

한국인 췌관선암의 수술적 치료결과 분석 -4개 대학병원 합동 조사 결과-

서울대학교 의과대학 외과학교실, ¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실,
²울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실, ³연세대학교 의과대학 외과학교실

장진영 · 김선희 · 최성호¹ · 허진석¹ · 김용일¹ · 김송철² · 이영주²
한덕종² · 이우정³ · 최진섭³ · 김병로³ · 이건욱 · 박용현

Collective Analysis of Surgical Results in the Patients with Pancreatic Cancer from 4 Major Hospitals

Jin-Young Jang, M.D., Sun-Whe Kim, M.D., Seong Ho Choi, M.D.¹, Jin Seog Heo, M.D.¹, Yong Il Kim, M.D.¹, Song Cheol Kim, M.D.², Young Joo Lee, M.D.², Duck Jong Han, M.D.², Woo Jung Lee, M.D.³, Jin Sub Choi, M.D.³, Byong Ro Kim, M.D.³, Kuhn Uk Lee, M.D. and Yong-Hyun Park, M.D.

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, ¹Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, ²Department of Surgery, Ulsan University College of Medicine & Asan Medical Center, ³Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine

Purpose: Despite the many advances in medical diagnosis and treatment, the prognosis of a pancreatic ductal adenocarcinoma is still poor. The objectives of this study were to evaluate the clinical results of a pancreatectomy for treating pancreatic cancer in Korea, and investigate whether or not there was an improvement in the survival rate over time.

Methods: From 1990 to 2002, 4278 patients with pancreatic cancer from 4 hospitals (Seoul National University Hospital, Samsung Medical Center, Asan Medical Center, Severance Hospital) were enrolled in this study. We retrospectively reviewed the clinico-pathological data of the 566 patients who underwent surgical resection and analyzed clinical results according to the time intervals (1990~1996 vs. 1997~2002).

Results: The median survival rate of the patients underwent a resection was 14.1 months with 14.3% of 5 year survival rate (5 YSR). Univariate analysis showed that the tumor size, the depth of invasion, lymph node metastasis, AJCC stage, portal vein resection, and adjuvant chemotherapy were the prognostic factors. Multivariate analysis showed that the tumor

size, lymph node metastasis, and adjuvant chemotherapy were significant. There was a survival difference according to the time interval (11.0 vs. 15.4% in 5 YSR). A small tumor size and a low AJCC as well as active adjuvant therapy affected this survival increment.

Conclusion: There was a slightly higher survival rate of pancreatic cancer after resection recently. This was mainly due to the early diagnosis and adjuvant therapy. Although pancreatic cancer is still lethal, progress in new systemic treatment and early detection method shows promise in the management of pancreatic cancer. (Korean J HBP Surg 2004;8:85-91)

Key Words: Carcinoma, Pancreatic Ductal Pancreatectomy
Survival Analysis

중심 단어: 췌장암, 췌장절제, 생존분석

서론

췌장암은 주로 서구에 많은 질환으로 인식되어 왔으나, 최근에는 우리나라에서도 그 발생률이 지속적으로 증가하여, 2002년 한국 중앙암 등록사업 연례 보고서에 의하면, 소화기암 중에서는 위암, 간암, 대장암 다음으로 많은 순서를 차지하였고, 전체 종양 중에서는 발생률 9위를 차지했다. 하지만 사망률은 전체 암종 중 4.6%로 5위를 차지하고 있다.

이와 같이 발생률에 비해서 사망률이 높은 이유는 아직 까지 수술 이외에 뚜렷한 치료방법이 없는 현실에서 대부분의 환자가 진단 당시에 진행된 상태로 발견되어 수술적 절제율이 10~20%에 불과한 점, 또한 절제가 이루어진다고 하여도 5년 생존율이 10% 내외라는 것 때문이다. 물론 과거 수술 후 사망률이 10~20%에 이르던 것이 최근 들어 많은 수술기법의 발전과 수술 전후의 환자관리기법 향상으로 인하여 5% 이내로 줄어든 것은 매우 고무적이라고 할 수 있고, 또 그로 인해 문맥 합병 절제, 확대 림프절 절제 등의 좀더 광범위한 수술도 비교적 안전하게 시행할 수 있게 되었으나, 아직까지 여러 가지 수술적 방법에도 불구하고 뚜

