부인종양 제17권 제2호 2006
Vol. 17, No. 2, June, 2006

FIGO 병기와 수술 및 항암 화학 병행 요법이 복막 위점액종 환자의 생존율에 미치는 영향에 관한 임상적 분석

서울대학교 의과대학 산부인과학교실[1], 암연구소[2]
김희승[1] · 박경아[1] · 이현정[1] · 김재원[1,2] · 박노현[1,2] · 송용상[1,2] · 강순범[1,2] · 이효표[1,2]

목적 : 본 연구의 목적은 복막 위점액종 환자의 치료 방법에 따른 생존율을 비교하고, 생존율에 영향을 줄 수 있는 예후 예측 인자를 모색하고자 하였다.

연구 방법 : 1995년 5월부터 2005년 5월까지 서울대학교병원에서 복막 위점액종으로 치료받은 30예를 대상으로 임상 기록을 고찰하였다. Kaplan-Meier 생존 분석과 low-rank test를 이용하여 치료 방법에 따른 생존율을 분석하였고, 단일 변수 및 다변수 Cox 회귀 분석을 이용하여 복막 위점액종의 예후 예측 인자들을 분석하였다.

결과 : 진단 당시 평균 나이는 60.9세였고, 평균 생존율은 25개월이었다. 재발률은 46.7%였고, 재발하기까지 무병 생존율은 22.6개월이었다. 단일 변수 분석상 악성 종양의 유무, FIGO 병기, 복수의 양, CA 125, 잔여질환의 정도가 무병 생존율과 관련된 예후 예측 인자들이었으나, 다변수 분석상 통계적으로 유의한 예후 예측 인자 FIGO 병기가 유일하였다. 평균 생존율과 관련된 예후 예측 인자는 단일 변수 분석상 치료 방법이었고, 수술 및 항암 화학 병행 요법으로 치료하는 경우 평균 생존율이 통계적으로 유의하게 연장되었다.

결론 : FIGO 병기는 복막 위점액종 환자들의 무병 생존율과 관련된 예후 예측 인자이고, 악성 종양의 유무, 복수의 양, CA 125, 잔여 질환의 정도 또한 무병 생존율과 관련된 가능한 예후 예측 인자들이다. 수술 및 항암 화학 병행 요법은 수술 단독 요법보다 평균 생존율의 연장에 더욱 효과적인 치료 방법이다.

중심단어 : 복막 위점액종, 수술 및 항암 화학 병행 요법, FIGO 병기, 생존율

서 론

복막 위점액종(pseudomyxoma peritonei)은 복강 내 점액낭종(mucocele)의 파열에 의해 다량의 점액성 물질이 복강 내 축적되어 이차적으로 복막의 염증성 변화를 초래하는 질환으로, 충수 돌기 및 난소의 점액성 종양의 복강 내 파열 및 전이에 의해 복강 내 착상된 점액성 상피세포가 지속적으로 점액성 물질을 생성하여 점액성 복수 및 점액종성 복막염을 유발하는 것으로 알려져 있다.[1]

복막 위점액종은 1만명당 2명 정도의 발생률을 보이는 매우 드문 질환으로, 발생 기전이 불명확하며 조직학적으로는 양성 혹은 경계성 종양이라 하더라도 악성 종양과 유사한 경과를 보일 뿐 아니라 치료에 따른 반응이 효과적이지 않아 적절한 치료, 치료에 따른 생존율 및 예후 예측 인자들을 정확하게 파악하기 어려운 실정이다.[2] 최근까지의 보고에 의하면 외과적으로 절제가 가능한 경우 원발 병소를 포함한 종괴 및 복강 내의 점액성 물질을 최대한 제거하는 종양 감축술(cytoreductive surgery)이 가장 효과적이고, 수술 후 보조적 항암 화학 요법 및 방사선 요법은 생존율의 향상에 기여하지 않는 것으로 알려져 있다.[3-6] 예후는 보고에 따라 차이가 있어 5년 생존율은 54%, 10년 생존율은 18% 정도이며, 환자들의 50% 이상에서 1회 이상의 재발을 보이고 무병 생존율(disease free survival; DFS)은 3-19개월까지 다양한 것으로 알려져 있다.[1,7-11] 예후 예측 인자로는 원발 병소,

논문접수일 : 2006년 4월 5일 채택일 : 2006년 5월 9일
교신저자 : 김재원, 110-744, 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 산부인과학교실
전화 : 02) 2073-3511 · 전송 : 02) 762-3599
E-mail: kjwksh@snu.ac.kr

조직학적 등급, 종양 감축술의 완성도, 수술 전 종양의 크기 등이 보고되었다.[12] 그러나, 복막 위점액종에 대한 국내의 연구는 대부분 증례 보고에 한정되어 있고, 5명 이상의 환자를 대상으로 시행한 복막 위점액종의 임상적 분석은 5개 정도 불과하여 임상 양상, 치료, 생존율, 예후 예측 인자들에 관한 분석이 미흡한 실정이다.[13-17]

이에 본 저자들은 지난 10년간 서울대학교병원에 입원하여 임상적, 조직학적으로 복막 위점액종으로 진단된 30예의 임상 양상, 치료 방법에 따른 생존율, 예후 예측 인자들을 분석하여 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

