

# 난치성 복막암종증의 치료 전략에 대한 고찰

동국대학교 의과대학 일산병원 내과학교실

정재규 · 임윤정

## Treatment Strategy of Intractable Peritoneal Carcinomatosis

Jae Gu Jung, Yun Jeong Lim

Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University-Seoul,  
Graduate School of Medicine, Goyang, Korea

Peritoneal carcinomatosis (PC) is defined as the dissemination of cancer cells in the peritoneal cavity resulting in deposition of malignant cells onto parietal or visceral peritoneal surfaces, and is associated with malignant ascites. In general, PC has been treated similarly to metastatic cancers of the primary tumor, but associated with unfavorable outcomes as compared to other sites of metastatic disease from the same primary tumor origin. It has been known to have the median survival of only 3-6 months with supportive care alone. PC is an intractable problem to physicians because of its poor prognosis and limited treatment options. Recent studies have reported that a combination of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improved survival in PC of colorectal cancer. This paper gives overviews of the characteristics, symptoms, prognosis, and diagnosis of PC and current treatment options on PC of stomach, colorectal, and unknown primary origin.

**Key Words:** Peritoneal neoplasms, Gastric cancer, Colorectal cancer, Treatment, Chemotherapy

### 서 론

복막암종증(Peritoneal carcinomatosis)은 복강내에 암세포가 파종되어 벽쪽 복막과 내장쪽 복막 표면에 악성세포가 축적되는 상태로 정의할 수 있으며, 이것은 암성복수와의 관련 있다.

비교적 예후가 좋은 난소와 나팔관 암에서 복막암종증은 stage III로 고려되는 반면 위장관암에서는 stage IV로 고려되어 진다. 일반적으로 복막암종증은 원발암의 전이성 암과 유사하게 치료하나 같은 원발암의 다른 장기로의 전이암과는 달리 예후가 좋지 않다. 보존적 치료만 했을 경우 복막암

종증 환자의 중앙생존기간은 3-6개월이다.<sup>1,2</sup>

복막암종증은 예후가 좋지 않고 치료 방법이 제한적이어서 일선에서 치료하는 내과 의사에게는 여전히 어려운 과제이기도 하다. 최근에 이와 관련된 치료 방법이 많이 연구되어 육안적 병소제거술 및 복막절제술(cytoreductive surgery with peritonectomy)과 함께 조기 수술후 복강내 화학요법(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC) 또는 수술 중 복강내 온열화학요법(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)을 시행하여 생존율을 향상시키고 있다.<sup>3,4</sup>

본 종설에서는 복막암종증의 전반적인 특징, 증상, 예후 및 진단과 수술적 방법, 항암 화학요법 등의 치료법에 대하여 알아보려고 한다.

### 본 론

#### 1. 복막암종증의 특징

복막암종증은 주로 위장관 또는 부인과 암으로부터 발생

Received: October 15, 2012

Accepted: November 22, 2012

교신저자: 임 윤 정

410-773, 경기도 고양시 일산동구 석사동 814

동국대학교 의과대학 내과학교실

Tel: (031)961-7730

E-mail: limyj@dongguk.ac.kr

하며, 복막의 중피종 또는 원발성 복막암과 같은 복막의 원발성 종양은 드물다.<sup>5</sup> 복막암종증은 암성복수, 복강내 결절이나 다양한 크기의 종괴, 대망과 장간막의 침윤성 병변, 또는 복강가성점액종(pseudomyxoma peritonei) 등으로 나타날 수 있다.

