치료 성적을 향상시키고자 여러 가지 항암화학요법들이 시행되고 있다.^{1,2} 진행성 위암을 대상으로 항암화학요법과 지지요법을 비교한 몇몇 무작위 3상 임상시험에서 항암화학요법은 지지요법 단독에 비해 유의한 생존기간의 증가(7.5~12개월 vs. 3~5개월)를 보여 주었다.^{3,4,5} 그러나, 현재까지 진행성 위암에서 명백한 표준치료는 정립되어 있지 않은 상태이다. 지난 20년간 5-FU, cisplatin(CDDP), mitomycin, methotrexate, doxorubicin, epirubicin, etoposide 등의 항암제들이 위암으로 진단된 환자들에게 단독 또는 병용하여 사용되었다. 병용 용법으로는 FA, FAM, EAP, FAMTX, ECF 등이 있으며, 진행성 위암에는 5-FU 단독요법이나 5-FU/CDDP 병용요법이 주로 많이 사용되고 있다. 또한 새로운 약제들, taxanes(paclitaxel, docetaxel), camptothecins(irinotecan), fluorouracil prodrugs(uracil and tegafur[UFT], capecitabine) 등이 개발되어 위암환자에게 사용되고 있다.⁶⁻¹⁰ 복합화학요법이 단일요법에 비해 더 나은 결과를 보이는 것으로 판단되며, 최근 발표된 제 3상 연구들로 인해 경구용 fluoropyrimidine과 platinum(+/- epirubicin) 병용요법이 세계적인 표준치료로 인식되고 있다.¹¹⁻¹³

TS-1은 5-FU의 전구체인 tegafur(FT)와 5-chloro-2,4-dihydropyrimidine(CDHP),

potassium oxonate(OXO)의 합성제제인 경구용 항암제로 이들은 1:0.4:1의 몰비로 구성되어 있다.¹⁴ FT는 5-FU를 지속적으로 유리하여 5-FU의 지속정주와 동등하게 강력한 항암효과를 가진다. CDHP는 DPD(dihydropyrimidine dehydrogenase)의 강력한 가역적 억제제로 체내에서 장기간 5-FU를 고농도로 유지시켜 준다. *In vitro*에서 CDHP는 DPD의 또 다른 가역적 억제제인 uracil에 비해 180배나 높은 DPD 억제 효과를 보여주었다.¹⁵ OXO는 FT에 의해 발생하는 위장관 독성을 경감시킨다. OXO는 5-FU가 위장관내에서 OPRT(orotatephosphoribosyltransferase)에 의해 인산화되는 과정에 경쟁적으로 작용하여 5-FU가 5-FUMP로 전환되는 것을 억제함으로써 FT에 의한 위장관 독성을 줄여준다.^{15,16} 진행성 위암에서 4주 투약 후 2주 휴약의 TS-1 단독 요법은 높은 반응율과 경미한 독성을 나타내었으며 우리나라의 연구에서도 약 19%의 반응율, 34%의 1년 생존율을 보여주었다.^{17,18} 하지만, Kimura 등은 4주 투약군과 2주 투약군을 비교 연구한 결과 부작용은 2주 투약군에서 77%, 4주 투약군의 93%로 관찰되어, 2주 투약군의 부작용 발현 비율이 낮다고 하였다. 또한 4주 투약군에서 Gr2 또는 그 이상의 중증 부작용이 주로 발생한 반면, 2주 투약군에서는 Gr1의 부작용이 주로 발생하였다. 이에 2주 투약 요법이 부작용 발현을 완화시킬 수 있으며, 환자의 치료기간을 연장시켜 효과를 증대시킬 수 있음을 보고하였다.¹⁹

Fluoropyrimidine과 platinum의 상승작용을 바탕으로 일본의 여러 그룹에서 TS-1과 CDDP의 병용요법을 시행하였는데, 이러한 요법 시행 시 매우 높은 반응율과

긍정적인 독성 양상을 보였다. TS-1과 CDDP 제 1/2상 임상시험에서 TS-1은 80 mg/m²/day로 용량을 고정시켜 하루 두 번 연속적으로 3주간 경구투여 하고, cisplatin은(level 1, 2, 3: 60, 70, 80 mg/m²/day) 용량을 점차적으로 증가시키면서 제 8일에 주입하였고, 치료는 매 5주마다 반복하였다. 반응율은 76%였으며, 독성은 일반적으로 경증이었다.²⁰ 또 다른 연구에서는 TS-1을 70mg/m²/day로 고정하여 14일간 복용하고, cisplatin은 (level 1, 2, 3: 10, 15, 20 mg/m²/day) 매 3주 마다 제 1, 8일에 정맥주사 하였다. 반응율은 61% 이었고, Gr3 독성의 50% 가량이 오심과 식욕부진이었다.²¹ 일본에서 발표된 TS-1/CDDP의 복합요법에 대한 연구는 5주 일정으로 시행된 연구로 TS-1/CDDP 병용 요법이 TS-1 단독 요법보다 우수한 것으로 나타났다.¹³ 위 연구들을 근거로 일본에서는 TS-1/CDDP 5주 요법이 진행성 위암에서 표준 1차 항암요법으로 사용되고 있다. 이러한 결과에도 불구하고 한국에서는 아직 5주 요법이 널리 사용되지 못하고 있으며, 현재 TS-1과 cisplatin 병용 3주 투약요법은 치료기관 내에 다학제적 위원회가 있는 기관에 한하여 사전신청 요법으로 보험을 적용받고 있다.

따라서 본 연구에서는 사전신청 요법으로 사용된 TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법의 효과 및 독성을 분석함으로써 TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법의 임상적 근거를 제시하고자 한다.

2. 방법

2-1. 대상 환자 및 방법

이 연구는 다기관, 후향적 조사로 전이성, 재발성 위암으로 진단 후 TS-1 단독 3주 요법으로 치료받은 환자 300명, TS-1/CDDP 3주 요법으로 치료받은 환자 900명을 대상으로 진행하기로 계획하였다. TS-1 단독 3주 요법은 2008년 2월 15일에 승인되었으며, TS-1/CDDP 3주 요법은 2007년 11월 1일에 승인되었다. 따라서 이 시점 이후 상기 요법으로 항암화학요법을 시행 받은 환자의 증례를 모아 사후분석을 시행하였다. 모집 환자는 조직학적으로 확진된 위 또는 위식도경계부(gastroesophageal junction)의 전이성 또는 재발성 선암 환자이며 측정 가능 또는 평가 가능 질환이 있는 환자였다. 이 연구에서 측정 가능 또는 평가 가능 질환의 정의는 RECIST 1.1 기준을 따랐다. 측정 가능 병소로 종양 병변(tumor lesion)은 적어도 1개의 크기로 정확하게 측정되어야 하며, 최소 크기는 CT 스캔으로 확인하였을 때 10mm(단, CT 스캔의 slice 두께가 5mm보다 작아야 함), 임상검사로 확인하였을 때는 10mm 캘리퍼스 측정값(캘리퍼스로 정확하게 측정할 수 없는 병변은 뒤의 측정 불가능 병소로 기록), 그리고 흉부 X-ray로 확인하였을 때는 20mm을 기준으로 하였다. 측정 가능 병소로 악성 림프절(malignant lymph nodes)은 병리학적으로 비대해졌고, 측정이 가능한 상태로 판단 가능하려면 림프절은 CT 스캔으로 평가하였을 때 단축(short axis)이 최소 15mm이상인 것으로 하였다. 측정 불가능 병소

는 작은 병변(최장 직경이 <10mm이거나 병적 림프절에 $\geq 10 \sim <15\text{mm}$ 의 단축이 있는 경우)과 실제로 측정이 불가능한 병변을 포함한 기타 모든 병변이 포함되었으며, 실제로 측정이 불가능한 것으로 판단되는 병변은 연수막 질환, 복수, 흉막 또는 심낭 삼출액, 염증성 유방질환), 피부 또는 폐의 림프관염성 침범, 재현성 영상기법으로 측정이 불가능한 신체검사로 확인된 복부종괴/복부기관종대 등으로 정의하였다.