연구 대상 및 방법

1995년 5월부터 2005년 5월까지 서울대학교병원에서 임상적, 조직학적으로 진단된 복막 위점액종 30예를 대상으로 연령, 체중, 초기 증상 및 진단을 받기까지 증상의 발현 기간, 종양 표지 물질 검사, 병기, 악성 종양의 유무, 원발 병소, 수술 시 복수의 양 및 세포 병리 검사 등을 알아보고, 치료 방법에 따른 효과, 재발률, 치료 후 무병 생존율 및 평균 생존율(mean survival; MS) 등을 분석하여 질병의 자연경과와 임상적 예후 예측 인자를 찾고자 하였다. 수술에 의한 생검 및 조직학적 검사로 복막 위점액종을 진단하였고, 종양 표지 물질 검사로 carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), cancer antigen 125 (CA 125)가 측정되었다. 복막 위점액종의 재발은 임상적 진단, 복부 전산화 단층촬영(computed tomography) 및 복부 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging) 등의 방사선 소견, 수술에 의한 생검 및 조직학적 검사로 진단하였고, 초기 치료 시 완전한 종양 감축술에 실패하여 잔여 질환(residual disease)이 있었다고 판단되는 경우는 재발의 범주에서 제외하였다. 병기 설정은 FIGO (International Federation of Gynecology and Obststrics)의 기준에 따라 시행하였고, 수술적인 치료의 범위는 해부학적 위치에 따른 종양의 수술적 제거를 객관적으로 평가하기 위해 extent of surgery score (ESS)를 이용하였다.[18] 즉, 복강 및 골반강의 해부학적 위치를 9구획으로 나누고, 소장 및 대장의 해부학적 위치를 3구획으로 나누어 조직학적 생검만을 시행한 경우는 ESS 0, 1-2구획에서 종양의 제거를 시행한 경우는 ESS 1, 2-5구획에서 종양의 제거를 시행한 경우는 ESS 2, 6구획 이상에서 종양의 제거를 시행한 경우는 ESS 3으로 구분하였다. 종양 감축술의 평가 및 잔여 질환의 측정은 육안적으로 보이는 종양이 없을 경우(no gross residual disease), 90-99%의 종양 감축술을 시행하여 최소한의 잔여 질환이 있는 경우(minimal residual disease), 90% 미만의 종양 감축술을 시행한 경우(gross residual disease)로 구분하여 평가하였다. 무병 생존율, 평균 생존율은 Kaplan-Meier 생존 분석(Kaplan-Meier survival analysis)을 이용하여 산출하였고, 예후 예측 인자는 log-rank test를 이용하여 단일 변수로 평가한 후 Cox 회귀분(Cox regression analysis)을 이용하여 단일 변수 및 다변수 분석을 시행하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성 및 임상양상

전체 30명의 여성 환자의 진단 당시 평균 연령은 60.9세(39-84세), 체중은 56.1 kg (35.8-67.6 kg)이었고, 진단 전 증상의 발현 기간은 평균 9.7개월(0-72개월)이었으며, 종양 표지 물질인 CEA (0-5 ng/ml), CA 125 (0-48 U/ml), CA 19-9 (0-37 U/ml)의 평균 혈중 농도는 각각 243.3 ng/ml (1.0-3990.0 ng/ml), 70.6 U/ml (12.0-360.0 U/ml), 1085.2 U/ml (5.0-13300.0 U/ml)이었다. 내원 당시의 주증

Table 1. Primary site of tumor, histology, ascites, involvement of appendix and ovary

Variables	No. of patients (%)
Primary site of tumor	
Appendix	14 (47)
Ovary	13 (43)
Colon	2 (7)
Unknown origin	1 (3)
Histology	
Borderline	17 (57)
Malignant	13 (43)
Ascites	
$<$100 ml	5 (17)
$\geq$100 ml	25 (83)
Involvement	
Appendix	22 (73)
Ovary	26 (87)

상은 복부 팽만감 8명(27%), 복부 종양의 촉지 4명(13%), 복부 통증 2명(7%), 변비 2명(7%), 요통 2명(7%), 식욕부진 1명(3%), 호흡 곤란 1명(3%)의 순이었으나, 복부 초음파 및 진단적 복강경, 충수 돌기 절제술 등으로 우연히 발견된 경우가 10명(34%)으로 가장 많았다.

원발 병소, 조직학적 소견, 복수의 양, 충수 돌기 및 난소의 침범 여부에 따른 분류는 Table 1에서와 같았다. FIGO 병기를 분류하였을 때, Ia 3명(10.0%), Ic 4명(13.3%), IIc 2명(6.7%), IIIc 22명(70.0%)으로 대부분이 복강 내에 파종된 양상의 질환이 대부분이었다.

Table 2. Treatment modalities

Treatment	No. of patients (%)
Surgical treatment alone	11 (37)
Surgical treatment combined with chemotherapy	
Intraperitoneal chemotherapy	2 (7)
Adjuvant chemotherapy	12 (40)
Intraperitoneal and adjuvant chemotherapy	5 (16)

Table 3. Assessment of ESS* and residual disease

Variables	No. of patients (%)
ESS* (1st operation)	
0	1 (4)
1	9 (30)
2	7 (23)
3	13 (43)
ESS* (Total operation)	
1	10 (33)
2	7 (24)
3	13 (43)
RD† (1st operation)	
No‡	10 (33)
Minimal§	3 (10)
Gross‖	17 (57)
RD† (Last operation)	
No‡	9 (30)
Minimal§	3 (10)
Gross‖	18 (60)

*extent of surgery score, †residual disease, ‡no gross residual disease, §minimal residual disease, ‖gross residual disease

2. 치료 방법

치료 방법은 수술 단독 요법(surgical treatment alone), 수술 및 항암 화학 병행 요법(surgical treatment combined with chemotherapy)으로 구분하였고, 수술 및 항암 화학 병행 요법은 다시 수술 및 복강 내 항암 화학 요법(surgical treatment with intraperitoneal chemotherapy), 수술 후 보조적 항암 화학 요법(surgical treatment with adjuvant chemotherapy), 수술 및 복강 내 항암 화학 요법 후 보조적 항암 화학 요법(adjuvant chemotherapy after surgical treatment with intraperitoneal chemotherapy)으로 세분화하였다(Table 2). 수술을 1회 시행 받은 환자는 21명(70%)으로 가장 많았고, 2회 시행 받은 환자는 4명(14%), 3회 시행 받은 환자는 3명(10%), 4회 시행 받은 환자는 1명(3%)이었으며 5회 시행 받은 환자도 1명(3%) 있었다. 수술의 범위는 첫번째 수술 및 총 수술 중 가장 높은 ESS를 측정하였고, 잔여 질환은 첫번째 수술 및 마지막으로 시행받은 수술을 시행한 후 측정하였다(Table 3). 항암 화학 요법은 복강 내 항암 화학 요법의 경우 mitomycin C, 5-fluorouracil, cisplatin 등이 사용되었고, 보조적 항암 화학 요법의 경우 folfox-4 (oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin), 5-fluorouracil과 leucovorin, CAP (cyclophosphamide, doxo- rubicin, cisplatin), taxol과 carboplatin, topotecan, UFT-E (tegafur, uracil), docetaxel과 carboplatin 등이 사용되었다. 보조적 항암 화학 요법을 시행 받은 환자들은 1회에서 27회까지 평균 5.5회의 항암 화학 요법을 시행 받았다.

