
특집(Special Review) – 진행성 노인암에 대한 항암요법

진행성 노인 대장암에 대한 항암요법

충북대학교 의과대학 내과학교실

한혜숙

Chemotherapy in Elderly Patients with Colorectal Cancer

Hye Sook Han

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Colorectal cancer (CRC) affects largely elderly populations. However, older patients with CRC are generally excluded from randomized clinical trials, and the healthy subjects who are recruited are not representative of the general elderly patient population. Nevertheless, recent data from clinical trials specifically targeting elderly patients and related subgroup analyses indicate that well-selected elderly patients can have a similar response to that of younger patients. Chronological age should not determine the candidacy for adjuvant or palliative chemotherapy in elderly patients with CRC. The appropriate management of healthy elderly patients would mean that they could receive aggressive chemotherapy in a similar regimen to that of younger patients, whereas the care of frail elderly patients and those with a short life expectancy should focus on palliation. The use of a comprehensive geriatric assessment could allow the use of safe and beneficial chemotherapy regimens in elderly patients with CRC. (Korean J Med 2014;87:530-536)

Keywords: Chemotherapy; Colorectal cancer; Elderly

서 론

의학의 발전으로 전 세계적으로 인구의 고령화가 빠르게 진행되고 있으며, 우리나라 역시 통계청의 발표자료에 따르면 65세 이상의 인구가 차지하는 비율이 11%이며 이러한 고령화는 빠르게 진행하여 2018년 14.3%, 2030년 24.3%로 증가할 예정이다[1]. 이에 따라 노화에 의한 질병인 암의 발생 및 사망도 고령 인구에서 급격히 증가하여 모든 암 발생의 약 60%, 암 사망의 약 70%가 65세 이상의 인구에서 일어나는 것으로

알려져 있다[2]. 대장암의 경우 미국의 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Result) 데이터베이스에 의하면 대장암의 약 70%가 65세 이상, 40% 정도가 75세 이상에서 발생하고, 우리나라 역시 65세 이상 남자에서 대장암은 3번째로 높은 발생률을 보이며 여자에서는 1번째로 높은 발생률을 보이고 있어 우리나라 역시 노인 대장암 환자의 비율은 점차로 증가하고 있다[3,4].

대장암 치료의 중요한 역할을 하고 있는 항암화학요법은 근치적 수술 후 재발을 줄이는 목적으로 시행되는 보조 항

Correspondence to Hye Sook Han, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University, 52, Naesudong-ro, Seowon-gu, Cheongju 361-763, Korea

Tel: +82-43-269-6260, Fax: +82-43-273-3252, E-mail: sook3529@hanmail.net

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Guidelines for evaluating the suitability of chemotherapy in elderly cancer patients

Fitness category	Criteria	Suitability of chemotherapy
Group I Fit	Totally independent No serious comorbidity	Full-dose treatment, assuming life expectancy is longer than the life expectancy from cancer
Group II Intermediate	Dependent in one or more IADLs or with some comorbidity	Consideration of chemotherapy dose reduction for first administration
Group III Frail	Dependence in one or more ADLs Three or more comorbid conditions One or more geriatric symptoms	Not suitable for chemotherapy; supportive care recommended

ADL, activities of daily living (e.g., transferring, grooming, continence, using the toilet, dressing, feeding); IADL, instrumental activities of daily living (e.g., transportation, money management, shopping, taking medications, preparing meals).

