

간전이 위암환자의 치료 결과 및 예후

영남대학교 영남의료원 외과, ¹혈액종양내과, ²진단방사선과

김은미 · 김세원 · 김상운 · 송선교 · 이경희¹ · 현명수¹ · 박원규² · 장재천²

목적: 간전이 위암환자들을 대상으로 치료 결과를 알아보고 생존 분석을 통해 예후를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법: 1990년 3월부터 2006년 3월까지 영남대학교 영남의료원 내과 및 외과에 내원한 위암환자 중 간전이가 발견된 85예(동시성 62예, 이시성 23예)를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 임상병리학적 인자와 위절제술, 간전이병소 절제술 및 항암화학요법 등 치료 관련 인자들에 대해 생존분석을 실시하였다.

결과: 간전이 위암환자들의 중앙생존기간은 11개월(동시성 11개월, 이시성 17개월)이었다. 동시성 간전이군의 경우 위절제율은 24.1%, 간전이병소 절제율은 16.1%였다. 간외 전이 동반율은 23.5%였고 생존기간에 차이가 있었다($P < 0.05$). 간전이 병소 절제 및 위절제군, 위절제군, 비절제군의 중앙생존기간은 각각 60개월 이상, 18개월 및 9개월이었다(Fig. 1, $P < 0.05$). 이시성 간전이군의 경우 위암절제 후 무병생존기간의 중앙치는 8개월이었으며 초기병기와 간전이 빈도 사이에는 차이가 없었다. 동시성 간전이군에서는 단변량 분석 결과 간외 전이, 위절제술, 간전이 병소 절제술, 외과적 절제 형태 및 항암화학요법에 대한 반응이 유의하였고 다변량 분석 결과 간전이병소 절제술, 항암화학요법에 대한 반응 및 간외 전이가 독립적 예후인자였고, 이시성 간전이군에서는 간외 전이, 항암화학요법에 대한 반응 및 원발암 세포의 분화도가 유의하였고 간외 전이가 독립적 예후인자였다.

결론: 간전이 위암환자에서 예후는 간전이 병소의 절제, 원발 병소의 절제, 간외 전이 유무 및 항암화학요법에 대한 반응여부에 의해 결정되므로 치료에 있어 간외 전이가 없는 경우 보다 적극적인 절제 노력과 항암화학요법이 생존율 향상에 기여할 것으로 판단된다.

중심 단어: 예후, 동시성, 이시성, 간전이, 위암

서 론

위암의 근본적인 치료는 외과적인 근치적 절제술이다. 그러나 많은 환자들이 진행암으로 혹은 절제가 불가능한 위

암으로 내원하게 되며 후자의 경우에 특히 예후가 불량하여 중앙생존 기간이 7.5개월 정도인 것으로 알려져 있다.(1,2) 위암의 예후에 영향을 미치는 인자로는 원발암의 침윤정도, 영역 림프절 전이 정도, 원격 전이 유무 등이 있으며, 원격전이 중 간전이가 동반된 경우 5년 생존율은 5% 이하로 그 예후가 극히 불량하다. 그러므로 수술 전 간전이 나 복강 내 원격전이가 발견된 경우 원발암의 진행 정도와 무관하게 불량한 예후가 예상되어 대부분 전신 화학 요법 등의 보존적 치료에 의존하거나 출혈 또는 폐쇄증상을 가진 위암환자의 경우 고식적 절제 혹은 위공장문합술 후 화학요법을 시행하는 등의 보존적인 치료를 시행하여 왔다.(3) 간전이가 동반된 위암의 치료 방법으로는 절제가 가능한 경우에는 원발병소 절제술 및 간 절제술, 간전이 병소의 절제가 불가능한 경우에는 원발병소 절제술 후 전신화학요법 혹은 항암제의 동맥주입요법이 있으며 간전이 병소 및 원발병소의 절제가 불가능한 경우에는 전신화학요법 또는 항암제의 동맥주입요법 등이 있다. 간전이동반 위암의 경우 원발병소뿐만 아니라 간전이 병소도 절제한 후 화학요법을 병행하거나 전이병소 절제가 용이하지 않은 경우에는 위절제만이라도 적극적으로 시행하여 좋은 결과를 보고하고 있다.(4,5) 하지만 대부분의 환자에서 간전이는 다발성이면서 양 옆에 흩뿌려져 있는 경우가 흔하고 원격 림프절 전이, 복막 전이, 폐전이 및 골전이 등의 간외 전이(extrahepatic metastasis)를 동반하는 경우가 많아 절제술을 시행할 수 있는 경우는 제한적이다.(6) 그 결과 간전이가 동반된 위암환자에서 절제술이 시행된 경우에는 보조항암화학요법을, 절제가 불가능한 경우에는 일차적 항암화학요법을 시행하게 된다. 이에 이용되는 전신화학요법은 FAM (5-fluorouracil (5-FU), adriamycin, mitomycin C) 요법, FAMTX (5-FU, adriamycin, methotrexate) 요법, FP (5-FU, cisplatin) 요법, EAP (etoposide, adriamycin, cisplatin) 요법, FLEP (5-FU, leucovorin, etoposide, cisplatin) 요법 등이 있으나 치료 반응률이 높지 않고 항암약물 치료의 부작용은 많으며 생존율은 큰 차이가 없었다. 최근 Taxol-cisplatin 요법, Xeloda-cisplatin 요법, TS-1-cisplatin 요법, Folfox (Eloxantin, 5-FU, leucovorin) 요법 등의 여러 새로운 병합요법들이 전신화학요법에 이용되고 있다.(7) 항암제의 동맥주입요법은 절제 불가능한 위암환자에서 이식된 포트를 통해서 반복적으로