복막암종증의 발생기전은 아직 확실히 밝혀져 있지 않지만, 현재까지는 직접 전파에 의한 전이와 혈행성 전이 및 림프관 전이의 기전 등으로 설명되고 있다. 복강 내 암세포의 발견빈도가 높고, 원발암의 침습도가 높은 경우 복막 전이 빈도가 증가되는 것으로 보아 원발 병소에서 장막을 뚫고 나온 암세포가 복막에 파종되어 발생하는 것으로 생각할 수 있다. 또한 원발 종양이 복막을 뚫지 않은 경우에도 복막전이 가 발생하는 것으로 보아 혈행성 전이도 원인이 될 수 있으며, 수술 도중 림프관 혹은 정맥이 절단됨으로 인해 암세포가 유출됨으로써 복막전이가 발생할 수도 있을 것으로 생각한다.<sup>6</sup> 복강 내 암성전이에는 복막이 중요한 역할을 한다. 복막은 교합조직의 기저막에 의해 지지되는 단층 중피세포의 복합구조물로, 암세포가 복강내로 침범하게 되면 중피세포에 부착을 하여 증식하게 되며, 증식과 함께 새로운 혈관들을 만들면서 복막전이가 발생하게 된다.<sup>7</sup> 특히, 이러한 복막암종증의 가장 취약한 부분은 기공 개구부(stomal opening)와 대망과 소망(greater and lesser omentum), 그리고 회장말단과 충수돌기에서 흔히 볼 수 있는 소와(lacunae) 등인데, 기공 개구부와 소와는 복막액의 재흡수에 관여하기 때문에 암세포가 전이가 되면 복막액 재흡수를 억제함으로써 암성복수 형성이 악화될 수 있다.<sup>8</sup>



**Fig. 1.** Abdominal CT scan. **A:** At time of diagnosis: Abdominal CT scan shows large amounts of ascites and diffuse wall thickening of gastric body. **B:** After 6 months: Abdominal CT scan shows diffuse wall thickening with partial obstruction of small bowel loops causing stomach distension. And a newly developed right hydronephrosis was observed.

## 2. 증 상

복막암종증 초기에는 증상이 미약하거나 없을 수 있으나, 진행됨에 따라 복통, 복수, 장 유착으로 인한 장 폐쇄 등의 증상이 나타난다.

## 3. 예 후

복막암종증 환자의 50% 이상에서 원발암이 동시에 진단되며, 예후는 좋지 않아 중앙생존기간은 5-7개월로 알려져 있다.<sup>1,2</sup>

복막전이 환자의 예후를 예측하기 위해서는 병기 결정이 필요하다. 여러 방법 중 Gilly 등<sup>9</sup>은 0기는 육안적 병변이 없는 경우; 1기는 복강 전이 병소가 복강내 한 부위에 국한되어 있고 크기가 5 mm 이하인 경우; 2기는 복강 전이의 크기는 5 mm 이하이지만, 복강 전체에 퍼져있는 경우; 3기는 복강 전이의 크기가 5 mm-2 cm인 경우; 4기는 2 cm 이상의 전이 병소가 있는 경우로 분류하였다. 370명의 환자를 대상으로 한 다기관 연구에서 1, 2기 환자의 중앙생존기간은 6개월인 반면에 3, 4기 환자의 중앙생존기간은 3개월이었다.<sup>2</sup>

Chu 등<sup>1</sup>은 100명의 비부인과적 복막암종증 환자를 후향적으로 분석하였으며, 그 중 44명은 수술적 절제를 하였다. 전체적인 중앙생존기간은 보고되어 있지 않으나, 결장과 직장에서 기원한 복막암종증의 중앙생존기간은 6개월이었다. 무병기간(disease free interval)이 1년 이상이고, 복수가 없을 경우 예후가 좋았다.

## 4. 진 단

복막암종증의 진단을 위해서 복부 CT, 복부 MRI 뿐만 아니라, 최근에는 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)과 같은 영상 검사를 시행한다. 그러나 암세포가 복막표면과 내부장기를 따라 얇은 막을 이루고 있어서, 영상 검사로는 발견하기가 어려워 복막암종증의 진단은 쉽지 않다. 장 폐색이나 복수가 있을 경우 복막 전이를 의심할 수 있지만, 초음파 검사나 CT 촬영으로도 5 mm 이하의 작은 병변은 발견하기 어렵다. CT를 이용한 경우 2 cm 이상의 병변은 70%에서 발견할 수 있지만, 5 mm 이하의 병변은 28%에서만 발견할 수 있다.<sup>10</sup>

## 5. 치 료

복막암종증의 경우 조기 진단이 어려우며, 다른 암종증에

비해 혈관 형성이 미약하다. 또한 항암제가 혈류를 통해 복강 내에 침투하기 위해서는 혈류뇌장벽(blood-brain barrier)과 유사한 혈장복막장벽(serum-peritoneal barrier)을 통과해야 하는데, 대부분의 항암제가 혈장복막장벽을 통과하지 못하여 항암제를 고용량으로 사용하더라도 암세포까지 도달하기가 어렵다. 이러한 이유로 항암화학요법의 성적이 좋지 않으며, 현재까지 보고되고 있는 여러 임상 연구들의 중앙생존기간은 대략 5-7개월 정도이다.<sup>1,2,6</sup> 최근 이런 전신 항암화학요법의 한계를 극복하기 위해 국소 치료가 연구되고 있다.

