

절제불능 위암 및 재발 위암환자에서 TS-1 단독 혹은 TS-1/CDDP 병용요법의 효과 및 부작용

김세원 · 김상운 · 송선교
영남대학교 의과대학 외과학교실

Efficacy of Unresectable or Recurred Gastric Cancer Treated with TS-1
Chemotherapy or TS-1/CDDP Combination Chemotherapy

Se Won Kim, Sang Woon Kim, Sun Kyo Song

*Department of Surgery,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Purpose : Although several chemotherapy regimens used against advanced and recurred gastric cancer have been studied extensively in an attempt to further improve the prognosis of patients, no standard chemotherapeutic regimens have been established. The aim of this study was to determine the anti-tumor efficacy and safety of TS-1 or TS-1 plus cisplatin (CDDP).

Materials and Methods : From December 2004 to June 2007, we treated 43 patients with unresectable or recurred gastric cancer either with 80 mg/m² of TS-1 for 28 days, which was followed by a 2-week rest, or with 80 mg/m² of TS-1 for 28 days and 60 mg/m² of CDDP on day 3 every 6 weeks.

Results : Tumor response rates in the primary chemotherapy group and in the recurrent group were 46.7% and 21.4%, respectively. The median survival rates in the primary and the recurrent group were 14 months and 8 months, and it was not significantly different. But the one-year survival rates according to the kinds of regimens (TS-1 or TS-1/CDDP group) were significantly different (P=0.0014). The incidences of grade 3 or 4 adverse effects were

18%, respectively.

Conclusion : The anti-tumor efficacy and safety of TS-1 and TS-1 plus CDDP in unresectable or recurred gastric cancer patients seemed to be high with modest adverse effects, thus suggesting the possible use of this regimen for unresectable or recurred gastric cancer patients.

Key Words : TS-1, Chemotherapy, Tumor response rate, Gastric cancer

서 론

위암은 우리나라 암 관련 사망률 중 2위를 차지하는 질환으로,¹⁾ 위암의 근본적인 치료는 외과적인 근치적 절제술이다. 조기위암의 경우 외과적 치료만으로 5년 생존율이 95% 내지 98%로 좋은 치료효과를 거두고 있으나,²⁾ 진행위암의 경우는 치료성적이 좋지 않다. 외과적 절제술과 체계적 림프절 절제술이 생존율 향상에 많은 기여를 하고 있지만,³⁾ 많은 환자들이 진행암으로 혹은 절제가 불가능한 위암으로 내원하게 되며 후자의 경우에 특히 예후가 불량하여 중앙생존 기간이 7.5개월 정도인 것으로 알려져 있다.^{4, 5)}

진행위암의 경우 외과적 치료방법이 조기위암에서와 같은 좋은 치료결과를 보여주지 못하는 것은 근치적 절제술을 시행하였던 환자들 중 많은 수에서 재발하기 때문이다. 수술 후 암의 재발을 억제하고 생존율을 향상시키기 위해 여러 가지 술 후 보조항암화학요법이 시도되어왔으나 그 효과는 아직도 논란의 대상이 되고 있다. Hermann 등⁶⁾은 술 후 보조항암화학요법에 대한 논문들을 메타 분석(meta analysis)한 결과 생존율 향상에 영향을 주지 못하였다는 보고를 한 반면, Earle과 Maroun⁷⁾은 13개의 무작위시험에 대한 메타분석 결과 술 후 보

