

복막전이 동반된 위암의 치료

연세대학교 의과대학 외과학교실

노성훈·손병호·민진식

=Abstract=

Treatment for Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis

Sung-Hoon Noh, M.D., Byung-Ho Son, M.D. and Jin-Sik Min, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine

The incidence of early gastric cancer has continued to increase. However, incidence of peritoneal metastasis at the time of first diagnosis still remains at approximately 10% of the total cases. In these cases, treatment and prognosis are poor. In this study, pathological and clinical characteristics of gastric cancer with peritoneal metastasis were analyzed. In addition, regimen of cytoreductive surgery against primary and metastatic lesions and intraoperative and early postoperative intraperitoneal chemotherapy were compared to palliative surgery and systemic chemotherapy.

The study group was comprised of 40 patients with pathologically confirmed metastatic gastric cancer. Twenty three out of 40 patients had resection of both the primary and metastatic lesions. Remaining 17 patients only had the exploratory laparotomy or gastrojejunostomy without resection of lesions. All patients received intraoperative and early postoperative intraperitoneal chemotherapy or systemic chemotherapy. The results are as follows:

1) The study group consisted of 40 patients (23 males and 17 females) with a mean age of 48.8 years.

2) In the resection group, 16 patients received total gastrectomy and 7 patients, subtotal gastrectomy. Metastatic lesions were present in 18 peritoneum, 6 uterus and ovaries, 4 transverse colons, 2 jejunums, 2 ascending colons, 1 pancreas, and 1 unilateral ovary.

3) In the resection group, majority of the patients had Borrmann type III and IV primary lesions (21 cases, 91.3%). Histologically, poorly differentiated and signet ring cell carcinoma were most frequent (16 cases, 69.6%).

4) Complications in the resection group included 1 case of postoperative obstruction, 4 cases of stomatitis, and 8 cases of leukopenia.

5) There were two cases of mortality within 30 days of surgery among the resection group. The cause of death was due to leukopenia, sepsis, and pulmonary embolism.

6) Four deaths occurred among the resection group during the follow up period. These occurred at 5, 7, 8 and 10 months following surgery. These patients had residual tumor.

7) In the non-resection group, the mean survival was 5.2 months (range 1 to 16 months). Although, the follow up period was different between the 2 groups, generally, the outcome of the resected group was better.

In the case of gastric cancer with peritoneal metastasis, complete cytoreductive surgery with adjuvant intraoperative and early post-operative intraperitoneal chemotherapy appears to be relatively safe with better outcome. However, further study is required before true effectiveness of above regimen can be determined.

Key Words: Gastric cancer, peritoneal metastasis, Cytoreductive surgery, Intraoperative and early postoperative intraperitoneal chemotherapy

서 론

조기위암의 빈도가 증가함에도 불구하고, 위암진단 시 복막전이의 빈도는 10% 내외를 차지한다. 복막전이 시 치료가 어렵고, 예후 또한 불량하며, 이에 대한 여러 치료법이 시도되고 있으나, 안정성 및 효과에 대한 논란이 많다.

복막전이가 동반된 난소암이나, 소화기암의 치료방법으로 복강내로의 항암제 투여가 시도되고 있고^{3,7,8)}, 그 시기도 tumor entrapment가 되기전인 수술직후에 시행함으로써 암변이나 암세포에 항암제의 직접 접촉을 증가시킬 수 있는 장점이 있다.

그러나 이를 위해서는 암변소의 용적을 최대한도로 줄이는 cytoreductive surgery가 선행되어야 항암 효과를 극대화 할 수 있다.

저자들은 복막전이가 동반된 원발성 위암에 대해 원발병소와 전이병소에 대한 적극적인 절제술과 수술중 및 수술후 초기에 복강내 항암 요법을 병행하는 치료를 시행하여, 복막전이에의 임상병리학적 특성과 본 치료법의 안전성 및 효과를 분석하였다.

