

고도진행성위암에서 Cytoreductive Surgery 및 복강내 온열화학요법의 유용성

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹연세암센터

노 성 훈·김 용 일·류 창 학
유 내 춘¹·정 현 철¹·민 진 식

= Abstract =

The Effectiveness of Cytoreductive Surgery with Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy(IPHC) for Far-Advanced Gastric Cancer

Sung Hoon Noh, M.D., Yong Il Kim, M.D., Chang Hak Yoo, M.D., Nae Choon Yoo, M.D.¹
Hyun Cheol Chung, M.D.¹ and Jin Sik Min, M.D.

Department of Surgery, ¹Yonsei Cancer Center,
Yonsei University College of Medicine

A prominent cause of death in patients with advanced gastric cancer is peritoneal metastasis or recurrence. There is no definite preventive surgery or treatment in such cases. Cancer tissue is more heat labile than normal tissue, and the administration of anticancer drugs interacts synergically with hyperthermia. The ability of anticancer drugs to eradicate the malignant cells is dependent not only on the dose of the antineoplastic drug but also on the number of tumor cells. Therefore, for success, the combination therapy of cytoreductive surgery and IPHC may be necessary in advanced gastric cancer. We performed this study to evaluate the toxicity and the clinical efficacy of IPHC in far-advanced gastric cancer and to assess the concentration of CDDP. Twenty one patients (11 females and 10 males) with gross serosal invasion (with or without peritoneal metastasis) underwent cytoreductive surgery and were treated with IPHC via hyperex-GHT-cpl (Green Cross Med. Corp. Korea) before closure of the abdominal wound. The IPHC was done using CDDP (200~400 mg/m²) and MMC (30~50 mg/m²) with 10 liters of normal saline as the perfusate. The peritoneal temperature during the IPHC was maintained at 42°C for 60 minutes. We used a modified peritoneal cavity expander to achieve free flow of the perfusate. The concentrations of the plasma and the perfusate were measured by atomic absorption spectrometry (Varian 300 A). Sixteen patients were stage IV, 3 were IIIb, and 2 were IIIa. The plasma concentration of CDDP was 1.8 ug/ml at 10 minutes after perfusion and reached a maximal concentration (MXC) of 3.6 ug/ml. The area under the time-concentration curve (AUC) of the plasma at the 48th hour after perfusion was 3031.1 ug.min/ml. At the 24th hour, the maximum concentration of CDDP in the perfusate was 16.2 ug/ml. The AUC of the perfusate was 1703.3 ug min/ml at the 24th hour and 1817.7 ug min/ml at the 48th hour. The ratio of AUC of perfusate and the AUC of the plasma were 0.92 at the 24th hour and 0.59 at the 48th hour. The postoperative complications were lymphatic leakage (2), pneumonia (1), and paralytic ileus (1). The most common drug-related complications of IPHC were anemia (WHO grade I), hematuria, leukopenia, jaundice, and thrombocytopenia in such order. These side effects were eliminated by conservative treatment within 4 weeks postoperatively. We could not determine the long term survival rate because of the short follow up period. However, the mean survival of the cases was about 12.0 months. The three deaths among the resected cases were due to extraperitoneal recurrences. The combination therapy of IPHC and cytoreductive is available for clinical use with a high AUC, high

intraperitoneal CDDP concentration with a reasonable plasma concentration and has no threatening complications or mortality.

Key Words: Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy, Cyto-reductive surgery

서 론

측정, 비교함으로써 임상적 유용성 및 타당성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

진행성 위암의 치료로써 원발암 및 영역림프절을 절제한후 항암화학요법, 면역요법, 방사선요법⁷⁾ 등을 병용하는 다병합치료로 생존율을 향상시킬 수 있으나, 주위장기 침습이나, 원격전이⁴⁾가 있는 경우나 재발위암¹⁾의 경우 치료가 어렵고 예후^{3,6)}도 불량하다. 과거에는 복막전이나 주위장기로의 침습이 있는 경우 위공장문합술이나 장관내 영양공급을 위한 공장루조성술 등과 같은 보존적 술식을 주로 시행하였다. 최근에는 원발암이 주위장기로 침습이 있는 경우 수술전 항암요법^{3,12)}을 시행하여 절제율을 높이고, 복막전이⁴⁾가 있는 경우에는 원발 및 전이병소를 절제한후 병합치료⁸⁾를 시행함으로써 보존적 치료나 고식적 절제를 시행한 경우보다 장기 생존을 보고^{3,16,17,38)}하고 있다. 세포를 고온으로 처리하면 세포막의 단백질 합성이 저해되고, 기존단백질의 변성¹⁹⁾이 일어나는데 암세포의 경우 정상세포에 비해 저산소 및 낮은 pH의 환경을 갖고 있어 고온에 의해 더욱 민감한 반응¹⁹⁾을 보인다. 따라서 온열요법시 종양세포는 정상세포에 비해 치사효과가 크며, 적절한 항암약물을 첨가하면 상승된 항암효과(synergic effects)를 기대할 수 있다. Koga^{28,29)}, Fujimoto^{13,14)}, Yonemura^{38,39)}은 진행성 위암환자에서 온열화학요법을 시행함으로써 복막전이 및 재발을 줄이고 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고하였고, Gilly¹⁸⁾은 온열화학요법을 병행한 수술후 사망률 및 합병증이 일반적인 위암술식에 비하여 높지 않음을 보고하였다. Koga²⁹⁾도 온열화학요법후의 합병증이 대조군에 비해 차이가 없어 안전한 치료방법임을 보고하였다. 저자들은 복막전이⁴⁾가 있거나 복막재발의 가능성이 높은 진행성 위암환자 21예에서 원발 및 전이병소를 가능한한 적극적으로 제거하는 cyto-reductive surgery와 복강내 온열화학요법을 시행하였기에 이들의 임상경과 및 합병증을 알아보고 온열화학요법시 사용한 CDDP (cisplatinum)의 혈중 및 관류액내의 농도를