암화학요법(adjuvant chemotherapy)과 생존기간 연장 및 삶의 질 향상을 목적으로 전이성 대장암에서 시행하는 고식적 항암화학요법(palliative chemotherapy)으로 분류할 수 있다. 최근 새로운 항암제의 도입과 분자생물학의 발전에 따른 생물학적 표적치료제(molecular targeted agent)의 개발로 대장암의 생존기간이 유의하게 연장되었다. 대장암의 항암화학요법의 근간이 되는 약제 중의 하나인 5-fluorouracil (5-FU)은 1950년대 이후부터 현재까지도 널리 사용되고 있고 1980년대 이후에는 leucovorin (LV)이 도입되어 5-FU의 보조제로서 사용되고 있으며 최근에는 capecitabine과 같은 경구용 fluoropyrimidine제제들이 소개되어 5-FU의 정맥주사에 따르는 부작용을 줄이고 치료의 편이성을 높였다. 2000년대 이후에는 새로운 세대의 항암제인 oxaliplatin과 irinotecan의 도입으로 대장암의 치료성적이 괄목할 만하게 향상되었으며, 2000년대 중반 이후에는 bevacizumab 또는 cetuximab과 같은 표적치료제의 도입으로 전이성 대장암의 생존율이 크게 향상되었다. 이렇듯 항암화학요법은 대장암 치료의 중요한 근간을 이루지만 그 치료 독성으로 인한 부작용을 우려하여 노인 환자의 항암화학요법시 소극적인 치료방침이 시행되기 쉽다. 또한 실제 표준 항암화학요법을 결정하는 대부분의 선행 임상연구들에서 70세 이상의 환자는 20% 미만이고 75세 이상의 환자는 거의 포함되지 않을 뿐더러, 임상연구에 포함된 대부분의 환자들이 전신상태가 좋고 동반 질환이 적은 환자들이 포함되어 실제 임상 현실과 많은 괴리가 있는 것이 사실이다.

본 종설에서는 노인 대장암 환자들에게 적용한 현재까지의 항암화학요법 관련 연구 결과들을 살펴보고, 국내 현실에서 이를 어떻게 적용할 것인지를 다루고자 한다.

본 론

노인포괄평가

국제 노인 종양학회(SIOG; International Society of Geriatric Oncology)와 미국의 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 치료 권고안은 항암화학요법 전 70세 이상의 노인 암환자에게 노인포괄평가를 시행하여 노인 암환자를 fit, vulnerable, frail의 세 분류로 나누고, 건강한(fit) 노인에게는 표준 용량의 항암화학요법을 권유하고 노쇠한(frail) 노인에게는 항암화학요법을 권유하지 않거나 독성이 적은 표적치료제를 권유하며 중간 단계의(vulnerable) 노인에게는 보존적 치료와 재활 치료를 통하여 건강한 상태를 만드는 것을 목표로 하되 용량을 조절한 항암화학요법을 시도할 것을 권유하고 있다[5,6]. 노인 대장암 환자의 항암화학요법 결정시에는 연령이라는 절대적인 나이(chronological age)에 따라 항암화학요법을 결정하는 것이 아니라 환자의 상태를 정확하게 평가할 수 있는 기능상태(functional status), 동반질병(comorbidity), 기대여명(life expectancy) 등을 다각적, 포괄적으로 평가하여 같은 나이라도 각각 다른 치료방침을 결정할 수 있다(Table 1).

수술 후 보조 항암화학요법

여러 무작위 3상 연구에서 수술 후 2-3기의 결장암(colon cancer) 환자에서 수술 후 보조 항암화학요법으로 5-FU/LV (FL) 요법을 시행한 경우 유의한 생존율 증가가 있음이 증명되었다. 경구형 fluoropyrimidine제제인 capecitabine은 수술 후 3기 결장암 환자를 대상으로 FL 요법과 비교한 대규모 3상 연구 결과, 무질병 생존율과 전체 생존율 면에서 동등함을 보였고 3도 이상의 부작용은 capecitabine군에서 더 적음이

증명되었다[7]. 그러나 capecitabine은 신기능에 영향을 받으므로 신기능이 저하된 노인 환자에서는 주의하여 사용해야 한다[8]. 수술 후 2-3기 결장암에서 단일요법이 아닌 복합요법의 효능을 보기 위해 FL 요법과 5-FU, LV, oxaliplatin을 병합한 FOLFOX 요법을 비교하는 대규모 3상 연구(MOSAIC)가 1998년부터 2001년까지 총 2,246명의 결장암 환자를 대상으로 시행되었고, FOLFOX 요법을 시행한 환자군에서 무병 생존율과 전체 생존율 모두 통계적으로 우월함이 관찰되었다 [9]. 그러나 3기에서는 FOLFOX군의 생존율 향상이 통계적으로 우월한 데 반하여, 2기에서는 두 군 간의 차이가 유의하게 관찰되지 않았다. 경구형 fluoropyrimidine제제인 capecitabine과 관련한 연구결과에서는 3기 결장암의 수술 후 보조 항암화학요법에서 XELOX 요법은 FOLFOX 요법을 대치할 수 있는 또 다른 요법으로 입증되어 현재 수술 후 보조요법으로 널리 사용되고 있다[10].