이와 같은 국소적인 치료 방법으로는 육안적 병소제거술 및 복막절제술과 함께 조기 수술 후 복강내 화학요법 또는 수술 중 복강내 온열화학요법 등이 있다.<sup>5,10</sup>

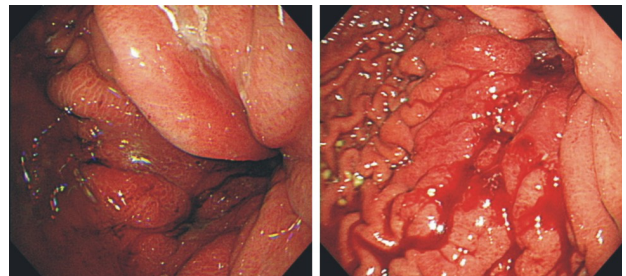
복막암증종의 국소적인 수술 치료를 이용한 적극적인 치료법의 이론적 근거는 육안으로 보이는 암을 수술적(cytoreductive surgery or peritonectomy)으로 제거하고, 남아있는 미세암은 복강내 항암화학치료(intraperitoneal chemotherapy)를 통해 전신 항암화학요법의 부담을 줄이며,<sup>11</sup> 약제 내성을 최소화하여 치료하는 것이다. 온열 화학치료의 개념은 mitomycin C와 oxliplatin과 같은 약제가 높은 온도에서 상승 효과를 보인다는 연구에서 나왔다.<sup>12,13</sup>

복강내 화학요법은 혈장복막장벽을 이용하여 분자량이 큰 항암화학 약제의 농도를 혈관내 보다 높게 유지시키는 방법으로, 전신 부작용을 최소화하여 복막전이의 치료가 가능하다.<sup>14</sup> 그러나 약제 투과력이 약하고 복막 전체에 약제가 고루 전달될 수 없는 단점이 있어, 육안 병소제거술을 동시에 시행해야 효과를 기대할 수 있다. 최근에는 수술 중 시행하는 복강내 온열화학요법의 효과가 여러 연구를 통해 보고되고 있다. 복강내 온열 화학요법은 열 자체의 직접적인 항암효과 뿐만 아니라, 세포막 단백질의 변성을 유도하고 신생혈관의 약제 투과를 증가시킴으로써 항암화학 약제 효과를 향진시킬 수 있는 것으로 생각되고 있으며, 40℃에서 시작하여 43℃에서 가장 효과적인 것으로 보고되고 있다.<sup>15,16</sup> 그러나 이 방법은 수술실에서 전신마취하에서만 시행 가능하고 특수한 장비가 필요한 단점이 있다. 병소제거술을 동반한 복강내 온열화학요법의 전반적인 술기로 인한 이환율은 20-50%로 보고되고 있으며, 사망률은 1-10% 정도이다. 가장 흔하고 문제가 되는 합병증은 장천공과 문합부 유출이며, 그 외 장마비, 복강내 출혈, 췌장염, 담즙누수, 색전증 및 패혈증 등의 합병증이 있을 수 있다.<sup>4</sup> 이러한 이환율 증가에 영향을 미칠 수 있는 인자들로는 수술 시간 및 복막암증종의 침범 정도, 성별, 문합부위의 숫자 등이다.<sup>17</sup>