1995년 3월부터 1995년 8월까지 원발 또는 재발 위암이 장막까지 침습하거나 복막 혹은 복강내 장기로 전이가 동반된 환자를 대상으로 피험자의 선정기준(Table 1)에 따라 대상환자를 선정하여 복강내 온열화학요법을 시행하였다. 방법은 원발병소와 전이병소를 가능한한 적극적으로 절제한 후 hyperex-GHT-cpl (Green Cross Med. Corp. Korea)를 이용한 관류를 시행하였고, 항암약제는 분자량이 크고 복막제거율(peritoneal clearance)이 낮은 CDDP (200~400 mg/m²)와 Mitomycin C (30~50 mg/m²)를 사용하였다(Table 2, 3). 관류액은 등장도의 생리식염수를 사용하였고 관류액의 흐름을 원활하게 유지하기 위해 복강확장기(peritoneal cavity expander, Fig. 1)를 설치하였다. 약제의 기화를 방지하기 위해 복강확장기의 상부에 탈착식 덮개를 설치하여 개폐혼용방식으로 60분간 관

Table 1. Criteria for selection of patients

1. 병변이 복강내 또는 골반강내에 국한됨
2. 수술전 항암요법을 시행한 경우 마지막 항암제 투여후 4주이상 경과
3. 연령: 75세 이하
4. 운동능력이 0~2 (ECOG 기준)
5. 예상수명이 3개월 이상
6. 골수 기능
 - 1) 혈색소: 10.0 g/dl 이상
 - 2) 백혈구: 4,000~10,000/mm³
 - 3) 혈소판: 100,000/mm³ 이상
7. 신장기능

: creatinine; 1.5 mg/dl 이하 or Ccr; 65 ml/min 이상
8. 간기능
 - 1) SGOT/SGPT: 10~42 IU/ml
 - 2) Total bilirubin: 0.2~1.2 mg/dl

Table 2. Clinicopathological characteristics of patients

No.	Sex	Age	Wt.(Kg)	BSA(m ²)	Dx	TNM	Stage	sCEA/pCEA	SR(mo)	Name of Op.
1.*	F	47	60	1.6	Recur St Ca	P3/H0	IV	0.6/-	16	Abd wall mass excision & bypass
2.	F	53	52	1.5	Stomach Ca	T3N2M1 (P1/H0)	IV	0.8/0.5	18	PSG Peritonectomy
3.	M	62	56	1.6	Stomach Ca	T4N2M0	IV	106/28.5	12	PSG
4.*	M	53	52	1.6	Stomach Ca	T4N3M0	IV	217.7/400	4	PSG
5.*	F	35	47.5	1.5	Stomach Ca	P3/H0	IV	0.1/58.8	9	O & C
6.	M	55	65	1.8	Stomach Ca	P3/H1	IV	1.7/0.1	12	PSG,T-meso Resc. Cholecystectomy Wedge Resc. of liver Peritonectomy
7.*	F	54	35	1.3	Recur St Ca	P3/H0	IV	6.0/-	6	O & C
8.	M	59	56	1.6	Stomach Ca	T4N3M0	IV	18.2/-	9	PSG
9.	F	49	59	1.6	Stomach Ca	T3N2M0	IIIb	98.6/7.6	19	RSG
10.*	F	31	47	1.5	Recur St Ca	P2/H0	IV	-/94.8	8	Rt.SO
11.*	M	53	55	1.6	Recur St Ca	P0/H0	IV	5.3/5.3	7	PTG Seg.Resc. of small & large bowel Dist. pancreatotomy O & C
12.*	F	31	74	1.8	Stomach Ca	P3/H0	IV	1.1/5.8	9	O & C
13.	F	32	56	1.5	Krukenberg	T3N2M1 (P3/H0)	IV	0.1/55.7	14	PSG, TAH & Lt.SO Peritonectomy
14.	M	47	54	1.6	Stomach Ca	T3N1M0	IIIa	0.6/0.1	18	RSG
15.	M	69	60.5	1.7	Stomach Ca	T3N1M0	IIIa	5.0/0.2	17	RSG
16.	M	40	66	1.8	Stomach Ca	T3N2M0	IIIb	5.0/0.2	17	RSG
17.	M	57	65	1.7	Stomach Ca	T4N2M0	IV	2.3/4.2	13	PSG
18.	M	48	68	1.8	Stomach Ca	T3N3M0	IV	0.1/0.2	12	PTG, Splenectomy
19.	F	31	58	1.7	Stomach Ca	T3N2M0	IIIb	0.4/1.2	17	RSG
20.*	F	32	50	1.5	Stomach Ca	P3H0	IV	111/400	7	O & C
21.*	F	49	68	1.7	Stomach Ca	T4N3M1 (P1/H0)	IV	6.5/-	9	PTG, Splenectomy Dist.Pancreatotomy

