

공존이환(Comorbidity)이 있는 암환자에서의 항암약물치료

연세대학교 의과대학 ¹암전이연구센터, 연세암센터, ²내과학교실

정 희 철¹ · 문 용 화²

Chemotherapy in Cancer Patients with Comorbidity

Hei-Cheul Jeung¹, M.D., Ph.D. and Yong-Wha Moon², M.D., Ph.D.

¹Cancer Metastasis Research Center, Yonsei Cancer Center, and ²Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

This report attempts to explain the (i) implications of comorbidity for research and practice in the field of oncology, (ii) the approach for dosing of anti-cancer drugs in the presence of comorbidity, as an example of its clinical application, and finally (iii) the dosing guidelines for the anticancer drugs clinically active in gastric cancer in the presence of renal or liver dysfunction. This has resulted from the idea of approaching comorbidity in a systematic way and of integrating it with oncologic decisions. Various methods have been used to assess comorbidity. However, significant work remains to be done to analyze how various diseases combine to influence the oncologic outcome. The main end-point explored so far has been mortality, but a largely open challenge remains to correlate comorbidity with treatment tolerance and functional and quality of life, as well as to integrate it in clinical decision-making. Cancer chemotherapy in comorbidity should be considered as an example of the need for dose optimization in individual patients, and it should be determined by considering the basic principles of the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of the agents. This review analyzes the available data on the pharmacokinetics and the toxicities of anti-cancer agents in the comorbidity population. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2004;4:59-74)

Key Words: Comorbidity, Chemotherapy
중심 단어: 공존이환, 항암제 치료

서 론

종양학 영역에 있어서 공존이환(comorbidity)이란 암환자에서 암 이외의 1개 이상의 질병과정이 동시에 존재하는 것을 가리키며, 특히 이러한 추가적 질병과정이 그 환자의 종양관련 의사결정에 영향을 미칠 경우로 정의한다.(1) 질병을 이해하기 위해서는 그 질병의 과학적 지식 뿐 아니라 (single disease model), 인간의 심리적, 사회적인 면에 대한 이해와 통찰이 요구된다는(biopsychosocial model) 개념은 종양학에서도 '다방면 치료'라는 형태로 도입되어 있으나, 실제로 암환자들에서 공존하는 의료적 요구를 의미있는 의학적 모델로서 제시하고 통합하는 데는 다른 분야보다 소홀해 왔던 것이 사실이다. 많은 의사들은 암은 독특한 질환으로, 환자의 예후에 미치는 영향이 너무나도 무겁기 때문에 암환자가 다른 동반질환을 가지고 있을 것이라는 것을 간과해 왔으며, 설사 있다고 할지라도 암에 비하면 비중이 너무나 미미하므로 암환자에서 공존이환 문제는 균일한 background로 집어넣을 수 있다고 생각해 왔다. 그러나 암을 포괄적으로 접근하기 위해서는 암은 연령에 따라 증가하며 다른 동반 질환의 심각도나 예후에 영향을 주는 동시에 또한 영향을 받는 자연경과를 보이는 '만성질환'으로서의 이해가 필요하다. 본 증설에서는 새로운 암 관리의 접근 개념으로서의 공존이환의 특징과 평가방법, 그 의의에 대해 밝히고, 후반에는 실제 임상에서의 공존이환의 적용으로서 간장애, 신장애 환자에서의 항암제 용량조절의 가이드를 위암에 쓰이고 있는 항암제를 중심으로 설명하고자 한다.

책임저자 : 정희철, 서울특별시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 연세암센터, 암전이연구센터,
CPO BOX 8044, 120-752
Tel: 82-2-361-7675, Fax: 82-2-393-3652
E-mail: jeunghc1123@yumc.yonsei.ac.kr

본 론

1) 암환자와 공존이환

(1) 공존이환의 특징: 공존이환은 연령에 따라 증가하여 노인병학 견지에서 봤을 때 한 명이 평균 세 종류의 서로 다른 공존이환을 가지고 있으며, (3) 이는 암환자에도 예외는 아니어서 Yancik 등은 55세 이상의 암환자의 약 50%에서 3개 이상의 공존이환이 있는 것으로 보고하고 있다(Fig. 1). (2) 임상적 의미로서의 공존이환은 기능수행능력이나 생물학적 병기와 같이 그 자체가 암의 임상적 결과에 영향을 주는 독립적 인자로 취급되어야 하지만, 공존이환은 본질적으로 다차원적 변수로서, 생명에 직접적인 영향을 주는 질환과 신체기능이나 치료에의 부작용/순응에 영향을 주는 질환이 섞여 있으며, 같은 병이라도 그 임상적 스펙트럼은 매우 넓을 수 있다(예, 당뇨병). 당연히 이는 분석이나 평가 단계부터 엄격히 구별해야 하며 그러므로 그에 대한 방법론은 매우 다양하다.

공존이환을 가지는 암환자들은 이제까지 관례적으로 임상시험의 기획/평가 단계에서 제외대상이었다. 실제로 60%의 암이 65세 이상에서 발생함에도 불구하고 2, 3 상 시험에 참여하는 환자들 중 65세 이상은 20~40%에 지나지 않으며 그나마 대부분이 70세 이하이다. (3) 그러나 노인 인구의 증가와 포괄적/전인적 치료 개념의 확산, 임상시험의 양적 팽창과 기법의 발전, 과거에 비해 순응도, 안전성이 양호한 신약의 개발에 따라 공존이환을 임상 연구에 통합하려는 방법론이 점점 개발되고 있다. 공존이환은 환자의 예후판정 뿐 아니라 삶의 질, 암으로 야기된 또는 치료 후의 기능수행 능력 예측, 치료법의 선택 등과 같은 여러 임상적 범위에서

유익한 정보를 제공해 줄 수 있으며, 종래의 임상연구에서도 비교군 간의 정확한 해석을 위한 층화인자(stratification criteria)로서의 역할을 할 수 있다. 궁극적으로 이는 임상연구의 수준을 높이고 결과를 일반화하는 데 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

(2) 공존이환의 측정: 공존이환의 측정 전략은 대상의 다양성과 선택, 저장 절차에 따라 크게 3가지로 분류된다.

① Qualitative 'ad hoc' strategy; 이는 연구목적에 따른 임상적 판단에 따라 공존이환을 제한적으로 선별, 수집하는 것으로, 어떤 특정한 연구 주제에는 부합된다고 하더라도 수집에 체계가 없고 재현성이 떨어지므로 서로 다른 연구간의 비교가 어렵다는 단점이 있다. 그러므로 이러한 'ad hoc selection'은 연구가 의도하고자 하는 결과와 이를 설명하기 위한 공존이환의 측정된 특성에 대한 분석이 목적이 아니라면 피하는 것이 좋으며, 이럴 때에도 각 질환에 대한 분류와 정의는 확실히 하는 것이 재현성을 위해서도 필수적이다.

② Weighted strategy; 이 방법은 데이터베이스처럼 공존이환을 연구자가 정한 기준에 따라 체계적으로 항목화하는 것으로, 또한 이렇게 항목화한 질환군은 각각을 심각성이나 임상결과에 미치는 영향에 따라 등급화함으로써 더욱 정밀성을 높일 수 있다. 이러한 자료는 데이터베이스화함으로써 다른 연구자와의 비교도 가능하며 추후 특정한 목적에 맞게 아군을 추출하는 것도 가능하다. 대표적인 것이 Charlson 공존이환 지표로, 이는 사망의 상대위험도에 따라 19개의 질환 목록을 등급화하여 판정에 이용하는 방법이다. 또한 당뇨병과 같이 임상적 spectrum이 넓은 질환은 한 질환(군)에서도 이환되어 있는 환자의 심각성에 따라 각각 다른 점수를 줌으로써 객관성을 높일 수도 있다. 그러한 예

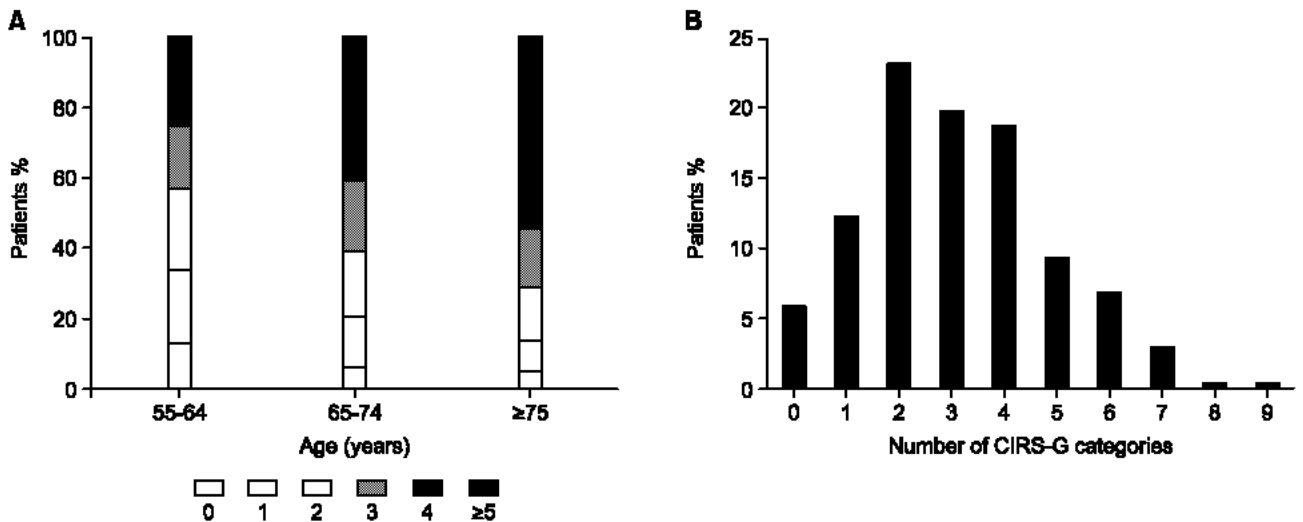


Fig. 1. Prevalence of comorbid disease in older cancer patients. (A) Epidemiologically: in the SEER registry: qualitative definition. (B) Out-patient oncological consultation: in Moffitt's Senior Oncology Program (Permitted from Dr. Extermann).

로는 Kaplan-Feinstein 방식이 있으며, 이는 10개의 동반질환과 운동 능력, 알코올 중독 등의 12 항목 각각을 심각성에 따라 점수화하여 평가하는 방법이다. 또한 환자를 장기별로 나누고 이에 따라 심각성을 점수화하는 조금 더 광범위한 개념의 Cumulative Illness Rating System (CIRS)도 한 예가 될 수 있다.

