70세 이상의 노인 대장암 환자의 수술 후 보조요법의 위험 인자와 효과

중앙대학교 의과대학 내과학교실¹, 외과학교실²

박송이¹ · 하주영¹ · 차성재² · 장정순¹ · 황인규¹

Risk Factors and Efficacy of Adjuvant Therapy After Surgery of Elderly Colon Cancer Patients 70 Years of Age or Older

Song Ee Park, MD¹, Joo Young Ha, MD¹, Sung Jae Cha, MD², Jung Soon Jang, MD¹, In Gyu Hwang, MD¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²General Surgery, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Colon cancer affects largely elderly populations. Elderly patients treated with adjuvant chemotherapy is lower than younger patients in colon cancer. We aim to evaluate the survival and prognostic factors in accordance with adjuvant chemotherapy in elderly colon cancer patients undergoing curative resection.

Methods: We retrospectively reviewed 86 patients 70 years of age or older with stage II, III colon cancer who were underwent surgical resection between 2005 and 2013 at single-center. We examined demographic factors, comorbidities at the time of diagnosis, factors associated with colon cancer, and factors associated with treatment, and analyzed associations survival and these factors divided into adjuvant chemotherapy group (chemotherapy group) and the conservative treatment group (observation group).

Results: Among 86 patients 70 years of age or older, 58 patients (67.4%) administered adjuvant chemotherapy and 28 patients (32%) underwent conservative treatment. There are significant differences in respect to the age of 75 in order to select conservative treatment or adjuvant chemotherapy for patients with surgery ($p=0.008$). There was no significant difference of median overall survival between both groups (chemotherapy group versus observation group: 20 months vs. 24 months, $p=0.000$). Poor ECOG PS score was independent prognostic factor for overall survival (95% confidential interval 0.016-0.205; hazard ratio, 0.58; $p<0.001$).

Conclusion: Adjuvant chemotherapy did not affect the overall survival in stage II, III elderly colon cancer after surgical resection. There was the tendency to determine whether undergoing adjuvant chemotherapy according to chronologic age. It is thought to be necessary to perform a comprehensive geriatric assessment for decision of adjuvant chemotherapy in elderly patients.

Key Words: Colon cancer, Adjuvant chemotherapy, 5-fluorouracil, Oxaliplatin

▶ Received: May 11, 2015, ▶ Revised: July 14, 2015

▶ Accepted: September 3, 2015

Address for correspondence: In Gyu Hwang, MD, PhD

Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea

Tel: +82-2-6299-1403, Fax: +82-2-6299-2114

E-mail: oncology@cau.ac.kr

서론

대장암의 유병률은 연령이 증가함에 따라 비례해서 증가하며, 우리나라의 식생활 습관이 서구화 되면서 점차 발생 빈도와 사망률이 증가하여 10년 전과 비교해서 폐암 다음으로 빠른

증가율을 보이고 있다¹⁾. 수술적 완전절제술이 대장암의 가장 중요한 치료로 그 역할에는 변함이 없으나 육안적으로 완전한 절제가 가능하더라도 미세 잔존 종양이 남아 있는 경우가 있어서 추가 항암요법을 수술 후에 시행하는 경우가 많다²⁾. 특히, 국소진행형(locally advanced)으로 진단된 III기 대장암을 수술 단독으로 치료 한다면 5년 생존율이 15-50%로 보고되고 있다³⁾. 1990년부터 진행된 수술 후 보조요법에 대한 대규모 임상 시험 결과, 5-fluorouracil (5-FU)을 근간으로 하는 수술 후 보조 항암화학요법이 III기 대장암 환자에서 수술 단독군에 비해 26% 사망률을 감소시킨다는 보고를 시작으로 6개월 간의 5-FU와 leucovorin (LV) 병합요법은 수술 후 보조 항암화학요법으로 표준 치료가 되어왔다⁴⁾.

고령의 환자들은 동반 질환의 비율이 높고 증상이 비특이적이며, 진단이 늦게 되어 진단 시의 암 병기가 높은 경우가 많다. 또한 응급수술의 비율이 높으며, 치료적 절제의 비율이 낮고 수술 후 예후가 좋지 않다는 보고가 있다⁵⁾.

이에 저자들은 70세 이상의 고령의 대장암 환자 환자에서 수술적 치료를 행한 환자들에서 보조적 항암 치료를 행한 환자들에서 생존에 영향을 미치는 위험 인자를 확인하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2013년 12월까지 중앙대학교병원에서 대장암을 진단받은 70세 이상의 환자 104명에 기간 내 입원 기록 중 국제질병분류(International Classification of Disease, ICD-10)에서 대장암으로 분류되는 C18, C19, C20의 상병코드로 기록된 환자 중에서 대장 수술을 받은 환자를 검색하였다. 대장암 수술을 받은 환자군 중에 병기 I, IV인 환자는 제외한 86명의 환자를 분석하였다. 맹장부터 S자 결장까지에 발생한 암은 결장암으로 표현하였고, 직장에 발생한 경우는 직장암으로 하였다. 대장암은 결장암과 직장암을 총칭하는 것으로 임의로 정하였다. 여러 번 입원하여 중복된 환자의 입원기록은 제외하였다.