BSA; Body Surface Area, P; peritoneal metastasis, H; hepatic metastasis

SR(mo); survival months, sCEA; serum CEA, pCEA; ascites CEA,

St; stomach, Abd; abdominal, recur; recurrent, *; death

RSG; radical subtotal gastrectomy, RTG; radical total gastrectomy

PSG; palliative subtotal gastrectomy, PTG; palliative total gastrectomy, Dist; distal

T-meso; transverse mesocolon, Seg; segmental, Resc; resection, SO; salpingoophorectomy

O & C; open & closure, TAH; transabdominal hysterectomy.

류시켰으며 관류액의 속도는 700 ml/분으로 유지하였다. 관류액의 주입관은 복강상부(횡격막하부)에, 배액관은 골반강에 위치시켰고, 장간막에 의한 관류액의 흐름의 장애 및 저류되는 관류액의 양을 최소

화하기 위해 복강내에 손을 넣어 간헐적으로 저어 주었다. 복강확장기가 설치된 상태에서 복강내 관류액의 양은 약 7000 ml, 복강내 관류액의 온도는 42°C로 유지시켰다. 수술중 6개의 전자온도계를 이

Table 3. Dosage of drugs, amount of perfusate and drained exudate and perfusion time during IPCH in all patients

No.	Drug	Dosage(mg)	Perfusate(L)	Perfusion time(min)	Exudate(cc)
1.	CDDP	200	10	60	2230
2.	CDDP	200	10	60	1830
3.	CDDP	200	10	60	1100
4.	CDDP	300	10	60	1439
5.	CDDP	300	10	60	2156
6.	CDDP	300	10	60	2340
7.	CDDP	400	10	60	1689
8.	CDDP	400	10	60	4522
9.	CDDP	400	10	60	2804
10.	CDDP	400	10	60	1360
11.	CDDP/MMC	300/30	10	60	1216
12.	CDDP/MMC	300/30	10	60	2975
13.	CDDP/MMC	300/30	10	60	3058
14.	CDDP/MMC	300/40	10	60	3482
15.	CDDP/MMC	300/40	10	60	5548
16.	CDDP/MMC	300/40	10	60	693
17.	CDDP/MMC	300/40	10	60	1033
18.	CDDP/MMC	300/50	10	60	609
19.	CDDP/MMC	300/50	10	60	3772
20.	CDDP/MMC	300/50	10	60	2225
21.	CDDP/MMC	300/50	10	60	1325

를 중복설치하여 관류액의 온도를 일정하게 유지하도록 하였다. 전예에서 CDDP의 농도측정을 위한 검체의 채취는 혈중, 뇨 및 관류액에서 온열화학요법이 시작된 시점에서 48시간까지 일정한 간격으로 15회 시행하였다. 혈중, 뇨, 관류액의 CDDP 농도는 검체 1 ml에 HNO₃ 1 ml를 첨가한후 표준물 첨가법에 의해 미불꽃 원자흡수 분광기(Varian 300 A atomic absorption spectrometry)로 측정하였다. 수술후 1주간격으로 말초혈액, 혈청전해질, 간기능 및 뇨검사를 시행하였고 수술후 7일에 24시간 creatinine clearance (Ccr)를 검사하여 수술전 검사치와 비교하였다. 수술후 보조화학요법으로 복강내(12예) 혹은 정맥내(9예) 항암제 투여를 시행하였으며 약물과 관련된 합병증의 평가는 WHO 분류법을 이용하였다.

Fig. 1. Peritoneal cavity expander.

결 과

용하여 식도, 횡격막하부, 골반강, 주위 관류관, 배액 관류관 및 가열수조의 온도를 지속적으로 측정하였고, 좌측 횡격막하부 및 골반강에는 알콜온도계

대상환자의 성별분포는 남자 10예, 여자 11예였고, 평균연령은 46세였다. 대상환자중 17예가 진행성 원

Table 4. Total concentration of CDDP in plasma and perfusate

Time(min)	0	10	20	30	40	50	60	80
Plasma	0	1.8	2.7	2.8	3.0	3.6	3.5	3.5
Perfusate	0	16.2	12.9	11.9	12.2	11.2	9.3	9.3
Time(min)	100	2h	4h	8h	12h	24h	48h	
Plasma	2.8	2.7	2.2	1.4	1.2	0.8	0.8	(ug/ml)
Perfusate	3.7	1.8	1.1	0.5	0.3	0.2	0.1	(ug/ml)

h; hour

Concentration of CDDP (mean ± standard deviation): plasma 2.2 ± 1.1 ug/ml
 perfusate 6.0 ± 5.9 ug/ml

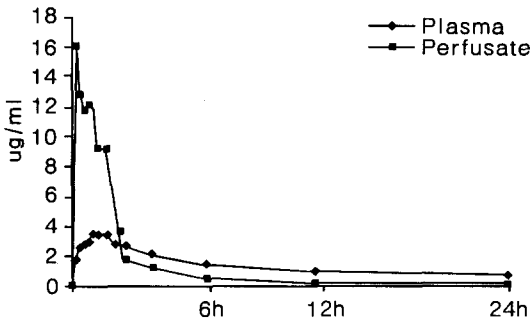


Fig. 2. CDDP concentration of plasma and perfusate according to time.