이러한 수술 후 항암화학요법의 유의한 생존율의 증가에도 불구하고 항암화학요법에 따른 합병증과 기대여명에 대한 우려 때문에 실제 3기 결장암 환자 86,000명을 대상으로 시행한 후향적 분석에 따르면 1990년부터 2002년까지 연령별 수술 후 보조 항암화학요법을 시행한 빈도는 70세 미만 80%, 70-79세 70%, 80세 이상 40%로 분석되었다[11]. 고령의 대장암 환자에게 보조 항암화학요법이 실제 생존율 향상에 도움이 되는지는 현재까지 고령의 환자만을 대상으로 한 임상연구는 없으므로 기존의 대규모 보조 항암화학요법 관련 임상연구 대상 환자 중에서 고령 환자의 자료만을 분석한 연구들을 근간으로 가늠해볼 수 있겠다. 수술 후 보조 항암화학요법에 관한 7개의 임상연구들에 포함된 3,351명의 2-3기 결장암 환자들의 pooled analysis 결과를 보면 70세 이상의 노인 환자들의 5-FU 근간의 항암화학요법으로부터 얻는 생존율의 증가나 독성의 빈도는 70세 미만의 환자들과 차이가 없었다[12]. 또한 67세 이상의 3,357명의 3기 결장암 환자들을 대상으로 한 코호트 연구에서도 수술 단독군에 비해 수술 후 보조 항암화학요법군에서 유의한 생존율의 향상을 보였다[13]. 그러므로 70세 이상의 노인 대장암 환자에서 5-FU 근간의 보조 항암화학요법은 70세 미만의 환자와 동등한 생존율의 득이 있다고 하겠다. 그러나 노인 대장암 환자에서 FOLFOX 병합요법에 대해서는 아직 이견이 많다. MOSAIC 연구에서는 65세 이상의 고령의 환자에서는 FOLFOX 요법이 그 생존율에 있어서는 FL 요법과 차이가 없었고[9], 보조

항암화학요법에 관한 7개의 3상 연구 분석 결과(전체 14,528명, 70세 이상의 노인 환자 2,575명)에서도 oxaliplatin을 병합하는 것이 70세 이상의 환자에서 단기 재발률을 줄일 수는 있으나 전체 생존기간에 미치는 영향은 불확실하였다[14]. 최근 2004년부터 2007년까지 75세 이상의 3기 결장암 환자 5,489명을 대상으로 한 보조 항암화학요법에 관한 후향적 연구에서는 oxaliplatin을 포함한 요법에서의 약간의 생존율의 증가가 관찰되었다[15]. 하지만 위 임상연구 결과들은 노인 환자만을 대상으로 이루어진 임상연구들이 아니고, 전체 대상군에서 노인 환자만을 추출하여 분석한 연구들이기 때문에 비교적 전신상태가 좋고 동반 질환이 적은 노인 환자들이 임상연구에 포함되었을 선택의 오류가 있다. 또한 노인 암환자의 약 1/3은 보조 항암화학요법을 완료하지 못하므로 그 효과를 반감시킬 수 있고 암 이외의 동반 질환에 의한 사망도 많기 때문에 암의 치료만의 효과가 전체 생존율의 증가를 반드시 반영하지 못한다는 한계가 있으므로 그 결과의 해석에 주의가 필요하다.

요약하면, 고령의 환자에서도 수술 후 보조 항암화학요법의 효과가 전체 다른 환자와 유사한 정도로 있을 수 있으므로 나이만으로 보조 항암화학요법의 시행여부를 결정하는 것은 적절하지 않다. 3기의 노인 결장암 환자에게서는 FL 혹은 capecitabine의 fluoropyrimidine 단일요법을 고려하는 것이 좋겠으며, 전신상태가 비교적 좋은 건강한 3기 결장암 노인 환자의 경우 젊은 환자와 마찬가지로 FOLFOX 혹은 XELOX 같은 복합요법 또한 고려해볼 수 있겠다.