책임저자 : 김선희, 서울특별시 종로구 연건동 28
☎ 110-744, 서울대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-760-2315, Fax: 02-745-2282
E-mail: sunkim@snu.ac.kr

련한 생존율의 증가가 보고되지 않고 있는 실정이다.¹⁴

본 연구에서는 국내에서 비교적 많은 수의 췌장암 환자를 다루고 있는 병원을 중심으로 하여 실제 췌장암 환자의 치료가 어떻게 이루어지고 있는지에 대해 현황을 파악하고, 췌장암 환자의 치료성적을 비교, 분석하고자 하였다.

방 법

본 연구는 1991년부터 2002년까지 삼성서울병원, 서울대학교병원, 서울아산병원, 신촌세브란스병원(가나다 순)에서 췌관선암으로 진단받은 환자를 대상으로 하였고, 각종 낭성종양, 고형가유두상 종양, 내분비 종양 등의 병변은 연구에서 제외하였다. 연도별 환자수 및 절제율 분석 외에 생존율 및 예후 인자 분석 등은 정확한 병리 진단이 가능했던 절제군을 대상으로 하여 시행하였다. 절제가 시행된 환자들의 임상병리학적 분석과 함께 시기별로 두 개의 군으로 나누어(1991~1996년, 1997~2002년) 생존율 및 임상병리학적 인자를 비교하였다.

통계적 검정은 누적 생존율 분석을 위해 Kaplan-Meier 및 log-rank test를 사용하였고, 임상병리학적 인자들에 대한 분석을 위해 Student t-test, chi-square test를, 다변량 분석에는 Cox proportional hazards regression model을 시행하였다. p-value가 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 연도별 증례수 및 절제율

각 병원에서 췌장암으로 진단받은 환자는 모두 4,278명으로 이 중 566명에서 수술적 절제가 이루어져서 절제율은 13.2%였다. 연구에 참여한 1개의 병원(삼성서울병원)의 경

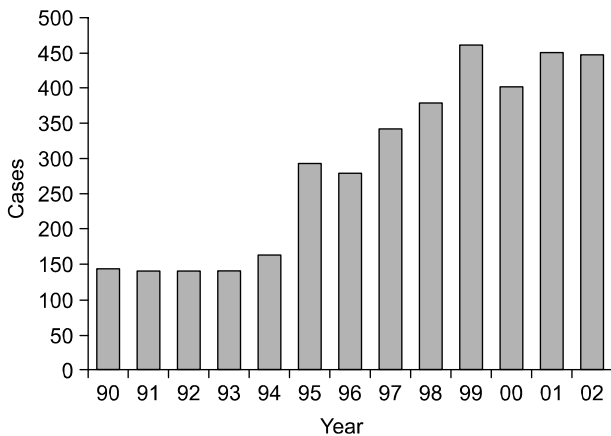


Fig. 1. Annual number of the patients with pancreatic cancer over the period from 1990 to 2002.

우에 90년대 중반부터 대상 환자가 있었던 경우를 감안하더라도, 전체 환자의 연도별 증례수는 Fig. 1에서 보는 바와 같이 특히 90년도 중반 이후에 꾸준히 증가한 것을 확인할 수 있다.

절제율은 병변의 위치별로 확인하였을 때, 두부 병변은 17.2%, 체부 및 미부의 경우는 9.1%, 미만성 침범의 경우에는 4.9%여서 기존에 알려진 바와 같이 췌장의 체부 및 미부에 종양이 발생한 경우가 절제율이 낮음을 확인할 수 있었다.

2. 췌장암 환자의 일반적인 임상, 병리적 특성(Table 1)

절제가 이루어진 대상 환자(n=566)의 평균연령은 59.7세(31~81세)였고, 남녀비는 1.6 : 1로 남자에서 많이 발생하였다.