책임저자: 송선교, 대구광역시 남구 대명5동 317-1번지
영남대학교 의과대학 외과학교실, 705-717
Tel: 053-620-3586, Fax: 053-624-1213
E-mail: sksong@med.yu.ac.kr

접수일 : 2006년 8월 3일, 게재승인일 : 2006년 10월 10일

주입하는 방법이며 절제 불가능한 위암환자에서 FLEP 요법을 실시하였을 때 정맥주입요법에서 보다 더 높은 반응률과 중앙생존기간의 연장이 보고된 바 있다.(8) 일반적으로 항암제의 동맥주입(intraarterial infusion, 동주)에서 정맥주입(intravenous infusion, 정주)보다 암세포에서의 약제농도는 높고 전신적인 약물 부작용 발생빈도는 낮다.(9) 고전적인 간동맥 내 항암화학요법은 대용량의 포트를 피하에 매몰하여 지속적 주입방법을 사용하였으나 최근 혈관 중재적 방사선학의 발달로 간동맥삽관술이 쉬워졌으며 피하에 매몰한 조그마한 포트를 통해 전신화학요법과 같은 주기의 항암제 투여가 용이하게 되었다.(10) 이에 저자들이 경험한 간전이 동반 위암환자에서 위절제 여부, 간전이병소 절제 여부, 항암화학요법의 종류, 투여경로 및 항암화학요법에 대한 반응 여부 등에 따른 생존분석을 실시하여 동시성 및 이시성 간전이 환자에서 각각의 치료결과와 예후인자를 확인하고자 한다.

대상 및 방법

1990년 3월부터 2006년 3월까지 영남대학교 영남의료원 내과 및 외과에 내원한 위암환자 중 간전이가 발견된 85명(동시성 간전이 62예, 이시성 간전이 23예)의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 간전이는 전산화 단층 촬영으로 진단하였으며 전이 정도는 일본위암학회 규약에 따라(11) 전체 환자들의 추적기간은 3개월에서 197개월로 중앙추적기간은 10.0개월이었다. 예후 인자 분석을 위하여 대상 환자들의 성별, 나이, 병기, 간전이 정도, 간의 전이 유무, 위절제술 시행 유무, 간전이 병소의 절제 유무, 세포분화도, 투여 약제의 종류, 항암약물주입경로, 항암화학요법에 대한 반응여부 등의 임상병리학적 인자를 관찰하였다. 간전이의 진단 시기와 수술 여부에 관계없이 모든 환자들에서 항암화학요법을 시행하였다. 환자들은 치료 전 검사에서 백혈구 수치는 $4,000/\mu\text{l}$ 이상일 때, 혈색소 수치는 10.0 g/dl 이상일 때, 혈소판 수치는 $100,000/\mu\text{l}$ 이상일 때, 혈 중 빌리루빈은 1.0 mg/dl 이하일 때, SGOT는 35 U/L 이하일 때, SGPT는 40 U/L 이하일 때 그리고 크레아티닌은 1.5 mg/dL 이하일 때 치료대상으로 하였다. 항암화학요법제의 투여경로에 따라 환자들을 동주군과 정주군으로 분류하였다. 항암제의 투여는 동주군의 경우 도관을 대퇴동맥을 통해 간동맥에 위치하고 포트를 우측 서혜부 또는 우측 허복부에 이식하였으며 이식된 포트를 통해 주입 펌프를 이용하여 주입하였고, 정주군의 경우 우측 쇄골하 정맥을 이용하여 투여하였다. 치료에 사용된 항암제의 종류에 따른 분류에서 동주군은 모두에서 FLEP 요법이 실시되었다. FLEP 요법은 5-fluorouracil 600 mg/m^2 와 leucovorin 20 mg/m^2 를 1일부터 5일까지 투여하고 etoposide 60 mg/m^2 를 1일과 5일에 투여하며 cisplatin 80 mg/m^2 를 3일에 투여하였으며