2. 목적

일차 목적을 70세 이상 노인 대장암 환자의 근치적 절제만

시행한 환자군(관찰군)과 근치적 절제 후 보조 항암화학요법(항암화학요법군)을 받은 환자의 생존율 차이로 가정한다. 이차 목적을 관찰군과 항암화학요법군의 비율과 치료 선택 요인에 대하여 살펴보고자 한다. 또한 근치적 절제를 시행한 70세 이상의 노인 대장암 환자에서 예후에 영향을 미치는 인자들은 탐색하고자 한다. 관찰군과 항암화학요법군의 치료 성적을 비교하여, 그에 따른 순응도를 비교하고, 마지막으로 항암화학요법군에서 예후에 영향을 미치는 인자들을 알고자 한다.

3. 방법

본 연구는 후향적으로 진행하였으며, 대상 환자들의 의무기록을 면밀히 검토하였다. 사망의 확인은 의무기록 확인을 하였으며, 사망 여부를 확인할 수 없는 경우, 통계청에서 보험기록 말소로 확인하였고, 그 외에는 보호자 연락처가 있는 경우 연락하여, 사망 여부 및 사망 원인을 확인하였다. 연락이 되지 않는 경우 마지막 외래 추적 관찰 날짜까지를 중도절단으로 계산하였다. 대장암의 치료를 위해 수술을 받은 환자 중에서 항암화학요법군과 관찰군으로 구분하여 환자의 임상적인 특징과 생존율의 차이를 비교하였고, 전체 대상군과 항암화학요법군과, 관찰군에서 각각 생존율에 영향을 미치는 위험 인자를 분석하였다.

임상 특징을 비교하기 위하여 환자의 나이는 70-74세, 75세 이상으로 세부 그룹을 나누었고, 진단 당시의 환자의 이학적 상태로 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)에 의거해 평가하였다⁶⁾. ECOG는 0점을 모든 활동이 가능하고 어떤 제한 없이 병에 걸리기 전과 동일한 일을 수행 가능한 상태, ECOG 1점은 육체적인 힘든 일은 제한이 있지만 거동이나 가벼운 일은 가능한 상태, ECOG 2점은 거동이나 자가 돌봄은 가능하나 어떠한 일도 수행하기 어려운 상태로 깨어있는 시간의 50% 이상 일어나서 생활 가능한 상태, ECOG 3점은 제한적으로 자가 돌봄은 가능하며, 깨어있는 시간의 50% 이상을 누워 있거나 휠체어를 이용하는 상태, ECOG 4점은 완전히 무력한 상태로 어떠한 자가 치료도 불가능하며, 대부분의 시간을 침대에서 보내는 상태로 정의한다.

빈혈 유무(혈색소 10 g/dL 미만), 태아성 암 항원(carinoembryonic antigen, CEA)의 상승 유무, C-reactive protein (CRP), Albumin, 동반 질환(당뇨, 고혈압) 등을 조사하였다. 대장암과 관련된 특징에는 종양의 위치, 진단 당시의 장 폐색과 출혈의

동반 여부, 대장암의 병기(Astler and Coller's modified Duke's staging system)를 의무기록을 조사하여 비교하였다.

상대적 용량강도(Relative dose intensity)는 계획된 기간 동안에 계획된 항암제 용량대비 계획된 시간 동안에 투여된 실제 항암제의 용량을 백분율로 표현한 것이다.

전체 생존율(overall survival)은 질병관련 사망(disease related death)으로 정의하였으며, 사망까지의 기간을 수집하여 생존분석에 이용하였다. 대장암으로 진단된 시점부터 수술 후 재발 혹은 사망이 발생하기까지의 기간을 무병 생존율(disease free survival)로 정의하였다. 추적 관찰 기간은 진단 당시의 시점부터 사망까지의 시간을 조사하여 개월 수로 산정하였다.

항암화학요법군에서는 상기 임상 특징에 더하여, 항암화학 치료의 종류, 투여 기간 등이 예후에 미친 영향을 평가하였다.

4. 통계 처리

자료의 통계 처리는 PASW Statistics ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 범주형 변수의 통계적 분석은 Pearson chi-square test 나 Fisher exact test를 이용하였다. 환자의 중앙 생존 기간 및 누적 생존율(overall survival)은 Kaplan-Meier 방법으로 계산하였고, log-rank test로 각 그룹 간의 차이를 비교하였다. 전체 환자군 및 보조 항암화학요법군에서는 생존율에 영향을 줄 수 있는 독립 인자를 찾기 위해 다변량 분석(Cox proportional hazards model)으로 검정하였다. p값이 0.05 미만인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 환자군 특성

전체 대상 환자 86명의 진단 시 중앙 연령은 75세(70-97세)였다. 항암화학요법군은 58명(67.4%), 관찰군은 28명(32.6%)이었다.