절제가 이루어진 환자를 대상으로 하였기 때문에 상대적으로 췌두부 병변을 가진 환자가 더 많아져, 췌두부가 73.3%, 체부 및 미부에 생긴 경우가 23.3% 정도를 차지하였

Table 1. Clinico-pathological characteristics of the patients who underwent resection for pancreatic cancer

Age		59.7±9.2 (31~81)
Sex (M : F)		350 : 216 (1.6 : 1)
Location	Head	413 (73.0%)
	Body & tail	132 (23.3%)
	Diffuse	21 (3.7%)
Operation	Whipple	280 (49.4%)
	PPPD [†]	129 (22.8%)
	Distal pancreatectomy	104 (18.4%)
	Total pancreatectomy	51 (9.0%)
	HPD [‡]	1 (0.2%)
	Appleby op.	1 (0.2%)
PV* resection	(+)	122 (21.6%)
Tumor size	(cm)	3.7±1.9
T stage	1	9 (1.6%)
	2	30 (5.4%)
	3	443 (79.1%)
	4	78 (13.9%)
Lymph node metastasis	(+)	290 (51.2%)
AJCC stage	IA	5 (0.9%)
	IB	24 (4.2%)
	IIA	199 (35.5%)
	IIB	254 (45.4%)
	III	68 (12.1%)
	IV	10 (1.8%)
Resection margin	(+)	65 (11.6%)
Adjuvant treatment	(+)	205 (36.2%)

*PV = Portal vein; [†] PPPD = Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy; [‡] HPD = Hepatopancreatoduodenectomy.

고, 췌장에 전체적으로 발생한 경우가 3.7%였다.

수술명으로 살펴보면 유문부 보존 방식을 포함한 췌십이지장 절제술이 72.2%로 가장 많이 시행되었다.

종양의 진행과 관련된 인자들을 AJCC staging에 따라 살펴보면 T1과 T2병변은 각각 1.6%와 5.4%밖에 되지 않았고, 대부분이 T3 병변이었다. 림프절 전이는 51.2%에서 양성 있었고, 수술 후 절제연 양성인 경우도 11.6%를 차지하였다.

3. 수술적 절제 후 생존 및 재발 분석

절제 환자 중 7명이 한 달 이내 사망하여 수술 사망률은 1.2%였다. 이들을 포함하여 생존분석을 시행하였을 때, 전체 환자의 1, 3, 5년 누적 생존율은 각각 57.3%, 18.6%, 14.3%였고, 중앙 생존값은 14.1개월이었다(Fig. 2).

종양의 위치에 따라서는 생존율의 차이가 없었고(Fig. 3), TNM 분류에 따라서 살펴보면(Fig. 4~6) stage에 따라 명확한 생존율의 차이를 확인할 수 있어서, 고식적 절제에 해당

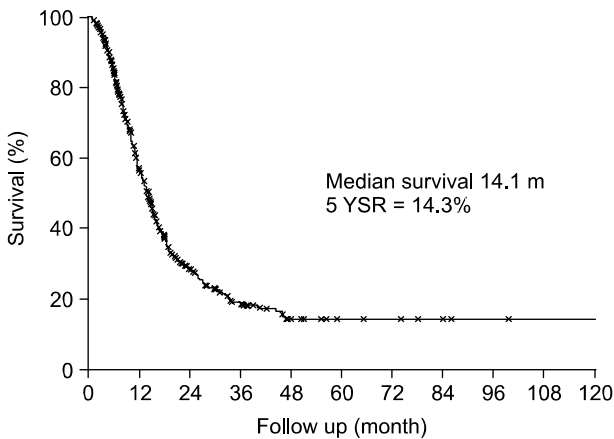


Fig. 2. Survival curve of the patients with pancreatic cancer who underwent resection.

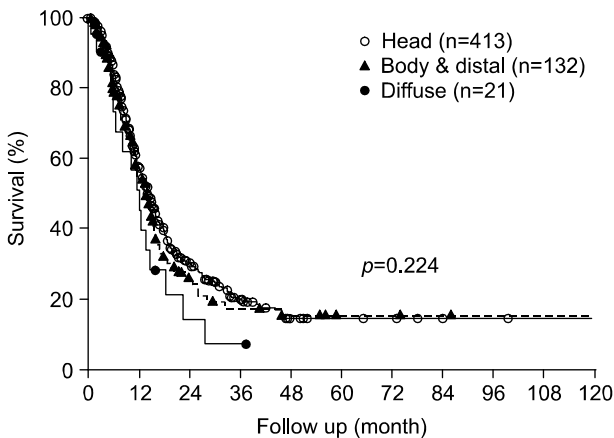


Fig. 3. Survival curve according to the location of tumor.