4주를 한 주기로 반복 시행되었다. 정주군은 FLEP 요법, FP 요법, Taxol-cisplatin 요법 및 기타항암화학요법이 실시되었다. FLEP 요법은 동주군과 같은 용량 및 투여 주기를 이용하였으며, FP 요법은 5-fluorouracil $1,000\text{ mg/m}^2$ 를 1일에서 5일까지 투여하고 cisplatin 60 mg/m^2 를 1일에 투여하였으며 4주를 한 주기로 반복 시행되었다. Taxol-cisplatin 요법은 Taxol 175 mg/m^2 와 cisplatin 80 mg/m^2 를 1일에 각각 투여하였으며 4주를 한 주기로 반복 시행되었다. 투여용량은 선행 치료 후 부작용의 발현 정도에 따라 증량 혹은 감량하였다. 치료에 대한 반응은 2회의 항암약물치료 후 전산화 단층 촬영을 시행한 후 2인의 방사선과 전문의의 판독소견을 WHO 판정 기준(12)에 따라 평가하였으며 완전반응 및 부분반응을 보인 경우 반응군으로 안정질환 및 진행질환을 나타낸 경우 비반응군으로 분류하여 분석하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 구하고 log-rank test로 검정하였다. 예후인자들은 Cox의 비례위험모형을 사용한 다변량 분석을 통해 분석하였고 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 통계처리는 SPSS for Windows (Version 12.0, SPSS Inc., USA) 프로그램을 이용하였다.

결 과

1) 동시성 간전이 환자군

대상 환자 62명의 임상병리학적 특징은 다음과 같다. 남자 59명, 여자 3명으로 남자가 많았고, 60세 이하가 45명(72.6%)이었고 61세 이상이 17명(27.4%)으로 중앙 연령은 54.5세였다. 전체 환자의 중앙생존 기간은 11개월이었다. 단변량 분석 결과 간전이 정도에 따른 중앙생존기간은 H₁ 15개월, H₂ 10개월 및 H₃ 9개월로 전이정도가 심할수록 생존기간이 짧았으나 유의하지 않았다. 간의 전이 유무에 따른 중앙생존 기간은 간외 전이가 없는 경우 12개월, 간외 전이가 있는 경우 7개월로 간외 전이가 없는 경우에 생존기간이 길었다($P < 0.05$). 위절제술 시행여부에 따른 중앙생존 기간은 위절제군 19개월, 비절제군 9개월로 위절제술을 시행한 군에서 생존기간이 길었다($P < 0.05$). 간전이 병소의 절제 여부에 따른 중앙생존 기간은 절제군의 경우 60개월 이상, 비절제군의 경우 9개월로 간 절제술을 시행한 경우 생존기간이 길었다($P < 0.05$). 외과적 절제 형태에 따라 10예(16.1%)에서 위절제술과 간전이 병소절제술, 5예(8.1%)에서 위절제술을 시행하였으며 47예(75.8%)에서는 절제술을 시행하지 못하였는데 각각의 중앙생존 기간은 60개월 이상, 18개월 및 9개월로 위절제술과 간전이 병소 절제술을 동시에 시행한 경우 장기생존을 보였으며 위절제술만을 시행한 경우에도 높은 생존율을 보였다(Fig. 1, $P < 0.05$). 암세포의 분화정도, 투여 항암제의 종류 및 항암약물주입경로에 따른 중앙생존 기간은 차이가 없었다. 항암화학요법에 대한 반응군과 비반응군의 중앙생존 기간은 각각 18개월

및 7개월로 반응군에서 유의하게 길었다($P < 0.05$). 저자들이 경험한 환자 중 장기생존율을 보인 예를 보고하고자 한다. 동주 신보강화학요법(intraarterial neoadjuvant chemotherapy)을 시행하고 위절제술을 시행한 3명의 경우 모두 원발 병소 및 간전이 병소의 근치적 절제술이 가능하였다. Case 1 : 54세 남자환자로 2002년 1월에 위내시경검사에서 전정부 선암종으로 진단되었으며 $cT_3N_2P_0H_3$ 소견 보여 술 전

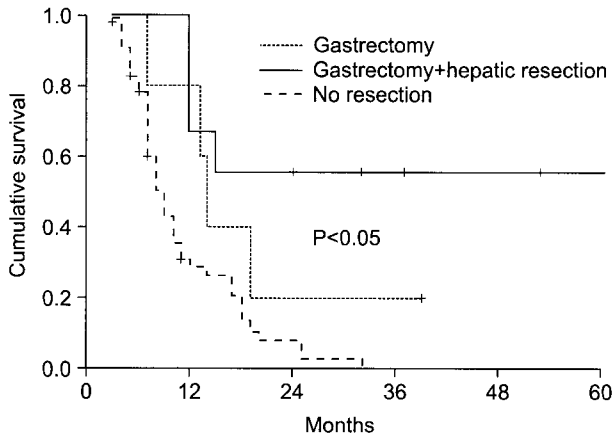


Fig. 1. Survival curves according to the types of surgical resection in gastric cancer patients with synchronous hepatic metastasis.

