J Korean Gastric Cancer Assoc
2001;1(4):197-201

□ 원 저 □

절제 가능한 진행위암에서 수술 후 조기 복강 내 화학요법의 예후인자로서의 가치

경북대학교병원 일반외과, [1]Washington Cancer Institute, U.S.A.

유 완 식 · 정 호 영 · **Paul H. Sugarbaker**[1]

Prognostic Value of Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy in Resectable Advanced Gastric Cancer

Wansik Yu, M.D., **Ho Young Chung**, M.D. and **Paul H. Sugarbaker**, M.D.[1]

Department of Surgery, Kyungpook National University, Daegu, Korea, [1]Washington Cancer Institute, Washington, DC, U.S.A.

Purpose: There are variants of gastric cancer associated with predominantly peritoneal spread or with haematogenous metastases. Perioperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to surgery is considered as a rational therapeutic modality to prevent peritoneal spread. We evaluated the influence of early postoperative intraperitoneal chemotherapy on the prognosis of resectable advanced gastric cancer.

Materials and Methods: From 1990 to 1995, 246 patients with biopsy proven advanced gastric cancer were enrolled in the study. Among them 123 patients received early postoperative intraperitoneal mitomycin C and 5-fluorouracil. The survival rate was calculated using by the Kaplan-Meier method and was compared using the log-rank test according to 13 clinico-pathologic factors. Multivariate analysis was performed with the Cox proportional hazards model.

Results: Gastric resection plus early postoperative intraperitoneal chemotherapy showed an improved survival rate as compared to surgery alone (54.1% versus 40.3%; P= 0.0325). Depth of tumor invasion, degree of regional lymph node metastasis, distant metastasis, tumor size, tumor location, extent of gastric resection, and curability of surgery significantly influenced survival. When a multivariate analysis was performed, depth of tumor invasion, lymph node metastasis, early postoperative intraperitoneal chemotherapy, curability of surgery, and extent of gastric resection emerged as the statistically significant and independent prognostic factors.

Conclusion: Early postoperative intraperitoneal chemotherapy is one of the independent prognostic indicators of resectable advanced gastric cancer. **(J Korean Gastric Cancer Assoc 2001;1:197-201)**

Key Words: Gastric cancer, Prognostic factor, Intraperitoneal chemotherapy

중심 단어: 위암, 예후, 복강 내 화학요법

서 론

암 환자에 있어서 예후인자는 여러 가지 의미를 갖는데 대부분은 환자 개개인의 치료결과를 예측할 수 있고, 특히 재발의 고위험군을 파악하는데 이용된다. 위암의 예후인자로는 종양의 해부학적 인자, 환자 관련 인자, 치료관련 인자들과 여러 가지 새로운 분자 생물학적 인자들이 있다.(1) 종양의 해부학적 인자들 중에서 종양의 침윤 깊이, 영역 림프절전이 정도, 원격전이 유무는 독립적인 예후인자로 확립되어 있으나, 현재까지 생존에 독립적으로 영향을 미친다고 알려진 환자관련 인자는 없고, 치료관련 인자 중에서 근치적 절제술은 매우 강력한 예후인자로 알려져 있다.(1) 그러나 유방암에서와 달리 위암의 절제수술 후 보조요법의 효과나 절제 불가능한 위암에서 화학요법의 효과에 대해서는 아직도 논란이 많지만,(2) 보다 효과적인 약제나 더 좋은 시기나 방법을 이용하면 좋은 결과가 있을 것이라고 한다.(3)

위암의 복막 파종을 예방하거나 치료하기 위하여 사용되는 복강 내 화학요법이 진행위암 환자에 있어서 효과적인 보조요법으로 대두되고 있으나,(4) 이의 실시 여부가 진행위암의 치료관련 예후인자로 사용될 수 있는지에 대

책임저자 : 유완식, 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50번지
경북대학교병원 일반외과, 700-721
Tel: 053-420-5616, Fax: 053-421-0510
E-mail: wyu@knu.ac.kr
접수일 : 2001년 8월 6일, 게재승인일 : 2001년 12월 10일

해서는 연구된 바가 없다.

따라서 저자들은 진행위암 환자에서 위 절제수술 후 조기에 시행한 복강 내 화학요법이 절제 가능한 진행위암의 예후인자로 사용될 수 있는지를 밝히기 위해서 이 연구를 하였다.