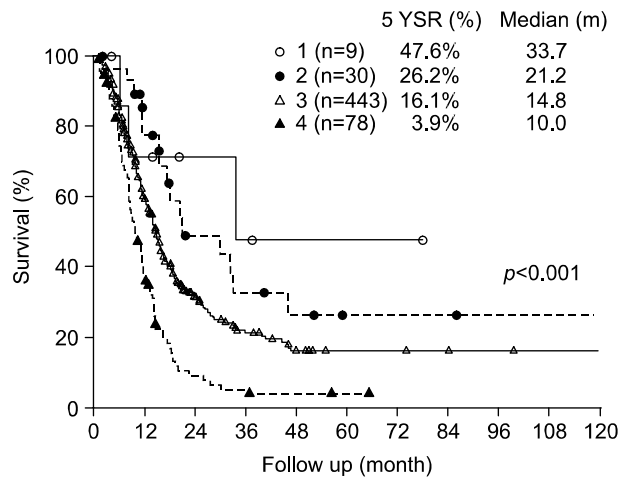


Fig. 4. Survival curve according to the T stage.

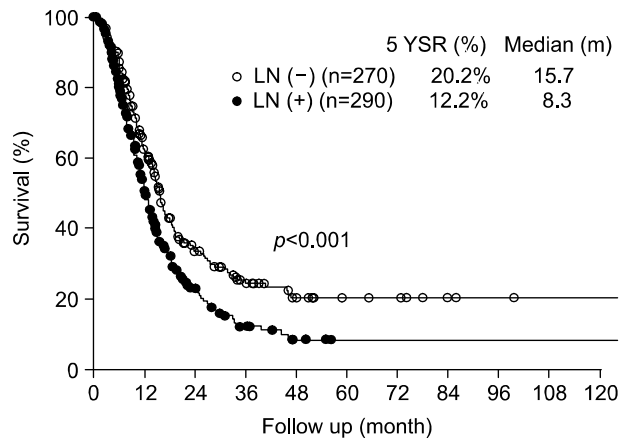


Fig. 5. Survival curve according to the lymph node metastasis.

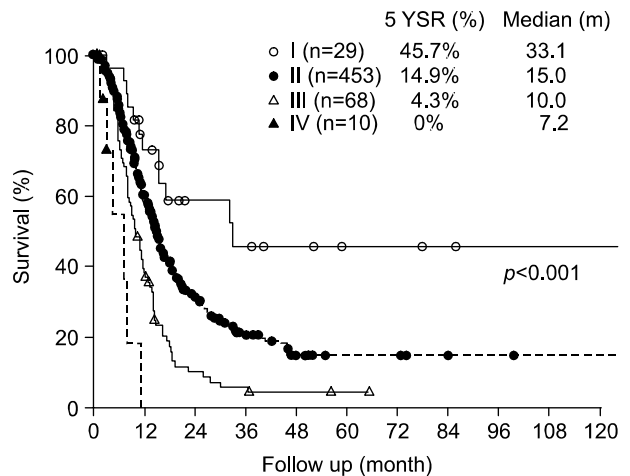


Fig. 6. Survival curve according to the AJCC stage.

Table 2. Univariate analysis of prognostic factors after surgical resection

Variable		Number	Mean/Median survival (month)	p-value
Age	≤60	262	39/14	0.274
	>60	286	32/14	
Sex	Male	350	33/14	0.516
	Female	216	39/14	
Location	Head	398	37/14	0.228
	Body/tail	129	33/14	
	Diffuse	21	14/12	
Size	≤3 cm	245	47/17	<0.001
	>3 cm	285	27/12	
T-stage	T1	9	47/34	<0.001
	T2	30	56/21	
	T3	443	39/15	
	T4	78	13/10	
Lymph node metastasis	LN (-)	270	46/16	<0.001
	LN (+)	290	24/12	
AJCC stage	I	29	79/33	<0.001
	II	453	38/15	
	III	68	14/10	
	IV	10	6/7	
PV resection	(-)	425	40/15	<0.001
	(+)	122	17/10	
Adjuvant therapy	(-)	355	29/12	<0.001
	(+)	205	49/17	

하는 경우인 T4 병변이거나 stage IV의 경우에는 5년 생존자가 없거나, 매우 드물었다.

