

근치적 절제술을 시행 받은
바터팽대부(Ampulla of Vater)암
환자의 예후 인자

연세대학교 대학원
의 학 과
정 문 재

근치적 절제술을 시행 받은
바터팽대부(Ampulla of Vater)암
환자의 예후 인자

지도교수 박 승 우

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008년 6월

연세대학교 대학원

의 학 과

정 문 재

정문재의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2008년 6월

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 깊은 애정과 자상한 지도로 이끌어 주신 박승우 교수님께 진심으로 감사 드립니다. 선생님의 도움으로 의학을 생각하고 표현하는 기술을 배울 수 있었습니다. 또한 제 연구의 부족한 점을 냉철하게 지적해 주시고 방향을 잡아주신 권오현 교수님과 김경식 교수님께도 지면을 빌어 감사의 말씀을 드립니다. 아울러 여러 가지 조언을 아끼지 않으셨던 방승민 교수님과 김희만 선생님께도 감사의 말씀을 드리며, 이 논문을 완성하는 과정에서 격려로써 도움을 준 강원석, 김덕환, 이진하 선생님께도 감사 드립니다. 언제나 저에 대한 사랑으로 가득한 아내가 있었기에 이 논문을 완성할 수 있었습니다. 마지막으로 항상 안타까운 마음으로 제 앞길을 염려하고 걱정하시는 부모님께 고개 숙여 감사 드리며 이 작은 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

국문요약.....	1
I. 서론.....	4
II. 대상 및 방법	7
1. 연구 대상.....	7
2. 연구 방법.....	9
3. 통계 및 분석.....	12
III. 결과	13
1. 연구 대상자의 임상적 특징.....	13
2. 생존기간에 영향을 미치는 인자.....	17
가. 생존기간에 영향을 미치는 인자에 대한 단변량 분석.....	17
나. 생존기간에 영향을 미치는 인자에 대한 다변량 분석.....	20
3. 국소 재발에 영향을 미치는 인자.....	21
가. 국소 재발에 영향을 미치는 인자에 대한 단변량 분석.....	21
나. 국소 재발에 영향을 미치는 인자에 대한 다변량 분석.....	24
4. 원격 재발이 영향을 미치는 인자.....	25
가. 원격 재발에 영향을 미치는 인자에 대한 단변량 분석.....	25
나. 원격 재발에 영향을 미치는 인자에 대한 다변량 분석.....	29
5. 치료군에 따른 생존기간의 차이.....	30
가. 치료군에 따른 위험인자의 분포.....	30

나. 고위험군에서 치료군에 따른 생존기간의 차이.....	31
6. 치료군에 따른 재발율의 차이.....	32
가. 고위험군에서 치료군에 따른 국소 재발율의 차이.....	32
나. 고위험군에서 치료군에 따른 원격 재발율의 차이.....	33
IV. 고찰.....	34
V. 결론	39
참고문헌.....	41
영문요약.....	46

그림 차례

Fig. 1. Selection process of patient population·····	8
Fig. 2. Kaplan–Meier curves estimating overall survival stratified by presence or absence of lymph node·····	18
Fig. 3. Kaplan–Meier curves estimating overall survival stratified by TNM stage·····	18
Fig. 4. Kaplan–Meier curves estimating cumulative local recurrence rate stratified by presence or absence of lymph node·····	21
Fig. 5. Kaplan–Meier curves estimating cumulative local recurrence rate stratified by T stage·····	22
Fig. 6. Kaplan–Meier curves estimating cumulative local recurrence rate stratified by TNM stage·····	22

Fig. 7. Kaplan–Meier curves estimating cumulative distal recurrence rate stratified by Histologic grade.....25

Fig. 8. Kaplan–Meier curves estimating cumulative distant recurrence rate stratified by lymph node.....26

Fig. 9. Kaplan–Meier curves estimating cumulative distant recurrence rate stratified by T stage.....26

Fig. 10. Kaplan–Meier curves estimating cumulative distant recurrence rate stratified by TNM stage.....27

표 차례

Table 1. Patients characteristics.....	15
Table 2. Characteristics comparison of three treatment groups.....	16
Table 3. Univariate analysis of overall survival: outcomes by risk factor stratification.....	19
Table 4. Multivariate analysis of overall survival: outcomes by risk factor stratification.....	20
Table 5. Univariate analysis of local recurrence: outcomes by risk factor stratification.....	23
Table 6. Multivariate analysis of local recurrence: outcomes by risk factor stratification.....	24
Table 7. Univariate analysis of distant recurrence: outcomes by risk factor stratification.....	28

Table 8. Multivariate analysis of distant recurrence: outcomes by risk factor stratification.....	29
Table 9. Distribution of adverse risk factors between treatment groups.....	30
Table 10. Distribution of adverse risk factors between adjuvant therapy modality.....	30
Table 11. Effect of adjuvant therapy on overall survival, stratified by negative prognostic categories.....	31
Table 12. Effect of adjuvant therapy modality on overall survival stratified by negative prognostic categories.....	31
Table 13. Effect of adjuvant therapy on local recurrence, stratified by negative prognostic	

categories.....32

Table 14. Effect of adjuvant therapy modality on local recurrence, stratified by negative prognostic categories.....32

Table 15. Effect of adjuvant therapy on distant recurrence, stratified by negative prognostic categories.....33

Table 16. Effect of adjuvant therapy modality on distant recurrence, stratified by negative prognostic categories.....33

국문요약

근치적 절제술을 시행 받은

바터팽대부(Ampulla of Vater)암 환자의 예후 인자

바터팽대부암은 팽대부 주위암의 약 6%~20%을 차지하고 있으며, 췌장암이나 담도계암에 비해 예후가 좋고, 절제 가능한 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 팽대부 주위암 중 췌장암의 경우 근치적 절제술과 보조항암화학요법이 생존율을 증가시킨다는 사실이 과거 전향적 대조군 연구를 통하여 입증되어 왔지만, 바터팽대부암에서는 보조항암화학요법이나 보조동시화학방사선요법 같은 수술 후 보조항암요법의 역할이 알려져 있지 않다. 따라서 본 연구는 근치적 절제술을 시행 받은 바터팽대부 암 환자들을 대상으로 생존기간, 국소재발, 원격재발 등의 예후를 예측할 수 있는 수술 전 예후인자들과 근치적 절제술 후 보조항암요법이 생존기간을 향상시키거나, 국소재발, 원격재발을 감소시키는 데에 기여하는지를 조사하였다.

본 연구는 1987년 1월부터 2007년 8월까지 연세대학교

세브란스 병원에서 바터팡대부암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행 받은 총 137명의 환자들의 진료 기록부를 후향적으로 조사하였다. 이 중 수술 후 2개월 이내에 사망한 5명은 제외하였다. 16명의 환자가 수술 후 보조항암화학요법을, 9명의 환자가 수술 후 보조동시항암방사선요법을 받았다. 중앙 추적기간은 38.4개월(범위; 2-237개월)이었다.

대상 환자들의 중앙 생존기간은 43.1개월(3-237개월)이었으며 2년, 5년 생존율은 각각 79.7%, 60.4%이었다. 단변량 분석 결과 생존기간의 감소를 예측하게 하는 예후인자는 수술 전 국소 림프절 전이여부, TNM 병기였고, 다변량 분석 결과 국소 림프절 전이여부만이 생존기간의 감소를 예측하게 하는 예후 인자였다(HR 2.8, $p=0.015$). 국소 림프절 전이를 보이는 고위험군에서의 생존기간을 분석한 결과, 치료군(수술군, 보조항암화학요법군, 보조동시화학방사선요법군)간 생존기간의 차이는 없었다.