2-2. 약제 투여 방법

TS-1 단독요법인 경우 보통, 성인에게 초회 투여량(1회량)을 체표면적 기준으로, 조식 후 및 석식 후에 1일 2회, 14일간 연일 경구투여하고 그 이후 7일간 휴약하였다. 이것을 1주기(cycle)로 하여 투여를 반복하였다(기존용법 TS-1: 80-120mg/day를 4주 투약, 2주 휴약). 다만, 이 약의 투여에 의한 것으로 판단되는 임상 검사치 이상(혈액검사, 간·신기능 검사) 및 소화기 증상이 발생하지 않아, 안전성에 문제가 없는 경우에는 휴약을 단축할 수 있으나, 그 경우에도 적어도 7일간은 휴약하였다.

체표면적	초회 기준량(테가프루 상당량)
1.25 m ² 미만	40mg/회
1.25 m ² 이상 ~ 1.5 m ² 미만	50mg/회
1.5 m ² 이상	60mg/회

TS-1/CDDP 3주 요법인 경우 성인에게 80mg/m²/day를 조식 및 석식 후에 1일 2

회 경구투여하고, cisplatin은 제 1일에 60mg/m²/day를 투여하여 2주 투약, 1주 휴약 하며, 이것을 1 주기로 하여 투여를 반복하였다.

2-3. 병용 약제 및 요법

본 약제의 사용 기간 중에 병용한 약제, 치료요법은 모두 기입하도록 하였으며, 다른 불화 피리미딘계 항암제, 항진균제 플루시토신 및 항 바이러스제 소리부딘 과의 병용은 금지하였다. 또한 다른 항암제와 병용할 경우는 입원하여 치료하는 등 이상반응의 발현에 충분히 유의하여 치료를 시행하였다.

2-4 유효성 평가

투약 전, 후 종양반응 평가 결과를 시행하였으며, 병원을 방문하여 투약전과 투 약이 완료된 후, 종양계측을 통하여 종양반응 평가를 받은 환자를 대상으로 하였 다. 결과는 완전반응(complete response: CR), 부분반응(partial response: PR), 안정병변 (stable disease: SD), 병의 진행(progressive disease: PD)으로 평가하며 이 기준에 속하 지 않을 경우나 종양평가를 시행할 수 없는 경우에는 평가 불능(not evaluable: NE) 으로 표시하였다. 진단된 병소의 위치와 병소의 크기를 MRI, CT scan, X-선, 초음 파, 신체검진 등 적절한 방법으로 측정하였으며, 같은 병소의 측정은 매번 같은 방법으로 시행하였다.

투여를 중단하였거나 투약이 종료되었을 경우, 종양계측과 종양 반응 평가 실 시 후 전체적인 종합 반응 평가를 시행하고 ‘CR’, ‘PR’, ‘SD’, ‘PD’, ‘NE’ 등으로 판

정하였다. 질병 진행으로 판단된 경우 질병 진행 확인일을 기입하였다.

2-5 안정성 평가

아래의 임상검사를 약제 투여 전, 투여 중 및 투여 후에 실시하였다. 정도(grade)는 NCI-CTC 등급으로 판단하고 기입하였다.

1) 혈액검사

적혈구 수, 혈색소 량, hematocrit 수치, 백혈구 수, 백혈구 분화(호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구, 림파구), 혈소판 수 등

2) 혈액생화학검사

AST, ALT, Alkaline phosphatase(ALP), 총 bilirubin, LDH, BUN, creatinine 등

자의적, 타의적인 자각 소견 등을 투여 전, 투여 중 및 투여 후에 관찰하고 검사 당일의 검사의 정도 또는 검사치를 기입하였다. 증상의 정도는 NCI-CTC 등급으로 판단하고 기입하였다. 부작용은 인과관계 유무에 상관없이, 약제 투여 중 또는 투여 후에 발현된 모든 이상소견(자의적, 타의적 자각 소견), 증상 및 임상검사치의 이상항목을 기록하였다.

2-6 결과의 해석

안정성의 해석은 안전성에 영향을 미칠 것으로 사료되는 요인별로 유해 사례의 발현을 분석하였다. 유효성에 대한 해석은 종양의 반응 평가에서 투여 전, 후의

종양 크기 변화와 소견을 근거로 종합 반응을 평가하였다. 유효성에 영향을 미칠 것으로 사료되는 요인 별로 유효성 평가 문항을 따로 분석하였다. 성별, 연령, 하루 투여량, 투여기간, 병용약제(병용요법), 합병증, 신체활동도 등으로 분석하였다.

2-7 평가 방법

안정성 평가는 신체기관, 질환/증후군 별 유해사례 발현 상황 및 기타 실험실 검사상의 이상소견 등에 대하여 기술적 분석 방법, 카이제곱 검정, Fisher의 직접 확률 계산법, U-검정, t-검정 등 적절한 통계학적 방법들을 이용하여 평가하였다.

유효성 평가는 종양반응 평가와 임상소견의 결과를 근거로 하여 종양 반응평가 기준(RECIST 반응평가 기준)에 따라 평가하였다. 완전반응(complete response: CR), 부분반응(partial response: PR), 안정 병변(stable disease: SD), 병의 진행(progressive disease: PD)의 기준에 적용되지 않거나 정확한 종양계측을 하지 못한 경우 담당의 소견에 따라 평가하였다.

2-8 자료 분석

통계적 분석은 SPSS(17.0 버전, Chicago, IL)를 이용하여 시행하였으며, 기술적 분석, χ^2 -검정, Fisher의 직접 확률 계산법, U-검정 및 t-검정 등이 사용되었다. 생존 분석은 Kaplan-Meier법 통해 분석하였다. 각 임상적 요인이 생존에 미치는 영향을 평가하기 위해 adjusted hazard ratio(HR)를 Cox's proportional hazard model을 통해 측정하였으며, 변수투입 방법은 enter로 시행하였다.