가) **Kaplan-Feinstein index:** 이는 원래 당뇨병 환자에서 공존이환이 혈관 합병증에 미치는 영향을 평가하기 위해 개발된 방법이다.(4) 여기에서 공존질환은 임상적 판단에 의해 환자의 장기생존에 심각하게 영향을 주는 것으로 기대되는 12개의 항목으로 나누어진다(hypertension, cardiac, cerebral/psychic, respiratory, renal, hepatic, gastrointestinal, peripheral vascular, malignancy, locomotor impairment, alcoholism, miscellaneous). 각각 항목에는 병의 심각도에 따라 0~3의 점수를 부여하고(grade 1: slight, grade 2: impaired, grade 3: full or most severe), 전체 평가는 그 환자의 공존이환의 수와 심각도를 종합하여 0에서 3까지의 점수로서 내리게 된다. Kaplan-Feinstein index는 유방암과 전립선암 등 여러 암에서 사망률과의 상관성이 있음이 검증되어 있으며,(5) 전립선암과 두경부암에서 암의 예후 예측 인자로 통합하여 신뢰도를 올릴 수 있다는 보고가 있다.(6,7) 평가자간 신뢰도(inter-rater reliability)는 노인성 유방암의 연구에서 0.82로 보고되어 있다.(8)

나) **Charlson index:** 현재 가장 널리 쓰이고 있는 지표이다. 채점 방식은 입원 환자에서 1년 내 사망의 상대 위험도(relative risk)가 1.2 이상이 되는 19개의 질환을 뽑고 각각에 대해 상대위험도가 1.2~1.5인 경우 1점(예, 심근경색), 1.5~2.5의 경우 2점(예, 반신마비, 이차 고형암), 2.5~3.5의 경우 3점(예, 중등도 이상의 간질환), 그리고 6 이상이 되는 2개의 질병에 대해(전이 암과 후천성 면역결핍증) 6점의 가중치를 부여한다. 평가는 이들 가중치의 합을 계산하고, 다시 0, 1~2, 3~4, >5의 하나로 묶음으로써 개별 환자의 위험도의 등급을 정하게 된다.(9) 이는 유방암에서부터 척추수술에 이르기까지 여러 임상범위에서 환자의 사망위험도를 예측하는 데 유용성이 검증되었으며, 수술 후의 합병증, 입원 기간, 재발까지의 기간 등의 예측에도 역할이 보고되어 있다.(10,11) 단시간에 기입이 가능하고 의무기록에서 바로 정보수집이 용의하도록 되어 있다는 점이 장점이지만, 암환자에서의 제한점은 항암제를 선택하는 데 필요한 널리 알려진 공존이환 - 예를 들면 암 이외의 혈액학적 질환, polyneuropathy, 경증의 신장기능 저하 등 - 이 항목에 없다는 점과, 평가 항목 중에 암이 이미 들어가 있으므로 이 점수의 분포가 불균제(skewed)해진다는 점이 될 수 있다. Charlson index의 검사자간 신뢰도는 암환자에서 0.74~0.95, 시험-재시험 신뢰도(test-retest reliability)는 0.86~0.92로,(1) 최근에는 연령이 예후에 미치는 영향을 고려하여 50세 이상의 경우 10년 단위로 가중치를 1점씩 부여하는

composite 방법도 제안되어 사용되고 있다.(12)

다) **Cumulative illness rating scale (CIRS):** 이는 Linn 등에 의해 환자의 공존이환에 대한 전반적 스크리닝을 목적으로 제안된 것으로,(13) 공존질환을 장기별로 13~14 항목으로 분류하고 각 항목을 심각성에 따라 0~4까지 점수화(none, mild, moderate, severe, very severe/life threatening)하는 점에서 흔히 쓰는 Common Toxicity Criteria grading과 비슷하다고 할 수 있다. 각 군 내에서 둘 이상의 질환이 존재할 시에는 심한 쪽의 점수를 따르고, 전체 평가는 질환이 있는 장기의 수, 전체 점수, 평균 점수, grade 3~4의 항목수 등 여러 가지로 선택, 분석할 수 있으나 암환자에서는 전체 카테고리화 전체 점수가 신뢰도가 가장 높은 것으로 알려져 있다.(1) 이 방법은 각 군에서의 질환의 심각성 판정이 극히 주관적이며, 항목을 기입하는 데 훈련이 필요하다는 것이 단점이 될 수 있으나, 현재까지 보고에서 사망률, 입원율과 입원기간, 재입원, 임상병리결과, 기능수행정도 등 여러 항목에서 의미있는 상관성이 검증되어 있으며, 노인성 암환자에서도 사망률과 재발까지의 기간과의 상관성이 보고되었다.(14) 암환자를 대상으로 한 전체 점수로 본 검사자간 신뢰도는 0.76~0.91, 시험-재시험 신뢰도는 0.95이다.(10,15)

㉓ **Composite strategy:** 이는 공존질환을 다른 변수와 결합시킴으로써 적용 범위의 확대 및 보편화를 겨냥한 것으로, 예를 들어 앞서 기술한 Charlson 공존이환 index에 환자의 나이를 결합하여 평가하는 방법이나, ICED (Index of Coexistene Disease)처럼 항목화된 공존이환 목록에 환자의 기능 수행도까지 결합하여 평가하는 방법 등이 속한다.(12,16) 또한 중환자실이나 급성 질환에서 쓰이는 환자의 단기 예후평가를 위한 Apache III score와 같이 공존질환에 생리적 기능뿐 아니라 임상검사 결과까지 통합하여 예측에 이용하는 형태도 있다. 여기에서는 ICED index만 소개하도록 한다.

가) **The index of coexistent disease (ICED):** 이는 질환 항목(IDS)과 기능수행항목(FS)이 결합된 composite 형으로 공존이환을 12~14개의 항목으로 나누고 병의 심각성을 평가하기 위해 CIRS와 비슷하게 0~4로 등급을 나눈다. 0은 동반질환이 없는 경우, 1은 무증상의 또는 경미한 증상의 질환, 2는 일반적으로 증상이 있으며 투약을 필요로 하거나 과거에 증상이 있었으나 지금은 양호한 경우 등이 포함된다. 3은 중등도의 또는 심한 증상이 있는 경우로 약으로 조절이 되지 않는 경우, 4는 긴급 처치가 필요할 정도로 심한 증상이 동반되는 경우 또는 치명률이 높은 경우로 분류를 하고 있다. 기능수행정도도 12개의 영역으로 나누어 각각 0~2까지의 점수를 기입하여 등급화한다. 두개의 항목을 각각 가장 높은 점수를 얻은 것을 조합하여 종합적으로 0~3까지의 단계로 환자를 평가하게 된다.(16) 이는 원래 공존이환과 암치료 패턴의 상관관계를 보기 위해 개발되었으며,(16) 유방암이나 전립선암에서의 치료 정도, 유방암에서

Table 1. Major comorbidity scales and their characteristics

	Kaplan-Feinstein	Charlson	Greenfield (ICED)	CIRS
Type	Weighted	Weighted	Composite	Weighted
Items and rating	12 conditions (10 diseases, locomotive function & alcoholism) 0~3. Total, 0~3	Comorbidities (0~23) Age (0~24), Total 0~299	Disease severity subindex, 14 diseases (0~4) Functional severity subindex, 12 conditions (0~2) Total, 0~3	13~14 organ system categories, rated 0~4 Total, 0~52
Estimation	By the most severe condition	By total values for each individual health condition	By the most severe condition	By the most severe condition
Inter-rater reliability	0.82	0.74~0.95	0.57~0.71	0.76~0.91
Test-retest reliability	N/A	0.86~0.92	0.93	0.95
Functional status	No	No	yes	No
Tx information	No	No	yes	yes
Disease outcome	No	No	yes	yes
Risk of death	++	++	+	+
Remarks	Assumed on comorbidity burden, assume additive relationship between conditions	Ignores several comorbidities that may be relevant in designing the treatment. Most widely used in oncologic fields	Correlating comorbidity-treatment pattern	Require more training to assess the severity of diseases

RR = relative risk.

의 액와림프절 절제술 등과의 상관성의 보고에서 검증되어 있다.(16,17) 또한 고관절대체술을 받은 환자의 수술 후 합병증과 일상 기능수행도, 전립선암에서의 생존예측 등에서 검증되었다.(18) 검사자간 신뢰도는 0.57~0.71이며, 시험-재시험 신뢰도는 0.93이다.(16) 위에 기술한 네 종류의 측정 방법에 대해서는 Table 1에 정리해 놓았다.

(3) 공존이환과 암관리와의 관계: 공존이환은 암환자에서 독립적인 인자로, 많은 연구그룹에서 공존이환의 여부, 정도가 여러 종양 - 유방암, 대장암, 전립선암, 두경부암 - 에서 일관성있게 독립적인 예후 결정 인자임을 보고하고 있다. 현재까지는 대부분의 연구가 암환자의 생존기간에 초점을 맞추고 있으나(Table 2),(5,9,19,20) 공존이환이 또한 암의 조기진단, 암에 속행하는 기능수행 장애정도나 삶의 질 과도 연관되어 있다는 증거가 있다.

5,000명의 환자를 대상으로 한 Upper Midwest Tumor Registry에 따르면 유방촬영술(mammography)에 의한 유방암의 조기진단은 경도, 중등도의 공존이환을 가진 환자에서는 사망률의 감소를 기대할 수 있으나 중증의, 또는 다수의 공존이환을 가진 환자에서는 생존율의 향상을 기대할 수 없다고 보고하였다.(21) 또한 Detroit 지역을 대상으로 한 조사에서도 유방암의 조기발견이 건강한 사람과는 달리 심각한 공존이환을 가진 군에서는 생존을 향상에 도움이 되

지 않는다고 보고하고 있다. 이것은 전이성유방암이 국소성에 비해 생존율이 짧은 것과 같이, 3개 이상의 공존이환이 있는 환자는 유방암의 병기가 생존에 그다지 혜택을 주지 못한다는 것을 제시하였으며,(22) 유방암의 조기진단에 공존이환이 evidence-based assessment를 통해 정보를 제공해 줄 수 있음을 의미한다고 할 수 있다.

