

진행성 노인 위암에 대한 항암요법

¹국립암센터 위암센터, ²울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과김미정¹ · 박숙련²

Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer in Elderly Patients

Mi-Jung Kim¹ and Sook Ryun Park²¹Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang;²Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Cancer, including gastric cancer, occurs predominantly in older patients. Although there is no single internationally accepted standard chemotherapy regimen for unresectable or metastatic gastric cancer (MGC), doublet combination chemotherapy using fluoropyrimidine and platinum is regarded as the reference treatment. However, most of the clinical trials that were based on the current treatment guidelines were performed in patients < 70 years of age with good performance status (PS). Therefore, the clinical application of these guidelines to elderly individuals is limited. The available data suggest that older patients with good PS are able to tolerate the same chemotherapy regimens as younger patients with MGC, and that they achieve a similar efficacy. In contrast, some studies showed that the same efficacy was achieved at the expense of increased toxicity in older patients, emphasizing the importance of patient selection. Many studies have actively investigated elderly patients with MGC, including randomized phase 3 studies comparing fluoropyrimidine and platinum doublets with fluoropyrimidine alone. Although an advanced age alone should not preclude the use of effective chemotherapy in MGC, more data regarding age-specific clinical trials are needed to guide optimal treatment in elderly patients. (Korean J Med 2014;87:521-529)

Keywords: Advanced gastric cancer; Elderly; Chemotherapy

서 론

위암은 전 세계적으로 네 번째로 흔한 악성종양이며, 암 사망률의 2위를 차지하는 질환이다[1]. 한국 국가 암 등록 통계에서 2011년 기준 위암은 갑상샘암 다음으로 흔한 암이며, 암 사망률 3위를 차지하고 있다[2]. 최근에 서구 사회는 위암

의 가장 흔한 발생 부위가 위의 날문부로부터 근위부 소만, 분문부, 위식도접합부 등으로 변화되어 왔으나, 일본과 한국을 비롯한 아시아 국가와 대부분의 다른 국가는 여전히 위의 날문부, 즉 아래쪽 3분의 1에 발생하는 경우가 대다수를 차지한다[3]. 비록 위암의 근치적인 치료는 수술적 제거이지만 상당수의 환자들이 진단 시 절제 불가능, 전이성 상태에

Correspondence to Sook Ryun Park, M.D., Ph.D.

Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3206, Fax: +82-2-3010-6954, E-mail: srpark@amc.seoul.kr

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.

서 발견된다. 절제 불가능, 전이성 위암의 경우 최선의 지지요법에 비해 항암화학요법은 약 6개월의 유의한 생존 기간의 향상 및 삶의 질 향상을 가져오며 중앙 생존 기간은 8-10개월로 알려져 있다[4-7]. 최근에는 여러 3상 임상 연구를 통해 이러한 1차 항암화학요법에 실패한 경우 2차 항암화학요법을 시행하는 것이 최선의 지지요법만을 시행하는 경우에 비해 역시 유의한 생존 기간의 증가가 있음이 증명되었다[8,9].

다른 암종과 마찬가지로, 위암은 65세 이상의 노인에서 더 많이 발생한다. 최근의 경향을 보면 연령별 발생률이 시간이 지남에 따라 점점 더 고령 쪽으로 치우치고 있으며, 위암과 관련된 사망도 65세 이상에서 대부분 발생한다. 그러나 최근에 암 치료법의 괄목할 만한 발전에도 불구하고, 암 치료법에 대한 연구는 비교적 젊은 연령의 환자들을 중심으로 이루어진 게 대부분이며, 새로운 암 치료법의 효과와 부작용을 검토하는 임상 연구는 대부분 철저히 연령을 제한하여 이루어지고 있는 게 사실이다[10]. 분명히 나이 하나만을 근거로 삶의 질 개선과 의미 있는 생존 기간 연장을 유도할 수 있는 효과적인 항암제 치료의 사용이 제한되어서는 안 될 것이다[11,12]. 활동도가 저하되어 있거나 아주 고령인 노인 환자들에 대한 연구는 거의 없으나, 상대적으로 좋은 활동도를 가진 노인의 경우 젊은 환자들에게 일반적으로 사용되는 항암제 치료를 적절한 보존적 치료와 더불어 제공하면 동일한 치료 효과를 얻을 수 있을 뿐 아니라 동일하게 치료 독성을 견뎌낼 수 있다는 상당한 증거들이 축적되어 왔다[13-15]. 실제 임상에서, 노인 환자들은 흔히 여러 동반 질환, 불량한 전신 상태 및 장기 기능 저하와 연관되어 있으므로 임상에서는 이를 고려하여 예상되는 치료의 득과 실을 저울질하여 고령 환자를 위한 최선의 치료법을 선택해야 한다. 본 논문에서는 절제 불가능, 전이성 위암을 가진 노인 환자의 항암화학요법에 대해 현재까지 축적된 연구 결과를 중심으로 고찰해 보고자 한다.