FLEP 동주요법 6회 시행 후 간병소는 소실되었다. 2002년 8월 위절제술 시행결과 병리학적 병기는 $pT_2N_2M_0$ 로 근치적 절제술을 시행하였고 현재 53개월간 무병 생존 중이다. Case 2 : 69세 남자환자로 2003년 10월에 위내시경검사서 분문부에 진행위암, 전정부에 조기위암으로 진단되었으며 $cT_3N_1P_0H_2$ 소견 보여 술 전 FLEP 동주요법 6회 시행하였다. 2004년 6월에 위절제술 및 간 췌기절제술 시행한 결과 병리학적 병기는 $pT_4N_1M_0$ 로 근치적절제술을 시행하였고 현재 32개월의 생존 기간을 보이고 있다. Case 3 : 49세 남자 환자는 1990년 10월에 위내시경검사서 전정부에 선암종으로 진단되었으며 $cT_3N_2P_0H_2$ 소견을 보여 술 전 FLEP 동주요법을 3회 시행하였다. 추적검사상에서 간병소는 소실되었고 1991년 5월에 위절제술 시행결과 병리학적 병기는 $pT_3N_1M_0$ 로 근치적 수술을 하였고 수술 후 FLEP 동주요법 4회 및 FAM 요법 10회 실시하여 재발 없이 현재 197개월의 생존을 보이고 있다. 동주군에서 포트와 연관된 부작용으로 도관의 전위가 1예, 포트 이식부위 감염 1예가 있었으나 담낭염, 간동맥 폐색 등의 부작용은 없었다. 동시성 간전이 환자군의 임상병리학적 인자에 대한 단변량 분석 결과 간외 전이, 위절제술, 간전이 병소 절제술, 외과적 절제 형태 및 약제에 대한 반응 등이 유의하였고(Table 1) 다변량 분석 결과 간전이 병소의 절제술, 약제에 대한 반응 및 간외 전이가 독립적 예후인자였다(Table 2).

Table 1. Univariate analysis of clinicopathologic factors in gastric cancer patients with synchronous hepatic metastasis

Clinicopathologic factors	Number of patients (%)	Median survival (Mo)	P value	Clinicopathologic factors	Number of patients (%)	Median survival (Mo)	P value
Gender			0.7061	Type of surgical resection			0.0005
Male	59 (95.2)	11		Gastrectomy + hepatic resection	10 (16.1)	60+	
Female	3 (4.8)	7		Gastrectomy	5 (8.1)	18	
Age			0.2384	No resection	47 (75.8)	9	
≤ 60	45 (72.6)	7		Differentiation			0.6498
≥ 61	17 (27.4)	10		Differentiated	33 (53.2)	11	
Degree of hepatic metastasis			0.1060	Undifferentiated	29 (46.8)	10	
H ₁ *	19 (30.6)	15		Chemotherapy regimen			0.4319
H ₂ †	16 (25.8)	10		FLEP‡	23 (37.1)	12	
H ₃ ‡	27 (43.5)	9		5-FU + cisplatin	12 (19.4)	12	
Extrahepatic metastasis			0.0018	Taxol + cisplatin	17 (27.4)	10	
Yes	47 (75.8)	7		Others	10 (16.1)	9	
No	15 (24.2)	12		Route of chemotherapy			0.4565
Gastrectomy			0.0001	Intraarterial	18 (29.0)	10	
Yes	15 (24.2)	19		Intravenous	44 (71.0)	11	
No	47 (75.8)	9		Response of chemotherapy			0.0000
Hepatic resection			0.0006	Responders	30 (48.4)	18	
Yes	10 (16.1)	60+		Nonresponders	32 (51.6)	7	
No	52 (83.9)	9					

*H₁ = metastasis limited to one lobe; †H₂ = small number of metastasis to both lobes; ‡H₃ = many metastasis to both lobes; §FLEP = 5-FU, leucovorin, etoposide, cisplatin.