절제가 이루어진 566명의 환자 중 324명의 환자에서 추적 관찰을 통한 재발이 확인되었는데, 이 중 국소재발이 35.0%로 가장 많았고, 간전이 27.8%, 국소재발과 간전이 있었던 경우가 21.3%, 대동맥주위 림프절 전이 11.6%, 복막전이 8.4%, 폐전이 8.1%, 뼈전이 2.8%의 순으로 발생하였다.

4. 예후 인자 분석

연령, 성별, 종양의 위치, 종양의 크기, TNM stage, 문맥 절제, 절제연 종양 침범, 항암 치료에 대해 단변량 분석을 시행한 결과, Table 2와 같이 종양의 크기, TNM, 문맥 절제, 항암 치료 등이 유의한 것으로 확인되었고, 이를 대상으로 한 다변량 분석 결과에서는 종양의 크기, 림프절 전이, 수술 후 항암제 치료가 독립인자로 유의성을 가졌다(Table 3).

5. 시기에 따른 치료성적의 비교

대상 연구 시기를 1990년에서 1996년, 1997~2002년으로

Table 3. Significant prognostic factors derived from Cox proportional hazards regression

	Exp (B)	95% CI	p-value
Size	1.453	1.082 ~ 1.952	0.013
T stage	0.826	0.410 ~ 1.661	0.591
N stage	1.411	1.112 ~ 1.791	0.005
AJCC stage	1.511	0.534 ~ 4.274	0.436
PV resection	1.020	0.737 ~ 1.411	0.904
Adjuvant therapy	1.402	1.077 ~ 1.826	0.012

Table 4. Comparison of clinico-pathological features according to study periods

Factors	90~96 (n=166)	97~02 (n=394)	p-value	
Age	59.3±9.1	59.8±9.2	0.516	
Sex	M : F	106 : 65	244 : 151	0.919
Tumor (cm)	3.9±1.7	3.6±1.9	0.156	
Size	<3 cm	18 (10.8%)	71 (22.6%)	0.019
T stage	1	3	6	0.003
	2	13	17	
	3	114	329	
	4	36	42	
Lymph node metastasis	(+)	90 (54.2%)	200 (50.9%)	0.515
AJCC stage	I	13	16	0.001
	IIA	46	153	
	IIB	75	179	
	III	27	41	
	IV	5	5	
Adjuvant therapy	44 (32.3%)	161 (43.4%)	0.016	

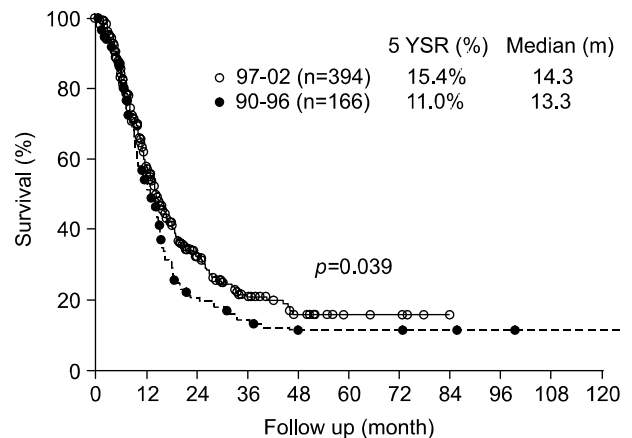


Fig. 7. Survival curve according to the time period.

전, 후반기로 나누어 두 군 사이의 생존결과를 분석한 결과, Fig. 7에서 보는 바와 같이 5년 생존율이 전반기가 11.0%, 후반기가 15.4%로 통계적인 차이를 보였다($p=0.039$). 두 기간에서 생존율의 차이를 유발하는 인자를 확인하기 위해 시기에 따른 임상병리학적 인자들을 비교 분석한 결과 Table 4와 같이 후반기에 포함된 환자에서 종양의 크기가 작고, T stage 및 AJCC stage가 낮은 것을 확인할 수 있었고, 항암치료도 43.4%로 전반기의 32.3%에 비해서 시행이 많아 졌다.

