

담낭암의 근치 절제술 후 예후에 영향을 주는 인자에 대한 분석

연세대학교 의과대학 외과학교실

박준성 · 윤동섭 · 김경식 · 최진섭 · 이우정 · 지훈상 · 김병로

Analysis of Prognostic Factors after Curative Resection for Gallbladder Carcinoma

Joon Seong Park, M.D., Dong Sup Yoon, M.D., Kyung Sik Kim, M.D., Jin Sub Choi, M.D.,
Woo Jung Lee, M.D., Hoon Sang Chi, M.D., and Byong Ro Kim, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Despite the development in diagnostic tools, gallbladder carcinoma is often diagnosed at an advanced stage. Therefore, early diagnosis and radical resection are most important factors for the prognosis of gallbladder carcinoma. However, prognostic factors after radical resection of gallbladder carcinoma have not been well identified. The aim of this study was to evaluate the prognostic factors of gallbladder carcinoma after curative resection. **Methods:** We reviewed the records of the 115 patients with gallbladder carcinoma who underwent curative surgery between 1989 and 2004 at Yonsei University Medical Center (YUMC). The relationship between survival and clinicopathological variables was assessed. **Results:** In 311 patients presenting with gallbladder carcinoma, 195 patients (62.5%) were radically resected. Among 195 patients, 80 patients were excluded because of incomplete clinicopathologic data and unsatisfactory follow-up. The 5 year overall survival rate was 36.0%, and disease free 5 year survival rate was 3.9%. Univariate analysis showed that survival was closely related to gross morphology, depth of tumor invasion, lymph node metastasis and preoperative serum CA19-9 level. Three significant factors identified by multivariate analysis were depth of tumor invasion, gross morphology, and preoperative serum CA19-9 level. **Conclusions:** Depth of tumor invasion, gross morphology, and preoperative serum CA19-9 level are independent significant prognostic factors of resectable gallbladder carcinoma. (Korean J Gastroenterol 2006;48:32-36)

Key Words: Gallbladder carcinoma; Survival; Prognostic factors; Curative surgery

서 론

담낭의 원발 악성 종양은 비교적 드문 질환이지만, 2002년 한국중양암등록사업 연례 보고서에 의하면 우리나라의 소화기 암 중 발생 빈도가 7번째이다.¹ 담낭암은 일반적으로

발병 초기에 뚜렷한 증상이 없어 조기 진단이 어렵고, 환자 대부분이 진행된 상태에서 진단되어 근치 수술이 불가능한 경우가 많아 예후가 매우 불량하다. 그러나 최근에는 진단 기술이 발달해 조기 진단과 광범위한 절제를 포함한 근치 수술의 시행으로 담낭암의 예후가 많이 향상되었다.^{2,3}

접수: 2005년 7월 28일, 승인: 2006년 5월 28일
연락처: 윤동섭, 135-720, 서울시 강남구 도곡동 146-92
영동세브란스병원 외과
Tel: (02) 2019-2444, Fax: (02) 3462-5994
E-mail: yds6110@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Dong Sup Yoon, M.D.
Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine
Yongdong Severance Hospital, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu
Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-2444, Fax: +82-2-3462-5994
E-mail: yds6110@yumc.yonsei.ac.kr

담낭암의 근치 수술은 담낭 점막에 국한되어 있는 경우에는 단순 담낭절제술로도 근치 절제가 가능하지만, 담낭의 고유 근육층 이상의 침범 시에는 간의 췌기 절제술 또는 간 구역 절제술과 같은 간의 병합 절제술, 필요에 따라서는 담도계의 병합 절제술도 필요하다.

현재까지 담낭의 원발 악성 종양의 예후 인자에 대한 여러 보고가 있었다. 그러나 대상군에 근치 절제뿐 아니라 고식 수술까지 포함되어 근치 절제가 환자의 예후에 영향을 주는 중요 인자라는 보고가 대부분이다.^{4,5} 따라서 저자들은 담낭의 원발 악성 종양에서 근치 절제 시행 후의 생존율에 영향을 미치는 수술 전 임상병리 예후인자를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1989년 1월부터 2004년 12월까지 원발 담낭암으로 연세대학교 의과대학 외과에 입원하여 고식 수술을 제외한 근치 수술을 받은 195명의 환자 중 의무 기록과 수술 후 생존 여부 추적이 불가능한 80명을 제외한 115명의 환자를 대상으로 후향 연구를 시행하였다.

