

## 노인 위암환자에서의 항암화학요법

울산의대 서울아산병원 종양혈액내과

강 윤 구

### Epidemiology of Elderly Cancer Patients

유엔이 발표한 고령인구현황에 따르면 2002년 현재 전세계의 60세 이상 노인 인구는 6억 2,900만명으로 추산되며, 2050년에는 약 20억 명으로 증가하게 될 것으로 예상된다. 2030년경이면 65세 이상이 전체 미국 인구의 1/5에 달할 것으로 예상이 되며, 우리나라도 이미 2000년에 65세 이상 인구가 전체의 7%를 넘어서는 등, 최근 노인 인구는 증가추세에 있다. 또한, 일반적으로 연령이 증가할수록 암에 걸릴 위험이 높아 현재 암의 60%가 65세 이상의 연령에서 발생하고 있다. 위암의 경우에도 이러한 현상은 마찬가지이며, 우리나라의 경우 50~60세의 위암 환자가 가장 많으며, 따라서 60세 이상 또는 70세 이상의 노인에서도 많은 위암환자가 발생하고 있다.

### Role of Chemotherapy in Stomach Cancer

위암은 우리나라에서 가장 발생빈도가 높은 암이나, 아직도 반 이상의 환자가 이 병으로 사망하는 예후가 좋지 않은 암이다. 조기발견에 이은 근치적 절제술만이 위암의 완치를 위한 전제조건이 되고 있으나, 아직도 많은 환자들이 이러한 병기를 지나 진단이 되고 있다. 따라서, 많은 환자들이 진단 당시부터 원격전이가 있어 근치적 절제술의 대상이 되지 못하여, 또는 근치적 절제술 후 재발되어 전신적인 항암화학요법을 필요로 하고 있다. 또한, 근치적 절제술 후에도 남아 있을 미세전이 암세포를 없애 재발을 막기 위해 항암화학요법을 필요로 하고 있다.

그러나, 현재까지 보고된 연구결과를 보면 위암에서 항암화학요법의 역할은 아직 분명치는 않다. 즉, 전이성 또는 재발성 위암 환자들을 대상으로 한 항암화학요법의 경우 화학요법을 하지 않은 대조군과의 무작위 3상 연구들에서 화학요법을 하는 것이 더 낫다고 보고되었으나, 모두 소수의 환자들을 대상으로 한 연구들로 그 결과의 신빙성에는 아직도 의문이 있다. 또한, 수술 후 보조화학요법의 경우 많은 연구자들이 무치료 대조군과의 비교연구를 시행하였으나 일관되게 보조화학요법을 하는 것이 더 낫다는 것을 보이지는 못하였고, 이 연구들을 모아 분석한 metaanalysis에서 보조화학요법을 하는 것이 더 낫다는 것이 증명되었지만 그 이득은 크지 않았다. 따라서, 현재 위암에서 항암화학요법은 palliative 및 adjuvant setting에서 일반적으로 권장되기는 하지만, 환자의 전신상태 및 예후인자들에 따라 그 benefit에는 차이가 있을 것으로 생각되고, 특히 노인 환자에 있어서는 아래에 언급될 여러 가지 노인의 특성을 고려하여 화학요법을 하느냐 마느냐에서부터 어떤 종류의 화학요법을 어떻게 하느냐를 결정해야 하겠다.

## Chemotherapy in Elderly Cancer Patients

노인 환자에서 항암화학요법의 시행은 매우 조심스러울 수밖에 없었다. 어떤 의사들은 부작용을 두려워하여 미리 용량을 지나치게 감량하여 적정 효과를 기대하기 어렵게 하거나 아예 항암화학요법을 권하지 않기도 하며, 또 한편의 의사들은 노인 환자들의 특성을 고려하지 않고 무리하게 항암화학요법을 시행하여 치료와 연관되어 환자를 잃는 등 많은 문제를 안고 있어 왔다. 그러나, 현재까지 진행된 암에 대한 임상연구에서는 대부분 70세 이상의 인구를 제외하여 왔고, 따라서 노인 암 환자에서의 치료효과와 부작용 등이 제대로 규명되지 않았다. 노인에 있어 항암화학요법의 효과가 젊은 연령에 비해 떨어질 이론적 근거는 없다. 실제적으로도 충분한 용량의 항암화학요법을 받은 경우 그 효과는 젊은 환자와 다르지 않다는 연구 결과들이 많은 암종에서 보고되어 있다. 즉, 악성 림프종과 같이 항암화학요법의 효과가 높고 항암화학요법이 근치적 목적으로 사용되는 경우에도 용량강도만 유지되면 치료효과는 차이가 없다고 보고되어 있다. 또한, 위암과 마찬가지로 항암화학요법의 역할이 크지 않은 폐암 및 대장암의 경우에도 노인에 있어서도 항암화학요법의 효과는 마찬가지라고 보고되어 있다. 따라서, 위암의 경우에도 노인환자에 있어 젊은 환자와 치료효과에 차이가 있을 것으로 생각되지는 않는다. 그러나, 노인에 있어서는 예상 잔여 수명을 고려하여 완치를 목적으로 심한 부작용 및 위험이 수반되는 치료를 하는 것은 신중히 재고되어야 하겠으며, 항암화학요법의 시행에 있어 노화과정에 따른 여러 가지 신체기능의 변화가 고려되어야 하겠다.

