

진행성 위암의 추적 관찰 도중 다발성 수막내 전이가 발견된 환자 1례

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실, 소화기내과

신해진, 정현용, 문희석, 성재규, 강선형

A Case of Advanced Gastric Cancer with Multiple Leptomeningeal Metastasis

Hae Jin Shin, Hyun Yong Jeong, Hee Seok Moon, Jae Kyu Sung, Sun Hyung Kang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Leptomeningeal carcinomatosis occurs in approximately 5% of patients with cancer. The most common cancers involving the leptomeninges are breast, lung cancer and melanoma. However, gastric adenocarcinoma has been rarely reported with leptomeningeal carcinomatosis. The presenting manifestations are usually headache, visual disturbances and seizures. We report a case of leptomeningeal metastasis that presented as a gastric cancer. A 75-year old man was transferred to our hospital for further evaluation and treatment after being diagnosed with adenocarcinoma through endoscopic biopsy during a regular health examination. An abdominal computed tomography (CT) showed AGC, stage IA (cT1N0M0), while an endoscopic examination showed AGC, Borrmann type 2. The patient is currently under observation after undergoing radical subtotal gastrectomy with gastroduodenostomy and subsequent administration of oral chemotherapeutic agents. As an abdominal CT response assessment performed after surgery revealed new metastasis to the liver, the patient received palliative chemotherapy as recurrence was suspected. After receiving chemotherapy in the order of DP (Cisplatin + Docetaxel), FOLFIRI (5-FU + Leucovorin + Irinotecan), an abdominal CT response assessment showed complete response. Since decreased mentality maintained throughout the follow up period based on outpatient clinic, brain MRI was performed and revealed multiple leptomeningeal metastasis. The Patient died 2 days after the diagnosis.

Key Words: Advanced gastric cancer; Leptomeningeal; Carcinoma

서론

수막내 전이(Leptomeningeal carcinomatosis)는 carcinomatous leptomeningitis, neoplastic leptomeningitis, leptomeningeal metastasis, leptomeningeal seeding 등으로 불리기도 하는데, 수막내 공간에 암세포들이 파종되거나 자라는 것을

의미한다. 수막내 전이는 암환자들에서 발생할 수 있는 가장 심각한 합병증 중의 하나라고 알려져 있다.¹ 수막내 전이의 유병률은 모든 고형암의 3-8% 내외로 보고되었는데 백혈병, 유방암, 림프종, 폐암 환자들에서 더 빈번하게 나타난다.² 위암은 한국을 포함한 아시아 국가들에 있어서 암과 관련된 사망의 가장 흔한 원인 중 하나인데, 위암에서 수막내 전이가 발생하는 것은 극히 드문 것으로 알려져 있다. Kim 등은 위암을 진단받은 환자들에서 수막내 전이의 유병률은 약 0.06% 정도라고 보고하였다.³

수막내 전이는 조기 질환과 연관되어 있기보다는 진행성 혹은 전이성 암종에서 좀 더 빈번하게 나타나며, 초기 진단 당시에 발견되기보다는 주로 암의 치료과정 도중에 발견되는 경우가 많다.

Received: June 7, 2016

Accepted: December 22, 2016

Corresponding author: **Hyun Yong Jeong**, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Chungnam National University
College of Medicine, 282, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721,
Korea

Tel: +82-42-280-7159, Fax: +82-42-257-5753

E-mail: jeonghy@cnu.ac.kr

이번에 저자들은 진행성 위암을 진단받고 수술적 치료 후 추적 관찰 도중에 의식 저하를 주소로 내원하여 뇌 자기공명영상(MRI) 촬영을 통해 다발성의 수막내 전이를 확인하였던 환자의 증례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

75세 남자가 건강 검진 위내시경 조직 검사에서 나쁜 분화도의 선암으로 진단되어 추가적인 검사 및 치료를 위하여 본원으로 전원되었다. 환자는 고혈압이나 당뇨병과 같은 특이적인 과거력은 없었고, 평소 복용 중인 약물도 없었다. 본원으로 전원 당시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C이었다. 계통적 문진상에서 특별한 증상을 호소하지는 않았고, 신체 검사상에서도 경부에 만져지는 림프절이나 종괴는 없었으며, 복부도 부드럽고 편평하였으며, 만져지는 종괴 또한 없었다. 내원 당시 시행 한 말초혈액 소견은 백혈구 8,200/mm³, 혈색소 14.2 g/dL, 혈소판 376,000/mm³이었으며, 혈청생화학 검사는 AST/ALT 22/32 IU/L, ALP 74 IU/L, 총빌리루빈 0.6 mg/dL, 총단백질 7.4 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, BUN 21.8 mg/dL, 크레아티닌 0.78 mg/dL, CRP 0.1 mg/dL로 정상 범위였다. 단순 흉부 및 복부 촬영에서는 특이 소견은 없었다.