전이성 대장암의 고식적 항암화학요법

1. 세포독성항암제

최근 약제의 발전에 따라 전이성 대장암의 생존율은 크게 향상되어 5-FU, LV, oxaliplatin, irinotecan 등의 표준 세포 독성 항암제의 경우 약 20개월, bevacizumab, cetuximab 등의 표적치료제를 적절히 병합하여 사용한 경우 약 30개월까지도 중앙 생존 기간이 보고되고 있다. 전이성 대장암에서의 고식적 항암화학요법의 표준은 5-FU를 기본으로 하는 2제 병합요법으로, 5-FU/LV에 oxaliplatin을 병합하는 FOLFOX 요법과 5-FU/LV에 irinotecan을 병합하는 FOLFIRI 요법이 균간을 이루고 있다. Capecitabine의 경우 FL 요법에 비해 효과 면에

서는 동등하며 부작용 면에서는 우월함이 알려져 FOLFOX 요법 혹은 FOLFIRI 요법을 XELOX (capecitabine/oxaliplatin) 혹은 XELIRI (capecitabine/irinotecan) 요법으로 대체하고자 하는 연구가 많이 시행되어 왔다. XELOX 요법의 경우 FOLFOX 요법에 비해 효과와 부작용 면에서 거의 동등함을 보이나[16, 17] XELIRI 요법의 경우는 FOLFIRI 요법과 비교하여 효과 면에서도 약간 열등하고 부작용도 많은 것으로 알려져[18], 현재 capecitabine을 사용한 고식적 항암화학요법은 XELOX 요법만이 사용되고 있다.

노인 환자에서의 고식적 항암화학요법에 관련된 연구들을 살펴보면, 전이성 대장암으로 5-FU를 치료받았던 70세 이상의 629명의 환자를 대상으로 한 22개의 2상 혹은 3상 연구들에 대한 후향적 연구결과를 보면 종양 반응률, 무진행 생존율, 전체 생존율 모두 70세 미만의 환자들에 비해 큰 차이가 없음을 보였으며 bolus 5-FU 요법에 비해 infusional 5-FU 요법이 보다 효과적임을 보였다[19]. 70세 이상의 노인 전이성 대장암 환자를 대상으로 한 capecitabine의 2상 연구 결과에서는 24%의 반응률, 7개월의 무진행 생존기간, 11개월의 전체 생존기간을 보였고 수족증후군, 설사 등의 3도 이상의 부작용은 12%의 환자에서 나타났다[20].

단일요법이 아닌 현재 표준 항암화학요법인 FOLFIRI, FOLFOX, XELOX 등의 병합요법과 관련된 노인 대장암 환자들에서의 연구들은 다음과 같다. Folprecht 등은 전이성 대장암의 1차 요법으로서 FL 요법과 FL/irinotecan 병합요법을 비교한 4개의 3상 임상연구(70세 미만, 2,092명; 70세 이상, 599명)를 분석한 결과, 70세 이상에서 irinotecan을 병합했을 때 전체 생존율은 큰 차이가 없었으나 반응률, 무진행 생존율에서 FL 요법에 비해 유의한 증가를 보였으며 독성에 있어서도 나이에 따라 큰 차이를 보이지 않음을 보고하였다[21]. Fluoropyrimidine과 irinotecan의 병합요법의 효능을 본 BICC-C 연구에서 70세 이상의 노인 환자만을 대상으로 분석했을 때, 70세 이상과 70세 미만에서 반응률, 무진행 생존율, 전체 생존율, 부작용 등에서 유의한 차이를 보이지 않았다[22]. Goldberg 등은 수술 후 보조 항암화학요법, 1차 그리고 2차 고식적 항암화학요법에서 FOLFOX를 시행한 4개의 임상연구들을 종합하여 분석한 결과, 70세 이상에서 반응률, 무진행 생존율, 전체 생존율, 3도 이상의 부작용의 빈도가 70세 미만의 환자와 다르지 않았음을 발표하였다[23]. 그러나 노인 대장암 환자를 대상으로 한 복합 항암화학요법에 대한 상기 연구 결