결론적으로 바터팡대부암 환자에서 근치적 절제술 후 불량한 예후를 예측하게 하는 위험인자는 수술 전 국소 림프절 전이이며, 고위험군 환자에서 근치적 절제술 후

보조항암요법은 생존기간을 증가시킨다는 것을 입증하지 못하였다.

핵심 되는 말: 바터팡대부암, 근치적 절제술, 예후 인자
보조항암화학요법, 보조동시화학방사선요법, 생존기간,
국소재발, 원격재발

근치적 절제술을 시행 받은
바터팽대부(Ampulla of Vater)암 환자의 예후 인자

<지도교수 박 승 우>

연세대학교 대학원 의학과

정 문 제

I. 서론

바터팽대부암은 팽대부 주위암의 6%~20%을 차지한다. 팽대부 주위암의 60%~65%을 차지하는 췌장 두부암에 이어 두 번째로 높은 빈도이다¹⁻³. 팽대부암은 췌장암이나 담도계암에 비해 예후가 좋고, 절제 가능한 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 보고자에 따라 다르지만 진단 당시 절제 가능한 경우가 80% 내외이고^{4, 5}, 근치적 절제술을 시행 받은 경우 5년 생존율이 30%~68% 정도로 조사되고 있다⁶⁻¹¹.

지금까지 췌십이지장 절제술이 바터팽대부암 뿐만⁴ 아니라

췌장암에 있어서 근치적 치료법으로 생각되어지고 있다. 1970년대 후반에서 1980년대 초반에 걸쳐 이루어진 GITSG study(The Gastrointestinal Tumor Study Group) 결과 췌장암 환자에서 근치적 절제술만을 시행 받은 환자군과 비교하여 근치적 절제술을 시행 받은 후 보조동시화학방사선요법(adjutant concurrent chemoradiotherapy)을 받은 환자에서 2년 생존율이 증가되는 것을 관찰 할 수 있었다. 하지만 이후에 이루어진 EORTC study(The European Organization for Research and Treatment of Cancer)에서는 보조동시화학방사선요법이 생존기간, 2년 생존율을 증가 시키는데 기여하지 못한다는 결과를 얻었다. 췌장암에서 수술 후 보조항암요법에 대한 전략이 확립되지 않은 상태에서 ESPAC-1 trial(The European Study Group for Pancreatic Cancer)이 시행되었다. 이 연구에서 238 명의 보조항암화학요법을 시행 받은 췌장암 환자가 근치적 절제술을 받고 보조항암화학요법을 시행 받지 않은 235 명의 췌장암 환자와 비교하여 유의한 생존율의 증가를 보였다^{12, 13}. 368명의 췌장암 환자를 대상으로 한 CONKO-001(Charité Onkologie)연구에서도 근치적 절제술 후 보조항암화학요법(Gemcitabine)을 시행 받은 환자군에서 그렇지 않은 환자군에 비해 근치적 절제술 후 재발의 시기를 늦출 수 있다는 결과를 보였다¹⁴. 한편 125명의 바터팡대부암 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 국소 림프절 전이를 보이는 고위험

환자군에서 보조동시화학방사선요법이 생존기간의 향상을 가져올 수 있다는 보고를 하였다⁶. 하지만 바터팡대부암 환자에 있어서 생존기간이나 재발율에 대한 확립된 예후인자나 치료 원칙이 없는 상태이다.

이 연구의 목적은 바터팡대부암 환자의 생존기간과 누적 재발률에 영향을 미치는 예후인자들을 조사해보고, 아울러 바터팡대부암 환자의 생존기간과 누적 재발율에 대한 보조항암요법의 역할에 대해 알아보려고 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 1987년 1월부터 2007년 8월까지 연세대학교 세브란스 병원에서 바터팽대부암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 하였다. 바터팽대부암은 팽대부나 유두부에서 기시한 암으로 정의하였고, 조직학적 소견은 샘암종으로 국한하였다. 환자군 중 간경화, 말기 신장병 등 예후와 관련된 동반질환이 있거나 기타 장기에 악성 종양이 동반된 경우는 대상 환자군에서 제외하였다. 수술 후 2개월 이내에 사망한 환자가 5명이었는데, 수술 후 사망 환자들은 보조항암요법의 대상자가 되지 못하고, 수술군의 생존기간을 낮추게 되어 다른 군과의 불균형을 방지하기 위해 연구대상에서 제외하였다(Fig. 1).

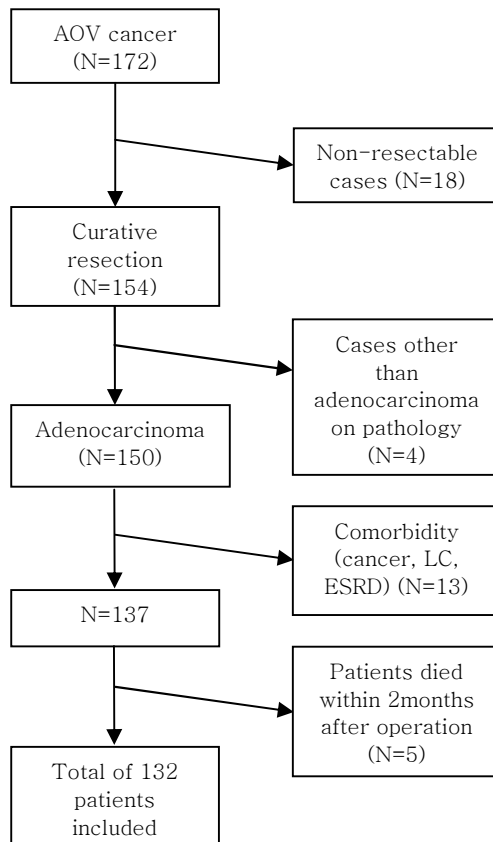


Fig. 1. Selection process of patient population
(AOV: Ampulla of Vater, LC: Liver cirrhosis, ESRD: End stage renal disease)

2. 연구 방법

가. 바터팽대부암: 팽대부(ampulla) 혹은 유두부(papilla) 혹은 두 부위를 모두 침범한 경우로 정의하였고, 췌장두부암이나 총담관암은 제외하였다. 팽대부 주위 십이지장과 팽대부를 함께 침범한 경우에는 그 원발 장소를 정확히 구분할 수 없을 경우에도 팽대부 침범이 확인되면 바터팽대부암으로 포함시켰다. 진단은 수술 후 절제된 검체의 병리학적 소견을 기준으로 하였다.

나. 수술: 132명의 환자 중 5명의 환자에서 경십이지장 유두부 절제술을 시행하였으며, Whipple 술식이 51명, 유두 보존 췌두부 십이지장 절제술이 76명이었다. 수술 후 모든 환자에서 절제연에 암침윤이 없는 것을 확인하였다.

다. 근치적 절제: 수술 후 절제된 검체의 절제면에서 현미경적으로 악성종양의 침범이 없음이 증명되고, 수술 부위와 다른 장기에 남아 있는 종양이 없을 때로 정의하였다.

라. 결과 측정

- (1) 생존기간은 진단일로부터 계산하였다
- (2) 국소재발과 원격재발은 컴퓨터단층촬영, 복부초음파 등의 방사선학적 검사 소견을 기준으로 하였다.
- (3) 국소재발은 절제연 또는 주변 림프절에서의 재발로

정의하였다.

- (4) 원격재발은 국소 재발 부위를 넘어선 부위의 재발로 정의하였다.

