

노령에서의 악성림프종의 치료

충남대학교 의과대학 내과학교실

김 삼 용

Treatment of lymphoma in the aged

Sam Yong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital

서 론

암은 미국에서 65세 이상 인구의 사망원인에서 2번째를 점하고 있으며, 암 사망의 60%가 인구전체의 12%에 불과한 65세 이상의 인구에서 일어난다.

향후 미국 65세 이상 인구는 계속 증가할 것으로 예측되며 우리나라에서도 이러한 현상은 유사하다.

우리나라 암 환자중 65세 이상인 인구는 28.1%로 보고 되었으나 이는 우리나라 실정으로 보아 낮게 보고되었을 가능성이 크다. 앞으로 노령층의 인구가 증가할 뿐 아니라 암의 발생율 자체가 증가할 것이므로 노인의 암 문제는 중요성이 높다하겠다.

노인 환자에서 암 치료시에는 이들 환자그룹의 특성을 잘 이해하여야 한다.

Table 1. Criteria for establishing the diagnosis of frailty

Age \geq 85 years
Activity of daily living dependence
\geq Three comorbid conditions
\geq One geriatric syndrome
Dementia
Delirium
Depression
Falls
Incontinence
Osteoporosis
Failure to thrive
Neglect and abuse

첫째, 노인층은 노화현상 자체(생리적변화)가 다양하다는 것이다. 기능이 매우 잘 유지되는 경우가 있는가 하면 기능이 상당히 상실된 경우도 있다.

둘째, 동반되는 질환이 많으며 상당수의 환자는 허약한(frail) 상태(Table 1)에 있다.

셋째, 여러 가지 약물을 복용하는 사람이 많아서 약물 상호작용의 문제가 있다.

따라서 노인 암 환자에서 치료의 목표는 비교적 건강한 상태의 환자에서는 완치를 목적으로 해야하나 동반하는 질병이 있거나 허약한 환자에서는 완화목적의 치료를 시행함이 바람직하다. 즉 노령의 암환자 진료는 art와 science를 동시에 실천하여야 양질의 의료가 제공될 수 있다.

노인에서 항암치료의 문제점

노인에서는 생리적 기능의 변화 및 동반되는 질병이 있는 경우가 많으므로 항암 치료가 가져올수 있는 이점(생명연장, palliation)과 치료의 부작용(삶의 질 문제)을 놓고 잘 저울질하여야 한다.

또한 노인 환자의 최종 진찰시 Table 2에 제시된 바와 같이 지남력과 기억, 약물복용, 체중변화, 신기능평가 등을 실시하여야 한다.

1. 노인에서 항암제 대사와 독성(Table 3)

노인에서는 신기능이 감소되므로 이에 대한 정확한 평가가 필요하다.

75세까지는 Cockcroft와 Gault의 공식이 크레아티닌 청소율 측정보다 더 정확하므로 이를 적용하는 것이

Table 2. Minimum suggested assessment of older cancer patients

Complete history and physical examination(including psychiatric, visual, and auditory problems)
Formal assessment of orientation and short-term memory
Detailed medication history
Obesity/cachexia, weight changes, brief dietary screening
Screening for frailty
Social support evaluation
Clearance of creatinine calculation
Patient's opinion(even limited)

Table 3. Alteration of anti-cancer drug metabolism in the old age

Renal function - Formula of Cockroft & Gault
Liver function : decrease of hydroxylation, dealkylation, reduction
induction of P450 : phenobarbital, Sex Steroid
inhibition of P450 : Cimetidine
drug distribution
hydrophilic drugs : ↓ V^D , ↑ pC
lipophilic drugs : ↑ V^D , ↓ pC , ↑ T1/2

바람직하다.

노인의 간기능은 hydroxylation, dealkylation, reduction 등 phase I 반응이 감소될 수 있다. 이는 p450 시스템에 의하는데 p450은 페노바비탈이나 sex steroid로 활성이 증가하고 cimetidine으로 활성이 감소된다. 한편 oxazaphosphorine(cyclophosphamide, ifosfamide)은 그 자체가 p450에 의해 active metabolite로 되기도 하고 대사되기도 한다.