본원에서 재시행한 위내시경 검사에서 전정부 전벽측에 약 2.5×3 cm 크기의 궤양용기형 병변이 관찰되는데, 불규칙한 다각형 모양으로 중심부는 비교적 넓게 함몰되어 있고 변연부는 불규칙한 용기 및 일부 변연부와 이어짐이 있었고, 대만측으로 일부 주변 점막 주름의 융합과 가늘어짐이 관찰되었다. 내시경적인 진단은 궤양용기형의 진행성 위암이었다(Fig. 1). 복부 전산화단층촬영에서는 위의 전벽측으로 점막층과 점막하층에 국한된 국소적인 벽의 비후가 관찰되었다. 이로써 환자의 최종 영상학적 병기는 cT1N0M0 [IA]로

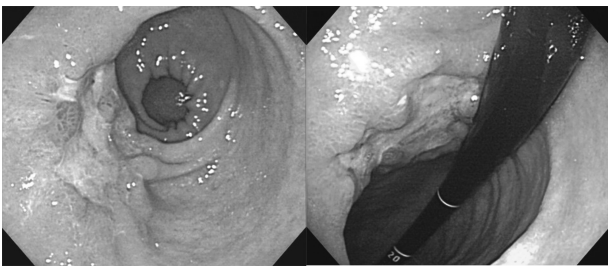


Fig. 1. Endoscopic findings. Endoscopic finding of an ulcerofungating lesion (Borrmann type 2) that infiltrated anterior wall of antrum.

진단하였고, 외과에서 수술적 치료(radical subtotal gastrectomy with gastroduodenostomy)를 시행하였다.

최종 병리 진단에서는 2.5×1.5×0.4 cm 크기의 나쁜 분화도를 갖는 장형의 선암으로 확진되었다. 종양 색전으로 인한 림프혈관강 침윤이 관찰되었으나 절제면은 깨끗하였고, 소만과 대만 부위의 림프절 전이는 없었다. 이로써 수술 후 최종 병리학적 병기는 pT2N0M0 [IB]로 진단하였다. 추가 면역조직화학염색에서는 HER2/neu를 포함한 모든 검사에서 음성이었다. 환자는 이후 외래에서 정기적으로 위내시경, 복부 전산화단층촬영을 시행하면서 추적 관찰을 시행하였다.

수술적 치료를 시행하고 경과 관찰 도중, 수술 후 6년 9개월 뒤에 시행한 복부 전산화단층촬영상 의미 있는 크기의 림프절 종대는 없었으나 간의 2번, 3번, 4번, 6번, 7번, 8번 분절 구역에 다발성의 전이성 병변들이 새롭게 확인되었다(Fig. 2). pT2N0M0 [IB]의 진행성 위암에서 수술적 치료 후 추적 관찰 도중에 간에 다발성의 전이성 병변들이 새롭게 확인되었기 때문에 매우 양호한 전신 상태를 고려하여 고식적인 항암화학요법을 시행하기로 하고 2차까지의 DP (Docetaxel + Cisplatin) 복합 항암화학요법을 시행하였다. 이후 2015년 5월 4일에 반응평가 복부 전산화단층촬영을 시행하였다. 이전에 관찰되던 간의 다발성 전이 병변들의 크기와 숫자가 증가하였는데, 특히 가장 큰 2번 분절의 병변은 1.4 cm에서 2.5 cm으로 증가하였고, 이로써 전반적인 반응평가는 진행(progressive disease)으로 판단되어 항암화학요법 약제를

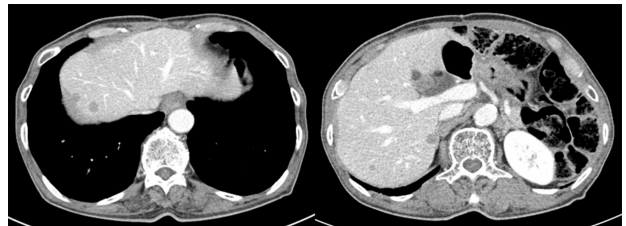


Fig. 2. Follow-up CT findings. Low attenuating multiple metastatic lesions in liver (S2, S3, S4, S6, S7, S8) were found.