Table 2. Multivariate analysis of prognostic factors in gastric cancer patients with synchronous hepatic metastasis

Variables	$\beta^* \pm S.E.^{\dagger}$	R.R. ‡	95% C.I. §		P value
			Lower	Upper	
Hepatic resection	1.614 \pm 0.540	5.021	1.741	14.476	0.003
Response of chemotherapy	1.345 \pm 0.325	3.838	2.032	7.251	0.000
Extrahepatic metastasis	1.124 \pm 0.365	3.077	1.504	6.294	0.002

* β = regression coefficient; † S.E. = standard error; ‡ R.R. = ratio of risk (exponential coefficient); § C.I. = confidence interval of ratio of risk.

Table 3. Univariate analysis of clinicopathologic factors in gastric cancer patients with metachronous hepatic metastasis

Clinicopathologic factors	Number of patients (%)	Median survival (Mo)	P value	Clinicopathologic factors	Number of patients (%)	Median survival (Mo)	P value
Gender			0.7552	Hepatic resection			0.1259
Male	17 (73.9)	17		Yes	1 (4.3)	60	
Female	6 (26.1)	18		No	22 (95.7)	17	
Age			0.1213	Differentiation			0.0352
≤ 60	14 (60.9)	11		Differentiated	15 (65.2)	18	
≥ 61	9 (39.1)	18		Undifferentiated	8 (34.8)	8	
Initial stage			0.9438	Chemotherapy regimen			0.7617
Ia	3 (13.0)	11		FLEP §	15 (65.2)	11	
Ib	2 (8.7)	5		5-FU + cisplatin	2 (8.7)	5	
II	6 (26.1)	18		Taxol + cisplatin	3 (13.0)	17	
IIIa	3 (13.0)	20		Others	3 (13.0)	11	
IIIb	5 (21.7)	17		Route of chemotherapy			0.2712
IV	4 (17.4)	11		Intraarterial	14 (60.9)	18	
Degree of hepatic metastasis			0.0845	Intravenous	9 (39.1)	17	
H ₁ *	12 (52.2)	18		Response of chemotherapy			0.0328
H ₂ †	5 (21.7)	25		Responders	13 (56.5)	18	
H ₃ ‡	6 (26.1)	9		Nonresponders	10 (43.5)	11	
Extrahepatic metastasis			0.0048				
Yes	5 (21.7)	10					
No	18 (78.3)	18					

*H₁ = metastasis limited to one lobe; † H₂ = small number of metastasis to both lobes; ‡ H₃ = many metastasis to both lobes; § FLEP = 5-FU, leucovorin, etoposide, cisplatin.

2) 이시성 간전이 환자군

대상 환자 23명의 임상병리학적 특징은 다음과 같다. 남자 17명, 여자 6명으로 남자가 많았고, 60세 이하가 14명(60.9%)이었고 61세 이상이 9명(39.1%)으로 중앙 연령은 60.0세였다. 위암 절제 후 간전이가 발견될 때까지의 무병 생존 기간은 3개월에서 39개월로 중앙치는 8개월이었다. 간전이가 진단된 후 전체환자의 중앙생존 기간은 17개월이었다. 간전이가 나타나기 전 위절제술의 병리학적 병기는 Ia 3명(13.0%), Ib 2명(8.7%), II 6명(26.1%), IIIa 3명(13.0%),

IIIb 5명(21.7%) 및 IV 4명(17.4%)으로 초기 병기와 전이 빈도 사이에는 차이가 없었으며 생존 분석 결과 생존기간에도 차이가 없었다. 간전이 정도에 따른 중앙생존 기간은 H₁ 18개월, H₂ 25개월 및 H₃ 9개월로 유의하지 않았다. 간외전이 유무에 따른 중앙생존 기간은 간외 전이가 없는 경우 18개월, 간외 전이가 있는 경우 5개월로 간외 전이가 없는 경우에 생존기간이 길었다(P<0.05). 전이된 간병소의 절제술 시행 유무에 따른 중앙생존 기간은 절제군 60개월, 비절제군 17개월로 차이가 있었으나 절제에가 적어 유의하지 않았다. 원발암 세포의 분화 정도에 따른 중앙생존 기간은

Table 4. Multivariate analysis of prognostic factors in gastric cancer patients with metachronous hepatic metastasis

Variable	$\beta^* \pm \text{S.E.}^\dagger$	R.R. ‡	95% C.I. §		P value
			Lower	Upper	
Extrahepatic metastasis	1.553 \pm 0.646	4.727	1.332	16.784	0.016

* β = regression coefficient; † S.E. = standard error; ‡ R.R. = ratio of risk (exponential coefficient); § C.I. = confidence interval of ratio of risk.