2. 방법

예후 인자로서 나이, 성별, 병변의 크기, 병변의 침윤 정도, 림프절 전이 여부, 종양의 육안 형태, 조직 병리 소견 등을 조사하였다. 병변의 크기는 수술 후 조직 장축을 측정하여 기록하였으며, 종양의 위치는 기저부, 체부, 경부 및 미만성으로 분류하여 기록하였다. 종양의 육안 형태는 침윤성 종양과 유두상 혹은 결절성 종양으로 분류하였으며, 종양의 조직 분화도는 고분화, 중등도 분화, 저분화로 구분하였다. 혈청 CA19-9은 40 U/mL 이상을 증가한 것으로 하였다. 담낭암의 병기판정은 UICC 6판을 이용하였다.⁶ 환자들의 생존 여부는 병력 기록지, 전화탐방으로 조사하였으며 마지막 추적일은 2005년 5월 1일이었다.

3. 통계

통계 처리 및 분석은 SPSS Window 11.0 통계프로그램을 이용하여 student *t* 검정, Chi-square 검정을 통하여 검증하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 산출하였으며, 단변량 분석은 Log-rank 검정으로 비교 검증하였다. 다변량 분석은 Cox-regression을 이용하였으며 신뢰도 95% 구간에 유의 수준은 $p < 0.05$ 를 통계적인 의미가 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 환자군의 특성

115명의 환자 중 남자가 49명, 여자가 66명으로 남녀비는 1 : 1.4였고, 평균 연령은 61.9±9.6세였다. 종양의 평균 크기는 2.9±1.7 cm였으며, 109명(94.7%)이 선암이었고 나머지 6명(5.3%)의 환자 중 점액성 선암, 선편평상피암, 편평상피암이 각각 1명, 3명, 2명이었다. 암의 육안 형태는 침윤성 종양이 53명(46.1%), 유두상 혹은 결절성 종양이 62명(53.9%)이었으며, 암의 위치는 79명(69.7%)이 기저부 혹은 체부였고 33명(28.7%)이 경부 혹은 미만성이었으며, 나머지 3명(2.6%)은 타 병원에서 담낭절제술을 시행 후 본원으로 전원되어

Table 1. Clinicopathologic Characteristics of 115 Patients with Gallbladder Cancer: Univariate Analysis with Respect of Outcome Factors

Variables	No. of patients	5 year survival rate (%)	p-value
Age (yr)			0.5898
≥60	76	31.7	
<60	39	44.1	
Sex			0.4448
M	49	37.3	
F	66	36.0	
Size (cm)			0.2715
≥4	30	39.7	
<4	84	27.3	
CA19-9 (U/mL)			0.0004
≥40	16	18.2	
<40	26	73.0	
Site			0.9532
Fundus/body	79	36.4	
Neck/diffuse	33	20.5	
Morphology			0.0009
Infiltrating	53	17.3	
Nodular/papillary	62	45.7	
Differentiation			0.1968
Well differentiated	38	55.4	
Moderately differentiated	46	19.6	
Poorly differentiated	31	32.9	
Depth of invasion			0.0002
T1	15	75.0	
T2	38	62.5	
T3	57	17.0	
T4	5	0	
Lymph node metastasis			0.0008
Positive	45	14.0	
Negative	68	44.1	
Unknown	2	100	

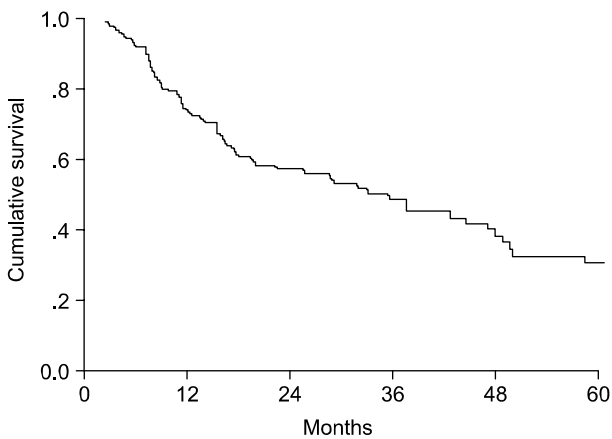


Fig. 1. Cumulative survival rates in 115 patients with gallbladder carcinoma. The 3 year and 5 year overall survival rates are 52.5% and 36.0%, respectively.