항암화학요법군의 평균 연령은 74±4세. 관찰군의 평균 연령은 79±6세로 두 군 간의 차이가 존재하였고, 통계적으로 관찰군의 환자의 연령이 보다 높은 경향을 보였다($p=0.008$). 진단 당시의 환자 동반 질환 중 고혈압 등은 항암화학요법군과

관찰군에서 의미 있는 차이는 없었으나, 당뇨병은 항암화학요법군에서 높게 나타났다($p=0.040$) (Table 1).

2. 전체 환자군에서 전체 생존율에 영향을 미치는 독립 인자

전체 환자에서 환자의 생존 기간에 영향을 줄 수 있는 여러 위험 인자로 단변 분석을 시행하였을 때, ECOG 분류, 빈혈, CEA, 보조 항암요법을 시행한 경우, 동반 질환으로 당뇨, 고혈압의 통계적 의미를 분석하였다. 이 결과를 바탕으로 75세 이상, 미만을 구분하였을 때 75세 이상($p=0.008$) 및 ECOG를 0-1, 2로 나누었을 경우, ECOG 2 이상인 경우($p<0.001$) 유의한 값을 보였다.

CRP를 기저수치(baseline)에서 ≥ 1.00 mg/dL 상승된 경우와 중등도(intermediate) ($\geq 0.22-0.99$ mg/dL) 간의 전체 생존율을 비교하였다⁴⁾. CRP가 1 mg/dL 미만인 경우에는 전체 생존율은 23.3개월이고, 기저수치(baseline)에서 ≥ 1.00 mg/dL 상승된 경우 13.1개월로 생존율에 영향을 미치는 유의한 값을 보였다($p=0.007$).

단변량 분석에서 $p=0.1$ 미만의 유의한 값을 보인 나이, ECOG, CRP값을 다변량 분석하여 75세 이상, 미만을 구분하였을 때 ($p=0.073$), CRP가 1 mg/dL 미만, 이상인 경우($p=0.126$) 유의하지 않았고, ECOG를 0-1, 2로 나누어 ECOG 2 이상인 경우($p<0.001$), ECOG만이 유일한 독립 인자로 작용하여, 위험률(hazard ratio)이 0.058로 낮아진다(Fig. 1).

그 외 대장암의 위험 요소로 알려진 CEA 상승($p=0.341$)과 대장암의 발현 증상으로 장출혈($p=0.320$), 장천공($p=0.714$), 장폐색($p=0.531$)은 양군 간의 유의한 차이가 없었다.

대장암 병기(Colon cancer stage)에 대한 분류는 각 병기 IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc로 구분하였으며, 각각의 전체 생존율의 중앙(median) 값은 31.4, 23.5, 7.7, 38.8, 24.0, 18.3개월이고, 각 군 간의 유의한 값을 보이지 않았다($p=0.554$) (Table 2).

3. 전체 환자군에서 무병 생존율에 영향을 미치는 독립 인자

전체 환자에서 환자의 무병 생존율에 영향을 줄 수 있는 여러 위험 인자로 단변량 분석을 시행하여 75세 이상, 미만을

구분하였을 때 75세 이상($p=0.042$) 및 ECOG 2 이상 값이 ($p<0.001$) 유의하였다. CRP가 1 mg/dL 미만인 경우에는 무병 생존율은 36.4개월이고, 기저수치(baseline)에서 ≥ 1.00 mg/dL 상승된 경우 19.2개월로 생존율에 영향을 미치는 유의한 값을 보였다($p=0.003$).

단변량 분석에서 $p=0.1$ 미만의 유의한 값을 보인 나이, ECOG 값, CRP 값을 다변량 분석하였다. 75세 이상, 미만을 구분하였을 때($p=0.064$), ECOG를 0-1, 2로 나누어 ECOG 0-1 미만인 경우($p<0.001$) 위험률(hazard ratio)이 0.058로 낮아진다(Table 3, Fig. 1). CRP가 1 mg/dL 미만인 경우에는 ($p=0.026$) 위험률(hazard ratio)이 0.268로 낮아진다.

4. 항암화학요법군과 관찰군의 생존 비교

항암화학요법군의 전체 생존율은 21.1개월이고, 관찰군에서 8.9개월로 낮지만 유의한 값을 보이지 않았다($p=0.288$). 전체 환자를 대상으로 한 다변량 분석에서 ECOG가 생존율에 영향을 미치는 독립 인자로 밝혀졌다. 70-74세, 75세 이상 연령군에 따라 보조 요법과 관찰군의 분포에 유의한 차이가 있었다

($p=0.008$). 하지만 다변량 분석에서 전체 생존율에 독립적인 인자로 나타나지 않았다($p=0.073$) (Table 2, Fig. 1).