절제 불가능, 전이성 위암의 1차 보존적 항암화학요법

1990년대에 이미 몇 가지 무작위 배정 임상 연구를 통해 절제 불가능, 전이성 위암 환자에서 전신 항암화학요법이 최선의 지지요법에 비해 생존 기간을 연장시키고 삶의 질을 개선시킨다는 것이 밝혀졌다[4-6]. 진행성 위암에서 단독 투

여로 10% 이상의 종양 반응률을 보였던 항암제로는 5-fluorouracil (5-FU), cisplatin, epirubicin, etoposide, methotrexate, mitomycin C, doxorubicin 등이 있으나, 단일 약제 사용 시에는 종양 반응률이 낮고 반응 지속 기간도 짧아 이들을 2제 이상 병용 사용하는 복합항암화학요법이 주로 시행되어 왔다. 2000년대 초반까지 진행성 위암에서 FAM (5-FU, doxorubicin, mitomycin C), FAMTX (5-FU, doxorubicin, methotrexate), FP (5-FU, cisplatin), ECF (epirubicin, cisplatin, 5-FU) 같은 복합항암화학요법들이 많이 사용되었고, 25-50%의 종양 반응률과 6-10개월의 중앙 생존 기간을 보고하였다. 1990년대 초반에 Kim 등이 FP, 5-FU, FAM을 비교하는 3상 임상 연구를 시행하였고, 전체 생존 기간(중앙값, 각각 8.5개월, 7.0개월, 6.7개월)의 차이는 없었으나 종양 반응률(각각 51%, 26%, 25%; $p < 0.01$)과 무진행 생존 기간(중앙값, 각각 8.5개월, 7.0개월, 6.7개월)은 FP 요법이 유의한 향상을 보이면서, 한국을 비롯한 동아시아 지역과 북미 지역 등에서 FP 요법이 위암의 표준치료로 주로 사용되게 되었다[16]. 반면에 Webb 등은 256명의 환자에서 FAMTX와 ECF를 비교하였는데, ECF군에서 종양 반응률(45% 대 21%; $p = 0.0002$)과 무진행 생존 기간(중앙값 7.4개월 대 3.4개월; $p = 0.00006$) 및 전체 생존 기간(중앙값 8.9개월 대 5.7개월; $p = 0.0009$)이 우수하였고, 이에 따라 최근까지도 유럽에서는 ECF가 표준 항암화학요법으로 간주되었다[17]. 이와 같이 절제 불가능, 전이성 위암에 대해 국제적으로 통용되는 표준항암화학요법은 없으나, 5-FU와 cisplatin을 근간으로 한 복합항암화학요법이 최근까지 표준 치료로 널리 사용되고 있다.

2000년대 들어 5-FU의 경구용 유도체인 capecitabine과 S-1, 새로운 platinum제제인 oxaliplatin, irinotecan, 그리고 taxane제제(docetaxel, paclitaxel) 등 새로운 항암제들이 진행성 위암의 치료에 도입되면서 치료 성적을 향상시키기 위한 다양한 치료 전략이 시도되었다. 가장 많이 연구가 이루어진 부분 중 하나는 가장 널리 사용되었던 5-FU와 cisplatin을 근간으로 한 복합항암화학요법 조합의 변형에 대한 것이다. 5-FU는 지속 정주와 관련된 입원 및 중심 정맥관 삽입의 필요성과 그에 따른 환자 불편, 합병증이 초래될 수 있고 cisplatin은 심한 구역/구토, 신장 기능 저하 등의 부작용 및 이를 예방하기 위한 항암제 주입 전후 수액 공급의 필요성 등으로 역시 환자 불편을 초래한다는 문제점이 있다. 따라서 지속 정주되는 5-FU 대신 5-FU의 경구용 유도체인 capecitabine

(xeloda[®]) 혹은 S-1 (TS-1[®])으로 대체하거나 cisplatin에 비해 부작용이 적은 platinum제제인 oxaliplatin으로 대체하는 시도가 이루어졌다.