복막암증종 환자에서 치료 방법에 따라 환자의 예후가 달라질 수 있으므로, 전신 항암화학요법만을 시행할 것인지 아니면 국소적인 수술 치료를 이용한 적극적인 치료를 할 것인지를 결정하는 것이 중요하다. 복막암지수(Peritoneal cancer index (PCI) score)는 복막 전이의 분포와 복막 전이의 크기로 평가하는 방법으로, 복강을 13부분으로 나누고 각각의 부위에 전이 병소가 없으면 0점, 0.5 cm 이하면 1점, 0.5-5.0 cm이면 2점, 5.0 cm 이상이면 3점으로 평가하여 합산한 0-39점의 수치로 표시한다.<sup>18,19</sup> 이를 통해 치료 방법 결정에 따른 환자의 예후를 예측할 수가 있다. Elias 등<sup>20</sup>은 대장암으로 인한 복막암증종 환자를 대상으로 한 연구에서 복막암지수가 16점 미만일 경우 생존율이 더 높음을 보고하였다. Sugarbaker<sup>16</sup>은 복막암 지수가 10점 이하일 경우 5년 생존율이 50%, 11-20점인 경우 20%, 20점 이상인 경우 0%로 복막암지수가 20점 이상인 경우에는 적극적인 치료가 생존율을 증가시키지 못하므로 고식적인 치료가 합당함을 주장하였다. Glehen 등<sup>21</sup>은 복강내의 전이 병소가 적거나, 전이 병소가 있더라도 수술적으로 완전 제거가 가능할 경우 예후가 좋음을 보고하였다.

### 1) 진행성 위암에서 복막암증종 치료

위암 환자의 약 10-20%에서 복막전이가 동반되며, T3 또는 T4 종양 환자의 60%에서 근치적 절제술 후 복막전이가 재발한다.<sup>22</sup> 수술이 불가능하거나 복막전이가 동반된 진행성 위암 환자의 치료에 고식적인 항암치료가 많이 시행되고 있으나, 아직 표준 치료로 정해진 약제는 없다. 단독 요법으로 치료할 경우 반응률이 10-20% 정도인 반면 cisplatin, docetaxel, oxaliplatin, irinotecan 등을 기반으로 하는 복합 항암치료의 경우 35-45%로 단독 요법보다 반응률이 높아 현재 위암 항암치료의 주를 이루고 있으나, 완전관해를 보이는 경우가 드물고 효과도 일시적인 경우가 많다.<sup>23-26</sup> 또한 복강 내에



**Fig. 2.** Esophagogastroduodenoscopy. On the mid-body of stomach, hard fused gastric mucosal folds were observed. There was impairment for aeration and peristalsis.

는 항암제의 농도가 낮게 유지되므로 복막전이 없는 다른 진행성 위암보다 치료 반응이 좋지 않다.

전이성 또는 재발성 위암의 FOLFOX (5-FU, leucovorin, oxaliplatin), FOLFIRI (5-FU, leucovorin, irinotecan), DCF (docetaxel, cisplatin, 5-FU) 복합 항암화학 치료의 치료 반응율은 40% 전, 후, 중앙생존기간은 8-9개월로 약제에 따른 큰 차이는 없는 것으로 여러 연구에서 보고하고 있다.<sup>23,27,28</sup> 국내에서 악성 복수가 동반된 진행성 위암 환자에서 modified FOLFOX-4 (5-FU, 저용량 leucovorin, oxaliplatin) 치료를 시행한 연구에서 대상 환자들의 중앙생존기간은 8.3개월이었으며, 항암화학 치료 후 2.1%에서 복수가 소실되었고 33%에서 복수의 양이 감소하였다고 보고하였다.<sup>28</sup>

최근 육안적 병소제거술과 함께 복강내 온열화학요법이 일부 복막암종증을 동반한 위암 환자에서 효과가 있음이 보고되고 있다. 이 결과들과 전신 항암화학요법을 비교한 연구는 아직 없으나, 몇몇 연구에서 보존적 치료를 한 환자에 비해 육안적 병소제거술 및 복강내 온열화학요법을 시행한 환자 군에서 중앙생존기간이 3개월에서 15개월로 연장됨을 보고한 바 있다.<sup>29,30</sup> 복막암종증이 동반된 위암에서 위출구 폐쇄와 출혈, 천공, 조절 불가능한 복수의 발생 가능성을 원발 위암 병소제거술을 통해 낮출 수 있고, 원발 병소제거가 전신 항암화학 치료의 반응도를 높이고 생존율을 향상시킬 수 있다는 보고들이 있으나,<sup>31,32</sup> 많은 연구에서 진행성 위암의 경우 수술적인 치료만으로는 생존율 향상을 기대할 수 없으며, 추가적인 항암치료가 필요한 것으로 보고하고 있다.<sup>33,35</sup> 환자의 전신상태가 허락 한다면 위 절제술을 시행하고, 전신항암화학 치료를 시행하는 것이 생존율 향상에 도움이 될 수 있다.