5. 항암화학요법군에서 항암제 종류에 따른 치료성과 순응도

대장암의 고위험군인 병기 IIb와 III의 경우에는 현재 우리나라의 보험기준으로 FOLFOX (folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin)와 FL (5-fluorouracil and leucovorin)이 급여가 되어 이에 대한 전체 생존율 중앙값을 비교하면 FOLFOX의 경우 20.2개월, FL의 경우 18.35개월($p=0.494$)로 양 군 간의 유의한 차이가 없는 것으로 확인되었다(Table 4, Fig. 2).

보조적 항암 요법을 투약한 사람 중 FOLFOX가 30명(51.7%)으로 가장 많았고, 그 다음이 5-FU와 leucovorin 21명(36.2%)이었으며, 그 외 capecitabin으로 나눌 수 있다.

FOLFOX를 투약받은 30명의 환자는 총 229 주기를 투약받았고, 중앙값은 8주기(범위, 1-12주기)였으며, 상대적 용량 강도(relative dose intensity) 중앙값은 100%이었다. 5-FU와 leucovorin 21명의 환자는 총 123 주기를 투약받았고, 중앙값은

Fig. 1. Overall survival (A) and disease-free survival (B) of all elderly patient Cox proportional hazard analysis. ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Table 1. Baseline clinical characteristics

Characteristic	All elderly patients (n=86)	Chemotherapy group (n=58)	Observation group (n=28)	p-value *
Sex				0.066
Male	43 (50)	33 (56.9)	10 (35.7)	
Female	43 (50)	25 (43.1)	18 (64.3)	
Age (yr)				
Median (range)	75.89 (70-97)	74.33 (70-90)	79.0 (70-97)	
70-74	36 (41.9)	30 (51.7)	6 (21.4)	0.008
≥75	50 (58.1)	28 (48.3)	22 (78.6)	
Stage				0.615
2	34 (39.5)	24 (41.4)	10 (35.7)	
3	52 (60.5)	34 (58.6)	18 (64.3)	
ECOG				0.177
0-1	81 (94.2)	56 (96.6)	25 (89.3)	
≥2	5 (5.8)	2 (3.4)	3 (10.7)	
Nodal status				0.899
N0	35 (40.7)	24 (41.4)	11 (39.3)	
N1	34 (39.5)	22 (37.9)	12 (42.9)	
N2	17 (19.8)	12 (20.7)	5 (17.9)	
Anemia	33 (38.4)	20 (34.5)	13 (46.4)	0.286
CRP (mg/dL)				0.076
<1	18 (20.9)	9 (15.5)	9 (32.1)	
≥1	68 (79.1)	49 (84.5)	19 (67.9)	
Albumin (preoperative) (g/dL)				0.896
<3.5	36 (41.9)	24 (41.4)	12 (42.9)	
≥3.5	50 (58.1)	34 (58.6)	16 (57.1)	
Albumin (postoperative) (g/dL)				0.958
<3.5	77 (89.5)	52 (89.7)	25 (89.3)	
≥3.5	9 (10.5)	6 (10.3)	3 (10.7)	
Carcinoembryonic antigen level (%)				0.422
≤UNL	50 (58.1)	32 (55.2)	18 (64.3)	
>UNL	36 (41.9)	26 (44.8)	10 (35.7)	
Comorbidity				
Diabetes mellitus	21 (24.4)	18 (31)	3 (10.7)	0.040
Hypertension	48 (55.8)	30 (51.7)	18 (64.3)	0.272
Obstruction	3 (3.5)	2 (3.4)	1 (3.6)	0.977
Perforation	2 (2.3)	1 (1.7)	1 (3.6)	0.594
Bleeding	9 (10.5)	8 (13.8)	1 (3.6)	0.147
Stage				0.791
IIa	16 (18.6)	11 (19.0)	5 (17.9)	
IIb	17 (19.8)	12 (20.7)	5 (17.9)	
IIc	1 (1.2)	1 (1.7)	0 (0)	
IIIa	2 (2.3)	2 (3.4)	0 (0)	
IIIb	36 (41.9)	21 (36.2)	15 (53.6)	
IIIc	14 (16.3)	11 (15.4)	3 (10.7)	

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CRP, C-reactive protein; UNL, upper normal limit.

p-values obtained by t-test and chi-square test.