방 법

1990년부터 1995년까지 경북대학교병원 일반외과에서 위암 때문에 위 절제수술을 받은 진행위암 환자 중에서 수술 후 조기 복강 내 화학요법에 동의한 246명의 예후를 여러 가지 임상 및 병리학적인 인자에 따라서 비교하였다. 대상 환자들의 임상 및 병리학적 특성은 Table 1과 같다. 비교항목으로 환자관련 인자는 성별 1개이며 남녀로 구분하였고, 종양의 병리학적 인자는 8개로 종양의 침윤 깊이, 림프절전이 정도, 원격전이의 유무 및 병기는 1997년 UICC의 TNM 기준(5)을 따랐으며, 종양의 크기는 장경 5 cm를 기준으로 하였고, 위치는 거점 부위를 위의 상부, 중부, 하부 및 위 전체로 구분하였으며, 종양의 육안적 형태는 Borrmann 형을 기준으로 하였고, 조직학적 분화 정도는 분화암과 미분화암(6)으로 구분하였다. 치료 관련 인자는 4개이며 위절제 범위는 위 전절제와 위 아전절제로 구분하였고, 림프절 곽청 범위는 D2와 D3로,(6) 수술의 근치성 유무는 대한위암학회의 기준에 따라서 구분하였으며,(7) 수술 후 조기 복강 내 화학요법은 실시 여부로 구분하였다.

수술은 원발병소 및 영역 림프절을 일괄 곽청하였으며, 절제 가능한 복강 내 원격전이도 함께 절제하였는데 복강 내 원격 림프절에 전이가 있었던 경우는 27예, 대망 등에 제한적인 복막전이가 있었던 경우가 24예, 국소적인 간전이는 3예, 원격 림프절 및 복막에 전이가 있었던 경우가 6예이었다. 수술 후 조기 복강 내 화학요법은 대상 환자 246명 중에서 무작위로 선정한 123명에서 시행하였으며 수술 후 제 1일에 mitomycin C 10 mg/m^{2}를 복강 내에 투여하였고 제 2일부터 제 5일까지 5-fluorouracil 700 mg/m^{2}를 복강 내에 투여하였다.(4)

대상 환자 중에서 최근 1년 이상 추적이 되지 않은 환자는 5명으로 추적률은 98.0%이었다. 각각의 인자에 따른 분포는 chi-square test로 비교하였고, 평균의 비교는 student's t-test로 하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 산출하여 log-rank 방법으로 비교하였고, 다변량 분석은 Cox의 비례위험모형을 이용하였으며 P-value <0.05를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1) 환자의 예후

전체 환자의 5년 생존율은 47.1%이었다. 절제수술만 시

Table 1. Characteristics of patients

	Surgery only	Surgery+EPIC	P-value
No. of patients	123	123	
Gender			0.787
Female	42	40	
Male	81	83	
Age (mean+s.d.)	55.0+9.9	54.0+9.7	0.440
Depth of invasion			0.507
T2	39	35	
T3	79	79	
T4	5	9	
Lymph node			0.606
N0	43	40	
N1	39	40	
N2	20	27	
N3	21	16	
Distant metastasis			0.553
M0	95	91	
M1	28	32	
Stage			0.853
IB	19	19	
II	30	23	
IIIA	23	27	
IIIB	9	9	
IV	42	45	
Tumor size			0.388
<5 cm	36	30	
>5 cm	87	93	
Tumor location			0.016
Lower 1/3	68	55	
Middle 1/3	24	46	
Upper 1/3	21	17	
Whole	10	5	
Borrmann type			0.957
I	7	6	
II	61	58	
III	47	51	
IV	8	8	
Differentiation			0.606
Well	50	54	
Poorly	73	69	
Extent of gastric resection			1.000
Subtotal	84	84	
Total	39	39	
Extent of lymph node disection			0.654
D2	28	31	
D3	95	92	
Curability of surgery			0.408
Curative	88	82	
Palliative	35	41	

EPIC = early postoperative intraperitoneal chemotherapy.

Table 2. Major sites of recurrence*

Recurrence	Surgery only	Surgery+EPIC
Norecurrence	51	69
Recurrence		
Local-peritoneal	37	19
Hematogenous	19	13
Lymphatic	12	18
Unknown	4	4

*P=0.029 (Chi-square test).