과들은 역시 전신상태가 좋고 동반 질환이 적은 노인 환자들이 포함된 임상연구들의 분석이기 때문에 실제 임상에서 전신상태가 좋지 못하고 동반 질환이 많은 노인 환자들에게 적용하기에는 세심한 주의가 필요하다. MRC FOCUS 2 연구는 전이성 노인 대장암 환자에서 oxaliplatin 병합요법의 효능을 본 연구로, 적정 용량의 복합 항암화학요법의 적용중이 되지 않는 노인 환자를 대상으로 infusional FL, capecitabine, FOLFOX, XELOX 4개 요법의 효능을 비교한 연구이다[24]. 본 연구에 포함된 환자들의 평균 나이는 74세였고, 40%가 75세 이상, 13%가 80세 이상의 환자였다. 그 결과 oxaliplatin 병합요법이 단일요법에 비해 반응률은 유의하게 향상시켰으나 무진행 생존율 및 전체 생존율에서 큰 차이가 없었으며 환자의 삶의 질은 fluoropyrimidine 단일요법이 oxaliplatin 병합요법에 비해 유의하게 향상됨을 보였고 경구 capecitabine은 5-FU에 비해 삶의 질을 향상시키지는 못했다.

요약하면, 전이성 대장암을 가진 고령의 환자에서도 완치적 목적의 전이절제술의 가능성이 있거나 종양으로 인한 증상이 있는 전신상태가 비교적 좋은 노인환자에게는 복합항암화학요법이 도움이 되리라 생각되나, 전신상태가 좋지 않거나 동반 질환이 많은 노인환자에게는 복합항암화학요법이 fluoropyrimidine 단일요법에 비해 생존율의 증가나 삶의 질 향상을 가져오지는 못하므로 fluoropyrimidine 단일요법을 권유하는 것이 좋겠다. 그리고 노인 환자에게서는 적절하게 항암 후지기(chemotherapy-free intervals)를 두어 항암화학요법의 치료 기간을 단축하고 이로 이한 독성을 줄이며 삶의 질을 개선하려는 노력 또한 중요하게 고려해야 할 점이다.

2. 표적치료제

현재 국내에서 전이성 대장암에 사용 중인 대표적인 표적치료제는 bevacizumab과 cetuximab이 있다. 이러한 표적치료제는 단독으로는 효과가 없고 세포독성 항암제와 병합을 추천하고 있으며, 현재 우리나라에서는 1차 치료제로 FOLFIRI 와의 병합요법만이 보험 급여가 인정되는 상황이어서 이에 대한 득실을 잘 고려하여 선택하여야 한다.

Bevacizumab

Bevacizumab은 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)에 대한 단클론항체로 bevacizumab 병합요법이 항암제 단독요법에 비해 유의하게 생존기간이 향상됨이 여러 연구에서 발표된 이후 전이성 대장암의 1차 혹은

2차 요법에서 세포독성 항암제와 병합하여 사용되고 있다. Fluoropyrimidine 근간의 항암화학요법 단독과 bevacizumab 병합요법을 비교한 4개의 연구를 분석한 결과, bevacizumab 병합요법은 나이에 상관없이 유의한 무진행 생존기간의 증가를 보였고 혈전색전증을 제외한 부작용의 빈도도 나이에 따라 큰 차이를 보이지 않았다[25]. 최근 70세 이상의 전이성 대장암 환자 280명을 대상으로 capecitabine 단독과 bevacizumab/capecitabine 병합요법을 비교한 3상 연구결과가 발표되었다. 그 결과 capecitabine 단독군에 비해 bevacizumab/ capecitabine 병합요법군에서 유의한 무진행 생존기간의 증가(5.1개월 대 9.1개월, $p < 0.0001$)를 보였으며 bevacizumab과 관련된 3도 이상의 부작용은 수족증후군, 혈전색전증 이외에 큰 빈도의 차이를 보이지 않았다[26]. 그러나 bevacizumab/capecitabine 병합요법은 우리나라에서 보험 급여가 인정되지 않고, 현재 국내에서 1차 치료로 bevacizumab과 병용하였을 때 보험 급여가 인정이 되는 항암화학요법은 FOLFIRI 요법이므로 국내의 현실을 고려하여 bevacizumab을 사용한다면 FOLFIRI 요법과의 병합을 고려해 볼 수 있겠다.