3. 결과

3-1. 전체 환자에 대한 분석

모두 31개 병원에서 1372명의 환자가 참여하였으며, 참여 병원 및 각 병원 당 참여 환자수는 Table 1에서와 같다. Figure 1은 분석 단계를 나타낸 흐름도이다. 참여 환자들은 남성이 68.5%로 여성보다 많았으며, 나이의 중앙값은 59.0세였다. 치료 용법으로는 TS-1 단독 3주 요법이 265명(19.3%)이었으며, TS-1/CDDP 3주 요법은 1107명(80.7%)였다. 신체활동도는 0에서 2까지의 환자가 93%에 해당하였으며, 약 34%의 환자가 기저질환을 가지고 있었다. 항암치료 시기는 대부분 1차 치료에 해당하였으며(78.9%), 4차 이상은 약 4% 정도로 나타났다. 용량변경이 있었던 환자는 약 35%였으며, 절반이 약간 넘는 환자에서 TS-1 단독 또는 TS-1/CDDP 치료 이후 추가적인 항암화학요법이 시행되었다(Table 2). TS-1 일일 평균 투여 용량, cisplatin의 한 주기 당 평균 투여 용량 및 항암화학요법의 중앙투여기간은 Table 3에서와 같다.

Table 1. 참여 병원 및 각 병원 당 참여 환자 수

		참여인원(명)	%
1	가천길병원	31	2.2
2	강남세브란스병원	11	0.8
3	강동성심병원	3	0.2
4	건국대병원	4	0.3
5	경북대병원	36	2.6

6	고대안산병원	6	0.4
7	고대안암병원	8	0.6
8	고신대학교병원	5	0.4
9	국립암센터	217	15.8
10	단국대병원	5	0.4
11	대구가톨릭대병원	19	1.4
12	부산백병원	17	1.2
13	분당서울대병원	51	3.7
14	삼성서울병원	222	16.2
15	서울순천향병원	20	1.5
16	서울대병원	57	4.2
17	서울성모병원	35	2.6
18	서울아산병원	146	10.6
19	신촌세브란스병원	202	14.7
20	아주대병원	65	4.7
21	여의도성모병원	2	0.1
22	영남대학교병원	25	1.8
23	원자력병원	35	2.6
24	원주기독병원	4	0.3
25	이대목동병원	4	0.3
26	인하대병원	26	1.9
27	전북대학교병원	32	2.3
28	충남대학교병원	3	0.2
29	충북대학교병원	18	1.3
30	한림대성심병원	40	2.9
31	화순전남대병원	23	1.7
총계		1372	100

Table 2. 전체 1372명 환자의 기본 사항

분류	항목	환자수(명)	%
성별	남	940	68.5%
	여	432	31.5%
나이	Median (range)	59.0 (19-94)	
	Mean (\pm SD)	58.3 (\pm 12.4)	
용법	TS-1 단독 3주 요법	265	19.3%
	TS-1/CDDP 3주 요법	1107	80.7%
병리	Adenocarcinoma	1080	78.7%
	Signet ring cell Ca	231	16.8%
	AdenoCa+signet ring cell	32	2.3%
	미확인 또는 기타	29	2.1%
PS(ECOG)	0	132	9.6%
	1	947	69.0%
	2	192	14.0%
	3	16	1.2%
	4	1	0.1%
	unknown	84	6.1%
기저질환	기저질환 있음	466	34.0%
	없음	906	66.0%
항암치료 line	1 st -line	1083	78.9%
	2 nd -line	170	12.4%
	3 rd -line	64	4.7%
	4 th -line 이상	53	3.9%
	Unknown	2	0.1%
용량변경	있음	486	35.4%
	없음	886	64.6%
치료독성으로 인한 중단*	있음	127	9.3%
	없음	1240	90.7%

이후 치료 [†]	추가 항암치료	673	52.5%
	더 이상 하지 않음	608	47.5%
합 계		1372	

* 전체 1372명 중 1367명 평가 가능

[†] 전체 1372명 중 1281명 평가 가능

Table 3. 1372명 환자의 TS-1 및 cisplatin의 치료 강도

항목	
Mean dose of TS-1	106.8 mg (±27.2)
Mean dose of CDDP (mg/m ²)	58.8 mg/m ² (±6.8)
Median number of cycles	5 (range 1-36)
Median duration of chemotherapy	103 days (range 1-896)

3-2. TS-1 단독 3주 요법의 결과

Figure 2에 나타난 바와 같이 전체 환자 중 TS-1 단독 3주 요법을 시행한 환자는 265명(19.3%) 였으며 TS-1/CDDP 3주 요법은 1107명(80.7%)였다. TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법의 환자들의 기본적인 사항을 비교한 내용은 Table 4에서와 같다. 고령의 환자, 나쁜 신체활동도, 기저질환이 있는 환자들은 통계적으로 의미있게 TS-1 단독 3주 요법의 환자군에서 더 많이 관찰되었다. 병리소견에서도 양 군간에 차이가 나타났으며, 항암치료의 시기도 TS-1/CDDP 3주 요법은 일차 치료로 약 81%의 환자에서 시행된 데 비하여 TS-1 단독 3주 요법은 2차 및 3차 이상의 치료에서 많이 시행되었다(p=0.002).

Table 4. TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법 환자의 기본사항

분류	항목	TS-1 mono(3wks)	TS-1/CDDP(3wks)	p-value
성별	남	186 (70.2%)	754 (68.1%)	0.513
	여	79 (29.8%)	353 (31.9%)	
나이	Median (range)	69 (20-88)	57 (19-94)	<0.001
	Mean (\pm SD)	66 (\pm 12.2)	56 (\pm 11.7)	<0.001
병리	Adenocarcinoma	230 (86.8%)	850 (76.8%)	0.004
	Signet ring cell Ca	30 (11.3%)	201 (18.2%)	
	AdenoCa+signet ring cell	3 (1.1%)	29 (2.6%)	
	미확인 또는 기타	2 (0.8%)	27 (2.4%)	
PS	0	14 (5.3%)	118 (10.7%)	<0.005
	1	161 (60.8%)	786 (71.0%)	
	2	79 (29.8%)	113 (10.2%)	
	3	10 (3.8%)	6 (0.5%)	
	4	0 (0%)	1 (0.1%)	
	unknown	1 (0.4%)	83 (7.5%)	
기저질환	있음	120 (45.3%)	346 (31.3%)	<0.005
	없음	145 (54.7%)	761 (68.7%)	
항암치료 line	1 st -line	187 (70.6%)	896 (80.9%)	0.002
	2 nd -line	40 (15.1%)	130 (11.7%)	
	3 rd -line	21 (7.9%)	43 (3.9%)	
	4 th -line 이상	17 (6.4%)	29 (2.6%)	
	Unknown	9 (0%)	2 (0.2%)	
		265	1107	

TS-1 단독 3주 요법의 치료 내용은 Table 5에서와 같다.

Table 5. TS-1 단독 3주 요법의 치료 내용

	TS-1 mono(3wks)
중양투여주기(cycles, range)	4 cycles (1-36)
중양투여기간(days, range)	65 days (1-896)
TS-1의 평균용량(±SD)	112 mg/day (±19.9)
용량 변경	21.9%
독성으로 인한 용량변경	15.9%
비독성으로 인한 용량변경	6.0%
독성으로 인한 중단*	12.5%
해당 요법 후 항암화학요법의 비율†	33.1%

* 265명 중 264명 평가 가능

† 265명 중 248명 평가 가능

TS-1 단독 3주 요법의 임상적 효과는 Table 6에서와 같다. 종양반응율은 18.1%였으며, 질병조절율은 67.0%였다. 무진행생존기간과 중양생존기간은 각각 5.2개월과 14.3개월로 나타났다.