연구대상 및 방법

1993년 7월부터 1994년 7월까지 연세대학교 의과대학 외과학 교실에서 수술중 육안적으로 복막전이가 있고 조직학적으로 증명된 23예의 위암환자를 대상으로 하였다. 전예에서 위절제를 시행하였으며, 위전절제술시 식도공장문합은 EEA #25를 이용한 Roux-en-Y 방법으로 하였으며, 위아전절제술시는 위십이지장 문합이나, 위공장문합을 시행하였다. 위절제후 전이병소에 대한 적극적인 cytoreductive surgery를 시행하였다.

원발병소 및 전이병소 절제후 2개의 closed drain-

age tube와 Tenckhoff catheter를 복강내로 삽입하였으며, catheter는 purse-string suture로 고정하였다. 폐복직전 mitomycin 10 mg을 투여하였으며, 수술후 1일째 3L의 1.5% dianeal용액으로 세척하여 복강내 출혈이 없음을 확인한 후, 매일 Tenckhoff catheter를 통해 5FU 500 mg/m², CDDP 30 mg/m²을 2 liter의 dianeal 용액을 혼합하여 복강내로 주입한 후, 23시간 동안 저류하고, 1시간 동안 복강내 용액을 배액하는 방법을 수술후 4일째까지 반복하였다. 이후 Tenckhoff catheter는 수술후 7일째, closed drainage tube는 수술후 2주째 제거하였다. 전예에서 수술후 3~5주후부터 보조화학요법을 복강내 또는 정맥주사로 시행하였다.

수술소견과 병리조직검사를 분석하였으며 퇴원후 외래기록지와 전화면담으로 추적조사하였다.

대조군으로는 1993년 1월부터 1994년 1월까지 본 교실에서 위암으로 개복후 복막전이가 있어 원발병소의 절제없이 폐복 또는 위공장 문합술 만을 시행한 17예로 하여 이들의 생존 기간과 비교하였다.

연구 결과

1) 연령 분포 및 성별분포

절제군의 연령분포는 26세에서 64세까지로 평균연령은 46.6세였고, 남자 11예, 여자 12예였다. 대조군의 연령분포는 29세에서 73세로 평균연령은 51.7세로 평균연령은 51.7세였으며, 남자 12예, 여자 5예였다 (Table 1, 2).

2) 수술 방법

원발병소에 대한 수술은 위전절제술 16예, 위아전절제술 7예였으며 합병절제 장기는 복막 18예, 비장 16예, 자궁 및 양측난소 6예, 횡행결장 4예, 우측결장 2예, 공장 2예, 췌장 1예, 난소 1예의 순이었다. 전이병

Table 1. Clinicopathological characteristics of cytoreductive surgery group

Sex	Age	B	Histology	T	N	P	Operation	Residual tumor	Outcome (months)	
*1	F	57	3	adeno. mod	3	2	2	TG, spl, TAH c BSO, p	no	1
*2	M	64	3	adeno. mod	3	3	3	STG, Rt. colon, p	yes	7
*3	M	53	2	adeno. poor	3	1	2	TG, spl, p	no	1
4	F	36	3	signet	3	0	2	TG, spl, p	no	13
*5	M	39	3	adeno. poor	4	2	2	TG, spl, TC, GB, p	no	8
6	F	35	4	mucinous	3	2	2	TG, spl, TC, p	no	12
*7	F	61	3	adeno. poor	3	1	3	TG, spl, Rt. colon, TAH c BSO, p	yes	10
*8	M	60	3	mucinous	4	2	1	TG, spl, diaphragm, p	no	11
9	F	25	3	signet	3	1	3	STG, jejunum	yes	5
10	M	61	3	signet	3	1	3	TG, spl, p	yes	10
11	M	64	2	adeno. mod	2	2	2	STG, p	no	10
12	F	46	3	signet	3	2	1	TG, spl, pancreas, TAH c BSO, TC, p	no	10
13	M	47	4	adeno. well	4	1	1	STG, TC, jejunum, p	no	9
14	M	46	3	adeno. poor	3	2	2	TG, spl, appendix, p	no	7
15	F	31	1	adeno. poor	3	1	2	TG, spl, p	yes	7
16	M	64	3	adeno. poor	3	2	2	STG, p	no	5
17	F	36	4	signet	3	2	2	TG, spl, TAH c BSO, p	no	4
18	F	26	3	mucinous	4	2	3	STG, diaphragm	yes	3
19	F	58	4	adeno. poor	3	2	3	TG, spl, p	yes	3
20	M	49	3	adeno. poor	3	1	3	STG	yes	3
21	M	51	4	signet	3	1	3	TG, spl	yes	3
22	F	33	4	adeno. poor	3	1	2	TG, spl, TAH c BSO, p	no	3
23	F	29	3	adeno. poor	3	2	2	TG, spl, ovary	yes	2