Bevacizumab과 관련된 부작용은 고혈압, 단백뇨, 출혈, 상처부위 합병증, 혈전색전증, 장천공 등의 일반적인 혈관생성 억제제가 가지는 부작용을 갖는다. 대부분의 연구결과 혈전색전증을 제외하고는 나이에 따라 큰 차이가 없으나, 최근 심뇌혈관계 주요 사건이 있었던 경우나 조절이 되지 않는 고혈압, 불안정 협심증, 부정맥 등이 있는 경우에는 bevacizumab 사용을 신중히 고려하여야 한다.

Cetuximab

Cetuximab은 상피세포성장인자수용체(epithelial growth factor receptor, EGFR)에 대한 단클론항체이며 이는 1차 요법뿐 아니라, 표준 세포독성 항암요법에 모두 실패한 경우에도 cetuximab과 irinotecan을 병합하여 추가 생존율 향상을 보였다. 기존의 연구결과들이 cetuximab이 EGFR에 대한 단클론항체이기 때문에 환자의 선택기준을 종양조직에서 EGFR 면역화학염색 결과가 양성인 경우로 제한하였으나, 최근 연구결과 cetuximab의 효과는 EGFR의 발현정도와 상관없이 EGFR 신호전달체계에 관여하는 유전자 중 하나인 RAS의 돌연변이 여부에 따라 다르다는 것이 밝혀졌다. RAS에 돌연변이가 있는 경우 EGFR 신호전달체계가 영구적으로 활성화되어 상위 단계인 EGFR을 차단하여도 세포증식이 지속적으로 이루어지게 되

므로 RAS에 돌연변이가 없을 경우 cetuximab이 세포증식을 막을 수 있는 예측인자(predictive marker)가 되어 RAS 야생형(wild-type)인 경우에 한해 cetuximab이 종양에 대한 반응을 유도할 수 있다[27,28].

노인 대장암 환자에서 cetuximab의 효능에 대해서는 그동안 많은 연구가 이루어지지 않았다. Cetuximab과 capecitabine을 병합한 2상 연구에서는 유의한 반응을 얻지 못하였으며 피부발진, 수족증후군, 설사 등의 빈도도 높음을 보였다[29]. 최근 cetuximab과 FOLFIRI 요법(CRYSTAL) 혹은 FOLFOX 요법(OPUS)과의 병합요법을 항암화학요법 단독과 비교한 두개의 3상 연구의 분석결과, KRAS 야생형 노인 대장암 환자에서 cetuximab의 병합요법에서 항암화학요법 단독과 비해 유의한 생존율의 증가를 보임을 발표하였다[30]. 노인 대장암 환자에서 1차 요법으로 cetuximab 근간의 항암화학요법은 아직 그 근거가 많지 않은 상태이며, 현재 우리나라에서 cetuximab과 병용하였을 때 보험 급여가 인정이 되는 항암화학요법 역시 FOLFIRI 요법이므로, cetuximab을 사용한다면 RAS 돌연변이 검사를 통해 돌연변이가 관찰되지 않을 경우 FOLFIRI 요법과의 병합을 고려할 수 있겠으나 노인 환자에서는 독성을 고려하여 환자 선정에 세심한 주의가 필요하겠다.

결 론

3기 노인 결장암의 수술 후 보조 항암화학요법에서는 FL 혹은 capecitabine의 fluoropyrimidine 단독 요법을 고려하는 것이 좋겠으며, 전신상태가 비교적 좋은 건강한 3기 결장암 노인 환자의 경우 FOLFOX 혹은 XELOX 같은 복합요법 또한 고려해볼 수 있겠다. 전이성 대장암을 가진 노인 환자에게는 fluoropyrimidine 근간의 고식적 항암화학요법은 유의한 생존율의 증가가 있으며 전신상태가 좋고 동반 질환이 없는 건강한 노인 대장암 환자에게는 복합항암화학요법을 시행할 수 있고 그렇지 않은 노인 대장암 환자에게는 infusional 5-FU 혹은 capecitabine의 fluoropyrimidine 단독 제제를 사용하는 것을 권유한다. Bevacizumab 혹은 cetuximab과 같은 표적치료제의 사용은 치료의 목적, 부작용 및 예측인자, 국내에서 병합하여 사용가능한 항암화학요법의 종류 등을 고려하여 환자군 선정에 세심한 주의가 필요하겠다(Table 2).