노인에서는 약물분포 및 흡수에서도 차이가 나타나는데 지방이 체중의 15-30%까지 늘고 세포내 수분이 감소된다. 이에 따라 수용성 약물의 분포부피가 감소되고 최고 혈장 농도는 증가된다. 따라서 anthracycline계 약물의 심장독성이 증가된다. 반면 지용성 약물의 분포부피가 늘어나고 최고 혈장농도는 감소되며 최종 반감기는 연장된다.

또한 혈장 단백질의 감소로 salicylate나 probenecid를 사용하면 etoposide나 taxane 등 단백질 결합이 높은 약물의 단백질결합을 방해한다.

허약하거나 영양결핍인 노인에서는 골수독성이 예측 불가하게 일어난다. 또한 신경독성(말초신경 및 중추신경독성),이독성(ototoxicity)도 노인에서는 민감하게 나타난다.

2. 노인에서 용량결정의 원칙 (Table 3, 4)

항암제의 용량결정시에 고려할 사항은 환자의 기능상태와 신기능에 따라 독성이 비례한다는 점이며 그 외에는 확실한 것이 없다.

간기능 이상이 있는 경우 항대사약제, epipodophylotoxin, 알킬화제는 용량조절의 필요성이 없다. 혈청 bilirubin이 1.5mg/dl 이상인 경우에는 anthracycline과 anthraquinone을 50%로 조절해야 한다. 만일 3mg/dl 이상인 경우에는 약용량을 25%로 낮춘다. vinblastine이나 taxol은 anthracycline과 같이 조절한다.

Alkaline phosphatase와 transaminase가 동시에 상승된 경우 docetaxel의 용량은 통상 75%로 조절한다.

신기능의 평가시 75세 이하인 경우에는 Cockroft와 Gault의 공식에 따라 약을 조절한다.

Taxoid, doxorubicin, epirubicin 및 vinca alkaloid 등은 간기능만 좋으면 신기능이 안 좋은 경우라도 충분한 용량을 투여한다. VP-16, VM-26등은 간기능만 좋다면 신기능이 Cr 25-30ml라도 충분한 용량으로 투여할 수 있다.

Bleomycin, carmustine, cisplatin, cladribine, camptothecin, Ara-C, fludarabine과 ifosfamide는 Cr이 60ml/min까지는 사용할 수 있다.

항암제의 독성을 줄이기 위한 방법으로는 1) 세포보호제(cytoprotective agent)인 glutathione, amifostine 이나 dexrazoxane의 사용하거나 1) bolus보다 infusion 방

Table 4. Modifications of chemotherapy drug dosage according to renal clearance

	Creatine Clearance (mL/min)		
	≤ 60	≤ 45	≤ 30
Renal excretion			
Bleomycin	0.70	0.60	NR
carboplatin		Calvert's formula	
Carmustine	0.80	0.75	NR
Cisplatin	0.75	0.50	NR
2-Chloro-deoxy-adenosine		Not established	
Cytarabine*	0.60	0.50	NR
Dacarbazine	0.80	0.75	0.70
Fludarabine	0.80	0.75	0.65
Hydroxyurea	0.85	0.80	0.75
Idarubicin		Not established	
Ifosfamide	0.80	0.75	0.70
Melphalan	0.65	0.50	NR
Methotrexate	0.85	0.75	0.70
Hepatic excretion			
Doxorubicin			
Daunorubicin			
Epirubicin			
Vinca alkaloids			
Taxanes			
Mixed excretion			
Epipodophylotoxins			
Mitomycin C			

Table 5. Clinical characteristics of patients ≤ and > 60 years of age

	≤ 60 yrs(%)	> 60 yrs(%)
Advanced stage(III/IV)	64	68
Elevated serum LDH	41	39
Non-ambulatory performed status(2-4)	19	19
> 1 Extranodal disease site	30	30

식으로 항암제를 투여하거나 3) 매주 항암제를 투여하는 방식등이 있다.

glutathione은 방사선요법이나 cisplatin독성을 예방해주며 신독성, 신경독성이 예방된다.

amifostine은 cisplatin, carboplatin, mitomycin-C, paclitaxel의 독성을 예방해 주며 백혈구 감소도 예방된다. dexrazoxane은 free radical을 제거해 주므로 anth-

racycline에 의한 심장독성을 예방해 줄 수 있다.