조항암화학요법이 작지만 생존율에 도움이 된다는 보고를 하였다. 또한 Mari 등⁸⁾은 20개의 무작위시험에서 술 후 보조항암화학요법이 사망률을 18% 감소시킨다는 결과를 얻었다. 술 후 항암화학요법이 최신 지지요법(best supportive care)보다 예후 증진 효과가 있다는 분석결과가 발표되고 있으나,^{9, 10)} 그 효과는 제한적이어서 새 약제의 개발이 필요한 상태이다. 현재까지 위암 치료에 이용되는 항암요법으로 FAM(5-fluorouracil (5-FU), adriamycin, mitomycin C) 요법, FAMTX(5-FU, adriamycin, methotrexate) 요법, FP(5-FU, cisplatin) 요법, EAP(etoposide, adriamycin, cisplatin) 요법, FLEP(5-FU, leucovorin, etoposide, cisplatin) 요법 등이 있으나 치료 반응율이 높지 않고 항암약물 치료의 부작용은 많으며 생존율은 큰 차이가 없었다. 최근에는 Taxol/cisplatin 요법, Xeloda/cisplatin 요법, TS-1/cisplatin 요법, Folfox(Eloxantin, 5-FU, leucovorin) 요법 등의 여러 새로운 병합요법들이 항암화학요법에 이용되고 있다.¹¹⁾ 이중에서 TS-1은 새로 개발된 oral fluoropyrimidine으로써 5-FU prodrug ftorafur과 two modulators, 즉 gimestat(CDHP)와 oxonic acid가 질량비 1:0.4:1의 비율로 구성되어 있다. Ftorafur은 hepatic P-450s 및 cytosolic enzymes에 의해 5-FU로 전환되며, CDHP는 competitive, reversible DPD

inhibitor로서 5-FU의 반감기를 연장시켜 항암 효과를 증가시키며, oxonic acid는 pyrimidine phosphoribosyl transferase inhibitor로서 장관 내에서 5-FU의 phosphorylation을 억제하여 5FU related gastrointestinal toxicity를 감소시킨다.^{12, 13)} 일본 및 유럽의 여러 연구에서 TS-1의 효용성을 보고하고 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 본원을 내원한 절제불능 위암 및 재발 위암환자를 대상으로 TS-1 단독요법 혹은 TS-1/CDDP 병용요법의 항암효과 및 치료결과를 확인하고자 한다.

방 법

2004년 12월부터 2007년 6월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 외과에서 치료받은 절제불능 위암 및 재발 위암환자 43명을 대상으로 TS-1 단독요법 또는 TS-1/CDDP 병용요법을 시행하였다. 근치적 절제술이 불가능하거나 원격전이가 발견된 환자 즉 일차 항암요법군이 15명, 근치적 수술 후 재발된 재발군이 28명이

었다. 환자들은 치료전 검사에서 일반 혈액 검사상 혈색소는 10 g/dL 이상, 백혈구 수는 4,000개/ μ L 이상, 혈소판 수는 100,000개/ μ L 이상이고, 적절한 간기능 및 신기능을 가진 경우 (total bilirubin 3.0 mg/dL 이하, Aspartate Aminotransferase(AST)는 35 U/L이하, 혈청 creatinine 2.0 mg/dL 이하)일때 치료대상으로 하였다. TS-1은 40 mg bid/ m^2 (Body Surface Area(BSA)<1.25), 50 mg bid/ m^2 (1.25<BSA<1.50), 60 mg bid/ m^2 (BSA>1.50) 등으로 복용하였다. TS-1 단독요법인 경우 4주간 복용후 2주간 휴약하는 것을 1주기로 하였고 TS-1/CDDP 병합요법인 경우는 TS-1은 4주간 복용 후 2주간 휴약하고 CDDP는 60 mg/ m^2 용량으로 3일째 정맥주사하는 것을 1주기로 하였다. 투여용량은 선행 치료 후 부작용의 발현정도에 따라 증량 혹은 감량하였다. 치료에 대한 반응은 2회의 항암약물치료 후 전산화 단층촬영 또는 양전자 방출 단층촬영(PET-CT)을 시행한 후 2인의 방사선과 전문의의 판독소견을 WHO

Table 1. Clinicopathologic factors in unresectable or recurred gastric cancer patients who received TS-1 and/or cisplatin