Table 2. Overall survivals of all elderly patients

Characteristic	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	OS (mo), median (range)	p-value*	HR	95% CI	p-value†
Age (yr)		0.002			0.073
70–75	33.3 (25.6–41.6)				
>75	18.2 (13.6–23.2)				
Sex		0.988			
Male	24.5 (19.1–29.9)				
Female	24.5 (17.3–33.1)				
ECOG		0.039	0.058	0.016–0.205	<0.001
0–1	25.7 (21.0–30.8)				
≥2	4.5 (1.0–9.2)				
Anemia		0.383			
No	13.1 (11.5–23.7)				
Yes	18.4 (9.4–34.2)				
CEA		0.341			0.126
<5	26.4 (20.6–32.7)				
≥5	21.8 (14.6–30.7)				
CRP		0.007			
<1	37.0 (21.8–52.9)				
≥1	21.2 (17.1–25.9)				
Albumin (preoperative) (g/dL)		0.464			
<3.5	26.6 (18.6–35.1)				
≥3.5	23.0 (17.6–29.6)				
Albumin (postoperative) (g/dL)		0.825			
<3.5	24.3 (19.6–29.5)				
≥3.5	26.1 (14.4–40.5)				
Diabetes mellitus		0.464			
No	25.5 (19.9–31.2)				
Yes	21.4 (12.5–31.6)				
Hypertension		0.279			
No	27.4 (20.5–35.5)				
Yes	22.2 (16.6–28.7)				
Obstruction		0.320			
No	24.0 (19.6–28.8)				
Yes	37.2 (6.4–62.7)				
Perforation		0.714			
No	24.6 (20.2–29.5)				
Yes	18.7 (0.1–37.4)				
Bleeding		0.531			
No	24.0 (19.3–29.3)				
Yes	28.9 (11.7–48.5)				
Treatment modality		0.280			
Chemotherapy	26.3 (21.4–32.1)				
Observation	20.7 (11.8–30.3)				
Stage		0.554			
IIa	31.4 (20.9–42.8)				
IIb	23.5 (15.5–32.4)				
IIc	7.7 (7.7–7.7)				
IIIa	38.8 (37.7–39.9)				
IIIb	24.0 (16.3–32.7)				
IIIc	18.3 (8.5–30.2)				

OS, overall survival; CI, confidence interval; HR hazard ratio; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CEA, carcinoembryonic antigen; CRP, C-reactive protein.

p-values obtained by t-test and chi-square test. † Forward stepwise (conditional logistic regression) method of Cox proportional hazard regression model.

Table 3. Disease free survival of all elderly patients

Characteristic	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	DS (mo), median (range)	p-value*	HR	95% CI	p-value†
Age (yr)		0.001			0.064
70-75	32.3 (24.3-40.3)				
>75	16.0 (11.4-21.0)				
Sex		0.534			
Male	21.3 (15.8-26.8)				
Female	24.3 (17.0-32.6)				
ECOG		0.054	0.058	0.016-0.205	<0.001
0-1	24.0 (19.8-29.1)				
≥2	4.0 (1.4-8.1)				
Anemia		0.172			
No	20.2 (14.7-26.1)				
Yes	27.0 (19.0-35.2)				
CEA		0.364	0.268	0.085-0.851	0.026
<5	24.7 (19.3-31.2)				
≥5	20.2 (13.2-28.3)				
CRP		0.003			
<1	36.4 (21.9-51.8)				
≥1	19.2 (15.2-23.5)				
Albumin (preoperative) (g/dL)		0.301			
<3.5	25.8 (18.4-33.8)				
≥3.5	20.7 (15.2-27.2)				
Albumin (postoperative) (g/dL)		0.942			
<3.5	22.9 (18.1-28.4)				
≥3.5	22.3 (11.0-36.1)				
Diabetes mellitus		0.364			
No	24.1 (18.9-29.7)				
Yes	18.9 (10.3-29.0)				
Hypertension		0.175			
No	26.5 (18.4-34.6)				
Yes	19.9 (14.6-26.1)				
Obstruction		0.620			
No	22.6 (18.0-27.7)				
Yes	29.2 (6.4-62.7)				
Perforation		0.796			
No	22.9 (18.3-27.7)				
Yes	18.7 (0.1-37.4)				
Bleeding		0.390			
No	22.1 (17.7-27.1)				
Yes	28.9 (12.2-48.5)				
Treatment modality		0.552			
Chemotherapy	23.8 (18.8-29.3)				
Observation	20.7 (11.8-31.0)				

DS, disease free survival; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CEA, carcinoembryonic antigen; CRP, C-reactive protein.

*p-values obtained by t-test and chi-square test. †Forward step wise (conditional logistic regression) method of Cox proportional hazard regression model.

6주기(범위, 1-12 주기)였으며, 상대적 용량 강도 중앙값은 100%였다(Table 5).

6. 항암화학요법군의 생존율에 영향을 미치는 위험 인자

70세 이상의 대장암 환자에서 수술받은 환자 중에 항암화학요법군의 생존율에 대한 독립적인 위험 인자 분석을 하였다. 전체 70세 이상의 대장암 환자에서 독립적인 위험 인자로 작용하였던 ECOG 2 이상의 환자는 독립적인 위험 인자로 작용하지 않았다($p=0.178$).