노인에서는 항암제로 초래되는 DNA 손상의 수복이 감소되며 특히 5-FU에 대한 관용성이 감소된다. 일반적으로 항암제의 독성을 줄이는 방법으로는 복합요법보다는 단일 항암제를 사용하는 것이라 할 수 있다.

노인 악성림프종의 치료

Table 6. Prognostic factors for survival in international index patients

	Relative Risk	P Value
A. Patients of all ages		
Age(≤ 60 years v > 60 years)	1.96	$<.001$
LDH(\leq nl v $>$ nl)	1.85	$<.001$
Performance status(0, 1 v 2-4)	1.80	$<.001$
Stage(I /II v III/IV)	1.47	$<.001$
Extranodal involvement (≤ 1 site v > 1)	1.48	$<.001$
B. Patients ≤ 60 yrs of age		
Stage(I /II v III/IV)	2.17	$<.001$
LDH(\leq nl v $>$ nl)	1.95	$<.001$
Performance status(0, 1 v 2-4)	1.81	$<.001$

Table 7. Development of a prognostic factor model: The international index and age-adjusted index

Risk Group	Risk Factors	Distribution of Cases(%)	CR Rate(%)	RFS OF CRs(%)		Survival(%)	
				2-yr Rate	5-yr Rate	2-yr Rate	5-yr Rate
A. International Index (Patients of all ages)							
Low(L)	0, 1	35	87	79	70	84	73
Low-intermediate(LI)	2	27	67	66	50	66	51
High-intermediate(HI)	3	22	55	59	49	54	43
High(H)	4, 5	16	44	58	40	34	26
B. Age-Adjusted Index Applied to Patients≤60yrs of Age							
Low(L)	0	22	92	88	86	90	83
Low-intermediate(LI)	1	32	78	74	66	79	69
High-intermediate(HI)	2	32	57	62	53	59	46
High(H)	3	14	46	61	58	37	32
C. Age-Adjusted Index Applied to Patients> 60yrs of Age							
Low(L)	0	18	91	75	46	80	56
Low-intermediate(LI)	1	31	71	64	45	68	44
High-intermediate(HI)	2	35	56	60	41	48	37
High(H)	3	16	36	47	37	31	21

1. 노인 악성림프종의 예후

노인 악성림프종에 관한 연구 결과에 의하면 연령에 따른 림프종의 생물학적 차이는 없었다 (Table 5). Shipp 등에 의한 국제예후지표(Table 6)에 관한 연구로 노인에서의 공격적인 악성림프종의 예후가 매우 불량함이 잘 알려져 있다(Table 7). 특히 노령층의 low 및 low-intermediate risk 그룹의 경우 반응율에서는 젊은

층과 비견하거나 약간 낮지만 재발율이 높고 따라서 생존율이 훨씬 낮다(Table 7, Figure 1). 반면에 high-intermediate 혹은 high risk 그룹에선 60세 이하 및 이 상그룹 사이에 비슷한 장기생존을 나타낸다. Shipp 등은 노령층에 대한 화학요법시 용량조절이 흔하므로 CR 의 지속기간이 짧게 되었을 가능성을 제기하고 이들 그룹에서 항생제,조혈성장인자,혈소판투여를 하며 적극적인 치료를 시도할 필요성을 제기한다.