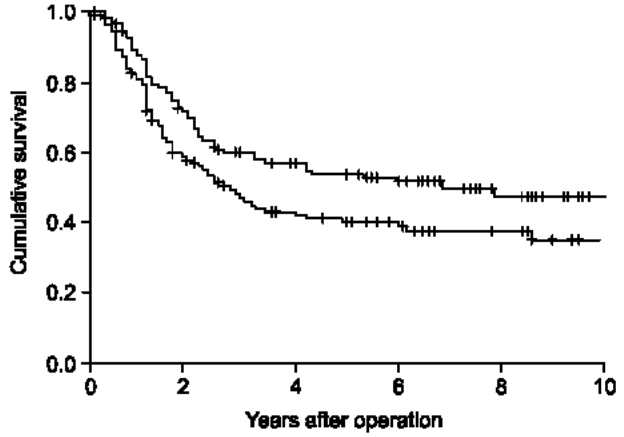

Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves of patients with resectable advanced gastric cancer. Solid line, surgery plus early postoperative intraperitoneal chemotherapy group; broken line, surgery alone group (P=0.0325).

행한 경우의 5년 생존율은 40.3%, 수술 후 조기 복강 내 화학요법을 시행한 군의 5년 생존율은 54.1%로 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다(Fig. 1, P=0.0325). 절제수술 후의 주 재발부위에 따른 사망원인은 Table 2와 같으며 수술 후 조기 복강 내 화학요법의 시행 여부에 따라서 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(P=0.029).

2) 단변량 분석

생존율은 수술 후 조기 복강 내 화학요법의 시행 여부를 포함하여 침윤깊이, 림프절전이 정도, 원격전이 유무, 병기, 종양의 크기와 위치, 육안형, 위 절제범위, 수술의 근치성 유무에 따라서 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다(Table 3). 그러나 환자의 성별, 종양의 분화 정도, 림프절곽청 정도에 따른 생존율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다.

Table 3. Summary of univariate analyses

Variable	5-year survival rate (%)	P-value
Gender		0.1773
Female (82)	53.9	
Male (164)	43.7	
Depth of invasion		<0.0001
T2 (74)	66.1	
T3 (158)	41.0	
T4 (14)	0.0	
Lymph node metastasis		<0.0001
N0 (83)	72.0	
N1 (79)	54.0	
N2 (47)	21.5	
N3 (37)	5.7	
Distant metastasis		<0.0001
M0 (186)	56.7	
M1 (60)	15.0	
Stage		<0.0001
IB (38)	85.4	
II (53)	67.6	
IIIA (50)	54.8	
IIIB (18)	38.0	
IV (87)	12.5	
Tumor size		0.0001
<5 cm (66)	67.4	
>5 cm (180)	38.9	
Tumor location		0.0002
Lower 1/3 (123)	42.4	
Middle 1/3 (70)	65.9	
Upper 1/3 (38)	45.2	
Whole (15)	0.0	
Borrmann type		0.0351
I (13)	67.1	
II (119)	46.6	
III (98)	49.9	
IV (16)	0.0	
Differentiation		0.1859
Differentiated (104)	51.2	
Undifferentiated (142)	44.2	
Gastric resection		0.0295
Subtotal (168)	52.3	
Total (78)	35.7	
Lymph node dissection		0.7850
D2 (59)	45.7	
D3 (187)	47.5	
Surgery		<0.0001
Curative (170)	61.0	
Palliative (76)	12.8	
EPIC		0.0325
No (123)	40.3	
Yes (123)	54.1	

Values in parentheses are number of patients. EPIC = early postoperative intraperitoneal chemotherapy.

Table 4. Multivariate analysis by the Cox proportional hazards model

Variable	P-value	Risk ratio	95% confidence interval
Depth	0.0018	1.7895	1.2410~2.5802
Node	<0.0001	1.6928	1.3856~2.0681
Curability	0.0004	0.4551	0.2944~0.7036
Gastric resection	0.0047	0.5894	0.4085~0.8505
EPIC	0.0003	0.5128	0.3574~0.7358

EPIC = early postoperative intraperitoneal chemotherapy.

3) 다변량 분석

단변량 분석에서 유의한 인자로 나타난 암의 침윤깊이, 림프절전이 정도, 원격전이 유무, 종양의 크기와 위치, 육안형, 위 절제범위, 수술의 근치성 유무, 수술 후 조기 복강 내 화학요법의 시행 여부에 대한 다변량 분석에서 암의 침윤깊이, 림프절전이 정도, 수술의 근치성 유무, 수술 후 조기 복강 내 화학요법의 시행 여부가 독립적인 예후인자로 나타났다(Table 4).