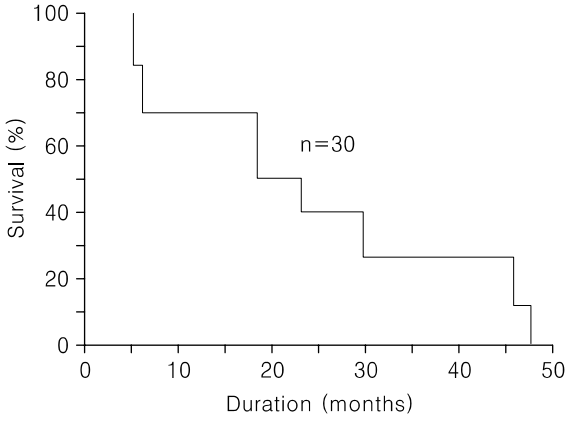

Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve for all patients with pseudomyxoma peritonei.

3. 치료 결과, 생존율, 재발률 및 합병증

전체 30명의 평균 생존율은 25개월이었고(Fig. 1), 30명의 환자들 중 14명(46.7%)이 재발하였으며, 재발하기까지의 무병 생존율은 22.6개월이었다. 복막 위점액종의 합병증으로는 장폐쇄증 18예, 복막염 2예, 호흡 곤란 1예가 있었고, 9예에서는 합병증을 보이지 않았다.

4. 예후 예측 인자

평균 생존율 및 무병 생존율에 영향을 줄 수 있는 예후 예측 인자들로 연령, 체중, 진단 전 증상 발현 기간, 악성 종양의 유무, 충수 돌기 기원, 충수 돌기의 침범 여부, 난소 기원, 난소의 침범 여부, FIGO 병기, CA 125, CEA, CA 19-9, 복수의 양, 복수의 세포 병리 검사상 악성 세포의 유무, 첫번째 수술 시 ESS, 총 수술 중 가장 높은 ESS, 첫번째 수술 후 잔여 질환의 정도, 마지막 수술 후 잔여 질환의 정도, 치료 방법, 수술 회수, 보조적 항암 화학 요법 회수를 고려하였다.

단일 변수들을 log-rank test로 분석하였을 때 무병 생존율 및 평균 생존율에 영향을 줄 수 있을 것으로 고려되는 예후 인자들은 Table 4와 같았다. 그러나 연령, 체중, 진단 전 증상 발현 기간, 충수 돌기 기원, 충수 돌기의 침범 여부, 난소의 침범 여부, CA 19-9, 복수의 세포 병리 검사상 악성 세포의 유무, 수술 회수, 보조적 항암 화학 요법 횟수에 따른 무병 생존율 및 평균 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았다.

Log-rank test에서 유의한 예후 예측 인자들을 Cox 회귀 분석을 통한 단일 변수 분석을 시행하였다(Table 5). 단일 변수 분석을 시행하였을 때 무병 생존율과 관련된 예후 예측 인자들로 악성 종양의 유무, FIGO 병기, 복수의 양, CA 125, 첫번째 수술 및 마지막 수술 후 잔여 질환의 정도가 있었다(Fig. 2). 단일 변수 분석에서 얻은 유의한 예후 예측 인자들을 대상으로 다변수 분석을 시행하였을 때, FIGO 병기가 IIIc일 경우 위험률(hazard ratio)은 2.526, 95% 신뢰구간(confidence interval)은 1.084-144.273으로 통계적으로 무병 생존율과 관련된 유일한 예후 예측 인

Table 4. Factors adversely affecting (A) disease free survival (DFS) and (B) median survival (MS) based on Kaplan-Meier survival analysis with log-rank test

A

Variables		DFS (months)	p-value
Histology	Borderline	47	0.0048
	Malignant	11	
Ovarian origin	Yes	47	0.0492
	No	14	
FIGO stage	<IIIc	81	0.0010
	IIIc	11	
CA 125	0-48 U/ml	29	0.0485
	>48 U/ml	8	
Ascites	<100 ml	84	0.0035
	≥100 ml	19	
RD* (1st operatoin)	No† & Minimal‡	50	0.0466
	Gross§	16	
RD* (last operation)	No† & Minimal‡	55	0.0164
	Gross§	15	

B

Variables		MS (months)	p-value
CEA	<100 ng/ml	31	0.0253
	≥100 ng/ml	6	
ESS	0-1	13	0.0474
(1st & total operation)	2-3	31	
Treatment modality	STA‖	12	0.0476
	STC¶	36	

*residual disease, †no gross residual disease, ‡minimal residual disease, §gross residual disease, ‖surgical treatment alone, ¶surgical treatment combined with chemotherapy

Table 5. Factors adversely affecting survivals based on Cox regression univariate analysis

Variables	H.R.§	p-value	95% CI‖
Factors affecting disease free survival			
Malignancy	1.237	0.028	1.140-10.424
FIGO stage IIIc	2.976	0.006	2.375-162.031
Ascites (≥100 ml)	2.244	0.032	1.217-73.098
CA 125 (>48 U/ml)	1.201	0.048	1.058-11.537
RD* in 1st operation (Gross†)	1.392	0.041	1.062-15.242
RD* in last operation (Gross†)	1.440	0.032	1.130-15.761
Factors affecting mean survival			
STA‡	1.172	0.049	1.013-1.336