## 2) 대장암에서 복막암종증 치료

대장암 환자의 복막암종증은 대장암 진단 당시에 약 10-15% 근치적 절제술 후 25-35%에서 발생하여 간 다음으로 호발하는 전이 장소이다.<sup>1,36</sup>

위암과 마찬가지로 대장암에서도 복막암종증에 대한 전신 항암화학요법의 치료 성적은 낮아, 여러 연구에서 중앙생존기간은 5-7개월 정도로 보고되고 있다.<sup>1,2,36</sup> 최근 FOLFOX, FOLFIRI 병용 요법의 발전과 bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), cetuximab (Erbix<sup>®</sup>), panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>) 등의 표적치료제의 발전에도 불구하고 여전히 복막암종증에 대한 항암화학요법의 성적의 특별한 개선은 보이지 않고 있다. 그러나 항암화학요법으로 70% 이상에서 동반되는 다른 장기의 전이에

대한 치료와 병의 진행에 대한 억제가 가능하다는 것에 그 의미가 있겠다.

전신 항암화학요법의 한계를 극복하기 위해 적극적인 국소 치료법이 연구되었고, 그 중 병소제거술을 동반한 복강내 온열화학요법이 대장암 기원 복막암종증에서 생존율을 높일 수 있다는 여러 보고들이 있다. 네덜란드 암 연구소에서 전신 항암화학요법과 병소제거술을 동반한 복강내 온열화학요법과 비교 보고한 제 3상 임상 연구에서는 병소제거술을 동반한 복강내 온열화학요법 치료군에서 중앙생존기간이 22.3개월로 대조군의 12.6개월에 비해 생존기간이 연장된 결과를 보고하였다.<sup>3</sup> 최근에는 Elias 등<sup>37</sup>이 523명 대장암 기원 복막암종증 환자를 대상으로 병소제거술을 동반한 복강내 온열화학요법 성적에 대해 보고하였는데, 치료 후 환자들의 중앙생존기간은 30.1개월이었으며, 5년 생존율은 27%였다. 전신 상태가 좋고(Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status  $\leq 2$ ), 복강 외에 다른 병변이 존재하지 않으며, 복막 종양의 완전 절제가 가능하고, 간 실질에 전이가 없거나, 거대한 후복막 종양이 없을 경우에는 병소제거술을 동반한 복강내 온열화학요법 치료를 고려할 수 있다.<sup>38</sup>

## 3) 원발부위 불명암의 항암화학 치료

원발부위 불명암은 전세계적으로 흔한 10대암 중의 하나이며, 4번째로 사망률이 높은 암으로, 모든 악성 종양의 3-5%를 차지하고 있다.<sup>39</sup> 원발부위 불명암은 진단 당시 조직학적으로 전이가 확인되었으나, 원발부위를 확인하기 위한 검사에도 불구하고, 이를 찾지 못하는 암으로 정의한다.<sup>40,41</sup> 이는 조기발견이 어렵고 예후가 불량하여 항암화학요법에 반응율이 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>39</sup> 원발부위 불명암은 다양한 조직학적 소견을 보이며, 조직학적 소견에 따라 선암, 편평세포암, 신경내분비종양, 림프종, 배아세포종, 악성흑색종, 육종, 태생기암, 미분화암으로 분류할 수 있다. 면역조직화학 검사가 신경내분비종양, 림프종, 배아세포종, 악성흑색종, 육종, 태생기암, 미분화암의 분류에 도움이 될 수 있다.<sup>42</sup> 조직학적 검사 결과, 약 50%의 환자에서 고분화 또는 중등도 분화 선암(well or moderately differentiated adenocarcinomas), 30%의 환자에서 저분화 선암(undifferentiated or poorly differentiated adenocarcinomas), 15%의 환자에서 편평세포암(squamous cell carcinomas), 5%의 환자에서 미분류암(undifferentiated neoplasms)으로 진단된다.<sup>43</sup> 원발부위 불명암 환자의 50% 이상에서 신체 여러 부위를 침범하며, 그 중 일부는