Clinicopathologic factors	Number of patients (%)
Gender	
Male	26 (60.5)
Female	17 (39.5)
Indication groups	
Primary chemotherapy group	15 (34.9)
Recurred group	28 (65.1)
Chemotherapy response	
Complete response (CR)	2 (4.7)
Partial response (PR)	13 (30.2)
Stable disease (SD)	8 (18.6)
Progressive disease (PD)	20 (46.5)
Regimens	
TS-1+cisplatin	38 (88.4)
TS-1 only	5 (11.6)

판정 기준에 따라 완전반응, 부분반응, 안정질환 및 진행질환으로 분류하여 분석하였다. 부작용의 정도는 NCICTC(national cancer institute common toxicity criteria, 1998)의 기준에 따라 혈액학적 부작용과 비혈액학적 부작용을 조사하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 구하고 log-rank test로 검정하였다. 통계 처리는 SPSS for Windows(Version 12.0, SPSS Inc., USA) 프로그램을 이용하였다.

결 과

1) 임상병리학적 특성

대상 환자 43명의 임상병리학적 특성은 Table 1과 같다. 남자가 26명 여자가 17명이었고 평균 연령은 56.1세였다. 일차 항암요법군이 15명, 재발군이 28명이었다. 일차 항암요법군과 재발군 43명 모두를 대상으로 한 종양의 반응률은 41.9%였는데 일차 항암요법군은 66.7% 그리고 재발군은 28.6%의 반응률을 보여 일차 항암요법군의 반응률이 높게 나왔다(Table 2). 재발군에서 질병 억제율(disease control rate: Complete response(CR)+Partial response(PR)+Stable disease(SD))은 50%였다. 치료횟수의 중앙치는 일차 항암요법군이 4.4회, 재발군이 2.4회였다. 각 군들의 무진행 생존기간(time to progression)의 중앙치는 각각 8개월, 6개월이

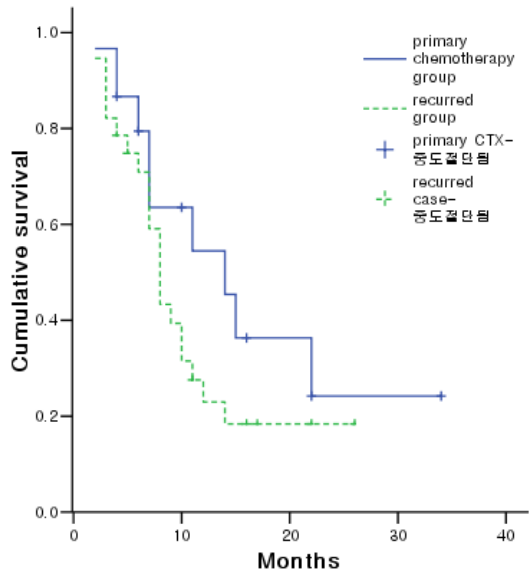


Fig. 1. Survival curves according to the treatment groups of gastric cancer patients.

었다. 일차 항암요법군의 중앙생존 기간은 14개월, 재발군은 8개월로 각 군 간의 생존기간의 차이는 없었다(Fig. 1). TS-1 단독요법이 5명, TS-1/CDDP 병용요법이 38명으로 단독요법 환자수가 적지만 생존률에서 TS-1/CDDP 병용요법이 유의하게 높게 나타났다(Fig 2, P=0.0014).

2) 부작용

대상 환자 43명의 부작용의 정도를 NCICTC의 기준에 따라 조사하였다. 혈액학적 부작용으로 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소등이 있었

Table 2. Tumor response in primary chemotherapy group

	Primary chemotherapy group	Recurred group
Complete response (CR)	2 (13.3%)	1 (3.6%)
Partial response (PR)	8 (53.4%)	7 (25.0%)
Stable disease (SD)	3 (20.0%)	6 (21.4%)
Progressive disease (PD)	2 (13.3%)	14 (50.0%)
Response rate	66.7%	28.6%