## Pharmacology of Chemotherapy in Elderly Patients

### 1) Absorption

경구용 항암제의 경우 먼저 위장관을 통한 흡수가 감소할 가능성이 높다. 즉, 노인에 있어서는 위산분비가 감소하며, 위장관 운동성이 떨어지며, 위장관으로의 혈류 역시 감소함으로 인해 약물의 위장관을 통한 흡수가 영향을 받을 수 있다. 또한, 노인에 있어서는 다른 여러 가지 수반된 질환 때문에 투여되고 있는 여러 가지 약물들로 인해 항암제의 흡수에 영향을 받을 수 있다. 또한, 흡수된 항암제도 노인에 있어서는 체내 분포에 있어 젊은 사람들과 차이가 있다. 이는 나이가 들에 따라 체지방이 증가하고 lean body mass가 감소하며 total body water가 감소함에 따라, 지용성 항암제의 분포는 증가하며 반면에 수용성 항암제의 분포는 감소하게 된다. 이러한 이유로 지용성 항암제의 peak 농도가 감소하며 terminal half life가 지연될 수 있다.

### 2) Metabolism through liver

나이가 증가함에 따라 간의 크기 및 간으로의 혈류가 감소하며, 이로 인해 간을 통한 약제의 배설이 감소하는 것으로 알려져 있으나, 나이에 따라 간을 통한 약물대사능력에 차이가 있느냐에 대해서는 일치된 의견이 없다. 한편, 약물대사에 관여하는 간의 효소 system인 cytochrome p450 (CYP) microsomal system 즉, CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, 그리고 CYP2C subfamily들은 많은 약제들에 의해 경쟁적으로 방해받을 수 있으며, 따라서 이 system을 통해 배설되는 항암제의 대사에 영향을 준다. 예를 들어 cyclophosphamide, paclitaxel, docetaxel, etoposide 등은 CYP3A4를 통해 대사되는 약제들로 이 system을 통해 대사되는 다른 여러 가지 약제들과 같이 투여될 때 영향을 받는다.

**3) Metabolism through kidney**

신장의 무게와 기능은 나이가 들에 따라 감소하는데, 40세 이상에서는 매년 GFR이 1 ml/min씩 감소한다. 그러나, 나이에 따라 muscle mass도 따라 감소하므로 serum creatinine 농도는 증가하지 않을 수 있다. 따라서, 노인에서 serum creatinine치나 creatinine clearance로 신기능을 평가하면 용량 계산에 착오를 가져 올 수 있다. 따라서, 신장을 통해 배설되는 항암제들은 노인에서 주의를 요하며, 신기능에 따라 용량 조절이 필요하다.

**4) Bone marrow function**

노인에 있어서는 골수의 stem cell reserve가 감소함으로 인해 화학요법 후 골수기능의 회복이 지연될 가능성이 더 높다. 따라서, 악성 림프종과 같이 완치를 목표로 하는 항암화학요법의 경우에는 G-CSF 또는 GM-CSF와 같은 조혈성장인자를 예방적으로 투여하는 것을 추천한다. 그러나, 위암과 같이 항암화학요법의 역할이 아직 뚜렷치 않은 경우에는 예방적으로 조혈성장인자를 사용하여 항암제들의 dose intensity를 높이는 것이 과연 필요한지 의문시 된다.