한국, 유럽, 남미 등에서 시행된 ML17032 3상 임상 연구는 1차 항암화학요법으로 XP (capecitabine, cisplatin)와 FP를 비교하였는데, 중앙 반응률은 XP군에서 더 높았고(41% 대 29%) 중앙 무진행 생존 기간은 FP군이 5.0 개월, XP군이 5.6 개월로 비슷하였고, 중앙 전체 생존 기간 역시 FP군이 9.3개월, XP군이 10.5개월로 비슷하여 XP가 FP보다 열등하지 않음을 증명하였다[18]. 두 치료 요법 모두 대부분의 3도 또는 4도의 중증 부작용이 10% 미만의 환자에서 발생되어 안전성 면에서 우수하였고 특징적으로 capecitabine은 수족 증후군(hand-foot syndrome)을 더 흔히 일으켰다(22% vs. 4%). 이후 XP는 FP를 대체하는 대표적인 1차 항암화학요법으로서 3상 임상연구의 대조군으로 가장 많이 사용되고 있다. 영국에서 시행된 REAL-2 3상 연구는 유럽 지역에서 가장 흔히 사용되는 ECF 요법에서 5-FU (F) 대신 capecitabine (X)으로, cisplatin (C) 대신 oxaliplatin (O)으로 대체할 수 있는지 연구하기 위해 ECF, ECX, EOF, EOX 4가지 요법을 1,002명의 환자에서 비교하였다. ECF, ECX, EOF, EOX군의 중앙 생존 기간은 각각 9.9, 9.9, 9.3, 11.2개월이었는데 capecitabine을 사용한 군(ECX, EOX)의 전체 생존 기간(중앙값 10.9개월)은 5-FU를 사용한 군(ECF, EOF)의 전체 생존 기간(중앙값 9.6개월)과 비슷하였고 oxaliplatin을 사용한 군(EOF, EOX)의 전체 생존 기간(중앙값 10.4개월) 역시 cisplatin을 사용한 군(ECF, ECX)의 전체 생존 기간(중앙값 10.0개월)과 비슷하여 ECF 요법에서 5-FU 대신 capecitabine을, cisplatin 대신 oxaliplatin으로 대체할 수 있음을 증명하였다[19]. 미국, 일부 유럽 국가에서 시행된 FLAGS 3상 연구에서는 1,053명의 절제 불가능 혹은 전이성 위암, 위식도접합부암 환자에서 SP (S-1/cisplatin)와 FP를 비교하였다. 양 군은 전체 생존 기간 8.6개월(SP)과 7.9개월(FP), 무진행 생존 기간 4.8개월(SP), 5.5개월(FP)로 유의한 차이가 없었으나, 독성 면에서는 SP군이 좀더 안전하여 3도 이상의 호중구감소증(32.3% 대 63.6%), 발열성 호중구감소증(5.0% 대 14.4%), 구내염(1.3% 대 13.6%) 등이 FP군에서 좀더 많이 발생하였다[20]. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) 3상 연구에서는 220명의 환자에서 FLO (5-FU/leucovorin/oxaliplatin)와 FLP (5-FU/leucovorin/cisplatin)를 비교하였고, FLO 요법의 무진행 생존 기간의 우월

성을 증명하고자 하였다[21]. 전체 환자에서 FLO와 FLP의 무진행 생존 기간은 각각 중앙값 5.8개월, 3.9개월, 전체 생존 기간은 각각 10.7개월, 8.8개월로 유의한 통계적 차이가 없었다. 본 연구에는 65세를 초과하는 노인 환자가 전체 환자의 43%로 앞서 언급된 다른 3상 연구들보다 많이 포함되어 있었는데, 이들 94명의 환자만을 대상으로 분석하였을 때 무진행 생존 기간이 FLO군 6.0개월, FLP군이 3.1개월로 유의한 차이가 관찰되었고($p = 0.029$), 치료 실패까지의 기간(time to treatment failure) 역시 5.4개월 대 2.3개월로 FLO군이 우월하였고($p < 0.001$), 중앙 반응률 또한 41.3% 대 16.7%로 FLO군이 더 높았다($p = 0.012$). 또한, 전체 생존 기간의 중앙값도 13.9개월, 7.2개월로 FLO군에서 좋은 경향성을 보였다($p = 0.081$). 치료 독성은 구역, 구토, 탈모, 피로, 혈전색전증, 신장 독성 등 대부분에서 FLO군에서 유의하게 적었으나, 말초신경 독성은 FLO군에서 많이 발생했다. 치료 지속 기간은 FLO군에서 더 길었는데, 특히 65세 이상 노인 환자에서는 FLO군이 FLP군보다 2배 이상 길었고(중앙값 5.2개월 vs. 2.1개월, $p = 0.0015$), 독성 혹은 환자의 요청에 의해 치료가 중단되는 시점이 FLO군에서 유의하게 늦었다(중앙값 3.3개월 후 vs. 1.7개월 후). 이러한 결과는 진행성 위암과 대장암 노인 환자에서 FOLFOX 요법(5-FU/leucovorin/oxaliplatin)의 우수한 안전성 및 내약성을 보고한 이전 연구들의 결과와 일치한다[22,23].

이상의 대규모 3상 임상 연구들을 통하여 주사용 5-FU와 경구용 capecitabine 또는 S-1이 서로 대체 가능하고, cisplatin은 oxaliplatin과 대체 가능성이 밝혀져서, 절제 불가능 또는 전이성 위암에서의 1차 표준항암화학요법은 fluoropyrimidine (5-FU, capecitabine, 또는 S-1)과 platinum (cisplatin 또는 oxaliplatin)의 복합 요법을 근간으로 하는 것으로 좀더 확장되게 되었다. 그러나 고찰한 연구들 중 노인 환자만을 대상으로 하는 3상 임상 연구는 없었으며, 언급한 바와 같이 AIO 연구에서만 65세 이상의 하위그룹 분석 결과를 제시했을 뿐이다. AIO 연구에서는 65세 이상의 환자에서 cisplatin보다는 oxaliplatin을 사용한 FLO군에서 유효성 및 부작용 면에서 우수함을 제시하였다.

이밖에 절제 불가능, 전이성 위암에서 1차 항암화학요법으로 복합 항암요법과 단독 항암요법을 비교한 연구도 시행되었다. 일본의 JCOG9912 연구는 704명의 환자에서 5-FU 단독과 IP (irinotecan/cisplatin), S-1 단독 치료를 비교하였다[24].