분화형이 18개월, 미분화형이 8개월로 분화형에서 생존기간이 길었다($P < 0.05$). 투여 항암제의 종류와 항암약물주입 경로에 따른 중앙생존 기간은 차이가 없었다. 항암화학요법에 대한 반응군의 중앙생존 기간은 18개월, 비반응군의 중앙생존 기간은 11개월로 반응군에서 생존기간이 길었다($P < 0.05$). 이시성 간전이 환자군의 임상병리학적 인자에 대한 단변량 분석 결과 간의 전이, 항암화학요법에 대한 반응 및 암세포의 분화도 등이 유의하였고(Table 3) 다변량 분석 결과 간의 전이가 독립적 예후인자였다(Table 4).

고 찰

위암에서 간전이는 림프절 전이, 복막 전이와 함께 주된 전이 형태 중의 하나로 원발성 위암의 약 5%에서 발견된다. 과거에는 간전이를 동반한 위암환자에서 외과적 절제술 및 그 결과에 대해 회의적이었으나 근래에는 적극적인 외과적 절제술의 시행과 술 후 항암화학요법 등의 병용치료로 좋은 결과가 보고되고 있다.(13,14) 간전이를 동반한 위암에서 원발암 비절제군과 원발암 절제군 그리고 원발암 및 간전이병소 절제군에 대한 각각의 예후에 관한 보고에서 Koga 등(4)은 995명의 위암에서 간전이가 확인된 59예를 원발암절제군과 비절제군으로 나누어 비교했을 때, 평균생존기간이 H₁에서는 원발암 절제군 20.6개월, 원발암 비절제군 4.2개월이었고, H₂에서는 원발암 절제군 12.4개월, 원발암 비절제군 4.1개월로써 원발암 절제군의 평균생존 기간이 길다고 보고하였으며, Okuyama 등(5)은 3,217명의 위암에서 간전이가 동반된 161예를 다양한 치료방법에 따라 비교했을때 원발암 절제와 간전이 병소절제술 후 보조화학요법을 동시에 시행한 군에서 예후가 가장 좋고, 원발암절제와 화학 요법을 시행한 군, 원발암 절제군, 원발암 비절제군의 순으로 예후가 불량하다고 하였다. 즉 원발병소 및 간전이병소를 절제한 후 화학요법, 면역요법 등의 다병합치료를 시행하거나, 간전이병소절제가 용이하지 않은 경우 원발병소를 제거함으로써 체내의 잔존 암 병소를 최소화한 후 국소 또는 전신적 화학요법을 하여 예후를 증진시킬 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 동시성 간전이 환자 중 10예(16.1%)에서 위절제술과 간전이 병소절제술, 5예(8.1%)에서는 위절제술을 시행하였으며 47예(75.8%)에서는

절제술을 시행하지 못하였는데 각각의 중앙생존 기간은 60개월 이상, 18개월 및 9개월로 위절제술과 간전이 병소 절제술을 동시에 시행한 경우 장기생존을 보였으며 위절제술만을 시행한 경우에도 높은 생존율을 보였다. 간전이 동반 위암에서 원발암의 절제율은 Kim 등(3)은 33%, Koga 등(4)은 39%의 절제율을 보고하였으며 절제를 불가능하게 하는 이유로는 복막전이와 주위 장기로의 침범을 들었다. Okuyama 등(5)도 위암으로부터 전이된 간전이의 경우에는 대장암에 비해서 다발성 전이가 많으며 복막전이와 같이 동반되는 경우가 많아서 간절제가 가능한 경우가 훨씬 적다고 하였다. 본 연구에서는 원발암 절제율이 24.1%로 타 보고들보다 낮은 절제율을 보였는데 이는 대상환자들의 간전이 정도가 H₂ 21예, H₃ 33예로 63.5%의 환자에서 다발성이었고 간의 전이가 20예(23.5%)에서 나타나 절제가 힘든 경우가 많았던 것이 원인이라 생각된다. 간전이 위암환자에서 절제술이 불가능한 경우나 절제술을 시행한 경우라도 항암화학요법을 실시하게 된다. 여러가지 항암병합요법들 중 EAP (etoposide, adriamycin, cisplatin) 요법, FAMTX (5-FU, adriamycin, methotrexate) 요법, 그리고 FLEP 요법 등은 비교적 높은 반응률로 관심을 끌었으나(15) 치료에 따른 부작용도 적지 않았다. 1990년대 후반부터 절제 불가능한 간전이 위암 환자의 치료에 있어 동주 항암화학요법의 반복주입이 좋은 결과들을 나타낸다고 보고하고 있다. 반응률은 55.6~73%, 중앙생존 기간 10.5~15개월로 보고되었지만 간병소의 완전 치유는 여전히 어려워져서 완전 반응률은 4.8~13.0%로 보고되고 있다.(16,17) 본 연구에서도 동시성 간전이 위암환자에서 항암제의 투여 경로에 따른 반응률이 동주군 61.1%, 정주군 43.2%로 동주군에서 높았으나 양군간의 생존기간에는 차이가 없었다. 본 연구에서 사용한 항암요법의 종류는 동주군은 모두 FLEP 요법을 시행하였고, 정주군은 FLEP 요법, FP 요법, Taxol-cisplatin 요법 등의 병합요법을 시행하였다. 사용한 항암화학요법의 반응률은 동주 FLEP군, 정주 FLEP군, Taxol-cisplatin군, FP군 순이었으나 사용약제에 따른 생존분석결과 유의하지 않았다. 그러나 결과에서 기술한 바와 같이 본 연구에서는 동주 신보강화학요법을 시행하여 원발병소 축소와 간전이 병소의 소실 혹은 축소가 가능한 경우가 있었다. 치험한 예는 적었지만 근치적 절제술이 가능하였고 장기생존을 보이고 있어 앞으로 연구해 볼 과제중의