마. 치료군

- (1) 수술군(Surgery only group): 수술 후 보조항암요법을 시행 받지 않은 치료군
- (2) 보조항암화학요법군(Adjuvant Chemotherapy group): 수술 후 보조항암화학요법을 시행 받은 치료군
- (3) 보조동시화학방사선요법군(Adjuvant concurrent chemoradiotherapy group): 수술 후 보조동시항암방사선요법을 시행 받은 치료군

바. 예후인자: 성별, 진단 당시 연령, 종양의 크기, 체장 침범 여부, 종양의 육안적 소견, TNM(Tumor node metastasis) 병기, 국소 림프절 전이 여부, 조직학적 분화도를 바터팩대부암의 예후인자로서 예상하여 조사하였다. TNM 병기는 AJCC(American Joint Committee on Cancer) cancer staging manual, 6th edition을 따랐다.

사. 사망일: 환자들의 사망일 및 생존여부는 통계청 자료와 병력 기록지의 내용을, 마지막 추적일은 병력 기록지의 내용을 기준으로 하였다.

아. 본 연구를 위한 자료 중 종양의 크기, 채장의 침범 여부, 국소 림프절 전이 여부, 조직학적 분화도는 병리 보고서를, 종양의 육안적 소견은 수술 기록지 및 병리 보고서를 근거로 하였다.

3. 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS Window release Ver. 11.0 을 이용하여 수행하였으며, p -value 가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 생존기간, 생존곡선 등의 생존 자료 분석을 위하여 Kaplan-Meier 방법을 이용하였다. 생존기간과 재발율에 영향을 미치는 예후인자를 조사하기 위한 단변량 검사는 Log-rank testing 을, 다변량 검사는 Cox regression model 을 사용하여 수행하였다. 통계학적으로 유의한 예후 인자를 확인한 후, 고위험군에서 치료군간 생존기간, 누적 국소재발율, 누적 원격재발율을 조사하기 위해 Log-rank testing 을 이용하였다. 예후인자의 치료군간 분포는 Fisher's Exact Test 를 사용하여 비교하였다. Hazard ratio 를 추정하기 위하여 Cox regression model 을 이용하였다.

III. 결 과

1. 연구 대상자의 임상적 특징

본 연구기간 동안 연세대학교 세브란스 병원에서 바터팡대부암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행 받은 환자 중 포함기준과 제외기준을 만족하는 연구의 대상자는 총 132명이었다. 이 중 남자가 74명(56.1%)이었고, 여자가 58명(43.9%)이었다. 중앙연령은 58.0(범위; 28-78)세이었고, 평균 종양크기는 2.2cm(\pm 1.16cm)이었다. 16명의 환자에서 보조항암화학요법을, 9명의 환자에서 보조동시화학방사선요법을 시행 받았으며, 107명의 환자는 수술 후 보조항암요법을 시행 받지 않았다. AJCC cancer staging manual, 6th edition에 따른 TNM 병기 별 환자분포는 각각 I a 16명(12.1%), I b 45명(34.1%), II a 25명(19.0%), II b 43명(32.6%), III 3명(2.3%) 이었다. 종양의 육안적 소견에 따라 궤양이 동반된 경우가 39명(31.2%), 궤양을 형성하지 않은 경우가 86명(68.8%)이었다(Table 1,2). 수술 후 2개월 이내에 사망한 환자가 5명이었으며, 문합부 체관의 누출로 인한 사망, 수술 후 심근경색으로 인한 사망, 간동맥 파열에 따른 간기능 부전에 의한 사망, 장출혈에 의한 사망이 각각 1명씩 이었다. 나머지 한 명은 수술 후 2개월 후에 사망하였고 퇴원 후 내원하지 않아 사인을

확인 할 수 없었다. 이들은 모두 연구대상에서 제외되었다. 평균 추적기간은 63.2개월이었으며 최장 추적기간은 237개월이었다. 분석 당시 총 56명의 환자가 사망한 상태였다. 모든 환자들을 대상으로 수술 전 전산화단층촬영검사, 자기공명영상검사, 내시경적 초음파검사, 내시경적 역행성 담취관 조영술검사 중 적어도 하나 이상의 검사를 통해 수술 전 병기를 예측하였다. 보조항암화학요법을 시행 받은 환자 중 Fluorouracil(5-FU)을 기본으로 한 항암제 조합이 11명, Gemcitabine을 기본으로 한 항암제 조합이 5명이었으며, 보조동시화학방사선요법을 시행 받은 환자 중 Fluorouracil(5-FU)을 기본으로 한 항암제 조합이 8명, Gemcitabine을 기본으로 한 항암제 조합이 1명이었다. 보조동시화학방사선요법군에서 중앙 총 방사선량은 50.4Gy(범위; 45.2-54.0Gy)였다. 보조항암요법을 받은 환자들에서 백혈구 감소증 및 혈소판 감소증, 빈혈 등 항암화학요법과 관련된 Grade 3 이상의 혈액학적 독성(toxicity)은 6명(24%)에서 관찰되었다. 오심,구토는 56%, 설사는 28%, 구내염은 8.0%, 혈액학적 독성은 36%의 환자에서 Grade 1,2의 독성을 보였다.

Table 1. Patients characteristics (n=132)

Characteristics	Value
Age at diagnosis, y	58.0(28-78) ¹
Men	74(56.1%)
Primary treatment	
Surgery only	107(81.1%)
Surgery + Adjuvant chemotherapy	16(12.1%)
Surgery + Adjuvant CCRTx ²	9(6.8%)
Tumor size, cm	2.2(±1.16)
TNM stage	
I a	16(12.1%)
I b	45(34.1%)
II a	25(19.0%)
II b	43(32.6%)
III	3(2.3%)
Pathologic stage, primary tumor	
T1	16(13.1%)
T2	61(46.2%)
T3	52(39.4%)
T4	3(2.3%)
Pathologic stage, lymph node	
N0	87(65.9%)
N1	45(34.1%)
Histologic grade ³	
Grade 1 and 2	108(86.4%)
Grade 3 and 4	17(13.6%)
Not reported	7(4.6%)
Ulceration	
Non-ulcer formation	86(68.8%)
Ulcer formation	39(31.2%)
Not reported	7(4.6%)

¹ Median(range)

² Concurrent chemoradiotherapy

³ Histologic grade: 1.well differentiated 2.moderate differentiated 3.poor differentiated 4.Undifferentiated

Table 2. Characteristics comparison of three treatment groups

Characteristics	Value			<i>p</i> -value
	Surgery only (n=107)	CTx ¹ (n=16)	CCRTx ² (n=9)	
Age	57.22	56.68	55.17	0.850
Men	59(55%)	11(68.8%)	4(44.4%)	0.497
Tumor size	2.06	2.93	3.29	0.000
TNM stage				0.000
I	58(54.2%)	2(12.5%)	1(11.1%)	
II	48(44.9%)	14(87.5%)	6(66.7%)	
III	1(9.3%)	0(0%)	2(22.2%)	
primary tumor				0.006
T1	15(14.0%)	1(6.3%)	0(0%)	
T2	53(49.5%)	6(37.5%)	2(22.2%)	
T3	38(35.5%)	9(56.3%)	5(55.6%)	
T4	1(0.9%)	0(0%)	2(22.2%)	
lymph node				0.000
N0	79(73.8%)	4(25%)	4(44.4%)	
N1	28(26.2%)	12(75%)	5(55.6%)	
HG ³				0.071
Grade 1	40(37.4%)	6(37.5%)	2(22.2%)	
Grade 2	51(47.7%)	6(37.5%)	3(33.3%)	
Grade 3	11(10.3%)	3(18.8%)	2(22.2%)	
Grade 4	0(0%)	0(0%)	1(11.1%)	
Ulceration				0.000
Non-ulcer	87(81.3%)	6(37.5%)	2(22.2%)	
Ulcer	24(22.4%)	8(50%)	7(77.8)	