Table 6. TS-1 단독 3주 요법의 임상적 효과

	TS-1 mono(3wks)
Response rate	18.1%
Disease control rate	67.0%
mPFS (months, 95% C.I.)	5.2m (4.5-5.9)
mOS (months, 95% C.I.)	14.3m (10.6-17.9)

TS-1 단독 3주 요법의 독성은 비교적 적은 것으로 나타났으며 결과는 Table 7에서

와 같다. 빈혈, 호중구감소증 및 오심/구토가 전체 환자의 10% 이상에서 관찰되었으나 3/4등급 이상의 중증 부작용은 호중구감소증을 제외하고는 3% 미만 나타났다.

Table 7. TS-1 단독 3주 요법의 독성

	TS-1 mono(3wks)			
	All		Gr3/4	
	No	%	No	%
Neutropenia	27	10.2	13	4.9
Febrile neutropenia	4	1.5	1	0.4
Anemia	35	13.2	8	3.0
Thrombocytopenia	15	5.7	3	1.1
OT/PT elevation	4	1.5	0	0
Hyperbilirubinemia	3	1.1	0	0
Azotemia	3	1.1	0	0
Neuropathy	6	2.3	2	0.8
Nausea/vomiting	36	13.6	8	3.0
Mucositis	20	7.5	5	1.9
Bleeding	1	0.4	1	0.4
Diarrhea	17	6.4	2	0.8
infection	8	3.0	4	1.5

Table 4에 나타난 바와 같이 TS-1 단독 3주 요법의 경우 주로 일차 요법으로 시행이 되었지만 약 30%의 환자는 2차 이상의 요법에서 시행이 되었다. 이러한 요인 때문에 일차 요법(1st-line)으로만 시행된 TS-1 단독 3주 요법의 치료 내용 및 임상적 효과를 분석하였으며, 그 결과는 Table 8 및 Table 9에서와 같다.

Table 8. 일차 요법으로 시행된 TS-1 단독 3주 요법의 치료 내용

	TS-1 mono(3wks)
중양투여주기(cycles, range)	4 cycles (1-36)
중양투여기간(days, range)	78 days (1-896)
TS-1의 평균용량(±SD)	113 mg/day (±20.2)
용량 변경	25.7%
독성으로 인한 용량변경	19.3%
비독성으로 인한 용량변경	6.4%
독성으로 인한 중단*	11.3%
해당 요법 후 항암화학요법의 비율†	35.1%

* 187명 중 186명 평가 가능

†187명 중 174명 평가 가능

Table 9. 일차 요법으로 시행된 TS-1 단독 3주 요법의 임상적 효과

	TS-1 mono(3wks)
Response rate	20.4%
Disease control rate	70.4%
mPFS (months, 95% C.I.)	5.3 (4.5-6.1)
mOS (months, 95% C.I.)	13.9 (9.7-18.0)

3-3. TS-1 단독 3주 치료의 결과와 기존 5-6주 요법 결과와의 비교 평가

본 연구에서 TS-1 단독 3주 요법은 18.1%의 중양반응율을 나타내었으며, 무진행 생존기간 및 중양생존기간은 각각 5.2개월 및 14.3개월로 나타났다. TS-1 단독 6주 요법으로 진행된 몇몇 연구들의 임상적 효과는 Table 10에서와 같다. 본 연구에서 나타난 TS-1 단독 3주 요법의 중양반응율은 일본에서 4주 요법으로 진행된 2개의

2상 연구에서 보고된 반응율 49%와 40%보다는 낮은 수준이었다.^{18,22} 하지만, Jeung 등이 발표한 우리나라의 연구 결과는 중앙반응율 19%, 무진행생존기간 4개월, 중앙생존기간 8.6개월로 본 연구의 임상결과도 이와 비슷한 결과를 나타내었다.¹⁷ SPIRITS 연구는 일본에서 시행된 제 3상 연구로 진행성 위암에서 일차 치료로 TS-1/CDDP 병용요법과 TS-1 단독 요법을 비교한 연구이다.¹³ 이 연구에서 TS-1 단독요법은 4주 투여 후 2주 휴약의 6주 일정으로 진행되었다. 이 연구에서 TS-1 단독 요법의 중앙반응율은 31%로 보고되었으며, 무진행생존기간은 4.0개월, 중앙생존기간은 11.0개월로 나타났다. 본 연구와 SPIRITS 연구를 비교해 볼 때 TS-1 단독 3주 요법은 TS-1 단독 6주 요법에 비해 열등하지 않음을 알 수 있다. 다만, 중앙반응율은 낮게 관찰되었는데, 본 연구는 2차 이상의 요법에서 시행되는 경우가 30%에 달하였으며, SPIRITS 연구에서는 표적 종양이 존재해서 중앙평가가 가능했던 환자가 전체 환자의 60-70%인 점을 고려하면 열등하지 않은 것으로 판단할 수 있다(Table 10).

Table 10. 진행성 위암에서 TS-1 단독 6주 요법 연구들의 임상 결과

Author	phase	treatment	No	Clinical outcomes
Koizumi et al. ¹³ (SPIRITS)	III	TS-1 80-120mg/day D1-28 every 6 weeks	150	RR: 31% mPFS: 4.0 months (95% C.I., 2.1-6.8) mOS: 11.0 months (95% C.I., 5.6-19.8)
Sakata et al. ¹⁸	II	TS-1 80mg/m ² /day, D1-28 every 6 weeks	51	RR: 49%
Koizumi et al. ²²	II	TS-1 80-120mg/day D1-28 every 6 weeks	51	RR: 44.2% mOS: 6.8 months (95% C.I., 5.0-11.0)
Jeung et al. ¹⁷	II	TS-1 70-80mg/m ² /D, D1-28 every 6 weeks	62	RR: 19.3% mTTP: 4.1 months (95% C.I., 2.5-5.8) mOS: 8.7 months (95% C.I., 7.7-9.7)

RR, response rate; mPFS, median progression-free survival; mOS, median overall survival; mTTP, median time-

독성에 있어서도 일본의 제 2상 연구들에서는 3/4등급 이상의 중증 독성이 1%에서 20% 내외로 보고되었으며, 우리나라의 제 2상 연구에서는 중증 독성은 관찰되지 않았으나 빈혈은 약 13%에서 관찰되었다. 한편 전술한 SPIRITS 연구에서는 혈액학적 독성은 30-40%에서 관찰되었으며 중증 호중구감소증도 11%에서 관찰이 되었다. 이러한 다른 5주 또는 6주 일정의 연구들의 독성과 비교해 볼 때 본 연구에서 나타난 TS-1 단독 3주 요법은 비교적 관용적인 독성을 가지고 있다고 할 수 있다.

3-4. TS-1/CDDP 3주 요법의 결과

TS-1/CDDP 3주 요법의 치료와 관련된 사항은 Table 11에서와 같다. 중앙투여주기는 5주기였고 치료 중 용량 변경은 약 39%에서 이루어졌으며, 독성으로 인한 중단은 8.5%로 나타났다.