고 찰

이미 알려진 바와 같이,(1) 위암의 예후인자 중에서 종양 관련 인자인 종양의 침윤깊이와 림프절전이 정도 및 치료관련 인자인 근치적 절제수술은 이 연구에서도 예후에 독립적으로 영향을 미치는 인자로 나타났다. 또한 기존의 연구 결과(8)와 마찬가지로 위아전절제술 후의 예후가 위전절제술 후의 예후 보다 좋게 나타났다. 원격전이는 단변량 분석에서는 유의한 차이를 나타내는 인자로 나타났으나 다변량 분석에서 유의하지 않은 인자로 나타났는데 이는 본 연구가 절제 가능한 진행위암을 대상으로 하였으며, 수술 당시에 절제 가능한 복강 내 원격전이는 함께 절제하였기 때문으로 추정된다.

진행위암 특히 III기 및 IV기의 위암에서 수술 후 예후는 수술 당시에는 발견되지 않았던 원격전이 때문에 좋지 않다. 이러한 재발을 방지하기 위해서 위암의 절제수술 후에 사용되는 전신 항암 화학요법의 효과에 대해서는 부정적인 견해가 우세했으나 꾸준히 새로운 방법들이 모색되고 있다.(9) 수술 전 화학요법이나 수술 중 혹은 수술 후 조기 복강 내 화학요법을 이용하면 치료효과의 증대를 기대할 수 있으며,(10) 복강 내 화학요법은 복막파종을 차단할 수 있는 유용한 방법으로 기대되고 있다.(4)

복강 내 화학요법으로 복강 내에 산재한 잔류 암세포를 효과적으로 치료할 수 있었다는 연구 결과들은 많이 있다. 수술 중 세포검사에서 양성이었으나 cisplatin과 5-fluorouracil을 이용한 복강 내 화학요법을 시행한 후에는 음성으로 되어서 장기간 생존한 환자에 대한 증례 보고도 있고,(11) 절제 불가능한 위암에서 복강 내 화학요법은 대조군에 비해서 유의하게 생존율이 길었다고도 한다.(12) 특히 장막 침윤이 있는 위암에서 mitomycin C와 cisplatin을 이용한 복강 내 화학요법을 시행하여 더 좋은 생존율을 보고한 연구들이 있다.(13,14) 또한 mitomycin C를 흡착한 활성탄을 이용한 복강 내 화학요법도 대조군에 비해서 생존율이 높았다는 보고도 있으며,(15) 이들은 모두 육안적 복막파종보다는 미세한 잔류암세포에 대해서 복강 내 화학요법이 효과적인 치료방법이라고 한다.

반면에 복강 내 화학요법을 실시하고 3일 후 개복수술을 한 결과 확실한 종양억제 효과나 생존율의 증가는 없었고 복막에 발생한 합병증이 많았다고도 하고,(16) 장막 침윤이 있는 위암을 대상으로 하여 절제수술 후 mitomycin C를 흡착한 활성탄을 이용한 복강 내 화학요법에 대하여 다기관 합동으로 시행한 제3상 임상연구에서 수술 후 합병증 발생과 사망률은 증가하고 예후는 좋아지지 않았다고도 한다.(17)

그러나 수술 합병증이나 수술 사망률은 대조군에 비해서 높은 경향을 나타내었으나 통계학적으로 유의한 차이가 없었고 숙련에 따른 기간이 경과하면 문제가 되지 않는다고도 한다.(18) 또, 다른 연구에서도 복강 내 화학요법의 합병증은 많지 않고,(13) 일과성으로 가벼웠다고 한다.(19)

진행위암의 치료에 있어서 가장 중요한 것은 수술이며 근치적 절제술의 빈도를 높이고 보다 정확한 병기결정을 위해서 적절한 범위의 림프절 곽청술을 해야한다. 원격전이의 양상은 종양의 조직형에 따라서 다르며 주로 복막파종이거나 혈행성 전이인데,(7) 많은 연구 결과들에 의하면 한 가지 방법으로 이 두 가지 모두를 효과적으로 제거할 수는 없다고 하기 때문에 복막파종의 위험인자가 있는 경우는 복강 내 화학요법을 이용할 것을 권하고 있다.(20) 이 연구에서 위암의 절제수술과 함께 수술 후 조기 복강 내 화학요법을 시행한 군과 절제 수술만 시행한 군은 종양의 위치만 제외하고 암의 진행정도나 치료인자들 사이에 유의한 차이가 없어서 수술 후 조기 복강 내 화학요법이 예후에 유의한 영향을 미친 것으로 해석된다. 또한 재발이 처음 발견된 주 재발부위도 수술 후 조기 복강 내 화학요법의 시행여부에 따라서 유의한 차이를 나타내었다. 따라서, 진행위암에서 절제수술과 함께 복강 내 화학요법을 시행하면 예후가 유의하게 좋아지며, 복강 내 화학요법의 시행여부가 위암의 치료와 관련된 독립적인 예후인자라는 것을 확인할 수 있었다.