¹ Surgery + Adjuvant chemotherapy

² Surgery + Adjuvant concurrent chemoradiotherapy

³ Histologic grade: 1.well differentiated 2.moderate differentiated 3.poor differentiated 4.Undifferentiated

2. 생존기간(Overall survival)에 영향을 미치는 인자

가. 생존기간에 영향을 미치는 인자에 대한 단변량 분석

대상 환자의 중앙 생존기간은 43.1개월(범위; 3-237개월)이었으며 2년, 5년 생존율은 각각 79.7%, 60.4% 이었다. 생존기간에 영향을 미치는 인자에 대한 단변량 분석을 시행한 결과, 림프절 전이 여부(Fig. 2), TNM 병기(Fig. 3)가 의미 있는 인자였다(Table 3).

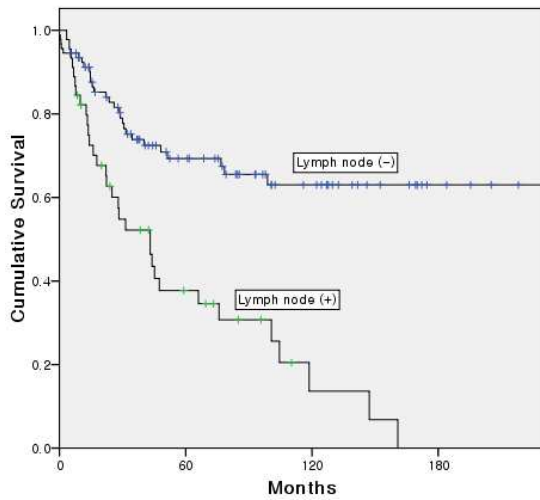


Fig. 2. Kaplan-Meier curves estimating overall survival stratified by presence or absence of lymph node (HR 4.075; 95% CI 2.370-7.006; $p=0.000$).

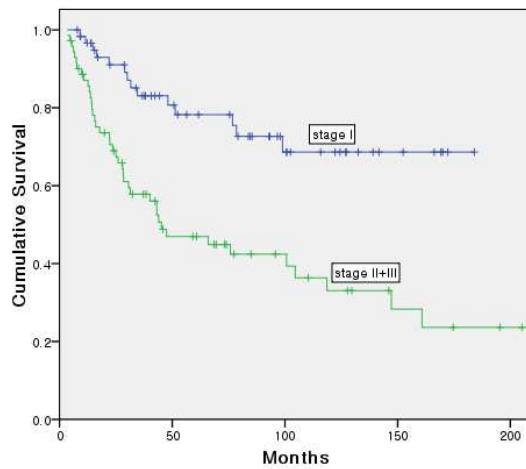


Fig. 3. Kaplan-Meier curves estimating overall survival stratified by TNM stage (HR 3.199; 95% CI 1.741-5.878; $p=0.000$).

Table 3. Univariate analysis of overall survival: outcomes by risk factor stratification

Factor	Patients	Cumulative survival (%)			p-value
		2y	5y	HR	
Age ¹				1.0	0.073
Size				1.2	0.075
Sex					0.416
Male	74	80.3	64.1	1.0	
Female	58	76.0	53.9	1.2	
HG ²					0.198
1/2	107	81.0	62.7	1.0	
3/4	17	59.8	44.1 ³	1.6	
LN ⁴					0.000
Negative	87	87.3	72.6	1.0	
positive	45	61.0	35.6	4.1	
Ulceration ⁵					0.604
Non-ulcer	86	80.2	60.6	1.0	
Ulcer	39	75.9	60.2	1.2	
T stage					0.055
T1/T2	77	81.1	70.7	1.0	
T3/T4	55	74.9	45.2	1.7	
TNM stage					0.000
I	61	90.5	77.3	1.0	
II/III ⁶	71	68.6	45.6	3.2	

¹Age at diagnosis

²Histologic grade: 1.well differentiated 2.moderate differentiated 3.poor differentiated 4.Undifferentiated

³마지막 사망확인 45.2개월임. 당시 누적 생존율을 표기

⁴Lymph node, 수술 전 국소 림프절 전이

⁵Gross morphology

⁶stageIII에 해당하는 환자가 3명으로 적어 stage II/III군과 stage I 군을 비교함

나. 생존기간에 영향을 미치는 인자에 대한 다변량 분석

다변량 분석 결과에서 의미 있었던 인자와 기존 연구 결과에서 의미 있었던 인자인 육안적 소견 등을 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과 림프절 전이 여부가 생존기간에 영향을 미치는 의미 있는 예후 인자임을 알 수 있었다(Table 4).

Table 4. Multivariate analysis of overall survival: outcomes by risk factor stratification

Factor	Overall survival	
	HR	P value
Age at diagnosis	1.0	0.153
Positive lymph node	2.7	0.016
T3/T4	0.8	0.770
Stage II/III	1.9	0.236

3. 국소 재발 에 영향을 미치는 인자

가. 국소재발에 영향을 미치는 인자에 대한 단변량 분석

2년, 5년 누적 국소재발율은 각각 13.0%, 21.4% 이었다. 국소재발에 영향을 미치는 인자에 대해 단변량 분석을 시행한 결과, 림프절 전이 여부(Fig. 4), T 병기(Fig. 5), TNM 병기(Fig. 6)가 의미 있는 인자였다(Table 5).

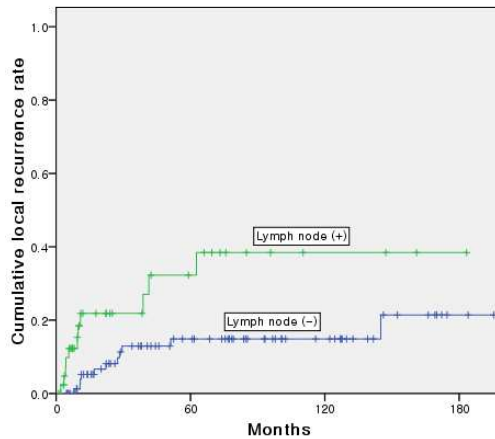


Fig. 4. Kaplan-Meier curves estimating cumulative local recurrence rate stratified by presence or absence of lymph node (HR 3.000; 95% CI 1.295-6.948; $p=0.010$).

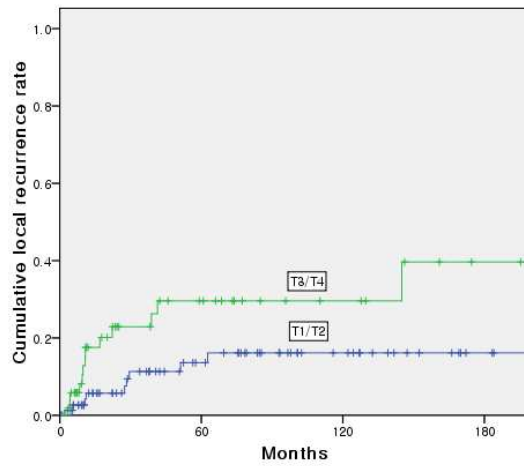


Fig. 5. Kaplan-Meier curves estimating cumulative local recurrence rate stratified by T stage (HR 2.540; 95% CI 1.093-5.903; $p=0.030$).