Table 11. TS-1/CDDP 3주 요법의 치료 내용

	TS-1/CDDP mono(3wks)
중앙투여주기(cycles, range)	5 cycles (1-31)
중앙투여기간(days, range)	107 days (1-852)
TS-1의 평균용량(\pm SD)	105 mg/day (\pm 19.9)
용량 변경	38.7%
독성으로 인한 용량변경	29.1%
비독성으로 인한 용량변경	9.6%

독성으로 인한 중단*	8.5%
해당 요법 후 항암화학요법의 비율†	57.2%

* 1107명 중 1104명 평가 가능

† 1107명 중 1033명 평가 가능

Table 12는 TS-1/CDDP 3주 요법의 임상적 결과를 보여주고 있다. 중앙반응율은 약 30%였으며, 무진행생존기간 및 중앙생존기간은 각각 6.8개월과 16.1개월로 나타났다.

Table 12. TS-1/CDDP 3주 요법의 임상적 효과

	TS-1/CDDP(3wks)
Response rate	29.4%
Disease control rate	78.4%
mPFS (months, 95% C.I.)	6.8m (6.3-7.4)
mOS (months, 95% C.I.)	16.1m (14.4-17.9)

한편 TS-1/CDDP의 독성은 아래 Table 13에서와 같다.

Table 13. TS-1/CDDP 3주 요법의 독성

	TS-1/CDDP(3wks)			
	All		Gr3/4	
	No	%	No	%
Neutropenia	392	35.4	197	17.8
Febrile neutropenia	26	2.3	14	1.3
Anemia	147	13.3	32	2.9
Thrombocytopenia	124	11.2	29	2.6
OT/PT elevation	23	2.1	3	0.3
Hyperbilirubinemia	30	2.7	3	0.3

Azotemia	16	1.4	2	0.2
Neuropathy	73	6.6	15	1.4
Nausea/vomiting	234	21.1	33	3.0
Mucositis	78	7.0	11	1.0
Bleeding	5	0.5	3	0.3
Diarrhea	111	10.0	15	1.4
infection	10	0.9	6	0.5

호중구감소증, 빈혈 및 오심/구토가 각각 35%, 13% 및 21%에서 관찰되었으나 중증 독성은 호중구감소증(17.8%)를 제외하고는 대부분 3% 미만에서 관찰되었다.

Table 4에 의하면, TS-1/CDDP 3주 요법의 경우 약 20%의 환자는 2차 이상에서 시행된 환자들이다. 따라서 동일성을 유지하기 위해 1차 요법으로만 시행된 환자들의 치료 내용 및 임상적 효과를 분석하면 Table 14 및 15와 같다.

Table 14. 일차 요법으로 TS-1/CDDP 3주 요법의 치료 내용

	TS-1/CDDP mono(3wks)
중앙투여주기(cycles, range)	6 cycles (1-31)
중앙투여기간(days, range)	112 days (1-852)
TS-1의 평균용량(±SD)	105 mg/day (±28.9)
용량 변경	39.7%
독성으로 인한 용량변경	30.2%
비독성으로 인한 용량변경	9.5%
독성으로 인한 중단*	8.0%
해당 요법 후 항암화학요법의 비율†	57.6%

* 896명 중 893명 평가 가능

†896명 중 834명 평가 가능

Table 15. 일차 요법으로 시행된 TS-1/CDDP 3주 요법의 임상적 효과

	TS-1/CDDP (3wks)
Response rate	32.3%
Disease control rate	82.5%
mPFS (months, 95% C.I.)	7.6 (6.9-8.3)
mOS (months, 95% C.I.)	17.2 (15.0-19.4)

3-5. TS-1/CDDP 3주 치료의 결과와 기존 5주 요법 결과와의 비교 평가

TS-1/CDDP 3주 요법이 5주 요법에 비해 비열등하다는 가설은 용량 강도에 근거해서 생각해 볼 수 있다. 5주 요법은 5주 간격으로 cisplatin이 60mg/m²이 투여되므로 1주당 12mg/m²이 투여가 되나 3주 요법에서는 20mg/m²/week의 강도로 투여되게 된다. 또한 3주 요법에서는 BSA에 따라 용량을 계산하는데 3주 요법에서 BSA가 높은 환자의 경우에는 BSA에 따라 3가지로 정해진 고정용량을 투여하는 5주 요법에 비해 TS-1의 용량이 높다. 기존요법에 비해 cisplatin의 용량 강도를 높이고, 부작용을 줄일 뿐만 아니라, 환자의 복약 순응도를 높임으로서 효과를 향상시킬 수 있다.

TS-1/CDDP 복합요법과 관련하여 다양한 여러 임상연구들의 결과는 Table 16에 나타난 바와 같다. 몇몇 제1상 연구에서는 종양반응율이 70% 넘게 나타났으나 대개의 2상 연구에서는 40-50%로 나타났으며, 무진행생존기간은 5개월에서 7개월, 중앙생존기간은 10개월에서 19개월로 보고되었다. 살펴본 바와 같이 본 연구의 임상 결과도 위의 여러 임상연구의 결과들과 비슷하게 나타났다. 특히 본 연구와

같은 TS-1/CDDP 3주 요법은 주로 우리나라에서 진행된 연구로 중앙반응율은 48%, 중앙생존기간은 10개월에서 16개월로 나타났다.^{23,24}

Table 16. 진행성 위암에서 TS-1/CDDP 복합요법과 관련한 연구들의 임상 결과

Author	phase	treatment	No	Clinical outcomes
Koizumi et al. ¹³ (SPIRITS)	III	TS-1 80-120mg/day D1-21 Cisplatin 60mg/m ² D8 every 5 weeks	148	RR: 54% mPFS: 6.0 months (95% C.I., 3.3-12.9) mOS: 13.0 months (95% C.I., 7.6-21.9)
Koizumi et al. ²⁰	I/II	TS-1 80-120mg/day D1-21 Cisplatin 60mg/m ² D8 every 5 weeks	25	RR: 74% mTTP: 5.8 months (95% C.I., 0.8-12.6) mOS: 12.6 months (95% C.I., 8.4-18.7)
Hyodo et al. ²¹	I	TS-1 80-120mg/day D1-14 Cisplatin 10-20mg/m ² D1,8 every 3 weeks	20	RR: 61%
Baba et al. ²⁵	II	TS-1 80mg/day D1-21 Cisplatin 70mg/m ² D22 every 5 weeks	50	RR: 41% mPFS: 6.4 months (95% C.I., 4.9-11.2) mOS: 19.0 months (95% C.I., 7.2-21.7)
Nakata et al. ²⁶	II	TS-1 80-120mg/day D1-28 Cisplatin 10mg/m ² x2/week every 6 weeks	34	RR 47% mPFS: 6.9 months (95% C.I., 3.2-10.8) mOS: 11.0 months (95% C.I., 8.1-14.5)
Sato et al. ²⁷	I/II	TS-1 80mg/m ² D1-14 Cisplatin 70mg/m ² D8 every 4 weeks	11	RR 73%
Lee et al. ²⁴	I/II	TS-1 80mg/m ² D1-14 Cisplatin 60mg/m ² D1 every 3 weeks	62	RR: 48% mPFS: 5.3 months (95% C.I., 4.6-6.0) mOS: 10.0 months (95% C.I., 5.1-14.8)
Choi et al. ²³	II	TS-1 80mg/m ² D1-14 Cisplatin 60mg/m ² D1 every 3 weeks	46	RR: 48% mPFS: 4.9 months (95% C.I., 4.1-5.7) mOS: 15.9 months (95% C.I., 13.5-18.2)

RR, response rate; mPFS, median progression-free survival; mOS, median overall survival; mTTP, median time-to-progression