1차 목표는 전체 생존 기간으로, 5-FU에 대한 IP의 우월성과 S-1의 비열등성을 증명하고자 하였다. 5-FU군에 비해 IP군과 S-1군이 종양 반응률이나 무진행 생존 기간에서 우월했으나, 전체 생존 기간에 있어서는 각각 10.8개월, 12.3개월(Hazard ratio [HR] 0.85, $p = 0.0552$), 11.4개월(HR 0.83, $p = 0.0005$ for non-inferiority)로 IP군은 5-FU군에 비해 우월함을 증명하지 못하였고, S-1군은 5-FU에 비해 비열등성을 입증하였다. 또한, S-1군은 IP군에 비해 치료 독성 면에서도 우수하여 S-1 단독 치료가 향후 표준치료로 추천되었다. 일본에서 진행된 SPIRITS 연구는 305명의 환자에서 S-1 단독 요법과 SP (S-1/cisplatin) 병합요법을 비교하였다[25]. 전체 생존 기간(중앙값, 13개월 vs. 11개월, $p = 0.04$) 및 무진행 생존 기간(중앙값, 6개월 vs. 4개월, $p < 0.0001$) 모두 SP군이 우수하였고, 3도 이상의 독성은 SP군이 많았으나 발열성 호중구감소 증은 3% 정도였고, 치료 관련 사망도 없어 우수한 안전성을 보였다. SPIRITS 연구는 진행성 또는 전이성 위암에서 fluoropyrimidine 단독 요법보다 platinum을 추가한 복합항암 화학요법의 우월성을 입증한 최초의 연구로, 이 연구 이후 일본에서는 SP가 전이성 위암의 1차 표준치료로 사용되고 있다.

2000년대 이후, fluoropyrimidine과 platinum 근간의 기존의 2제 복합항암화학요법에 항종양 효과가 우수한 다른 약제를 병합하기 위한 시도 또한 이루어졌다. Van Cutsem 등은 V325 연구에서 기존의 FP 요법에 docetaxel을 추가한 DCF 요법이 FP 요법보다 종양 반응률(37% vs. 25%; $p = 0.01$), 무진행 생존 기간(중앙값, 5.6 vs. 3.7개월; $p < 0.001$), 전체 생존 기간(중앙값 10.6 vs. 9.2개월; $p = 0.02$) 면에서 우수함을 밝혔다[26]. 그러나 DCF군은 짧은 생존 기간의 향상에 비해서 3/4도의 호중구감소증(82% vs. 57%), 발열성 호중구감소증(29% vs. 12%), 설사(19% vs. 8%), 신경 독성(8% vs. 3%) 등의 부작용이 FP군에 비해 빈번하게 나타나서 활동도가 좋은 일부의 환자에게만 제한적으로 사용되며, 일반적인 표준 치료로 사용되고 있지 않다. 이 밖에도 platinum제제의 독성을 감안하여 fluoropyrimidine에 docetaxel이나 irinotecan과 같은 다른 약제를 병합하는 시도 또한 이루어지고 있으며, 이들이 fluoropyrimidine과 platinum 병합요법보다 나은 효과를 보일지는 향후 지속적인 검증이 필요하나, platinum을 사용할 수 없는 환자에서는 고려해 볼 수 있겠다[27-29].

최근 암의 발생 및 진행에 중요한 분자적 표적들이 많이

밝혀지면서 이들에 대한 표적 치료제들이 활발히 개발되고 있으며, 위암에서도 이들 약제들을 세포독성 항암제와 병용하여 치료 성적을 향상시키고자 하는 시도가 이루어져 왔다. ToGA 연구는 진행성 또는 전이성 위암 및 위식도접합부 암에서 최초로 표적치료제의 효과를 입증한 3상 임상 연구이다[30]. 3,807명의 환자에서 면역조직화학 검사법(immunohistochemistry, IHC) 또는 형광 제자리 부합법(fluorescence in situ hybridization, FISH)을 통하여 HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2) 양성 여부를 판단, 양성으로 나온 594명의 환자를 무작위 배정하여 항암제(XP 또는 FP) 요법에 trastuzumab을 추가한 군과 항암제 요법 단독군을 비교하였다. Trastuzumab을 추가한 경우 13.8개월 vs. 11.1개월(HR 0.74, $p = 0.0046$)로 전체 생존 기간이 2.7개월 증가하였으며, 특히 HER2 발현이 높은 면역조직화학 검사상 HER2 3+ 또는 HER2 2+이면서 FISH 양성인 군에서는 4.2개월의 향상이 확인되었다(16.0개월 vs. 11.8개월; HR 0.65). 이를 근거로 현재 국내에서도 HER2 양성 환자에서 XP 또는 FP 요법에 trastuzumab의 병용 투여가 의료 보험급여로 인정이 되고 있다. 또 다른 HER2 표적치료제 중 하나로 HER2와 EGFR (epidermal growth factor receptor)을 동시에 억제하는 lapatinib도 XELOX (capecitabine, oxaliplatin) 요법과 병용하여 1차 항암화학요법으로서 연구되었고, 3상 임상 연구 결과가 최근 발표되었으나 생존률의 향상을 증명하지 못하였다[31]. 이 밖에 다른 표적 치료제들에 관한 3상 임상연구 결과도 잇달아 발표되었으나, bevacizumab (AVAGAST 3상 임상 연구) [32], cetuximab (EXPAND 임상 연구) [33], panitumumab (REAL-3 임상 연구) [34] 등은 세포독성 항암화학요법과의 병용 요법에서 그 효능을 입증하는 데 모두 실패하였다.