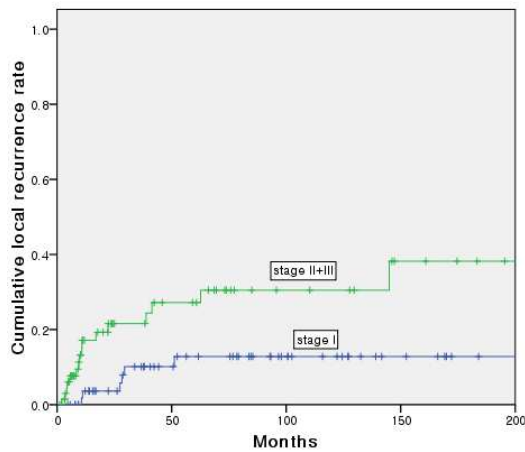


Fig. 6. Kaplan-Meier curves estimating cumulative local recurrence rate stratified by TNM stage (HR 3.281; 95% CI 1.288-8.358; $p=0.013$).

Table 5. Univariate analysis of local recurrence: outcomes by risk factor stratification

Factor	Patients	Local recurrence (%)			p-value
		2y	5y	HR	
Age ¹				1.0	0.240
Size				1.2	0.422
Sex					0.295
Male	74	10.6	18.3	1.0	
Female	58	18.4	27.3	1.6	
HG ²				.	0.086
1/2	107	11.4	18.0	1.0	
3/4	17	30.8	37.9 ³	2.6	
Lymph node					0.010
Negative	87	8.7	15.5	1.0	
positive	45	24.3	37.6	3.0	
Ulceration					0.237
Non-ulcer	86	14.9	23.8	1.0	
Ulcer	39	7.1	11.4	0.5	
T stage					0.030
T1/T2	77	7.3	15.0	1.0	
T3/T4	55	23.2	31.4	2.5	
TNM stage					0.010
I	61	5.3	12.8 ⁴	1.0	
II/III ⁵	71	21.9	30.1	3.3	

¹ Age at diagnosis

² Histologic grade: 1.well differentiated 2.moderate differentiated 3.poor differentiated 4.undifferentiated

³마지막 재발이 41.4개월, 당시 누적 발생율을 표기

⁴마지막 재발이 23개월, 당시 누적 발생율을 표기

⁵ stageIII에 해당하는 환자가 3명으로 적어 stage II/III군과 stage I 군을 비교함

나. 국소재발에 영향을 미치는 인자에 대한 다변량 분석

다변량 분석 결과에서 의미 있었던 인자를 대상으로 다변량 분석을 시행한 결과, 국소재발에 대한 의미 있는 위험인자는 없었다(Table 6).

Table 6. Multivariate analysis of local recurrence: outcomes by risk factor stratification

Factor	Local recurrence	
	HR	P value
H3/H4 grade ¹	2.2	0.168
T3/T4 classification	1.8	0.449
Positive lymph node	2.3	0.168
Stage II/III	1.3	0.829

¹ Poor differentiated and undifferentiated histologic grade

4. 원격재발에 영향을 미치는 인자

가. 원격재발에 영향을 미치는 인자에 대한 단변량 분석

2년, 5년 누적 원격재발율은 각각 28.5%, 34.8%이었다. 재발부위에 따라 간이 44명의 원격전이 환자 중 30명으로 가장 많았고, 암종종 11명, 폐 9명의 분포를 보였다. 원격 전이에 영향을 미치는 인자에 대한 단변량 분석을 시행한 결과, 종양의 크기, 조직학적 등급(Fig. 7), 림프절 전이 여부(Fig. 8), T병기(Fig. 9), TNM병기(Fig. 10)가 의미 있는 인자였다(Table 7).

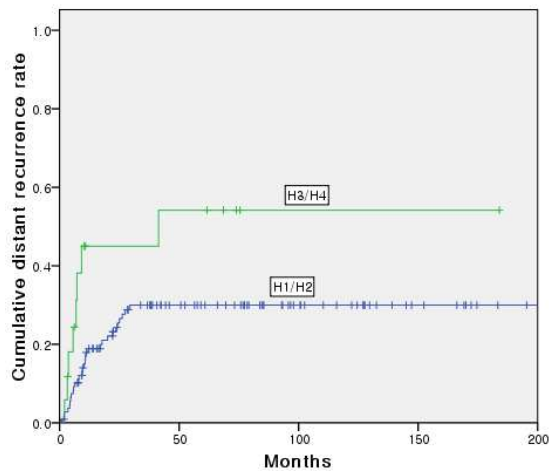


Fig. 7. Kaplan-Meier curves estimating cumulative distal recurrence rate stratified by Histologic grade (HR 2.465; 95% CI 1.126-5.397; $p=0.024$).

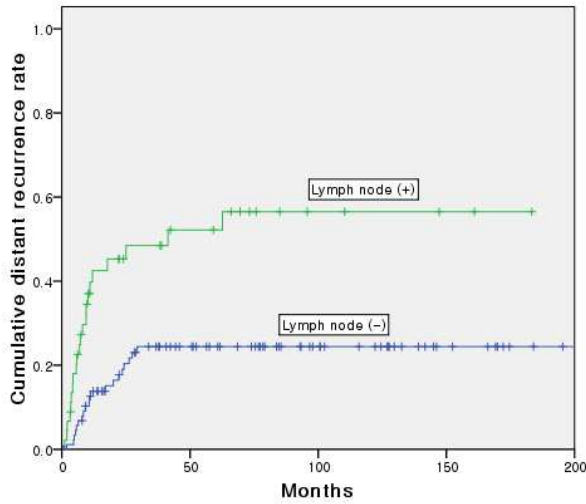


Fig. 8. Kaplan-Meier curves estimating cumulative distant recurrence rate stratified by lymph node (HR 2.987; 95% CI 1.626–5.489; $p=0.000$).

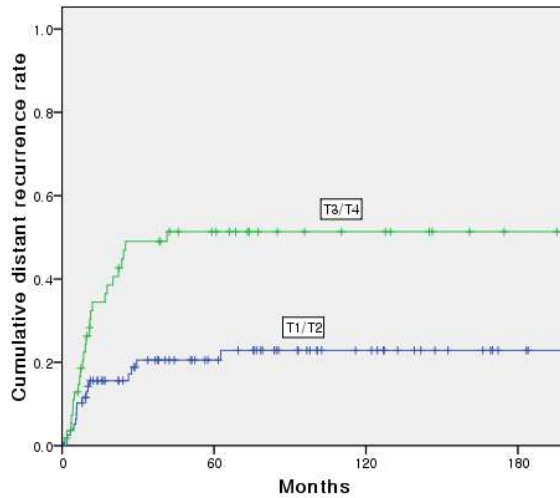


Fig. 9. Kaplan-Meier curves estimating cumulative distant recurrence rate stratified by T stage (HR 2.738; 95% CI 1.472–5.094; $p=0.001$).

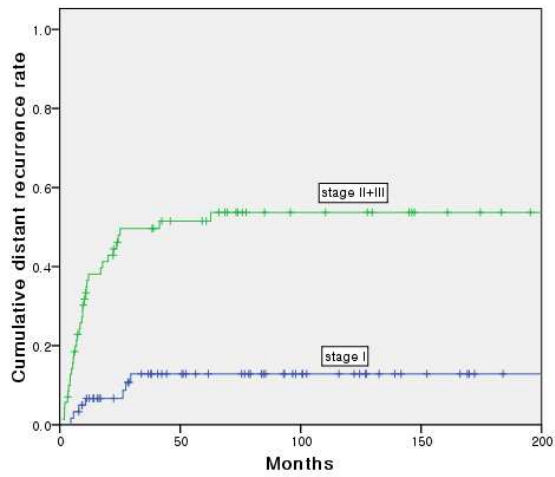


Fig. 10. Kaplan-Meier curves estimating cumulative distant recurrence rate stratified by TNM stage (HR 5.832; 95% CI 2.590-13.132; $p=0.000$).