전술한 바와 같이 SPIRITS 연구는 TS-1/CDDP에 대해 비교적 대규모로 시행된 연구이다.¹³ 이 연구에서 TS-1/CDDP 병용 요법에서 TS-1은 체표면적을 기준으로 80-120 mg/day로 3주간 투여 후 2주간 휴약하였으며, CDDP는 day 8에 60 mg/m²을 투여하였으며, 이를 5주 주기로 시행하였다. SPIRITS 연구에서 TS-1/CDDP 5주 요법의 무진행생존기간과 중앙생존기간은 각각 6.0개월과 13.0개월로 나타났다. 이

를 본 연구의 3주 요법의 결과와 비교하면 본 연구의 무진행생존기간과 중앙생존기간은 각각 6.8개월과 16.2개월로 SPIRITS의 5주 요법과 비교해서 열등하지 않은 수준임을 보여주었다. 다만, 중앙반응율은 낮게 나타났는데 이는 본 연구에서 사용된 요법의 효과가 부족했다기 보다는 본 연구는 2차 이상에서 투여된 환자가 약 20% 정도 포함되어 있으며, SPIRITS 연구의 경우 표적 종양이 존재해서 중앙평가가 가능했던 환자가 전체 환자의 60-70%에 불과한 것에 기인한 것으로 생각해 볼 수 있다.

독성을 살펴보면 전술한 SPIRITS 연구에서 TS-1/CDDP 5주 요법의 경우 40%의 Gr3/4 호중구감소증, 26%의 Gr3/4 빈혈이 관찰되었다. 본 연구에서 TS-1/CDDP 3주 요법의 경우 G3/4이상의 호중구감소증 및 빈혈은 각각 17.8%과 2.9%로 TS-1/CDDP 5주 요법과 비교해 볼 때 그리 높은 수준은 아니라 할 수 있다. 다만, 본 연구에서는 용량 변경이 약 40%에서 이루어졌으며 그 중 독성으로 인한 경우가 30%에 달하였으므로 본 연구가 적은 독성을 나타내는 것은 요법 자체가 독성이 적을 수도 있지만, 용량 변경으로 인한 독성의 감소가 있을 수도 있음도 고려해야 한다.

3-6. TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법의 비교

중앙반응율 및 질병조절율은 TS-1 단독 3주 요법과 비교하여 볼 때, TS-1/CDDP 3주 요법에서 통계적으로 의미있게 높게 관찰되었다(18.1% vs. 29.4%, $p=0.001$; 67.0% vs. 78.4%, $p<0.001$). 무진행생존기간은 TS-1/CDDP 3주 요법에서 유의한 향상

이 관찰되었다(Figure 3). 중앙생존기간은 TS-1/CDDP 3주 요법에서 향상된 경향은 관찰되었으나 통계적인 유의성을 보이지 못하였다(14.3 개월 vs. 16.1개월, p=0.05) (Table 17) (Figure 4).

Table 17. TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법의 임상적 효과

	TS-1 mono(3wks)	TS-1/CDDP(3wks)	p-value
Response rate*	18.1%	29.4%	0.001
Disease control rate*	67.0%	78.4%	<0.001
mPFS (months, 95% C.I.)	5.2m (4.5-5.9)	6.8m (6.3-7.4)	0.001
mOS (months, 95% C.I.)	14.3m (10.6-17.9)	16.1m (14.4-17.9)	0.05

* 1372명 중 1215명에서 평가 가능

양 군간의 독성은 Table 18에서와 같다. 호중구감소증, 빈혈, 오심/구토 등은 양 군에서 모두 10% 이상 관찰되었다. Gr3/4 이상의 중증 독성은 호중구감소증을 제외하고는 양 군에서 모두 3% 미만에서 발생하였다. 호중구감소증은 TS-1/CDDP 3주 요법군에서 TS-1 단독 3주 요법군에 비해 통계적으로 높게 나타났다(17.8% vs. 4.9%, p<0.001). 그 외 다른 Gr3/4 이상의 독성은 양 군에서 비슷한 수준으로 관찰되었다.

Table 18. TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법의 독성

	TS-1 mono(3wks)				TS-1/CDDP(3wks)				p-value*
	All		Gr3/4		All		Gr3/4		
	No	%	No	%	No	%	No	%	
Neutropenia	27	10.2	13	4.9	392	35.4	197	17.8	<0.001
Febrile neutropenia	4	1.5	1	0.4	26	2.3	14	1.3	0.212
Anemia	35	13.2	8	3.0	147	13.3	32	2.9	0.911

Thrombocytopenia	15	5.7	3	1.1	124	11.2	29	2.6	0.150
OT/PT elevation	4	1.5	0	0	23	2.1	3	0.3	0.396
Hyperbilirubinemia	3	1.1	0	0	30	2.7	3	0.3	0.396
Azotemia	3	1.1	0	0	16	1.4	2	0.2	0.489
Neuropathy	6	2.3	2	0.8	73	6.6	15	1.4	0.427
Nausea/vomiting	36	13.6	8	3.0	234	21.1	33	3.0	0.974
Mucositis	20	7.5	5	1.9	78	7.0	11	1.0	0.224
Bleeding	1	0.4	1	0.4	5	0.5	3	0.3	0.773
Diarrhea	17	6.4	2	0.8	111	10.0	15	1.4	0.427
infection	8	3.0	4	1.5	10	0.9	6	0.5	0.096

*Gr3/4의 비교에 대한 p-value

본 연구는 TS-1 단독 또는 TS-1/CDDP 3주 요법의 임상적 근거를 제시하기 위해 사전요법으로 31개 병원에서 시행된 TS-1 단독 또는 TS-1/CDDP 3주 요법 환자들의 자료를 모아 사후 후향적 분석을 시행한 연구이다. 본 연구는 전향적 연구가 아니므로 후향적 분석에 따른 선택의 비뚤림이 발생하였다는 한계점이 있다. 본 연구에서 TS-1 단독 3주 요법군과 TS-1/CDDP 3주 요법군의 기본 사항에 있어 차이를 나타낸다(Table 4). 즉, 연령이 어리고, 신체활동도가 비교적 좋으며, 기저질환이 적은 환자들이 TS-1/CDDP 3주 요법군에 많이 포함되었다. 이들 환자들은 치료에 대해 관용성이 높으며, 비교적 좋은 예후를 가지는 환자군으로써 이와 같은 선택 비뚤림 때문에 TS-1/CDDP 3주 요법군에서 중앙반응율, 무진행생존기간의 향상이 나타날 수 있다. 따라서 본 연구에서는 단변수 분석을 시행하여 무진행생존기간 및 중앙생존기간의 unadjusted HR를 측정하였으며, 양 군간에 차이를 나타내는 성별, 나이, 신체활동도, 기저질환 및 항암치료의 차수 등을 적용하여 adjusted

HR를 분석하였다. Table 19에 나타난 바와 같이 성별, 나이, 신체활동도 등 변수를 보정하지 않은 unadjusted HR에서 무진행생존기간의 경우 HR는 0.75 (p=0.001)로 통계적 유의성은 관찰되었으나 성별, 나이, 신체활동도, 기저질환 및 항암치료의 차수로 보정을 할 경우 HR 0.84로 통계적 유의성은 상실되었다(p=0.065). 이렇게 변수를 보정하였을 때 통계적 유의성이 소실된 의미는 양군간의 나이, 신체활동도, 기저질환 등의 차이가 TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법의 치료 성적의 차이에 영향을 미쳤다는 의미로 향후 이를 증명하기 위한 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다. 한편 중앙생존기간은 보정하기 전에는 HR 0.81 (p=0.051)로 강한 경향성이 관찰되었으나 위의 무진행생존기간과 마찬가지로 여러 임상 변수로 보정을 하였을 때 HR 0.95(p=0.679)로 그 의미가 소실되었다(Table 19).