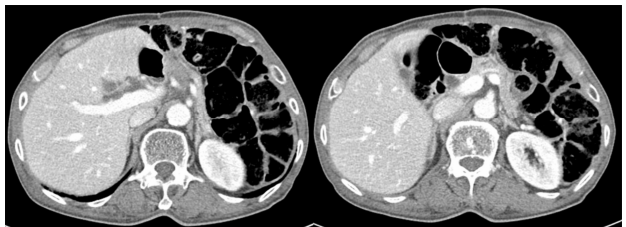


Fig. 3. Follow-up CT findings. Markedly improved state or near complete resolution.

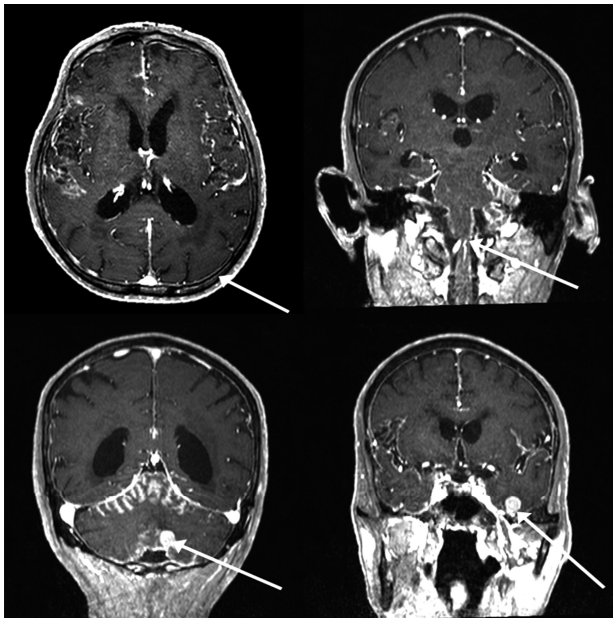


Fig. 4. Brain MRI findings. Diffuse leptomeningeal metastasis in the brain and upper cervical spinal cord including both cranial nerve 5-8 area, mainly infratentorium. Parenchymal metastasis in the left temporal lobe, left cerebellum and frontal wall of left lateral ventricle.

FOLFIRI (5-FU + Leucovorin + Irinotecan)로 변경하여 12차까지 투여하였다. 이후 반응평가 복부 전산화단층촬영을 시행하였는데 이전에 관찰되던 간의 다발성 전이 병변들은 거의 전부 소실되어 보이지 않게 되었고, 이로써 전반적인 반응평가는 완전 반응(Complete response)이었다(Fig. 3).

이후 외래에서 추적 관찰 도중, 약 2개월 전부터 간헐적으로 의식 저하가 발생한다고 하여 조영 증강 뇌 자기공명영상 촬영을 시행하였고, 다발성의 수막내 전이와 함께 뇌실질 및 척수의 전이를 확인하였다(Fig. 4). 이후 환자의 의식 상태는 더욱 악화되어 뇌 자기공명영상촬영을 시행한 2일 뒤에 사망하였다.

고 찰

1870년에 수막내 전이가 처음으로 보고된 이후로 수막내 전이의 유병률은 증가하고 있는 추세인데, 모든 고형암의 3-8% 정도로 보고되었다. 수막내 전이가 발생하는 가장 흔한 암은 유방암, 폐암, 악성 흑색종이다. 위암은 한국에서는 가장 흔한 암의 종류 중 하나인데, 위암에서 발생하는 수막내 전이는 매우 드문 것으로 알려져 있다. 한국에서 발표된 논문에 따르면 위암에서 발생하는 수막내 전이의 유병률은

모든 위암의 0.06% 정도이다.³ 한국의 경우, 수막내 전이를 진단받은 환자들 중에서 위암은 가장 흔한 암의 원인 중 하나이다.^{4,5} 그러나, 이러한 결과의 보고는 단일 기관에서의 경험에 토대를 두었기 때문에 이 결과를 한국 전체 인구에 일반화하기에는 무리가 있다.

수막내 전이의 임상 증상은 침범 부위에 따라서 매우 다양하게 나타날 수가 있다. 많은 수의 환자들은 두통, 오심, 구토, 운동실조, 신경학적 결손 등의 증상을 호소한다. 몇몇 환자들은 양측성 진행성 실명⁶이나, 양측성 청력 소실⁷이 발생하기로 한다. 수막내 전이는 진행성 암을 진단받고 나서 추적 관찰 도중에 발견되는 경우가 주로 많으며, 진행성 암의 초기 진단 당시에 발견되는 경우는 매우 드물다. 한국에서 보고된 바에 따르면 위암에서 발생한 수막내 전이의 증례는 비교적 드문 것으로 되어 있는데, 이들 중에서 본 증례처럼 진행성 위암의 완전 관해가 이루어진 이후에 수막내 전이가 발생했던 경우는 없었기 때문에 본 증례 보고의 의미가 있다고 하겠다.