발암이었고 재발암이 4예였다. 조직형은 인환세포암 7예, 저분화선암 7예, 고분화선암 3예, 미분화선암 2예, 중등도 분화선암 및 점액선암이 각각 1예였다. 병기는 IV기 16예, IIIB기 3예, IIIA기 2예였고, 15예에서 원발병소의 절제가 가능하였으며, 2예는 재발암에 대한 cytoreductive surgery, 나머지 4예는 병소의 절제가 불가능하였다. 원발 및 전이병소의 절제가 가능하였던 15예중 장기의 합병절제 또는 복막전이암의 제거술이 시행되었던 경우가 6예였다 (Table 2). 온열화학요법시 사용된 CDDP의 복강 관류액내의 총농도(concentration of total form)는 약물이 투여된 최초 10분에 평균 16.2 ug/ml로 가장 높았으며, 혈중에서는 관류시작 10분에 1.8 ug/ml였고 관류가 진행되는 동안 계속 상승하여 관류시작 50분에 최고농도(maximal concentration, MXC) 3.6 ug/ml에 도달후 관류가 끝나는 60분에 3.5 ug/ml로 점차

Table 5. MXC, AUC and excretion amount of CDDP

	24h	48h
Perfusate		
MXC(ug/ml) : 16.18		
AUC(ug.min/ml)	1703.3	1817.7
Plasma		
MXC(ug/ml) : 3.57		
AUC(ug.min/ml)	1861.8	3031.0
AUCp/AUCv	0.92	0.59
Excretion amount(mg)		7.59

MXC; maximum concentration

AUC; area under the concentration time curve

p; perfusate, v; plasma, h; hour

감소하여 48시간째 0.8 ug/ml 이었다(Table 4, Fig. 2). 약물의 지속적인 효과의 지표인 area under the time concentration curve (AUC)는 복강내 관류액의 경우 24시간에 1,703.3 ug min/ml, 48시간에 1,817.7 ug min/ml였고, 혈중의 경우 24시간에 1,861.8 ug min/ml, 48시간에 3,031.1 ug min/ml로, AUC의 복강내 관류액과 혈중의 비는 24시간에 0.92, 48시간에 0.59였다. 최초 관류시점부터 48시간까지 소변으로 배설된 CDDP의 총량은 평균 7.6 mg이었다(Table 5). 대상 환자 전에서 1996년 12월까지 추적조사가 가능하였으며 평균 생존기간은 12.0개월(4~19개월)이었다. 사망은 9예에서 있었으나, 수술후 30일 이내의 사망은 없었다. 사망환자중 3예는 원발암의 절제가 가능하였던 경

Table 6. Postoperative complications

Complication	No. of Patients
Operation related	
pneumonia	1
ileus	1
chyle leakage	2
Drug related	
anemia	10
hematuria	8
leukopenia	3
hyperbilirubinemia	2
thrombocytopenia	1

Postoperative Mortality: 0

우로 사망원인은 원격전이(뇌: 1예, 폐: 1예)와 수술 후 항암약물치료중에 발생한 패혈증(1예)이었다. 사망한 나머지 6예는 원발암의 절제가 불가능했던 경우였다(Table 2). 수술 및 온열화학요법과 관련된 사망은 없었고, 수술과 관련된 합병증은 림프액유출(2예), 폐렴(1예) 및 장폐쇄(1예) 등 이었다. 약물과 관련된 합병증은 빈혈(10예), 혈뇨(8예), 백혈구감소증(3예), 황달(2예), 혈소판감소증(1예) 등이었으며(Table 6) 합병증이 있었던 예는 보존적 치료로 수술후 4주 이내에 모두 회복되었다.