Table 19. Unadjusted HR and adjusted HR

	Unadjusted HR (95% C.I.) p-value	Adjusted HR (95% C.I.) p-value
mPFS	0.75 (0.63-0.89) P=0.001	0.84 (0.71-1.01) P=0.065
mOS	0.81 (0.65-1.00) P=0.05	0.95 (0.75-1.20) P=0.679

4. 결론

TS-1 단독 3주 요법 및 TS-1/CDDP 3주 요법은 기존에 보고된 TS-1 단독 6주 요법과 TS-1/CDDP 5주 요법과 비교해 볼 때 비슷한 치료 성적을 나타내었으며, 독성 또한 더 증가하지 않았다. 본 연구는 비록 후향적 연구이기는 하지만 TS-1을

기반으로 시행된 연구들 중 가장 큰 규모의 연구이다. 따라서 본 연구에서 제시된 결과는 그 임상적 근거가 충분하다고 할 수 있다. 이에 본 연구와 다양한 스케줄의 다른 임상 연구들의 결과를 고려해 볼 때 TS-1 단독 또는 TS-1/CDDP 3주 요법은 그 근거가 있으며, 임상 현장에서 적용 가능한 요법이라 할 수 있다. 하지만 본 연구는 후향적 연구로 다양한 스케줄의 TS-1 단독 또는 병합 요법과의 정확한 비교 분석을 위해서는 전향적 연구가 필요하다.

<참고문헌>

1. WonKi KANG, Post-operative therapy for gastric adenocarcinoma (Current status& Future strategies), J Korean Gastric Cancer Assoc 2003;3(4):163-165
2. Jong-Ik Park, Sung-Ho Jin, Ho-Yoon Bang, Nam-Sun Paik, Nan-Mo Moon, Jong-Inn Lee. Survival Rates after Operation for Gastric Cancer: Fifteen-year Experience at a Korea Cancer Center Hospital. J Korean Gastric Cancer Assoc. 2008; 8(1): 9~19
3. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, Svensson C, Enander LK, Linne T, Sellstrom H, Heuman R. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Annals of Oncology 8:163-168, 1997
4. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. Cancer 1993;72:37-41.
5. Scheithauer W, Kornek G, Zek B et al. Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer: A randomized trial. Second IntConfBiol, Prev, Treatm GI Malignancy, Koln, Germany 1995;68(Abstr)

6. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:319-23.
7. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41.
8. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-20.
9. Scartozzi M, Galizia E, Verdecchia L, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer: across the years for a standard of care. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:797-808.
10. Shimizu H, Tanaka K, Ikeda S, et al. [Utility-based evaluation of the quality of life of patients with gastric cancer who receive chemotherapy--comparison of patients' quality of life between oral TS-1 and conventional injectable combination therapy]. *Yakugaku Zasshi* 2008;128:783-93.
11. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
12. Kang YK, Kang WK, Shin DB, 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;20:666-73.
13. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line

treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9:215-21.

14. Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, Fujii S. Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res* 1987;78:748-55.

15. Shirasaka T, Shimamoto Y, Fukushima M. Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res* 1993;53:4004-9.

16. Yoshisue K, Masuda H, Matsushima E, Ikeda K, Nagayama S, Kawaguchi Y. Tissue distribution and biotransformation of potassium oxonate after oral administration of a novel antitumor agent (drug combination of tegafur, 5-chloro-2,4-dihydropyridine, and potassium oxonate) to rats. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1162-7.

17. Jeung HC, Rha SY, Kim HK, et al. Multi-institutional phase II study of S-1 monotherapy in advanced gastric cancer with pharmacokinetic and pharmacogenomic evaluations. *Oncologist* 2007;12:543-54.

18. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, Sugimachi K, Mitachi Y, Taguchi T. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1715-20.

19. Kimura Y, Kikkawa N, Iijima S, et al. A new regimen for S-1 therapy aiming at adverse reaction mitigation and prolonged medication by introducing a 1-week drug-free interval after

each 2-week dosing session: efficacy and feasibility in clinical practice. *Gastric Cancer* 2003;6 Suppl 1:34-9.

20. Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2003;89:2207-12.

21. Hyodo I, Nishina T, Moriwaki T, et al. A phase I study of S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer in an outpatient setting. *Eur J Cancer* 2003;39:2328-33.

22. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, Hasegawa K. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 2000;58:191-7.

23. Choi IS, Lee KW, Kim KH, Kim YJ, Kim JH, Lee JS. Three-weekly S-1 plus cisplatin chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer. *Med Oncol* 2010;27:992-7.

24. Lee JL, Kang HJ, Kang YK, et al. Phase I/II study of 3-week combination of S-1 and cisplatin chemotherapy for metastatic or recurrent gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:837-45.

25. Baba E, Esaki T, Ariyama H, et al. Phase II study of sequential treatment with S-1 and cisplatin for metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*.

26. Nakata B, Tsuji A, Mitachi Y, et al. Phase II Trial of S-1 plus Low-Dose Cisplatin for Unresectable and Recurrent Gastric Cancer (JFMC27-9902 Step2). *Oncology*;79:337-42.

27. Sato Y, Kondo H, Honda K, et al. A phase I/II study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: 2-week S-1 administration regimen. *Int J Clin Oncol* 2005;10:40-4.