공존이환은 환자의 기능수행정도에도 영향을 미친다. Given 등은 900명의 65세 이상의 새로 진단 받은 암환자를 대상으로 추적한 결과 연령, 치료법, 증상과 함께 공존이환이 1년 후 환자의 생리적 기능수행 상실에 독립적 영향을 미치는 요소라고 보고하고 있다. 또한 공존이환은 환자의 치료 접근에도 영향을 끼칠 수 있다. 일반적으로 동반질환이 있는 (노인)환자는 그렇지 않은 환자보다 침습적, 근치적 치료를 받지 않는 경향이 있다. 현재까지의 관찰적 연구에서는 전립선암에서 공존이환이 있는 환자는 다른 치료전략보다 경과 관찰하는 편이 적절하다고 제시하고 있다. 여기서 중요한 문제는 이러한 결론이 공존이환 환자에서 실제로 최선의 치료를 반영하는 것이냐 하는 것이다. 한때 전립선의 경요도절제가 개복 수술보다 장기 사망률이 더 높은 것으로 알려진 적이 있었다. 그러나 Concato 등은 경요도절제를 시행 받은 환자가 개복수술을 받는 환자들보다 연령과 공존이환을 동반하는 비율이 의미있게 높았으며,

Table 2. Correlations of comorbidity with clinical outcomes in cancer patients

Study	Index used	Setting/ (No. of patients)	End point	Cut-off	Risk ratio	Remarks	
West	Charlson	Breast cancer (1196)	Death at 10 yrs	0	1.00		
				1	1.23		
				2	2.58		
				3+	3.44		
Singh	Charlson	Head/neck recon- struction (200)	Complication	0	1.0		
				1~2	1.66		
				3+	5.15		
Krousel -Wood	Charlson, ICED, Kaplan-Feinstein	Pts with prostatectomy (302)	Death at 5 yrs	Charlson		Multivariate analysis with age and type of procedure	
				2~3 vs. 0-1	2.23		
				4+ vs. 0-1	6.36		
				ICED			
				2~3 vs. 0-1	2.26		
				Kaplan-Feinstein			
				2~3 vs. 0-1	4.23		
Charlson	Charlson/age	Breast cancer (685)	Death from comorbidity at 10 yrs	0	1.0	RR of death = 2.3/point, 2.4/decade	
				1	2.4		
				2	6.9		
				3	7.9		
	Kaplan-Feinstein				No	1.0	RR of death = 2.0/rank, 2.3/decade
					Mild	3.7	
					Moderate	4.7	
				Severe	8.2		

RR = relative risk.

공존이환이 심각성과 경요도절제술 후 사망 위험성이 상관성이 있었음을 보고함으로써, 외견 보이는 경요도절제술의 불량한 생존율은 대상 환자들의 공존이환의 차이에 기인하는 것으로 보고하였다.(23) 다른 연구에서는 공존이환이 높을수록 국소적 질환임에도 보존적치료를 받는 환자의 사망 위험을 높인다고 보고하고, 70세 이하의 공존이환이 낮은, 또는 중등도의 환자는 근치적 전립선절제술 같은 적극적인 치료를 70세 이상의 고도의 공존이환 환자에 한해서 경과 관찰을 추천하고 있다. Fleming 등은 국소적 전립선암에서 치료를 근치적 절제술, 방사선치료, 경과관찰 후 전이 발생 시 호르몬 요법의 세 군으로 나누어 초기치료가 예후에 미치는 영향을 조사하였다. 그 결과 수술이나 방사선 치료와 같은 국소적 전립선암에 대한 근치적 치료는 60~65세의, 특히 분화가 좋은 암에서는 의료적 혜택은 줄 수 있으나 삶의 질에 근거한 생존기대 면에서는 제한성이 있으므로, 치료 선택은 임상적 결과뿐 아니라 삶의 질에 따른 환자의 선호도에 따라 결정되는 것이 좋으며, 70세 이상에서는 먼저 경과관찰이 다른 방법보다 적절하다고 보고하였다.(24)

(4) 공존이환 연구의 진명: 암환자에서 공존이환의 빈도가 높고 생존에 영향을 끼침은 명백하지만 평가를 비롯한

많은 부분이 아직 미해결로 남아있다. 첫번째는 공존이환에 대한 총체적 개념 이해에 관한 문제로서, 암환자의 결과에 영향을 주는 것이 몇 개 한정된 질환인가 아니면 전체 공존이환의 총합인가 하는 문제이다. 심근경색, 치매나 뇌졸중 같은 질환이 예후에 중대한 영향을 주리라고는 쉽게 예상할 수 있다. 하지만 노인이나 공존이환의 환자의 경우 functional reserve가 일반인보다 작으므로 이러한 시스템이 암과 같은 스트레스에 의해 쉽게 무너지면서 예후에까지 영향을 미치는 연쇄적인 ‘도미노 효과’가 일어나리라는 것도 예상할 수 있다. 이러한 총체적 저하는 생리적인 보상이 가능한 한 개의 명확한 질환보다 여러 개의 자질한 질환이 축적됨으로서 더 잘 일어날 수 있기 때문이다. 두번째는 공존이환이 암에 미치는 영향의 방식에 대한 규명이다. 이는 암환자의 예후에 공존이환의 축적이 어떻게 작용하는가에 대한 문제로서, 측정방법에서 가중치의 부여와도 관계가 있다. 즉 각각의 공존이환이 부가적(additive)인지 상승적(synergic)지 또는 질환의 수가 증가함에 따라 암에 미치는 영향력은 감소하는지에 대한 것이다.

세번째는 공존이환의 분류, 정리에 대한 것으로서, 생명에 직접적 영향을 주는 질환과 그와는 반대로 치료의 부작

용, 또는 삶의 질에 영향을 주는 질환을 어떻게 선별하여 가중치를 주고 연구항목에 통합시킬 수 있는가 하는 문제이다. 이는 더 정제된 공존이환 측정법 개발과 일맥상통하는 것으로서, 우선 특정한 암과 연관되는 개인의 공존이환 조건이 예후나 삶의 질에 미치는 독립적 영향을 조사하는 것이 필요하며, 또한 이들 효과가 환자의 연령, 성, 인종, 경제사회적 환경, 암의 종류, 생물학적 성질에 따라서 달라지는지를 검증하여야 한다. 이로부터 궁극적으로는 개인 항목의 평가로부터 항목의 결합, 전체의 종합적 평가로 완성되어야 한다. 네번째로는 임상연구의 외부적 검증도 (external validity)를 명확히 하는 것이다. 현재 개발된 공존 질환의 측정과 그 검증은 대부분 후향적으로 이루어진 것이다. 물론 공존이환과 임상적 결과의 관계에 대한 가장 정확한 정보를 제공해 줄기 위해서는 전향적, 무작위적인 임상연구가 가장 바람직한 방법이 됨은 두말할 나위도 없다. 그러나 공존이환 환자는 모집에 제한이 있으며 임상연구에 참여하기도 매우 어려운 것이 사실이다. 이것은 공존이환 환자가 대체적으로 연령이 높고 기능수행정도가 떨어지는 것이 원인이 될 수 있으나, 최근의 유방암 환자 연구에서 보듯이 의사의 요소 - 환자의 나이만으로 치료 순응도를 주관적으로 판단하는 것 - 도 적지 않은 것으로 생각된다.(25) 임상연구에 참여하는 젊은 환자들은 그 계층의 일반인구를 대표하는 것으로 간주하고 해석하지만 연령이 증가할수록 이러한 대표성은 적용할 수 없게 된다. 그러므로 현재의 임상시험 결과를 상대적으로 덜 건강한 환자군 또는 공존이환 암환자에게 정확히 이전시키기에는 위험성이 있다. 임상시험의 안전성을 높이고 내부 검증도(internal validity)를 높이기 위해서 공존이환은 임상시험에서 제외되었던 것이 관례였으나 이는 역으로 외부 검증도의 회생을 초래한 것이 사실이다. ECOG 0의 기능수행정도가 극히 좋은 환자라도 유의한 공존이환, 또는 미소하지만 기능수행의 장애를 지니고 있을 수 있다. 그러므로 공존이환을 평가하는 것은 임상시험의 결과를 실제 일반화시키는 데 도움이 될 수 있으며 공존이환에 대한 신뢰성 있는 해석을 위해서는 임상시험 참여기준을 완화해서 대상을 확대하고 이를 공존이환 정도에 따라 층화함으로써 달성할 수 있다. 각 층 내에서 연구계획에 따라 환자를 무작위 부여하면 결과를 환자의 기저 공존이환에 따라 또는 공존이환 burden에 따라 치료전략의 차이를 디자인하는 요소로서 통합하고 검증하는 데 쓰여질 수 있을 것이다.

2) 공존이환을 가진 암환자에서의 항암제 치료

(1) 공존이환이 있는 암환자에서 항암제 처방시의 고려하여야 할 사항: 동반질환으로 인한 체기능과 생리적 변화는 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 등 약물동태와 약물역동에 폭넓게 영향을 끼친다. 특히 항암제와 같은 치료지수가 좁은 약제는 이러한 약리학적 변화가 약제축적으로 인한 부

작용의 증가 또는 억제농도저하로 인한 치료 실패와 같은 극적인 결과를 초래하게 된다. 그러므로 공존이환이 있는 암환자에서의 항암제 용량 조절은 (i) 치료의 위험성을 평가하고 주요독성을 줄이며, (ii) 약리학적 기반 위에서 치료 효과를 극대화하며, (iii) 치료 순응도(treatment compliance)를 높이는 세가지 목적하에서 이루어져야 한다. 이러한 문제는 최근 노인 종양학의 발달에 따라 서서히 자료가 축적되기 시작하고 있으나 아직까지 대규모의 전향적 무작위연구는 이루어지기가 힘든 실정이다. 또한 노인이 아닌 환자에서 특정한 공존이환을 대상으로 시행하는 임상연구는 더욱 환자의 모집이 쉽지 않으며, 같은 질환이라도 병의 정도가 다양한 경우 결과 해석에 환자의 선택에 편견이 반영되는 것이 문제가 된다. 일반적으로 연령 자체는 전량 항암제 사용의 금기가 아니며, 공존이환이나 기능수행정도가 더 중요한 결정인자라는 점을 감안하면,(26) 이러한 환자에서의 항암제 사용의 가이드를 정하고 파악하는 것이 공존이환의 암환자에의 접근에 보다 유리한 정보를 제공해 주리라 생각된다. 공존이환을 가진 환자에서 항암제 처방시 고려해야 할 사항으로는 다음과 같다.

① 개인의 특성에 근거한 맞춤형 치료(tailored therapy); 병에 대한 임상적/기초적 지식의 축적은 이로 인한 약물동태의 예측에 대해서도 상당부분 정보를 제공하고 있지만, 이는 같은 공존이환을 가지고 있는 환자 내에서도 개인적 편차가 매우 넓다. 여기는 기본적으로 환자의 연령과 함께 동반질환의 스펙트럼, 병용 약물에 의한 약물간 상호작용이 관련되며, 항암제의 약리학적 인자에 영향을 끼친다. 이때 고려하여야 할 약리학적 인자로서는 흡수율, 약제의 분포용적, 체내 구성비의 변화, 혈청 알부민 농도, 헤모글로빈, 간의 대사 작용과 배설, 세포수준에서의 약동학 등이다. 그러므로 공존이환 환자에서의 항암제 사용은 위에서의 복잡한 인자들을 모두 고려한 개개인에서의 용량 최적화(dose optimization)의 연장선 상에서 이해하여야 한다.