그 외에 대장암 환자에서 위험 인자로 알려진 빈혈(anemia) ($p=0.310$), CEA 상승($p=0.373$), 동반 질환으로 당뇨($p=0.225$), 고혈압($p=0.258$)은 독립적인 위험 인자로 작용하지 않았고, 동반되는 합병증인 장폐색($p=0.069$), 장천공($p=0.598$), 장출혈($p=0.379$) 역시 독립적인 위험 인자로 작용하지 않았다(Table 4).

고 찰

대장암을 연령의 증가가 바로 유병률의 증가로 이어지는 가장 대표적인 질환이다. 하지만 연령이 대장암 환자의 예후에 미치는 영향은 복잡하며, 여러가지 인자가 복합적으로 작용한다. 고령의 대장암 환자는 젊은 환자에 비해 동반 질환의 비중이 높고, 진행된 병기에서 진단되는 경우가 많다⁷⁾. 본 연구는 고령이 대장암에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 국제연합(United Nation)에 따르면 65세 이상을 고령이라고 정의하였으나, 우리나라 평균 수명이 증가함에 따라 70세 이상을 고령으로 정의하였다⁸⁾.

70세 이상 고령의 대장암 환자에서 근치적 절제만 시행한 환자군(관찰군)과 근치적절제 후 보조 항암화학요법을 치료받은 환자군(항암화학요법군)을 살펴보면 75세 이상의 환자들에서 근치적절제 후 관찰만 받은 경우가 통계적으로 유의하게 더 많았다. 이는 환자, 보호자군의 수술 후 치료 계획은 선택할 때 나이에 따라 보존적 치료를 선호하는 경향을 단면적으로 보여준다.

또한 75세 이상의 관찰군 22명 중 ECOG 1점 미만은 19명(86%)으로 비교적 활동도가 좋은 군이더라도 신체적 나이

(physiologic age)에 따라 항암화학요법을 선택하지 않는 것을 알 수 있다. 항암화학요법이 선택되지 않은 이유를 보면, 보호자가 항암 치료를 거절한 경우 10예, 전신상태가 불량하여 항암 치료를 받을 수 없는 경우가 10예, 기저질환으로 치매(Dementia)가 있는 경우 3예가 있었고, 4예는 수술 후 환자 상태가 호전되지 않아 사망한 경우이다.

2007년 대장암협력단체(Colorectal Cancer Collaborative Group)가 34,194명을 대상으로 시행한 메타분석 등 수술을 시행한 고령의 대장암 환자에서 시행한 현재까지의 연구에서 성별, 나이, 진단 시의 CEA 수치, 병변의 침윤 깊이, 병변의 크기, 임파관 전이, American Society of Anesthesiologists 분류, 수술의 응급성, 종양의 절제 여부 등이 수술 후 유병률과 사망률에 영향을 미치는 위험 인자이다⁹⁾.

본 연구에서 근치적 절제를 시행한 70세 이상의 노인 대장암 환자에서 예후에 영향을 미치는 인자를 보면, 75세 이상의 단변량 분석에서 75세 이상의 나이와, ECOG, CRP 상승이 생존 기간을 감소시키는 독립적인 위험 인자임을 보여 주었으나, 다변량 분석에서는 ECOG 2점 이상인 군에서만 유의한 독립적인 위험 인자임을 보여 주었다. 이는 전체 환자군에서 항암요법군과 관찰군을 선택하는데 있어서 75세를 기준으로 유의한 차이가 있었으나, 보조적 항암화학요법을 추가로 행했을 때, 나이가 생존 기간을 감소시키는 위험 인자가 아님을 제시하였다(Table 2).

본 연구에서 고령의 대장암 환자에서 수술적 치료를 받은 환자를 대상으로 하여 보조적 항암 치료를 시행한 군이 관찰군의 생존율에 유의한 차이를 보이지 않았고, ECOG가 사망률에 영향을 미치는 독립 인자로 작용하였다(Fig. 1).

무병 생존율의 다변량 분석에서 ECOG, CRP가 독립 인자로 작용하며, 특히 CRP 값이 치료 전 환자 예후 평가에 대한 중요한 지표가 될 수 있음을 제시한다.

이에 대장암을 포함한 고령의 암환자에서 기능상태(functional status), 동반질환(comorbidity), 기대여명(life expectancy) 등을 포함한 포괄적인 평가를 통해 보조항암요법의 이득을 볼 수 있는 환자를 선별해 내는 연구들이 요구되며, 이에 따라 보조항암요법 시행 여부를 절대적인 나이(Chronologic age)에 따라 결정하는 것이 아니라 위험도에 따라 결정하는 것이 필요하다고 생각한다(Table 1).