결 론

절제 가능한 진행위암에서 절제수술 후 조기 복강 내 화학요법을 시행하면 절제수술만 시행할 때보다 예후가 유의하게 좋으며 절제수술 후 조기 복강 내 화학요법은 위암의 확립된 예후인자인 침윤깊이, 림프절전이, 근치적 절제술 등과 함께 치료관련 예후인자로 이용될 수 있다.

REFERENCES

1. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. Br J Surg 1997;84:1651-1664.
2. Kulke MH. The treatment of advanced gastric cancer: in search of the right combination. J Clin Oncol 2000;18:2645-2647.
3. Wils J, Meyer HJ, Wilke H. Current status and future directions in the treatment of localized gastric cancer. Ann Oncol 1994;5(Suppl 3):69-72.
4. Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. Ann Surg 1998;228:347-354.
5. Sobin LH, Wittekind CH. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1997:59-62.
6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma-2nd English edition. Gastric Cancer 1998;1:10-24.
7. 정호영, 유완식. 위암의 근치적 절제수술 후의 재발양상. 대한외과학회지 2000;59:765-770.
8. 노성훈, 류창학, 김용일, 김충배, 민진식, 이경식. 위절제를 시행한 위암환자 2603예의 생존율 및 예후인자 분석. 대한외과학회지 1998;55:206-213.
9. Valle JW. Adjuvant therapy for gastric cancer- has the standard changed? Br J Cancer 2001;84:875-877.
10. Roukes DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. Cancer Treat Rev 2000;26:243-255.
11. Hiratsuka M, Furukawa H, Yasuda T, Murata K, Nakano H, Ohigashi H, Kameyama M, Sasaki Y, Kabuto T, Ishikawa O, Imaoka S. Report of case who survived more than five years after repeated intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for treatment of macroscopically negative but microscopically positive peritoneal dissemination of gastric cancer. Gan To Kagaku Ryoho 1998;25:1445-1448.
12. Kawasaki S, Nagai K, Maruyama S, Murakami M, Yoshizane K, Morokoshi Y, Kawai K, Yamamoto M, Soda M. The effect of intraperitoneal and intra-aortic chemotherapy for unresectable gastric cancer. Gan To Kagaku Ryoho 1994;21:2256-2259.
13. Inoue Y, Yamashiro H, Sawada T, Murakami A, Hamazoe R, Shimizu N, Maeta M, Kaibara N. Therapeutic results and pharmacokinetics of combined used anticancer drug in intraperitoneal hyperthermo-chemotherapy (CHPP). Gan To Kagaku Ryoho 1990;17:1551-1554.
14. Kitamura M, Arai K, Iwasaki Y. Evaluation of intraoperative peritoneal cytology and intraperitoneal chemotherapy using CDDP combined with MMC for gastric carcinomatous peritonitis. Gan To Kagaku Ryoho 1995;22:1523-1526.
15. Takahashi T, Hagiwara A, Shimotsuma M, Sawai K, Yamaguchi T. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis: intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. World J Surg 1995;19:565-569.
16. Adachi W, Koike S, Rafique M, Kajikawa S, Kaneko G, Kuroda T, Iida F, Ishii K. Preoperative intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer, with special reference to delayed peritoneal complications. Surg Today 1995;25:396-403.
17. Rosen HR, Jatzko G, Repse S, Potrc S, Neudorfer H, Sandbichler P, Zacherl J, Rabl H, Holzberger P, Lisborg P, Czeijka M. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. J Clin Oncol 1998;16:2733-2738.
18. Yu W, Whang I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. Am Surg 1998;64:1104-1108.
19. Tsujitani S, Watanabe A, Abe Y, Maehara Y, Sugimachi K, Kaibara N. Intraperitoneal administration of cisplatin and etoposide during surgery for patients with gastric cancer. Anticancer Res 1993;13:2497-2499.
20. Averbach AM, Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. Br J Surg 1996;83:726-733.