② 보조인자 사용의 고려; 항암치료의 보조적 약제로서 백혈구 증식인자가 대표적으로 이는 특히 노인 환자에서 항암제의 부작용을 감소시키는 데 역할을 할 수 있다. National Cancer Center Network의 가이드라인에서 70세 이상의 CHOP에 상응한 용량강도의 항암제투여를 받는 환자에서 일차예방목적의 GM-CSF/G-CSF의 사용을 권장하고 있으며,(27) 이는 호중구감소증과 이로 인한 감염을 32~83%까지 감소시키는 것으로 되어 있다. Erythropoietin도 항암제 치료 기간 헤모글로빈을 12 g/dl 이상으로 유지하기 위해 사용하기를 권장하고 있다. 이는 이론적으로 빈혈로 인한 항암제 독성 - 특히 anthracycline, camptothecin, oxazaphosphorine 등의 운반에 관여 - 의 방지와 치료효과의 향상에 근거하고 있다. 또한 amifostine, glutathione, dexrazoxane과 같은 cytoprotective agents의 사용도 동반질환을 가진, 특히 노인의 암환자에서 치료의 순응도를 높일

수 있음이 제시되고 있다.

③ 병용약제에 대한 고려; 공존이환 환자는 여러 약제를 병용하는 경향이 있고 노인의 29%에서 7가지 이상의 병용 약제가 있는 것으로 보고되고 있다. 당연히 이는 항암제의 약동학에 커다란 영향을 끼칠 수 있다.(28) 예를 들면 고용량 methotrexate와 NSAID를 같이 투여할 경우 전자의 신배설이 감소됨은 잘 알려져 있으며, 또한 상당부분의 약제의 상호작용은 간대사를 통해서 일어나므로 연령이나 질환에 수반되는 간의 수축, 병변으로 인한 간혈류의 변화 및 알부민 생성의 감소, 사이토크롬 P450 기능의 저하 등에 의한 영향이 치료의 효과와 부작용에 영향을 끼칠 수 있다.

④ 부작용의 고려와 신약에 대한 임상참여; 호르몬 치료나 현재 진행 중인 생물학적 활성 억제제는 고전적 항암제에 비하여 부작용이 의미있게 적은 것으로 알려져 있다. 이에 대한 적극적인 관심과 신약에의 임상연구에의 참여가 필요할 것으로 생각된다.

⑤ 약물치료의 정확한 목표 설정; 동반질환이 있는 환자에서 항암제 치료를 시작하기 전 치료의 목표를 세우는 것은 매우 중요하다. 여기에는 먼저 대상 환자가 실제 항암제에 순응할 수 있는가에 대한 평가가 필요하다. 그러므로 frail patient나 공존이환이 많은 환자에서는 비록 종양이 치료될 가능성이 있다고 하더라도 보존적 치료가 선택이 될 수 있다. 림프종이나 생식세포종과 같은 항암제의 감수성이 높은 암은 완치가 목표가 되며, 이때는 항암제의 용량강도 유지가 제일 중요하다. 이는 대부분의 항암제는 급격한 용량-반응 곡선을 보이며, 따라서 약간의 용량감소가 유의한 치료효과의 감소를 초래할 수 있기 때문이다. 이때에는 어느 정도의 부작용의 출현은 감수하면서, 치료효과를 극대화하기 위해 전술한 공존이환과 약리에 미치는 영향에 대한 원칙과 지식에 근거한 최적의 용량강도 유지가 무엇보다 중요하다. 한편 유방암이나 대장암과 같이 근치적 수술 후 보조항암요법을 시행하는 때에는 항암제 사용에 의한 혜택(환자의 생존)과 불이익(부작용이나 치료로 인한 합병증, 심지어는 사망)에 대한 면밀한 분석이 필요하며 여기에는 환자의 연령도 중요한 결정인자로 작용한다. 또한 일단 보조항암치료를 결정하였으면 비록 치료에 의해 얻을 수 있는 생존에 기여효과가 크지 않다고 하더라도 최대의 이익을 얻어내기 위해 위의 이유에 근거하여 용량강도를 엄격히 유지하는 것이 필요하다.

이와는 반대로 전이암에 대한 고식적 항암치료의 경우에는 삶의 질이 가장 중요한 판단 기준이 되며 따라서 심각한 부작용의 출현은 용납되지 않는다. 그러므로 항암치료 없이 경과관찰만 하는 것도 때에 따라선 중요한 치료원칙이 될 수 있으며 비록 용량강도가 종양반응에 상관성이 있다손 치더라도 궁극적인 목적이 고식적이며, 생존효과가 있더라도 그 차이는 미미한 것이라는 것을 잊어서는 안된다. 이 군에서는 부작용을 피하는 노력을 하는 것이 가장 중요

하다. 하지만 이들 환자에서도 역시 항암제의 사용은 약리학적 인자에 근거한 용량 조절에 맞추어 이루어져야 함은 말할 필요도 없다.

⑥ 나이에 대한 평가; 환자의 연령은 그 자체로 여러 약리학적 인자에 영향을 끼칠 수 있다. 예를 들어 약물의 분포 용적은 체내의 구성성분, 혈청 단백질 조성, 혈액세포(적혈구)에 따라 좌우된다. 연령의 증가에 따라 지방의 증가와 수분의 감소는 85세까지 일어나며 25세에서 75세까지 지방 용적은 15%에서 30%까지 증가, 수분은 42%에서 33%까지 감소한다.(29) 이는 anthracycline가 같은 수용성 약제의 분포용적의 감소, 반대로 BCNU같은 지용성 약제의 분포용적의 증가를 초래한다. 또한 연령에 따라 혈청 알부민은 20%까지 감소할 수 있으며 이는 항암제의 비결합형의 증가를 초래하게 된다. 신기능은 40세부터는 1년에 1 ml/min씩 감소하며, 간기능도 연령에 따라 간 용적의 감소(18~44%), 혈류의 감소, 알부민 생성의 감소, CYP 기능의 저하 등이 보고되어 있고,(30) 이 모든 것이 비록 공존이환이 없다고 할 지라도 항암제의 대사와 임상적 결과에 영향을 끼치는 것이 사실이다.

⑦ 문헌의 결과를 환자 개인에게 일률적으로 적용하는 위험성; 전술한 바와 같이 공존이환 자체가 약물대사나 반응에 지대한 영향을 주므로 모든 항암제와 관련된 의사결정에는 환자의 공존이환이 고려가 되어야 한다. 그러나 문헌상의 특정 동반질환에 관한 항암제 사용에 관한 결과가 지금 자신의 환자에게 그대로 적용되리라는 보장은 없다. 문헌상의 참여 기준에 비록 자신이 관심이 있는 공존이환의 환자가 포함되었다고 하더라도 현재의 이러한 연구는 전향적 무작위적 연구가 극히 적으며 환자의 수가 많지 않고 환자선정 단계에서 편견이 들어가 있는 경우가 적지 않으므로 전체를 대표한다고 하는 보편성이 있다고 보기에는 무리가 있다. 이는 비교적 안전하다고 보고되는 신약의 경우도 적용되며, 현재 대부분의 임상연구에서 공존이환의 환자의 참여가 모집 단계에서부터 금기시되고 있는 것을 생각하면, 앞으로 종양전문의의 재량에 따른 참여기준의 확대가 바람직하다고 하겠다.

⑧ Complete assessment; 노인 환자와 마찬가지로 만성적인 동반질환을 앓고 있는 환자는 사회심리적 요소를 고려한 총괄적인 접근이 필요하다. 여기에는 기능수행정도, 사회경제적 요소, 영양, 노인의 경우는 geriatric syndrome의 유무에 대한 평가 등이 포함되며, 이는 치료효과를 높이는 데 일조를 할 수 있다. 그러므로 결론적으로 각 공존이환을 가진 환자는 맞춤치료의 연장선에서 이해되어야 하고, 생리적 기능의 변화와 병용약제, 항암제의 약동/약력학적 성질에 맞추어서 가장 합당한 용량이 처방되어야 한다.

(2) 항암제 용량조절의 원칙; 약제의 약물약동은 환자에 따라 매우 편차가 심한 것으로 알려져 있으므로, 약제투여에 따른 독성이나 약리적 효과는 투여용량보다는 혈장의

약물농도 또는 환자의 약제노출[area under the plasma drug concentration-time curve (AUC)]과 관계하는 경우가 많다. 이런 점을 기초로 보면 항암제는 약동학적 용량 조절의 좋은 예가 되지만 다른 약제와 구별되는 중요한 특징이 있다. 우선 항암제는 약력학적 효과의 출현이 지연성이다. 곧, 주요 독성(백혈구 감소, 점막염)은 약제투여 후 1~2주 후에야 나타나며, 종양반응이나 축적 독성은 몇 주기 후에야 비로소 평가가 가능하다. 또 다른 특징은 약동학과 약력학 관계의 적합성이다. 곧 약동학과 독성반응, 약동학과 치료효과 사이의 적합성의 평가는 항암제 사용의 목적에 맞추어 검토되어야 한다는 점이다. 고식적 치료의 경우는 순응, 예측 가능한 독성이 기준이 되며 약동/약력학적 관계도 이를 얻을 수 있어야 한다. 반면 근치적 치료가 목적인 때는 그 약이 최대의 치료효과를 얻을 수 있다면 상대적으로 심한 독성도 감수되어야 하며 이러한 관점에서 약동/약력학적 관계를 재고하여야 한다. 항암제에서 이러한 관계를 보기 위하여 적합한 약동학적 요소는 일반적으로 AUC, C^{ss} 또는 C_{max} 등이 있다. 약력학적 요소는 비연속적 함수(반응, 무반응), 또는 연속적 함수(재발까지의 기간, 전체생존율)로서 나타낼 수 있으며, 독성은 정량적(백혈구, 호중구, 혈소판 감소율), 또는 반정량적(NCI-CTC 등급)으로 나타낼 수 있

다. 약력학적 효과를 약동학에 상관시키기 위해서는 수학적 모델(modified Hill linear, exponential)이 이용된다.(31)

전술한 바와 같이 항암제의 효과(또는 독성)는 AUC와 상관성이 있다. AUC와 항암제의 치료효과와의 관계는 소아 종양에서 특히 잘 보이며 이에 따른 약동학적 용량 조절의 근거를 마련해 주기도 한다. 그러나 어른의 종양에서는 이러한 약동학-효과와의 상관성은 일부 약제와 종양을 제외하고는 극히 일부분으로 약동학-독성과의 상관성이 훨씬 많이 보고되어 있으며,(32) 주로 혈액학적 독성과의 관계에 초점이 맞추어지고 있다(Table 3). 그러므로 실제 임상적으로 항암제의 용량을 조절하는 방법은 항암제의 약동학/약력학에 영향을 끼친다고 알려져 있는 환자의 특성을 고려하여 이루어지며, 여기에는 methotrexate의 경우처럼 정기적인 약제의 혈중농도 측정을 통해 용량을 조절하는 적극적인 방법이 있으나, 대부분은 치료전 환자의 간, 신장의 기저 기능에 따라 사전에 용량과 스케줄을 조정하는 방법을 이용하고 있다(a priori dose determination).