*residual disease, †gross residual disease, ‡surgical treatment alone, §hazard ratio, ‖95% confidence interval

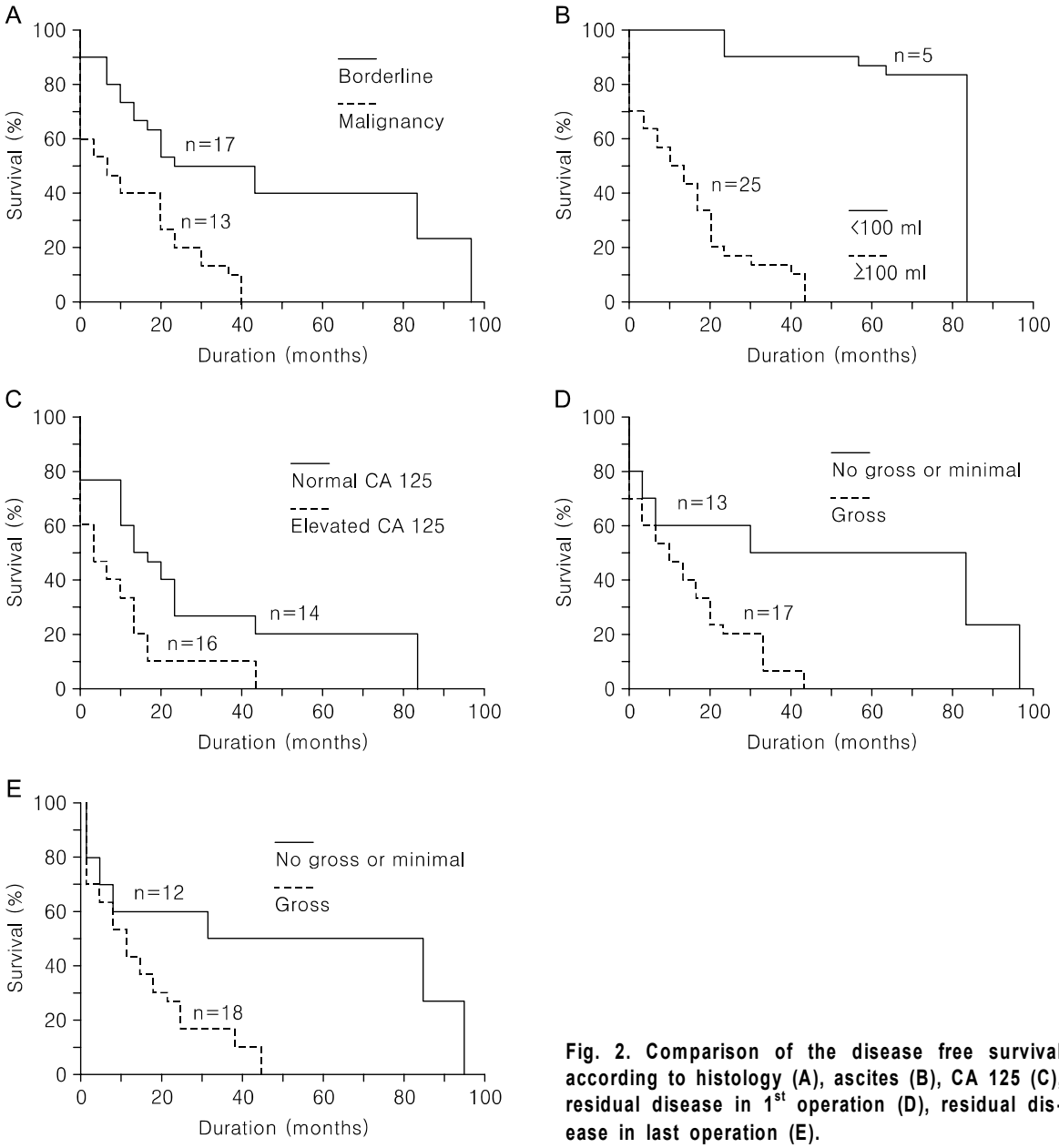

Fig. 2. Comparison of the disease free survival according to histology (A), ascites (B), CA 125 (C), residual disease in 1st operation (D), residual disease in last operation (E).

자였다(p=0.043)(Fig. 3). 반면, 평균 생존율과 관련된 예후 예측 인자로 치료 방법이 유일하였으며, 수술 및 항암 화학 병행 요법으로 치료받은 환자들은 수술 단독 요법으로 치료받은 환자들보다 평균 생존율이 더 길었다(Fig. 4).

고 찰

복막 위점액종은 산부인과 입원 환자의 0.001%에서 발생한다고 보고되었을 정도로 매운 드문 질환으로, 주로 40-50대 중년 이후에 호발하는 것으로 알려져 있고, 여성이 84%로 50대에서 가장 많았고 평균 연령은 52세였다고 보고된 바 있다.[9,19,20] 복막 위점액종은 충수 돌기 및 난소의 점액성 종양의 복강 내 파열 및 전이에 의해 복강 내 착상된 점액성 상피세포가 지속적으로 점액성 물질을 생성하여 점액성 복수 및 점액종성 복막염을 유발하는 것이 가장 많은 것으로 알려져 있으며,[1] 드물지만 대장, 위, 췌장, 총수담관, 난관, 자궁, 요막관(urachus), 방광, 유방, 폐 등에서 발생하기도 한다.[21] 본 연구에서는

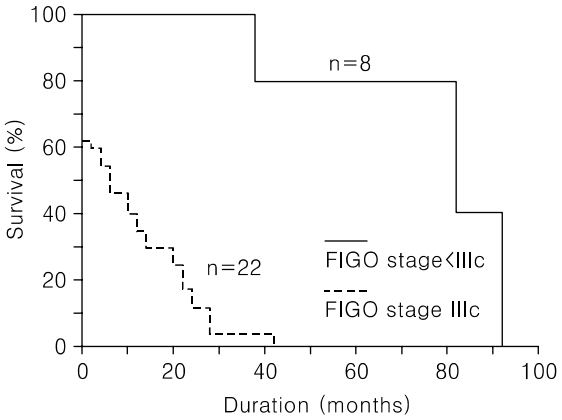

Fig. 3. Comparison of the disease free survival between the FIGO stage <IIIc group and the FIGO stage IIIc group (p=0.001).

