

위암 환자를 위한 복강 내 화학요법

경북대학교 의과대학 외과학교실

유 완 식

서 론

위암에서 과학적으로 효과가 입증된 치료방법 중에서 완치를 기대할 수 있는 방법은 근치적 절제술뿐이다. 근래에는 조기위암의 비율이 증가하여 치료성적은 많이 좋아졌지만 아직도 진행위암에서는 확대 림프절 광청술을 포함한 광범위 절제술로 근치수술의 비율은 높아졌으나 여전히 재발률은 높고 따라서 예후의 현저한 개선은 이루어지지 않고 있다. 근치적 절제술 후의 사망원인은 영역 재발, 복막재발, 간전이 및 원격전이가 주된 이유이며 광범위 절제술 후에는 영역 재발은 줄어도 간전이와 복막재발에 대한 방지효과는 거의 없다.(1) 따라서 근치적 절제술 후에 남아있는 미세전이의 제거에 대한 보조요법을 시행해야 하는 근거는 분명하다.

그러나 수술 후 전신 화학요법은 30년 이상 연구되어 왔고 여러 가지 복합요법이 시도되었으나 뚜렷한 생존율의 증가는 없고 상당한 부작용이 있어서 아직도 명확한 표준은 확립되어 있지 않다.(2) Hermans 등(3)은 수술 후 화학요법에 관하여 1980년 이후에 발표된 123편의 논문을 분석한 결과 수술만 시행한 경우와 비교해서 유의한 차이를 발견하지 못하였으며, 근래까지도 위암의 절제수술 후의 보조요법으로 시행한 방사선요법이나 화학요법이 수술만 시행한 경우보다 생존율의 증가를 나타내지 않고 있다.(4)

이론적 근거

위암의 주된 재발 경로는 림프성으로 영역 혹은 원격 림프절에 전이하는 것과 문맥을 통한 혈행성으로 간 등의 원격전이와 복강 내로 나온 암세포에 의한 복막전이 등이 다. 이 중에서 복막재발이 제일 많으며, 근치적 수술 후 2~3년 사이의 재발 중에서도 2/3가 복강 내 재발이다.(5)

위암의 복막전이는 수술 전이나 수술 중에 복강 내로 파종된 암세포에 의해서 일어난다. 수술 전의 복막파종은 장막을 침범한 암세포가 복강 내로 탈락될 때 일어나며 실제 진행위암의 상당수에서 개복 직후에 복강 내 암세포를 확인할 수 있다.(6) 수술 중에는 절단된 림프관이나 혈관을 통해서 암세포들이 쏟아져 나오고 이들은 곧 복막에 착상하며 섬유성 삼출액에 의해서 보호를 받으며 창상치유 과정에서 생성되는 성장인자들의 도움을 받아서 자라게 된다. 이를 종합하여 tumor cell entrapment라고 하는데 (7) 복막전이의 기전을 이해하는 데 있어서 중요할 뿐 아니라 복강 내 화학요법의 효과를 이해하는 데 있어서도 중요한 개념이다.

정맥 내로 투여된 항암제는 복막표면에 도달하기 어려워지며 지금까지의 치료성적이 좋지 않는 원인 중 하나이다. 복강 내로 투여된 항암제는 직접 암세포와의 접촉이 용이해서 항암효과를 나타내기 좋은데, 이는 고형암에서 보다 혈액암에서 항암제의 효과가 좋은 이유의 하나이다. 복강 내로 투여된 약제는 복강 내 농도가 항상 혈중 농도보다 높아서 전신 부작용은 줄이고 항암 효과는 높일 수 있는 장점이 있다.(8)

동물실험에서 원발종양의 절제 전, 수술 당일, 수술 후 3일, 수술 후 7일째 항암제를 투여했을 때 7일째 투여한 군에서 효과가 제일 적었고,(9) 원발종양을 절제하고 하루 이내에 항암제를 복강 내에 투여하면 효과가 있으나 3일 후에 투여하면 효과가 없었다고 한다.(10) 임상에서도 근치적 절제술을 시행하고 4~6주 후에 투여한 전신 화학요법은 생존율의 증가는 없었다고 하였다.(3) 따라서 항암제를 투여하는 최적의 시기에 대한 관심이 증가했고 수술 전, 수술 중 혹은 수술 후 조기에 투여하는 것이 효과적이라는 것이 밝혀졌다.