고 찰

원발성 진행암 및 재발암의 치료시 주위장기의 침범이나 복막전이가 있는 경우 그 치료가 상당히 어렵고 예후도 매우 불량하다. Koga²⁹⁾와 Sugarbaker³⁶⁾은 복강내 악성종양의 확산에 대한 예측인자로 원발암의 장막 침윤정도, 조직학적 분화도, 암세포의 림프계 및 혈관계 침윤, 근치적 수술의 유무 등을 들었고, Sugarbaker³⁶⁾은 수술적으로 만족스러운 cytreductive surgery는 잔여암의 최대직경이 2.5 mm 이하일 때라고 하였다. 복막전이나 재발암을 효과적으로 치료하기 위해서는 Koga²⁹⁾등이 언급한 예측인자와 위암 전이시기전에 대한 폭넓은 이해가 필요하며 항암약물요법시 종양세포에 항암약제가 얼마나 효과적으로 전달되느냐가 고려되어야 한다. 복막은 복강과 혈류를 분리하는 간벽으로 peritoneal meso-

thelium, interstitium, mesenteric capillary cell 등으로 구성된다. 복막면은 직경 $4.5 \sim 6 \times 10^{-9}$ m 정도의 작은 크기의 수많은 pore ($4 \sim 7 \times 10^9/cm^2$)를 갖고 있으며 이들 pore의 총면적은 약 $90 cm^2$ 로 전체 복막면의 0.5%에 해당한다. pore는 mesothelial cell과 내피세포 간의 cleft이며 이를통해 물과 분자량이 작은 용질의 이동한다. 복막면에는 비교적 큰 pore가 있는데 이는 작은 pore에 비해 크기는 20배, 숫자는 1/6,000 정도가 되며 분자량이 큰 용질의 이동에 적합하다. 복강내로 투여할 수 있는 항암제의 용량은 정맥내로 투여할 수 있는 양의 12~3000배까지 가능^{10,11,35)} 하며, 전신투여시 보다 혈중 최고농도가 낮으므로 전신적 부작용 및 합병증이 일반적으로 적다. 정주 투여시에는 지속적인 고혈중농도를 유지할 수 없는 반면 복강내 항암요법의 경우 복강내 잔류약제의 흡수로 인한 지속효과를 기대할 수 있고 복강내에 존재하는 암세포에 약제가 직접 접촉함으로써 치사 효과를 일으킨다. 또한 이미 착상된 간전이의 경우 전이세포의 주요 혈류공급은 간동맥의 분지로부터 받게되나 착상전 유리암세포의 경우 원발암으로부터 이탈한 암세포가 혈관내로 침습한후 간문맥을 통해 이동하게 되므로 이 시기에는 간문맥이 주혈류 공급원이다. 따라서 복강내로 화학요법을 실시할 경우 약제가 주로 내장측 장막을 통해 흡수되어 간문맥을 통해 순환하므로 문맥내 유리암세포에 대한 항암효과¹⁰⁾로 간전이 방지와 전신적 효과를 기대할 수 있다. 복강내 약제의 투여시 고려해야 할 점으로는 약제의 선택과 투여시기이다. Dedrick⁸⁾은 복강내로 주입한 약제의 제거(clearance)는 분자량의 square root에 반비례 함을 보고하였고, 복강내로 투여할 항암약제의 선택에 대해 다음과 같은 지침을 제시하였다. 1) 약제가 포함된 용액을 다량 사용함으로써 복막과 충분히 접촉하도록 해야하고, 2) 약제의 전신적인 독성을 막기위해 약제의 body clearance가 복강내 제거에 비해 높아야 하며, 3) 약제의 조직 침투력에 제한이 있으므로 잔류암의 크기가 작아야 하고, 4) 간이나 신장대사에 이상을 초래할 수 있는 약제를 가능한한 같이 투여하지 말아야 하는 것 등이다. Meyer³¹⁾은 복강내 투여 항암제의 복막제거는 지용성의 정도(lipid solubility) 및 분자량에 따라 영향을 받는다고 하였다. 따라서 현재 사용되고 있는 대부분의 항암제가 수용성이므로 분자량이 복막제거에

중요하다. 복강내 항암요법시 이상적인 항암제의 조건은 1) 전신요법(혈중투여)보다 고농도 항암제의 복강내 투여가 가능해야 하고, 2) 복강내로 투여 가능한 농도에서 종양에 반응이 있고, 3) 복강내 장기에 독성이 없으며, 4) 전신요법에 사용되는 약제와 교차반응이 없는 것이어야 한다. 복강내 온열요법을 병합하는 경우는 약제와 상승 항암효과가 있는 것을 선택함이 중요하다. 동물실험 및 임상실험에서 이와 같은 효과가 증명된 약제로는 adriamycin, BCNU, mitomycin C, cis-diamminedichloro-platinum (CDDP)등^{21,27,31,37}이 있다. 최근 복막전이 있는 진행위암의 치료로 노등³⁾은 복강내 조기항암요법을, 김등²⁾, Koga등^{28,29)}, Fujimoto등^{13,14)}, Yonemura등^{38,39)} 및 그의 많은 연구^{16,17,20)}등은 복강내 온열화학요법을 시행하여 좋은 결과를 보고하였다. 복강내로 시행하는 항암요법 및 온열화학요법의 시기는 수술후 유착이 발생하기 전인 수술중 또는 수술직후가 이상적이다. 그 이유는 약제가 고르고 원활하게 분포하게 되어 잔여 암세포를 치사시키고, 복막을 통해 약제가 흡수되어 전신적 항암효과를 얻을 수 있기 때문이다. 종양세포는 낮은 산도(low pH)와 저산소상태(hypoxic state)²⁴⁾를 보이므로 온열치료에 민감하다. 특히 복강내 온열화학요법은 항암제와 열에 의한 암세포의 치사효과^{23,25,29)} 뿐만아니라 복강세척을 통한 유리암세포의 제거가 가능하며, 열에 의한 세포막의 투과력을 증대시켜 항암제에 대한 내성³⁴⁾을 줄이고, 손상된 암세포의 복구기전을 저해²²⁾하며, 온도에 따른 약제의 효과증대^{23,37)}가 있어 항암약제와 열치료의 병합은 많은 장점^{20,21,37)}을 갖는 치료법이라 하겠다. 이런 열병합치료시 중요한 점은 창상과 문합부의 치유과정이나 정상장기에 영향이 없으면서 암세포의 치사효과를 기대할 수 있고, 또한 항암제를 같이 투여할 경우 상승된 항암효과를 기대할 수 있는 이상적인 온도를 유지하는 것이다. 복강내 온열치료의 효과는 복강내 온도 및 노출시간에 비례⁹⁾하게 되는데 적정온도에 대해서는 보고자^{14,15,28,32)}에 따라 다소 차이가 있다. Shimizu등³³⁾은 온도상승 및 항암제 투여량에 따라 문합부의 breaking strength가 증가하고, 장폐색이나 복막염의 빈도가 증가한다고 보고하였고, Gilly등¹⁸⁾은 복강내 장막이 전될 수 있는 온도를 43°C에서 1시간으로 보고하였다. Yonemura등³⁸⁾은 복강내 온도를 44°C 이