B: Borrmann type, T: T state, N: N state, P: stage of peritoneal metastasis
 Outcome: survival length(months), TG: total gastrectomy, STG: subtotal gastrectomy,
 spl: splenectomy, p: peritonectomy, TC: transverse colectomy, *: death

소의 완전절제가 불가능하여 잔존암이 남았던 경우는 10예였다(Table 1, 3).

대조군에서는 위공장문합술 8예, 개복후 폐복을 시행한 예가 9예였다(Table 2).

3) 병리조직학적 소견

원발암의 육안적소견은 Borrmann type I 1예, II 1예, III 14예, IV 7예였다. 조직학적소견상 저분화선암 10예, 인환 세포암 6예, 점액세포암 및 증분화선암 각각 3예, 고분화선암 1예였다(Table 4, 5).

원발암의 침습정도는 T4 4예, T3 18예, T2 1예였고, 림프절 전이는 N3이상 1예, N2 12예, N1 9예, N0 1예였다(Table 1).

전이병소의 조직학적 소견은 전예에서 원발암과 같았다.

대조군의 내시경적 소견 또는 상부위장관 촬영술상 Borrmann type I 1예, I 1예, III 12예, IV 2예였고, 조직생검상 확인된 14예는 저분화 선암 8예, 증분화 선암 4예, 그리고 인환 세포암 2예였다(Table 2).

4) 합병증

수술후 장폐색증으로 재 수술한 경우가 1예, 폐동맥 전색증 1예, 구내염 4예였다.

저백혈구증은 8예(34.8%)에서 있었는데 수술후 6일째부터 30일째까지 나타났고 관찰 또는 G-CSF투여로 발생후 3~10일내에 정상화되었다(Table 6).

Table 2. Clinicopathological characteristics of control group

	Sex	Age	B	Histology	Operation	Outcome(months)
*1	M	50	3	adeno. poor	G-J	10
*2	F	44	3	adeno. poor	G-J	4
*3	F	35	4	adeno. poor	Explo-lapa	4
*4	M	65	3	adeno. mod	G-J	1
*5	M	57	4	adeno. mod	G-J	1
*6	M	44	3	signet	Explo-lapa	3
*7	M	41	3	signet	G-J	2
*8	M	56	3	adeno. poor	Explo-lapa	11
*9	M	57	3	adeno	Explo-lapa	16
*10	M	51	1	adeno. mod	Explo-lapa	8
*11	M	57	3	adeno. mod	G-J	6
*12	M	38	4	adeno	Explo-lapa	1
*13	M	73	3	adeno	G-J	3
*14	F	72	3	adeno. poor	G-J	4
*15	F	29	2	adeno. poor	Explo-lapa	3
*16	F	61	3	adeno. poor	Explo-lapa	8
*17	M	49	3	adeno. poor	Explo-lapa	3

B: Borrmann type, Explo-lapa: explo-laparotomy, G-J: gastrojejunostomy

*: death

Table 3. Combined resected organ

Organ	No.	%
Peritoneum	18	78.3
Spleen	16	69.6
Uterus, salphinx, ovary	6	26.1
Transverse colon	4	17.4
Right colon	2	8.7
Jejunum	2	8.7
Distal pancreas	1	4.4
Ovary	1	4.4