이렇게 적절한 투여 경로와 투여시기에 대한 고려에 따라서 수술 중 혹은 수술 후 조기 복강 내 화학요법이 합리적인 치료수단으로 대두되었는데, 복강 내 화학요법은 기본적으로 외과적 절제술 후 복막 표면에 남아 있을 수 있지만 보이지 않는 미세 잔류암을 사멸시켜서 복막재발을 줄이고 따라서 치료 성적을 향상시키고자 고안되었다.

책임저자 : 유완식, 대구시 중구 삼덕동 50
경북대학교병원 일반외과, 700-721
Tel: 053-420-5616, Fax: 053-421-0510
E-mail: wyu@knu.ac.kr

종 류

임상에서 사용되고 있는 복강 내 화학요법의 방법은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 하나는 수술 중 혹은 수술 후의 온열 화학요법인데 개복 상태에서 하기도 하고 폐복 후에 하기도 하며 펌프와 여러 개의 튜브를 이용하여 42~43°C로 가온된 항암제 용액을 1시간 혹은 2시간 동안 복강 내로 관류시키는 방법이다.

다른 하나는 온열을 이용하지 않고 수술 중이나 수술 후 조기에 항암제 용액을 복강 내로 투여하는 방법인데 일회 혹은 수회 투여하며 일회 투여방법은 단순한 항암제 용액을 투여하기도 하지만 대량의 항암제를 흡착시킨 활성탄을 복강 내에 투여해서 상당한 기간 동안 서서히 항암제가 방출되게 하는 방법도 있다. 수술 후 제1일부터 5일간 투여하는 방법은 23시간 동안 저류시키고 다음 투여 직전에 1시간 동안 배액시키는 방법이 있다.

임상 성적

임상 성적은 주로 수술 중 온열 화학요법과 수술 후 조기 복강 내 화학요법에 관한 것이다. 온열을 이용한 치료 결과는 Koga 등(11)이 장막침윤이 있는 위암 환자를 대상으로 한 무작위 연구에서 mitomycin C를 이용한 온열 복막관류를 시행한 경우의 30개월 생존율은 83%로 수술만 시행한 경우의 67%보다 높았다고 하였고, Hamazoe 등(12)은 장막 침윤은 있고 육안적 복막전이 없는 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 연구 결과 5년 생존율이 64.2%와 52.5%($P=0.2427$) 복강 내 화학요법을 시행한 군에서 높은 경향이 있음을 보고하였다. 더구나 Fujimoto 등(13)은 진행위암 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 연구 결과 2년, 4년, 8년 생존율을 각각 88%, 76%, 62%와 77%, 58%, 49%($P=0.0362$) 복강 내 화학요법이 통계학적으로 유의하게 효과가 있음을 보고하였다.

온열을 이용하지 않은 연구결과는 Yu 등(14)이 진행위암을 대상으로 한 전향적 무작위 연구 결과에서 5년 생존율을 54%와 38%($P=0.0278$) 복강 내 화학요법의 우수성을 보고하였고, Takahashi 등(15)은 장막침윤이 있는 위암 환자 113명을 대상으로 활성탄에 흡착시킨 mitomycin C를 복강 내에 투여하여 근치적 수술 후의 3년 생존율이 66%로 대조군의 20%에 비해서 유의하게 높았다고 보고하였다.

위암 환자에게 시행한 복강 내 화학요법에 관한 연구 결과는 거의 모두 수술만 시행한 경우보다 복강 내 화학요법을 함께 시행한 경우에 복막재발의 빈도가 낮고 생존율이 높다고 보고하였으나, Sautner 등(16)은 수술 후 10일 내지 28일에 복강 내에 항암제를 투여 받은 환자에서 생존율의 증가를 관찰하지 못하였다고 하였는데 이는 항암

제의 투여 경로(복강 내)도 중요하지만 투여 시기(수술 중 혹은 수술 후 조기) 또한 매우 중요한 요소임을 시사하는 연구결과로 평가된다.