상으로 유지시킨 경우 장천공을 경험하였으며 소장의 손상을 피하기 위해서는 복강내 온도를 42~43°C로 유지해야 한다고 하였다. Teicher등³⁷⁾은 MMC를 이용한 온열화학요법에서 MMC의 활성도가 42°C에서 가장 높음을 관찰하여 항암제의 상승효과를 극대화할 수 있는 적정온도가 42°C라고 보고하였다. 저자들은 비교적 분자량이 크고 복막제거율이 낮아 지속적인 복강내 항암효과를 기대할 수 있는 MMC와 CDDP³⁰⁾를 주입하여 복강내 온열화학요법을 시행하였고 복강내 온도를 42°C 내외로 유지하려고 하였으며 43°C 이상으로 상승하지 않도록 하였다. 적정한 온도를 유지하기 위해 전자온도계 및 알콜온도계를 중복설치하여 복강내의 부위에 따른 온도의 상승 및 하강시 관류액의 속도 및 가열수조의 온도를 조절하여 온도를 유지하였으나 다소 어려움이 있었다. 저자들의 경우 복강내 온도를 42°C로 유지하기 위한 가열 수조의 온도는 46°C였고 복강내 관류액의 흐름속도는 평균 700 ml/분이었으나 관류관의 길이와 직경 및 수술실내 온도에 따라 다소 차이가 있어 상황에 따른 적절한 조치가 필요하였다. 향후 일정한 복강내 온도를 유지하기 위해서는 관류관의 길이, 직경, 관류속도, 실온 및 수조 가열방식에 따른 온도변화에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 복강전체의 고른 온도분포를 위해서는 관류액의 흐름이 원활하도록 함이 중요한데 장간막은 관류에 영향을 주는 요인으로 이를 줄이기 위해 개폐혼용방식의 복강확장기를 이용하여 간헐적으로 관류액을 직접 손으로 저어주었고, 관류중에는 덮개를 폐쇄하여 기화된 항암제가 수술팀에게 노출되지 않도록 하였다. 복강내로 고온의 관류액을 순환시킴으로써 생기는 문제로는 전신적인 체온의 상승이 있다. 이의 방지를 위해 시술중 ice mattress나 ice blanket 등을 사용한 보고¹⁵⁾가 있는데 저자들의 경우 특별한 조치없이 식도관내로 측정된 core temperature가 38.5°C 이상으로 상승하지는 않았고, 체온이 상승하는 경우 수술실내의 냉방기를 가동하고 환자몸에 얼음주머니를 대줌으로써 체온을 유지할 수 있었다. CDDP의 최고농도(maximal concentration, MXC)는 관류시작 10분에 16.2 ug/ml였고, 혈중농도는 관류후 50분에 3.6 ug/ml로 가장 높았다. 잔류효과의 지표인 area under the concentration

time curve (AUC)는 복강내 관류액의 경우 24시간에 평균 1703.3 ug min/ml, 48시간에 1817.7 ug min/ml 이었고, 혈중(plasma)의 AUC는 24시간에 1861.8 ug min/ml, 48시간에 3031.0 ug min/ml 이었다. 이는 저자들과 유사한 용량의 CDDP를 이용한 Fujimura 등¹⁰⁾의 보고와 비교할 때 관류액 및 혈중의 MXC와 AUC가 모두 저자들의 경우에서 높은 결과를 보였는데 이는 저자들의 경우 CDDP의 용량이 상대적으로 많았기 때문으로 사료된다.