① 신장에 환자에서의 항암제 용량 조절 지표; 신장애는 혈청 creatinine, creatinine clearance (Clcr), 또는 GFR 측정으로서 비교적 객관적으로 평가할 수 있다. 원칙적으로 약제의 활성 대사물 또는 독성 대사물이 30% 이상 신장으로 배설되는 약제는 신장애 환자에서 용량조절의 대상이 된다.(33) 신독성과 관계있는 항암제와 그렇지 않은 항암제는 Table 4, 5에 정리해 놓았다.(33) 현재 신장애 환자에서 널리 사용되는 항암제의 용량산출 공식은 다음과 같다.

Table 3. Pharmacokinetic relationship of chemotherapeutic agents with toxicity and response in solid tumors

Pharmacodynamic endpoint	Drug	Target	Pharmacokinetic parameter
Toxicity	Carboplatin	Thrombocytopenia	AUC
		Myelosuppression	AUC
	Cisplatin	Nephrotoxicity	C _{max}
		Neurotoxicity	C _{max}
	Docetaxel	Myelosuppression	AUC
	Doxorubicin	Myelosuppression	AUC
	Epirubicin	Myelosuppression	AUC
	Etoposide	Myelosuppression	AUC, C ^{ss}
	Fluorouracil	Mucositis	AUC
		Myelosuppression	AUC
	Irinotecan	Myelosuppression	AUC
		Diarhea	Biliary index
	Paclitaxel	Myelosuppression	AUC
Response	Carboplatin	Ovarian carcinoma	AUC
	Cyclophosphamide	Breast cancer	AUC
	Etoposide	Lung cancer	C ^{ss}
	Fluorouracil	Head & neck cancer	AUC
	Methotrexate	Osteosarcoma	C _{max}

AUC = area under the plasma drug concentration-time curve; C_{max} = peak plasma drug concentration; C^{ss} = plasma drug concentration at steady-state.

Formula 1.(34)

$$\text{Fraction of normal dose used for renally impaired patient} = (\text{normal dose}) \times \frac{f}{1 + f}$$

where, f=fraction of the original dose excreted as active or toxic moiety (Table 3)

$$Kf = \frac{[\text{patient's creatinine clearance (ml/min)}]}{[120 \text{ ml/min}]}$$

Carboplatin의 경우는 300~500 mg/m² 용량에서는 선형 약동학을 보이므로, 이에 의해 약력학적 endpoint (platelet nadir)에 의해 용량을 결정하는 법(Formula 2)과 약동학적 endpoint (target AUC)에 의한 결정법(Formula 3)이 있다.

Formula 2.(35)

$$\text{Dose (mg/m}^2\text{)} = 0.091 \times \text{Clcr (ml/min)} / \text{BSA (M}^2\text{)} \times (\text{desired percentage change platelets}) + 86$$

Where, Clcr = creatinine clearance
BSA = body surface area

*전에 항암제나 방사선치료력이 있는 경우는 여기서 17을 뺀다.

Formula 3.(35)

$$\text{Dose (mg)} = \text{desired AUC [mg/ml (min)]} \times [\text{GFR (ml/min)} + 25]$$

Table 4. Guidelines for dosage adjustment of renally cleared chemotherapeutic agents (33)

Agent	Fractions of normal dose bases on patient's creatinine clearance (Clcr)(ml/min)			
	f	60	45	30
Alkylating agent:				
Carbustine	0.43	0.80	0.75	NR
Lomustine	0.50	0.75	0.70	NR
Semustine	0.47	0.75	0.70	NR
Cisplatin	0.30	0.75	0.50	NR
Carboplatin	0.66	Adjust carboplatin using formula (33,35)		
Ifosfamide	0.41	0.80	0.75	0.70
Melphalan	0.34	0.85	0.50	0.70
Antimetabolite:				
Cytarabine (1~3 g/m ²)	0.80	0.60	0.50	NR
Fludarabine	0.44	0.80	0.75	0.65
Methotrexate	0.77	0.65	0.50	NR
Pentostatin	0.65	0.70	0.60	NR
Topoisomerase inhibitor:				
Etoposide	0.30	0.85	0.80	0.75
Topotecan	0.39	0.80	0.75	0.70
Miscellaneous:				
Bleomycin	0.62	0.70	0.60	NR
Dacarbazine	0.40	0.80	0.75	0.70
Hydroxyurea	0.35	0.85	0.80	0.75
PALA	0.86	0.60	0.50	0.35

NR = not recommended. Consider use of alternative drug if possible.

$$\text{Dose (mg)} = \text{desired AUC [mg/ml (min)]} \times [\text{GFR (ml/min)} \times \{0.36 \times \text{BW (kg)}\}]$$

where, GFR = glomerular filtration rate

BW = body weight

Target AUC: 항암제나 방사선치료력이 있는 경우는 4~6, 없는 경우는 6~8

② 간장애 환자에서의 항암제 용량 조절 지표; 간장애에서의 항암제 사용의 용량조절은 신장애만큼 객관성이 확립되어 있지는 않다. 간장애는 암환자에서 약제 제거율의 저하와 간세포의 감소에 따른 약제의 대사, 배설능력의 저하, 알부민 형성의 감소로 인한 약제의 비결합형, 자유형의 증가 또는 혈류 장애(문맥압 항진증)로 인한 경구약제의 흡수 장애 등을 야기할 수 있다. 간기능장애는 hepatic biotransformation에 의해 활성형으로 변하는 약제(cyclophosphamide, dacarbazine) 또는 비활성형으로 변하여 배설되는 약제(doxorubicin, mitoxantrone, vinca alkaloids)에 공히 영향을 미치며, etoposide나 anthracyclines같은 단백질과 강하게 결합하는 약제는 간기능저하로 인한 저알부민혈증이나 담즙 저류에 의해 자유형이 증가함으로써 부작용의 증가를 초래

Table 5. Chemotherapeutic agents with insignificant renal excretion of active/toxic moiety

Intercalating agents	Daunorubicin
	Doxorubicin
	Epirubicin
	Idarubicin
	Mitoxantrone
Antimitotic agents	Docetaxel
	Paclitaxel
	Vincristine
	Vinorelbine
Alkylating agents	Cyclophosphamide
	Thio-TEPA
Antimetabolites	Cytarabine
	Gemcitabine
	5-Fluorouracil
Topoisomerase inhibitors	Camptothecin
	Teniposide
Miscellaneous	Actinomycin-D
	Mitomycin-C
	Streptozocin

Table 6. Dose adjustment guideline of the chemotherapeutic agents clinically active in gastric cancer

	Excretion	DA in impaired renal function	DA in impaired liver function	DA in old age	Remarks
Cisplatin	>90% renal	Clcr ≤60, 75% of ordinary dose Clcr ≤45, 50%	No DA	60~90 mg/m ² over 24 h	
Oxaliplatin	40~50% renal	Clcr ≤30, no use Clcr 27~57, safely administered /s DA	No DA	role of amifosfin No guideline	
Paclitaxel	CYP 2C8,3A4, 70% biliary	No DA	AST < 2x, bilirubin ≤ 1.5, 135 mg/m ² bilirubin 1.6~3.0, 75 bilirubin > 3.0, 50, Consider weekly regimen If ALP, AST elevation, consider 25% dose reduction	No DA	Drug interaction: ketoconazole
Docetaxel	>70% biliary	No DA		No DA	Drug interaction: ketoconazole, EM, terfenadine
VP-16	50% renal 2~16% feces	Clcr <60 (ml/min), 85% Clcr ≤45, 80% Clcr ≤30, 75%	% unbound = (1.4 × T. bil) - (6.8 × Alb) - 34.4; If Alb < 3.5 g/dl, 30~40%, dose reduction	Small dose reduction recommended	Fluid retention, 800 mg/m ² Consider dose relationship with efficacy Drug interaction: phenytoin, cyclosporine
Irinotecan	70~80% biliary 11~20% renal	No DA	No guideline	No DA (?)	Conversion rate to SN38 (3~15%)
5-FU	7~20% renal Majority, CO ₂	No DA	No DA	No guideline, Consider reduction in palliative setting	Drug interaction: metronidazole, cimetidine, methotrexate
Methotrexate	renal	Clcr <60 (ml/min), 65% Clcr ≤45, 50% Clcr ≤30, no use; Dose = normal dose × Clcr/70 [†]	No DA	No guideline	Drug interaction: NSAID, cephalosporin (when high-dose methotrexate)
Capecitabine	>70% renal	Clcr >50, 100% Clcr ≤50, 75% Clcr ≤30 (ml/min), no use	No DA	No DA	Drug interaction: warfarin food?
Gemcitabine	Renal (dFUD)	No DA, controversial	T. bil ≥ 1.6 mg/dl, 800 mg/m ² recommended as the first dose	No DA	
Doxorubicin	62~80% biliary 3.4~10% renal	No DA	T. bil. 1.5~3.0 mg/dl, 50% T. bil. 3.0~5.0 mg/dl, 25% T. bil. > 5.0 mg/dl, no use		
Mifostylin-C	9~20% renal	No DA	No guideline	Recommend dose reduction	

†DA = dose adjustment; Clcr = creatinine clearance (ml/min); T. bil = total bilirubin (mg/dl); Alb = serum albumin.

할 수 있다.

임상에서 쓰이는 간기능검사의 가장 흔한 항목은 SGOT/SGPT이다. 이는 간세포의 염증을 반영하며 세포의 괴사와 연관이 있으나 간기능 손상과 이들 효소의 변화간에 양적인 상관성은 미미하므로 이를 간기능 저하의 지표로 삼는 것은 무리가 있다. 혈청 bilirubin은 담즙저류나 심한 간손상과 관계가 있으나 감수성과 특이성이 낮다는 단점이 있다. 혈장 알부민의 감소, prothrombin time의 증가, 혈장 pseudo cholinestrase의 증가 등이 간기능을 대강 평가하는 지표가 될 수 있으나 이들과 항암제에 관한 문헌은 매우 드물어 정확한 판단 기준을 마련하기에는 이르다. 실제로 antipyrine test, mono-ethylglycine-xylylidide test와 같은 동적검사가 간기능을 정량적으로 대변하는 지표가 될 수 있으나 임상에서 흔히 쓰기에는 문제가 있으며 아직 암환자에게 이 검사의 가치가 검증된 논문도 드물다.