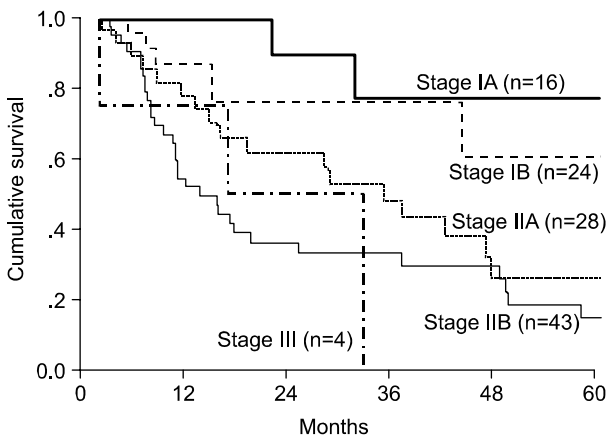


Fig. 2. Cumulative survival rates in 115 patients with gallbladder carcinoma according to the TNM stage.

암의 위치를 확인할 수 없었다. 조직 분화도는 고분화가 38명(33.0%), 중등도 분화가 46명(40.0%), 저분화가 31명(27.0%)이었다(Table 1).

병변의 침윤 정도 확인이 가능하였던 115명 중 T1은 15명(13.0%), T2는 38명(33.0%), T3는 57명(49.6%), 그리고 T4는 5명(4.3%)이었다. 45명(39.1%)의 환자에서 림프절 전이가 있었고, 68명(59.1%)의 환자에서는 림프절 전이가 없었고, 2명의 환자는 림프절 광청술을 시행하지 않아 림프절 전이를 확인할 수 없었다(Table 1). UICC 6판에 의한 병기 분류 결과 병기 IA는 16명(13.9%), IB는 24명(20.9%), IIA는 28명(24.3%), IIB는 43명(37.5%), III는 4명(3.5%)이었다.

수술 방법은 대상 환자 115명 중 병기 IA인 13명에서는 단순 담낭절제술을 시행하였으며, 나머지 환자에서는 담낭절제술 및 간의 췌기 절제술(39명), 간 구역 절제술(46명), Whipple 수술(3명), 간췌십이지장 절제술(2명), 담도계의 병

Table 2. Risk Factors Affecting the Prognosis of Gallbladder Carcinoma: Multivariate Analysis

Variables	p-value	Odd ratio	Confidence interval (95%)	
			Lower	Upper
T3, T4 stage	0.013	3.263	1.278	8.331
Lymph node metastasis	0.179	2.272	0.686	7.518
Infiltrating type	0.037	3.176	1.073	9.401
CA19-9 ≥ 40 U/mL	0.003	11.90	0.017	0.422

합 절제(10명), 담도계의 병합 절제와 대장 절제술(2명) 등을 시행하였다. 병기 IA를 제외한 환자 모두에서 림프절은 담낭관주위 림프절, 간십이지장인대 림프절과 대동맥 주변 림프절을 중심으로 광청하였다. 수술 후 사망은 1명(0.8%)이었으며 술 후 혈전증으로 인한 심근 경색으로 사망하였다.

2. 근치 수술 후 생존율

근치 수술을 시행한 담낭암의 평균 생존기간은 58.6 ± 6.2 개월이었으며 3년, 5년 생존율은 각각 52.5%, 36.0%였으며 (Fig. 1), 담낭암의 각 병기별 5년 생존율은 IA 77.1%, IB 61.0%, IIA 25.4%, IIB 14.6%, III 0%였다(Fig. 2). 특히 초기 병기인 IA에서는 13명(81.3%)에서 추적 관찰 기간 동안 생존하고 있었다. 생존율에 영향을 미치는 인자들의 단변량 분석에서 병변의 육안 소견, 병변의 침윤 정도, 림프절의 전이 여부와 CA19-9 증가(≥ 40 U/mL)가 의미있는 인자였다 (Table 1). 다변량 분석에서는 T3와 T4의 침윤이 있거나, 침윤형 종양이거나, CA19-9가 40 U/mL 이상으로 증가되어 있으면 생존율이 의미있게 낮았다(Table 2).

그리고 병변의 육안 소견 중 침윤형 종양은 병변의 침윤 정도가 깊은 경우, 종양의 분화도가 나쁜 경우, 림프절 전이가 있는 경우와 통계적인 연관성이 있었다(Table 3).