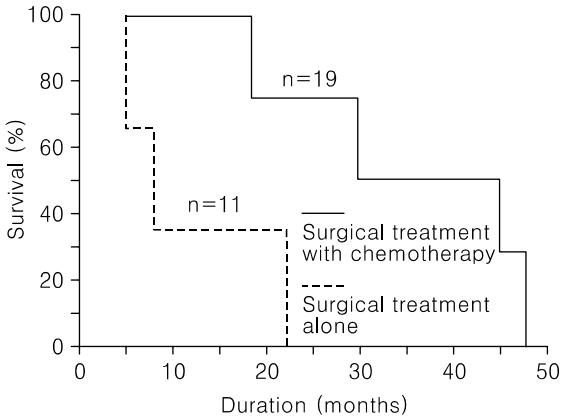

Fig. 4. Comparison of mean survival between the surgical treatment with chemotherapy (intraperitoneal or adjuvant) group and the surgical treatment alone group (p=0.0476).

진단 당시의 평균 연령은 60.9세로 다소 높았고, 원발 병소로는 충수 돌기에서 발생한 경우가 14예로 가장 많아 기존 연구에서 보고된 바와 유사하였다. 원발 병소를 알 수 없는 경우가 26%에 이른다고 보고된 바 있으나, 본 연구에서는 3%로 원발 병소를 확인할 수 있는 경우가 더 많았다.[1] 또한, 복막 위점액종 환자들을 FIGO 병기에 따라 분류하였을 때 70%에서 이미 복강 내에 파종되어 있었다.

복막 위점액종은 대부분 자각 증상이 거의 없어 체중 감소, 전신무력감, 식욕부진, 오심, 구토, 위장장애, 빈뇨, 하복부 및 골반강에서 동통 및 종괴의 촉지, 복부 팽만감 등 비특이적인 증상으로 발견되는 경우가 흔하다. 복막 위점액종 환자들 중 13%에서는 증상이 없었다는 보고된 바 있으나, 본 연구에서는 증상 없이 우연히 발견된 경우가 34%로 비교적 높다는 차이를 보이고 있다.[1] 이것은 진단 당시 평균 연령이 60.9세로 비교적 높아 병원을 방문하는 시기가 늦고, 노인 환자들의 경우 비특이적인 증상에 대한 호소가 적다는 점을 고려하여 해석할 수 있다.

Ronnett 등은 복막 위점액종을 조직학적으로 분류하였고, 조직학적 형태에 따른 복막 위점액종의 예후를 비교하였다. 첫째, disseminated peritoneal adenomucinosis (DPAM)는 조직학적으로 양성이고, 세포학적 이형성(cytologic atypia) 및 유사 분열 활성도(mitotic activity)를 거의 보이지 않는 국소적인 증식성, 점액성 상피(focally proliferative mucinous epithelium)와 풍부한 세포외 점액으로 구성되어 있다. 둘째, peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA)는 세포학적으로 암종인 점액성 상피로 구성되어 있으며, 셋째, peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate or discordant features (PMCA-I/D)는 DPAM과 PMCA의 조직학적 형태를 모두 보이는 중간 형태의 복막 위점액종이다. 또, 109예의 충수 돌기 및 소장 기원의 점액 선종 및 선암종을 조직학적으로 분류하였을 때 각각 60%, 28%, 13%였으며, DPAM이 PMCA보다 예후가 더 좋은 것으로 보고하였다.[22] 그러나 본 연구에서는 세분화된 조직학적 기준에 따른 분류를 시행하지 못하였고, 경계성 및 악성으로만 분류하여 복막 위점액종의 예후를 평가하였다.

혈액 검사 소견은 복막 위점액종의 진단에 큰 도움을 주지 못하는 것으로 알려져 있으나, 빈혈 및 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate; ESR)의 상승을 보이는 것으로 보고되어 있고,[13] CEA의 혈중 농도가 높은 경우 조기 재발의 위험성이 높다는 보고도 있다.[12] 본 연구에서는 CA 125가 비록 Cox 회귀 분석을 통한 다변수 분석에서는 유의한 예후 예측 인자가 아니었으나 단변수 분석에서 CA 125가 정상일 경우 무병 생존율이 CA 125가 상승된 경우보다 20개월 정도 길어 조기 재발의 위험성을 예측할 수 있는 예후 인자로서의 가능성을 제시하였다.

진단 방사선 검사로는 단순 복부 X-선 검사, 복부 초음파 검사(ultra-sonography), 복부 전산화 단층촬영 등을 시행해 볼 수 있으나, 거대난소종양, 결핵성 복막염, 악

성 종양과의 감별이 필요하기 때문에 진단적인 검사 방법으로는 이용되지 않는다. 그러나 복부 전산화 단층 촬영은 수술 전 복막 위점액종의 치료 효과 판정 및 재발의 발견에 도움이 되는 것으로 보고되어 있다.[23,24]

복막 위점액종은 임상적으로 젤라틴 형태의 복수와 복강 내 점액성 종괴, 원격전이가 드물고 생존기간이 상대적으로 길다는 점 등으로 미루어 임상적 진단을 하고, 조직 검사상 무세포성 점액이나 양성의 상피 세포성 구조물, 악성 혹은 경계성 세포가 발견되면 확진할 수 있다. 복막 위점액종이 의심되는 경우 복수 천자를 통한 점액성 복수를 확인하여 진단할 수 있으나 복수가 끈적끈적한 점액성이기 때문에 복수 천자에 실패하는 경우가 많아 본 연구에서와 같이 대부분은 시험적 개복술 및 사후 부검을 통해 진단되는 경우도 많다.[24] 개복을 하였을 때 육안 소견상 젤리양 점액 물질이 복강 내에 다량으로 저류되어 있고, 점액에 의해 난소 및 장 등의 복강 내 장기들이 둘러싸여 있으며, 젤리양 물질을 포함한 작은 다발성 종괴들이 대망, 장간막을 비롯한 복강 내에 산재해 있는 것을 확인할 수 있다.