국내에서는 1990년에 유 등(17)과 박 등(18)이 위암 환자에게 시행하는 복강 내 화학요법에 대하여 소개한 이후로 활성탄에 흡착시킨 mitomycin C를 이용한 복강 내 화학요법이 복막재발에 효과적이라는 발표(19)가 있었다. 그러나 cisplatin의 복강 내 투여는 환자의 예후에 도움이 되지 않았다는 보고가 있었는데 저자들은 복강 내 화학요법을 시행한 군에서 위암의 진행정도가 심했다고 하였다. (20) 최근의 보고에는 수술 직후 cisplatin을 복강 내에 투여했을 때 복막재발을 방지하는 데 효과적이고 장막침윤이 있는 위암환자에서는 어느 정도 생존율의 향상이 있었다고 한다.(21) 복강 내 온열화학요법에 관한 연구결과들도 있는데, 권과 김(22)은 진행위암 환자에게 시행했을 때 합병증 발생은 비슷하고 복막재발의 방지에 효과적이라고 하였고 김 등(23)은 1990년부터 시행한 복강 내 온열화학요법의 효과를 분석한 결과 합병증은 특별히 증가하지 않았으며 장막침윤이 있는 위암 환자 특히 제3기 위암 환자에서 복막재발을 방지하는 데 효과적이었고 생존율이 통계학적으로 유의하게 높았다고 하였다.

위암의 절제수술 후의 복막재발을 예방하기 위한 방법 뿐 아니라 이미 형성된 복막과종을 치료하기 위해서도 복강 내 화학요법이 이용되는데,(24) 이는 앞으로 보다 많은 연구가 필요한 분야라 하겠다.

복강 내 화학요법을 실시함으로써 수술만 시행한 경우보다 합병증 발생이 증가할 수가 있는데 이는 새로운 방법의 도입에 따른 숙련기가 지나면 문제가 되지 않는다.(25) 문합부 누출은 3.1%와 7.1%로 복강 내 화학요법을 시행한 경우에 오히려 낮았고 유착이나 장 마비 혹은 화학적 복막염도 발생하지 않았다고 하며,(11) 복강 내 출혈이나 농양의 발생빈도가 화학요법 군에서 높지만 전체적인 합병증 발생빈도는 유의한 차이가 없었다고 한다.(14)

적 응 증

절제수술의 보조요법으로 사용할 복강 내 화학요법은 수술 중 혹은 수술 후 조기에 투여해야 하므로 병리학적 병기를 기준으로 할 수는 없다. 병리학적 병기는 절제수술 후에 알 수 있으며, 또한 TNM 체계의 일반원칙에 따르면 임상적 병기는 치료방법의 선택과 평가에 필수적이고 병리학적 병기는 예후와 치료결과의 평가에 가장 정확한 자료를 제공하는 것이므로 복강 내 화학요법을 시행하는 적응증은 수술 전과 수술 중의 소견을 기초로 해야 한다.

복강 내 화학요법은 제1기 및 제2기 위암에서는 효과가 없고 제3기 및 제4기 위암에서 생존율의 증가를 나타낸

다. 제3기 및 제4기 위암의 구성요소는 기본적으로 장막 침윤과 림프절 전이이며 장막침윤이 있는 경우는 없는 경우에 비해서 복막재발이 유의하게 많다.(26) 장막침윤은 수술 중 육안으로 판단한 것과 수술 후 병리학적으로 판단한 것이 일치하는 비율이 비교적 높지만 림프절 전이는 그렇지 않다. 림프절 전이는 수술 중 동결절편 검사를 통하여 확인할 수도 있지만 많은 영역 림프절을 모두 검사하는 것은 거의 불가능하다. 따라서 침윤깊이를 판단하는데 있어서 전산화 단층촬영, 초음파 내시경 등 수술 전이나 수술 중에 여러 가지 방법이 사용될 수 있지만 수술 중 육안적으로 장막침윤이 있다고 판단되는 환자에게 복강 내 화학요법을 시행하는 것이 타당하다고 하겠다.(14)