고 찰

담낭의 원발 악성종양은 1771년 Arminski에 의하여 처음 기술된 이후로 의학 기술의 발달에도 불구하고 증상이 없고, 조기에 전이가 잘되어 근치 절제를 할 수 없는 경우가 많아 다른 소화기 암에 비하여 예후가 나쁘다.⁷ 그리고 조직학적으로 점막하층이 없이 비교적 초기부터 주위의 중요장기로 침습하여 광범위한 절제가 용이하지 않아 절제율이 낮다.⁸ 그러나 이번 연구에서는 담낭암의 근치 절제율이 62.5%로 1990년대 초의 정 등⁹의 보고보다 증가하였는데 이는 진

Table 3. Relationship between Gross Morphology and Clinicopathological Factors

Factors	Morphology		p-value
	Infiltrating (n=53)	Nodular/papillary (n=62)	
Age (yr)			0.700
≥60	17	22	
<60	36	40	
Size (cm)			0.531
≥4	13	17	
<4	39	45	
Differentiation			0.005
Well differentiated	10	28	
Moderately differentiated	23	23	
Poorly differentiated	20	11	
Depth of invasion			0.000
T1	1	14	
T2	13	25	
T3	36	21	
T4	3	2	
Lymph node metastasis			0.004
Positive	29	16	
Negative	24	44	

단 기술의 발달로 인한 초기 담낭암의 증가 및 대량 간절제와 간의담관의 병합 절제, 췌십이지장 절제를 포함한 적극적인 수술의 결과라고 생각한다.

담낭암의 5년 생존율은 대체로 10-30%로 예후가 매우 불량하며, 예후에 관련된 인자로서 진단 당시의 병기, 암세포의 분화도와 조직형이 중요하다.¹⁰ 이번 연구에서도 담낭암의 병기 분류로 1976년 발표한 Nevin 분류법이 아닌 UICC의 TNM 분류법을 사용했는데 환자의 예후와 깊은 관계를 가지고 있었다. 특히 TNM 병기 IA 이하의 초기 담낭암에서는 81.3%에서 추적 기간 동안 생존하고 있어 예후가 나쁘다고 알려진 담낭암에서도 초기암의 단계에서는 근치 절제로 좋은 성적을 보였다.

담낭암의 육안 소견은 보통 침윤형, 결절형, 유두상형으로 분류하며, 유두상형이 예후가 좋다.¹¹ 이번 연구에서도 기존의 보고와 같이 수술 전후 담낭암의 육안 소견이 침윤형이면 조직의 분화도가 나쁘고 진행된 병기의 암일 가능성이 많음을 예측할 수 있었다.

이번 연구에서는 TNM 분류법 및 병변의 육안 소견뿐 아니라 혈청 CA19-9도 생존율에 영향을 미치는 독립적인 예후 인자였다. 혈중 CA19-9 농도는 담낭암 환자에서 증가되

어 있는 경우가 많으나, 담낭암의 예후 인자로서의 역할은 많이 알려져 있지 않다.¹² 특히 수술 전 혈청 CA19-9 농도가 높을수록 환자의 예후가 나빴으나, 대상 환자가 적어 결론을 내리기는 미흡하여 앞으로 대규모의 연구가 필요하다.

담낭암의 예후 인자 중 림프절 전이가 중요 인자로 보고되어 있지만¹³ 이번 연구에서는 그렇지 않은 결과가 나왔다. 그 이유는 첫째, 이번 연구가 근치 절제술을 받은 환자를 대상으로 하였기 때문에 모든 환자들에서 완전한 림프절 광범 수술이 이루어졌으며, 둘째는 병변 침윤도에 따라 림프절 전이의 비율이 달라지기 때문에 림프절 전이 여부가 병변 침윤도의 종속변수로 작용하여 통계적인 의미가 없는 결과로 나왔다고 생각한다.

담낭암의 수술 후 치료 방침을 정하기 위하여 담낭암의 예후 인자를 이해하는 것이 중요하다. 이번 연구는 담낭암의 예후를 후향적으로 평가하여 제한점이 있다. 그러나 근치 절제술을 시행한 담낭암에서 종양의 침윤도와 종양의 육안 소견이 담낭암의 예후에 영향을 미치는 중요한 인자라는 사실을 보여주었다. 따라서 동일 병기의 암이라 할지라도 침윤형 암일 경우에는 수술 후 짧은 간격의 철저한 추적 관찰이 필요할 것이다.

