일반연제

Multi-institutional Phase I/II Study of TS-1 in Advanced Korean Gastric Cancer Patients

라선영[1,2,3], 정희철[1,2], 김훈교[4], 임호영[5], 김삼용[6], 김시영[7], 공수정[8], 최형식[9], 정현철[1,2,3,10]

연세의대 [1]암전이연구센터, [2]암센터, [3]Brain Korea 21 Project for Medical Sciences,
[4]가톨릭의대 수원빈센트병원 혈액종양내과, [5]아주의대 종양혈액내과,
[6]충남의대 혈액종양내과, [7]을지의대 혈액종양내과, [8]경희의대 혈액종양내과,
[9]제일약품 주식회사, [10]연세의대 혈액종양내과

일본에서 시행된 다수의 임상연구결과, DPD 억제 fluoropyrimidine인 TS-1은 위암에서 단독 또는 기타 항암제와 병용하여 다양한 효과를 보고하고 있다. 이에 본 저자들은 한국인 위암환자에서 TS-1의 안전성 및 항암효과를 검증하고자 한국내 6개 대학병원 혈액종양내과에서 다기관 I/II상 임상연구를 시행하고 있으며 그 중간 결과를 보고하고자 한다.

재발 또는 진행 위암환자로 항암치료를 받지 않았으며 계측가능한 병변이 있는 환자들을 대상으로, TS-1을 70 mg/m^{2}를 4주간 매일 투약하고 2주 휴식을 1주기로 하는 치료를 시행하였다. 부작용은 NCI CTC criteria version 3.0을 사용하여 측정하였고, 종양반응 평가는 WHO기준을 사용하였다. 본 연세암센터에서 치료받은 처음 3명의 환자에서는 pharmacokinetics 평가를 하였고, 환자들이 동의한 경우 pharmacogenomic study를 위하여 치료전 말초단핵구를 수집하였다. 70 mg/m^2 용량에서 31명이 등록된 후 중간분석 결과, 부작용은 경미하며 반응율이 기존의 일본에서 시행한 연구결과보다 낮은 경향을 관찰하여 80 mg/m^{2}로 증량하였다. Protocol 변경 후 동일한 방법으로 연구를 진행하였다.

70 mg/mg/m^2 1단계에는 31명의 환자가 등록되었고 28명의 환자에서 반응 평가가 가능하였다. 중앙연령은 61세(28~75)이었고, 남여 비율은 27 : 4이었다. 수행능력은 0-1이 29예이었다. 전체 76주기가 투여되었으며 투여 평균 용량은 117 mg (range 90~150 mg) 이었다. Average dose intensity는 320 mg/m^2/week(237~352), relative dose intensity는 0.98이었다. 부작용은 경미하여 4도의 부작용은 한 예도 관찰되지 않았으며, 3도의 부작용으로 빈혈 10%, 호중구감소증 6.5%, 혈소판감소증 3.2%, 오심 3.2%가 관찰되었다. 종양반응 평가가 가능한 28예의 환자에서 CR 1, PR 4예로 반응률 14.3%이었으며, SD 17예로 disease control rate는 60.7%이었고, 중앙 무진행 생존기간은 24주 이상이었다. 일본의 연구결과들에 비하여 부작용이 경미하여 80 mg/m^{2}로 증량 후, 현재 27명이 등록되어 연구가 진행 중으로 그 중 21예에서 반응 평가가 가능하였다. 이 중 PR 5예로 반응률 23.4%, SD 9예로 disease control rate는 67% 이었다. 3도 부작용은 오심 2예, 고빌리루빈혈증 1예, 호중구 감소증 1예가 관찰되었으며 4도의 부작용은 관찰되지 않았다. 반면 2도의 부작용이 지속되어 6명의 환자에서 용량감소를 시행하였다(피부병변 5예, 구내염 1예).

결과적으로 TS-1은 한국인 진행성 위암환자에서 중한 부작용 없이 중정도의 항암효과를 보이고 있다. 그러나 일본인과 비교하여 효과나 부작용의 spectrum의 차이가 있음이 관찰되었고, 진행 중인 pharmacokinetic 및 pharmacogenomic data를 이용하여 그 차이를 설명할 수 있으리라 생각한다.