Table 7. Univariate analysis of distant recurrence: outcomes by risk factor stratification

Factor	Patients	Distant recurrence (%)			p-value
		2y	5y	HR	
Age ¹				1.0	0.165
Size				1.3	0.047
Sex					0.163
Male	74	26.3	28.2 ²	1.0	
Female	58	33.1	44.5	1.5	
HG ³					0.024
1/2	107	25.3	34.4	1.0	
3/4	17	49.2	54.2 ⁴	2.5	
LN ⁵					0.000
Negative	87	20.1	29.1	1.0	
positive	45	48.0	55.9	3.0	
Ulceration					0.389
Non-ulcer	86	25.9	31.9	1.0	
Ulcer	39	32.9	41.8	1.3	
T stage					0.001
T1/T2	77	17.3	23.0	1.0	
T3/T4	55	46.1	54.1	2.7	
TNM stage					0.000
I	61	8.4	12.9 ⁶	1.0	
II + III ⁷	71	47.3	53.4	5.8	

¹ Age at diagnosis

² 마지막 재발이 41.4개월, 당시 누적 발생율을 표기

³ Histologic grade

⁴ 마지막 재발이 41.4개월, 당시 누적 발생율을 표기

⁵ Lymph node

⁶ 마지막 재발이 29.5개월, 당시 누적 발생율을 표기

⁷ stage III에 해당하는 환자가 3명으로 적어 stage II + III군과 stage I 군을 비교함

나. 원격재발에 영향을 미치는 인자에 대한 다변량 분석

단변량 분석에서 의미 있는 인자들을 대상으로 다변량 분석을 시행한 결과 TNM stage II/III 군이 TNM Stage I 군에 비해 원격 재발의 가능성이 높은 것을 알 수 있었다(Table 8).

Table 8. Multivariate analysis of distant recurrence: outcomes by risk factor stratification

Factor	Distant recurrence	
	HR	P value
Size	1.0	0.843
T3/T4 classification	0.8	0.546
Positive lymph node	1.4	0.423
Stage II/III	5.2	0.015
Poor histologic grade	1.8	0.149

5. 치료군에 따른 생존기간의 차이

가. 치료군에 따른 위험인자의 분포

지금까지 단변량 분석에서 생존기간, 국소전이 또는 원격전이의 위험인자로 밝혀진 T병기(3/4), TNM병기(stage II/III), 불량한 조직학적 등급, 림프절 전이 등 네 가지 인자 모두가 수술 후 보조항암요법을 시행 받은 환자군에서 빈도가 높음을 확인 할 수 있었다(Table 9,10).

Table 9. Distribution of adverse risk factors between treatment groups

Factor	Treatment group		P value
	Surgery only	Adjuvant therapy	
T3/T4	40(36.7%)	15(65.2%)	0.019
Stage II/III	50(45.9%)	21(91.3%)	0.000
Poor histologic grade	11(10.7%)	6(28.6%)	0.041
Positive lymph node	28(25.7%)	17(73.9%)	0.000

Table 10. Distribution of adverse risk factors between adjuvant therapy modality

Factor	Treatment group			P value
	Surgery only	Adjuvant CTx	Adjuvant CCRTx	
T3/T4	39(36.4%)	9(56.2%)	7(77.8%)	0.020
Stage II/III	49(45.8%)	14(87.5%)	8(88.9%)	0.000
HG3/4	11(10.7%)	3(20.0%)	3(37.5%)	0.070
Positive LN	28(25.7%)	12(75.0%)	5(55.6%)	0.000

나. 고위험군에서 치료군에 따른 생존기간의 차이

고위험군에서 보조항암요법이 생존기간에 미치는 영향에 대해서 연구한 결과, 수술군과 보조항암요법군 사이에 통계학적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 11,12).

Table 11. Effect of adjuvant therapy on overall survival, stratified by negative prognostic categories

Factor	Hazard ratio		P value
	Surgery only	Adjuvant therapy	
T3/T4	1.0	1.7	0.197
Stage II/III	1.0	1.7	0.134
Positive lymph node	1.0	0.7	0.421

Table 12. Effect of adjuvant therapy modality on overall survival, stratified by negative prognostic categories

Factor	Hazard ratio			P value
	Surgery only	Adjuvant CTx ¹	Adjuvant CCRTx ²	
T3/T4	1.0	1.2	1.8	0.732/0.269
Stage II/III	1.0	1.2	2.2	0.620/0.115
Positive LN	1.0	0.5	1.7	0.204/0.418

¹ Chemotherapy

² Concurrent chemoradiotherapy

6. 치료군에 따른 재발율의 차이

가. 고위험군에서 치료군에 따른 국소재발율의 차이

고위험군에서 수술 후 보조항암요법이 국소재발에 미치는 영향에 대해서 조사한 결과, 수술군과 보조항암요법군 사이에 통계학적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 13,14).

Table 13. Effect of adjuvant therapy on local recurrence, stratified by negative prognostic categories

Factor	Hazard ratio		P value
	Surgery only	Adjuvant therapy	
T3/T4	1.0	0.9	0.841
Stage II/III	1.0	0.5	0.398
Positive lymph node	1.0	0.2	0.128

Table 14. Effect of adjuvant therapy modality on local recurrence, stratified by negative prognostic categories

Factor	Hazard ratio			P value
	Surgery only	Adjuvant CTx ¹	Adjuvant CCRTx ²	
T3/T4	1.0	0.6	0.8	0.652/0.876
Stage II/III	1.0	0.4	0.5	0.394/0.559
Positive LN	1.0	0.3	0.0	0.247/0.984

¹ Chemotherapy

² Concurrent chemoradiotherapy

나. 고위험군에서 치료군에 따른 원격재발율의 차이

고위험군에서 수술 후 보조항암요법이 원격재발에 미치는 영향에 대해서 조사한 결과, 수술군과 보조항암요법군 사이에 통계학적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 13,14).

Table 15. Effect of adjuvant therapy on distant recurrence, stratified by negative prognostic categories

Factor	Hazard ratio		P value
	Surgery only	Adjuvant therapy	
T3/T4	1.0	2.2	0.054
Stage II/III	1.0	1.8	0.104
Positive lymph node	1.0	1.1	0.810

Table 16. Effect of adjuvant therapy modality on distant recurrence, stratified by negative prognostic categories

Factor	Hazard ratio			P value
	Surgery only	Adjuvant CTx ¹	Adjuvant CCRTx ²	
T3/T4	1.0	2.2	1.4	0.090/0.585
Stage II/III	1.0	2.0	1.0	0.071/0.957
Positive LN	1.0	1.4	0.5	0.505/0.489

¹ Chemotherapy

² Concurrent chemoradiotherapy

IV. 고찰

바터팽대부암은 근치적 절제술 후 5년 생존율이 30~60%으로 알려져 있는데^{7-10, 15}, 이는 담도 폐쇄에 의한 증상이 병의 경과 중 초기에 관찰되고, 이로 인해 조기 진단이 가능하기 때문이다. 이렇듯 주변의 혈관 구조로의 침범이 일어나기 전에 담도 폐쇄와 관련된 증상이 나타나 초기에 발견되는 경우가 많고, 이로 인해 진단 당시 수술 가능한 경우도 많다고 알려져 있다⁶. 하지만 진단 당시 국소 림프절 전이가 발견된 경우 5년 생존율은 20% 내외로 급격히 감소하는 것으로 보고되고 있다^{5, 16}. 또한 이러한 고위험군에서의 근치적 절제술 후 보조항암요법에 대한 치료법이 확립되어 있지 않은 상태이다.