결론으로, 근치 절제술을 시행한 담낭암 환자에서 생존에 영향을 미치는 인자로는 TNM 분류법만이 아닌 병변의 육안 소견 및 혈청 CA19-9도 중요한 인자였으며, 앞으로 TNM 분류법만이 아닌 병변의 육안 소견과 CA19-9도 환자의 병기에 포함시키는 대규모 연구가 진행되어야 한다고 생각한다.

요 약

목적: 진단기술의 발전에도 불구하고 담낭암은 조기 진단이 어렵고, 진단 당시 진행된 경우가 많아 근치 절제가 어려운 경우가 많다. 따라서 조기 진단과 근치 절제만이 담낭암의 예후를 증가시키는 요인이다. 이번 연구에서는 근치 절제를 시행한 담낭암 환자에서 수술 후 예후에 영향을 미치는 인자를 분석하고 TNM 병기에 따른 수술 치료 성적을 살펴보고자 하였다. **대상 및 방법:** 1989년 1월부터 2004년 12월까지 원발 담낭암으로 연세대학교 의과대학 외과에 입원하여 고식 수술을 제외한 근치 수술을 받은 195명의 환자 중 의무 기록과 수술 후 생존 여부의 추적이 불가능한 80명을 제외한 115명의 환자를 대상으로 후향 연구를 시행하였다. **결과:** 대상 환자 중 남자가 49명, 여자가 66명이었으며, 평균 연령은 61.9세였다. 대상 환자 115명 중 13명의 환자에서 단순 담낭절제술을 시행하였으며, 나머지 환자에서는 담낭절제술과 간의 췌기 절제술(39명), 간 구역 절제술(46명),

Whipple 수술(3명), 간췌십이지장 절제술(2명), 담도계의 병합 절제(10명), 담도계의 병합 절제와 대장 절제술(2명) 등을 시행하였다. 근치 수술을 시행한 담낭암의 평균 생존기간은 58.6 ± 6.2 개월이었으며 3년, 5년 생존율은 각각 52.5%, 36.0%였다. 생존율에 영향을 미치는 인자들의 단변량 분석에서 병변의 육안 소견, 병변의 침윤 정도, 림프절의 전이 여부와 혈청 CA19-9의 증가가 의미있는 인자였으며, 다변량 분석에서는 T3와 T4의 침윤이 있거나, 침윤성 종양이거나, CA19-9가 40 U/mL 이상으로 증가되어 있으면 생존율이 낮았다. 결론: 담낭암에서 생존에 영향을 미치는 인자로는 진단 당시의 병기뿐 아니라, 병변의 육안 소견과 혈청 CA19-9도 중요한 인자이다. 따라서 TNM 분류법 외에도 병변의 육안 소견과 CA19-9도 환자의 병기에 포함시키는 대규모의 연구가 진행되어야 한다.

색인단어: 담낭암, 생존율, 예후 인자, 근치 절제술

참고문헌

1. Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. 2002 annual report of the Korea Central Cancer Registry, 2003.
2. Lee HS, Kim KS, Choi JS, Lee SH, Lee WJ, Kim BR. Gallbladder carcinoma diagnosed after laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;6:73-79.
3. Muratore A, Polastri R, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: current options. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:438-443.
4. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995;32:1-90.
5. Kim HS, Lee JH, Chung JB, et al. Survival factors of gallbladder carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2000;35:367-377.
6. Sobin LH, Wittekind C, eds. UICC TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002.
7. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978;147:929-942.
8. Cubertafond P, Gainant A, Cucchiario G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder: results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1994;219:275-280.
9. Chung CW, Choi JS, Kwon SW, Kim BR. A clinical analysis of 132 cases of primary gallbladder carcinoma. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;3:37-42.
10. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. *Cancer* 1976; 37:141-148.
11. Fierson HF, Fechner RE. Pathology of malignant neoplasm of the gallbladder and extrahepatic biliary ducts. In: Wanebo HJ, ed. *Hepatic and biliary cancer*. New York: Marcel Dekker, 1987:281-297.
12. Ono T, Komatsu M, Hoshino T, et al. Alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 producing gallbladder cancer. *J Gastroenterol* 1996;31:742-746.
13. Shimada H, Endo I, Togo S, Nakano A, Izumi T, Nakagawara G. The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. *Cancer* 1997;79:892-899.