Table 4. Histological classification

Histologic type	No.	%
Adeno. well diff.	1	4.4
Adeno. mod diff.	3	13.0
Adeno. poor diff.	10	43.5
Mucinous	3	13.0
Signet ring cell	6	26.1
Total	23	100.0

Table 5. Borrmann's classification

Borrmann classification	No.	%
I	1	4.4
II	1	4.4
III	14	60.8
IV	7	30.4
Total	23	100.0

Table 6. Postoperative mortality and morbidity

Mortality	2	8.8%
pulmonary emboism	1	
leukopenia and sepsis	1	
Morbidity	13	56.5%
intestinal obstruction	1	
stomatitis	4	
leukopenia	8	

5) 치료 성적

수술후 30일내 사망은 2예에서 있었다. 사망 원인은 저백혈구증 및 패혈증에 의한 사망 1예, 폐동맥 전색증에 의한 사망 1예였다(Table 6).

추적관찰 중 4예에서 사망하였는데 생존기간은 수술 후 5, 7, 8, 10개월이었다.

대조군의 생존기간은 수술후 1개월에서 16개월까지로, 평균 5.2개월이었다(Table 2).

고 찰

위암의 복막전이는 간전이와 함께 가장 흔한 원격 전이의 경로며, 복막전이가 동반된 위암에서는 그 예후가 아주 불량하다^{9,10,11)}. 위암의 복막전이 기전은 정확히 밝혀지지 않았지만 깊은 상관관계가 있는 인자로 장막침윤(serosal invasion), 조직형(histologic type), 림프절전이(lymph node metastasis)등이다¹⁸⁾. 일반적으로 Lauren씨 분류에 의한 조직형중 장형(intestinal type)보다 미만형(diffuse type)에서 복막전이의 빈도가 높으며¹⁹⁾, 암전이가 있는 영역 림프절의 갯수가 많거나, 육안적소견상 Borrmann type IV인 경우 복막전이의 빈도가 높다.

저자들의 경우 원발암의 병리조직학적 소견상 Borrmann type III, IV가 각각 14예(60.9%), 7예(30.3%)였으며, 저분화 선암과 인환세포암이 각각 10예(43.5%), 6예(26.1%)로 대부분을 차지하여 침윤형, 저분화암일수록 복막전이의 빈도가 높았다.

복막전이의 기전은 3가지의 설이 거론되는데 해부학적기전, 물리학적기전 및 세포 접촉인자²⁾(cell adhesion molecule)등을 들 수 있으며, 이외 aneuploidy와 c-myc expression증가¹⁴⁾가 거론되고 있다.

복막전이가 있는 위암에서의 치료로는 전이병소를 절제하는 cytoreductive surgery, 복강내 항암요법, 복강내 온열 화학요법, 복강내 면역요법, 동맥내 항암요법등이 있다.

복강내 항암요법은 전이된 암병변 내로 더 많은 약제를 전달함으로써 항암요법의 효과를 극대화시킬 수 있다는 가설에 기초를 두고 있으며, 이는 in vivo, in vitro 그리고 임상연구에서 증명되었다^{1,7,8,15,16)}.

Dedrick등⁴⁾은 복강내로 항암요법시 첫째, 많은 양의 용액을 사용하여 복강내 모든 부위에 동일한 분포를 나타내면서 충분한 접촉을 해야하며, 둘째, 약제의 전신적인 독성을 막기 위해 body clearance가 복막 clearance에 비해 높아야 하며, 셋째, 조직침투력에 제한이 있으므로 tumor bulk가 작아야 하고, 넷째, 간, 신장의 clearance에 이상을 초래할 수 있는 약제를 같이 투여하지 않아야 효과를 증대시킬 수 있다고 하였다.

Sugarbaker등³⁾은 소화기 암에서 시행한 EPIC 제 1 상 연구로써 5-FU, mitomycin, adriamycin, cisplatinum에 대한 약역학 연구에서, 복강내액, 말초정맥, 문맥내 혈액을 채취하여 복강내 약제투여의 약리학적 장점을 보고하였다. 모든약제에서 정맥내 혈액과 복강내액 농도 차이가 1 logarithm 이상이었으며, AUC(area under curve) 측정시 adriamycin의 경우 복강내치가 혈액에 비해 약 100배 높았다.