Table 4. Overall survival of chemotherapy group

Characteristic	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	OS (mo), median (95% CI)	p-value [*]	HR	95% CI	p-value [†]
Age (yr)		0.059			0.160
70-75	23.5 (12.9-40.1)				
>75	13.9 (10.6-26.5)				
Sex		0.824			
Male	23.1 (13.1-30.5)				
Female	13.1 (10.4-35.4)				
ECOG		0.178			
0-1	22.4 (13.0-29.5)				
≥2	6.7 (0.7-12.8)				
Anemia		0.310			
No	18.3 (12.4-26.6)				
Yes	23.3 (12.8-40.8)				
CEA		0.373			0.488
<5	23.5 (13.9-33.7)				
≥5	12.8 (11.2-28.1)				
CRP		0.009			
<1	23.1 (16.6-74.9)				
≥1	18.4 (12.2-28.1)				
Albumin (preoperative) (g/dL)		0.328			
<3.5	22.6 (14.0-37.7)				
≥3.5	13.9 (11.5-27.4)				
Albumin (postoperative) (g/dL)		0.393			
<3.5	19.3 (12.4-27.1)				
≥3.5	31.9 (13.0-50.9)				
Diabetes mellitus		0.225			
No	24.1 (14.0-30.6)				
Yes	12.3 (8.7-29.7)				
Hypertension		0.258			
No	23.5 (13.2-33.8)				
Yes	13.7 (10.3-27.9)				
Obstruction		0.069			0.845
No	19.3 (12.8-26.6)				
Yes	52.6 (42.6-62.7)				
Perforation		0.598			
No	20.2 (12.8-27.5)				
Yes	37.4 (37.4-37.4)				
Bleeding		0.379			
No	19.3 (12.7-28.1)				
Yes	25.9 (9.3-54.1)				
Chemotherapy type (stage IIb-III)		0.494			
FOLFOX	20.2 (9.7-31.3)				
FL	18.35 (12.8-50.1)				

OS, overall survival; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CEA, carcinoembryonic antigen; CRP, C-reactive protein; FOLFOX, folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin; FL, 5-fluorouracil and leucovorin.

^{*}p-values obtained by t-test and chi-square test, [†]Forward step wise (conditional logistic regression) method of Cox proportional hazard regression model.

Table 5. Drug delivery

	FOLFOX	FL
Total cycles	229	123
Median cycle (range)	8 (1-12)	6 (1-12)
Relative dose intensity (range)		
5-FU	100 (80-100)	100 (100-100)
Oxaliplatin	100 (80-100)	

FOLFOX, folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin; FL, 5-fluorouracil and leucovorin; 5-FU, 5-fluorouracil.

연령 자체가 대장암의 예후에 미치는 영향은 확실하지는 않지만, 고령의 대장암 환자는 젊은 환자에 비해 응급수술의 비중이 높은 양상을 보이는데⁹⁾, 장폐색과 같이 대장암으로 인한 합병증의 발생은 응급수술 시행 시 수술의 위험도가 높지 않은 환자라 할지라도 수술의 합병증과 사망률을 증가시키게 된다. 고령의 환자들 중 진단 시 연령이 85세 이상인 초고령 환자들보다 그 이하의 연령의 환자들에 비해 더 생존율이 낮음을 보고한 연구가 있다⁸⁾. 그러나, 본 연구에서 고령의 환자를 각각 70-74세, 75세 이상으로 세분화해서 비교했을 때에 연령 증가에 따른 세부군별 생존율에 의미 있는 차이가 없었다($p=0.762$) (Table 4).

보조적 항암 치료의 종류는 FL, FOLFOX, capecitabine 등이 있고, 그 외는 항암제로 투약하는 약제를 복용하는 경우이다. 항암화학요법군에서 항암제 종류에 따른 치료 성적과 순응도는 FOLFOX의 경우 중간 주기(median cycle)는 8주기, 상대적 용량 강도도 100%이다. FL의 경우 중간 주기는 6주기, 상대적 용량 강도는 100%이다. 이는 70세 이상의 고령의 환자에서 용량 감소(dose reduction)나 주기 감소가 없었다는 것을 의미한다(Table 5).

70세 이상 고령 환자에서 대장암 2기 고위험군인 병기 IIb와 III를 따로 모아 FOLFOX와 FL의 전체 생존율을 비교하였다. 결과는 oxaliplatin이 포함된 FOLFOX가 20.2개월(95% confidence interval [CI], 9.7-31.3), FL이 18.35개월(95% CI, 12.8-50.1)로 유의한 차이가 없음을 알 수 있다($p=0.494$) (Table 4).

보조 항암화학요법군에서 예후에 영향을 미치는 위험 인자는 단변량 분석에서, CRP 상승으로 나왔으나, p -value 0.1 미만은 위험도 값을 나타내는 75세 이상의 나이, CRP, 합병증으로 대장 폐쇄를 다변량 분석을 하였을 때는 각각의 값이 유의

Fig. 2. Overall survival of adjuvant chemotherapy group Kaplan-Meier curve according to FOLFOX (folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin) vs. FL (5-fluorouracil and leucovorin).

하지 않는 것으로 나타나, 이 연구에서는 항암화학요법군의 예후에 영향을 미치는 인자를 찾기 못하였다.