절제 불가능, 전이성 노인위암 환자의 보존적 항암화학요법에 대한 고찰

연령에 따른 보존적 항암화학요법의 유용성 및 독성의 차이

앞서 언급한 바와 같이 절제불가능, 전이성 위암이 있는 환자들에서 연령에 따른 항암화학요법의 유용성 및 독성의 차이를 전향적으로 규명한 연구는 거의 없다. 기존의 임상 연구에 포함되었던 비교적 많은 수의 노인 환자들을 대상으로 하여 후향적으로 pooled analysis를 시행한 2개의 연구가

있다[35,36]. Trumper 등은 영국에서 진행된 3개의 다기관 무작위 배정 임상 연구에 포함되었던 국소 진행성 및 전이성 식도, 식도위접합부, 위암 환자 1,080명의 데이터를 이용하여 후향적으로 pooled analysis를 시행하였고, 여기에는 70세 이상의 노인 환자 257명(23.8%)이 포함되었다[35]. 항암제는 ECF, MCF (mitomycin C/cisplatin/5-FU), 5-FU ± mitomycin C, FAMTX가 사용되었다. 이들은 70세를 기준으로 두 군으로 나누어 치료 효과를 평가하였는데 객관적인 종양 반응률이나 증상 반응률, 무실패 생존 기간(failure-free survival)과 전체 생존 기간에서 연령에 따른 차이는 관찰되지 않았다. 다변량 분석에서도 연령은 생존에 대한 독립적인 예후인자가 아니었고, 전신 수행상태와 질병상태(국소진행성 vs. 전이성)가 독립적인 예후인자로 판명되었다. 치료 독성에 있어서도, 전체 등급의 독성이나 3/4도 이상의 중증 독성에 있어서 모두 연령에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 다만, cisplatin으로 치료받은 환자군에서 치료의 조기 중단 비율을 분석해 보았을 때 70세 이상의 환자에서는 83명 중에 41명(49%), 70세 미만의 환자에서는 619명 중 229명(37%)이 치료를 조기에 중단했다($p = 0.06$), 또한 5-FU의 용량 강도를 연령에 따라 분석해 보았을 때에도 각각 계획된 용량의 79.4% vs. 87.3%가 투여되어 70세 이상 환자에서는 통계적으로 유의하게 더 적은 용량의 5-FU가 투여되었다($p < 0.0001$). 또한 등재된 환자들의 기본 특징에 있어서도 전이성 상태인 환자의 비율이 70세 미만에서는 75.7%였으나, 70세 이상에서는 61.9%로 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$). 이러한 특징은 의사의 편견에 의해 국소 진행성 질환이 있는 환자에 비해 전이성 질환이 있는 노인 환자에게는 항암화학요법, 특히 임상 연구가 시행되는 빈도가 적다는 것을 시사한다. 또한 70세 이상 환자들은 70세 미만 환자에 비해 전이성 위암에 대해 platinum 포함 항암제를 더 적은 빈도로 시행받았다(43% vs. 60%, $p < 0.001$).

2010년에 Jatoi 등은 North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)에서 시행했던 8개의 2상 연구에 포함되었던 367명의 환자를 65세 이상의 환자와 65세 미만의 환자로 분류하여 항암화학요법에 따른 3/4도 독성의 차이를 비교 분석하였다[36]. 항암제는 etoposide/cisplatin, 5-FU/leucovorin, 5-FU/levamisole, irinotecan, docetaxel/irinotecan, oxaliplatin/capecitabine, docetaxel/capecitabine, bortezomib/paclitaxel/carboplatin 등이 사용되었다. 이 연구에서 65세 이상은 154명(42%)이었고,

70세 이상은 92명(25%)이었다. 65세 이상의 환자는 치료에 따른 3도 이상의 중증 독성이 더 빈번하게 발생하였고(73% vs. 66%, $p = 0.02$), 이러한 차이는 전신 수행상태 및 성별에 따라 보정하고 각 연구마다 층화하여 다변량 분석을 시행해도 동일하였다($p = 0.04$). 그러나 이전 연구와 동일하게 전체 생존 기간이나 무진행 생존 기간에 있어서 연령에 따른 차이는 관찰되지 않았다. 앞서 언급했던 Al-Batran 등이 수행했던 AIO 연구에서도 비록 하위그룹에 관한 사후 분석 결과이기는 하지만, 65세 이상의 고령 환자에서 FLO가 FLP 용법에 비해 효과 면에서 우월함을 보여주었고 독성도 더 낮았다[21]. 이들 연구들은 특정 용법이 고령 환자에 있어서 더 높은 독성을 야기할 수 있음을 제시하고 있으며 노인 환자에서 좀 더 내약성이 우수한 항암제 요법의 개발 필요성을 시사한다. 이를 위해서는 향후 노인 환자들을 대상으로 한 전향적 임상 연구 시행이 필요하다.