복막 위점액종의 치료는 수술 요법, 항암 화학 요법, 방사선 요법 등 여러 가지 치료법이 보고되어 왔으나 특별히 효과적인 치료방법은 아직까지는 없다. 다만, 외과적으로 절제가 가능한 경우 원발 병소를 포함한 종괴를 최대한 제거하고 복강 내의 점액성 물질을 최대한 제거해 주는 외과적 종양 감축술이 현재까지 가장 효과적인 것으로 알려져 있고, 광범위한 외과적 절제술을 시행하더라도 대부분의 환자에서 재발하는 경향이 있어 수술 요법과 병행하는 보조적 항암 화학 요법 및 방사선 요법이 시행되고 있으나 생존율을 향상시켰다는 보고는 아직까지 없다.[3-6] 방사선 요법의 경우 섬유화 및 장폐색 등의 합병증이 유발될 수 있어 항암 화학 요법의 치료 효과가 충분히 검토되기 전에는 복부 방사선 조사를 하지 않는 것이 좋다고 보고되어 있어 현재는 거의 시행하지 않고 있다. 보조적 항암 화학 요법의 경우 복막 위점액종의 저혈류성으로 인해 항암제의 적정한 치료 농도를 유지하기 어렵기 때문에 복강 내 항암 화학 요법이 도입되었는데 복강 내 항암 화학 요법은 복막 위점액종이 복강 내 장기를 침범하지만 침습 정도가 약하고 원격전이가 드물다는 것, 복강 내 점액성 물질이 수용성이기 때문에 주입된 항암제의 대사가 어려워 복강 내 장기간 고농도의 항암제에 노출되어 그 효과를 극대화 할 수 있다는 이유로 시행되고 있다.[25] Gough 등은 복막 자극 증상이나 광범위한 침윤성 질환이 있는 경우 복강 내 방사선 동위원소 주입 및 복강 내 항암 화학 요법을 시행하여 생존율을 연장시킬 수 있었던 반면 전신적 항암 화학 요법은 효과가 없었다고 보고한 바 있다.[26] 이러한 기존의 연구를 바탕으로 본 연구에서는 복막 위점액종의 가능한 치료 방법으로 수술 요법, 보조적 항암 화학 요법, 복강 내 항암 화학 요법에 기반을 두고, 무병 생존율 및 평균 생존율의 향상을 기대할 수 있는 치료 방법의 조합을 모색하고자 하였다. 수술 단독 요법은 효과적인 방법이 아니었으며, 수술과 항암 화학 요법을 병행한 경우 평균 생존율이 36개월로 통계학적으로 유의하게 생존기간이 길었다. 이러한 결과는 수술 후 항암 화학 요법의 효과를 입증하는 것으로 복막 위점액종의 치료에 있어서 항암 화학 요법의 중요성을 강조하고 있다. 그러나 대상 환자군의 수가 적어 수술 후 보조적 항암 화학 요법, 수술 및 복강 내 항암 화학 요법, 수술 및 복강 내 항암 화학 요법 후 보조적 항암 화학 요법에 따른 평균 생존율의 차이를 비교할 수 없었기 때문에 가장 효과적인 치료 방법을 모색하는 데 한계가 있었다.

복막 위점액종의 예후는 보고에 따라 차이가 있어 5년 생존율은 54% (18-75%), 10년 생존율은 18% 정도이며, 재발률은 50% 이상에서 1회 이상의 재발을 보이고 무병 생존율은 3-19개월까지 다양한 것으로 보고되어 있다.[1,7-11] 본 연구에서는 평균 생존율이 25개월이었고, 재발률은 30예 중 14예에서 발생하여 46.7%의 재발을 보여 기존 연구의 결과와 유사하였고, 재발하기까지의 무병 생존율은 22.6개월로 기존 연구보다 다소 길었다.

예후는 복막 위점액종의 기원 및 세포 종류에 따른 생존율의 차이는 없고, 충수 돌기에서 유래한 것이 난소에서 유래한 것보다 예후가 좋으며 악성 종양이 있는 경우 예후가 나쁜 것으로 보고되기도 하였다.[27,28] 체중 감소가 있고, 치료 후 잔여 질환이 많거나 진단 당시 원격 전이를 포함한 복막 위점액종의 확산이 있을 경우 생존 기간이 짧았다는 보고도 있다.[13] 또한 Michael 등은 복막 위점액종이 동반된 경계성 난소종양이라도 단기 생존율은 복막 위점액종이 동반되지 않은 경계성 난소종양과 비슷하게 양호한 것으로 보고하였다.[29] 본 연구에서는 FIGO 병기가 무병 생존율과 관련된 유일한 예후 예측

인자였고, 악성 종양의 유무, 복수의 양, CA 125, 잔여 질환의 정도가 무병 생존율과 관련된 가능한 예후 인자들로 평가되었다. 또한, 수술 및 항암 화학 병행 요법을 시행한 경우 복막 위점액종 환자들의 평균 생존율을 효과적으로 높이는 치료 방법 및 예후 인자로 평가되었다.