③ 위암에서 흔히 쓰이는 항암제의 간, 신장에 따른 용량조절(Table 6)

가) 5-Fluorouracil (5-FU)은 위암에서 가장 일반적으로 쓰이는 항암제로 15~20% 정도가 약제가 신장으로 배설되고 있으므로 현재 신장애 환자에서의 용량조절은 인정되지 않고 있으며 간장애에서도 용량조절이 필요하다는 증거는 부족하다.(36) 단 신장애, 간장애가 복합되어 있는 경우 DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase)의 활성 저하로 비변환성 fluorouracil이 80~90%까지 증가한다는 보고가 있으므로 모니터링에 주의가 요구될 수는 있다.(37) Fleming 등에 의한 신장애 간장애 환자에서의 지속정주의 5-FU와 500 mg/m²의 leucovorin의 병합치료의 1상연구에서 신장애, 간장애에 따른 특별한 약제제거율의 변화와 부작용간의 상관성은 보이지 않으며 5-FU는 건강한 환자와 마찬가지로 2,600 mg/m²까지 용량증대가 가능하였으나, 용량제한 독성이 혈소판 감소증과 피로감으로 건강한 환자와는 다른 양상을 보였다.(38) 환자에서 연령에 따른 5-FU의 약력학적 성질은 아직 통일되어 있지 않다. 진행성 대장암에서의 대규모의 3상 시험에서 70세 이상에서 백혈구 감소증, 설사, 구토와 같은 부작용과 사망률이 높았으며, 이는 DPD의 활성저하와 연관이 있다는 보고가 있다. 그러나 진행성 유방암에서의 CMF regimen의 5-FU 400 mg/m² 투여는 나이에 따른 부작용이나 반응률, 생존기간의 차이는 뚜렷하지 않았다.(39) 따라서 노인에게서 연령만을 기준으로 한 5-FU의 용량조절의 기준은 아직 확립되어 있지 않고 약력학과의 관계도 불분명하다. 그러나 고식적 목적으로 투여할 경우는 부작용을 줄이기 위해 노인 암환자의 경우 용량의 감소가 추천될 수 있으며 이때 5-FU의 용량에 따라 치료반응이 차이가 없다는 것이 전제되기는 하여야 할 것이다.

근치적/보조적 항암제치료 개념으로 투여할 경우는 연령과 공존이환, 기능수행정도까지 포함하여 이 환자의 예후를 예측하며, 치료로 인한 생존율 증가와 부작용 간의 균형

을 고려하여야 할 것으로 생각된다. CMF regimen을 사용한 유방암의 보조항암요법에서 65세 이상에서는 3주기까지 치료의 순응도가 젊은 환자보다 낮았으며 85% 이상 용량강도로 투여받은 사람이 48%로 젊은 군의 65%에 비해 유의하게 적었다.(40) 그러나 Bonadonna 등의 보고와 같이 유방암의 보조항암요법은 85% 이상의 용량강도 이상에서 생존혜택이 있다는 것을 고려한다면,(41) 노인의 경우 치료순응도가 낮은 것은 사실이지만 부작용의 염려에 따른 용량감소나 주기 조절은 환자에게 나쁜 결과를 초래할 수 있음을 고려하여야 한다.

나) Capecitabine은 간에서 5-FU로 전환되며 70%가 소변으로 배설된다. 초기 연구에서는 환자의 연령과 Clcr는 약제의 약동학에 크게 영향을 끼치지 않는 것으로 보고하고 있으나, Poole 등은 신기능저하와 독성간에 상관성이 있음을 보고하면서 Clcr>50 ml/min는 용량조절이 필요없으며, Clcr>30 ml/min일 때는 75%만 투여, 그 이하에서는 사용하지 말 것을 제시하고 있다.(33,42) Capecitabine은 간에서 광범위하게 배설되며 환자에 따라 약동학의 편차가 심하지만 정도, 중등도의 간질환에서는 크게 영향을 받지 않는 것으로 되어 있다.(43) 연령 만에 근거한 약제 용량조절은 아직 근거가 부족하다.

다) S-1은 가장 최근에 등장한 약제로 아직 많은 자료는 나와있지 못하다. 약력학적 분석에서 설사의 정도와 5-FU의 Cmax, AUC와 상관관계가 관찰되고 있다. Ikeda 등에 의한 신기능장애시의 S-1의 약동학을 관찰한 결과로는 K_{oxo}는 변화가 없었던 반면 CDHP의 50%가 신장을 통해 배설되며 이로 인해 중등도의 신기능이상 환자(Clcr=36~55 ml/min)에서 반복 투여 시 5-FU와 CDHP의 반감기와 AUC가 증가함을 보였다. 이 실험에서 부작용과 AUC간의 상관성은 명확하지 않았기 때문에 용량조절의 가이드라인은 제시하지 않았지만 신기능장애 환자에서는 약동학에 근거한 S-1의 용량개별화가 필요함을 시사하고 있다.(44) 현재까지의 일본과 서양의 1상 연구를 비교해보면 용량제한독성이 일본은 골수억제, 서양은 설사로 뚜렷한 차이를 보이고 있다. 이와 같은 인종적 차이의 이유는 분명치 않으나 아시아인에서 tegafur에서 5-FU로의 전환이 늦을 가능성이 제시되고 있다. 간장애환자에서의 약동학 자료는 현재 없으나 현재까지 1상 시험에서 용량제한성독성이 특히 미국의 연구에서는 고빌리루빈혈증이 일관되게 관찰되므로 추후 연구가 기대된다.(45)

라) Doxorubicin은 간으로 배설되는 대표적인 약제로 현재 간장애의 환자에서 doxorubicin의 용량조절은 판례적으로 Benjamin이 제안한 bilirubin을 기준으로 결정되어 왔다.(46) 이는 자세한 약력학적 연구가 뒷받침되지 않았고 다른 간기능 인자가 언급이 되어 있지 않다는 제한점이 있기는 하지만 bilirubin이 2~3 mg/dl, 또는 혈청 transaminase가 정상치의 3배 이상일 경우 50%의 투여량 감소, bilirubin이

3 mg/dl 초과시 75% 감소, 5 mg/dl 초과시 사용금지를 권장하고 있다.(46)

약간의 *transaminase*의 상승이 동반되어 있으나 *bilirubin*은 정상인 간염이나 간전이 환자에서 *doxorubicin* 투여시 제거율의 지연, *hepatic extraction*의 장애 등이 보고되어 있다. 그러나 다른 학자들에 의한 약동학적 연구에서는 15~45 mg/m² 정도의 *doxorubicin*은 중등도의 간장애 환자에서 Benjamin식의 용량조절이 필요없다는 의견도 제시되어 있다.(47) *Doxorubicin*의 용량을 줄였을 때 *transaminase*나 빌리루빈이 약간 상승한 간염, 간경변, 간전이의 환자에서는 약물대사에 특별한 변화가 없었다. 그러나 현재까지의 연구 결과로는 혈장 *bilirubin*이 다른 지표보다는 *doxorubicin* 제거율의 저하와 관련이 있는 것으로 보이며, *doxorubicin*의 노출정도(AUC)와 골수억제와의 상관성도 재현성이 있다. 한편, 골수억제 외의 *anthracyclines* 계통의 부작용은 AUC보다는 C_{max}가 관계가 있는 것으로 보이며 이런 경우는 연속 정주 스케줄이 더 바람직한 것으로 생각된다.(48) 이상의 결과로서 현재 *billirubin* 3 mg/dl 이상의 심각한 간장애의 환자에 한해서 투여량의 조절이 논의되는 것이 바람직하다고 생각되며, 이런 환자에게서는 가급적 초회 투여시 AUC를 측정하는 것이 다음 용량을 결정하는 데 도움이 될 것으로 생각된다. 노인성 암환자에서 *doxorubicin* 투여는 연령 자체가 심장독성과 골수억제의 위험인자가 되므로 동반질환의 여부에 상관없이 한번에 50 mg/m² 이상의 투여는 바람직하지 않을 것으로 인식되고 있으며, 총용량도 450 mg/m²을 넘지 않을 것을 권고하고 있다.

마) Cisplatin의 약동학적 성질은 신장 기능과 단백질과의 결합력, 약제의 점적률(*infusion rate*), *mannitol* 사용에 따라 좌우된다. *Cisplatin*은 90% 이상이 단백질과 공유결합하며 *plasma ultrafiltrate*에서 검출되는 *cisplatin* (U-Pt)이 활성을 가진 것으로 간주되며, 곧 U-Pt의 최대 농도가 신독성과 상관성이 있다. 혈장 단백질이 감소되어 있는 경우 용량조절의 대상이 될 것으로 생각하지만 지침이 되는 자료는 없다. *Cisplatin*은 20~70%가 신장을 통해 배설된다고 생각하며, 용량조절 지침은 *Clcr*이 60 ml/min 이하인 경우 75%, 45 ml/min 이하인 경우 50%, 30 ml/min 이하인 경우 사용하지 말 것을 권고하고 있다(Table 4).(33) 약력학적 측면에서 보면 *cisplatin*에 의한 DNA adduct의 형성이 70세 이상의 환자에서는 80시간 이상 유지되며 이는 젊은이에 비해 4배 이상 긴 것으로 보고되고 있고 이는 DNA 복구 효소의 기능 저하로 생각되어, 연령에 따른 혈액학적 독성이나 오심의 증가와 관련이 있는 것으로 보인다. 그러나 고연령에서 *cisplatin*의 신독성이 더 증가한다는 증거는 없으며 이는 *GFR*의 감소와 세뇨관에서의 재흡수의 감소가 같이 동반되기 때문인 것으로 생각된다.(25) 그러므로 혈소판 감소가 우려되는 환자의 경우 *carboplatin*보다 *cisplatin*이 우선적으로 선택이 될 수 있을 것으로 생각된다. *Cisplatin*은 70세 이상의 노인환자

에서도 전신상태가 양호한 경우 폐암, 난소암 등에서 순용도가 양호하며 이때 60 mg/m²의 용량은 효과에 영향을 끼치지 않았다고 보고하고 있으므로 그 정도의 용량 조절과 24시간 이상의 점적투여가 적절한 것으로 생각되고 있다.

바) Oxaliplatin은 최근 위암에서 임상시험이 보고되고 있으며 *cisplatin*과 마찬가지로 단백질결합율이 높고 적혈구와도 40% 결합하고 있다. 30~50%의 약제가 신장으로 배설되며 비결합형의 AUC와 *Clcr*간에 상관성이 관찰되지만 중등도의 신장장애를 가진(*Clcr* 27~57 ml/min) 환자에서 부작용이 다 증가하지는 않는 것으로 보고하고 있으므로 신장애 환자에서 *cisplatin*과 같은 엄격한 용량조절은 필요하지 않을 것으로 생각된다.(50) 간장애에서도 담도배설은 적으므로 용량조절의 대상은 되지 않는다. 물론 노인에서의 약동/약력학의 변화는 현재 증거가 부족하다.