항암화학요법의 약제 선택

현재까지 절제 불가능 및 전이성 노인 위암 환자에게만 국한하여 특정 항암화학요법의 효과와 안전성을 비교 분석하는 무작위 배정 임상 연구는 극히 제한적이다. 현재까지 대규모의 3상 연구는 없으며, 비교적 소규모의 2상 연구들과 후향적으로 분석한 연구가 대부분을 차지한다.

Al-Batran 등은 그들이 시행했던 AIO 연구 결과에 기초하여 65세 이상의 노인에서 좀 더 우수한 효과를 보여주었던 FLO 2제 병합항암화학요법과 여기에 docetaxel을 추가한 FLOT 3제 병합항암화학요법(5-FU/leucovorin/oxaliplatin/docetaxel)을 비교하는 무작위 배정 2상 연구를 143명의 환자에서 진행하였다[21,37]. 이 연구는 3제 항암화학요법(FLOT)의 노인 환자에서의 내약성과 실행 가능성을 1차 목표로 하였는데, 비록 양 치료 요법 간에 치료 기간, 독성에 의한 치료 중단, 누적 독성 등의 차이는 없었으나, FLOT 요법은 3/4도의 중증 독성(81.9% vs. 38.6%; $p < 0.001$), 호중구감소증, 백혈구감소증, 구역, 설사, 탈모 등의 빈도가 FLOT 요법보다 유의하게 높았고 더 많은 환자에서 삶의 질 저하가 발생하였다. FLOT 요법은 국소 진행성 환자와 65세부터 70세 사이의 노인들에서는 종양 반응률과 무진행 생존 기간이 FLO보다 개선되는 효과를 보여주었으나, 전이성 질환을 가진 환자나 70세 이상의 노인에서는 이러한 차이가 관찰되지 않았다. 따라서 3제 병합항암화학요법은 노인 환자에서 실현 가능하지만 상당수

의 환자에서 높은 독성과 삶의 질 저하가 예상되므로 이에 적합한 노인 환자를 잘 선별하여 치료하는 것이 중요하며, 이런 경우 치료 결과는 젊은 연령의 환자에서와 크게 다르지 않다고 하겠다.

노인 환자들에게 fluoropyrimidine과 platinum의 2제 병합 항암화학요법의 치료 일정을 변경하여 투여함으로써 독성을 줄이고자 하는 시도도 있었다. 이탈리아에서 시행된 2개의 2상 임상 연구에서 각각 PLF (weekly cisplatin/5-FU/folinic acid) 요법과 OXALF (weekly oxaliplatin/5-FU/folinic acid) 요법이 연구되었다[38,39]. PLF 요법은 중양 반응률 43%, 암 진행까지의 시간이 5.3개월, 전체 생존 기간이 8.6개월로 양호한 결과를 보였으나, 52% (30/58)의 환자에서 백혈구 성장 촉진인자를 필요로 했다. OXALF 요법도 중양 반응률 45%, 암 진행까지의 시간이 5.0개월, 전체 생존 기간이 9.0개월로 비슷한 결과를 보였고, 말초신경병증이 33.3%, 설사가 40.4%의 환자에서 나타나기는 했으나, 3도 이상을 보인 환자는 각각 2.4%로 부작용 또한 경미하였다. 이들 연구들은 모두 전신수행상태가 2 이상이고 노쇠한 노인은 연구에서 제외하였다.

이와는 달리, 노인 환자에서 platinum 약제의 부작용을 감안하여 fluoropyrimidine 단일항암화학요법과 platinum과의 2제 병합항암화학요법을 비교하고자 하는 시도도 있어왔다 [40,41]. Tsushima 등이 일본의 단일 기관에서 시행한 후향적 연구에서는 70세 이상의 노인 환자에서 SP 병합요법과 S-1 단일요법을 비교하였고, 유효성과 안전성 면에서 모두 양측 요법이 비슷한 결과를 보여주었다[40]. 3/4도의 혈액학적 독성은 57% (12/21) vs. 35% (13/37)로 통계적 유의성은 없었지만($p = 0.17$), SP군에서 더 높았고, 식욕 감퇴, 피로감, 구역 등의 비혈액학적 독성은 양 군에서 수치적으로도 큰 차이가 없었다. 이와 반대로 동일하게 일본에서 진행된 70세 이상의 104명의 환자를 대상으로 시행된 후향적 연구에서는 SP 요법이 중양 반응률(44.0% vs. 26.3%)과 생존 기간(17.8개월 vs. 10.4개월) 측면에서 모두 S-1 단일요법보다 우수하였고, 다변량 분석에서도 SP 요법이 생존에 대한 예후인자로 판명되었으나, 구역, 식욕 감퇴, 호중구감소증, 열성 호중구감소증 등에 대한 3/4도 독성에서는 모두 S-1보다 높은 빈도를 보여주었다[41]. 그러나 이들은 모두 후향적 연구로서 이들로서 명확한 결론을 내리기는 어려우며, 현재 70세 이상 노인에서 fluoropyrimidine, platinum 병합요법과 fluoropyrimidine 단독

요법을 비교하는 몇 개의 무작위 배정 3상 임상연구(NCT 02114359, NCT01470742)가 한국에서 진행 중이므로, 향후 이 결과를 기다려 봐야 하겠다.