주로 간, 림프절, 복막, 폐, 뼈 뇌 등의 한 장기만 침범하는 것으로 알려져 있다.<sup>44</sup>

대부분의 원발부위 불명암은 진행이 빠르고 비전형적인 전이 방식을 보인다. 일반적으로 원발부위 불명암 환자의 생존기간 중앙값은 대략 6-10개월 정도이며, 신체 중앙선을 따라 분포한 저분화암, 경부임파선을 침범한 편평세포암, 신경내분비종, 전이부위가 2군데 이하, 여성, 전신활동도가 양호할 경우 예후가 양호한 것으로 알려져 있다.<sup>45,46</sup> 원발부위 불명암의 치료는 항암화학요법에 반응이 좋은 군과 그렇지 않은 군으로 나누어 시행되며, 항암화학요법, 수술, 수술 후 방사선 치료, 단독 방사선 치료 등을 시행할 수 있다.

원발부위 불명암에서의 항암화학요법은 치료 효과가 확실하지 않음에도 병리조직 소견에 따라 항암요법제를 달리한 치료가 많이 시도되고 있다. Saghatchian 등<sup>47</sup>은 조직분화 정도에 따라 화학요법제를 달리하여 치료한 결과 43%의 반응을 보였으며, Briasoulis 등<sup>48</sup>은 cisplatin, paclitaxel 병용요법으로 47.8%의 반응을 보고하였다. 병리조직 소견이 선암인 경우 taxane (paclitaxel or docetaxel)과 platinum (carboplatin 또는 cisplatin)의 복합 항암화학요법이 가장 효과적인 것으로 알려져 있고,<sup>48,49</sup> 평편상피암 아형에 대해서는 paclitaxel 또는 docetaxel과 cisplatin, 5-FU의 병용요법이 효과가 있다고 보고하였다.<sup>50,51</sup> 따라서 화학요법제의 적절한 선택을 위해서는 PET-CT, 면역조직화학 염색법, 분자생물학적 검사법 등 다양한 진단법을 이용한 원발부위의 추정과 병리조직학적 진단이 중요하다.

## 결 론

최근 표적치료제의 개발 등 항암화학요법의 발전에도 불구하고 여전히 복막암종증에 대한 항암화학요법의 성적은 크게 개선되지 않고 있다. 그러나 항암화학요법으로 다른 장기의 전이에 대한 치료와 병의 진행에 대한 억제가 가능하다는 것에 그 의미를 찾을 수 있어, 전신상태가 좋은 환자에서 항암화학요법에 반응을 보인다면 환자의 삶의 질을 좋게 하고, 생존기간을 늘릴 수 있을 것이다. 아직까지 복막암종증 환자들을 대상으로 수술적인 국소 치료와 전신 항암화학요법 등의 병용 치료에 대한 대규모 연구는 부족한 실정이다. 향후 새로운 항암제의 사용과 병소절제술 및 복강내 온열화학요법 등 복막암종증의 적극적인 치료 방법에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## = 국문초록 =

복막암종증(Peritoneal carcinomatosis)은 복강내에 암세포가 파종되어 벽쪽 복막과 내장쪽 복막 표면에 악성세포가 축적되는 상태로 정의할 수 있으며, 이것은 암성복수와도 관련 있다. 일반적으로 복막암종증은 원발암의 전이성 암과 유사하게 치료하나 같은 원발암의 다른 장기로의 전이암과는 달리 예후가 좋지 않다. 보존적 치료만 했을 경우 복막암종증 환자의 중앙생존기간은 3-6개월이다. 복막암종증은 예후가 좋지 않고 치료 방법이 제한적이어서 일선에서 치료하는 내과 의사에게 여전히 어려운 과제이기도 하다. 최근에 이와 관련된 치료 방법이 많이 연구되어 육안적 병소제거술 및 복막절제술(cytoreductive surgery with peritonectomy)과 함께 조기 수술 후 복강내 화학요법(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC) 또는 수술 중 복강내 온열화학요법(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)을 시행하여 생존율을 향상시키고 있다. 본 논문에서는 복막암종증의 전반적인 특징, 증상, 예후 및 진단과 수술적 방법, 항암 화학요법 등의 치료법에 대하여 알아보려고 한다.

**핵심단어:** 복막암종증, 위암, 대장암, 항암화학요법

## 참고문헌

1. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;63:364-367.
2. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVO-CAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-363.
3. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-3743.
4. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-3292.
5. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007;14:128-133.