사) Taxane 계열의 항암제인 *Docetaxel*은 *CYP3A4*에 의해 많은 부분 대사되며, 그러므로 *ketoconazole*, *terfenadine*, *erythromycin* 등의 병용약제에 의해 영향을 받을 수 있다. *CYP3A4*는 알부민과 함께 *docetaxel* 제거율에 가장 중요한 예측인자로 72%까지의 개인 편차가 있으므로 약물유전학 측면으로도 좋은 표적이 된다.(51) 노인에서 동반질환이 없더라도 사이토크롬 효소의 활성은 30%까지 감소한다고 알려져 있으나, 이것이 *CYP3A4*에 미치는 영향이나 약제의 제거에 미치는 영향은 불분명하다. 집단 약동학적 관점에서 보면 연령이나 알부민 수치보다는 체표면적이나 간효소치 상승이 *docetaxel*의 제거에 더욱 중요한 인자로 보고되어 있으며, 유럽에서는 *bilirubin*이 정상범위라도 *alkaline phosphatase*나 *transaminase*의 상승에 따라 *docetaxel*의 25%의 투여량 감소가 추천되어 있기도 하다. *Docetaxel*의 장기 투여에서 체액축적이 문제가 될 수 있으므로 전처치와 함께 총투여량 800 mg/m² 이상의 사용은 가급적 피하도록 권고하고 있다.

*Paclitaxel*은 *CYP2C8*, *CYP3A4*에 의해 대사되며, 역시 *ketoconazole*과 같은 약제에 의해 영향을 받는다. 호중구감소증과 같은 용량제한성 독성은 *bilirubin* 치가 높은 환자에서 관찰되며, 중등도의 간장애의 경우 AUC의 증가와 골수독성, 신경독성 사이의 상관성이 관찰되므로 이러한 환자에서는 *paclitaxel*의 사용 금기 또는 투여량 조절의 대상이 된다. *Venook* 등은 AST가 정상치의 2배 이하, *bilirubin*이 1.5 mg/dl 이하의 경우 135 mg/m², *bilirubin*이 1.6~3.0 mg/dl의 경우 75 mg/m², 3.0 mg/dl를 넘을 경우 50 mg/m² 투여를 제시하고 있다.(52) 또한 *paclitaxel*의 매주 투여가 효과는 떨어뜨리지 않으면서 부작용 측면에서 유리하다는 보고가 있으며 이는 신생혈관억제와 연관이 있는 것으로 풀이된다. 노인에서 *paclitaxel*의 투여는 70세 이상에서 *paclitaxel*의 약물동태/역동이 변한다는 증거는 없으므로 연령만을 고려한 투여량 조절은 추천되지 않는다. 종합하면 *taxane* 계열의 항암제는 단백질결합률이 90% 이상 높으므로 저알부민혈증에

서 용량조절이 필요할 것으로 보이거나 현재 거기에 대한 통일된 지표는 없다. 신장으로 배설되는 양은 매우 적으므로 신독성에 따른 용량조절은 필요가 없으며 간 효소계를 통한 대사와 배설로 인해 간장애에서는 용량조절의 일차적 표적이 된다. 나이에 따른 간기능의 저하가 약동학에 유의하게 영향을 주는지는 아직 밝혀져 있지 않으며 병용약제와의 상호관계에 대해서 유념할 필요가 있다.

아) Irinotecan (CPT-11)은 간에서 1,000배나 강력한 활성형인 SN-38로 변환되며, irinotecan과 SN-38 모두 강한 단백질 결합성을 보이고 있으므로(각각 65%, 95%) 혈장 단백질 농도의 모니터링이 요구되고 필요할 경우 투여량 감소도 고려해야 한다.(53) 20% 이하가 신장에서 배설되므로 신장애에서의 용량조절은 필요 없을 것으로 생각되며, SN-38로의 변환율이 3~15%로 개인 또는 투여 주기에 따라 편차가 크므로 변환율에 따른 용량조절이 바람직하지만 정해진 기준은 없다. Irinotecan은 거의 간에서 대사되어 담즙으로 배설되나 간장애에 따른 용량조절은 아직 확립되어 있지 않다. 노인암환자에서의 투여량 조절도 아직 검토되어 있지 않으나 노인에서 부작용인 설사가 유의하게 증가한다는 보고도 있으며, 연령이 AUC의 주요한 예측인자라는 보고도 있다.(53)

자) Methotrexate는 50%가 혈장단백질과 결합하므로 특히 저알부민증에서는 주의가 요구된다. 배설은 거의 신장을 통해 이루어지고 신기능이 떨어진 환자에서는 제거 반감기가 증가하고 비결합형, 전체 약제의 제거율이 유의하게 감소하므로 신장애 환자에서는 용량 조절이 필요하다.(33) Methotrexate의 농도와 AUC, 골수독성간에 상관성이 있으므로 혈청 methotrexate level이 leucovorin rescue와 고용량 methotrexate (8~12 g/m²) 사용시의 지침이 될 수 있다. 일반적으로 Clcr 60 ml/min 이하시 35%, 45 ml/min 이하에서 50%의 용량감소를, 30 ml/min 이하에서는 사용하지 말기를 권고하고 있다 (Table 4).(33) 또한 Gelman 등에 의해 dose of methotrexate=normal dose×Clcr/70의 공식도 제안되어 있다.(38) Methotrexate에 의한 신장애의 주된 기전은 약제의 원위세뇨관의 침착으로 인한 폐쇄성 신장애이므로 환자는 약제 투여 전과 투여 중에 적절히 수액을 공급하는 것이 중요하며 일반적으로 50 mg/m² 이상을 투여할 시는 소변의 알칼리화가 필요하다. 노인 암환자에서 고용량 methotrexate에 대한 순응도는 양호한 것으로 되어 있으나, third space의 증가는 순환내의 methotrexate 농도의 감소를 초래하며 구내염과 골수억제를 유발할 수 있다. 또한 methotrexate의 신배설은 NSAIDs, cephalosporine 등에 의해 억제되어 부작용증가의 원인이 될 수 있으므로 병용약제의 모니터링에도 주의가 필요하다.(54) 현재 신장애 환자에서의 투여량 조절은 추천되지 않는다.

차) Etoposide (VP-16)는 수용성 약제로 노인에서는 제거율이 감소하고 AUC가 증가하며 이로 인한 혈액학적 독성

의 증가가 관찰되므로 건강한 노인에서도 용량조절을 고려하여야 할 것으로 생각된다. etoposide는 20~40%가 신장으로 배설되며 환자의 Clcr와 약제의 전체 제거율과의 상관성이 알려져 혈청 creatinine이 1.4 mg/dl 이상에서는 30%의 투여량 감소가 추천되는 경우도 있다. 또한 신기능에 따라 Clcr이 60 ml/min 이하인 경우 상용량의 85%, 45 ml/min 이하인 경우 80%, 30 ml/min 이하의 경우 75%의 사용을 추천한다.(33,55)

Etoposide의 간배설은 아직 명확하게 알려져 있지 않으며, transaminase가 3배 이상의 경증 간장애에서 혈액학적 독성이 작지만 유의하게 증가한다는 보고가 있으나, 경한 간장애와 신장애가 동시에 있을 때는 서로의 보상작용에 의하여 약제의 용량조절의 필요가 없다는 데에는 대체로 동의하고 있다.(55) Phenytoin, cyclosporin등이 VP-16의 대사를 간섭함은 잘 알려져 있다.

90% 이상의 etoposide가 단백질과 결합하고 있으므로 저알부민혈증에서 비결합형 약제의 비율과 그로 인한 약제독성이 증가한다. 또한 bilirubin은 etoposide를 albumin의 결합에서 떼어내는 작용을 하므로 고빌리루빈혈증은 비결합형 etoposide를 증가시킨다. Stewart 등의 연구에서는 평균전체 제거율은 bilirubin 수치에 의해 변하지 않았으나 비결합형 약제의 제거율은 유의하게 감소함이 보고되어, 이상의 결과로 albumin과 bilirubin의 상대적 농도가 etoposide의 부작용의 예측에 중요함을 알 수 있다. 이에 따른 비결합형/자유형 etoposide 양의 산출 공식이 제시되어 있으며,

Percentage unbound=

$$(1.4 \times \text{total bilirubin [mg/dl]}) - (6.8 \times \text{albumin [g/dl]}) + 34.4$$

이는 신장애 환자의 용량 조절에도 참고가 될 수 있다.(56) Joel 등은 3.5 g/dl 이하의 low albumin level의 환자에서 30~40%의 투여량 감소를 제시하고 있다.(55) 그러나 Favaretto 등은 50명을 대상으로 VP-16과 cisplatin 병합치료의 phase II 연구에서 저용량과 정상용량의 etoposide를 비교한 결과 부작용은 차이가 없으나 종양반응은 44%대 72%로 저용량에서 유의하게 감소함을 보고하고 있다.(57) 종합하면 etoposide는 공존이환이나 노인성 암환자에서는 약동학적으로 불안정한 경우투여보다는 정주가 부작용 측면에서도 우선시되고 있으며, 신장애와 신장애에 따른 소폭의 용량감소가 추천이 되고 있다. 그러나 일부 연구에서 VP-16 용량의 감소와 부작용의 감소는 종양 치료효과의 감소도 동반한다는 점을 고려한다면 경한 신장애, 신장애에서는 투여량 감소는 과소치료가 되어 버릴 가능성이 있을 것으로 생각된다. 그러므로 항암치료의 목적에 따라 G-CSF를 사용하면서 전량투여가 바람직하다고 생각되는 경우도 있으며, 신장애 환자에서는 혈장 알부민과 bilirubin, 신장애의 정도에 따라 용량을 결정하는 것이 옳을 것으로 생각된다.

가) Mitomycin-C는 간으로 배설되며 10%만이 비전환형태로 신장으로 배설된다. 그러므로 신장애에 의한 투여량

조절은 추천되지 않으며, 노인 환자에서 연령에 따라 AUC와 골수독성이 증가한다는 보고가 있다.(58)

타) Gemcitabine은 간에서 비활성형인 dFdU로 전환되어 신장을 통해 배설된다. Venook 등에 의해 transaminase 수치보다 bilirubin이 1.6 mg/ml 이상일 때 간독성이 증가한다는 보고가 있으며 이때 초회용량으로 800 mg/m²의 용량감소를 추천하며 이후에 환자의 순용도를 보면서 용량을 올릴 수 있음을 제시하였다.(59) 혈청 Cr이 1.6 mg/ml일 때 피부독성과 신독성이 증가할 수 있음이 제시되었으나 후속적 약동학 자료가 없는 관계로 현재로서는 신장에서 용량조절의 가이드라인에 대한 보고는 없다. Gemcitabine의 총제거율과 반감기는 노인남성에서 유의하게 연장되어 있는 것으로 보고되나 gemcitabine이 보통 단독투여로 부작용이 양호하며 부작용 출현과 연령 사이에 상관성이 명확치 않으므로 연령만에 따른 gemcitabine의 용량 조절은 아직 근거가 부족한 것으로 보인다.(59) Gemcitabine과 같이 독성이 낮은 약제는 고연령에서 특히 유용할 것으로 예상되나 cisplatin 등과의 병용요법시에는 독성 증가에 따른 위험성이 완전히 배제될 수는 없다.