고 찰

췌장암은 미국이나 유럽에서는 매년 30,000명 정도가 사망하여 암사망률의 5위를 차지할 만큼 중요한 종양이나,^{5,6} 상대적으로 국내에서는 그 발생빈도가 높지 않은 것으로 여겨졌다. 하지만 최근 들어 발표되는 국내 암 발생 및 사망 통계에 의하면 우리나라도 췌장암의 발생이 급격하지는 않지만 꾸준히 증가하는 양상으로 2002년 국내에서도 발생률 9위, 암사망률 5위를 차지하게 되어 이제 췌장암이 국내 10 대암 중의 하나가 되었다.

췌장암의 치료는 아직까지는 수술에 의해서만 완치를 기대할 수 있는 상황인데, 췌장이라는 장기의 특수성 때문에 수술 후 췌장루, 감염, 출혈 등으로 인하여 절제 후 매우 높은 수술 합병증과 사망률로 임상에게는 어려운 난제였다. 1912년 Kausch에 의해 최초의 성공적인 췌십이지장절제술이 시행된 이래로 수술 및 수술 전후의 환자관리기법 등이 비약적으로 발전하여 최근 들어서 대부분의 큰 병원에서는 이 수술과 관련된 사망률의 빈도가 5% 미만으로 보고되고 있다.⁷⁻¹⁰

본 연구에서의 수술 사망률은 1.2%로 조사되어 세계적인 수준임을 알 수 있었는데, 실제로 4개 병원은 매년 40~50에 이상의 췌십이지장절제술을 시행하는 병원들로서 수술 및 이와 관련된 경험의 축적으로 인해서 이와 같이 수술의 위험도를 많이 낮출 수 있었을 것으로 생각된다. 이런 수술 사망률의 감소는 췌장절제술의 안정성이 어느 정도 확보되고 동시에 종양의 근치적 치료를 위한 좀더 광범위하고 적극적인 절제의 도입을 가능하게 했다고 생각되는데 본 연구에서 보다시피 전체 절제 환자군에서 문맥 절제 비율이 21.6%나 되고, Appleby 수술 또는 간췌십이지장절제와 같은 확대수술이 시행됨을 알 수 있었다.

하지만 이와 같은 췌십이지장절제술의 조기 치료성적의 향상으로 인한 조기 사망률의 감소 및 확대절제수술이 췌장암에서의 장기 치료성적의 향상을 가져왔는가는 의문이다.¹¹

보고자에 따라서는 확대 절제술 후 생존율이 30% 이상으로 보고되기도 하였지만,^{12,13} 최근에 유럽 및 미국에서 시행된 전향적 무작위 시험들에서는 확대 췌십이지장절제술이

임상적으로 장기 생존에 영향을 미치지 못한다고 결론을 내리고 있고,^{14,15} 심지어는 광범위 확대 췌십이지장절제를 주로 주장했던 일본에서도 Nimura¹⁶가 주축이 되어서 시행한 전향적, 다기관 연구에서 확대 췌십이지장절제술이 생존율의 향상에 기여하지 못한다고 보고하였다.

하지만 소수에 불과할지라도 일부 환자에서는 혈관 합병 절제 등의 적극적인 치료로 인해 비절제 시에 비해서 생존율의 향상이 이루어진 경우가 있고, 췌장암의 특성 중 주변 조직에 염증반응을 심하게 유발하여 종양의 침범인지 아니면 이러한 염증반응인지가 감별하기 어려워 수술적 절제가 이루어지지 않았던 군들이 최근 들어서는 문맥을 포함한 적극적인 절제로 인하여 생존율의 향상을 보였음은 충분히 납득할 수 있다고 생각된다. 따라서 가장 흔히 쓰이고 있는 AJCC와 일본 췌장암 병기 분류법에서의 상이한 차이가¹⁷ 이와 같은 결과에 힘입어 AJCC 병기분류법에서도 5판의 경우에는 문맥침범의 경우가 T4였으나, 일본 췌장암 병기 분류 및 생존결과에 의해 영향을 받아 6판에서는 T3병변으로 하향화했다는 것은 자체로도 의미를 가질 수 있을 것으로 생각된다.