추적기간이 짧아 장기생존에 대한 효과는 알 수 없으나 평균 생존기간이 12.0개월로 복막이나 복강내 원격장기로의 전이가 동반된 고도의 진행위암 환자의 대부분이 6개월 이내에 사망하는 것을 고려할 때 팔목할만한 치료효과가 있는 것으로 사료된다. 원발암의 절제가 가능하였던 예중 사망한 3예는 복강의 원격장기의 재발에 의한 사망으로 진행위암의 일반적인 재발양상인 복막재발이나 국소재발과는 달랐다. 그외 사망한 6예는 병소의 절제가 불가능했던 환자들로서 고도진행성 위암환자의 치료시 충분한 cytoreductive surgery의 선행없이는 복강내 온열화학요법의 효과를 기대할 수 없을 것으로 사료되었다. 수술과 관련된 합병증으로는 림프액 유출 2예, 폐염 1예, 장폐쇄 1예가 있었으나 모든 예가 대증적 치료로 회복되었고, 문헌에 보고³⁸⁾되는 장점막층의 괴사나 창상치유의 지연으로 인한 장천공이나 문합부 유출은 없었다. 약물과 관련된 합병증으로 가장 많았던 빈혈은 온열화학요법을 시행한 환자의 약 반 수에서 발생하였으나 대부분 2~4주에 회복되었고, 그외 혈뇨, 백혈구 감소증, 고빌리루빈증 및 혈소판 감소증이 있었으나 전신증세의 호전과 더불어 회복되었다. 결론적으로 고도진행성 위암 환자의 치료를 위해 적극적인 cytoreductive surgery후 시행하는 복강내 온열화학요법은 비교적 안전하고 효과적인 치료법이라고 생각되며 향후 더 많은 환자를 대상으로 전향적인 장기간의 추적조사와 약제의 선택, 용량, 및 적정온도에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 1995년 3월부터 8월까지 21예의 원발성 또는 재발위암이 장막까지 침습하거나 복막 혹은

복강내 장기로 전이가 동반된 환자를 대상으로 적극적인 cytoreductive surgery 및 복강내 온열화학요법을 시행후 임상경과, 합병증 및 항암약물의 농도를 측정함으로써 다음의 결론을 얻었다. MMC 및 CDDP를 이용한 복강내 온열화학요법시 열치료 및 고농도의 약물로 인해 우려되었던 수술 또는 약물과 관련된 합병증은 수술후 2~4주 내에 회복되었고, 수술후 30일 이내 조기 사망에는 없어 비교적 안전한 술식으로 사료된다. 저자들의 경우 비교적 높은 AUC를 보여 지속적인 복강내 항암효과를 기대할 수 있으며, 대상환자의 수는 아직 적지만 원발암의 절제가 가능하였던 경우에서 사망한 예가 복강내 재발이 아닌 원격장기로의 전이에 의한 사망이어서 진행암의 주 재발양상인 복막재발이나 국소재발과는 차이를 보였다. 향후 고도의 진행성 위암이나 재발위암에서 적극적인 원발병소 및 전이병소의 절제후 복강내 온열화학요법을 시행함으로써 생존율의 향상을 기대할 수 있으며 향후 효과적인 약제의 선택 및 장기간의 추적관찰을 통해 치료의 개선을 꾀할 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) 김용일, 노성훈, 이우정, 민진식: 위암의 근치적 절제후 재발한 환자의 재발양상 및 예후에 관한 연구. *외과학회지* 50: 467, 1996
- 2) 김진영, 박은섭, 박승곤, 송광채, 홍성기, 위선복, 박길영, 정창우, 신미경: 진행위암 수술후 복막전이를 예방하기 위한 복강내 온열관류요법의 안정성 및 효과에 대한 예시 고찰. *외과학회지* 43: 176, 1992
- 3) 노성훈, 손병호, 민진식: 복막전이가 동반된 위암의 치료. *외과학회지* 49: 77, 1995
- 4) 노성훈: 위암의 복막전이 및 복막재발. *연세의학* 1: 43, 1994
- 5) 라기혁, 김용일, 노성훈, 김영진, 김호근, 민진식: 진행성 위암에서 수술전 화학요법이 병기 저하에 미치는 효과. *외과학회지* 49: 913, 1995
- 6) 이강영, 김용일, 노성훈, 민진식: 비절제 위암의 예후 및 삶의 질에 관한 연구. *대한암학회지* 28: 35, 1996
- 7) Abe M, Nishimura Y, Shibamoto Y: Intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *World J Surg* 19: 554, 1995
- 8) Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr: Pharmacokinetics rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer*