다른 췌담도계암 중 췌장암의 경우에는 근치적 절제술 후에 보조동시화학방사선요법이 국소재발을 줄이지 못했고, 생존기간 또한 증가시키지 못한데 비해, 보조항암화학요법이 생존기간 증가에 기여한다는 사실이 입증되었다^{12, 13}는 점에 착안하여 바터팽대부암에서 보조항암화학요법을 포함한 보조항암요법의 치료효과에 대해 알아보고자 하였다.

지금까지 알려진 바터팽대부암의 예후 인자로서 TNM병기, 국소 림프절 전이, 신경주위 침범, 혈관 침범, 조직학적 등급 등이 알려져 왔다^{4, 6, 15, 17-21}. 이번 연구에서는 국소 림프절 전이가

생존기간에 영향을 미치는 독립적인 예후 인자임이 밝혀졌다(HR 2.523, $p=0.0021$). 다변량 분석 결과 국소재발을 예측할 수 있는 독립적인 예후 인자는 찾지 못하였고, 원격재발의 경우 TNM병기, 특히 stage I에 비해 stage II/III에서 누적재발율의 증가를 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 기존연구와 크게 다르지 않았다.

단변량 분석과 다변량 분석을 통하여 예후 인자로 확인된 불량한 조직학적 등급, T병기(3/4), TNM병기(stage II/III), 국소 림프절 전이 등의 인자들에 대한 치료군간 분포를 살펴본 결과 네 가지 위험인자 모두가 수술군에 비해 보조항암요법군에서 의미 있게 높은 빈도를 나타냈었다. 보조항암요법군의 생존기간이 수술군의 생존기간과 비교하여 오히려 낮았던 이유가 바로 이러한 위험 인자의 불균등한 분포에서 기인하는 것으로 생각된다.

바터팬대부암에서는 근치적 절제술 후 보조항암요법에 대한 대규모 전향적 연구가 이루어져 있지 않은 상태로 현재까지 근치적 절제술만이 유일하게 생존기간을 증가시킬 수 있는 치료 방법으로 생각 되고 있다. 대신 바터팬대부암에서 근치적 절제술 후 보조항암요법의 효과에 대해서는 몇몇 후향적 연구들이 있어왔다. 전체 39 명의 환자를 대상으로 행해진 연구 결과 위험인자 유무에 상관없이 모든 환자를 대상으로 분석하였을 때는 보조동시화학방사선요법이 생존기간에 영향을 주지 못하지만, 채장침범(T3), 국소 림프절 전이(N1)의 위험 인자를 갖는

고위험군을 대상으로 하였을 때에는 보조동시화학방사선요법이 생존 기간을 증가시켰다고 보고하였다²². 또한 비교적 대규모 환자군(n=125)을 대상으로 한 최근의 후향적 연구에서도 비슷한 결과를 보였는데, 고위험군으로 분류된 국소 림프절 전이 환자군에서 수술 후 보조동시화학방사선요법이 생존기간을 증가시켰다는 보고가 있었다⁶. 1990년 5월부터 2006년 1월까지 근치적 절제술을 시행 받은 바터팬대부암 96명을 대상으로 한 또 다른 후향적 연구에서는, 이 중 고위험군으로 밝혀진 T3/T4 환자군에서 보조동시화학방사선요법이 생존기간을 증가시킨다는 보고를 하였다¹⁷. 지금까지 살펴본 몇몇 후향적 연구에서는 고위험군에서 보조동시화학방사선요법이 생존기간을 늘리거나 재발율을 낮추는데 기여한다는 증거들을 제시하였다. 반대로 보조항암요법이 생존기간을 늘리는 데에 도움이 되지 않는다는 연구 결과도 있었다. 41명을 대상으로 한 후향적 연구에서 체장침범, 불량한 분화도, 국소 림프절 침범을 보이는 고위험군에서 근치적 절제술 후 보조방사선치료가 국소재발을 줄이기는 하지만 생존기간의 향상에는 기여하지 못한다는 결과를 보였다²³. 하지만 앞서 말한 바와 같이 이러한 연구들이 모두 전향적 대조군 연구가 아니었고, 대상 환자수가 적었다는 것을 고려할 때 추가적인 연구가 필요한 상황이다. 본 연구에서는 결과에서 이미 언급했듯이 고위험군에서 보조동시항암방사선요법, 보조항암화학요법이

생존기간의 향상에 기여하지 못하였다. 또한 보조항암요법이 국소재발이나 원격재발을 감소시키는 데에도 기여하지 못한다는 생존기간을 증가 시킬 수 있는 유일한 치료법으로 생각된다.

최근에는 Erlotinib[®] 과 같은 molecular targeted agent 가 담도암 환자와 췌장암 환자에서 생존기간을 연장시켰다고 보고되는 등 췌대부주위암에서 항암화학치료는 그 약제가 다양해지고 있다²⁴.²⁵ 바터췌대부암에서도 이러한 molecular targeted agent 를 이용한 보조항암요법의 시도가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

다만 본 연구가 전향적 대조군 연구가 아니었기 때문에 근처적 절제술을 시행 받은 바터췌대부암 환자에 있어서 수술 후 보조항암요법이 생존기간을 증가시키거나 재발율을 감소시키는 데에 기여하지 못한다고 단정 할 수는 없을 것으로 생각된다. 또한 어떤 환자에 대해서 보조항암요법을 시행할 지에 대한 의사의 판단이 국소 림프절 전이 여부나 TNM 병기와 같은 객관적 기준 뿐만 아니라 수행능력(Performance status)이나 체중감소 등 주관적 기준에 의해서도 행해졌을 개연성이 있으며, 이러한 편견(bias)은 후향적 연구라는 한계 때문에 교정할 수 없는 변수였고, 이러한 이유로 고위험군 환자에서 보조항암요법이 생존기간을 향상 시키지 못했다는 결론이 잘못된 연관관계에 의한 것일 가능성이 있다. 이번 연구에서는 보조동시항암방사선요법군과 보조항암화학요법군에서 항암제 조합이 통일되지 않았고, 각각의 치료군의 환자들에서

위험인자의 분포가 달라 이후 통계 결과에 영향을 미쳤을 것으로
생각된다.

결론적으로 바터팽대부암 환자에서 근치적 절제술 후 나쁜
예후를 예측하게 하는 위험인자는 국소 림프절 전이였고, 이러한
위험인자를 갖는 고위험군 환자에서 근치적 절제술 후
보조항암요법은 생존기간을 증가시키는 데 기여하는 것을 증명하지
못하였다. 추후 전향적 대조군 연구를 통하여 바터팽대부암에서
근치적 절제술 후 보조항암요법의 역할에 대한 전향적 연구가
이루어 져야 할 것으로 생각된다.