이런 광범위 확대 수술을 적극적으로 시행하고 있지 않은 서구의 상당수 병원에서도 최근 들어 췌장암 절제 후 생존율을 비교했을 때 이전과 변화가 없었다는 보고도 있지만,^{14,18} 많은 경우에서 과거 보고에 비해 향상된 치료효과를 보고하고 있다.^{19,20}

본 연구에서도 대상 시기를 전, 후반기로 나누어 보았을 때 생존율이 후반기에 향상된 것을 확인할 수 있었다. 그 원인으로는 종양이 작아 비교적 조기 병기의 환자가 늘어났고 항암치료의 적극적인 사용에 기인하는 것으로 밝혀졌다. 물론 췌장암은 그 발생률이 아주 높은 종양이 아니기 때문에 선별검사의 유용성이 별로 없다는 것은 잘 알려져 있기는 하지만, 국내에서는 전국민의 국민보험 실시 및 종합검진의 보편화 등으로 과거와 비교하였을 때 비교적 조기에 종양이 발견된 것이 췌장암의 치료성적 향상에 기여한 것으로 생각한다. 실제로 미국의 National Cancer Institute의 보고를 보면 1950년대부터 1995년까지 20가지 고형암의 5년 생존율 변화를 분석한 결과 상당수 암에 있어서 5년 생존율의 증가가 있었으나 이런 생존율의 가장 큰 증가 원인은 암으로 인한 사망률 자체보다는 조기진단의 확립 내지는 발전에 힘입은 바 크다고 하였다. 이 중 췌장암은 다른 암에 비하여 비교적 치료성적의 향상이 뚜렷하지는 않지만 전체환자 중 5년 생존율이 50년대 1%에서 90년대 4%로 3% 정도의 향상이 있었다고 하였다.²¹

전술한 바와 같이 본 연구에서 생존율의 향상에 기여한 것으로 볼 수 있는 다른 하나가 수술 후 보조 요법인 항암 치료다. 물론 다기관 연구로 병원마다 프로토콜이 약간씩 다르기는 하지만 대부분의 경우에 fluorouracil을 기본으로 하여 방사선 치료를 병행한 것으로 조사되었고, 특히 최근

에는 Gemcitabine의 사용이 활발해졌다. 물론 항암제의 효과를 제대로 해석하기 위해서는 여러 가지 변수들 통제가 우선되어야 하기에 본 연구 결과에서 보는 바와 같이 항암치료가 꼭 시행되어야 하는 것으로 결론을 내리기는 매우 위험하다고 생각한다. 하지만 최근 들어 발표된 매우 통제된 연구결과들은 현재 치료의 한계를 어느 정도 극복할 수 있다는 희망을 주고 있다. Neoptolemos²²가 주축이 된 European Study Group for Pancreatic Cancer의 최근 보고를 보면 5년 생존율이 수술단독군의 8%에 비해서 수술 후 항암치료를 병행한 경우 21%로 의미 있는 생존율의 향상을 보고하였다.

또한 기존의 fluorouracil치료에 비해 효과가 좋은 것으로 알려진 Gemcitabine을 이용한 여러 연구 결과에서도 과거보다 증진된 치료 효과가 알려져 있고, 최근 들어서는 다른 항암제와의 병행요법, 또는 주입 방법 등의 변화를 통한 항암치료의 효과 향상이 보고되고 있다.²³⁻²⁷

또한 췌장암의 분자 생물학적 발생 기전에 대한 여러 연구결과를 바탕으로 하여 분자 표적치료(molecular target therapy)라고 불리는 새로운 시도들이 시행되고 있고,^{28,29} 일부에서는 긍정적인 결과들이 보고되고 있어 향후 췌장암의 치료에 있어서 중요한 역할이 기대된다.

이상에서 4개 병원을 대상으로 한 본 연구 결과 이들 병원에서의 췌장암 절제율은 13.2%였고, 수술 후 사망률은 1.2%였다. 절제가 시행된 환자에서의 중앙 생존값은 14.1개월, 5년 생존율은 14.3%였으나, 시기상으로 1990년에서 1996년에는 11.0%, 1997~2002년에는 15.4%로 최근 들어 일부 진전된 생존율의 향상을 보임을 알 수 있었고, 이것은 종양의 조기 발견 및 적극적인 항암치료의 도입에 의한 것으로 생각되었다.