노인에서의 2제 항암화학요법의 독성을 감안하여 fluoropyrimidine 단독 요법에 대한 단일군 2상 임상 연구 및 fluoropyrimidine 중 capecitabine과 S-1에 대한 무작위 배정 2상 임상 연구들도 진행되었다[42-44]. Tokyo Cooperative Oncology Group (TCOG)은 75세 이상 노인에서 S-1 단일요법을 투여하는 다기관 2상 임상 연구를 일본에서 진행하였다. S-1의 용량은 체표면적과 신기능(크레아티닌 청소율)에 따라 최소 25 mg부터 최대 60 mg까지 하루 2회로 투약하였고, 1주기는 4주 투여, 2주 휴약하는 일정으로 6주 간격으로 진행되었다. 전체 33명의 환자가 등재되었고, 중양 반응률은 21.2%, 전체 생존 기간은 15.7개월로 우수하였으며, 독성 또한 낮아 안전한 요법으로 평가되었다[43]. 한국에서 진행된 capecitabine과 S-1의 무작위 배정 2상 연구는 65세 이상의 노인을 대상으로 96명의 환자가 등재되었다. Capecitabine군과 S-1군 각각에서 중양 반응률은 27.2% vs. 28.9%, 전체 생존 기간은 9.5개월 vs. 8.2개월로 양 군의 유의한 차이가 없었다. 중증 독성의 빈도는 양 군에서 모두 낮았으나, 수족 증후군 같은 일부 독성은 capecitabine군에서 더 높게 나타났다(59.1% vs. 16.7%). 또한 Park 등은 70-85세 고령 혹은 전신 수행상태가 불량한 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2) 65-69세의 고령 전이성 위암 환자 107명에서 일차 요법으로서 S-1과 capecitabine을 비교하였는데, S-1과 capecitabine군에서 각각 중양 반응률 28.6% vs. 26.5%, 중양 무진행 기간 3.2개월 vs. 3.4개월($p = 0.825$), 중양 전체 생존 기간 8.5개월 vs. 10.3개월($p = 0.691$)로 양 군 간에 치료 효과의 차이가 없었다. S-1군에서는 3도 이상의 식욕감퇴가 더 흔하였고(21% vs. 8%), capecitabine군에서는 수족증후군이 더 흔하였다(25% vs. 58%). 흥미로운 점은, 본 연구에서는 S-1의 대사에 관여하는 주요 효소인 CYP2A6 유전자형에 따른 치료 효과 분석을 하였는데 variant/variant (*4, *7, *9, 혹은 *10)인 환자들에서는 S-1 치료 시 열등한 무진행 기간(wild/wild 혹은 wild/variant vs. variant/variant, 4.1개월 vs. 2.3개월, $p = 0.062$)과 전체 생존 기간(11.5개월 vs. 6.5개월, $p = 0.034$)을 보였으나 capecitabine군에서는 유전자형에 따른 이러한 치료 효과의 차이가 보이지 않았다. 현재 가장 흔히 사용되고 있는 경구용 fluoropyrimidine제제인 S-1과 capecitabine의 사용을 선

택하는 데 있어 CYP2A6 유전자형의 역할에 대해서는 향후 더 연구가 필요한 실정이다.

이상의 연구 결과들은 fluoropyrimidine 단독 요법이 치료 독성이 우려되는 노인 환자의 치료에 있어서 적절한 대안이 될 수 있음을 제시하고 있다[42].

결 론

절제 불가능, 전이성 위암의 1차 보존적 항암화학요법은 일반적으로 fluoropyrimidine과 platinum의 병합항암화학요법이 가장 근간이 되며, 일부에서는 epirubicin, taxane, irinotecan 등을 병합하는 요법도 사용되고 있다. 다른 암과 마찬가지로, 위암은 분명 노인성 질환이나 노인 환자만을 대상으로 한 대규모 임상 연구는 극히 드물며, 일반적인 임상 연구에는 극히 제한적인 수의 노인 환자가 포함되어 있을 뿐이다.