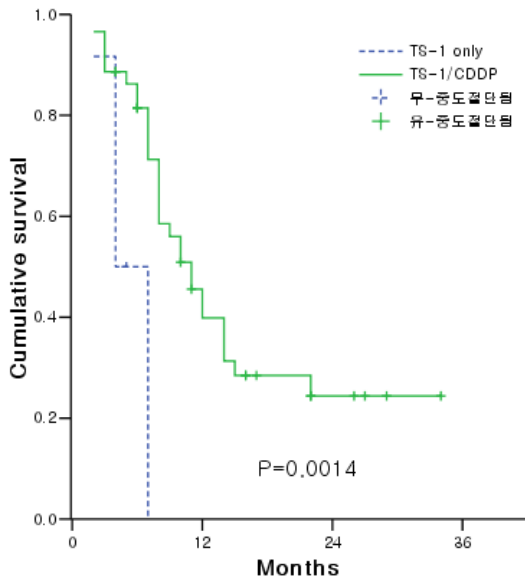


Fig. 2. Survival curves according to the treatment regimens (TS-1 vs TS-1/CDDP) in unresectable or recurrent gastric cancer patients.

고 비혈액학적 부작용으로 오심/구토, 식욕부진, 설사, 구내염 등이 있었다. 종류와 발생빈도는 Table 3과 같다. 설사가 10%, 구내염이 22% 등으로 8%~54%정도로 발생하였다. Grade 3, 4의 부작용은 오심/구토 3례, 빈혈 2례, 백혈구 감소 2례, 식욕 부진 2례 등으로 18%의 발생 빈도를 보였다.

고 찰

조기위암 환자는 빠른 진단과 근치적인 수술이 예후를 향상시킬 수 있다. 하지만 Bonenkamp 등¹⁷⁾은 진행위암환자에서 수술만으로는 암병소의 절제로 병의 국소적 조절에는 도움이 되지만 환자들의 생존율 향상은 기대할 수 없다고 하였고, Kodera 등¹⁸⁾은 진행 위암환자에서 대동맥 주위 임파절 광청술의 시행은 환자의 예후에 큰 도움이 안된다고 보고하였다. 반면에 Newman 등¹⁹⁾은 보조항암화학요법은 임파선 전이가 있는 환자에서 생존율의 향상을 보인다고 보고하였고 Barone 등²⁰⁾은 신보강화학요법 (neoadjuvant chemotherapy)은 원발병소와 임파절 전이의 병기를 내리는 효과가 있으며 신보강화학요법 후 절제술의 근치도를 높이는 효과가 있다고 하였지만 많은 보고에서 의미있는 생존율의 향상은 없다고 하였다. 그럼에도 불구하고 최근에 여러 가지 항암제들이 위암환자에서 좋은 임상반응을 보이고 있다. 진행위암의 객관적인 반응률과 생존율의 향상을 위하여 5-FU 또는 그 유도체를 기반으로 하는 여러 가지 복합항암요법 제제가 임상적으로 연구되었다. 그러나 중앙생존기간은 5.7~10.5개월이며⁴⁾ 지금까지 확정된 항암요법은 없다. 그러므로 진행성위암환자의 생존율을 향상시키기 위해 보다 새로운 약제와 병용항암요법의 개발이 필요하다고 하겠다. Sakata 등¹⁴⁾은 TS-1은

Table 3. Toxicity of chemotherapy (n=43)

Toxic effects	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Thrombocytopenia	2 (4.7%)	2 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anemia	11 (25.6%)	7 (16.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
Leukocytopenia	8 (18.6%)	4 (9.3%)	2 (4.7%)	0 (0.0%)
Nausea/Vomiting	15 (34.9%)	6 (13.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anorexia	10 (23.3%)	6 (13.9%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
Diarrhea	3 (7.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Stomatitis	7 (16.3%)	3 (7.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)-inhibitory fluoropyrimidine(DIF)로서 절제불가능한 진행성 위암환자에서 높은 반응률을 나타내는 경구용 항암제로 몇몇 phase II trial에서 TS-1이 44.6%의 반응률을 나타냈다고 보고하였다 그리고 Ajani 등²¹⁾은 일본과 미국에서 TS-1/CDDP 병용요법이 더 나은 효능을 보인다고 보고하였다. 이들 phase I/II연구에서 TS-1/CDDP 병용요법의 반응률은 74%이고 중앙생존기간은 383일이라고 보고하였다.²²⁾ 본 연구에서는 일차항암요법군과 재발군 43명 모두를 대상으로 한 종양의 반응률은 41.9%로 나타났는데 반응을 평가할 때 전산화 단층 촬영과 양전자 방출 단층촬영을 혼용한 경우가 있어 정확한 반응 평가에 어려움이 있었다.