- Treat Reports 62: 1, 1978
- 9) Dewhirst MW: Animal modeling and thermal dose. Radiologic Clinics of North America 27: 509, 1989
 - 10) Douglass HO: Rationale for the intraperitoneal approach to surgical adjuvant chemotherapy of gastric cancer. Management of gastric cancer. ed. P. Sugarbaker Kluwer academic publisher. 1991
 - 11) Ensminger WD: Regional chemotherapy. Semin Onco 20: 3, 1993
 - 12) Fink U, Stein HJ, Schuhmacher C, Wilke HJ: Neo-adjuvant chemotherapy for gastric cancer: Update. World J Surg 19: 509, 1995
 - 13) Fujimoto S, Kokubun M, Shrestha RD, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C, Takahashi M, Okui K: Prevention of scald injury on the peritoneo-serosal surface in advanced gastric cancer patients treated with intraperitoneal hyperthermic perfusion. Int J hyperthermia 7: 543, 1991
 - 14) Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C, Ohta M, Takahashi M, Kitsukawa Y, Mizutani M, Chikenji T, Okui K: Positive result of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer. Ann Surg 212: 592, 1990
 - 15) Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Kokubun M, Shrestha RD, Kiuchi S, Konno C: Metabolic changes in cimetidine treatment for scald injury on the peritoneo-serosal surface in far-advanced gastric cancer patients treated by intraperitoneal hyperthermic perfusion. Jpn J Surg 23: 396, 1993
 - 16) Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirono Y, Sahara H, Ninomiya I, Matsumoto H, Tsugawa K, Nishimura G, Sugiyama K, Miwa K, Miyzaki I: Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: Randomized controlled study. World J Surg 18: 150, 1994
 - 17) Fujimura T, Yonemura Y: Chemohyperthermic peritoneal perfusion and subtotal peritonectomy for peritonitis carcinomatosa in gastroenteric cancer. Jpn J Cancer Chemo 22: 1610, 1995
 - 18) Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Panteix G, Manchon M, Rochette A, Peix JL, Baulieux J, James I, Brailion G: Tolerance of intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C: invivo study in dogs. Int J Hyperthermia 8: 659, 1992
 - 19) Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salie B, Bienvenu J, Burgard G, Guibert B, Banssillon V, Brailion G: Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. Hepatogastroenterol 41: 124, 1994
 - 20) Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N: Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Cancer 73: 2048, 1994
 - 21) Hahn GM: Potential for therapy of drugs and hyperthermia. Cancer Res 39: 2264, 1979
 - 22) Hahn GM: Metabolic Aspect of the role of hyperthermia in mammalian cell inactivation and their possible relevance to cancer. Cancer Res 34: 3117, 1974
 - 23) Herman TS, Teicher BA, Collins LS: Effect of hypoxia and acidosis on the cytotoxicity of four platinum complexes at normal and hyperthermic temperatures. Cancer Res 48: 2342, 1988
 - 24) Hetzel FW: Biologic rationale for hyperthermia. Radiol clin N Am 27: 499, 1989
 - 25) Hornback NB: Historical aspect of hyperthermia in cancer therapy. Radiol clin N Am 27: 481, 1989
 - 26) Kaibara N, Hamazoe R, Iitsuka Y, Maeta M, Koga S: Hyperthermic peritoneal perfusion combined with anticancer chemotherapy as prophylactic treatment of peritoneal recurrence of gastric cancer. Hepatogastroenterol 36: 75, 1989
 - 27) Kennedy KA, Rockwell S, Sartorelli AC: Preferential activation of mitomycin C to cytotoxic metabolites by hypoxic tumor cell. Cancer Res 40: 2356, 1980
 - 28) Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Kanayama H, Osaki Y: Treatment of implanted peritoneal cancer in rat by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. Cancer Res 44: 1840, 1984
 - 29) Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T: Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. Cancer 61: 232, 1988
 - 30) Los G, Smals OAG, Vugt MJH, Vlist M, Engelse L, McVie JG, Pinedo HM: A rationale for carboplatin treatment and abdominal hyperthermia in cancers restricted to the peritoneal cavity. Cancer Res 52: 1252, 1992
 - 31) Meyer C: The use of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. Semin Onco 11: 275, 1984
 - 32) Sakaguchi Y, Kohnoe S, Emi Y, Maehara Y, Kusumoto T, Sugimachi K: Cytotoxicity of mitomycin C and carboquone combined with hyperthermia against

- hypoxic tumor cells in vitro. *Oncology* 49: 227, 1992
- 33) Shimizu T, Maeta M, Koga S: Influence of local hyperthermia on the healing of small intestinal anastomoses in rat. *Br J Surg* 78: 57, 1991
- 34) Storm FK: Clinical hyperthermia and chemotherapy. *Radiol Clin N Am* 27: 621, 1989
- 35) Speyer J, Sugarbaker PH, Collins JM, Dendrick RL, Klecker RW Jr, Myers CE: Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in human. *Cancer Res* 41: 1918, 1981
- 36) Sugarbaker PH: Intraperitoneal chemotherapy for treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Dis colon rectum* 37: s115, 1994
- 37) Teicher BA, Kowal CD, Kennedy KA, Sartorelli AC: Enhancement by hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C toward hypoxic tumor cell. *Cancer Res* 41: 1096, 1981
- 38) Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Takegawa S, Kamata T, Katayama K, Kosaka T, Yamaguchi A, Miwa K, Miyazaki I: Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg* 15: 530, 1991
- 39) Yonemura Y, Matuki N, Sakuma H, Katayama K, Sawa T, Fujimura T, Ohyama S, Miwa K, Miyazaki I, Tanaka M, Sasaki T: Effect of intra-hepatoarterial infusion of MMC and CDDP for gastric cancer patients with liver metastasis. *Jpn J Surg* 22: 253, 1992
-