결 론

공존이환 암환자의 문제는 노인인구의 증가와 함께 임상 종양학에 있어서 하나의 도전이 되고 있다. 공존이환은 기능수행정도나 생물학적 병기와 같이 암의 임상적 결과에 영향을 미치는 독립적인 인자로 작용하지만 그 자체가 매우 불균질한 집단으로서 간단한 지표로서 평가하기에는 어려운 것이 사실이며, 여러 평가체계가 개발되어 있지만 공존질환과 암과의 관계를 총체적으로 판단하기 위해서는 임상시험 단계에서 공존질환의 적극적 고려가 필요하다. 대부분의 후향적, 역학적 연구는 사망을 최종 목표로 놓고 시작한다. 이는 population scale에서는 유용한 정보를 제공해주지만 기능수행정도나 같은 혼란변수를 설명하는 데는 제한적일 수 밖에 없다. 또한 비사망 목표 - 예를 들면 치료 부작용, 기능적 손상 등 - 는 이러한 연구로서는 정보를 얻기가 매우 힘들다. 그러므로 우리에게 필요한 지식은 전향적 연구로서 얻어져야 하며, 이를 위해서는 공존이환을 동반질환과 예후와의 상호작용을 명확히 규정할 수 있을 때까지는 통합적인 방법으로 기록해 놓아야 한다. 공존이환은 전술한 검증된 측정법을 이용하여 정확하게 기술되어야 하며, 이는 또한 다른 혼란변수들로부터 한 종류의 질환의 역할을 뽑아내기 위한 유일한 방법인 향후의 대규모 메타분석을 위해서도 필요하다. 이러한 목적을 달성하기 위해서는 현재보다는 대규모의 임상시험 대상자가 필요하며, 또한 특정 공존이환 환자에서 향후 암관리의 가이드라인을 제시할 수 있으려면 공존이환의 심각도에 대해 더욱 세밀한 가중치 산정이나 평가체계가 필요할 것으로 생각된다.

현재의 공존이환 암환자에서의 항암제의 사용은 개인의 특성을 고려한 용량최적화의 전상에서 이해되어야 한다. 이것은 대상 환자의 공존질환에 따른 항암제의 약동학/약력학적 변화에 대한 지식과 항암제치료의 목적에 대한 정확한 이해의 기반위에서 이루어져야 하며, 또한 환자의 순용도에 따라 차기 용량이 가변적일 수 있음을 고려하여 용량조절에 대한 종양의 나뉠대로의 rationale를 지니고 있어야 한다. 그러므로 이를 위해서는 암에 대한 포괄적인 접근이 필요하며 공존질환의 이해와 평가는 여기에 필수적인 요소이다. 본 종설에서 보듯이 현재까지의 주요한 공존질환의 평가와 검증은 유방암과 전립선암 중심으로 정리가 되어 있으며, 위암에 대해서는 거의 보고가 없는 실정이다.

위암은 수술 등의 발전으로 최근 5년 생존율이 50% 이상으로 장기생존을 기대할 수 있게 되었으며, 수술 술식의 다양성과 위절제로 인한 단기적, 장기적인 기능 장애, 삶의 질과의 연관성, multimodality approach의 확대 등으로 위에서 말한 공존이환의 평가와 이의 응용의 좋은 대상이 될 수 있다. 이에 대한 이해의 바탕위에서 위암의 치료 접근에의 정밀화를 도모할 수 있으며 치료 효과와 독성의 세밀한 균형을 고려한 항암약물치료의 소기의 목적이 달성될 수 있다고 하겠다.

REFERENCES

1. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:453-471.
2. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality in male and female colon carcinoma patients. *Cancer* 1998;82:2123-2134.
3. Monfardini S, Sorio R, Boes GH, et al. Entry and evaluation of elderly patients in European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) new-drug-development studies. *Cancer* 1995;76:333-338.
4. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chron Dis* 1974;27:387-404.
5. Krousel-Wood MA, Abdoh A, Re R. Comparing comorbidity indices assessing outcome variation: the case of prostatectomy. *J Gen Intern Med* 1996;11:32-38.
6. Clemens JD, Feinstein AR, Holabird N, et al. A new clinical-anatomic staging system for evaluating prognosis and treatment of prostate cancer. *J Chron Dis* 1986;39:913-928.
7. Piccirillo JF. Inclusion of comorbidity in a staging system for head and neck cancer. *Oncology* 1995;9:831-836.
8. Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LT. Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data. *J Clin Epidemiol* 1997;50:725-733.
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new

- method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40: 373-383.
10. satariano WA, Silliman RA. Comorbidity: implications for research and practice in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48:239-248.
 11. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45:613-619.
 12. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-1251.
 13. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc* 1968;16:622-626.
 14. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research; application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992;41:237-248.
 15. Rochon PA, Katz JN, Morrow LA, et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. *Med Care* 1996;34:1093-1101.
 16. Greenfield S, Blanco DM, Elashoff R, et al. Patterns of care related to age of breast cancer patients. *J Am Med Assoc* 1987;257:2766-2770.
 17. Guadagnoli E, Shapiro C, Gurwitz JH, et al. Age-related patterns of care: evidence against ageism in the treatment of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2338-2344.
 18. Greenfield S, Apolone G, Mcneil BJ, Cleary PD. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. *Med Care* 1993;31:141-154.
 19. West DW, Satariano WA, Ragland DR, Hiatt RA. Comorbidity and breast cancer survival: a comparison between black and white woman. *Ann Epidemiol* 1996;6:413-419.
 20. Singh B, Cordeiro PG, Santamaria E, Shala AR, Pfister DG, Shah JP. Factors associated with complications in microvascular reconstruction of ghead and neck defects. *Past Reconstr Surg* 1999;103:403-411.
 21. McPherson CP, Swanson KK, Lee MW. The effects of mammographic detencion and comorbidity on the survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1061-1068.
 22. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women of primary breast cancer. *Ann Intern Med* 1994;120:104-110.
 23. Concato J, Horwitz RI, Feinstein AR, Elmore JG, Schiff SF. Problems of comorbidity in mortality after prostatectomy. *J Am Med Assoc* 1992;267:1077-1082.
 24. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, Barry MJ, Wennberg JE. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1993; 269:2650-2658.
 25. Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, et al. Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2268-2275.
 26. Balducci L. The geriatric cancer patient. Equal benefit from equal treatment. *Cancer Control* 2001;8:1-25.
 27. Repetto L, Carreca I, Maraninchi D, Aapro M, Calabresi P, Balducci L. Use of growth factors in the elderly patient with cancer: a report from the Second International Society for Geriatric Oncology (SIOG) 2001 meeting. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:123-128.
 28. Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet* 1986;1:223-235.
 29. Rossman I. Clinical geriatrics. 2nd ed. Philadelphia (PA): Lippincott, 1979:23-52, 132, 137, 224-229.
 30. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307: 652-659.
 31. Evans WE, Relling MV. Clinical pharmacokinetics-pharmacodynamics of anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet* 1989;16: 327-336.
 32. Canal P, Chatelut E, Guichard S. Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. *Drugs* 1998;56: 1019-1038.
 33. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elinication: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1996;21:33-64.
 34. Anderson RJ, Gambertoglio JG, Schrier EW. Clinical use of drugs in renal failure Springfield, IL: Charles C. Thomas Pub:15-17.
 35. Egorin M, van Echo DA, Tipping SJ, et al. Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diamino(1,1 cyclobutanedicarboxylate) platinum in patients with impaired renal function. *Cancer Res* 1984;11:5432-5438.
 36. Young AM, Daryanani S, Kerr DJ. Can pharmacokinetic monitoring improve clinical use of fluorouracil? *Clin Pharmacokinet* 1999;36:391-398.
 37. Keizer HJ, De Bruijn EA, Tjaden UR, De Clercq E. Inhibition of fluorouracil catabolism in cancer patients by the antiviral agent (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1994;120:545-549.
 38. Fleming GF, Schilsky RL, Schumm LP, et al. Phase I and pharmacokinetic study of 24-hour infusion 5-fluorouracil and leucovorin in patients with organ dysfunction. *Ann Oncol* 2003;14:1142-1147.
 39. Gelman RS, Taylor SG 4th. Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer: the elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol* 1984;2:1404-1413.
 40. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, et al. Burdens

- and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000;18:1412-1422.
41. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981;304:10-15.
 42. Poole C, Gardiner J, Twelves C, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;49:225-234.
 43. Twelves C, Glynne-Jones R, Cassidy J, et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin Cancer Res* 1999;5:1696-1702.
 44. Cohen SJ, Leichman CG, Yeslow G, et al. Phase I and pharmacokinetic study of once daily oral administration of S-1 in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2116-2122.
 45. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, et al. Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor agent in animal model and in patients with impaired renal function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50:25-32.
 46. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin chemotherapy-efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high-dosage schedule. *Cancer* 1974;33:19-27.
 47. Mross K, Maessen P, van der Vijgh WJ, Gall H, Boven E, Pinedo HM. Pharmacokinetics and metabolism of epidoxorubicin and doxorubicin in humans. *J Clin Oncol* 1988;6:517-526.
 48. Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1989;63:37-45.
 49. Lichtman SM, Skirvin JA. Pharmacology of antineoplastic agents in older cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:1743-1755.
 50. Massari C, Brienza S, Rotarski M, et al. Pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with normal versus impaired renal function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;45:157-164.
 51. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of paclitaxel in patients with hepatic dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9264. *J Clin Oncol* 1998;16:1811-1819.
 52. Nakamura Y, Sekine I, Furuse K, Saijo N. Retrospective comparison of toxicity and efficacy in phase II trials of 3-h infusions of paclitaxel for patients 70 years of age or older and patients under 70 years of age. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46:114-118.
 53. Chabot CG. Clinical pharmacokinetics of irinotecan. *Clin Pharmacokinet* 1996;33:245-259.
 54. Thyss A, Milano G, Kubar J, Namer M, Schneider M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet*. 1986;1:256-258.
 55. Joel SP, Shah R, Slevin ML. Etoposide dosage and pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34 Suppl: S69-75.
 56. Stewart CF, Fleming RA, Arbuck SG, Evans WE. Prospective evaluation of a model for predicting etoposide plasma protein binding in cancer patients. *Cancer Res* 1990;50:6854-6856.
 57. Favaretto A, Ardizzoni A, Tixi L, et al. Full dose chemotherapy plus lenograstim and low dose CT in elderly SCLC patients: a phase II randomized FONICAP-GSTPV study. *Lung Cancer* 2000;29 Suppl. 1:9.
 58. Miya T, Sasaki Y, Karato A, Saijo N. Pharmacokinetic study of mitomycin C with emphasis on the influence of aging. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:1382-1385.
 59. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *J Clin Oncol* 2000;18:2780-2787.