하나라고 생각한다. 하지만 간의 전이가 있어 절제술을 시행하지 못하는 경우에는 예후가 불량하므로 새로운 형태의 다병합 치료방법이 필요할 것으로 생각된다. Yamakado 등(18)은 동주 항암화학요법 및 고주파 절제 등의 병용치료가 간병소의 크기와 수를 줄여주며 약제에 반응을 보인 환자에서는 예후를 향상시킬 수 있다고 보고하였다. 그러나 간전이 병소와 원발암의 절제술을 통한 생존을 향상보다는 좋지 못한 결과이므로 적극적인 절제술의 시도와 함께 신보강화학요법을 통해 절제불가능환자들을 절제가능병변으로 유도한 후 절제술이 이루어지도록 노력해야 할 것으로 생각된다. 이시성 간전이 환자들에서는 간의 전이가 없는 경우 전이된 간병소의 절제술을 시행하여 좋은 결과를 보고하고 있다(19). 본 연구에서도 절제예의 경우 장기생존하고 있으나 간절제술을 시행한 예가 적어 비교가 곤란하였다. 그러나 이시성 간전이 위암 환자에서 항암화학요법에 대한 반응여부에 따른 중앙생존 기간이 반응군 18개월, 비반응군이 11개월로 유의한 차이가 있으므로 전이된 간병소의 절제술이 불가능한 경우에는 적극적인 항암화학요법이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

간전이 위암환자에서 예후는 간전이 병소의 절제, 원발병소의 절제, 간의 전이 유무 및 항암화학요법에 대한 반응여부에 의해 결정되므로 치료에 있어 간의 전이가 없는 경우 보다 적극적인 절제 노력과 항암화학요법이 생존을 향상에 기여할 것으로 판단된다. 절제불가능한 간전이 위암 환자에서는 반응률이 높은 항암화학요법이 도움이 될 것이며 반응율을 높이기 위한 방안으로 동맥주입요법 및 신보강화학요법도 고려해 보는 것이 좋을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Dickson JL, David C. Systemic treatment of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:255-263.
- Moertel CG. The natural history of advanced gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1986;126:1071-1074.
- Kim SK, Noh SH, Yoo CH, Kim YI, Min JS, Lee KS. Characteristics and prognosis in gastric cancer with liver metastasis. *J Korean Cancer Assoc* 1997;29:1085-1093.
- Koga S, Kawaguchi H, Kishimoto H, Tanaka K, Miyano Y, Kimura O, Takeda R, Nishidol H. Therapeutic significance of noncurative gastrectomy for gastric cancer with liver metastasis. *Am J Surg* 1980;140:356-359.
- Okuyama K, Isono K, Juan IK, Onoda S, Ochiai T, Yamamoto Y, Koide Y, Satoh H. Evaluation of treatment for gastric cancer with liver metastasis. *Cancer* 1985;55:2498-2505.
- Yook JH, Kwon SJ, Kim BK, Kim BJ, Kim S, Noh SM, Mok YJ, Park KK, Park BJ, Park CH, et al. Effectiveness of gastrectomy in stage IV gastric cancer with hepatic metastasis. *J Korean Cancer Assoc* 1999;31:441-447.
- Moon HS, Kang YS, Kim YS, Park KO, Lee ES, Sung JK, Lee BS, Noh SM, Song KS, Cho JS, et al. Retrospective study on the therapeutic effects of an etoposide, adriamycin, cisplatin-II (EAP-II) versus an etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil (ELF) combination chemotherapy in unresectable gastric cancer. *J Korean Cancer Assoc* 2003;3:122-127.
- Song SK, Kim SW. Neoadjuvant chemotherapy with FLEP therapy for advanced gastric cancer: evaluation of intraaortic and intravenous FLEP infusions. In: Nakajima T, Yamaguchi T, eds. *Multimodality Therapy for Gastric Cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1999:108-112.
- Stephenes FO, Adams BG, Crea P. Intraarterial chemotherapy given preoperative in the management of carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:370-374.
- Arai Y, Kamimura N, Suyama K. A method for subcutaneously retaining a catheter connected to a new silicone reservoir in intra-arterial infusion chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1982;9:1838.
- Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 1981;11:127-139.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.
- Saikawa Y, Kubota T, Furukawa T, Kumai K, Yoshino K, Ishibiki K, Kitajima M. Combination chemotherapy with mitomycin C and cisplatin for advanced gastric cancer with multiple liver metastases. *Jpn J Surg* 1994;24:819-822.
- Ochiai T, Sasako M, Mizuno S, Kinoshita T, Takayama T, Kosuge T, Yamazaki S, Maruyama K. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer: analysis of prognostic factors. *Br J Surg* 1994;81:1175-1178.
- Nakajima T. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Cancer chemother* 1991;6:245.
- Kumura T, Arai Y, Itoh K, Takayasu Y, Nakamura K, Ariyoshi Y, Tajima K. Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer. *Oncology* 1999;57:216-223.
- Arai Y, Endo T, Sone Y, Tohyama N, Inaba Y, Kohno S, Ariyoshi Y, Kido C. Management of patients with unresectable liver metastases from colorectal and gastric cancer employing an implantable port system. *Cancer Chemother Phamacol*. 1992;31:99-102.
- Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Mori Y, Tonouchi H, Kusunoli M, Kida H, Takeda K. Prospective study of arterial infusion chemotherapy followed by radiofrequency ablation for the treatment of liver metastasis of gastric cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1747-1751.
- Roh HR, Suh KS, Lee HJ, Yang HK, Choe KJ, Lee KU. Outcome of hepatic resection for metastatic gastric cancer. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;5:65-71.