본 연구에서 시행되지 않은 복막 위점액종의 치료에 관한 연구가 현재에도 임상적으로 진행되고 있으며, 대표적인 방법으로 종양 감축술 및 복강 내 고온 항암 화학 요법(intraperitoneal chemohyperthermia; IPCH) 있다. Sugarbaker 등은 충수 돌기 기원의 복막 위점액종의 경우 수술시 종양 감축술을 보다 용이하게 하고 모든 복강 내 전이 병소가 노출되어 고농도의 복강 내 항암 화학 요법이 효용성이 있음을 제시하였고, Witkamp 등은 고온에서의 복강 내 항암 화학 요법이 항암제의 세포 독성을 증가시킨다는 사실을 바탕으로 수술 후 mitomycin C를 이용하여 복강 내 고온 항암 화학 요법을 시행하였다. 그러나 3년 동안 생존율은 81%였던 반면, 48%에서 골수 억제 소견을 보여 임상적 적용에 한계를 보여주었다.[30,31] 현재까지 용적 제거술 후 복강 내 고온 항암 화학 요법의 이환율과 사망률은 각각 22-44%, 2.7-13.8%로 상당히 높은 것으로 알려져 있어, 많은 병원에서 이러한 치료를 적용을 어려워하고 있으나, Loungnarath 등에 의하면 27명의 환자를 대상으로 종양 감축술 후 mitomycin C와 cisplatin을 이용한 복강 내 고온 항암 화학 요법을 시행하였을 때 치료에 의한 사망 환자는 없었고, 17명의 환자에서 합병증이 발생하였으며 이 중 11명은 합병증이 경미하거나, 합병증의 치료가 필요하지 않은 환자들이었던 반면 5년 생존율은 조직학적 악성도에 따라 32-100%까지 우수하였음을 보고하여 치료의 경험이 많을 경우 치료에 의한 합병증의 이환율 및 사망률을 최소화하고, 생존율을 높일 수 있음을 보고하였다.[32]

또, 수술시 복강 내에 2-10% 농도의 dextran sulfate를 사용하면 점액 용해제(mucolytic agent)로 작용하여 점액성 물질을 효과적으로 제거한 예들이 보고되기도 하였고,[33-35] 복막 위점액종의 수술 시 점액소 제거에 argon beam coagulator의 유용성에 대한 보고도 있다.[36] 이외에도 면역요법, 광선요법 등이 시도되었으나 아직 논란의 여지가 있다.[27,32]

본 연구에서는 수술 및 항암 화학 병행 요법의 중요성을 제시하고 있고, FIGO 병기가 무병 생존율과 관련된 중요한 예후 예측 인자임을 밝히고 있다. 악성 종양의 유무, 복수의 양, CA 125, 잔여 질환의 정도 등도 무병 생존율과 관련된 예측 인자들로 가능하다는 것을 보여주었으나, 대상 환자군의 수가 30명으로 적어서 다변수 분석을 시행하였을 때 통계적인 유의성을 얻지 못하였다. 그리고 최근 시행되고 있는 복막 위점액종의 치료와 관련된 자료는 없었기 때문에 그 효과에 대한 분석이 불가능하였다.

결국 복막 위점액종은 보다 많은 환자들을 대상으로 한 다기관 연구 및 여러 연구의 통합 분석을 통해 보다 정확한 임상 경과, 치료, 생존율 및 예후 예측 인자에 관한 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Fernandez RN, Daly JM. Pseudomyxoma peritonei. Arch Surg 1980; 115: 409-14.
2. Smith JW, Kemeny N, Caldwell C, Banner P, Sigurdson E, Huvos A. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: The memorial sloan-kettering cancer center experinece. Cancer 1992; 70: 396-401.
3. Sugarbaker PH, Kern K, Lack E. Malignant pseudomyxoma peritonei of colonic origin: Natural history and presentation of a curative approach to treatment. Dis Colon Rectum 1987; 30: 772-9.
4. Sugarbaker PH, Landy D, Jaffe G, Pascal R. Histologic changes induced by intraperitoneal chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C in patients with peritoneal carcinomatosis from cystadenocarcinoma of the colon or appendix. Cancer 1990; 65: 1495-501.
5. Mann WJ Jr, Wagner J, Chumas J, Chalas E. The management of pseudomyxoma peritonei. Cancer 1990; 66: 1636-40.
6. Hesketh KT. The management of primary adenocarcinoma of the vermiform appendix. Gut 1963; 4: 158-68.
7. Werth R. Pseudomyxoma peritonei. Arch Gynecol Obstet 1884; 24: 100-18.
8. Ronnett BM, Kurman RJ, Zahn CM, Shmookler BM, Jablonski KA, Kass ME, et al. Pseudomyxoma peritonei in women: A clinicopathologic analysis of 30 cases with emphasis on site of origin, prognosis, and relationship to ovarian mucinous tumors of low malignant potential. Hum Pathol 1995; 26: 509-24.
9. Long RT, Spratt JS Jr, Dowling E. Pseudomyxoma peritonei: New concepts in management with a report of seventeen patients. Am J Surg 1969; 117: 162-9.
10. Wertheim I, Fleischhacker D, McLachlin CM, Rice LW, Berkowitz RS, Goff BA. Pseudomyxoma peritonei: A review of 23 cases. Obstet Gynecol 1994; 84: 17-21.
11. Limber GK, King PE, Silverberg SG. Pseudomyxoma peritonei:

A report of ten cases. Ann Surg 1973; 178: 587-93.
12. Alexander-Sefre F, Chandrakumaran K, Banerjee S, Sexton R, Thomas JM, Moran B. Elevated tumour markers prior to complete tumour removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. Colorectal Dis 2005; 7: 382-6.
13. Jung JK, Chon CY, Cho HG, Kim KC, Park HJ, Chung JP, et al. A clinical review of pseudomyxoma peritonei. Korean J Gastroenterol 1998; 30: 323-32.
14. Lee ES, Kim HK, Kim IS. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei: A clinicopathologic analysis of 5 cases supporting an appendiceal origin. Korean J Pathol 1998; 32: 131-7.
15. Kim SK, Han KH, Hahm KB, Chon CY, Lee SI, Park IS, et al. 11 cases of pseudomyxoma peritonei. Korean J Gasstrointest Endosc 1987; 7: 97-106.
16. Paik BL, Kim AR, Lee JH, Lee SB, Kim H, Park SJ, et al. The analysis of appendiceal mucocele with emphasis on the colonoscopic findings. Korean J Gastrointest Endosc 2005; 30: 243-8.
17. Park JH, Yang YH, Han JH. A clinicopathologic analysis of pseudomyxoma periotnei originated from mucinous ovarian tumors. Korean J Obstet Gynecol 1999; 42: 1808-14.
18. Portilla AG, Sugarbaker PH, Chang D. Second-look surgery after cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: Analysis of prognostic features. World J Surg 1999; 23: 23-9.
19. Sandenbergh HA, Woodruff JD. Histiogenesis of pseudomyxoma peritonei: Review of 9 cases. Obstet Gynecol 1977; 49: 339-45.
20. Campbell JS, Lou P, Perguson JP, Krongold I, Kemeny T, Mitton DM, et al. Pseudomyxoma peritonei et ovarii with occult neoplasm of appendix. Obstet Gynecol 1973; 42: 897-902.
21. Galani E, Marx GM, Steer CB, Cuola G, Harper PG. Pseudomyxoma peritonei: The 'controversial' disease. Int J Gynecol Cancer 2003; 13: 413-8.
22. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of orgin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". Am J Surg Pathol 1995; 19: 1390-408.
23. Lee HH, Agha FP, Weatherbee L, Boland CR. Pseudomyxoma peritonei: Radiologic features. J Clin Gastroeneterol 1986; 8: 312-6.
24. Chang P, Arttiyeh FF. Adenocarcinoma of the appendix. Dis Colon Rectum 1981; 24: 176-80.
25. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. Eur J Surg Oncol 2001; 27: 239-43.
26. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, et al. Pseudomyxoma peritonei: Long-term patient survival with an aggressive regional approach. Ann Surg 1994; 219: 112-9.
27. Sindelar WF, DeLaney TF, Tochner Z, Thomas GF, Dachoswki LJ, Smith PD, et al. Technique of photodynamic therapy for disseminated intraperitoenal malignant neoplasms: Phase I study. Arch Surg 1991; 126: 318-24.
28. Park YB, Han JS, Lee JH, Chun DJ, Nam JH, Mok JE. Each case of benign and malignant mucocele of the appemdix. Korean J Gynecol Oncol Colposc 1993; 4: 99-106.
29. Michael H, Sutton G, Roth LM. Ovarian carcinoma with extracellular mucin production: Reassessment of "pseudomyxoma ovarii et peritonei". Int J Gynecol Pathol 1987; 6: 298-312.
30. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery: Manual for physicians and nurses. 3rd ed. Grand Rapids, MI: Ludann Publishers;1998.
31. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, van Slooten GW, van Coevorden F, Zoetmulder FA. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyeprthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. Br J Surg 2001; 88: 458-63.
32. Fukuma K, Matsuura K, Shibata S, Nakahara K, Fujisaki S, Maeyama M. Pseudomyxoma peritonei: Effect of chronic continuous immunotherapy with a streptococcal preparation, OK-432 after surgery. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65: 133-7.
33. Piver MS, Lele SB, Patsner B. Pseudomyxoma peritonei: Possible prevention of mucinous ascites by peritoneal lavage. Obstet Gynecol 1984; 64(Suppl): S95-S6.
34. Haid M, Bowie L, Kim D, Khandekar JD, Victor TA. Peritoneal washing therapy for pseudomyxoma peritonei. South Med J 1981; 74: 913-5.
35. Beller FK, Zimmerman RE, Nienhaus H. Biochemical identification of the mucus of pseudomyxoma peritonei. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 970-3.
36. Huff T, Brand E. Pseudomyxoma peritonei: Treatment with the argon beam coagulator. Obstet Gynecol 1992; 80: 569-71.

Clinical analysis of the effect to survival by FIGO stage and surgical treatment combined with chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei

Hee Seoung Kim[1], Keoung Ah Park[1], Hyun Jung Lee[1], Jae Weon Kim[1,2], Noh-Hyun Park[1,2], Yong-Sang Song[1,2], Soon-Beom Kang[1,2], Hyo-Pyo Lee[1,2]

Department of Obstetrics and Gynecology[1], Cancer Research Institute[2], College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Objective: The purpose of this study was to compare the survival of patients with pseudomyxoma peritonei (PMP) according to the modalities of treatment and find out the prognostic factors by evaluating clinical variables.

Methods: Thirty one patients were treated at Seoul National University Hospital between May 1995 and May 2005. The clinical data were collected retrospectively and all charts were reviewed. Kaplan-Meier survival analyses with low-rank test were performed for the comparison of survival according to clinical variables, and univariate and multivariate Cox regression analyses were performed for finding out the prognostic factors of PMP.

Results: The mean age at diagnosis was 60.9 years and the mean survival (MS) was 25 months. The recurrence rate was 46.7 % and the disease free survival (DFS) till recurrence was 22.6 months. The prognostic factors affecting DFS were histology, FIGO stage, ascites, CA 125, residual disease in 1st & last operations by univariate analyses, but only FIGO stage was the statistically significant prognostic factor by multivariate analysis. Surgical treatment combined with chemotherapy (intraperitoneal or adjuvant) improved MS more than surgical treatment alone by univariate analysis.

Conclusion: FIGO stage is a prognostic factor that can predict the DFS in patients with PMP. Histology, CA 125, ascites, residual disease may be probably prognostic factors associated with DFS. Surgical treatment combined with chemotherapy is more effective than surgical treatment alone for the treatment of PMP.

Key Words : Pseudomyxoma peritonei, Surgical treatment combined with chemotherapy, FIGO stage, Survival