비록 논쟁의 여지가 있기는 하지만, 최근 상대적으로 전신 수행상태가 좋은 노인 위암 환자의 경우, 젊은 환자들과 동일한 종류의 항암화학요법을 받을 수 있고, 동일한 효과 및 유사한 독성을 나타낸다는 증거들이 축적되어 왔다. 그러나 실제로 노인 환자에서 항암화학요법의 독성이 젊은 연령의 환자들과 동일한 수준이고, 비슷한 지속 기간을 가진다는 견해를 일반화하기 위해서는 좀더 연구가 필요하다. 왜냐하면 실제 노인 환자들로부터 이루어진 노인 특이적인 연구를 진행한다 해도, 80세 이상의 노인은 그 중 소수만이 포함되어 있어 나이가 가장 많은 군에 대한 정보는 여전히 제한적이기 때문이다. 또한, 노인 특이적 임상 연구라고 하더라도 프로토콜의 선정 기준에 의해 선택된 일부의 환자들만 포함되므로, 이들이 전체 노인 환자들을 대표하지 못한다는 문제가 있다. 분명한 것은 고령이라는 단일 인자 하나만으로 항암화학요법에서 환자를 배제시켜서는 안된다는 것이다.

최근에는 노인 포괄평가(comprehensive geriatric assessment)가 종양학 분야에 도입되어, 노인의 기능 상태, 동반 질환, 인지 능력, 사회 지지 체계, 영양 상태, 다약제 투여 등을 포괄적으로 평가함으로써 항암화학요법에 적절한 환자를 선별하고, 더 나아가 항암치료로 인한 독성과 치료 순응도 예측에 적용하고자 하는 시도가 광범위하게 이루어지고 있다.

절제 불가능, 전이성 위암이 있는 노인 환자의 치료에 있어서 단일 약제 항암화학요법 대 다제 항암화학요법, 다제항

암화학요법을 사용한다면 platinum을 사용할 것인지, platinum을 사용한다면 어느 약제가 노인 환자에게 더 우월하고 안전한지, 투약 일정 및 용량은 젊은 환자와 동일하게 할지, 변경시켜야 할지 등 해결해야 할 많은 질문들이 기다리고 있고, 일부는 현재 진행 중인 연구에서 그 해답을 찾을 수 있을 것이다. 뿐만 아니라, 위암에서도 다양한 표적 치료제가 현재 임상 연구 중에 있는데, 노인 위암 환자에서도 세포독성 항암제와 이들 표적 치료제의 적절한 조합을 통해 생존율의 향상에 기여할 수 있도록 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

중심 단어: 진행성 위암; 노인; 항암화학요법

REFERENCES

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2011. *Cancer Res Treat* 2014;46:109-123.
3. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 1992; (120):45-173.
4. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-168.
5. 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.
6. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised 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;71:587-591.
7. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-2909.
8. Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012;30:1513-1518.
9. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3

- randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
10. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004;22:4626-4631.
11. Saltzstein SL, Behling CA. 5- and 10-year survival in cancer patients aged 90 and older: a study of 37,318 patients from SEER. *J Surg Oncol* 2002;81:113-116.
12. Extermann M. Management issues for elderly patients with breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:161-169.
13. Chen H, Cantor A, Meyer J, et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study. *Cancer* 2003;97:1107-1114.
14. Christman K, Muss HB, Case LD, Stanley V. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience [see comment]. *JAMA* 1992;268:57-62.
15. 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.
16. Kim NK, Park YS, Heo DS, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;71:3813-3818.
17. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-267.
18. 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;20:666-673.
19. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
20. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1547-1553.
21. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.
22. Nardi M, Azzarello D, Maisano R, et al. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *J Chemother* 2007;19:85-89.
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. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009;10:1063-1069.
25. 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;9:215-221.
26. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997.
27. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-1457.
28. Narahara H, Iishi H, Imamura H, et al. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011;14:72-80.
29. Koizumi W, Kim YH, Fujii M, et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:319-328.
30. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
31. Hecht JR, Bang YJ, Qin S, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGiC Trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):LBA4001.
32. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-3976.
33. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a

- randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-499.
34. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:481-489.
35. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006;42:827-834.
36. Jatoi A, Foster NR, Egner JR, et al. Older versus younger patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach: a pooled analysis of eight consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trials. *Int J Oncol* 2010;36:601-606.
37. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 2013;49:835-842.
38. Graziano F, Santini D, Testa E, et al. A phase II study of weekly cisplatin, 6S-stereoisomer leucovorin and fluorouracil as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1428-1432.
39. Santini D, Graziano F, Catalano V, et al. Weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid (OXALF) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer: results of a phase II trial. *BMC Cancer* 2006;6:125.
40. Tsushima T, Hironaka S, Boku N, et al. Comparison of safety and efficacy of S-1 monotherapy and S-1 plus cisplatin therapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2013;18:10-16.
41. Terazawa T, Iwasa S, Takashima A, et al. Impact of adding cisplatin to S-1 in elderly patients with advanced gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:2111-2116.
42. Lee JL, Kang YK, Kang HJ, et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer* 2008;99:584-590.
43. Koizumi W, Akiya T, Sato A, et al. Phase II study of S-1 as first-line treatment for elderly patients over 75 years of age with advanced gastric cancer: the Tokyo Cooperative Oncology Group study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:1093-1099.
44. Park SR, Kong SY, Kim MH, et al. A randomized phase II study of S-1 versus capecitabine as first-line chemotherapy in elderly metastatic gastric cancer patients with/without poor performance status: clinical and pharmacogenetic results. Presented at AACR 104th Annual Meeting, April 6-10, 2013, Washington, DC.