악성 종양환자의 예후 증진을 위하여 효용이 높고 순응도가 높은 치료제를 투약하는 것이 중요하다. 이 때 치료제에 의해 종양의 크기가 감소한다고 하여 반드시 생존율이 향상된다고는 말할 수 없고 생존율의 향상을 위해서는 종양 성장의 억제도 중요하다고 본다. 즉 Sakaguchi 등²³⁾은 종양에 대한 반응률(tumor response rate: CR+PR)보다는 질병 억제율(disease control rate: CR+PR+SD)이 치료에 의한 생존율과 더 밀접하게 연관되는 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 재발군의 종양에 대한 반응률은 28.6%였으나 질병 억제율은 50.0%로 나타났다.

항암화학요법은 사용하는 약제에 대한 종양의 반응율이 높아야 하지만 부작용도 적어야 한다. TS-1은 phase II trial^{14, 15)}에서 49%의 높은 반응률과 10%미만의 grade 3, 4 부작용을 보인다고 하였다. 단일 경구용 약제로 심한

부작용 없이 높은 반응률을 보였으므로 TS-1이 진행위암환자의 일차요법으로 많이 사용되고 있다.²⁴⁾ TS-1의 효과가 좋다는 여러 연구 결과로 다른 항암제와의 병용요법에 대한 연구가 진행중이다. 기존의 병용요법에 사용되었던 cisplatin이 많이 사용되고 있으며 TS-1/CDDP 병용요법이 효과가 좋고 부작용도 크게 증가되지 않은 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서도 TS-1 단독요법의 중앙생존기간은 4개월이었고 TS-1/CDDP 병용요법은 중앙생존기간이 11개월로 의미있는 차이를 보였다($P < 0.01$). 부작용은 혈액학적 및 비혈액학적 부작용이 8%~54%정도로 발생하였고 grade 3, 4의 부작용은 오심/구토 3례, 빈혈 2례, 백혈구감소 2례, 식욕 부진 2례 등으로 18%의 발생빈도를 보여 타 보고자들보다 좀 더 심한 것으로 조사되었다. 본 연구에서는 TS-1/CDDP 병용요법을 TS-1은 4주간 복용후 2주간 휴약하고 CDDP는 60 mg/m²용량으로 3일째 정맥주사하는 6주 용법을 1주기로 하였으나 여러 연구에서 TS-1을 3주간 복용후 2주간 휴약하는 5주 용법 또는 TS-1을 2주간 복용후 1주간 휴약하는 3주 용법 등의 다양한 방법이 시도 중이어서 적절한 혼합비율이나 투약 일정은 좀 더 관망하여야 할 것 같다. 그리고 cisplatin에 이어 paclitaxel과의 병용요법이나 irinotecan과의 병용요법에 대한 연구들이 보고되고 있다. 이처럼 진행위암에 대한 치료율을 높이고 안전성을 확립하기 위하여 여러 항암제와 TS-1의 병용요법에 대한 연구가 지속되고 있다. 앞으로 TS-1/CDDP 병용요법을 시행한 환자가 많아지고 추적기간이 길어지면 더 나은 분석과 결과가 나올 것으로 생각된다.