저자들은 mitomycin, 5-FU, cisplatinum을 2 liter의 1.5% dianeal 용액과 같이 복강내로 주입하여, 충분한 접촉을 꾀하였다.

복막전이 예에서 복강내 항암요법의 약제전달 기전은 확산에 의해 암세포에 전달되며 약제는 수 층의 세포층내지 수 mm만을 침투할 수 있다^{5,12,13,16)}. 약제의 침투능력이 복강내 항암요법의 문제점 복강내 항암요법의 치료효과를 극대화시키기 위해서는 잔류 암병소의 최대 직경을 2.5 mm 이하로 하는 complete cytoreductive surgery가 선행되어야 한다.

저자들은 cytoreductive surgery시 수술중 세심한 조작과 기술을 함으로써, 비교적 안전하게 원발병소와 전이병소의 제거를 행할 수 있었다. complete cytoreductive surgery 후 조기에 복강내 항암요법을 시행하는 이유로는³⁾ 첫째, 복막과 절단면은 재발의 위험이 가장 높은 곳이고, 둘째, 수술후 장유착이 생기기전에 투여함으로써 고른분포를 기대할 수 있으며, 셋째, 잔류암 세포의 microemboli를 제거할 수 있고, 넷째, 전신 독성이 적으며, 다섯째, 비용 절감의 효과가 있으며, 여섯째, 수술직후에 복강내 항암요법을 시행하는데 따른 합병증과 사망율이 아주 적기 때문이다.

본 연구에서 합병증은 저백혈구증이 8예(34.8%)였으나, 대부분 보존적 치료후 정상화되었고, 사망했다.

이의 구내염 4예, 수술후 장 폐색 1예씩 있었으나, 원발병소와 전이병소의 절제와 문합에 따른 합병증은 없었다.

수술후 사망한 2예중 1예는 폐색전증으로, 1예는 저백혈구증에 따른 패혈증으로 사망하였다.

원발병소의 절제없이 위공장문합술 또는 폐복한 대조군의 경우 6개월내에 14예(73.7%)가 사망하였고 평균 생존 기간은 4.8개월로 아주 불량한 예후를 보였다. cytoreductive surgery와 복강내 항암요법을 시행한 예에서 추적기간이 짧은 것은 하지만 비교적 예후가 좋았다.

그러므로, 복막 전이된 위암에서 원발병소 및 전이병소의 절제와 함께 시행하는 복강내 항암요법은 효율적인 치료법이라고 생각된다.

Sautner 등¹⁷⁾은 수술후 진행된 위암에서 10일 이후 28일까지 시행하는 복강내 cisplatin이 생존에는 영향을 미치지 못한다고 보고하였으나, Fugimura 등¹⁸⁾은 복강내 온열화학 요법으로 위암에서 복막전이의 완전제거를 보고하였다.

암병소의 합병절제와 수술후 조기에 시행하는 복강내 항암요법의 생존연장 효과에 대한 연구 및 다른 치료법과의 효율적인 적용에 대한 연구가 필요할 것이다.

결 론

저자들은 1993년부터 만 1년간 복막전이 있는 위암환자 23예에서 원발병소 절제 및 전이병소에 대한 cytoreductive surgery를 시행한 후 수술중, 수술후 조기에 복강내 항암요법을 병행하여 좋은 결과를 얻었다.

복막전이가 동반되었다고 하더라도 적극적인 치료를 함으로써 생존기간의 연장, 삶의 질을 향상시킬 가능성이 있으므로 추후 많은 환자의 자료 수집이 요구되며 새로운 약제의 선택 및 다른 치료법과 같이 시행하는 다병합 치료를 개발함으로써 복막전이가 동반된 위암 환자의 예후를 증진시킬 수 있으리라 사료된다.