하지만, 평균 수명의 증가에 따라 고령 인기도 증가하고 있고, 고령 환자에 대한 치료방침 역시 바뀌고 있다. 결론적으로 고령의 대장암 진단 환자 중의 수술적 치료를 받은 환자들에 있어서 보조적 항암요법의 생존을 증가가 의문이 되는 상황이다^{10,11)}. 이에 고령 환자에 따른 보조적 항암 요법에서는 젊은 사람의 표준치료를 확정된 용량을 조정하는 등, 고령에 맞는 새로운 기준을 만들어야 하며, 이에 대한 연구는 지속적으로 이루어져야 할 것으로 생각한다(Table 4).

본 연구의 제한점으로 진단 후 외래 진료를 지속한 환자의 생존율을 외래기록을 통해서 확인할 수 있었지만, 지속하지 못한 환자의 경우는 통계청으로 확인하거나 전화를 통해 확인하였기 때문에 사망 여부는 확인할 수 있었지만, 사망 원인을 정확히 파악할 수 없었다. 고령으로 인해 보조적 항암요법을 선택하지 않았던 관찰군은 대부분이 의료기관에서 사망한 사례가 적어서 사망 원인이 부정확하였다.

또한 일대학 병원을 대상으로 한 점에서 대상자에 대한 선별 편견이 개입되었을 소지가 있다. 본 대학병원은 800병상 규모

의 병원으로 2,000명상 이상의 대형병원이나 600명상 이하의 병원과 기본 환자군 특성이 다르다고 생각한다. 800에서 1,000 병상의 종합병원에 입원한 70세 이상의 대장암 환자들의 수술 후 항암화학요법 결정 시에는 연령이라는 절대적인 나이(chronologic age)에 따라 보호자 및 환자가 결정하며, 75세 이상에서는 보존적 치료를 선호하는 경향을 보인다. 또한 70세 이상 대장암의 수술적 치료를 받은 환자군에서 항암화학요법군과 관찰군의 전체 생존율 차이는 유의하지 않으나, 연구 환자 수가 적고 일개 대학 병원이므로 결론을 단정 지을 수 없다. 추가적으로 각각의 병상 규모로 나누어 볼 수 있는 다기관 연구가 필요하다.

요 약

연구배경: 대장암은 연령이 증가할수록 유병률이 높아지지만, 고령 환자에서 젊은 환자들보다 보조적 항암화학요법의 시행 비율이 낮다. 본 연구는 근치적 절제술을 받은 고령의 대장암 환자에서 보조항암화학요법 시행 유무에 따른 생존율 및 예후인자를 평가하고자 한다.

방법: 2005년부터 2013년까지 중앙대학교 병원에서 2, 3기 대장암을 진단 받아, 수술적 치료를 시행한 70 세 이상의 환자 86명을 대상으로 하였다. 인구학적 인자, 진단 시의 동반질환, 대장암과 관련된 인자, 치료와 관련된 인자를 조사하였고, 이에 대해 보조항암화학요법 치료 군(항암화학요법군)과 보존적 치료 군(관찰군)으로 나누어 비교 분석하였다.

결과: 총 86명의 70세 이상 대장암환자에서 항암화학요법 군은 58명(67.4%), 관찰군은 28(32.6%)이었다. 항암화학요법 군과 관찰군을 선택하는데 있어서 75세를 기준으로 유의한 차이를 보였다($p=0.008$). 생존기간의 중앙값은 관찰군에서는 24개월이었고, 항암화학요법군에서는 20개월로 유의한 차이는 없었으며($p=0.280$), ECOG PS 점수가 낮은 경우 생존율에 있어 통계학적으로 유의한 예후인자였다(95% Confidential Interval 0.016-0.205, HR=0.58, $p<0.001$).

결론: 고령의 2, 3기 대장암 환자에서 수술적 치료 후 시행한 보조항암화학요법이 생존율의 유의한 향상을 보이지는 않

았다. 고령의 대장암 환자에서는 포괄적인 노인평가를 통해 보조항암화학요법 시행여부를 결정하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

이해관계 명시(Conflict of Interest Disclosures) : 저자(들)은 본 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 천명합니다.

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Oh CM, Kong HJ, Cho H, Lee DH, et al. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2015. *Cancer Res Treat* 2015;47:142-8.
2. Kim JY, Jang ES, Park SY, Park JH, Yoon H, Park YS, et al. Distinct characteristics of colorectal cancer and frequency of right colon cancer in elderly patients of Korea. *J Korean Geriatr Soc* 2010;14:147-54.
3. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22:1797-806.
4. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
5. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1580-4.
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-55.
7. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:850-7.
8. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Lancet* 2000; 356:968-74.
9. Samet J, Hunt WC, Key C, Humble CG, Goodwin JS. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAMA* 1986;255: 3385-90.
10. Kim KU, Park J, Lee SH. The reason to select complementary and alternative therapy for terminally ill cancer patients. *Korean J Hosp Palliat Care* 2011;14:34-41.
11. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345:1091-7.