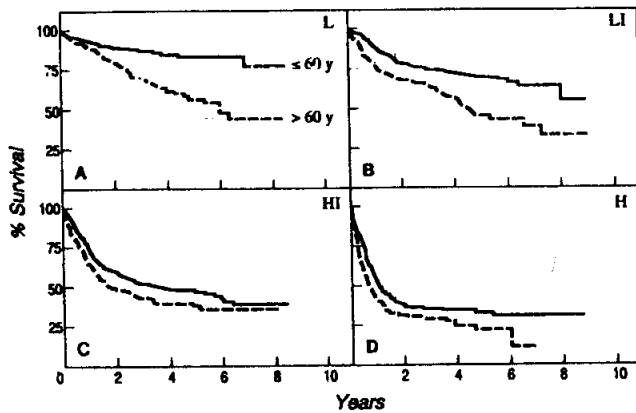


Figure 1.

악성림프종에서 사망률은 낮은 CR 율 및 높은 재발 율과 상관성이 있는데 재발과 관련된 인자는 병기,혈청 LDH,연령으로 이들은 CR 가능성에도 영향을 갖는 인

자들이었다.

국제 예후지표는 공격적인 조직형을 보이는 림프종의 연구에서 유도되었으나 저도의 림프종에서도 생존 및 재발의 예측에 정확하였다.

그 외에 치료와 연관된 예후인자로는 CR에 이르기까지의 기간이나 항암제의 용량강도가 유의하다.

노령층에만 국한되지 않고 어느 연령이나 의의가 있는 생물학적 인자로는 종양세포의 증식능(Ki-67), 림프종의 면역형(T-세포형일 때 나쁜 예후를 갖는다는 보고),MHC 분자표현의 상실, 혈청 세포부착인자인 CD44의 표현이 증가된 경우,혈청 beta 2-microglobulin의 증가,염색체 이상 및 bcl-2, c-myc 등의 유전자발현 등이 있다.

Table 8. Effect of G-CSF in elderly patients with LCNHL

Grade 3 & 4 Neutropenia(%)		Neutropenic Infections(%)		Response Rate(%)	
G-CSF	NO G-CSF	G-CSF	NO G-CSF	G-CSF	NO G-CSF
17	44	8	32	60	58

Table 9. Grade 3 and 4 neutropenia, treatment-related deaths, complete response, and survival of elderly Patients treated with chemotherapy for LCNHL*

Chemotherapy	No. of Patients	Age (years)	Growth Factor	NEU (%)	Infection (%)	TRD (%)	D/C or D/R(%)	CR (%)	Survival
VNCOP-B	350	60+	G-CSF	29	11	1.3	NR	58	24+
CNOP	76	60+	None	NR	NR	14	69	48	12
CHOP	72	60+	None	NR	NR	13	55	58	26
CHOP	15	60-69	GM-CSF	24	8	0	0	60	36+
	11	70+		73	42	20	35	64	36+
VMP	59	70+	None	50	21	7	54	25	14
CHOP	60	70+	None	48	21	5	35	48	26
CVP	218	70+	None	9	7	12	58	33	12
CTPV	226	70+	None	29	13	15	45	48	14
P-VEBEC	44	65+	G-CSF	22	4	0	NR	86	40
	54	65+	None	46	9	2	NR	64	25
POCE	63	65+	None	50	20	8	20	62	26
EMLPCMV	31	65+	None	25	25	0	10	64	NR
CHOP	20	70+	None	NR	NR	30	NR	45	13

* Large cell non-Hodgkin's lymphoma

2. 용량강도의 중요성

SWOG의 연구결과 용량을 조절하여 투여한 경우보다 최대용량을 투여한 군에서 완전관해가 높게 나타났다. 다른 연구에서도 최대 용량을 투여한 군에서 생존율과 독성이 젊은 층과 유사하였으나 림프종의 재발이나 다른 질병들로 인한 사망으로 5년 생존율이 짧게 나타났다.

캐나다와 덴마크 그룹의 연구에서는 노인층에서 항암제 독성으로 인한 사망률이 높게 나타났다. 이러한 이유로 독성이 낮은 치료를 받게 되는데 특이하게 O'Reilly 등의 연구에서는 "가벼운 치료"(epirubicin, Vincristine, CTX, etoposide, prednisolone)로 보다 공격적인 치료(MTX, doxorubicin, CTX, Vincristine, PD 및 Bleomycin)와 비견한 반응율을 얻었다.