전 망

절제 가능한 위암의 치료는 근치도를 높이고 보다 정확한 병기결정을 위하여 적절한 범위의 림프절 광청을 포함한 절제수술이 근본이다. 위암의 전이 경로는 다양하기 때문에 한 가지 방법으로 모든 재발을 방지할 수는 없다.(5) 위에 열거한 방법으로는 복막재발을 방지하는 데는 효과적인 수단이지만 혈행성 전이나 림프성 전이를 예방하거나 치료하기는 어렵다. 따라서 간전이에 대해서 문맥을 통한 항암제의 투여,(27) 항암제가 림프계로 흡수되는 것을 촉진하기 위하여 활성탄을 이용하는 방법(28) 등이 시도되고 있으나 아직 뚜렷한 결과는 없다. 따라서 근치적 절제술 후에 각 환자의 특성에 맞는 보조요법을 선택하는데, 복강 내 화학요법으로 복막재발을 줄이고, 보다 효과적인 약제의 개발과 투여경로의 개선을 통하여 전반적인 치료효과를 높일 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987;11:418-425.
2. Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev* 2000;26:243-255.
3. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, Van de Velde CJ. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-1447.
4. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343:1309-1312.
5. Averbach AM, Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:726-733.
6. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Miwa K. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999;178:256-262.
7. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn EA, Graves T, Mullins RE, Schlag P. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol* 1989; 16:83-97.
8. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy for malignant diseases of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164:89-93.
9. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy in kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983;43:1488-1492.
10. Jacquet P, Stuart OA, Dalton R, Chang D, Sugarbaker PH. Effect of intraperitoneal chemotherapy and fibrinolytic therapy on tumor implantation in wound sites. *J Surg Oncol* 1996; 62:128-134.
11. 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* 1988;61:232-237.
12. Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. *Cancer* 1994;73:2048-2052.
13. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85:529-534.
14. Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A, Sugarbaker PH. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2001;25:985-990.
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. 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* 1994;12:970-974.
17. 유완식, Paul H. Sugarbaker, 황일우. 위암 환자에 있어서 수술 후 조기 복강 내 화학요법. 대한외과학회지 1990;39:189-196.
18. 박규주, 박재갑, 최국진, 김진복, 김노경. 진행 소화기 암환자에 대한 복강 내 5-Fluorouracil 투여. 대한암학회지 1990;22:567-578.
19. 이관재, 양두현. 장막침윤 및 복막과종위암의 술 후 활성탄흡착 마이토마이신씨의 복강 내 화학요법: 예후와 합병증. 대한

- 외과학회지 1997;52:694-701.
20. 김상우, 권성준, 권오경, 정과중, 이광수, 곽진영, 전규영, 원치규. 진행위암 환자의 수술 중 시행한 복강 내 항암약물요법에 대한 임상적 고찰. 대한외과학회지 1999;56:969-977.
 21. 김행수, 곽진호, 김용호, 이창환, 육정환, 오성태, 김병식, 박진춘. 장막 침범 위암 환자에서 수술 후 복강 내 Cisplatin 투입의 치료 효과(후향적 연구). 대한암학회지 2000;32:1015-1021.
 22. 권성준, 김동우. 진행성 위암 수술 시 시행한 지속적 온열 복막 관류요법에 대한 임상적 고찰. 대한외과학회지 1997;52:196-205.
 23. 김진영, 박영석, 정진호. 진행위암 수술 후 복막재발의 예방 및 치료를 목적으로 시도한 복강 내 온열-화학적-관류요법의 최종결과. 대한외과학회지 2000;59:30-38.
 24. Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, Urade M, Takegawa S, Kamata T, Sugiyama K, Hasegawa H, Katayama K, Miwa K. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation. Cancer 1990;65:65-71.
 25. Yu W, Whang I, Aberbach 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.
 26. 정호영, 유완식. 위암의 근치적 절제수술 후의 재발양상. 대한외과학회지 2000;59:765-770.
 27. Shimoyama S, Shimizu N, Kaminishi M. Type-oriented intraoperative and adjuvant chemotherapy and survival after curative resection of advanced gastric cancer. World J Surg 1999; 23:284-292.
 28. Takahashi T, Sawai K, Hagiwara A, Takahashi S, Seiki K, Tokuda H. Type-oriented therapy for gastric cancer effective for lymph node metastasis: management of lymph node metastasis using activated carbon particles adsorbing an anticancer agent. Semin Surg Oncol 1991;7:378-383.
-