Figure

Figure 1. 전체 환자에 대한 분석 흐름도

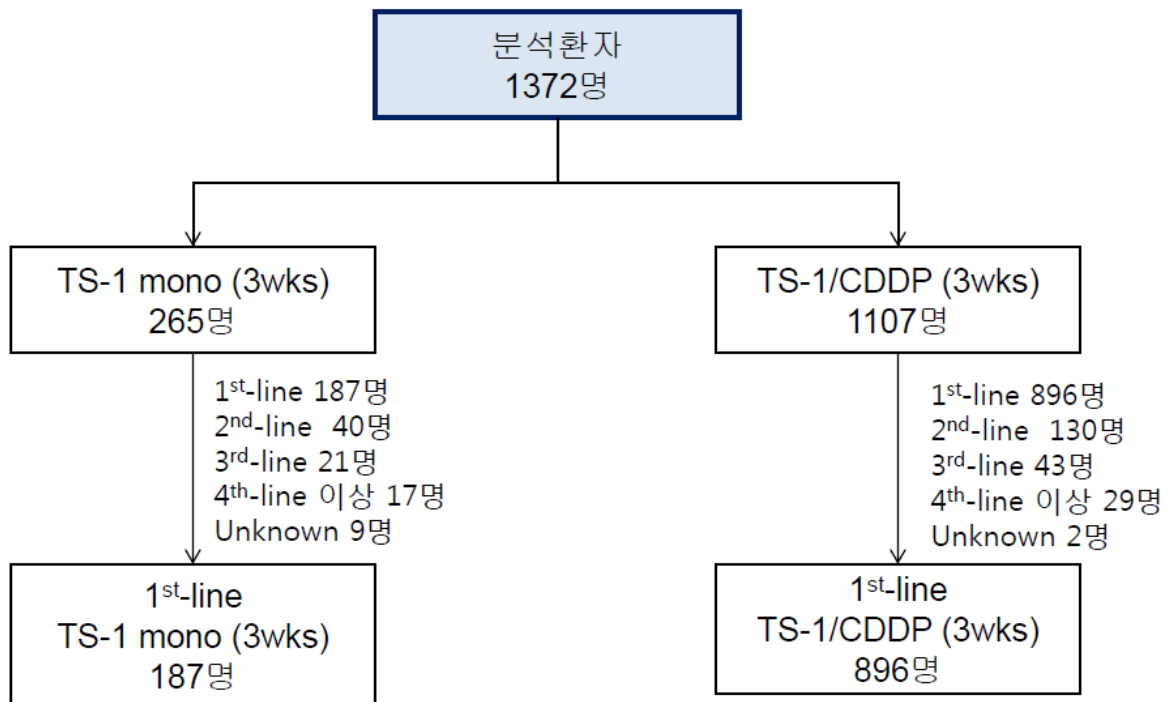


Figure 2. TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법의 분석 흐름도

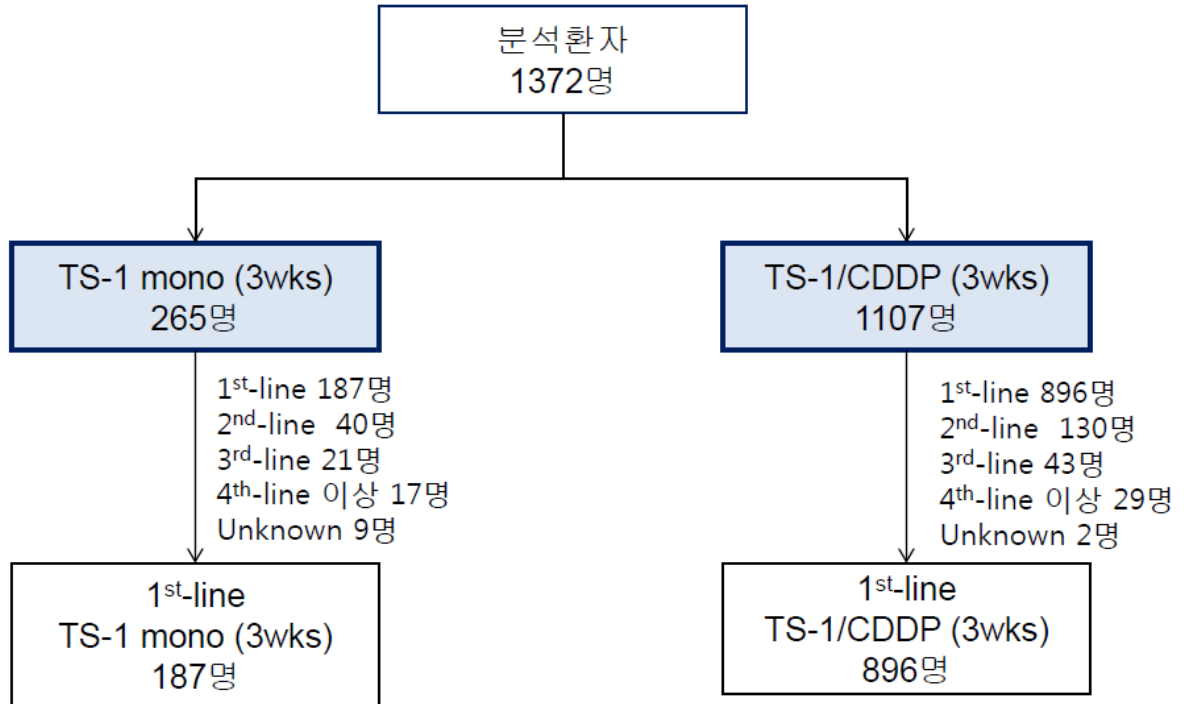


Figure 3. TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법의 무진행생존기간 (Solid: TS-1 단독 3주 요법, dot: TS-1/CDDP 3주 요법)

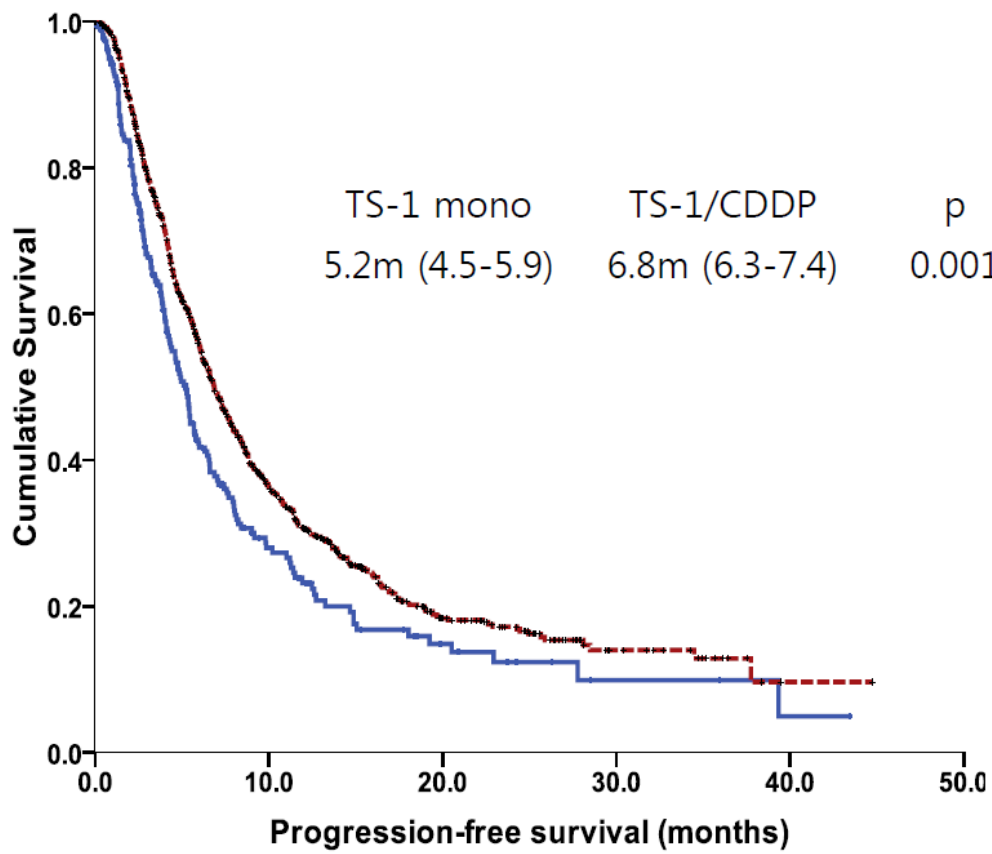


Figure 4. TS-1 단독 3주 요법과 TS-1/CDDP 3주 요법의 중앙생존기간 (Solid: TS-1 단독 3주 요법, dot: TS-1/CDDP 3주 요법)