REFERENCES

1) Alberts D, Young L, Mason N, Salmon S: *In vitro*

evaluation of anticancer drugs against ovarian cancer at concentrations achievable by intraperitoneal administration. Semin Oncol 12: 38, 1985

2) Cannistra SA, Kansas GS, Niloff J, DeFranzo B, Kim Y, Ottensmeier C: *Binding of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium in vitro is partly mediated by CD 44. Cancer Res 53: 3830, 1993*

3) Cunliffe W, Sugarbaker P: *Gastrointestinal malignancy: rationale for adjuvant therapy using early postoperative intraperitoneal chemotherapy. Br J Surg 76: 1082, 1989*

4) Debrick R, Myers C, Bungay P, DeVita V: *Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. Cancer Treat Rep 62: 1, 1978*

5) Durand RE: *Flow cytometry studies of intracellular adriamycin in multicell spheroids in vitro. Cancer Res 41: 3495, 1981*

6) Fujimura T, Yonemura Y, Urade M: *A case of disappearance of peritoneal dissemination in gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with cisplatin and mitomycin C. Jpn J Cancer Chemother 15: 2331, 1988*

7) Howell S, Zimm S, Narkman M, Abramson IS, Cleary S, Lucas WE, Weiss RJ: *Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small volume-disease treated with intraperitoneal chemotherapy. J Clin Oncol 5: 1607, 1987*

8) Huinink W, Dubbelman R, Aartsen E, Franklin H, McVie J: *Experimental and clinical results with intraperitoneal cisplatin. Semin Oncol 12: 43, 1985*

9) Japanese Reserach society for Gastric Cancer: *The general rules for the gastric cancer study in surgery and patholgoey. Part I. Clinical classification. Jpn J Surg 11: 127, 1981. Part II. Histological classification of gastric cancer. Jpn J Surg 11: 140, 1981*

10) Koga S, Kishimoto H, Tanaka K, Kawaguchi H: *Clinical and pathological evaluation of patients with recurrence of gastric cancer more than five years postoperatively. Am J Surg 136: 317, 1978*

11) Koga S, Takebayashi M, Kaibara N, Nishidoi H, Kimura O, kawasumi H, Makino M: *Pathological characteristics of gastric cancer that develop hematogenous recurrence, with special reference to the*

- site of recurrence. *J Surg Oncol* **36**: 239, 1987
- 12) Los G, Mutsaers PMA, Nagel JO, van der Vigh WJ, McVie JA: *The advantage of intraperitoneal chemotherapy shown by drug penetration in intraperitoneal tumors. In: Tranberg KG, ed. Peritoneum and peritoneal access, abstracts of Lund 1987 meeting(Lund, Sweden, 1987).*
- 13) McVie J, Dukhoff T, van der Heide J, Dubbelman R, Huinink W: *Tissue concentration of platinum after intraperitoneal cisplatin administration in patients. Proc Am Assoc Cancer Res* **20**: 162, 1985
- 14) Ninomiya I, Yonemura Y, Matsumoto H, Sugiyama K, Kamata T, Miwa K, Miyazaki I, Shiku H: *Expression of C-myc gene product in gastric carcinoma. Oncology* **48**: 149, 1991
- 15) Ozols RF: *Pharmacologic reversal of drug resistance in ovarian cancer. Semin Oncol* **12**: 7, 1985
- 16) Ozols R, Locker G, Doroshow J, Grotzinger K, Myers C, Young R: *Pharmacokinetics of Adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. Cancer Res* **39**: 3209, 1979
- 17) Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, Schiessel R, Jakesz R: *Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. J Clin Oncol* **12**: 970, 1994
- 18) Yoshihiko M, Sunao M, Kakeji Y, Kohnoe S, Korenaga D, Haraguchi M, Sugimachi K: *Pertinent risk factors and gastric carcinoma with synchronous peritoneal dissemination or liver metastasis. Surgery* **110**: 820, 1991
- 19) Yukiyoishi E, Renzo H, Katsuiju H: *A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age. Cancer* **65**: 2086, 1990