6. Knorr C, Reingruber B, Meyer T, Hohenberger W, Stremmel C. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: incidence, prognosis, and treatment modalities. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19:181-187.
7. Confuorto G, Giuliano ME, Grimaldi A, Viviano C. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: HIPEC? *Surg Oncol* 2007;16 Suppl 1:S149-152.
8. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2007;95:93-96.
9. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 1994;41:124-129.
10. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 1993;72:1631-1636.
11. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-2432.
12. Levine EA, Stewart JHt, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007;204:943-953; discussion 953-945.
13. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:535-541.
14. Fernandez-Trigo V, Stuart OA, Stephens AD, Hoover LD, Sugarbaker PH. Surgically directed chemotherapy: heated intraperitoneal lavage with mitomycin C. *Cancer Treat Res* 1996; 81:51-61.
15. Hahn GM, Shiu EC. Effect of pH and elevated temperatures on the cytotoxicity of some chemotherapeutic agents on Chinese hamster cells in vitro. *Cancer Res* 1983;43:5789-5791.
16. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43 Suppl:S15-25.
17. Rampone B, Schiavone B, Martino A, Confuorto G. Current role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2010;16:1299-1302.
18. Gomez Portilla A, Deraco M, Sugarbaker PH. Clinical pathway for peritoneal carcinomatosis from colon and rectal cancer: guidelines for current practice. *Tumori* 1997;83:725-728.
19. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-374.
20. Elias D, Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1818-1824.
21. Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg* 2004;91:747-754.
22. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999;178:256-262.
23. Kang SH, Kim JI, Moon HS, et al. Oxaliplatin and leucovorin plus fluorouracil versus irinotecan and leucovorin plus fluorouracil combination chemotherapy as a first-line treatment in patients with metastatic or recurrent gastric adenocarcinoma]. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:26-32.
24. Kim ST, Kang WK, Kang JH, et al. Salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for taxane- and cisplatin-refractory, metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:1850-1854.
25. Oh SY, Kwon HC, Lee S, et al. A Phase II study of oxaliplatin with low-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFOX-4) for gastric cancer patients with malignant ascites. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:930-935.
26. Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:204-213.
27. Kim YS, Hong J, Sym SJ, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX-4) combination chemotherapy as a salvage treatment in advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2010;42:24-29.
28. Oh DY, Kim TY, Kwon JH, et al. Docetaxel+5-fluorouracil+cisplatin 3-day combination chemotherapy as a first-line treatment in patients with unresectable gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:380-385.
29. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2370-2377.
30. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005;92:370-375.
31. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology* 2000; 58:96-107.
32. Stern JL, Denman S, Elias EG, Didolkar M, Holyoke ED. Evaluation of palliative resection in advanced carcinoma of the stomach. *Surgery* 1975;77:291-298.
33. Noh SH, Yoo CH, Chung HC, Roh JK, Shin DW, Min JS. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C, 5-fluorouracil and cisplatin for advanced gastric cancer. *Oncology* 2001;60:24-30.
34. 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.
35. Averbach AM, Jacquet P. Strategies to decrease the incidence

- of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:726-733.
36. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1545-1550.
  37. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-68.
  38. Ihemelandu CU, Shen P, Stewart JH, Votanopoulos K, Levine EA. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Semin Oncol* 2011;38:568-575.
  39. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:271-278.
  40. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
  41. Hainsworth JD, Greco FA. Management of patients with cancer of unknown primary site. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:563-574; discussion 574-566, 578-569.
  42. NCCN practice guidelines for occult primary tumors. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)* 1998;12:226-309.
  43. Petrovic D, Muzikravic L, Jovanovic D. Metastases of unknown origin-principles of diagnosis and treatment. *Med Pregl* 2007;60:29-36.
  44. Hillen HF. Unknown primary tumours. *Postgrad Med J* 2000;76:690-693.
  45. van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer* 2002;38:409-413.
  46. Hainsworth JD, Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. *Semin Oncol* 2009;36:44-51.
  47. Saghatchian M, Fizazi K, Borel C, et al. Carcinoma of an unknown primary site: a chemotherapy strategy based on histological differentiation—results of a prospective study. *Ann Oncol* 2001;12:535-540.
  48. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:3101-3107.
  49. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol* 2000;11:211-215.
  50. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636-8645.
  51. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:498-506.