Stanford 그룹에서 CHOP, M-BACOD, 또는 MACOP-B 치료 경험이나 LNH-84 레지멘의 치료경험은 공격적인 림프종에서 최적의 치료효과를 얻는 데는 Adriamycin이나 cyclophosphamide와 같이 가장 효과적인 약제를 일정한 용량강도 이상으로 사용해야만 한다고 사료된다. 또한 일부 고위험군 환자에서는 용량증대로 더욱 효과를 높일 수 있을 것으로 해석된다.

많은 연구결과를 종합할 때 용량강도가 높은 경우에 생존율이 높게 나타났다. 그러나 환자의 행동능력이 낮거나 병존하는 질환이 있거나 허약한(frail) 경우에는 저용량의 단축된 스케줄의 치료가 권장된다. 즉, 저용량을 매 주 투여한다든가 하는 것이다. 예를 들면 P/DOCE(doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, etoposide, prednisone) 요법으로 4년 FFS 41% 4년 OS 45%를 기록하였다.

3. 조혈성장인자의 사용

Zinzani 등은 VNCPB 요법을 70세 이상의 악성림프종에 실시하면서 G-CSF 사용 유무에 따라 비교 관찰한바 G-CSF 사용군에서 호중구 감소와 호중구 감소성 발열이 유의있게 낮게 나타났다. 그 외 다른 연구에서도 노령층에서 조혈성장인자의 사용으로 호중구감소 및 이로 인한 합병증이 낮게 나타났다. 이때 치료에 대한 반응율은 양군에서 동일하였다(Table 8, 9).

조혈성장인자를 처음부터 사용하는 것이 항암치료 후에 호중구감소가 일어난 다음에 사용하는 것보다 효과적인 경우는 호중구감소가 40% 이상에서 일어나는 경우였다. 즉 조혈성장인자는 무분별하게 사용하여서는 안되

나 1) 나이가 70세 이상인 경우 2) 노령의 환자로 과거에 화학요법을 받았던 경우 3) 골수의 세포충실도가 감소되었거나 골수침윤에 기인한 범혈구감소증이 있는 경우에는 처음부터 사용할 수 있다¹⁾.

결 론

노령에서의 림프종 치료는 전체적인 환자의 기능 파악과 예후인자에 대한 평가가 선행되어야 하며 이에 따라 치료의 목표를 수립하여야 한다고 생각된다. 즉 행동능력이 좋으며 동반 질병이 없는 경우에는 적극적인 화학요법을 시도해야 할 것이며 이때 필요한 경우 조혈성장인자나 혈소판수혈, 항생제 등을 적절히 사용하여 독성을 줄일 수 있을 것이며 amifostine과 같은 세포독성 예방약제의 효과도 연구되어야 할 것이다.

환자의 행동능력이 나쁘고 '허약한' 경우에는 고식적 목적의 단일 요법제를 시도하거나 지지요법으로 만족할 수밖에 없겠다.

REFERENCES

- 1) Cohen HJ: *Management of cancer in the older person. ASCO Educational Book p.339, 1999*
- 2) 보건복지부 : 한국 중앙 암등록사업 연례보고서 1998
- 3) WHO : 암정복을 위한 국가전략 한울 1996
- 4) Aapro MS: *Using cytotoxic chemotherapy agents in the elderly ASCO Educational Book p.341, 1999*
- 5) Balducci L : *Special problems of cancer management in older individuals. ASCO Educational Book p.346, 1999*
- 6) Shipp MA: *Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: who has "high risk" disease? Blood 83:1165, 1994*
- 7) Dixon D, Neilan B, Jones S: *Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma: the Southwest oncology group experience. J Clin Oncol 4:295, 1986*
- 8) Hoskins P, Ng V, Spinelli J, Klimo P, Connors J: *Prognostic variables in patients with diffuse large cell lymphoma treated with MACOP-B. J Clin Oncol 9:220, 1991*
- 9) d'Amore F, Brincker H, Christensen BE, et al: *Non-Hodgkin's lymphomas in the elderly. A study of 602 patients aged 70 or elderly from a Danish population-based registry. The Danish Lyeo-study group. Ann Oncol 3:379, 1992*
- 10) Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al: *A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's*