Table 2. Recommendation of chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer

Stage	Fit	Pre-frail or vulnerable	Frail
Stage III	FOLFOX or XELOX or Fluoropyrimidine ^a	Fluoropyrimidine	Observation
Stage IV			
Potentially resectable metastases after chemotherapy	Doublet chemotherapy (± targeted agent)	Bevacizumab + capecitabine or Fluoropyrimidine	BSC
Tumor-related symptoms	Doublet chemotherapy (± targeted agent)	Bevacizumab + capecitabine or Fluoropyrimidine or Doublet chemotherapy (± targeted agent) ^c	Bevacizumab + capecitabine or Fluoropyrimidine or BSC
Multiple metastases and low aggressive disease	Bevacizumab + capecitabine ^b or Fluoropyrimidine	Bevacizumab + capecitabine or Fluoropyrimidine	BSC

FOLFOX, 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; XELOX, capecitabine and oxaliplatin; BSC, best supportive care.

^a5-fluorouracil/leucovorin or capecitabine (For capecitabine, dose reduction according to creatinine clearance is necessary).

^bThe combination of bevacizumab and capecitabine is not covered by insurance in South Korea.

^cIn the first cycle, consider reduce doses and increase it according to the toxicity profile.

고령의 환자에서도 항암화학요법의 효과가 전체 다른 환자와 유사한 정도로 있을 수 있으므로, 나이만으로 항암화학요법의 시행여부 및 요법의 종류를 결정하는 것은 적절하지 않은 것으로 생각된다. 하지만 노인 환자에게는 동반되는 질환이 흔하고 암 이외의 원인으로 인한 사망도 적지 않으므로 모든 환자에게 가이드라인에 따른 항암화학요법을 일률적으로 투여하는 것보다는 기능상태(functional status), 동반 질병(comorbidity), 영양상태(nutritional status), 인지기능(cognitive function), 정신건강(psychological state), 사회환경(social support), 기대여명(life expectancy) 등 여러 구체적인 지표들을 통해 환자를 포괄적으로 평가하여 항암화학요법을 결정하는 것이 필요하겠다.

중심 단어: 항암화학요법; 대장암; 노인

REFERENCES

- Statistic Korea [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; 2014 [cited 2014 Jan 24]. Available from: <http://kostat.go.kr>
- Yancik R. Population aging and cancer: a cross-national concern. *Cancer J* 2005;11:437-441.
- National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2011 [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute, c2011 [cited 2013 Oct 20]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/.
- Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS.
- Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2014. *Cancer Res Treat* 2014;46:124-130.
- Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014 Jul 28[Epub]. pii: JCO.2013.54.8347.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Senior Adult Oncology [Internet]. Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network, c2014 [cited 2014 Jan 11]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704.
- Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, et al; Capecitabine Colorectal Cancer Study Group. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002;13:566-575.
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2343-2351.
- Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-1471.

11. Jessup JM, Stewart A, Greene FL, Minsky BD. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *JAMA* 2005;294: 2703-2711.
12. 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;345:1091-1097.
13. Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3992-3998.
14. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013;31:2600-2606.
15. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol* 2012;30:2624-2634.
16. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-3529.
17. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* 2008;19:1720-1726.
18. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008;26:689-690.
19. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol* 2004;15:1330-1338.
20. Feliu J, Escudero P, Llosa F, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an oncopaz cooperative group study. *J Clin Oncol* 2005;23:3104-3111.
21. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:1443-1451.
22. Jackson NA, Barrueco J, Soufi-Mahjoubi R, et al. Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer: findings from the bolus, infusional, or capecitabine with camptostar-celecoxib study. *Cancer* 2009;115:2617-2629.
23. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4085-4091.
24. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al; FOCUS2 Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Cancer Clinical Studies Group. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011;377:1749-1759.
25. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr UP. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136: 737-743.
26. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al; AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077-1085.
27. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-1034.
28. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Expanded RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2014 Aug 12[Epub]. pii: mdu378.
29. Sastre J, Grávalos C, Rivera F, et al. First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study. *Oncologist* 2012;17:339-345.
30. Folprecht G, Kohne C, Bokemeyer C, et al. Cetuximab and 1st line chemotherapy in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS studies. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl. 8): abstract 597P