V. 결론

1987년 1월부터 2007년 8월까지 연세대학교 세브란스 병원에서 바터팽대부암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 수술 후 생존기간, 국소재발, 원격재발 등의 예후를 예측할 수 있는 수술 전 인자들을 조사하고, 불량한 예후를 예측하게 하는 위험 인자를 갖는 고위험군에서 근치적 절제술 후 보조항암요법이 생존기간과 재발율에 미치는 영향을 조사하였고, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수술 전 국소 림프절 전이가 의미 있는 위험 인자임이 밝혀졌고(HR 2.8, $p=0.015$), 원격 재발의 경우 TNM병기 II/III에서 누적 원격재발율의 증가를 관찰할 수 있었다(HR 5.3, $p=0.016$).

2. 고위험군에서의 누적 국소재발율, 누적 원격재발율을 분석한 결과, 치료군(수술군, 보조항암화학요법군, 보조동시화학방사선요법군)간 누적 국소재발율과 누적 원격재발율에서 차이는 없었다. 고위험군에서의 생존기간을 분석한 결과, 치료군(수술군, 보조항암화학요법군, 보조동시화학방사선요법군)간 생존기간에는 차이가 없었다

이상의 결과를 토대로 바터팽대부암 환자에서 근치적 절제술

후 나쁜 예후를 예측하게 하는 위험인자는 수술 전 국소 림프절 전이이며, 고위험군 환자에서 근치적 절제술 후 보조항암요법은 생존기간을 증가시키는 데 기여하는 것을 증명하지 못하였다. 추후 바터팡대부암 환자 중 고위험군에 해당되는 환자에서 근치적 절제술 후 보조항암요법의 역할에 대한 전향적 대조군 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Balachandran P, Sikora SS, Kapoor S, Krishnani N, Kumar A, Saxena R, et al. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer. *Pancreas* 2006;32(4):390-5.
2. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Annals of surgery* 1997;226(3):248-57; discussion 57.
3. Bouvet M, Gamagami RA, Gilpin EA, Romeo O, Sasson A, Easter DW, et al. Factors influencing survival after resection for periampullary neoplasms. *The American journal of surgery* 2000;180(1):13-7.
4. Bucher P, Chassot G, Durmishi Y, Ris F, Morel P. Long-term results of surgical treatment of Vater's ampulla neoplasms. *Hepato-gastroenterology* 2007;54(76):1239-42.
5. Park JS, Yoon DS, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Chi HS, et al. Factors influencing recurrence after curative resection for ampulla of Vater carcinoma. *Journal of surgical oncology* 2007;95(4):286-90.

6. Bhatia S, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Krishnan S. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo Clinic experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;66(2):514-9.
7. Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, Sohn TA, Hruban RH, Lillemoe KD, et al. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Annals of surgery* 1997;225(5):590-9; discussion 9.
8. de Castro SM, Kuhlmann KF, van Heek NT, Busch OR, Offerhaus GJ, van Gulik TM, et al. Recurrent disease after microscopically radical (R0) resection of periampullary adenocarcinoma in patients without adjuvant therapy. *Journal of gastrointestinal surgery* 2004;8(7):775-84; discussion 84.
9. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD, Conlon KC, Brennan MF. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Annals of surgery* 1998;228(1):87-94.
10. Brown KM, Tompkins AJ, Yong S, Aranha GV, Shoup M. Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer. *Archives of surgery* 2005;140(6):529-32; discussion 32.
11. Chiche L, Alkofer B, Parienti JJ, Rouleau V, Salamé E,

Samama G, et al. Usefulness of follow-up after pancreatoduodenectomy for carcinoma of the ampulla of Vater. *HPB* 2007;9(2):140-5.

12. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, The 2004;350(12):1200-10.

13. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Annals of surgery* 1999;230(6):776-82; discussion 82.

14. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(3):267-77.

15. Woo SM, Ryu JK, Lee SH, Yoo JW, Park JK, Kim YT, et al. Recurrence and prognostic factors of ampullary carcinoma after radical resection: comparison with distal extrahepatic

cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 2007;14(11):3195-201.

16. Monson JR, Donohue JH, McEntee GP, McIlrath DC, van Heerden JA, Shorter RG, et al. Radical resection for carcinoma of the ampulla of Vater. *Archives of surgery* 1991;126(3):353-7.

17. Krishnan S, Rana V, Evans DB, Varadhachary G, Das P, Bhatia S, et al. Role of adjuvant chemoradiation therapy in adenocarcinomas of the ampulla of vater. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;70(3):735-43.

18. Barauskas G, Gulbinas A, Pundzius J. Results of surgical treatment of carcinoma of papilla of Vater. *Medicina* 2007;43(6):455-62.

19. Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, et al. A proposal of an appropriate surgical approach for cancer of the ampulla of Vater: retrospective analysis of 73 resected cases. *Hepato-gastroenterology* 2007;54(73):10-4.

20. Qiao QL, Zhao YG, Ye ML, Yang YM, Zhao JX, Huang YT, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World journal of surgery* 2007;31(1):137-43; discussion 44.

21. Sessa F, Furlan D, Zampatti C, Carnevali I, Franzi F,

Capella C. Prognostic factors for ampullary adenocarcinomas: tumor stage, tumor histology, tumor location, immunohistochemistry and microsatellite instability. *Virchows Archiv* 2007;451(3):649-57.

22. Lee JH, Whittington R, Williams NN, Berry MF, Vaughn DJ, Haller DG, et al. Outcome of pancreaticoduodenectomy and impact of adjuvant therapy for ampullary carcinomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2000;47(4):945-53.

23. Willett CG, Warshaw AL, Convery K, Compton CC. Patterns of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1993;176(1):33-8.

24. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *Journal of clinical oncology* 2006;24(19):3069-74.

25. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology* 2007;25(15):1960-6.

<Abstract>

**Risk factors in patients with ampulla of Vater cancer
after curative resection**

Moon Jae Chung

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor **Seung Woo Park**)

Objectives: Among periampullary cancer, ampulla of Vater cancer makes up about 6–20%, and has better prognosis and is more likely to be resectable than pancreatic cancer or CBD cancer. In pancreatic cancer, curative resection and adjuvant chemotherapy has been proved to increase overall survival by prospective controlled studies, but such has not been proved for ampulla of Vater cancer for adjuvant chemotherapy or adjuvant

concurrent chemoradiotherapy after curative resection.

Methods: This study aimed to analyze patients who were diagnosed with ampulla of Vater cancer and received curative resection at Yonsei University Medical Center from January 1987 to August 2007. Total of 132 patients was included for analysis. Average follow-up period were 63.2 months. The patients' data were analyzed for pre-surgical factors predicting prognosis such as overall survival after surgery, local recurrence, and distant recurrence, and in high risk groups with risk factors, the role of post operative adjuvant therapy on overall survival and recurrence rate.

Results: Median overall survival were 43.1months(range; 3-237months), and 2 and 5 year survival rate were 79.7%, 60.4% each. Local lymph node metastasis before surgery was significantly meaningful prognostic factor(HR 2.8, $p=0.015$), and in case of distant recurrence, TNM stage II/III showed increased cumulative recurrence rate(HR 5.3, $p=0.016$). Overall survival was analyzed in high risk group, and there were no significant differences of overall survival among treatment groups(surgery only, adjuvant chemotherapy, and adjuvant concurrent chemoradiotherapy).

Conclusions: In this study, poor prognostic factor in patients who underwent curative resection in ampulla of Vater cancer was local lymph node metastasis before surgery, and adjuvant therapy after curative resection in high risk patients might not improve overall survival.

Key Words : Ampulla of Vater cancer, curative resection, prognostic factor, adjuvant chemotherapy, adjuvant concurrent chemoradiotherapy, overall survival, local recurrence, distant recurrence