**Chemotherapeutic Agents Used in Elderly Stomach Cancer Patients**

**1) 경구용 5-Fluorouracil 제제**

5-FU는 소화기암에 효과가 있는 대표적인 약제로, 대장암에서와 같이 위암에서도 5-FU를 지속 정주하거나 leucovorin을 5-FU와 같이 사용하는 방법이 많이 사용되어 왔다. 그러나, 최근 경구용 5-FU 제제가 개발되어 그 편의성 뿐 아니라 종양에서 선택적으로 활성화되는 기전때문에 그 사용이 증가하고 있다. 그러나, 경구용 5-FU는 흡수가 예측불가능하며, bioavailability도 환자에 따라 차이가 큰 것으로 보고되어 있다. 일반적으로 5-FU의 bioavailability는 용량이 증가할수록 증가하는 saturable first pass metabolism을 나타내는 것으로 알려져 있는데, 개인에 따라 장 및 간에 존재하는 5-FU의 주된 대사효소인 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)의 활성에 차이가 있어 bioavailability에 차이가 나는 것으로 생각되고 있다. 나이는 DPD의 활성과는 관계가 없는 것으로 보이며, 여자에 있어 DPD의 활성이 남자에 비해 15% 정도 낮은 것으로 알려져 있으며, 실제 colorectal cancer에서 5-FU의 부작용을 분석해 보면 여자가 훨씬 심한 것으로 나타나 있다. 일반적으로 5-FU의 배설에 있어 신장의 역할은 무시할만하나, DPD inhibitor인 eniluracil을 같이 사용하는 경우에는 평균 77%의 5-FU가 unchanged form으로 소변으로 배설되는 등 신기능이 배설에 중요한 역할을 하게 된다. 이런 경우 신기능이 감소된 노인에서 FU의 부작용이 더 심하게 나타날 수 있다.

경구용 항암제는 편리성 때문에 대부분의 환자가 선호하지만, 치료효과를 유지하기 위해서는 순응도의 유지가 관건이다. 특히 노인 환자에서 순응도를 유지하기 위해서는 하루 1~2회로 용법을 단순화하고, 투약시간을 정한다든가 약상자를 마련한다든가 하는 방법으로 환자가 투약을 잊지 않도록 하는 장치가 필요하며, 의료진의 monitoring이 필수적이다

**2) Etoposide**

신기능장애가 있는 경우 약물의 clearance rate가 감소하며, 용량을 감량해야 한다. 경구용 etoposide의 경우에도 myelosuppression과 mucositis가 가장 문제가 되며, 노인 환자에서 특히 전신상태가 나쁜 경우 심한 부작용의 위험이 있어 주의를 요한다.

### 3) Anthracyclines

Doxorubicin의 경우 장기적으로 심독성이 문제가 될 수 있으며, 노인에서 더 위험이 높다. Epirubicin은 심독성뿐 아니라 오심, 구토 및 골수억제의 부작용 등에서도 doxorubicin에 비해 장점이 있어 노인에서 doxorubicin 대신 사용해 볼 만하다. 또한, liposomal doxorubicin의 경우에도 mucositis, alopecia, 심독성이 적어 노인 환자에서 유리하다.

### 4) Taxanes

나이에 따라 taxanes의 pharmacokinetics에 차이가 있다는 증거는 없으며, 간을 통해 배설되므로, 간기능장애가 있는 경우 용량을 감량해야 한다.

### 5) Platinum compounds

Cisplatin의 경우 문제가 되던 오심, 구토는 여러 가지 serotonin antagonist들의 사용으로 큰 문제가 되지 않고 있으며, 신독성의 경우에도 충분한 hydration으로 대부분 예방이 되고 있다. 따라서, 노인의 경우에도 다른 질환이 없고 운동능력이 좋은 경우 60 mg/M의 용량은 문제가 없으며, amifostine을 같이 사용하면 nephrotoxicity, neurotoxicity, ototoxicity 등의 예방에 도움이 될 수 있다. carboplatin의 경우 신기능을 포함하는 calvert 및 Cockcroft-Gault formula를 이용하여 용량을 결정하여 paclitaxel과 함께 사용하는 경우 노인에서도 안전하게 사용이 가능하다.

## REFERENCES

1. Skirvin JA, Lichtman SM: Pharmacokinetic considerations of oral chemotherapy in elderly patients with cancer. *Drugs Aging* 2002;19(1):25-42
2. Lichtman SM, Villani: Chemotherapy in the elderly: Pharmacologic considerations. *Cancer Control* 2000;7(6):548-556
3. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al: A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345(15):1091-1097
4. Popescu RA, Ross PJ, Parikh B, et al: Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999;17:2412-2418