- lymphomas. *N Engl Med* 329:987, 1993
- 11) Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al: Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP vs CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 13:2530-2539, 1995
- 12) Gomez H, Mas L, Casanova L, et al: Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Identification of two age subgroups with differing hemologic toxicity. *J Clin Oncol* 16:2352-2358, 1998
- 13) Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al: CHOP is the standard regimen in patients 70 years of age with intermediate grade and high grade non-Hodgkin's lymphoma: Results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 16:27-34, 1998
- 14) Bastion Y, Blay J-Y, Divine M, et al: Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Disease presentation, response to treatment and survival-A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 15:2945-2953, 1997
- 15) Bastion M, Freilone R, Vitolo U, et al: The treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Feasibility and efficacy of an intensive multidrug regimen. *Leuk Lymphoma* 22:483-493, 1996
- 16) O'Reilly SE, Connors JM, Howdle S, et al: In search of an optimal regimen for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma: Results of a Phase II study of P/DOCE chemotherapy. *J Clin Oncol* 11:2250-2257, 1993
- 17) Young WA, Greco FA, Greer JP, et al: Aggressive non-Hodgkin's lymphomas in the elderly: An effective well-tolerated treatment regimen containing extended schedule etoposide. *J Natl Cancer Inst* 86:1346-1347, 1994
- 18) Armitage JO, Potter JF: Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 32:269-273, 1984
- 19) Greil R: Prognosis and management strategies of lymphatic neoplasia in the elderly. *Oncology* 55:189-217, 1998
- 20) Meyer RM, Browman GP, Samosh ML, et al: Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 13:2386-2393, 1995
- 21) American Society of Clinical Oncology: Recommendations for the use of hemopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 12: 2471-2508, 1994
- 22) Zinzani PL, Pavone E, Storti S, et al: Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to VNCOP treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 89:3974-3979, 1997
- 23) Lyman GH, Kuderer N, Greene J, et al: The economics of febrile neutropenia: Implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer* 34:1857-1864, 1998
- 24) Gaynor ER, Dahlberg S, Fisher RI: Factors affecting reduced survival of the elderly with intermediate and high grade Lymphoma Study-a randomized comparison of CHOP vs m-BACOD vs ProMACE-CytaBOM vs MACOP-B. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 13:1250a, 1994
- 25) Meyer RM, Browman GP, Samosh ML, et al: Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 13:2386, 1995
- 26) Epelbaum R, Haim N, Leviav M, et al: Full dose CHOP chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 34:87, 1995
- 27) Coiffier B: What treatment for elderly patients with aggressive lymphoma? *Ann Oncol* 5:873, 1994
- 28) Bertini M, Freilone R, Vitolo U, et al: P-VEBEC: a new 8-weekly schedule with or without rG-CSF for elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 5:895, 1994
- 29) McMaster ML, Johnson DH, Greer JP, et al: A brief-duration combination chemotherapy for elderly patients with poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 67:1487, 1991
- 30) Tirelli U, Zagonel V, Errante D, et al: A prospective study of a new combination chemotherapy regimen in patients older than 70 years with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 10:228, 1992
- 31) Martelli M, Guglielmi C, Coluzzi S, et al: P-VABEC: a prospective study of a new weekly chemotherapy regimen for elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 11:2362, 1993
- 32) O'Reilly SE, Klimo P, Connors JM: Low-dose ACOP-B and VABEC: weekly chemotherapy for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 9:741, 1991
- 33) O'Reilly SE, Connors JM, Howdle S, et al: In search of an optimal regimen for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma: results of a phase II study of P/DOCE chemotherapy. *J Clin Oncol* 11:2250, 1993