물론 본 연구가 여러 병원을 대상으로 하여 시행한 후향적 연구로 수술 및 치료방법의 표준화 및 통일화가 되어 있지 않은 상태에서의 연구로 명확한 결론을 내리기는 힘들지만, 최소한 최근 들어 국민의료보험의 전국적인 확대, 건강검진의 보급, 영상진단의 향상 등으로 기인한 것으로 생각되는 종양의 조기 진단율의 향상 및 적극적인 수술 후 보조요법의 사용으로 인해 췌장암의 치료성적이 조금이나마 향상된 것은 바람직한 결과라고 생각한다. 하지만 향후 좀더 향상된 치료성적을 얻기 위해서는 우수한 판별검사를 통한 조기진단의 확립과 함께 수술적 치료 외에 새로운 치료방법의 개발이 절실히 요구된다.

참 고 문 헌

- 1) Alanen KA, Joensuu H. Long-term survival after pancreatic adenocarcinoma--often a misdiagnosis? Br J Cancer 1993;68:1004-1005.
- 2) Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. Br J Surg 1995;82:111-115.
- 3) Spanknebel K, Conlon KCP. Advances in the surgical management of pancreatic cancer. Cancer J 2001;7:312-323.
- 4) Berger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. World J Surg 2003;27:1075-1084.
- 5) Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. CA Cancer J Clin 2003;53:5-26.
- 6) Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer 1990;26:1167-1256.
- 7) Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. Ann Surg 1997;226:248-257.
- 8) Janes RH Jr, Niederhuber JE, Chmiel JS, et al. National patterns of care for pancreatic cancer. Results of a survey by the commission on cancer. Ann Surg 1996;223:261-272.
- 9) Baumel H, Huguier M, Manderscheid JC, Fabre JM, Houry S, Fagot H. Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the French Association of Surgery. Br J Surg 1994;81:102-107.
- 10) Wade TP, el-Ghazzawy AG, Virgo KS, Johnson FE. The Whipple resection for cancer in U.S. Department of Veterans Affairs Hospitals. Ann Surg 1995;221:241-248.
- 11) Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? Ann Surg 1995;221:59-66.
- 12) Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, et al. Long-term survival after multimodality treatment for resectable pancreatic cancer. Int J Pancreatol 2000;27:217-224.
- 13) Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Regional chemotherapy to prevent hepatic metastasis after resection of pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1997;44:1541-1546.
- 14) Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg 1998;228:508-517.
- 15) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 2002;236:355-366.
- 16) Nimura Y, Nagino M, Kato H, et al. Regional versus extended lymph node dissection in radical pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: multicenter randomized controlled trial. HPB 2004;6(suppl):2.
- 17) Choi HK, Choi SY, Suh SO, Kim YC. Survival rate according to stages of pancreatic cancer. Korean J HBP Surgery 1999;3:

- 155-161.
- 18) Kedra B, Popiela T, Sierzega M, Precht A. Prognostic factors of long-term survival after resective procedures for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1762-1766.
 - 19) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000;4:567-579.
 - 20) Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 2003;27:324-329.
 - 21) Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA* 2000;283:2975-2978.
 - 22) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210.
 - 23) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-2413.
 - 24) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94:902-910.
 - 25) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine versus GEMOX (gemcitabine+oxaliplatin) in non resectable pancreatic adenocarcinoma: Interim results of the GERCOR /GISCAD Intergroup Phase III. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:250.
 - 26) Tempero MA, Plunkett W, Ruiz va HV, et al. Randomized phase II trial of dose intense gemcitabine by standard infusion vs. fixed dose rate in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:1048.
 - 27) Hayashi K, Imaizumi T, Kuramochi H, Uchida K, Takasaki K. High response rates in patients with pancreatic cancer using the oral fluoropyrimidine S-1. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:260.
 - 28) Fan Z, Mendelsohn J. Therapeutic application of anti-growth factor receptor antibodies. *Curr Opin Oncol* 1998;10:67-73.
 - 29) Kindler HL, Ansari R, Lester E, et al. Bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:259.
-