초기 암을 진단받은 후부터 수막내 전이를 진단하는데까지 걸리는 시간의 중간값은 76일 5부터 17개월 4까지 매우 다양하게 보고하였다. 수막내 전이의 진단은 뇌척수액의 세포학적 검사와 영상학적 검사(특히 Gadolinium 조영 증강 자기공명영상)이다. 뇌척수액 검사소견은 개방압의 증가, 단백질 증가, 암 표지자의 존재(예를 들자면 위암에서의 CEA, CA19-9), 포도당의 감소 등이다. 그러나 첫 번째 시도로 수막내 전이의 정확한 진단에는 다소 어려움이 있는데, 두 번째 시도시에는 진단율이 30%까지 증가한다. 저자들의 증례에서는 조영 증강 자기공명영상을 이용한 영상학적 검사를 통하여 확진을 하였다. Chang 등은 20년간 유방암의 중추 신경계 전이가 발생하였던 환자들에 대하여 보고하였는데, 43명의 환자들에서 38명의 뇌실질 전이 및 5명의 수막내 전이가 있었다. 5명의 수막내 전이 환자들 중에서 단지 1명(20%)의 환자만이 뇌척수액을 이용한 세포학적 검사로 확진되었다.⁹ 일본에서는 위암의 경우, 병리학적으로 반지세포 특성이 동반된 나쁜 분화도를 갖는 선암종의 경우 가장 빈번하게 수막내 전이가 발생한다고 보고하였는데,¹⁰ 이는 한국의 경우에도 유사하다고 할 수 있다.³ 수막내 전이는 원격성 전이가 있든 혹은 없든 간에 진행성 암일 경우에 좀 더 높은 빈도로 나타나는데, 조기 위암에서는 드문 것으로 알려져 있다.¹¹ Gadolinium 조영 증강 자기공명영상과 같은 영상학적 검사는 수막내 전이 환자들의 67% 정도에서 이상 소견을 나타낸다.¹²

수막내 전이를 진단받은 환자들에 있어서 몇몇 치료 방법들이 보고되었는데, 척수내(intrathecal) 항암화학 치료와 방사선치료가 대표적이다. 대부분의 항암제들이 혈액-뇌 장벽(BBB)을 통과하지 못하기 때문에 항암제의 직접적인 척수내 주입이 비교적 효과적이다. 척수내 주입에 사용되는 항암제의 종류에는 methotrexate (MTX), cytarabine, thiotepa, steroid 등이 있다. 수막내 전이를 진단받은 환자들에 있어서 척수내 항암화학치료(단일 혹은 병합요법)를 통하여 얻을 수 있는 이득(예를 들자면 생존율의 증가)에 대해서는 여전히 의견이 분분하다. 수막내 전이 환자들에게 강력하고 공격적인 치료를 통한 평균 생존율은 고작 4-6개월 정도에 불과하다. 한 연구에서는 척수내 MTX 투여시의 객관적 반응률과 평균 생존율은 각각 20%와 11주, 지속적인 cytarabine 투여시의 객관적 반응률과 평균 생존율은 25% 와 15주라고 발표하였다. 그러므로, 이 결과는 척수내 항암화학치료의 명확한 이득을 증명하지 못한다고 할 수 있다.¹³ 그러나, 한국의 연구에서는 척수내 단일 항암화학치료와 비교한 척수내 복합 항암화학치료와 비교하였을 때 좋은 결과가 나왔다.¹⁴ 가장 유용한 척수내 항암화학치료 약제 중 하나인 MTX의 경우, 낮은 농도에서는 혈액-뇌 장벽을 잘 통과하지 못하나 높은 농도에서는 통과 가능하다. 고농도의 정맥내 MTX (3.5 g/m²) 주입은 28% 의 부분 반응(partial response)과 안정 상태(stable disease)를, 44% 의 진행 반응(progressive disease)을 보였다. 수막내 전이(뇌실질 전이가 있건 없건)를 진단받은 환자들의 평균 생존기간은 12.6주였는데, 이는 뇌실질 전이만 단독으로 있었던 환자들(25.4주)과 비교하였을 때 더 짧다고 할 수 있다.¹⁵

수막내 전이 환자들의 생존율에 영향을 미치는 임상적인 위험 인자들로는 수행 상태, 기저 악성질환, 이전의 항암제 반응 정도 등이 있다. 병이 더 진행할수록, 환자의 수행 상태가 나빠질수록, 항암제에 대한 반응성이 떨어질수록, 신경학적인 결손 증상이 저명할수록, 이전에 더 많은 치료를 받은 기왕력이 있을수록 환자들의 예후는 나쁘며, 보존적인 치료만이 가능하다.¹⁶

본 증례에서는 환자의 수행 상태가 매우 나쁘고 신경학적인 결손 증상이 심했기 때문에 임상 경과가 급격하게 나빠지다가 결국에는 사망에 이르렀다.