요 약

초기위암 환자와는 달리 진행위암 환자들의 예후가 좋지 않은 이유는 근치적 절제술 후에도 많은 환자에서 재발을 하기 때문이다. 절제가 불가능한 진행위암이나 근치적 절제술 후 재발한 위암의 경우 예후가 매우 불량하므로 생존율의 향상을 위하여 여러 가지 복합항암화학요법 제재가 시도되고 있다. 단일 요법 혹은 복합 요법의 여러 약제들이 사용되고 있고 여러 연구들이 시행되었다. 본 연구에서 TS-1 단독 경구요법 및 TS-1 경구요법과 cisplatin의 정맥주사요법의 병용요법에 의한 항암효과 및 안전성을 조사하여 본바 비교적 높은 중앙반응률과 높지 않은 부작용의 빈도를 보여 절제불능위암 혹은 재발 위암환자에 효과적으로 사용할 수 있는 병용요법들 중 하나라고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Korea national statistical office. Annual report of the cause of death statistics. 2004.
2. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, et al. Surgical outcomes for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *J Am Coll Surg.* 2005 Jan;200(1):15-9.
3. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Hada M. Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? *Eur J Cancer.* 1998 Sep;34(10):1480-9.
4. Dickson JL, David C. Systemic treatment of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Mar;16(3):255-63.

5. Moertel CG. The natural history of advanced gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet.* 1968 May;126(5):1071-4.
6. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer.* 1999 Jul;35(7):1059-64.
7. Earle C, Maroun J. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non Asian patients. Revisiting a meta-analysis of randomized trials. 1999 Jul;35(7):1059-64.
8. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. A meta-analysis of published randomized trials. *Ann Oncol.* 2000 Jul;11(7):837-43.
9. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PRS, Rodrigues MAG, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993 Jul 1;72(1):37-41.
10. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomized 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 Mar;71(3):587-91.
11. Moon HS, Kang YS, Kim YS, Park KO, Lee ES, Sung JK, et al. Retrospective study on the therapeutic effects of an etoposide, adriamycin, cisplatin-II(EAP-II) versus an etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil(ELF) combination chemotherapy in unresectable gastric cancer. *J Korean Cancer Assoc.* 2003;3:122-7.
12. Shirasaka T, Nakano K, Takechi T, Satake H, Uchida J, Fujioka A, et al. Antitumor activity of 1 M tegafur-0.4 M 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine-1 M potassium oxonate (S-1) against

- human colon carcinoma orthotopically implanted into nude rats. *Cancer Res* 1996 Jun 1;56(11):2602-6.
13. 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 Sep 1;53(17):4004-9.
 14. 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 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998 Oct;34(11):1715-20.
 15. 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. *Oncology* 2000 Apr;58(3):191-7.
 16. Chollet P, Schoffski P, Weigang-Kohler K, Schellens JHM, Cure H, Pavlidis N, et al. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naïve patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC early clinical study group (ECSG). *Eur J Cancer* 2003 Jun;39(9):1264-70.
 17. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999 Mar 25;340(12):908-14.
 18. Kodera Y, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Nashimoto A, Kurita A. Gastric cancer surgery study group of Japan clinical oncology group identification of risk factors for the development of complications following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer. *Br J Surg* 2005;92(3):1103-9.
 19. Newman E, Marcus SG, Potmesil M, Sewak S, Yee H, Sorich J, et al. Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2002 Mar-Apr;6(2):212-23
 20. Barone C, Cassano A, Pozzo C, D'Ugo D, Schinzari G, Persiani R, et al. Long-term follow-up of a pilot phase II study with neoadjuvant epidoxorubicin, etoposide and cisplatin in gastric cancer. *Oncology* 2004;67(1):48-53.
 21. Ajani JA, Faust J, Ikeda K, Yao JC, Anbe H, Carr KL, et al. Phase I pharmacokinetic study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 Oct 1;23(28):6957-65.
 22. Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2003 Dec 15;89(12):2207-12.
 23. Sakaguchi Y, Kabashima A, Okita K, Ojima Y, Yamamura S, Nishizaki T, et al. Long-term outcome of S-1 and cisplatin combination therapy in patients with advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005;8(2):111-6.
 24. Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, Shimada Y, Sakata Y, Mitachi Y, et al. An early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. *Oncology* 1999 Oct;57(3):202-10.