= Abstract =

Prognosis and Treatment Outcomes of Gastric Cancer Patients with Hepatic Metastasis

Eun Mi Kim, M.D., Se Won Kim, M.D., Sang Woon Kim, M.D., Sun Kyo Song, M.D., Kyung Hee Lee, M.D.¹, Myung Soo Hyun, M.D.¹, Won Kyu Park, M.D.² and Jae Chun Chang, M.D.²

Departments of Surgery, ¹Hemato-oncology, and ²Diagnostic Radiology, Yeungnam Medical Center, Yeungnam University, Daegu, Korea

Purpose: This study was conducted to evaluate the treatment outcomes and the prognosis for gastric cancer patients with hepatic metastasis.

Materials and Methods: This retrospective study was based on the medical records of 85 gastric cancer patients with hepatic metastasis (62 synchronous and, 23 metachronous) who received chemotherapy with or without resectional therapy from March 1990 to March 2006. The survival rate was analyzed according to clinicopathologic factors and therapeutic factors, such as whether or not a gastrectomy, a hepatic resection, and/or chemotherapy had been performed.

Results: The median survival of gastric cancer patients with hepatic metastasis was 11 months (synchronous: 11 months and metachronous: 17 months). The rates of gastrectomies and hepatic resections in the synchronous group were 24.1% and 16.1%, respectively. A 23.5% prevalence of extra-hepatic metastasis was observed. The median survivals of patients who underwent a gastrectomy with a hepatic resection, a gastrectomy alone, and non-surgical treatment were 60, 18, and 9 months, respectively ($P < 0.05$). The disease-free median survival of the metachronous group was 8 (3~39) months. There was no difference in initial pathologic stage and frequency of hepatic metastasis after the gastrectomy in the metachronous group. In the synchronous group, extra-hepatic metastasis, a gastrectomy as the operative procedure, a hepatic resection as the operative procedure and the response to chemotherapy were statistically significant in the univariate analysis, and a hepatic resection as the operative procedure, the response to chemotherapy, and extra-hepatic metastasis were independent prognostic factors identified by the multivariate analysis. In the metachronous group, extra-hepatic metastasis, the response to chemotherapy and differentiation were statistically significant in the univariate analysis, and extra-hepatic metastasis was an independent prognostic factor identified by the multivariate analysis.

Conclusion: An aggressive surgical therapy and effective chemotherapy are necessary in the treatment of gastric cancer patients with hepatic metastasis. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2006;6:237-243**)

Key Words: Prognosis, Synchronous, Metachronous, Hepatic metastasis, Gastric cancer