결론

수막내 전이는 암환자에서 발생할 수 있는 가장 심각한

합병증 중의 하나라고 알려져 있다. 주로 백혈병, 유방암, 림프종, 폐암 환자들에서 더 빈번하게 나타나지만 위암에서 수막내 전이가 발생하는 것은 약 0.06% 정도로 극히 드문 것으로 알려져 있다. 수막내 전이는 조기 질환과 연관되어 있기보다는 진행성 혹은 전이성 암종에서 좀 더 빈번하게 나타나며, 초기 진단 당시에 발견되기 보다는 주로 암의 치료과정 도중에 발견되는 경우가 많다.

저자들은 진행성 위암을 진단받고, 수술적 치료 및 고식적 항암화학치료 후 추적 관찰 도중에 의식 저하를 주소로 내원하여 뇌 자기공명영상 촬영을 통해 다발성의 수막내 전이를 확인하였던 환자의 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Larson DA, Rubenstein JL, Mcdermott MW. Treatment of metastatic cancer. In: DeVita JVT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. 7th ed. p. 2333, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- Lee JL, Kang YK, Kim TW, Chang HM, Lee GW, Ryu MH, Kim E, Oh SJ, Lee JH, Kim SB, Kim SW, Suh C, Lee KH, Lee JS, Kim WK, Kim SH, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer. *J Neurooncol* 2004;66:167-174.
- Kim MH. Intracranial involvement by metastatic advanced gastric carcinoma. *J Neurooncol* 1999;43:59-62.
- Park JO, Shin HJ, Kim HJ, Lee SW, Jeung HC, Kim SM, Yoo NC, Chung HC, Kim JH, Kim BS, Min JS, Roh JK, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in solid tumors: clinical manifestation and treatment. *J Korean Cancer Assoc* 2001; 33:34-40.
- Kim KW, Kim SM, Kim JS. Clinical features and prognosis of leptomeningeal carcinomatosis. *J Korean Neurol Assoc* 1989; 7:210-217.
- Kim SH, Koh SB, Lee KW. A case of leptomeningeal metastasis presented with bilateral loss of vision. *J Korean Neurol Assoc* 1999;17:780-782.
- Wagemakers M, Verhagen W, Borne B, Venderink D, Wauters C, Strobbé L, et al. Bilateral profound hearing loss due to meningeal carcinomatosis. *J Clin Neurosci* 2005;12:315-318.
- Braeuning S, Mawrin C, Malfetheriner P, Schildhaus HU, Seiler C, Dietzmann K, Lins H, et al. Gastric adenocarcinoma with leptomeningeal carcinomatosis as the presenting manifestation: an autopsy case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:577-579.
- Chang YS, Seo JH, Lee R, Ahn JB, Shim KY, Gong SJ, Lee HY, Rha SY, Yoo NC, Suh CO, Kim JH, Rho JK, Lee KS, Min JS, Kim BS, Chung HC, et al. Brain metastasis and leptomeningeal carcinomatosis in breast cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1998;30:464-474.
- Lisenko Y, Kumar AJ, Yao J, Ajani J, Ho L. Leptomeningeal carcinomatosis originating from gastric cancer: report of eight cases and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003;26:

- 165-170.
11. Min KR, Lee SK, Ham JS, Rhee JC, Lee MH, Lee DH, Kee CS, Park KN, Hong EK, et al. A case of leptomeningeal carcinomatosis on superficial spreading carcinoma of the stomach. *Korean J Gastrointest Endosc* 1986;19-23.
 12. van Oostenbrugge RJ, Twijnstra A. Presenting features and value of diagnostic procedures in leptomeningeal metastases. *Neurology* 1999;53:382-385.
 13. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, La Follette S, Schumann GB, Cole BF, Howell SB, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999;5:3394-3402.
 14. Kim DY, Lee KW, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim DW, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Kim NK, et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:608-612.
 15. Lassman AB, Abrey LE, Shah GG, Panageas KS, Begemann M, Malkin MG, Raizer JJ, et al. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. *J Neurooncol* 2006;78:255-260.
 16. Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl 4): iv285-iv291.